

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, № 3

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, № 3



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
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. Տավարկիլաձե (Ռուսաստան), Ռ. Գ. Օգանով (Ռուսաստան)

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

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян, А.В. Азнаурян,
В.П. Акопян, Ю.Т.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.

Обзоры

УДК 611.71, 615.84

Визуализация мечевидного отростка грудины, как забытой анатомической структуры, в исследованиях на современном этапе**Н.А.Гзоян, А.К. Казарян**

*ЕГМУ им.М. Гераци, УБК “Мурацан”
0075, Ереван, ул. Мурацана, 114,
Медицинский научный центр “Аспера Скан”
0805, Ереван, Аргаванд*

Ключевые слова: мечевидный отросток грудины (МОГ), мультиспиральная компьютерная томография, ксифоидальгия, гиперчувствительный мечевидный отросток, синдром мечевидного отростка

Грудина – костное образование, состоящее из трех частей: рукоятки, тела и мечевидного отростка (МО). Она является своеобразным «щитом» для органов средостения, защищая их от возможных физических воздействий. МОГ – третья самая малая часть грудины, находящаяся в ее нижней части, представляет собой тонкую удлиненную кость, которая имеет много вариаций [55, 57]. Анатомические вариации – отклонения в строении организма от общесложившихся анатомических норм в данном научно-историческом периоде. Так, Н.А. Огнерубов и др. утверждают, что большинство из них не являются патологическими для организма-носителя и порой даже не ощущаются им, но существуют и такие вариации, которые, несмотря на собственную незаметность и кажущуюся безопасность, могут вызывать фатальные состояния. Одним из таких вариантов являются грудинные, морфологическими формами которых являются расщепления и отверстия. В процессе эмбриогенеза грудина образуется в конце 2-го месяца путем слияния правой и левой мезенхимальных полосок, расположенных на вентральных концах левых и правых ребер, а МО окостеневает из 1 ядра на 6–20-м году жизни, срастаясь с грудиной к 30 годам. Стернальные отверстия представляют собой врожденные округлые или овальные дефекты средней линии грудины.

В следующей работе тех же авторов приведены результаты топографо-анатомического исследования 24 костей грудины и спиральной

компьютерной томографии (СКТ) грудной клетки 87 пациентов. При этом отверстия в теле грудины выявлены в 2 случаях, а при СКТ – у 10 пациентов (11,5 %). Полное окостенение грудино-мечевидного сочленения было обнаружено в 40 случаях (36%). Было констатировано, что прижизненное выявление аномалий грудины с помощью СКТ является профилактической мерой фатальных осложнений при выполнении стеральной пункции и акупунктуры. Наличие врожденных аномалий грудины (отверстия, оссификация грудино-мечевидного сочленения) может применяться с целью идентификации личности по костным останкам, в частности при установлении минимального возраста. Наличие прижизненных рентгенограмм играет важную роль при проведении судебно-медицинского исследования [6].

В работе, проведенной на кафедре анатомии Университета Макерере, Уганда, из 85 исследованных экземпляров взрослых человеческих грудин только 21 (24,7%) имела МОГ [30]. Наиболее частыми аномалиями грудины были бифидообразный МО – 42,9% (9/21) и отверстие в грудице – 12,9% (11/85). Было констатировано, что анатомические изменения угла грудины и аномалии грудины являются уникальными проявлениями, имеющими большое клиническое значение.

В другой работе, проведенной на кафедре радиологии Медицинского университета Фатих в Анкаре, было произведено компьютерно-томографическое (КТ) исследование 500 пациентов и констатировано, что значительные индивидуальные особенности были обнаружены в МОГ. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) облегчают обнаружение изменений МО, а также всей грудной клетки [9].

В ретроспективном исследовании КТ данных грудной клетки 920 пациентов старше 18 лет, поступивших в амбулаторию торакальной хирургии по различным причинам, обследованных с января 2018г. по январь 2019г., было выявлено, что распространенность отверстия в грудице составляет 8,44%. Грудинное отверстие локализовалось в теле у 66,2% больных, тогда как в мечевидном – у 33,8%. И установлено, что грудинное отверстие – более распространенный дефект, чем считалось, и его следует иметь в виду в клинической практике, чтобы предотвратить осложнения [41].

Аналогичные результаты констатированы в ходе рутинного учебного исследования на кафедре анатомии медицинской школы университета Александрополиса, Греция. Вариации в анатомии скелета создают трудности для врачей в эффективной практике [33]. Грудинные отверстия представляют собой порок развития, возникающий в результате неполного сращения грудинных половин по средней линии в течение эмбриональной жизни. Отверстие в грудице представляет риск спонтанного пневмоторакса, повреждения сосудов или тампонады перикарда во время биопсии грудины или акупунктурных процедур и может стать причиной осложнений в

процессе стернотомии. Также может иметь место рентгенологическое неверное истолкование отверстия как остеолитического поражения [22,24]. Вариант мечевидной морфологии, такой как расщепление, может быть ошибочно принят за перелом во время визуализации или даже за эпигастральную массу. Расщепленный МО часто сочетается с отверстием в груди [50].

Обзор вышеуказанных литературных источников по интересующей теме позволил констатировать тот факт, что самостоятельных исследований, конкретно направленных на визуализацию и выявление патологии зоны МОГ, в медицинской литературе мало. Изменения МО рассматриваются вскользь при исследовании грудины как целого и несут неполноценный характер.

Корейскими учеными был исследован 41 трупный МОГ и 902 пациента – методом МСКТ на кафедре анатомии Национального медицинского университета Чобунк и выявлено, что человеческий МО морфологически разнообразен. МОГ заостренной формы выявлен в 422 случаях (44,75%), овальной формы – в 387 случаях (41,04%) и виллообразной формы – в 134 случаях (14,21%). Вентрально направленный МО выявлен в 217 случаях (23,01%), дорсально отклоненный – в 191 случае (20,25%), S-образной формы (в верхний отдел – вентрально, нижний – дорсально) в 21 случае (2,23%) и крючкообразный – у 14 с вентрально отклоненным МОГ пациентов и у 19 – с дорсально отклоненным МОГ. Отверстие в МОГ было обнаружено в 544 случаях (57,69%). L-образное (большое отверстие диаметром более 5 мм) выявлено в 302 случаях (55,51%), S-образное (небольшое отверстие диаметром не более 5 мм) – в 155 случаях (28,49%), образец LS (смесь большого и малого отверстий) – в 37 случаях (6,80%) и SS (два маленьких отверстия) – в 50 случаях (9,19%). Констатировано, что данные могут быть использованы для диагностики и хирургического лечения заболеваний, связанных с мечевидным отростком [54].

В статье Yamamoto et al. констатировано, что в разных ситуациях перекрытие нормальных анатомических структур, вариации, аномалии развития или приобретенные деформации органов могут имитировать опухоли или другие патологические состояния на рентгенограмме грудной клетки. Радиологи должны дифференцировать нормальную анатомическую структуру и вариации и ставить правильный диагноз. Корреляция рентгенографий грудной клетки методом трехмерной компьютерной томографии значительно улучшает понимание рентгеноанатомии сложных и перекрывающихся структур [55].

У 1000 испытуемых частоты основных вариаций и аномалий МОГ были следующими: полный стерноксифоидальный синостоз – в 30,3%, ксифоидальное отверстие было замечено в 27,4% и наиболее распространенным типом было одиночное отверстие [26]. МОГ главным образом

заканчивался как единое целое, то есть без расщепления нижнего края (71%). Раздвоение края МОГ наблюдалось у 27,2%. Псевдорасщепление и псевдоотверстие на стерноксифоидальном переходе были обнаружены у 3,3% и у 3,6% пациентов соответственно.

В исследовании, проведенном индийскими учеными, выявлено, что край МОГ классифицируется как одиночный, раздвоенный и в виде трезубца. Наиболее распространенным окончанием МОГ является одиночное. Визуализировано несколько случаев удлиненного МО – более 4 см, из которых один случай обратной “S” формы, у другого исследуемого мечевидный отросток был отклонен в сторону, напоминая полулунную, или “C” форму. Констатируется, что вариации МОГ обычно не имеют клинического значения, однако обзор литературы показывает, что удлиненный и вентрально искривленный МО может быть ошибочно принят за эпигастральную массу и вызывать боль [14].

В статье Cudi Tencer et al. представлен случай 22-летнего молодого человека, описываемый как врожденная деформация грудной стенки – нижняя расщелина грудины, которая встречается редко, что связано с изменениями грудины и ребер [17]. Но в большинстве научных работ вышеуказанная анатомическая структура описывается как бифидообразный МОГ.

В вышеперечисленных многочисленных научных работах нет достаточно четких определений нормы во всем многообразии, аномалий развития и патологических изменений интересующей зоны МОГ.

Ведущим клиническим проявлением аномалий и патологических изменений интересующей нас зоны является синдром МОГ, или ксифоидалгия (от лат. *xiphoides* – мечевидный, *algia* – боль), известный также, как «гиперчувствительный» МОГ, ксифодиния [53], характеризуется болью в области подгрудинного угла и болезненностью при пальпации, усиливающейся при обильном приеме пищи, сгибании, разгибании и вращении туловища. Боль при этом имеет четкую локализацию, может иррадиировать в другие области тела – горло, руки и голову [49]. Это тупая, ноющая, продолжающаяся длительный период времени боль, плохо поддающаяся обезболиванию. Болезненность над верхушкой МОГ в сочетании с выпячиванием МО с вентральным углом наклона $<160^\circ$ являются хорошими показаниями к хирургическому вмешательству [20].

Наиболее распространенной причиной боли в области МОГ является повреждение грудины. Это может включать удар по ребрам, грудины или верхней части живота. Во время просмотра КТ изображений оценивали локализацию перелома грудины (рукоятка, тело или МОГ) [36]. Мультипланарная реконструкция (MPR) грудной клетки после травмы повышает диагностическую точность переломов грудины вне зависимости от квалификации врача и вследствие этого приводит к правильному выбору метода лечения. Итак, предлагается КТ исследование грудной клетки с

MPR включить в протокол обязательных исследований для пациентов с травмой в отделении неотложной помощи.

Журнал «Occupational Medicine» сообщает о том, что тяжелая физическая работа в течение многих лет стала причиной множественных микротравм в МОГ и груди. Это привело к боли в центре передней грудной стенки, которую врачи ошибочно диагностировали как гастроэзофагеальный рефлюкс. Только когда пациента начали лечить от ксифоид синдрома, его жалобы прекратились [56].

Повреждение МО возникает при занятиях спортом или при травмах, полученных во время дорожно-транспортных происшествий. Они являются наиболее распространенными причинами боли в области МОГ. Другими причинами боли в нижней части грудной клетки являются стрессовые переломы, возникающие при падении на переднюю грудную стенку или спину, особенно у лиц, имеющих остеопороз [10].

Еще одна причина повреждения МО – сердечно-легочная реанимация (СЛР). Радиологические исследования показывают, что грудина ведет себя как шарнир во время закрытой кардиопульмональной реанимации. Верхний конец грудины относительно неподвижен у грудино-ключичного сустава, в то время как имеется относительно более мобильное состояние внизу – в проекции грудино-мечевидного сочленения [46]. Для проведения СЛР производящий её складывает руки прямо над МОГ и надавливает на грудную клетку. Компрессии, ориентированные на МОГ, могут повысить риск травм брюшной полости и даже вызвать кровоизлияние в печень, если МОГ сломан и смещен в брюшную полость [11, 19]. По сути, первоначальные рекомендации Кувенховена предусматривали направление компрессий на МОГ; однако последующее исследование показало, что после СЛР у детей выявляются повреждения печени, и было предложено центрировать сдавливание на более высокую точку грудины [52].

Следующей причиной повреждения МО является производимая стернотомия в кардиохирургии [25]. Поврежденный МО смещается вниз за счет подтягивания прямой мышцы живота. Механизм новообразования костной ткани в промежутке между смещенным МО и грудиной тот же, как при дистракционном остеогенезе, производимом в ортопедии. На боковых рентгенограммах и на объёмной реконструкции (VRT и MPR изображениях) МСКТ было выявлено удлинение и протрузия МОГ, приводящая к ксифоидальгии.

Увеличение массы тела и напряженная физическая работа могут привести к смещению и повреждению МОГ [18]. В статье описывается случай пациента с избыточным весом, который был занят тяжелым физическим трудом, лечился от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) из-за постоянной боли в груди. Тем не менее, после лечения ГЭРБ не было улучшения. Впоследствии было обнаружено давление на МОГ

избыточного жирового слоя, вызванного ожирением, что явилось причиной боли. Ранее произведенные рентгенограммы грудины до увеличения массы тела показали небольшое переднее смещение МОГ. Через три года после появления у пациента жалоб была получена вторая рентгенограмма грудины, которая показала прогрессию переднего смещения МОГ. Эта прогрессия, как полагали, обусловлена увеличением массы тела, вызывая переднее смещение в результате давления на МОГ паникулом, в данном случае предбрюшинной жировой клетчатки. Во втором случае была произведена МСКТ. На VRT и MPR изображениях был выявлен выступающий кпереди МОГ. В этих случаях хирургическое удаление МОГ решило проблему боли.

Воспаление грудины может распространяться также на МОГ и вызывать его воспаление, приводящее к боли в передней части грудной стенки.

В статье J. Harvey et al. описан случай развития остеомиелита МОГ после удаления зуба. Остеомиелит грудины может привести к бактериемии, хронической боли или потенциально деструктивному медиастиниту. Как и при остеомиелите других локализаций, магнитно-резонансная томография (МРТ) остается методом выбора при постановке диагноза. Для предоперационного планирования может потребоваться ряд методов визуализации, включая КТ. В консервативно управляемых случаях радионуклидные исследования позволяют оценить прогресс на фоне терапии антибиотиками [34].

Воспаление грудины и суставов грудной клетки может вызвать боль в МОГ. Синдром Титце также может приводить к болезненному отеку реберно-хрящевых соединений. Обычно можно дифференцировать боль, вызванную воспаленным МОГ, с сердечной болью, так как при пальпации области МОГ в первом случае будет чувствительной и болезненной [27,37].

Редко встречающееся специфическое поражение МОГ туберкулезной инфекцией описано в журнале "Polish Journal of Radiology" [48]. Туберкулез является бактериальной инфекцией, которая обычно поражает легкие и вызывает симптомы верхних дыхательных путей, такие как кашель и боль в груди. Туберкулез может поразить МОГ и вызывать боль и отек в нижней части грудины. На УЗИ, в данном случае, была выявлена гетерогенная эпигастральная масса (отек и утолщение мягких тканей) и повышение эхогенности с линейными гиперэхогенными компонентами, напоминающими костные фрагменты. Эти проявления предполагали хронический инфекционный остеомиелит МОГ. Боковая рентгенограмма грудной клетки продемонстрировала литическую деструкцию МОГ. Была рассмотрена туберкулезная этиология, и дальнейшая оценка с помощью МСКТ и МРТ выявила эрозивный остеомиелит МОГ с воспалением и отеком прилегающих мягких тканей. Ультразвуковая аспирация, полиме-

разная цепная реакция и амплифицированный ДНК-тест *Mycobacterium tuberculosis* подтвердили туберкулезную инфекцию.

Выраженный МОГ может имитировать опухоль брюшной стенки. В работе Rafailidis et al. описан случай УЗИ диагностики выступающего кпереди МОГ в виде безболезненной и твердой припухлости и пальпируемой массы в эпигастральной области. Увеличенный угол между мечевидным отростком и остальной частью грудины, как врожденная аномалия, можно визуализировать в любом возрасте. УЗИ ценно в точной характеристике повреждений брюшной стенки с точки зрения локализации, размера, эхо-структуры и васкуляризации. Таким образом, метод информативен для своевременного хирургического планирования и лечения [47].

Длинный, вентрально направленный МОГ, вызывающий припухлость в эпигастральной области, является вариацией формы и при некорректной диагностике приводит к необоснованному хирургическому вмешательству [39].

Некоторые пациенты отмечают повторяющиеся боли в МОГ из-за деформированного отростка [40]. Описаны три случая ксифодинии у пациентов с расположением края МО под кожей. Грудино-мечевидный угол составлял 105°, 135° и 120° у этих трех пациентов соответственно, по сравнению со средним значением $172 \pm 15^\circ$ у 60 человек без ксифодинии, исследованных методом МСКТ по другой причине. Выраженность МО вызвала дискомфорт и местное раздражение и была источником боли у всех трех пациентов. Эту аномалию следует регулярно искать у пациентов с жалобами на боли в области МО.

Примерно 95% врожденных аномалий грудной стенки относятся к деформациям грудной клетки, причем наиболее распространенным является *pectus excavatum*. Углубление передней грудной стенки приводит к образованию «воронкообразной грудной клетки». В то время как дефект включает в себя третий – седьмой костные хрящи или ребра, наиболее тяжелые виды деформаций встречаются в области мечевидного отростка [29]. Описан случай *pectus excavatum*, где хрящевое выпячивание «рог» из внутренней поверхности МОГ, соприкасающейся с сердцем и оказывающей давление на него, вызвало боль в груди, подобную стенокардической [21].

В стенке грудной клетки в грудине, ребрах и позвоночнике могут встречаться как злокачественные, так и доброкачественные опухоли [15]. Конечная дифференциальная диагностика также производится при проведении МСКТ.

К редким видам грыж специалисты относят грыжи МОГ. Возникновение грыж мечевидного отростка находится в связи с дефектами его развития – констатируется в руководстве «Хирургия грыж брюшной стенки», напечатанном более полувека назад. Наблюдается расщепление МОГ, образование в нем одного или нескольких отверстий различной ве-

личины. Отверстия в МОГ имеют обычно незначительную величину и плотные края. Через расщелины и отверстия МОГ могут выпячиваться предбрюшинные липомы. Истинные грыжи МОГ встречаются редко, поэтому наблюдение П. И. Тихова (1914) актуально и в настоящее время. Больной, 40 лет, поступил с жалобами на постоянные боли «желудочно-кишечного характера». В области МОГ имелось выпячивание величиной с грецкий орех. При операции в МОГ было обнаружено отверстие до 2 см в диаметре и выпячивание брюшины. В грыжевом мешке находились сальник и жировой придаток поперечно-ободочной кишки, приросшие к стенке мешка. Так как брюшина плотно приросла к краям отверстия, было произведено иссечение нижнего отдела МОГ, выделение грыжевого мешка, перевязка его и отсечение. Больной выписан в хорошем состоянии. Три наблюдения над грыжами МОГ описал С. С. Кузьмин (1930). Р. И. Житнюк и И. С. Шемякин в 1962 г. опубликовали два случая предбрюшинных жировиков, выходящих через отверстия в МОГ. Жалобы больных сводились к тупым, ноющим болям в подложечной области. Сочетание предбрюшинных жировиков белой линии и МОГ описал Т. Юсупов в 1962 г. [1].

В шести нижеуказанных статьях описываются грыжи передней грудной и брюшной стенок, визуализируемые УЗИ и КТ методами. Грыжи брюшной стенки – это распространенные хирургические патологии. Частота спонтанных грыж брюшной стенки составляет примерно 5% у населения в мире: 75% из них являются паховыми, 5% – феморальными, а остальные 20% включают в себя послеоперационные, пупочные и множество различных типов грыж. Эпигастральные грыжи возникают на белой линии живота между пупком и МОГ. Радиологи играют ключевую роль в оценке грыж брюшной стенки. УЗИ является первоначальным методом особенно в педиатрической практике. Однако лучшим предоперационным диагностическим тестом для оценки абдоминальных грыж и их осложнений является КТ. МСКТ позволяет выявить и точно диагностировать тип грыжи, ее содержание, расположение, размер и форму, а также дифференциацию от опухоли, лимфаденопатии, сосудистых заболеваний, абсцессов и гематом. Кроме того, КТ также полезна для оценки послеоперационных осложнений. Грыжи грудной стенки могут быть межреберными, грудинными или спинномозговыми по локализации. Описан случай расхождения краев грудины – редкое, но тяжелое осложнение кардиохирургии, которое может возникнуть у 0,2–5% пациентов после срединной стернотомии [8, 12, 16, 28, 42, 44]. Ни в одной из вышеуказанных новейших статей нет упоминания исследований, направленных на выявление, диагностику и описание грыжи МОГ.

При сравнительной оценке различных радиологических методов, используемых в визуализации МОГ, трехмерная КТ представляется наи-

более универсальной для оценки всего многообразия нормы и патологических состояний МОГ грудины [8, 9, 15, 26, 44, 49, 54].

При прямой рентгенографии изображение МОГ накладывается на тень средостения и четко не контурируется; в боковой проекции МОГ заслоняется тенью нижних ребер и при отсутствии его переднего наклона также не визуализируется; визуализация возможна только в косых проекциях, и то не во всех случаях. У молодых пациентов МОГ, являясь хрящевой структурой, на рентгенограмме может не визуализироваться [2, 7, 21, 23, 32, 55]. Рентгенодиагностика не всегда информативна при деформациях МОГ.

Сонографически возможно увидеть передний контур МОГ и судить о его вентральной направленности; можно визуализировать отверстие МОГ и травму – перелом [35, 38, 43], однако составить полное пространственное представление о форме отростка, его соотношении (по расстоянию и углу наклона) с телом грудины сложно; структуру костной ткани также оценить невозможно. С помощью ультразвукового исследования можно оценить гидрофильность мягких тканей в зоне интереса и выявить жидкостные формирования (абсцессы, кисты), поскольку жидкостная среда является оптимальной для прохождения ультразвуковых волн, а также липомы, подкожный панникулит и грыжи жировой ткани. Динамическое УЗИ является методом выбора в диагностике грыж и оценке размера, содержания и редуцируемости [12, 16].

При сцинтиграфии и даже при позитронно-эмиссионной томографии можно получить надежную информацию по неопластическому поражению МОГ, но судить о его анатомических особенностях невозможно [45]. В статье представлен случай 34-летнего мужчины с болью на уровне передней грудной стенки. Первоначально подозревалось поражение ребра или реберного хряща. Были проведены сцинтиграфия костей с использованием радиоактивного Tc99 медроната и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЭТ). Четко очерченная округлая область, лишенная радиоактивности, визуализирована на уровне грудины. Рассматривалась возможность остеолитического поражения или анатомической вариации, выполнены рентгенограммы и КТ пораженной области, которые подтверждали наличие крупного костного дефекта на уровне тела грудины. Знание о существовании таких анатомических вариантов важно для того, чтобы избежать ошибочного диагноза остеолитического процесса. О возможности наличия отверстия в грудиने должен быть информирован лечащий врач, поскольку инфильтрация, биопсия или иглоукалывание этой области могут привести к фатальным сердечным осложнениям.

Перспективным представляется выявление отека прилежащих к МОГ мягких тканей и определение воспалительного процесса в пределах синостоза с телом грудины с помощью МРТ [34, 51], которая в этом аспекте имеет преимущество перед КТ, но уступает по четкости изображения

костных структур; невозможно охватить короткий отрезок на МРТ без специальной катушки; метод не может быть скрининговым из-за длительности исследования; необходимо учитывать и дороговизну метода.

В исследовании, напечатанном в Американском журнале рентгенологии, методом МСКТ были обнаружены различные стерильные отклонения и аномалии и констатировано, что данный метод обеспечивает лучшую дифференциальную диагностику с патологическими состояниями [26].

Осведомленность о проявлениях МСКТ, знание МСКТ критериев, вариаций и аномалий грудины обеспечивают лучшую дифференциальную диагностику с патологическими состояниями [26, 31, 39, 41, 55]

Вышеизложенным объясняется однозначный выбор метода КТ с возможностью трехмерных реконструкций изображений для полноценной визуализации МОГ.

Заключение

Классическая анатомия человека является одним из важнейших столпов современной медицины. Как говорил создатель первого русского печатного труда по хирургии Е.О. Мухин: «Врач не анатом не только бесполезен, но и вреден». Несмотря на огромную историю, берущую свое начало с древних времен, анатомия человека является одной из сложнейших и обширнейших областей научного знания, в которой и до нынешних времен есть место открытию. Многие века великие исследователи пытались покорить ее тайны; кому-то это удавалось, кому-то везло менее, но каждый из них внес свою крупицу в эту великолепную пирамиду познания. Базис ее на современном этапе уже сформирован и устоялся, а вершина все еще подвержена изменениям и новым открытиям. Эта вершина и есть вариантная анатомия [4].

Изучив доступную медицинскую литературу [1-57] по визуализации мечевидного отростка грудины, мы пришли к выводу, что исследование вышеуказанной анатомической субстанции пока еще актуально, но данный вопрос недостаточно освещен и имеются существенные пробелы:

1. Нет достаточно четких определений нормы во всем многообразии, аномалий развития и патологических изменений интересующей анатомической субстанции.

2. В исследованиях рассмотрен не весь спектр патологических изменений МОГ, например, визуализация воспаления окружающих тканей, грыж отверстия МОГ.

3. Имеющиеся разработки не представлены в систематизированном виде, что дает возможность компьютеризировать данные и представить их в виде системы автоматического анализа результата КТ исследования.

4. Для популяции Армении практически отсутствуют исследования, посвященные частоте встречаемости нормы, вариаций, аномалий развития и диагностики патологических состояний зоны МОГ. Это является негативным фактором в изучении анатомической структуры и патологии данной зоны, что может, безусловно, повлечь за собой случаи осложнений вследствие неосведомленности врачей о наличии вышеуказанных изменений.

Поступила 09.07.20

Կրծոսկրի թրածն ելունի արտացոլումը՝ որպես մոռացված անատոմիական կառուցվածք, ուսումնասիրությունների ժամանակակից փուլում

Ն. Ա. Գզոյան, Ա. Կ. Ղազարյան

Ներկայացված է գրական ակնարկ՝ նվիրված կրծոսկրի թրածն ելունի արտացոլման հարցերին (ԿԹԵ), բացահայտելով նորմերը, տատանումները, զարգացման անոմալիաները և ախտաբանական վիճակների ախտորոշումը վերը նշված գոտում: Հետաքրքրող թեմայի շուրջ առկա գրական աղբյուրների ընդհանրացումը թույլ տվեց արձանագրել այն փաստը, որ գոտու արտացոլման և ախտաբանական փոփոխությունների բացահայտմանն ուղղված ինքնուրույն հետազոտությունները բժշկական գրականության մեջ սակավաթիվ են: ԿԹԵ-ի փոփոխությունները դիտարկվում են պատահական կրծոսկրի ամբողջական ուսումնասիրության ընթացքում և թերի են: Այս իմաստով հաճախ դուրս են մնում հետազոտողի ուշադրությունից և դիտարկվում որպես վերջինիս մի մասը պաթոլոգիական փոփոխությունների ուսումնասիրության ժամանակ:

Visualization of the Xiphoid Process of the Sternum as a Forgotten Anatomical Structure in Studies at the Present Stage

N.A. Gzoyan, A.K. Khazaryan

A literature review is given on the issues of visualization of the xiphoid process of the sternum (XPS) - identification of the norm, variations and abnormalities of development and diagnostics of pathological conditions of the above-mentioned zone. Summarizing the available literature sources on the topic of interest allowed us to state the fact that there are few independent studies specifically aimed at visualizing and identifying the pathology of the

xiphoid process zone in the medical literature. Changes of the xiphoid process are considered slightly when examining the sternum as a whole and are inferior (incomplete). In this sense, the XPS often falls out of the attention of the researcher and is considered as part of the sternum when studying pathological changes of the latter.

Литература

1. Воскресенский Н.В., Горелик С.Л. Хирургия грыж брюшной стенки, М., Медицина, 1965.
2. Лагунова И.Г. Рентгеноанатомия скелета, М., Медицина, 1981.
3. Огнерубов Н.А. Топографо-анатомическое обоснование стеральной пункции: профилактика фатальных осложнений. Вестник ТГУ, Тамбов, 2016, т.21, вып.6, с.2206-2210.
4. Огнерубов Н.А. Особенности анатомического строения реберно-мечевидных связок: описание случаев. Вестник ТГУ, Тамбов, 2017, т.22, вып.1.
5. Огнерубов Н.А., Житенев Д.В., Огнерубова М.А. Отверстия грудины. Вестник ТГУ, Тамбов, 2016, т.21, вып.6.
6. Огнерубов Н.А., Огнерубова М.А., Стегачев С.К. Аномалии грудины: судебно-медицинское значение. Вестник ТГУ, Тамбов, 2017, т.22, вып.1.
7. Салато О.В. Острая боль в грудной клетке на догоспитальном этапе. Тюменский медицинский журнал, 2008, 3, с.105-106.
8. Abhishek Chaturvedi, Prabhakar Rajiah, Alexender Croake, Sachin Saboo & Apeksha Chaturvedi Imaging of thoracic hernias: types and complications Insights into Imaging, volume 9, p.989–1005, 27 November, 2018.
9. Akin K., Kosehan D., Topcu A., Koktener A. Anatomic evaluation of the xiphoid process with 64-row multidetector computed tomography Skeletal Radiol., 2011,40:447–52 cc.
10. Al-Achraf Khorati, Ramyah Rajakulasingam, and Rakhee Shah, Sternal fractures and their management Journal of Emergencies, Trauma and Shock, 2013, Apr-Jun, 6(2): 113–116.
11. Broyles, R. The Location and Purpose of the Xiphoid Process, BrightHub., Updated: 11.29.2009.
12. Campos N. M. F., Aguiar A. I., Rodrigues C. T., Curvo-Semedo L., Donato P., Coimbra/PT. Dynamic ultrasound of abdominal wall hernias, ECR 2019, C-3464.
13. Chandy P. E., Mahajan M. D., Ruprela V., Murthy R., et al. Congenital anomalies of sternum: Pre and postnatal diagnosis, ECR, 2015, C-2614.
14. Chary Duraikannu, Olma V Noronha, Pushparajan Sundararajan, MDCT evaluation of sternal variations: Pictorial essay Indian Journal of Radiology and Imaging. Apr-Jun, 2016, 26(2):185-94.
15. Chest Wall Tumors, Health Encyclopedia, University of Rochester Medical Center (URMC).
16. Chong W. H., Chan C. X., Tsang J. P. K., M. K. E. Yuen; Hong Kong/HK, Approach to ultrasound evaluation of common abdominal wall pathology ESSR, 2016, P-0049.
17. Cudi Tuncer M., Ufuk aluchu M., Karabulut Ozlen, Ulku Refik, Savaş Hatipoglu R., Hasan Nazaroglu, The demonstration of the inferior sternal cleft using three-dimensional reconstruction, Romanian Journal of Morphology and Embryology, 2009, 50(3):513–516.
18. Dirk Pieter Hogerzeil, Klaas Albert Hartholt, and Mark Rem de Vries, Xiphoidectomy: A Surgical Intervention for an Underdocumented Disorder, Case Reports in Surgery, 2016, Nov 9.
19. Dixit1, R. Gullipallil, R. Sohi, P. M. Vos; St. John's, NL/CA, St. John's/CA, Vancouver/CA Radiologic Patterns of Hepatic Injuries following Cardiopulmonary Resuscitation ECR, 2016, C-0941.

20. Dorn P., Kuhn M.A., Schweizer B.A., Schmid R.A., Kocher G.J. Xiphoidectomy for Intractable Xiphodynia World journal of Surgery, November 2018, Volume 42, Issue 11, pp. 3646–3650.
21. Edward F. Skinner, Xiphoid horn in pectus excavatum Thorax, Nov, 1969, 24(6).
22. Eid S., Iwanaga J., Oskouian R.J., Loukas M., Tubbs R.S. Bifid xiphoid process: case report and review. Cureus, 2018, 10:e3153.
23. Ekim Gumeler, Erhan Akpinar, Orhan Macit Ariyurek, MDCT Evaluation of Sternal Development SRA, 2019, Mar. 41(3):281-286.
24. El-Busaid H., Kaisha W., Hassanali J., Hassan S., Ogeng'o J., Mandela P. Sternal foramina and variant xiphoid morphology in a Kenyan population. Folia Morphol., 2012, v. 71, p. 19-22.
25. Enomoto N., Tayama K., Kohno M., Otsuka H., Yokose S., Kosuga K. Postoperative elongation of the xiphoid process—report of a case Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2011,17:307–309.cc
26. Ensar Yekeler, Mehtap Tunaci, Atadan Tunaci, Memduh Dursun and Gulden Acunas Frequency of Sternal Variations and Anomalies Evaluated by MDCT American Journal of Roentgenology, April, 2006, Volume 186, Number 4.
27. Freeston J, Karim Z, Lindsay K, Gough A. Can early diagnosis and management of costochondritis reduce acute chest pain admissions? J Rheumatol, 2004, 31:2269.
28. Garcia-Villar C., Campos Arenas M. R., Mayo Ossorio M. Á., /ES, Abdominal hernias: What the surgeon needs to know ECR, 2018, C-1689.
29. Girish Sharma , Yvonne M. Carter, Pectus Excavatum, Apr. 2020.
30. Gonzaga Gonza Kirum, Ian Munabi, John Kukiriza, Gerald Tumusiime, Mesach Kange, Charles Ibingira, William Buwemb, Anatomical variations of the sternal angle and anomalies of adult human sterna from the Galloway osteological collection at Makerere University Anatomy Department Gonzaga Folia Morphologica, DOI:10.5603/FM.a 2017.0026.
31. Gossner J. Relationship of sternal foramina to vital structures of the chest: A computed tomographic study Anatomy Research International, v., 2013, Article A D 780193 study.17.
32. Gray H. Anatomy of the Human Body 1918; Philadelphia: Lea & Febiger, 2000, <http://www.bartleby.com/107/27.html> Accessed: 4/11/06.
33. Gregory Tsoucalas, Anastasios Vasilopoulos, Vasilios Thomaidis and Alik Fiska, A rare triple skeletal bone variation, including a median cleft of the posterior arch of the atlas, a sternal foramina and a bifid xiphoid process Department of Anatomy, School of Medicine, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece, Anatomy and Cell Biology., 2020, Mar; 53(1):111-113.
34. Harvey J., Hacking C.; QLD/AU Imaging findings in sternal osteomyelitis: a case report and review of the literature, 2017, ASM, R-0100.
35. Hendrich C., Finkewitz U., Berner W. Diagnostic value of ultrasonography and conventional radiography for the assessment of sternal fractures Injury, 1995, 26 (9): 601– 4.
36. D.-J. Im, S. Hahn; Wonju-si, Gangwon-do /KR. The Usefulness of Sagittal Reconstruction of Chest CT for Diagnosis of Sternal fracture after Trauma, ECR, 2012, C-1223.
37. Jelenko C. 3rd, Cowan G.S. Jr. Perichondritis (Tietze's syndrome) at the xiphisternal joint: a mimic of severe disease Journal of the American College of Emergency Physicians JACEP, 1977, Dec, 6 (12):536-42.
38. Jin W., Yang D.M., Kim H.C., Ryu K.N. Diagnostic values of sonography for assessment of sternal fractures compared with conventional radiography and bone scans J Ultrasound Med, 2006, 25 (10): 1263– 8; quiz 9–70.
39. Lee Y. H., Kang Y. G., Heo E. A., Sohn Y. J.; Iksan/ Abdominal wall mass: Evaluation with CT and USG ECR, 2009, C-425.
40. Maigne J.-Y., Vareli M., Rousset P., Cornelis P. Xiphodynia and prominence of the xyphoid process. Value of xyphosternal angle measurement: three case reports Joint Bone Spine, 2010, 77(5):474–476.

41. *Mustafa Kuzucuoglu, Ilkay Albayrak*, Topographic Evaluation of Sternal Foramen Patients With Thoracic Computed Tomography Surgical and Radiologic Anatomy, 2020 Apr, 42 (4):405-409.
42. *Muysoms F. E., Miserez M., Berrevoet F., Campanelli G., Champault G. G., Chelala E., Dietz U. A., Eker H. H., Nakadi I. El, Hauters P., Hidalgo Pascual M., Hoferlin A., Klinge U., Montgomery A., Simmermacher R. K. J., Simons M. P., Śmiałowski M., Sommeling C., Tollens T., Vierendeels T. & Kingsnorth A.*, Classification of primary and incisional abdominal wall hernias Hernia volume, 13, p. 407–414(2009).
43. *Nickson C. and Rippey J.*, Ultrasonography of sternal fractures, Australasian Journal of Ultrasound in Medicine, v. 4, p. 6–11, 2011.
44. *Pandian V. J., Nivetha V., Ramachandran R., Tamilselvan K.; Chennai, Tamil Nadu /IN, Chennai, Tamilnadu/IN, Chennai/IN, Pondicherry/IN* Clinical & Radiological spectrum of Abdominal Hernias ECR, 2020, C-09624.
45. *Philip P., Michel De M., Kristoff M., Michel O.* Sternal Foramen Simulating Osteolytic Lesion on Scintigraphy and SPET Imaging. Ann. Nucl. Med. Sci., 2002, v. 15 (4). p. 227-230.
46. *Pickard, A., Darby M., and Soar J.*, Radiological assessment of the adult chest: implications for chest compression Resuscitation, 2006, 71(3): p. 387-90.
47. *Rafailidis V., Rafailidis D., Delianidou A., Chrysogonidis I.*; Thessaloniki/GR Ultrasonographic investigation of anterior abdominal wall pathology in children, ECR, 2017, C-0071.
48. *Shabnam Bhandari Grover, Sumit Arora, Amit Kumar, Hemal Grover, Amit Katyan, and Deepthi Mohan Nair.* Caught by the Eye of Sound – Epigastric Swelling due to Xiphisternal Tuberculosis. Polish Journal of Radiology, 2017, 82: 41–45.
49. *Simpson, J.K. and Hawken, E.* Xiphodynia: A diagnostic conundrum. Chiropractic & Osteopathy. 15 September, 2007.
50. *Singh V.* In: Textbook of clinical embryology New Delhi: Elsevier Health Sciences; 2017.
51. *Standring S.* Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice London: Churchill Livingstone, 2008, p.1576.
52. *Thaler M.M. and Stobie G.H.*, An Improved Technique of External Cardiac Compression in Infants and Young Children American heart journal, 1964, 67: p. 844.
53. *Walberto Monteiro Neiva Eulálio Filho Daniel José Martins Barbosa Edilson Carvalho De Sousa Junior*, Xiphodynia: a rare cause of epigastric pain Intern Emerg Med., 2018, 01 5;13(1):127-128. Epub, 2017, Aug, 5.
54. *Xie Y.Z., Wang B.J., Yun J.S., Chung G.H., Ma Z.B., Li X.J. et al.* Morphology of the human xiphoid process: Dissection and radiography of cadavers and MDCT of patients Surg Radiol Anat., 2014, 36:209–17.
55. *Yamamoto S. Suzuki K. Toyoda M. et al.* Normal variations of bony components on plain chest radiographs: Approaching with multiplanar reconstructed computed tomography ECR, 2010, C-0970.
56. *Yapici Ugurlar O., Ugurlar M., Ozel A., Erturk S.M.* Xiphoid syndrome: An uncommon occupational disorder Occup Med (Lond), 2014, 64: 64–6.
57. *Yuan-Zhong Xie, Bao-jian Wang, Chang Ho Song*, Morphology of the human xiphoid process: dissection and radiography of cadavers and MDCT of patients Surgical and Radiologic Anatomy, 1 April, 2014.

ՀՏԴ 612.76; 612.75; 616.7

Ճարպակալում և ավելորդ քաշ: Դասակարգում: Ֆիզիկական բուժման և կանխարգելման ժամանակակից մեթոդները

Ք.Ա.Ներոգովա

*ՀՀ ԳԱԱ աղ. Օրբելու անվ. ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ,
0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22*

Բանալի բառեր. Ճարպակալում, ավելորդ քաշ, առողջություն

Համաձայն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության սահմանման՝ ավելորդ քաշը և ճարպակալումը անոմալ և առավելագույն ճարպային կուտակման ձևավորման արդյունք են, ինչը կարող է վնասել առողջությանը [2]:

Համաձայն բժշկագիտական գրականության՝ ճարպակալումը հիվանդությունների և ախտաբանական վիճակների խումբ է, որը բնորոշվում է ենթամաշկային բջջանքում և այլ հյուսվածքներում ու օրգաններում ավելորդ ճարպի կուտակմամբ, պայմանավորված մետաբոլիկ խանգարումներով և ուղեկցվող տարբեր օրգանների և համակարգերի ֆունկցիոնալ վիճակների փոփոխություններով [5,11,12]:

Ճարպակալումը և ավելորդ քաշը՝ համաձայն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության

Մեծահասակների ճարպակալման և ավելորդ քաշի ախտորոշման համար առավել հաճախ կիրառվող մեթոդը մարմնի զանգվածի ինդեքսն է (ՄՁԻ): Այդ ինդեքսը որոշվում է հետևյալ բանաձևով՝ $ՄՁԻ = կգ/մ^2$ (մարմնի քաշը՝ կիլոգրամներով, հարաբերությունը հասակի քառակուսու վրա՝ մետրերով):

ՄՁԻ-ն ավել է կամ հավասար է 25-ի – ավելորդ քաշ

ՄՁԻ-ն ավել է կամ հավասար է 30-ի – ճարպակալում

ՄՁԻ-ն ճարպակալման և ավելորդ քաշի գնահատման առավել հարմար մեթոդ է: Սակայն այն պետք է մոտավոր մեթոդ համարել, քանի որ տարբեր մարդկանց մոտ այն կարող է համապատասխանել գիրության տարբեր աստիճանների [2]:

Երեխաների ճարպակալումը և ավելորդ քաշը որոշելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել տարիքը:

5-19 տարեկան երեխաների ճարպակալումը որոշվում է հետևյալ կերպ. Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը մշակել է երեխաների ֆիզիկական զարգացման ստանդարտ ցուցանիշների աղյուսակ, որի հետ անհրաժեշտ է համեմատել երեխայի ՄՁԻ-ն: Աղյուսակը տեղադրված է ԱՀԿ-ի կայքում և քանի որ շատ մեծ է, այդ պատճառով չենք ներկայացրել մեր հոդվածում [3]:

Ճարպակալման և ավելորդ քաշի հիմնական պատճառներն են՝

1. Էներգետիկ դիսբալանսը, որի ժամանակ սննդի կալորիականությունը գերազանցում է օրգանիզմի էներգետիկ պահանջները,
2. Ֆիզիկական ակտիվության նվազումը՝ կախված մարդկանց գործունեության փոփոխությունից:

Մյուս ճարպակալման որոշման հասանելի մեթոդն է գոտկատեղի շրջագծի չափումը:

Համաձայն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության՝

տղամարդկանց գոտկատեղի շրջագիծը չպետք է գերազանցի 94 սմ-ը,

կանանց գոտկատեղի շրջագիծը չպետք է գերազանցի 80 սմ-ը:

Ընդ որում դեռ վերջերս այդ թվերն ուրիշ էին՝ 102 սմ տղամարդկանց, 88 սմ կանանց համար [2]:

Ճարպակալման և ավելորդ քաշի առավել տարածված հետևանքները

Բարձր ՄՁԻ-ը ոչ ինֆեկցիոն հիվանդությունների ռիսկի գործոններ են.

- սիրտ-անոթային հիվանդություններ (սրտի հիվանդություններ և ինսուլտ),
- դիաբետ,
- հենաշարժողական համակարգի հիվանդություններ (հատկապես օստեոարտրիտը, որը հոդերի դեգեներատիվ հիվանդություն է),
- որոշ օնկոլոգիական հիվանդություններ (ներարգանդային, կրծքագեղձի, հաստ աղու):

Այդ հիվանդությունների առաջացման ռիսկը մեծանում է ՄՁԻ-ի մեծացման հետ:

Կանխարգելելու համար անհրաժեշտ՝

- սահմանափակել սննդի կալորիականությունը ընդհանուր ճարպերի հաշվին,
- ավելացնել մրգերի, բանջարեղենի, հատիկավորների, ձավարեղենի և ընդեղենի օգտագործումը,
- պարբերաբար զբաղվել ֆիզիկական ակտիվությամբ (երեխաները՝ օրը 60 րոպե, մեծերը՝ շաբաթական 150 րոպե), [2]:

Ճարպակալումը և ավելորդ քաշը՝ համաձայն բժշկագիտական գրականության, և համաշխարհային գիտական ամսագրերում լույս տեսած հոդվածներում տեղ գտած սահմանումներն ու դասակարգումը:

Բժշկագիտական գրականության մեջ այժմ առավել տարածված է **Դ.Յա.Շուրիգինի ճարպակալման դասակարգումը**, որը հաշվի է առնում ճարպակալման բազմաէթիոլոգիականությունը [12].

1.Ճարպակալման առաջնային ձևերը՝

- ա) ալիմենտար-կառուցվածքային,
- բ) նեյրոէնդոկրին՝ հիպոթալամուսա-հիպոֆիզար ճարպասեռական դիստրոֆիա (սնուցախանգարում)
- (բնորոշ է պատանեկան տարիքում՝ ճարպակալումը և սեռական թերզարգացումը):

2.Ճարպակալման երկրորդային ձևերը՝

սիմպտոմատիկ՝ ցերեբրալ, էնդոկրին:

Ըստ ընթացքի բնույթի՝ ճարպակալման ձևերն են՝

- 1) արագ ընթացող
- 2) դանդաղ ընթացող
- 3) կայուն և հետընթացող

Առանձնացնում են նաև ճարպակալման 4 աստիճան՝

I աստիճան – մարմնի մասսայի գերազանցումը 29 %-ով,

II աստիճան - մարմնի մասսայի գերազանցումը 30-49 %-ով,

III աստիճան - մարմնի մասսայի գերազանցումը 50-100 %-ով,

IV աստիճան - մարմնի մասսայի գերազանցումը 100 %-ից ավելի:

Բազմաթիվ ծագումնաբանական (էթիոլոգիկ) գործոնները լինում են էկզոգեն (շատակերություն, շարժողական ակտիվության նվազում)

և էնդոգեն (գենետիկ, ԿՆՀ և հիպոթալամուս-հիպոֆիզար շրջանի օրգանիկ ախտահարումներ):

Ճարպային դեպոններում ճարպի պահեստավորման և մոբիլիզացիայի կարգավորումն իրականացվում է բարդ նեյրոհումորալ (հորմոնալ) մեխանիզմներով, որին մասնակցում են գլխուղեղի կեղևը, ենթակեղևային գոյացությունները, սիմպատիկ և պարասիմպատիկ նյարդային համակարգերը և ներգատական գեղձերը: Ճարպային փոխանակման վրա արտահայտված ազդեցություն են թողնում սթրեսային գործոնները (հոգեկան վնասվածքները) և ԿՆՀ ինտոքսիկացիան:

Օրգանիզմում առկա է ճարպի երկու տեսակ: Դրանցից մեկը՝ վիսցերալ ճարպը, կուտակվում է օրգաններում և մկաններում, կարևոր դեր է խաղում այնտեղ տեղի ունեցող գործընթացներում, իսկ երկրորդ տեսակը կուտակվում է ենթամաշկային հյուսվածքներում: Հենց այստեղ են պահվում ճարպի ավելցուկները: Ճարպի պարունակությունն օրգաններում և մկաններում կանանց մոտ ավելի բարձր է, քան տղամարդկանց մոտ (12 և 3% համապատասխանաբար), ինչպես և մաշկի տակ: Միջինում կանացի օրգանիզմը պարունակում է 20-24% ճարպային բաղադրիչ: Տղամարդկանց մոտ մկանային համակարգն ավելի զարգացած է տեստեստերոն սեռական հորմոնի հաշվին: Այդ հորմոնի առկայությունն ուժային բեռնվածության ազդեցությունից մկանային ծավալի աճ է ապահովում: Քանի որ կանացի օրգանիզմում տեստեստերոնի պարունակությունն ավելի փոքր է, քան տղամարդկանց մոտ, ապա մկանների ծավալի մեծացումն էլ ավելի բարդ խնդիր է կանանց համար: Գրականության տվյալներով տղամարդկանց մկանային զանգվածը միջինում 20 կգ գերազանցում է կանանց մկանային զանգվածին [11,12]:

Ի՞նչ է վիսցերալ ճարպը

Դա ճարպի այն տեսակն է, որը կուտակվում է ոչ թե գոտկատեղի և ազդրերի շրջանում, այլ որովայնի խոռոչի օրգանների շուրջը: Դա նշանակում է, որ անգամ նիհար մարդկանց մոտ կարող է լինել վիսցերալ ճարպ: Դա ոչ թե կոսմետիկ խնդիր է, այլ առաջին հերթին լուրջ մարտահրավեր առողջությանը: Այդ ճարպը պաշտպանում է ներքին օրգանները մեխանիկական վնասումներից: Այդ խորանիստ ճարպը շրջապատում է մեր օրգանները պաշտպանության, ամրոտիզացիայի և արտակարգ վիճակներում սնուցման նպատակով: Այս ճարպի տեսակն առկա է բոլորի մոտ, սակայն այն չպետք է գերազանցի 10-15% օրգանիզմի ամբողջ ճարպային բջիջների ընդհանուր քանակը: Այդ

ճարպն արգելակում է արյան և լիմֆայի հոսքը ներքին օրգաններ, որի հետևանքով վատանում է թոքերի օդափոխությունը, և օրգանիզմում առաջանում է թթվածնային դիսբալանս: Այստեղից են առաջանում հևոցներ, ապնոէ, արագ հոգնածություն: Ներքին ճարպերի առկայությունը կարող է առաջացնել լյարդի խնդիրներ, հիպերտոնիա, սրտի հիվանդություններ, աղեստամոքսային տրակտի հիվանդություններ, 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետ, անգամ օնկոլոգիական հիվանդություններ: Բացի դրանից, վիսցերալ ճարպի կուտակումների ավելցուկը կապված է հորմոնալ և մետաբոլիկ խանգարումների հետ [5]:

Վիսցերալ ճարպի ավելցուկը պայմանավորված է գենետիկ նախադրյալներով, սակայն մեր կենսակերպը նույնպես կարևոր գործոն է: Օրինակ՝ մեծ որովայնը տղամարդկանց մոտ, հատկապես նիհար կառուցվածքով անձանց մոտ, անվանվում է «գարեջրային փոր»: Գարեջուրը բացասաբար է ազդում տեստեստերոնի վրա, այն հորմոնի, որը պայքարում է ավելորդ ճարպի դեմ: Իսկ կանանց մոտ, հատկապես մենոպաուզայից հետո, անկախ մարմնի կառուցվածքից և ժառանգական նախադրյալներից, կտրուկ իջնում է էստրոգենի արտադրությունը, որը կանանց մոտ պայքարում է ճարպի դեմ, և վիսցերալ ճարպի քանակի ավելացումը մեծանում է բազմակի [10]:

Այսպիսով, ռիսկի խմբում են հայտնվում հորմոնալ դիսբալանսով, մետաբոլիզմի խանգարումով և նստակյաց կյանք վարող մարդիկ: Վիսցերալ ճարպի առկայությունը կարելի է որոշել տնային պայմաններում: Հաշվարկելու համար վիսցերալ ճարպի տոկոսը՝ անհրաժեշտ է չափել կոնքը, գոտկատեղը և բաժանել գոտկատեղի շրջագիծը կոնքի շրջագծի վրա: Կանանց մոտ չափեր է գերազանցի 0,88 միավորը, տղամարդկանց մոտ՝ 0,95 միավորը [13]:

Ինչպե՞ս ազատվել վիսցերալ ճարպից

Առաջին հերթին անցնել առողջ սննդի: Ավելացնել բուսական սննդի ընդունումը, օրվա չափաբաժնի 70%-ը պետք է կազմեն բանջարեղենը և մրգերը: Կրճատել կենդանական ճարպերի քանակը, բացառապես հրաժարվել տրանսճարպերից (արհեստականորեն սինթեզված ճարպեր՝ մարգարին):

Ֆիզիկական բեռնվածությունն այս դեպքում ավելի արդյունավետ կլինի, քան դիետաները: Պետք է կիրառել աերոբ վարժություններ՝ վազք, հեծանիվ և կարդիո մարզում:

Անհրաժեշտ է շատ քնել (սերատոնինն արտադրվում է 23⁰⁰-ից մինչև 1⁰⁰ ժամանակահատվածում), խուսափել սթրեսից, քանի որ այն նպաստում է վիսցերալ ճարպի ավելացմանը: Իհարկե, սննդակարգի և կենսակերպի փոփոխությունը պահանջում է մեծ ճիգեր, սակայն դա արդարացված է [12]:

Ճարպակալման ժամանակ սննդի ընդունման կարգավորումն իրականացվում է սննդի կենտրոնի կողմից, որը տեղակայված է հիպոթալամուսում: Հիպոթալամուսի բորբոքային և տրավմատիկ բնույթի վնասումները բերում են սննդային կենտրոնի բարձր դրդողականության, մեծ ախորժակի և ճարպակալման զարգացման: Ճարպակալման պաթոգենեզում որոշակի դեր է խաղում հիպոֆիզը: Խոսելով ճարպակալման զարգացման մասին՝ չի կարելի թերագնահատել հորմոնալ գործոնների նշանակությունը, քանի որ ճարպի կուտակման մոբիլիզացիայի գործընթացներն անմիջականորեն կապված են ներգատական գեղձերի մեծ մասի ֆունկցիոնալ ակտիվության հետ: Ցածր ֆիզիկական ակտիվությունը բնականաբար բերում է էներգածախսերի նվազման, և չօքսիդացված ճարպերի մեծ մասը կուտակվում է ճարպային դեպոներում, ինչը բերում է գիրացման [9]:

Ճարպակալումը լուրջ հիվանդություն է, ինչը հատուկ բուժման կարիք ունի: Ճարպակալումը կարող է զգալիորեն ազդել բոլոր կարևոր օրգանների և համակարգերի վրա՝ հանդիսանալով սիրտ-անոթային համակարգի հիվանդությունների ռիսկի գործոն (սրտի իշեմիկ հիվանդություն, աթերոսկլերոզ, հիպերտոնիկ հիվանդություն), օրինակ՝ սրտային անբավարարության: Բացի այդ, գոյություն ունի ճարպակալման աստիճանի և շնչառական անբավարարության արտահայտվածության միջև անմիջական կախվածություն: Ստոծանու բարձր տեղակայությունը ճարպակալում ունեցող անձանց մոտ փոքրացնում է նրա էքսկուրսիան և նպաստում բորբոքային գործընթացների զարգացմանը (բրոնխիտ, թոքաբորբ, բենիտ տրախեիտ) բրոնխաթոքային համակարգում:

Առաջանում են աղեստամոքսային տրակտի հիվանդություններ (քրոնիկ խոլեցիստիտ, լեղաքարային հիվանդություն, քրոնիկ կոլիտ): Այդպիսի հիվանդների լյարդը սովորաբար մեծացած է ճարպային ինֆիլտրացիայի և կանգի պատճառով: Ճարպակալման պատճառով մեծանում է հենաշարժողական համակարգի ստատիկ բեռնվածությունը (ստորին վերջույթների հոդերը, ողնաշարը), առաջանում են ծնկան և կոնքազդրային հոդերի արթրոզներ, հարթաթաթրություն, միջոդային սկավառակների ճողվածքներ, օստեոխոնդրոզ [1,6]: Զարգանում է շաքարային դիաբետ, խանգարվում է մենստրուալ ցիկլը, ամենորեա, անպտղություն, պոդագրա: Ճարպակալումը կարող է նյարդային համակարգի գործունեության խանգարումների հիմք հանդիսանալ (հիշողության թուլացում, գլխապտույտներ, գլխացավեր, քնկոտություն ցերեկը, անքնություն գիշերը): Հնարավոր է դեպրեսիվ վիճակի առաջացում՝ վատ ինքնազգացողություն, տրամադրության

կտրուկ փոփոխություն, թուլություն, քնկոտություն, շնչահեղձություն, սրտի շրջանում ցավեր, այտուցներ և այլն [4]:

Եվս մեկ նոր ուղեկցող հիվանդություն է տարածում ստացել՝ լյարդի ճարպակալումը: Ավելորդ քաշը բերում է լյարդի ճարպակալման: Ճարպային հյուսվածքը (հիպոտոզը) վերածվում է ֆիբրոզի, և առաջ է գալիս լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդություն: Լյարդում սինթեզվում են սպիտակուցներ, պահպանվում են վիտամիններ, արտադրվում է խոլեստերին, որոնք վերակերպվում են տղամարդկանց սեռական հորմոնների՝ տեստեստերոնի: Կանխելու համար լյարդի ճարպակալումը՝ անհրաժեշտ է օրական քայլել 9000 քայլ կամ մեկ ժամ և ավելի:

- ❖ Ճարպակալմամբ հիվանդների բուժման և ռեաբիլիտացիայի ժամանակ կիրառվում է մեթոդների համալիր, որոնցից կարևորագույնը ֆիզիկական վարժություններն են և դիետան՝ ուղղված հետևյալ խնդիրների լուծմանը,
- ❖ նյութափոխանակության, մասնավորապես ճարպային փոխանակման բարելավում և նորմալացում,
- ❖ ավելորդ քաշի նվազեցում,
- ❖ ֆիզիկական բեռնվածությունների հանդեպ օրգանիզմի ադապտացիայի (հարմարվողականության) վերականգնում,
- ❖ ճարպակալման ժամանակ մեծ բեռնվածության տակ գտնվող սիրտ-անոթային, շնչառական, մարսողական և այլ համակարգերի ֆունկցիաների նորմալացում,
- ❖ հիվանդի շարժողական ակտիվության նորմալացում և բարելավում,
- ❖ ոչ սպեցիֆիկ դիմադրողականության մեծացում [13]:

Մանկավարժը ճարպակալման ժամանակ

Ճարպակալման բուժման և ռեաբիլիտացիայի գործընթացում կարևոր տեղ է զբաղեցնում ռացիոնալ սնունդը՝ ճարպերի և ածխաջրերի սահմանափակմամբ: Ճարպերի օրվա չափաբաժինը նվազեցնում են մինչև 0,7-0,8 գ/կգ, դրա հետ մեկտեղ պետք է առկա լինեն բուսական ծագման ճարպեր (1,3-1,4 գ/կգ), կտրուկ նվազեցնում են ածխաջրերի քանակը մինչև 2,5-2,7 գ/կգ (օրական նորման՝ 5,2-5,6 գ/կգ), առաջին հերթին շաքարի, հացի, հացաբուլկեղենի, հրուշակեղենի, քաղցր խմիչքների և այլնի հաշվին: Սպիտակուցների քանակը սննդակարգում մնում է նորմայում 1,3-1,4 գ/կգ կամ մի փոքր բարձր, ինչը կանխարգելում է հյուսվածքային սպիտակուցների կորուստը,

մեծացնում է ներգաժախսը սպիտակուցների յուրացման հաշվին, առաջացնում հագեցվածության զգացողություն [12]:

Սննդակարգում նաև անհրաժեշտ է նախատեսել՝

1. Ազատ հեղուկի օրվա չափաբաժնի սահմանում մինչև 1-1,2 լ, ինչը ուժեղացնում է ճարպերի ճեղքումը՝ որպես ներքին հեղուկի աղբյուր:
2. Աղի քանակի սահմանափակում մինչև օրական 5-8 գ: Սնունդը պատրաստվում է համարյա առանց աղի՝ ավելացնելով այն միայն ուտելու ժամանակ, հանում են աղի մթերքները:
3. Բացառում են ալկոհոլային խմիչքները, որոնք թուլացնում են սննդի ընդունման ինքնահսկողությունը և ինքնին էներգիայի աղբյուր են:
4. Ախորժակը բարձրացնող մթերքի և ճաշատեսակների բացառում՝ համեմունքներ, խիտ արգանակներ, սոուսներ:
5. 5-6-անգամյա սննդի ընդունման ռեժիմ, սննդի հիմնական ընդունումների միջև օգտագործել մրգեր և բանջարեղեն:
6. Սննդակարգ ընդգրկել աղիների համար օգտակար սննդամթերք (սև սալորաչիր, ծիրանի չիր, բազուկ), [4,12,13]:

Ֆիզիկական բեռնվածությունը ճարպակալման ժամանակ

Արդյունավետ բուժման անհրաժեշտ պայման է շարժողական ակտիվության ճիշտ ռեժիմը: Ճարպակալմամբ հիվանդների համալիր ռեաբիլիտացիայի կարևոր և անպայման ախտաբանությամբ պայմանավորված տարր է ֆիզիկական բեռնվածությունը, մասնավորապես բուժական ֆիզկուլտուրան [4,5,8,9,11]:

Ֆիզիկական վարժությունների, նրանց կատարման արագության և ինտենսիվության ընտրության ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ դիմացկունության վարժությունները (երկարատև միջին բեռնվածության) նպաստում են մեծ քանակի ածխաջրերի ծախսի, դեպոններից չեզոք ճարպերի դուրսբերմանը, ճեղքմանը և փոխարկմանը (վերաձևավորմանը): Վարժությունների ընտրությունը պետք է համապատասխանի հիվանդի կամ շահառուի տարիքային և անհատական առանձնահատկություններին [8]՝ ապահովելով բարձր (մեծ) էներգաժախսեր: Արդյունավետ է միջին ինտենսիվության ֆիզիկական բեռնվածության կիրառումը, որը նպաստում է ածխաջրերի ուժեղացված (առավել) ծախսի և ճարպերի ճեղքման հաշվին էներգաապահովման ակտիվացմանը [7]:

Կարճատև ինտենսիվ ֆիզիկական բեռնվածության ժամանակ օրգանիզմը էներգիա է ստանում ածխաջրերի ճեղքումից, իսկ երկա-

րատն բեռնվածության ժամանակ այրվում են մեծ մասամբ ճարպերը: Ենթադրվում է, որ ճարպերի օքսիդացման գործընթացը սկսվում է ածխաջրերի պաշարի սպառումից հետո: Դա տեղի է ունենում ինտենսիվ ֆիզիկական բեռնվածությունից 5-20 րոպե հետո: Չպատրաստված անձանց մոտ երկարատև ինտենսիվ աշխատանքից արյան մեջ շաքարի պարունակությունը նորմայի համեմատ կարող է նվազել երկու անգամ: Մարզված անձանց մոտ նման երևույթ չի նկատվում, քանի որ նրանց մոտ ուժեղանում է էներգետիկ պաշարի ճարպերի վերարտադրումը: Մարզված անձանց մկանային էներգետիկական ապահովվում է միայն ճարպերի ճեղքման հաշվին: Մկաններն ընդունակ են օքսիդացնելու ճարպերն առանց նրանց՝ ածխաջրերի վերափոխման: Երկարատև ֆիզիկական բեռնվածությունից ճարպերի օքսիդացումը տալիս է անհրաժեշտ էներգիայի մոտավորապես 80%-ը: Ծանր ֆիզիկական աշխատանքը բերում է օրական 500 գր ճարպերի օքսիդացման: Ինտենսիվ ֆիզիկական բեռնվածությունը մեծացնում է ճարպերի այրումը՝ խթանելով օքսիդացման պրոցեսները: Ֆիզիկական աշխատանքից հետո խոլեստերինի և β-լիպոպրոտեինի քանակը արյան մեջ նվազում է անգամ բարձր կալորիականություն ունեցող սնունդ ընդունելիս (600 կկալ/օր), [4,12]:

Ճարպակալման ֆիզիկական ռեաբիլիտացիան իրականացվում է մակրոցիկլերի ձևով, որոնք բաժանվում են երկու ժամանակաշրջանի՝ նախապատրաստական և հիմնական [12]:

Նախապատրաստական փուլի հիմնական խնդիրն է՝ հաղթահարել ֆիզիկական բեռնվածության հանդեպ նվազեցված ադապտացիան, վերականգնել սովորաբար հետմնացող տարիքային նորմատիվներից շարժողական հմտությունները և ֆիզիկական աշխատունակությունը, հասնել նրան, որ ճարպակալումով տառապող անձը եռանդով ու հետևողական մարզվելու ցանկություն ունենա: Այդ նպատակի համար այդ շրջանում կիրառում են բուժական մարմնամարզություն (ներառելով մեծ մկանախմբեր), չափավորված քայլք՝ համակցված շնչառական վարժությունների հետ, մերսում (ինքնամերսում):

Հիմնական փուլում նախատեսվում է բուժման և վերականգնման մնացած խնդիրների լուծումը: Այդ փուլում, բացի բուժական մարմնամարզությունից և առավոտյան մարմնամարզությունից, հիվանդներին առաջարկվում են չափավորված քայլք և վազք, զրոսանքներ, մարզական խաղեր, մարզասարքերի ակտիվ կիրառում [12]:

Հետագայում ֆիզիկական վարժություններն ուղղված են ռեաբիլիտացիայի ստացված արդյունքներն ամրագրելուն, կիրառվում են

վազք, լող, հեծանիվ, թիավարություն, ձմռանը նաև, եթե իհարկե կա հնարավորություն՝ դա հուսվածքով:

Ճարպակալման կանխարգելման և բուժման կարևոր գործոններից է ճիշտ շնչառությունը, որպեսզի ճարպերն ազատեն իրենց մեջ առկա էներգիան, նրանք պետք է ենթարկվեն օքսիդացման:

Պարապմունքները պետք է լինեն երկարատև՝ 45-60 րոպե և ավելի, շարժումները պետք է կատարվեն մեծ ամպլիտուդայով, աշխատանքում ներգրավվում են խոշոր մկանախմբեր, մեծ հոդերում կիրառվում են թափաքային, շրջանաձև շարժումներ, իրանի վարժություններ (թեքումներ, պտույտներ, շրջանաձև պտույտներ, առարկաներով վարժություններ): Ավելորդ քաշ ունեցող անձանց պարապմունքների մեծ մասը պետք է կազմեն ցիկլիկ վարժությունները, մասնավորապես քայլքն ու վազքը [4,12,]:

Դրա հետ մեկտեղ անհրաժեշտ է հաշվի առնել՝

1. Վազքային և քայլքային պարապմունքները կարող են կիրառվել III աստիճանի ճարպակալմամբ անձանց համար, շատ զգուշավոր, քանի որ մեծ ստատիկ բեռնվածությունը կարող է բերել հենաշարժողական համակարգի խանգարումների, այդ դեպքերում կարելի է կիրառել թիավարման և հեծանիվ մարզասարքեր, նաև լող:
2. Պարապմունքներին հատկապես վազքի մասնակցության թույլտվությունը պետք է տա բժիշկը, եթե ավելորդ քաշով անձն ունի բավարար ֆունկցիոնալ վիճակ, պարապմունքների ընթացքում անհրաժեշտ է պարբերական բժշկամանկավարժական հսկողություն:

Զափավորված քայլք:

Շատ դանդաղ – 60-ից մինչև 70 քայլ/րոպեում (2-3 կմ/ժ) III աստիճանի ճարպակալման ժամանակ:

Դանդաղ – 70-ից մինչև 90 քայլ/րոպեում (2-3 կմ/ժ) III աստիճանի ճարպակալման ժամանակ:

Միջին – 90-ից մինչև 120 քայլ/րոպեում (4-5,6 կմ/ժ) II և I աստիճանի ճարպակալման ժամանակ:

Արագ – 120-ից մինչև 140 քայլ րոպեում (5,6-6,4 կմ/ժ) II և I աստիճանի ճարպակալման ժամանակ:

Շատ արագ – 140 քայլից ավելի լավ մարզվածություն ունեցող անձանց համար:

Հատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել **շնչառության վրա**. պետք է շնչել խորը և ռիթմիկ, արտաշնչումը պետք է լինի ավելի երկար, քան ներշնչումը (2-3-4 քայլ՝ ներշնչում, 3-4-5 քայլ՝ արտա-

շնչում): Մարզումների առաջին շաբաթներին անհրաժեշտ է կարճատև հանգիստ 2-3 րոպե տևողությամբ՝ շնչառական վարժություններ կատարելու համար [12]:

Թեթև, չափավորված վազք:

Վազքային պարապմունքները կառուցվում են հետևյալ կերպ. վազքից առաջ կատարվում է նախավարժանք (10-12 ր), հետո՝ դանդաղ վազք 5-6 րոպե + քայլք (2-3 րոպե), հետո՝ հանգիստ (2-3 րոպե), և այդպես ամբողջ պարապմունքի ընթացքում 2-3 անգամ: Աստիճանաբար վազքի ինտենսիվությունը մեծացվում է, իսկ տևողությունը կրճատվում է մինչև 1-2 րոպե, սերիաների քանակը հասնում է մինչև 5-6 րոպե, իսկ նրանց միջև դադարը մեծանում է: 2-3 շաբաթից (կամ ավել) մարզումներից անցնում են ավելի երկարատև վազքի, փոքր ինտենսիվությամբ, մինչև 20-30 րոպե՝ 1-2 հանգստի դադարներով [12]:

Ֆիզիկական ռեաբիլիտացիայի մոտավոր սխեմա

- III ճարպակալմամբ հիվանդների սիրտ-անոթային համակարգի բավարար վիճակով շաբաթը 3 անգամ զբաղվում են բուժական մարմնամարզությամբ, շաբաթը 1 անգամ՝ չափավորված քայլքով և մարզախաղերով:
- II-I ճարպակալմամբ և ուղեկցող հիվանդություններով հիվանդները, սակայն սիրտ-անոթային բավարար վիճակով, բուժական մարմնամարզություն՝ շաբաթը 2 օր, չափավորված քայլք՝ շաբաթական 2 օր, չափավորված վազք՝ շաբաթը 1 օր, մարզախաղեր՝ շաբաթը 1 օր:
- II-I ճարպակալմամբ հիվանդներն առանց ուղեկցող հիվանդությունների:
 Բուժական մարմնամարզություն՝ շաբաթական 2 օր,
 չափավորված քայլք՝ շաբաթական 1 օր,
 չափավորված վազք՝ շաբաթական 2 օր,
 սպորտային քայլք՝ շաբաթական 1 օր:

Լողը և թիավարությունը նույնպես դրական արդյունք են տալիս ճարպակալման ռեաբիլիտացիայի ժամանակ, քանի որ այդ մարզաձևերը մեծ էներգածախսեր են պահանջում: Թիավարումը կարելի է կազմակերպել մարզասարքի վրա:

Լողի պարապմունքը պետք է բաժանվի 3 մասի՝

- ներածական (նախապատրաստական), (10-15 րոպե)՝ պարապմունք ցամաքում («ցամաք լող»),

- հիմնական (30-35 րոպե)՝ փոքր ինտենսիվության լող՝ տարբեր լողառճերով, հանգստի դադարներով և շնչառական վարժությունների դադարներով (5-7 րոպե),
- եզրափակիչ մաս (5-7 րոպե)՝ վարժություններ լողավազանի կողագոգի մասում՝ արյան շրջանառության և շնչառական ֆունկցիաների վերականգնման համար [4,9,12]:

Մարզասարքերով վարժություններ

Ճարպակալման համալիր բուժման գործընթացում նշանակալի տեղ են զբաղեցնում մարզասարքերի վրա պարապմունքները: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ պարբերական մարզասարքերի վրա կատարվող ֆիզիկական վարժությունները (փոփոխելով 3-5 րոպե աշխատանքը և հանգիստը) 60-90-րոպեանոց պարապմունքի ընթացքում, դրական են ազդում կլինիկական ցուցանիշների վրա և առավել արդյունավետ են լիպիդային փոխանակման ժամանակ: Սրտի կծկումների հաճախականությունը բեռնվածության ժամանակ չպետք է գերազանցի 65-75% անհատական մաքսիմալ պուլսը: Պարապմունքի ժամանակ անհրաժեշտ են առողջության հսկողություն և ինքնահսկողություն: Այդ նպատակով հսկողության տակ են վերցնում սրտի կծկումների հաճախականությունը և զարկերակային ճնշումը:

Ճարպակալման էնդոկրին և ցերեբրալ ձևերի ժամանակ բեռնվածությունն ավելի փոքր է, պարապմունքների տևողությունը՝ 20-30 րոպե, կիրառվում են վարժություններ միջին մկանախմբերի համար և շնչառական վարժություններ (ստոծանիական շնչառություն): Դիմացկունության վարժությունները նշանակվում են ավելի ուշ և շատ զգույշ, ուժային վարժություններ չեն թույլատրվում: Կիրառվում են նաև մերսում, ջրային պրոցեդուրաներ:

Ճարպակալման ժամանակ կարևոր տեղ ունի ինքնամերսումը (որովայնի, կոների): Ինքնամերսումն իրականացվում է հետևյալ հերթականությամբ՝ շփում, ճնշում, թրթռում, տրորում, հարվածային հնարքներ, մերսումն ավարտվում է շփում հնարքով [4,9,12]:

Մորբիդ ճարպակալում

Morbid – նշանակում է հիվանդություն, մարմնի մասսայի 50% ավել նրա նորմայից:

Մեծ դեր են խաղում ժառանգական դիալիպիդեմիաները, որոնց ժամանակ ոչ միայն նկատվում են վաղ աթերոսկլերոտիկ ախտահարումներ (ճարպի կուտակումներն առաջին անգամ նկատվում են արդեն մանկական տարիքում), այլ նաև նկատվում է «շագանակագույն»

(ծարպի) ճարպի ուժգին ձևավորում, որն ունի ներգատական ակտիվություն: Բացի այդ, ժառանգական գործոնին հաճախ գումարվում են սննդի ընդունման ընտանեկան վատ սովորույթները (մեծաքանակ ճարպային և ածխաջրային սննդի կիրառում): Ստեղծվում է արատավոր շրջան. օրգանիզմ է ներմուծվում բարձր կալորիականություն, որը բերում է ճարպային հյուսվածքներում կենսական ակտիվ նյութերի սինթեզի ակտիվացում, որոնք ազդում են գլխուղեղի սննդային կենտրոնների վրա, ուժեղացնում քաղցի զգացողությունը, և առաջանում է «գայլի ախորժակ»: Ստեղծվում է խիտ ճարպային հյուսվածք այն ժամանակ, երբ նրա ճեղքման գործընթացներն ապաստիվանում են: Մորբիո ճարպակալման առաջացմանը կարող են նպաստել նեյրոինֆեկցիաները, գլխուղեղի վնասվածքները, էնդոկրին հիվանդությունները, երկարատև կամ ծանր հոգեէմոցիոնալ սթրեսները [10]:

Առանձնացնում են ճարպակալման երեք տեսակ

Աբդոմինալ (lat. Abdomen՝ փոր, որովայն) կամ **անդրոիդ** (հունարեն՝ andros՝ տղամարդ), կամ **վերին տիպի ճարպակալում** [5,10-12]:

Բնորոշվում է ճարպային հյուսվածքի կուտակմամբ որովայնի և իրանի վերին մասում: Կառուցվածքը նմանվում է խնձորի, հաճախ հանդիպում է տղամարդկանց մոտ և առավել վտանգավոր է առողջության համար: Առաջանում են շաքարային դիաբետ, զարկերակային ճնշում, ինֆարկտ, ինսուլտ:

Նստամկանաազդրային կամ ստորին տեսակ

Ճարպը կուտակվում է նստամկանների և ազդրերի շրջանում: Կառուցվածքը նմանվում է տանձի: «Տանձաձև» ճարպակալումը հաճախ հանդիպում է կանանց մոտ, որպես կանոն ուղեկցվում է ողնաշարի հոդերի և վերջույթների զարկերակների հիվանդություններով:

Խառը կամ միջանկյալ տեսակ

Բնորոշվում է ճարպի հավասար բաշխումով ամբողջ մարմնով:

Աբդոմինալ ճարպակալումը որոշվում է, ինչպես մինչ այդ ասվեց, գոտկատեղի շրջագծի չափումով: Որովայնի ճարպի մեծ մասը կազմում է վիսցերալ ճարպը: Վիսցերալ ճարպի վրա չեն ազդում տարատեսակ մեքսուսները, վակուոլումային թերապիաները, միոստիմուլյացիաները և այլն: Այս ճարպակալման դեմ կարելի է պայքարել միայն սննդակարգի կարգավորման և ֆիզիկական բեռնվածության (աերոբ, այլ ոչ թե ուժային) միջոցով:

Սակայն, որպես կանոն, տղամարդկանց մեծ մասի մոտ առկա է

մակերեսային ճարպը, և հենց այդ ճարպակալումն է առավել համառ, եթե տեղակայված է գոտկատեղի, որովայնի, մեջքի ստորին հատվածներում, կոնքի մասում: Այս խնդրահարույց գոտիները չեն շտկվում սննդակարգի և ֆիզիկական բեռնվածության միջոցով, այլ պահանջվում է հատուկ մշակված ֆիզիոթերապևտիկ բուժում: Սննդակարգից անհրաժեշտ է վերացնել շաքարը, հրուշակեղենը, սպիտակ ալյուրից սնունդը, ալկոհոլը, քաղցր հյութերը, հրաժարվել կարտոֆիլից, ձավարեղենից, յուղալի սննդից, հատկապես կենդանական:

Մեռը օրգանիզմի ֆիզիկական բնութագիրը որոշող ամենակարևոր գործոնն է: Կանացի օրգանիզմի մոտորիկական ոչ միայն քանակապես, այլ նաև որակապես տարբերվում է տղամարդու օրգանիզմից այն առումով, որ կանացի օրգանիզմի հիմնական կենսաբանական ֆունկցիան ծննդաբերականն է: Կանացի օրգանիզմն ունի նաև կենսաբանական արմատական առանձնահատկություն՝ մենստրուալ ֆունկցիայի բարդ նեյրոհումորալ կարգավորման առկայություն, որի շրջափուլայնությունը զգալի ազդեցություն է թողնում ինչպես ամբողջ օրգանիզմի, այնպես էլ նրա առանձին օրգանների և համակարգերի վրա:

Կնոջ և տղամարդու միջև ավելի շատ տարբերություններ կան, քան նմանություններ: Կնոջ կմախքը, որպես կանոն, ավելի փոքր է, քան տղամարդու: Միջինում 7%-ով կարճ է և 8%-ով՝ նեղ: Կան նաև տարբերություններ կմախքի առանձին մասերի համամասնություններում: Այսպես օրինակ՝ կանանց մոտ ավելի կարճ են իրանը և ոտքերը:

Բացի այդ կանանց մոտ ծանրության կենտրոնն ավելի ցածր է տեղակայված, քան տղամարդկանց մոտ, ինչի պատճառով նրանց ավելի հեշտ է հավասարակշռությունը պահել, քան տղամարդկանց: Այնպիսի մարզաձևերում, ինչպիսիք են ալպինիզմը, սպորտային պարերը, մարմնամարզությունը, ավելի ցածր ծանրության կենտրոնը, ճկունությունը, ավելի կարճ վերջույթները, ուժի և մարմնի մասսայի հարաբերությունը, կանանց որոշակի առավելություն են տալիս: Մկանային ուժի չափումները ցույց են տալիս, որ կանայք միջինում 30-50%-ով ավելի թույլ են տղամարդկանցից: Այդ տարբերությունն արտահայտվում է հիմնականում մարմնի վերին մասում, որը տղամարդկանց մոտ ուժեղ է մոտավորապես 40%-ով: Կանանց մկանային մասսան սովորաբար ավելի փոքր է, իսկ ճարպի պարունակությունն օրգանիզմում՝ ավելի բարձր: Բացի այդ ավելի մեծ չափսերով տղամարդկանց կմախքն առավելություն է տալիս լծակների երկարության հաշվին: Տղամարդկանց մկանները կառուցվածքով ոչնչով չեն տարբերվում կանանց մկաններից: Որպես կանոն կանայք կարող են զար-

զացնել նույնպիսի մկանային մասսայի միավորի հանդեպ ուժ, ինչպես և տղամարդիկ: Ավելին, մարզումների արդյունքում թույլ սեռի ներկայացուցիչները ցուցաբերում են նույնատիպ մկանային ուժի հարաբերական աճ, ինչպես և ուժեղ սեռի ներկայացուցիչները:

Այն, որ մկանային հյուսվածքն ավելի շատ կալորիաներ է այրում, քան ճարպայինը, պայմանավորված է նրանով, որ տղամարդկանց նյութափոխանակությունն ավելի արագ է կատարվում, ինչի հաշվին նրանք կարող են օրական մոտ 30% կալորիա ավելի օգտագործել, և դա չի հանգեցնի մարմնի մասսայի ավելացման: Մինչդեռ նույնատիպ բեռնվածությամբ մարզումների ժամանակ տղամարդիկ կորցնում են 30% ավելի շատ կալորիա, քան կանայք: Անգամ քնի ընթացքում տղամարդկանց օրգանիզմը 200 կալորիա ավելի է այրում, քան կանանց օրգանիզմը: Նաև ապացուցված է, որ տարիքի հետ կանայք ավելի շատ մկանային մասսա են կորցնում, քան տղամարդիկ: Մարմնի մասսայի փոքր ավելացումը տղամարդկանց մոտ նկատվում է 44 տարեկանում, իսկ կանանց մոտ՝ 55 տարեկանում: Ամբողջ կյանքի ընթացքում տեստեստերոնի պարունակության մակարդակը տղամարդկանց օրգանիզմում մնում է գրեթե անփոփոխ, իսկ կանանց օրգանիզմում 35-55 տ. ժամանակահատվածում էստրոգենի պարունակությունը 75%-ով նվազում է:

Տեստեստերոնի պարունակության կայուն մակարդակն օրգանիզմում թույլ է տալիս տղամարդկանց ճարպային բջիջներին մնալ բավականին փոքր՝ ճարպեր ճեղքող ֆերմենտների գերիշխանությամբ ճարպաստեղծ ֆերմենտների հանդեպ: Համեմատելով կանանց և տղամարդկանց նստատեղի շրջանում տեղակայված ճարպային բջիջները՝ գիտնականները պարզել են, որ կանանց ճարպային բջիջները հինգ անգամ ավելի մեծ են, քան տղամարդկանց բջիջները, կնոջ ճարպային բջիջը երկու անգամ ավելի ճարպաստեղծ ֆերմենտներ է պարունակում և երկու անգամ քիչ ճարպեր ճեղքող ֆերմենտներ:

Հորմոնների ազդեցությունը բերում է նրան, որ կնոջ կյանքի տարբեր ժամանակահատվածներում ճարպը տեղակայվում է մարմնի տարբեր մասերում: Այնուամենայնիվ բազմաթիվ հեղինակներ նշում են, որ կանացի մարմնի խնդրահարույց հատվածներ կարելի է անվանել գոտկատեղը, որովայնը, հետույքը, ազդրերը և կուրծքը: Մինչդեռ համարվում է, որ կանայք ավելի հեշտ են ազատվում գոտկատեղում տեղակայված ճարպից, քան տղամարդիկ, իսկ ինչ վերաբերում է ազդրերին, ապա այստեղ հակառակ պատկերն է: Ազդրերը հղի կանանց համար յուրօրինակ էներգիայի պաշարի աղբյուր են: Ազդրերի վերին հատվածում և նստատեղում կուտակված ճարպը կենսաբաններն անվանում են էսենցիալ ճարպ: Օրգանիզմը չի օգտա-

գործում մարմնի ստորին հատվածում կուտակված ճարպի պաշարներն այնքան ժամանակ, քանի դեռ ոչնչացված չէ ստորին հատվածի ճարպը, այդ պատճառով բավականին ժամանակ է անհրաժեշտ ստորին հատվածի ճարպի այրման համար: Այնուամենայնիվ հատուկ ընտրված վարժությունները թույլ են տալիս դրական արդյունքի հասնել: Կանայք ավելի հակված են մարմնի մասսայի տատանմանը հատկապես վաղ մենոպաուզայի կամ սակավաշարժ ապրելակերպի ժամանակ: Այսպիսով, օրգանիզմում ճարպի բարձր պարունակությունը կանացի ֆիզիոլոգիայի բնականոն դրսևորումն է:

Չնայած բացարձակ մկանային ուժի ցածր արժեքներին՝ կանանց հարաբերական ուժը, շնորհիվ ցածր հասակի և փոքր քաշի, համարյա հասնում է տղամարդկանց ցուցանիշներին, իսկ ազդրի մկանների ուժն անգամ գերազանցում է: Աղջիկների և տղաների սեռական հասունության շրջանում (մինչև 12-14տ.) առավելագույն կամայական մկանային ուժը միջինում նույնն է:

Կանանց ընդհանուր մկանային ուժը մոտավորապես մոտ է տղամարդկանց ցուցանիշներին: Կանայք համեմատաբար թույլ ձեռքերի և իրանի մկաններ ունեն: Կանանց մարմնի կառուցվածքի առանձնահատկությունները պայմանավորված են մասսայի կենտրոնի ավելի ցածր ընդհանուր դիրքով [5,10-12]:

Ожирение и лишний вес. Классификация. Современные методы физического лечения и профилактики

К.А.Небогова

Избыточный вес и ожирение – результат формирования аномальных или чрезмерных жировых отложений, которые могут наносить вред здоровью.

Основная причина ожирения и избыточного веса — энергетический дисбаланс, при котором калорийность рациона превышает энергетические потребности организма. Во всем мире отмечаются следующие тенденции:

- рост потребления продуктов с высокой энергетической плотностью и высоким содержанием жира;
- снижение физической активности в связи с преобладанием сидячего образа жизни и деятельности, изменениями в способах передвижения и возрастающей урбанизацией.

Obesity and Overweight. Classification. Modern Methods of Physical Treatment and Prevention

K.A. Nebogova

Overweight and obesity are defined as abnormal or excessive fat accumulation that may impair health.

The fundamental cause of obesity and overweight is an energy imbalance between calories consumed and calories expended. Globally, there has been:

- an increased intake of energy-dense foods that are high in fat and sugars;
- an increase in physical inactivity due to the increasingly sedentary nature of many forms of activity, changing modes of transportation, and increasing urbanization.

Changes in dietary and physical activity patterns are often the result of environmental and societal changes associated with development and lack of supportive policies in sectors such as health, agriculture, transport, urban planning, environment, food processing, distribution, marketing, and education.

Գրականություն

1. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия. М., 1990.
2. ВОЗ - <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, Ожирение и лишний вес.
3. ВОЗ - https://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_height/en/ Стандарты роста ребенка.
4. *Дубровский В.И.* Спортивная медицина. Учебник для вузов, 3-е доп.изд. М., 2005.
5. *Епифанов В.А.* Лечебная физическая культура. Справочник, М., 1987.
6. *Коннова О.В.* Частота встречаемости форм стоп при различных формах нижних конечностей. Современные проблемы науки и образования, 2009, 6, с.12.
7. *Коц Я. М.* Физиологические особенности мышечной деятельности женщин-спортсменок. Учеб. пособие для преподавателей и аспирантов, М., 1980.
8. *Кучкин С. Н.* Методы исследования в возрастной физиологии физических упражнений и спорта. ВГАФК, Волгоград, 1998.
9. *Кучкин С. Н.* Физиология физических упражнений. Учеб. пособие, ВГАФК, Волгоград, 1998.
10. *Ладынина И.* Проблемные зоны женской фигуры. СПб., 2001.
11. *Попов С.Н.* Лечебная физическая культура. Учебник для студентов вузов, М., 2004.
12. *Попов С.Н.* Физическая реабилитация. Учебник для академий и институтов физической культуры, Ростов н/Д, 1999.
13. *Репникова Е.А.* Коррекция телосложения студенток в процессе занятий физической культурой. Учебно-методическое пособие, Владимир, ВлГУ, 2017.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 612.017.1

О некоторых философских аспектах иммунологии

Ю.Т. Алексанян

*Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний
МЗ Республики Армения
0096, Ереван, ул. Д. Маляна, 37*

Ключевые слова: иммунология, философия, иммунный ответ

Генетика – фундамент **новой иммунологии**. Как отмечает Р.В.Петров, важнейшие достижения в области генетики являются основополагающими и для развития современной иммунологии [10]. По уровню развития генетики и иммунологии можно судить об уровне развития медицины в данной стране. Учитывая близость этих двух дисциплин, все чаще говорится не об иммунологических, а об иммуногенетических законах. Фундаментальные достижения в генетике и иммунологии обуславливают общий прогресс во всем комплексе медико-биологических наук. После основания науки иммунология считалось, что задачи иммунологии ограничиваются исследованиями иммунитета к возбудителям инфекционных болезней. Теперь же охрана организма от инфекционных болезней рассматривается в качестве лишь части деятельности иммунной системы. В области новой иммунологии, которую не надо делить на инфекционную и неинфекционную, по новому осмысливаются цель и задачи иммунологии, формулируются основные направления научных исследований.

Первое важнейшее теоретическое обобщение в новой иммунологии – понятие об **основной функции иммунной системы**. Из окружающей среды в организм человека проникают факторы инфекционной природы (бактерии, вирусы, паразиты). В организм человека могут поступать и факторы неинфекционной природы – пыльца растений, чужеродная ткань при трансплантации органов и тканей, чужеродная сыворотка при иммунотерапии и т.д. Но биологически “чужеродное” возникает в организме не только в результате поступления различных факторов из окружающей среды. В организме человека в результате постоянно протекающего мутационного процесса в популяциях соматических клеток образуются клетки с измененной наследственностью и если бы в организме не существовала система, способная распознать и уничтожить биологически “чужеродное”, то жизнедеятельность организма была бы невозможной. Однако иммунная

система ответственна за поддержание целостности организма не только от поступающих из окружающей среды биологически чужеродных веществ или живых тел инфекционной или неинфекционной природы, но и от постоянно возникающих вследствие мутационного процесса в самом организме соматических клеток с изменившимися наследственными свойствами. Иммунная система обеспечивает жизнедеятельность организма, распознавая и уничтожая ежедневно возникающие в организме миллионы клеток с измененной наследственностью, среди которых и опухолевые клетки, и клетки, которые могут вырабатывать аутоантитела. Отличить “свое” от “чужого”, сохраняя морфологическую и функциональную целостность организма, постоянство его внутренней среды – вот основная функция иммунитета. Имеется точка зрения, согласно которой опухолевые клетки образуются во всех организмах, однако благодаря деятельности иммунной системы они распознаются и уничтожаются, а если иммунная система подавлена и свою функцию выполняет в недостаточной мере, то образовавшиеся опухолевые клетки не уничтожаются и, беспрепятственно размножаясь, формируют опухоль. Следовательно, важнейшая функция иммунной системы – распознавание “своего” и “чужого”. К “своему” проявляется толерантность, к “чужому” – иммунный ответ. Эта способность организма формируется в процессе эмбриогенеза и сохраняется в течение всего процесса онтогенеза. Обобщая изложенное, можно отметить, что генеральная функция иммунной системы – **охрана морфофункциональной целостности организма**, обеспечение постоянства его внутренней среды. **Поэтому проблема целостности организма и его единства с внешней средой является одной из важнейших философских и методологических проблем новой иммунологии.**

Второе важнейшее теоретическое обобщение в новой иммунологии – **генетический контроль иммунного ответа**. И в этой области исследований актуальные направления – гены иммунного ответа, конкретность иммунного ответа и его фенотипическая коррекция.

Третье важнейшее теоретическое обобщение в новой иммунологии – **взаимодействие иммунокомпетентных клеток при формировании гуморального иммунного ответа**, оценка Т-системы и В-системы иммунитета. Открытие клеточных коопераций позволило разработать избирательные подходы к процессу регуляции иммунного ответа.

Современная иммунология стала одной из важнейших медико-биологических наук. Однако необходимо отметить, что никакая из этих наук, кроме, по-видимому, генетики, не может сравниться с иммунологией по скорости внедрения в практику важнейших фундаментальных достижений. Это показатель **связи теории с практикой**. Список внедрений важнейших достижений иммунологии в практическое здравоохранение является довольно впечатляющим (создание вакцин против различных инфекций, прикладные аспекты использования изоантигенов эритроцитов

человека, иммунопрофилактика резус-конфликтной беременности, пересадка органов и тканей, иммунодиагностика опухолей, применение высокочувствительных иммунологических методов для определения в организме незначительных концентраций гормонов, использование моноклональных антител для получения высокоочищенных и концентрированных препаратов человеческого инсулина и других физиологически активных соединений и т.д.). В центре прикладных исследований продолжает оставаться создание эффективных вакцин против различных возбудителей инфекционных болезней. Проблемы практической медицины (трансплантация органов и тканей, онкология, иммунодефициты, патология беременных и т.д.) стимулируют развитие иммунологии. Главное, чтобы экспериментально-теоретические разработки преследовали актуальные цели и были абсолютно достоверными. В этом случае они обязательно за очень короткий период времени внедрялись бы в жизнь. В **методологическом аспекте** целесообразно глубже рассмотреть вопрос о фундаментальных и прикладных разработках. Если заниматься лишь прикладными исследованиями, исходя из соображения, что они могут дать реальные результаты, а фундаментальные – неизвестно когда и дадут ли вообще интересные результаты, то может наступить момент для констатации нецелесообразности дальнейших усилий по разработкам определенных прикладных задач. Для решения задачи могут понадобиться новые подходы, встанет необходимость разработок фундаментальных проблем. К примеру, открытие групп крови К. Ландштейнером. Эритроциты одних людей склеивались сывороткой других лиц. Казалось, к прикладным разработкам это никакого отношения не имеет. Однако несколько лет спустя на основе учения о группах крови развернулись обширные прикладные разработки – переливание крови, всевозможные аспекты в области судебной медицины – выяснение спорного отцовства, материнства, идентификация личности, иммунопрофилактика резус-конфликтной беременности и т.д. Да, не все фундаментальные разработки дают результаты, но те несколько процентов затраченных денег дают такой выход перспективной научной продукции, который многократно перекрывает все расходы.

Иммунология претерпевает бурное развитие и, казалось бы, устоявшиеся представления быстро устаревают. В этой связи отмечается, что парадоксы – это узловые центры и вехи развития всякой науки, а парадигмы – устоявшиеся, привычные положения [4]. **Развитие всякой науки происходит от одного парадокса (который со временем становится парадигмой) к следующему.** Без разгадки парадоксов не может быть смены парадигм. Следовательно, развитие науки сводится к полному выяснению парадоксов. К примеру, иммунологическая реакция возникает только против “своего”, связанного с “чужим”. Это теория двойного распознавания. А ведь раньше считалось, что иммунный ответ осуществ-

ляется на биологически “чужеродное”. На основании выполненных в течение ряда лет исследований в области современной иммунологии накоплена в большом количестве информация о выяснении механизмов функционирования иммунной системы. Из важнейших достижений можно отметить выяснение молекулярно-клеточных механизмов иммунологического распознавания, обнаружение генов, ответственных за биосинтез антител, открытие закономерностей взаимодействия иммунокомпетентных клеток и т.д. Для результативного изучения фундаментальных областей иммунологии весьма большое значение имеет применение методов и идей молекулярно-клеточной биологии, генетики, биохимии. В свою очередь, приобретенные в области молекулярной и клеточной иммунологии успехи являются одними из важнейших достижений физико-химической биологии и биотехнологии. Важнейшее достижение последнего периода – получение моноклональных антител путем клеточной инженерии. Такие антитела получили чрезвычайно широкое применение в различных областях современной биологии и медицины.

Важный аспект в любой науке – пропаганда научных достижений и иммунология, конечно, не может быть исключением. По мысли Л.Н.Толстого **“Величайшие истины – самые простые”**. Необходимо уметь просто излагать сложные вещи, использовать простые, доступные всем термины, слова. Было бы прекрасно, если бы блестящий экспериментатор оказался бы и ярким пропагандистом науки.

Иммунная система – открытая система и она обладает способностью к ауторегуляции, однако, следует иметь в виду, что любое воздействие на иммунную систему приводит к воздействию на всю систему в целом и к соответствующим перестройкам, так как все части иммунной системы связаны в единое целое посредством различных клеточных коопераций и биологически активных соединений. В этом аспекте весьма важны взаимоотношения между иммунной, нервной и эндокринной системами и продукция физиологически активных соединений нервными и иммунокомпетентными клетками. Иммунная система принимает самое активное участие в процессе саморегуляции организма. В этом плане следует проработать аналитические и синтетические подходы к возможно более глубокому пониманию сущности саморегуляции организма и, в частности, с точки зрения иммунологии.

Понятия “части” и “целого” и их соотношение относятся к актуальным философским проблемам медицины, а, следовательно, и иммунологии, являющейся одной из важнейших медико-биологических наук. Организм, конечно, состоит из органов, тканей, клеток, молекул, но механическая сумма указанных составных частей еще не отражает целостность организма. Ибо целостный организм характеризуется качественной спецификой, познаваемой с позиций не механицизма, а диалектического материализма. С точки зрения рассматриваемой философской категории

иммунная система организма – это “целое”, которое включает в себя такие “части”, как тимус, лимфоидная ткань, антителообразующие клетки, молекулы иммуноглобулинов. Под категорией целого понимается морфо-функциональная система, включающая взаимодействующие составные части. В результате этого процесса свойства частей преобразуются и целое как количественно, так и качественно отличается от составных частей. Целое представляет собой материальное проявление взаимоотношений составных частей. В аспекте иммунной системы следует углубить понимание регуляции целого и частей.

Для понимания методологических вопросов формирования и функционирования иммунной системы организма представляет значительный интерес изучение проблемы эволюции иммунитета в сравнительно-историческом аспекте [3]. Как отмечает автор, главные вопросы эволюционной иммунологии – появление антигенраспознающих рецепторов и выяснение путей эволюционного происхождения лимфоцитов. Имеется фундаментальный вопрос – роль иммунитета в прогрессивном эволюционном развитии жизни, в эволюции многоклеточных. До середины 60-х годов XX века иммунологи проводили резкую грань между способом иммунной защиты у беспозвоночных и позвоночных животных, однако затем было показано, что специфический иммунитет не является прерогативой только позвоночных животных. Беспозвоночные, как и позвоночные животные, способны отличать “свое” от “чужого”, развивая специфический ответ с созданием иммунологической памяти. По мнению автора, **первые проявления специфического иммунного реагирования возникли очень давно, вероятно, с момента появления первых многоклеточных около 2 млрд лет тому назад.** Выявленные факты позволяют предполагать **время возникновения антигенраспознающих рецепторов Т- и В-клеток.** Особое место в разработке проблемы эволюции иммунитета занимает вопрос о происхождении лимфоцита. Вполне вероятно, что **лимфоцит как самостоятельный клеточный тип исторически возник специально для осуществления клеточной формы иммунного реагирования.** Тимус как центральный орган иммунной системы представляет собой эволюционное приобретение позвоночных животных. **У всех беспозвоночных он отсутствует даже в зачаточной форме.** Возникновение данного органа у примитивных позвоночных животных было бесспорно ключевым событием в эволюции иммунитета. Появление специальной органной структуры, основное назначение которой – генерализация в онтогенезе Т-клеточного пути развития, значительно повысило эффективность работы всей системы специфической иммунной защиты. Эволюционное возникновение многоклеточных от одноклеточных объясняют тем, что возможности многоклеточного организма по сравнению с одноклеточным предшественником значительно шире в его борьбе за существование. Процесс развития многоклеточных идет как по пути увеличения абсолют-

ного количества соматических клеток, так и по пути усиления специализации и дифференцированности отдельных групп клеток. Своего совершенства этот прогрессивный процесс достиг у позвоночных. Однако увеличение числа соматических клеток у эволюционирующих форм жизни шло параллельно с усилением мутационной опасности для всего организма в целом. Мутационный риск – следствие возникновения и развития многоклеточных в их борьбе за существование. Параллельно процессу развития многоклеточности шло формирование механизмов, сдерживающих мутационный поток. **Эта функция закрепилась за иммунной системой.** Автор рассматривает пять проявлений иммунитета: фагоцитоз, аллогенная ингибиция, специфическая клеточная форма защиты, реактивность антигенраспознающих рецепторов и продукция иммуноглобулинов. Исторически развивающийся иммунитет явился одним из важных факторов прогрессивной эволюции в мире животных. Стабильность генома в ряду поколений обеспечивается механизмами наследственности. Важнейшим механизмом генетической стабильности соматических клеток в процессе онтогенеза является специфический иммунитет. В.Г.Галактионовым [3] акцентирована роль специфического иммунитета в **прогрессивной эволюции животного мира – “Иммунитет есть способ защиты организма от всех антигенно чужеродных веществ как экзогенной, так и эндогенной природы; биологический смысл подобной защиты – обеспечение генетической целостности особей вида в течение их индивидуальной жизни”.** При подобной трактовке иммунитета становится ясным, что он выступает в качестве фактора **стабильности онтогенеза** – необходимого условия передачи наследственного материала от поколения к поколению. Таким образом, без формирования в онтогенезе и эволюционного развития в филогенезе механизмов иммунологического контроля за соматическим мутагенезом жизнь многоклеточных была бы невозможна.

У каждого человека есть три регуляторные системы: нервная, иммунная и эндокринная. Именно эти три системы поддерживают самое главное в организме – гомеостаз. Поэтому весьма важно изучение молекулярно-биологических аспектов взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем [7]. Все основные структуры и функции живых организмов генетически запрограммированы. Не составляет исключения и иммунная система, которая организована по принципу единой сети клеток, способна к обучению и запоминанию. Одним из новых, ранее неизвестных факторов, участвующих в обеспечении взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем, являются факторы пептидной природы, продуцируемые костным мозгом и тимусом и обладающие нейротропным действием [11]. Наиболее характерными признаками иммунной системы, отличающими ее от иных систем организма, являются следующие:

- 1) способность дифференцировать все “свое” от всего “чужого”;

- 2) создание памяти от первичного контакта с чужеродным антигенным материалом;
- 3) клональная организация иммунокомпетентных клеток, проявляющаяся в способности отдельного клеточного клона реагировать только на одну из множества антигенных детерминант.

Рассматривая вопрос об эволюционных основах иммунитета, представляет интерес точка зрения В.А.Козлова [6]. Автор пишет: "Зачем нужна организму целая гомеостатическая (имеется в виду иммунная) система, которая постоянно находится в "боевой готовности съесть его поедом?"... Была бы понятна ее необходимость только для борьбы с инфекциями. По всей вероятности, организм "захлебнулся бы соматическими мутациями", не будь этой иммунной системы. Но почему в ходе практически каждой встречи с достаточно большим количеством чужеродного или измененного своего антигенного материала эта система начинает работать против собственных клеток и тканей, т.е. возникает волна аутоиммунных реакций с различными характеристиками – это совершенно непонятно? Далее, почему эта же система вносит свой "черный вклад" тем же аутоиммунным механизмом в процесс продолжительности жизни, укорачивая его, – не менее непонятно? А она (иммунная система) делает это – достаточно агрессивно и эффективно. Представляется совершенно "возмутительным" поведение иммунной системы, когда она в силу каких-то причин как бы "срывается с цепи" и нападает на все в своем "родном" организме, что может стать причиной его гибели. Почему? Зачем? Какая в этом целесообразность? Что она находит в этом для себя? А что для организма? Много вопросов и только одни "непонятности". Ни одна из существующих на сегодня теорий иммунитета не дает ответа на эти вопросы. И возникает новый вопрос – почему? По-видимому, все теории учитывали только "сиюминутную" целесообразность существования в организме иммунной системы: борьба с инфекцией, борьба с опухолью, т.е. борьба за "антигенную чистоту" организма. Но действительно ли она "борец"? А если взглянуть на нее с точки зрения эволюции? Какова ее единственная и главная работа в организме? (Если только можно выделить таковую). Можно полностью согласиться с тем, что любой вопрос, который исследователи "задают" живой природе, должен в конечном счете формулироваться с учетом эволюции и привести к выяснению "как это могло образоваться". Подобная мысль высказана Ф.Бернетом в отношении системы иммунитета: **"Мало проку постулировать какое-либо полезное для выживания качество – в нашем случае это способность распознавать химическое отличие "своего" от "чужого" – если это качество нельзя логически вывести из некоего более общего и примитивного свойства организма"**[1]. Тогда какое свойство, самое примитивное, легло в основу эволюционной целесообразности возникновения системы иммунитета? **Скорее всего фагоцитоз?! Способность к**

фагоцитозу является неотъемлемой от самой жизни функцией одноклеточных организмов. Она же сохраняется практически у всех клеток органов и тканей многоклеточных организмов, включая млекопитающих”. “...А если попытаться оттолкнуться от “примитивного свойства”, тогда – **в основе фагоцитоз, все для фагоцитоза и ради фагоцитоза! Для чего в организме сформировалась целая гомеостатическая система фагоцитирующих мононуклеаров?** Выдвинем предположение – наверное не для дублирования пищеварительной системы с ее задачей получения для организма пластического материала? Тогда для чего?” И в эксперименте и в клинике используются препараты, полученные из микроорганизмов (липополисахариды и т.д.). Все это макроорганизм имеет в процессе переваривания различных микроорганизмов. Таким способом макроорганизм может использовать микроорганизмы для получения биологически активных молекул. Учитывая выраженный эффект таких молекул на иммунокомпетентные клетки, можно думать, что они представляют собой систему регуляторных молекул, имеющих большое значение для нормального функционирования иммунокомпетентных клеток. Известно, что под влиянием такого вида молекул увеличивается продукция антител к ряду антигенов, усиливается противоопухолевая активность естественных киллеров, возрастает активность макрофагов, усиливается продукция таких биологически активных соединений, как интерлейкин 1. Микроорганизмы могут синтезировать вещества, сходные по строению и функции с различными гормонами и нейропептидами”. Хотя роль микроорганизмов в макроорганизме весьма важна, она пока недостаточно выяснена. **Но с точки зрения биологической целесообразности нельзя считать случайностью существование в организме взрослого человека 1 – 2 килограммов микроорганизмов.**

Живые организмы в процессе жизнедеятельности постоянно подвергаются действию самых разнообразных факторов внешней среды, в том числе и биологической природы. Анализ закономерностей взаимодействия макроорганизма с микробным окружением, являясь важной теоретической и практической задачей современной медицины, органически входит в общебиологическую и философскую проблему “организм и среда”. **В ходе биологической эволюции на земле, протекавшей на протяжении многих миллионов лет, выживали лишь те виды живых существ, у которых возникали и совершенствовались соответствующие адаптационные и защитные механизмы.** Защитные механизмы включают кожные и слизистые покровы. В слезах и слюне содержится фермент лизоцим. Он разрушает оболочки бактерий. Микробы, попавшие в ткани, захватываются особыми клетками – фагоцитами. Внутри этих клеток микробы уничтожаются с помощью различных ферментов. Еще один фактор неспецифической защиты организма от вирусов – интерфероны. Однако, кроме указанных неспецифических факторов защиты организма, имеется и эф-

фективно действует специфический иммунитет. На попадающие в организм чужеродные биологические вещества, главным образом белкового происхождения (антигены), вырабатываются особые белки – антитела. Они обладают способностью взаимодействовать только с тем антигеном, который вызвал их образование. Появление различных антител в организме животных или человека можно стимулировать введением соответствующих антигенов. Число антигенов, вызывающих образование антител в организме, чрезвычайно велико. Это не только белки и другие биополимеры, но и разнообразные соединения, искусственно созданные в лабораторных условиях. С понятием антигенной специфичности связана еще одна большая и разносторонняя проблема, которая рассматривает антиген в качестве **биологического маркера**. Изучение антигенных свойств клеток, тканей, органов и жидкостей организма **в процессе индивидуального и исторического развития** живых форм оказалось достаточно информативным при решении вопросов клеточной дифференцировки, генетики популяций, филогенетических отношений в мире животных. Серологический анализ был широко использован при открытии антигенов системы АВО и изучении других групп крови, а также систем гистосовместимости у животных и человека. Это направление исследований привело к формированию представлений об антигенной индивидуальности каждого человека и каждой особи вида. **Антиген в качестве причины развития иммунного ответа всегда интересовал иммунологов.** Благодаря деятельности К.Ландштейнера, использовавшего в качестве антигенов простые химические группировки – гаптены, стал возможен научный анализ природы антигенной специфичности, понимания явлений антигенности и иммуногенности. В связи с открытием явлений клеточной кооперации при формировании гуморального иммунного ответа обнаружены не известные ранее свойства антигенных веществ – тимусзависимость и тимуснезависимость.

Индукция антигеном иммунного ответа – классический пример такой категории материалистической диалектики, как причина и следствие. Причинность – одна из форм всеобщей закономерной связи явлений [14]. Знание явлений, процессов есть прежде всего знание причин их возникновения и развития. При формулировании понятий “причина” и “следствие” изолируются те или иные стороны единого объективного процесса. Как отмечал Ф.Энгельс, “Чтобы понять отдельные явления, мы должны вырвать их из всеобщей связи и рассматривать их изолированно, а в таком случае сменяющиеся движения выступают перед нами – одно как причина, другое как действие...”[19]. Явление, которое вызывает к жизни другое явление, выступает по отношению к нему как причина. Результат действия причины есть следствие. Причинность – это такая необходимая связь между явлениями, при которой всякий раз, когда существует одно, за ним неизбежно следует другое. Категории причины и следствия имеют

огромное значение. В них мышление отразило важнейшую закономерность объективного мира, знание которой необходимо для практической деятельности людей. Каждое явление связано с каждым другим и это всегда взаимосвязь, взаимозависимость, взаимодействие. **Материалистическая диалектика ставит перед наукой задачу открывать связи в самом объективном мире.** Причина во времени предшествует следствию и вызывает его. Но не всякое предшествующее явление находится в причинной связи с последующим. Причинная связь явлений носит универсальный, всеобщий характер. Положение, что **все явления в мире причинно обусловлены, выражает закон причинности. Диалектический материализм, опираясь на данные науки, утверждает, что доказательством объективности причинности служит практика.** На взаимодействие причины и следствия оказывают влияние окружающие их явления, совокупность которых носит название **условий**. В зависимости от условий одно и то же явление может порождаться различными причинами, и, наоборот, одна и та же причина может приводить к различным следствиям.

Процесс формирования иммунного ответа отражает также такие категории материалистической диалектики, как **возможность и действительность**. Категория **возможность** выражает способность материи в процессе движения принимать различные формы. Любое явление при известных условиях может изменить форму своего существования, превратиться в другое явление. Но в каком направлении может произойти изменение данного предмета? Это зависит от определенных условий, обстоятельств. Возможность в силу заложенной в бытии необходимости, закономерности превращается в действительность. **Действительность** есть осуществленная возможность. В зависимости от различных условий одна и та же возможность может осуществляться в разных формах [14]. Например, при действии антигена на организм наблюдается индукция иммунного ответа. Однако при определенных условиях происходит индукция иммунологической толерантности.

Рассматривая методологические аспекты клинической иммунологии, В. П. Лозовой отмечает, что главный принцип изучения функций иммунной системы – использование системного подхода, методов системного анализа, системотехники, математического и кибернетического моделирования [8]. В основе понимания регуляции функций лежит **системный подход**. Под системой подразумевается совокупность функциональных и структурных элементов, образующих функциональное и структурное единство – целостность. Любое воздействие на функции иммунной системы – антигенное, гормональное, действие стрессогенных факторов сопровождается **общей, системной реакцией иммунитета**. Развитие и исход таких общепатологических процессов, как воспаление, регенерация, пролиферация, метаплазия во многом определяются ролью иммунных

механизмов, участием иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов, макрофагов) и гуморальных факторов иммунитета (иммуноглобулинов, лимфокинов, регуляторных пептидов). **Иммунная система при ее патологии вовлекается, как правило, в качестве целостной системы со всеми ее звеньями. Изолированных, только частных, механизмов при иммунологических процессах не встречается, при любом воздействии иммунная система реагирует как целостная. Дифференциация** в медицине охватила многие клинические дисциплины, что ведет часто к потере целостного понимания организма здорового и больного человека. Однако было бы неправильным считать процесс дифференциации доминирующим, так как он сопровождается противоположным процессом – **интеграцией**, т.е. процессом слияния задач и проблем с привлечением других наук.

Значительный методологический интерес представляет изучение **системы иммунитета при старении**. Старение характеризуется различными нарушениями функций иммунитета в виде иммунодефицитов, ослаблением иммунного контроля за опухолевой трансформацией клеток, возникновением патологических клонов лимфоидных клеток. Г.М.Бутенко, А.И.Харази отмечают, что при старении система иммунитета подвергается изменениям, выражающимся в уменьшении уровня иммунного ответа на чужеродные антигены и в увеличении частоты и выраженности аутоиммунных явлений[2]. Причины и механизмы этих изменений во многом остаются невыясненными. Причем речь идет не о детализации того или иного феномена, а о принципиально важных методологических проблемах, без решения которых коррекция иммунитета в старости становится не только бесполезной, но и потенциально опасной. К примеру, большое внимание уделяется различным природным и синтетическим иммуностимуляторам. Однако следует отметить, что почти все они являются неспецифическими и поэтому могут активировать не только специфические к “чужому”, но и аутореактивные клоны, провоцируя тем самым развитие аутоиммунного процесса. Уменьшение силы иммунного ответа, а также аутоиммунные реакции являются двумя основными чертами, характерными для иммунной системы в старости. Различные комбинации этих двух компонентов создают тот обширный спектр возрастных изменений иммунитета, который наблюдается в жизни. Авторы считают, что вышеизложенное позволяет **усомниться в правомочности однозначных подходов к проблеме иммунокоррекции в старости, направленных исключительно на иммуносупрессию или иммуностимуляцию**. Если при старении ослабляется функция иммунной системы, нельзя ли путем нормализации этой функции организма содействовать **увеличению продолжительности жизни** человека?!

И.М.Дозморов, В.А.Кузнецов выделяют **два основных уровня иммунологического надзора**[5]. Первый представлен феноменами

естественной резистентности, которые обеспечиваются натуральными киллерами, цитотоксическими моноцитами и макрофагами, гранулоцитами и тучными клетками, перекрестно реагирующими ЦТЛ. Одним из феноменов естественной резистентности является инактивация несингенных стволовых клеток. **Второй уровень** иммунологического надзора обеспечивается функцией цитотоксических лимфоцитов. Предполагается, что первая линия надзора обеспечивается феноменами естественной резистентности, поскольку для их проявления не требуется предварительной относительно длительной адаптации к новообразованиям, их функция осуществляется в отношении даже единичных измененных соматических клеток при самых минимальных изменениях. Этот первый уровень немедленного реагирования становится, однако, неэффективным при превышении объема новообразования некоторого предельного значения. Например, естественные киллеры теряют свою эффективность, если число составляющих опухоль клеток увеличивается свыше 100. ЦТЛ эффективно справляются и со значительно большими количествами клеток-мишеней, однако в их функции проявляются отдельные парадоксальные закономерности, приводящие в ряде случаев к противоположному эффекту – не к подавлению роста опухоли, а к ее стимуляции. В основе динамической реакции иммунной системы на рост опухоли, переключения с одного уровня надзора на другой, а также неэффективности надзора в отдельных случаях могут лежать в первую очередь изменяющиеся количественные соотношения взаимодействующих клеток. Все это демонстрирует способность клеток-мишеней разнонаправленно реагировать на стимулы разной величины. Эта же способность проявляется и в клеточных взаимодействиях, исход которых в ряде случаев может изменяться кардинальным образом при изменении количественных соотношений взаимодействующих клеток. Другим парадоксальным явлением в функционировании систем иммунологического надзора служит ”феномен проскальзывания”, суть которого состоит в том, что при трансплантации животным сингенных или аллогенных опухолевых клеток приживаются и способны расти инокуляты, содержащие либо большие количества клеток, либо меньшие на три-четыре порядка, в то время как промежуточные количества отторгаются. Это еще одно явление, в котором количественные соотношения взаимодействующих клеток имеют определяющее значение. Количественное соотношение взаимодействующих клеток иммунной системы зачастую определяет не только величину, но и направленность производимого эффекта. Речь идет о способности однородной популяции клеток в зависимости от количества производить действия различного знака. Авторы делают заключение о том, что необходимо **переосмыслить представления о жесткой корреляции между функциональной направленностью отдельных субпопуляций иммунной системы и их фенотипической характеристикой.**

И.Г.Сидорович, В.И.Новиков отмечают, что пристальное внимание исследователей привлекают выявленные у животных и у человека естественные киллерные клетки [12]. Им отводится важная роль в осуществлении естественных механизмов иммунной защиты организма. Среди клеток моноклеарной фагоцитирующей системы выявлены клетки, обладающие свойствами естественных киллеров. Можно предположить, что макрофаги, расположенные в различных точках организма, обладают активностью естественных киллерных клеток против опухолевых клеток и находятся в постоянной готовности к защите организма от злокачественных новообразований. Многие авторы склоняются к мнению о существовании различных субпопуляций макрофагов.

В.Я.Фель, А.М.Малыгин, ссылаясь на сформулированную концепцию иммунологической регуляции дифференцировки соматических клеток [9], отмечают, что важнейшим аргументом в пользу концепции иммунного надзора за состоянием цитодифференцировки являются данные о наличии у интактных животных и практически здоровых людей популяций лимфоцитов, способных к распознаванию антигенов собственного организма и, как следствие, к цитотоксической (киллерной) реакции в отношении нормальных дефинитивных и эмбриональных клеток различного тканевого происхождения, синтезирующих указанные антигены [15]. Такого рода лимфоциты авторы предлагают обозначить в качестве аутоагрессивных или аутореактивных и к числу этих лимфоцитов отнести и **естественные киллеры**. Естественные киллеры – это субпопуляция лимфоидных клеток с морфологией больших гранулярных лимфоцитов, **отличительная особенность которых – спонтанно проявляемая цитотоксическая активность против широкого спектра клеток-мишеней как опухолевого, так и неопухолевого происхождения**. В развиваемой авторами концепции об иммунном надзоре за цитодифференцировкой весьма существенно то, что ЕК и ЕК-подобная активность проявляется в отношении сингенных и аутологичных клеток-мишеней, и это обстоятельство нагляднее иллюстрирует потенции указанных эффекторных клеток в регуляции целого ряда процессов, происходящих в организме. Для индикации ЕК-активности используются обычно опухолевые клетки, однако это обстоятельство отнюдь не означает, что биологический смысл усиления активности ЕК следует рассматривать только с точки зрения ее противоопухолевой направленности, что является частным аспектом проблемы.

А.А.Ярилин отмечает, что основным источником наиболее глубоких фенотипических различий между вариантами Т-лимфоцитов является процесс клеточной дифференцировки [20]. Именно разновидности Т-клеток, возникающие как результат дифференцировки, отличающиеся друг от друга набором активно функционирующих генов и в физиологических условиях неспособные к взаимным переходам, следует обозначать термином

“субпопуляция”. Постулировано два уровня variability Т-клеток, обусловленные дифференцировкой (субпопуляции) и действием факторов клеточного окружения.

А.С.Шевелев [17] пишет:” Основная идея гипотезы иммунологического надзора, наиболее полно сформулированная Бернетом, состояла в том, что одной из главных функций иммунной системы является ее способность отторгать потенциально злокачественные клетки, постоянно возникающие в организме в результате соматических мутаций. Предполагалось, что основной эффекторной клеткой, осуществляющей иммунологический надзор, являются Т-лимфоциты. С момента появления этой гипотезы стали очевидны как ее достоинства, так и недостатки. С одной стороны, оказалось, что она вызвала к жизни поток экспериментальных исследований, которые позволили выявить новые научные факты и стимулировали иммунологическое мышление. С другой стороны, стали накапливаться факты, противоречащие гипотезе Бернета:

1) для запуска эффекторного механизма Т-лимфоцитов необходимо время, в течение которого клетки потенциально злокачественного клона могут выйти из-под контроля;

2) слабая антигенность спонтанных опухолей;

3) отсутствие повышенной частоты развития опухолей у бестимусных мышей;

4) невозможность объяснить с позиций гипотезы чрезвычайно высокую частоту развития злокачественных лимфом при пересадках органов;

5) моноклональность большей части злокачественных опухолей;

6) нормальная частота развития опухолей в органах, отделенных от иммунной системы биологическими барьерами, в которых нет собственной лимфоидной ткани и через которые в нормальных условиях не могут проникнуть Т- лимфоциты и другие клетки.

При обсуждении этой проблемы возникают многие дискуссионные вопросы. Прежде всего, если иммунологический надзор действительно существует, то каковы его механизмы, какова его материальная основа на клеточном и молекулярном уровне? Что является мишенью для иммунологического надзора: чужое или свое или же комплекс “своего” и “чужого”? Играет ли он защитную роль или же осуществляет контроль процессов цитодифференцировок? Наконец, может ли объяснить гипотеза иммунологического надзора современные данные о роли онкогенов и ретровирусов в канцерогенезе?” Автор отмечает, что накапливаются факты, свидетельствующие о том, что иммунологическое распознавание, способность отличить чужое от своего по своей биологической сущности не обязательно является защитной реакцией организма. **Еще в 1965 году была высказана гипотеза, согласно которой главной функцией иммунной системы является не ее защитная функция, а способность контролировать рост и развитие организма, процессы пролиферации**

и дифференциации [21]. С тех пор многочисленные данные подтвердили такую возможность. Эти факты получены преимущественно при изучении эмбриогенеза, регенерации и цитодифференцировок в постнатальном развитии. Мнение А.С.Шевелева [17] сводится к следующему: "Нам представляется более конструктивной точка зрения, согласно которой на современном уровне развития науки правильнее не противопоставлять эти функции, а объединить их общим термином "иммунологический надзор". Этим подчеркивается, что **в основе как регуляторной, так и эффекторной деятельности иммунной системы лежит иммунологический надзор**, т.е. способность распознавать "чужое" и отличать его от "своего". Однако такое определение нуждается в уточнении, поскольку современные представления о взаимосвязи "своего" и "чужого" исходят из того, что распознавание "чужого" возможно только через одновременное распознавание "своего". Иными словами, "чужое" может распознаваться только в том случае, если клетки-мишени и неизменные клетки организма содержат общие антигены главного комплекса гистосовместимости". Бернет полагал, что эффекторной клеткой, осуществляющей иммунологический надзор против опухолей, является Т-лимфоцит. Однако Т-клетке требуется время для приобретения специфической реактивности на тот или иной антиген. Поэтому маловероятно, что она осуществляет эффективный надзор. Время для накопления эффективного клона Т-клеток может быть довольно значительным и в течение этого периода опухолевые клетки могут размножаться в таком количестве, что соответствующий клон Т-лимфоцитов не сможет их отторгнуть. Поэтому ученые приходят к выводу, что основными эффекторными клетками предполагаемого иммунологического противоопухолевого надзора являются не Т-лимфоциты, а естественные киллеры, поскольку их киллерное действие не зависит от предварительной антигенной стимуляции. По-видимому, именно естественные киллеры первыми распознают и отторгают опухолевые клетки, после чего в надзор включается клон специфических Т-лимфоцитов.

Концепция о том, что у одноклеточных функция пищеварения является одновременно и функцией защиты логически и с точки зрения здравого смысла вполне обоснована. Однако совершенно непонятно, каким образом у многоклеточных животных функции пищеварения и иммунной защиты отделились и возникли иммунокомпетентные клетки, которые содержат уже предрасположенные гены, ответственные за синтез самых разнообразных иммуноглобулинов. Если в организме возникла **необходимость** в иммунном ответе, то при ее реализации (синтез иммуноглобулинов) иммунокомпетентные клетки уже способны это сделать, а антиген лишь селективно отбирает наиболее подходящую по специфичности рецепторов клетку, то есть выполняет по имеющимся представлениям совершенно пассивную роль. **И остается абсолютно непонятным вследствие реализации каких механизмов формируется предсущест-**

вание колоссального множества специализированных иммуноцитов. По-видимому, можно лишь сделать предположение, что на протяжении сотен миллионов лет возникали и исчезали формы реализации иммунного ответа, совершенно отличающиеся от ныне существующих. Причем постоянно происходило совершенствование, развитие механизмов формирования иммунного ответа.

А. М. Сильверстайн [13] весьма обстоятельно анализирует как инструктивные, так и селективные теории образования антител. Относительно инструктивных теорий следует отметить, что после выяснения интимных механизмов биосинтеза белка и роли нуклеиновых кислот в этом процессе инструктивные теории образования антител стали представлять лишь исторический интерес. Теорию боковых цепей предложил Пауль Эрлих в 1897 г. Он полагал, что антитела представляют собой макромолекулы, специфичность которых комплементарна к аналогичным структурам антигена. Это обеспечивает специфическое взаимодействие между ними. Один из постулатов Эрлиха заключался в том, что антиген специфически отбирает соответствующие антительные рецепторы, отрывающиеся затем от поверхности клеток. Это приводит к компенсаторной гиперпродукции рецепторов, которые накапливаются в крови в виде циркулирующих антител. Любая теория образования антител должна была учитывать и недавно открытый феномен приобретенной иммунологической толерантности. Теперь в теоретическом объяснении нуждались не только то, как стимулируется образование антител, но и механизм, предотвращающий эту реакцию. Первую, чисто биологическую селективную теорию образования антител сформулировал в 1955 г. Н. Йерне, который назвал ее теорией "естественного отбора". Он предположил, что в организме синтезируется полный набор антител, но каждое из них образуется в небольшом количестве и независимо от какого-либо стимула поступает в кровь в виде "естественных антител". Р.М.Хаитов, Г.А.Игнатьева, И.Г.Сидорович считают, что именно Н.Йерне является первым, кому принадлежит самая фундаментальная и по сей день основная идея иммунологии – идея клональности лимфоцитов [16]. Эта идея получила подтверждение в результате огромного количества экспериментальных исследований.

В 1957 году Ф.Бернет выдвинул клонально-селекционную теорию образования антител [1]. Спустя очень короткое время стало ясно, что эта теория образования антител получила широкое признание. Основа этой концепции в том, что антитела – естественный продукт на поверхности клеток в качестве рецептора, с которым антиген может вступать в избирательное (селективное) взаимодействие, что служит сигналом для клональной пролиферации популяции клеток, которые фенотипически отличаются от остальных тем, что специфичны именно к данному антигену. **Среди дочерних клеток клона часть дифференцируется в сторону антителообразующих клеток, а остальные сохраняются в ка-**

честве клеток иммунологической памяти, которые могут в последующем обеспечить усиленный вторичный ответ. Согласно клонально-селекционной теории иммунологическая толерантность возникает в результате “элиминации клонов”, происходящей вследствие специфического воздействия собственных антигенов или в том случае, когда антигены попадают извне в течение критической стадии эмбрионального созревания клональных предшественников. Однако, учитывая, что для поддержания состояния толерантности к тканевому трансплантату в условиях эксперимента через несколько месяцев требуется дополнительно вводить подопытному животному этот трансплантат, можно сделать умозаключение о том, что, возможно, при индукции иммунологической толерантности происходит не элиминация соответствующих клонов иммунокомпетентных клеток, а их репрессия под действием Т-лимфоцитов.

Используя философские термины, можно сказать, что наши знания состоят из суммы **относительных истин**, однако мы никогда не достигнем **абсолютной истины**. При познании явлений жизни очень важно использовать методологический принцип редукционизма, согласно которому сложные явления могут быть полностью объяснены с помощью законов, свойственных явлениям более простым [18]. Объединяющим моментом всех селективных теорий образования антител является убежденность в том, что антиген – лишь фактор селекции, но не участник формирования специфичности антител. Однако на сегодняшний день продолжает оставаться невыясненным **основной, самый фундаментальный вопрос теоретической иммунологии** – каким образом и вследствие каких причин возникает весь потенциал В-клеток даже к антигенам, созданных искусственно, не имеющих в природе. Возможно, формирование иммунокомпетентных клеток – результат мутаций на уровне соматических клеток и рекомбинации иммуноглобулиновых генов. Выяснение интимных механизмов этого процесса – задача дальнейших исследований.

Поступила 18.08.20

Իմունաբանության որոշ փիլիսոփայական բնագավառների մասին

Յու. Թ. Ալեքսանյան

Քննարկվում են իմունաբանության մի շարք կարևորագույն հիմնահարցեր:

Մեկնաբանվում են այդ հիմնահարցերի փիլիսոփայական բնագավառները:

On Some Philosophical Aspects of Immunology

Yu. T. Aleksanyan

A number of high-priority problems of immunology have been discussed in the article. Some comments are made on the philosophical aspects of these problems.

Литература

1. *Бернет Ф.* Целостность организма и иммунитет. М., Мир, 1964.
2. *Бутенко Г.М., Харази А.И.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с.35 – 42.
3. *Галактионов В.Г.* Иммунология, М., 1998.
4. *Говалло В.И.* Парадоксы иммунологии. М., 1983.
5. *Дозморов И.М., Кузнецов В.А.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с.43 – 66.
6. *Козлов В.А.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с. 66 – 73.
7. *Корнева Е.А., Лесникова М.П., Яковлева Е.Э.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с.87 – 100.
8. *Лозовой В. П.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с.3-14.
9. *Нестеренко В.Г.* Иммунобиологическая регуляция дифференцировки соматических клеток. Успехи современной биологии, 1980, т.90, 2, с.211 – 220.
10. *Петров Р.В.* Беседы о новой иммунологии. М., 1978.
11. *Петров Р.В., Дуриян Р.А., Василенко А.М. и др.* Эндорфиноподобные свойства костномозгового стимулятора антителопродуцентов. Докл. АН СССР, 1982, т.265, 2, с.501-503.
12. *Сидорович И.Г., Новиков В.И.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с.133 – 154.
13. *Сильверстайн А. М.* Иммунология, под ред. У.Пола, в трех томах, т. 1, М., 1987, с. 46 – 73.
14. Учебное пособие “Основы марксистской философии”, М., 1959.
15. *Фель В.Я., Малыгин А.М.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с.154 – 165.
16. *Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология, М., 2000.
17. *Шевелев А.С.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ, Новосибирск, 1988, с.210 – 220.
18. *Энгельгардт В.А.* Интегрализм – путь от простого к сложному и познании явлений жизни. Философские проблемы биологии. М., 1973, с. 39.
19. *Энгельс Ф.* Диалектика природы, 1955, с.184.
20. *Ярилин А.А.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ, Новосибирск, 1988, с. 234 – 247.
21. *Burch P.R., Burwell R.G.* Self and non-self. A clonal induction approach to immunology. Quant.Rev.Biol., 1965, v.40, p.252 -279.

УДК 577.112.5; 612.8; 615.919; 616.858

Структурные изменения бледного шара мозга крыс на ротеноновой модели болезни Паркинсона под влиянием яда среднеазиатской кобры и галармина

**К.В.Карапетян, М.А.Даниелян, М.В.Погосян,
Дж.С.Саркисян**

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

Ключевые слова: бледный шар, болезнь Паркинсона, яд среднеазиатской кобры *Naja naja oxiana* (NOX), галармин

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга с дегенерацией нигростриарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев, проявляющееся как моторными, так и немоторными симптомами [10, 23]. Это одна из самых частых форм первичных хронических нейродегенеративных заболеваний. При БП поражаются структуры экстрапирамидной системы – базальные ганглии и черная субстанция, голубое пятно и другие [27]. Симптомы обычно появляются медленно с течением времени, но неизбежно прогрессируют [15]. Наиболее узнаваемые симптомы БП связаны с движением (моторные симптомы). Немоторные симптомы также являются распространенными, они включают вегетативную дисфункцию, психоневрологические проблемы (настроение, познание, поведение или изменение мышления), а также сенсорные (особенно измененное обоняние) и проблемы со сном. Большинство моторных симптомов являются следствием прогрессирующего и избирательного поражения дофаминергических нейронов, нейромеланинсодержащих нейронов компактной части черной субстанции [9] в результате дегенерации нигростриарного тракта и резкого падения концентрации предшественника нейромеланина – дофамина [14, 16], при этом нарушается передача возбуждения от черной субстанции к стриопаллидарной системе. В самое последнее время было признано серьезным просчетом признание лишь нигральной компоненты. При данной патологии интенсивнее всего гибнут нейроны черной субстанции, которые, в свою очередь, связаны со структурами мозга, имеющими отношение к центральной регуляции программирования движения, в частности с базальными ганглиями, к которым относится бледный шар. В соответствии с классической патофизиологической моделью заболевания дегенерация

дофаминергических нигростриарных волокон повышает активность ГАМК-ергических нейронов стриатума и приводит к чрезмерной активации не прямых путей базальных ядер [4, 30]. Избыточная активность внутреннего сегмента бледного шара и субталамического ядра в итоге приводит к чрезмерному торможению глутаматергических нейронов таламуса. Как следствие, чрезмерное эфферентное торможение в системе паллидо-таламо-кортикальных связей приводит к уменьшению активности двигательных зон коры [31].

При БП в бледном шаре повреждаются нейроны, в результате чего перестаёт вырабатываться дофамин, отвечающий за двигательные функции в человеческом организме. Поражение нервных клеток сопровождается прогрессирующей потерей жизнеспособности, постепенной дегенерацией, приводящей к патологическим состояниям и утрате функций [24].

Данные исследований показывают, что системная дисфункция нейронов может привести к непрерывной дегенерации клеток и, возможно, вызывает патофизиологический стресс, приводящий к нарушению компенсаторных механизмов и, в конечном итоге, к клиническому паркинсонизму с хронической нейрональной дисфункцией [11]. Механизмы, ответственные за дегенерацию нигростриарных дофаминергических нейронов, неизвестны, но нейровоспаление и оксидативный стресс играют решающую роль [26]. Ускорение гибели дофаминергических нейронов триггируется процессами, включающими источники оксидативного стресса [8]. Поэтому эффективной может стать терапия, направленная как на замедление гибели дофаминергических нейронов, так и на исключение прогрессии недофаминергических симптомов [31]. Большое значение для нейропротекции представляют змеиные яды, в частности протекторные эффекты змеиных ядов семейства аспидовых *Elapidae* (среднеазиатская кобра *Naja naja oxiana* – NOX). В отношении применения змеиных ядов при нейродегенерации изучены таковые из семейства *Elapidae*, на основе дендротоксинов, из которых синтезированы соединения, адаптивно контролирующие возбудимость поврежденных нейронов при нейродегенеративных заболеваниях [12]. Яды различных змей триггируют повторный запуск в нейронах, содействуя высвобождению передатчика [22], а также действуют на активность фермента фосфолипазы A2, важного фактора протекции клетки от окислительного повреждения мембран [13, 17]. В литературе есть многочисленные данные о различных эффектах обогащенного пролином пептида (PRP-1, или галармина), продуцируемого нейросекреторными клетками гипоталамических ядер [18]. PRP-1 считают иммуномодулятором и протектором широкого действия. Он оказывает протекторное действие на нейроны спинного мозга крыс при острой и хронической неспецифической нейродегенерации, противодействует формированию рубца, способствует сращению перерезанных нервных волокон и пролиферации глии, предотвращает дегенерацию нейронов [6, 19,

20]. PRP-1, помимо иммуномодуляторного [1], может оказывать также нейрорегуляторное действие, направленное на поддержание нейронального выживания [7]. Он обладает антиоксидантными свойствами, снижает уровень образования продуктов перекисного окисления липидов, защищает мембраны нейронов при различных патологических состояниях [5]. Галармин оказывает нейропротекторное действие при болезни Альцгеймера, которое состоит в восстановлении моноаминергической системы, нарушаемой при данной патологии [32]. Эти свойства галармина позволяют считать его иммуномодулятором и протектором.

На данный момент нет эффективной нейропротекции БП, поэтому продолжают оставаться крайне актуальными перспективы терапии и поиска эффективной терапевтической стратегии для этого тяжелого неизлечимого заболевания.

Данное исследование направлено на выявление протекторного действия галармина и малых доз яда среднеазиатской кобры NOX на клеточные структуры бледного шара головного мозга крыс на ротеноновой модели БП.

Материал и методы

Для изучения повреждений нейронов бледного шара была использована ротеноновая модель БП, которая считается надежной моделью для оценки нейрохимических, иммуногистохимических, поведенческих и когнитивных проявлений [25]. Эксперименты проводили в 4 сериях на 20 зрелых разнополых крысах Альбино (200-250 г): 1– ложнооперированные (5 крыс, контроль), инъектированные стерильной дистиллированной водой в сочетании с в/м введением изотонического раствора NaCl; 2– инъектированные 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 [28] (5 крыс) с в/м введением физиологического раствора через день в течение 2 недель и выдержанных до острого эксперимента 4 недели; 3– инъектированные ротеноном унилатерально аналогично группе 2 в сочетании с в/м инъекцией яда NOX (5% от LD50 =1 мг/кг) через день в течение 2 недель и выдержанные 4 недели (5 крыс); 4– инъектированные 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 (5 крыс). Операции проводили под пентобарбиталовым наркозом (40 мг/кг, в/б). Животных 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.

Для изучения морфофункционального состояния клеточных структур бледного шара 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 $+4^{\circ}\text{C}$. Производили ленточные срезы головного мозга крыс во фронтальной плоскости. Объектом исследования служили клетки бледного шара. Замороженные срезы, толщиной 40-50 мкм, согласно требованиям дальнейшей обработки, переносились в заранее 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

Бледный шар относится к базальным ядрам больших полушарий, представляет собой филогенетически древнее образование и отличается от других частей полосатого тела не только по макроскопическому виду, но и гистологически. Он состоит преимущественно из крупных нейронов Гольджи I типа, имеющих разветвленную сеть дендритов и размер около 50 мк, среди них к коре головного мозга проходят пучки волокон. Это нейроны пирамидной, веретенообразной, мультиполярной формы, которые имеют очень длинные аксоны, выходящие за пределы стриопаллидарной системы и соединяющие различные участки нервной системы (рис. 1 А-В). В цитоплазме нейронов бледного шара много хроматофильных глыбок. Миелиновых волокон больше, чем серого вещества. Этим и объясняется бледный цвет ядра (рис. 1 А).

В условиях ротеноновой интоксикации цитоархитектоника нейронов бледного шара не нарушена (рис. 1 Г; рис. 2 Г). Часть нейронов бледного шара имеют обычную форму с четкими границами клеток, но в цитоплазме отмечается распыление тигроидного вещества – просветление цитоплазмы по сравнению с нормой. Ядро имеет овальную или округлую форму с четкими контурами. Структура ядра однородна (рис. 1 Г-Е; рис. 2 Г-Е). В целом, у нейронов реагируют длинные отростки, но фосфатазная активность в них снижена, и осадок фосфата свинца в них пылевидный или мелкозернистый. На фоне нормальных клеток выявляются различные типы клеточной атрофии. Поражение нейронов сопровождается лизисом хроматофильного вещества. Нервные клетки находятся в состоянии пигментного атрофического перерождения со значительной нейроглиальной реакцией вокруг ложноизвестковых глыбчатых инкрустаций – продуктов распада (рис. 1 Е; рис. 2 Е). В поврежденных нейронах темнокрашенный

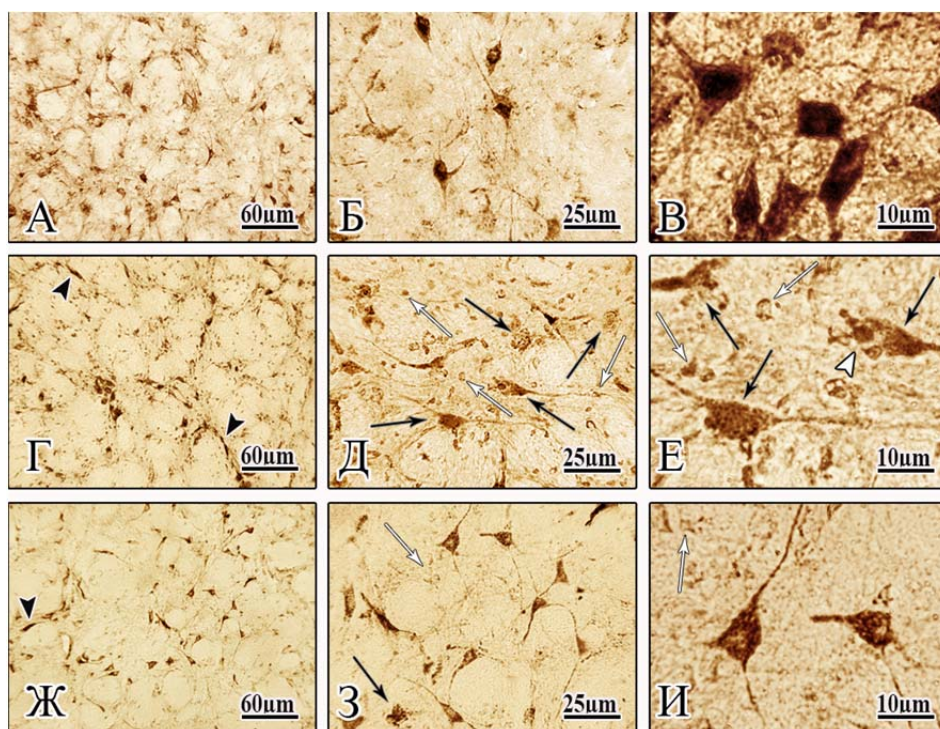


Рис. 1. Микрофотографии клеточных структур бледного шара головного мозга крыс (А-В – контроль; Г-Е – в условиях ротеноновой интоксикации; Ж-И – в условиях ротеноновой интоксикации в сочетании с регулярным введением малых доз яда NOX). Г-Е – форма нейронов нарушена, цитоплазма осветлена, с низкой активностью КФ, ядро перемещено, отростки сохранены, но лишены тигроидного вещества; Ж-И – сохранение формы и размеров нейронов, высокая фосфатазная активность в цитоплазме и отростках нейронов, контуры чёткие, ядра центрально расположены, глиоз) (чёрная стрелка – хроматолиз; белая стрелка – ядра глии; белая головка стрелки – эктопированное ядро; черная головка стрелки – капилляры). Оптич.ув.: $\times 160$ (А, Г, Ж); $\times 400$ (Б, Д, З); $\times 1000$ (В, Е, И)

крупноглыбчатый осадок фосфата свинца неравномерно распределён по телу клетки, из-за чего не просматривается граница между телом и отростками (рис. 1 Д, Е). Некоторые нейроны подвергнуты сильно выраженной атрофии, которая может привести к их исчезновению (рис. 2 Г, Е). Внутри клеток происходят значительные изменения цитоплазмы и ядра. Состояние хроматофильных зерен подвергается глубоким изменениям. Подобные нейроны приобретают вытянутую форму, теряют отростки, их цитоплазма слабо окрашена, ядро центрально расположено и деформировано (рис. 1 Д; рис. 2 Д). Снижение фосфатазной активности в цитоплазме клеток свидетельствует о снижении метаболизма в нейронах бледного шара. Среди нормальных и дегенерированных нейронов бледного шара чётко выделяются гомогенно окрашенные ядра глиальных клеток (рис. 1 Д, Е; рис.

2 Д, Е). Патологические сдвиги в нейронах приводят к реакции сателлитной нейроглии, что связано с защитной реакцией глиальных клеток по отношению к нейронам. Как известно, нейроглия может играть нейропротекторную роль и усиливать процесс восстановления клеток [29].

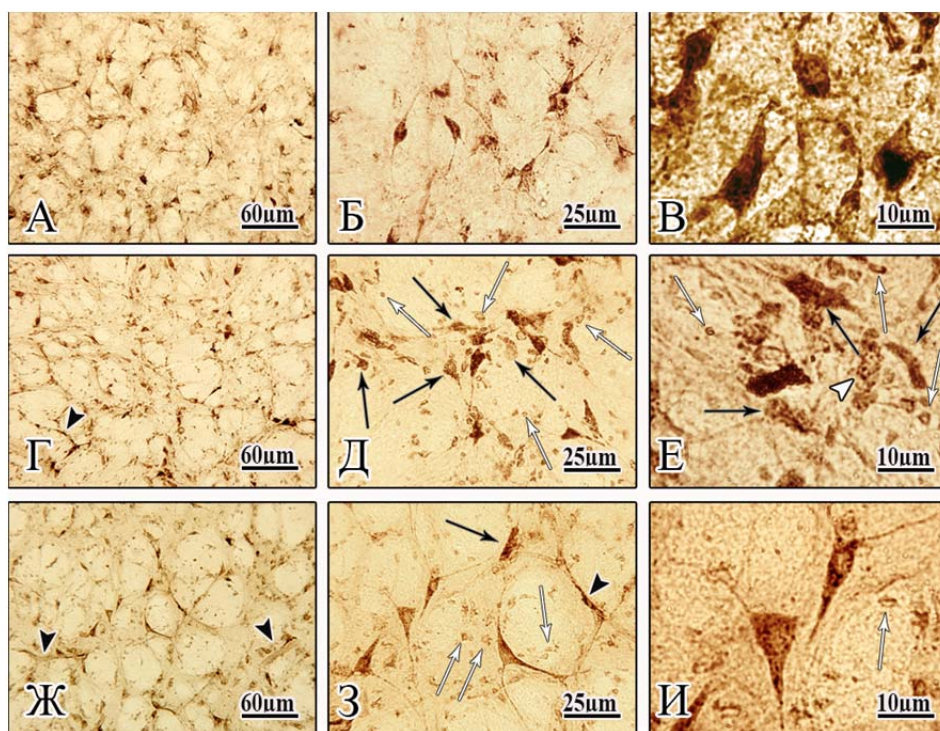


Рис. 2. Микрофотографии клеточных структур бледного шара головного мозга крыс (А-В – контроль; Г-Е – в условиях ротеноновой интоксикации; Ж-И – в условиях ротеноновой интоксикации в сочетании с регулярным введением галармина). Г-Е – форма нейронов нарушена, контуры нечёткие, цитоплазма осветлена, краевой гиперхроматоз, глиоз; Ж-И – форма и размеры нейронов сохранены, в цитоплазме и отростках нейронов высокая фосфатазная активность, контуры чёткие, ядра центрально расположены, глиоз) (чёрная стрелка – хроматолиз; белая стрелка – ядра глии; белая головка стрелки – эксцентрично расположенное ядро; черная головка стрелки – капилляры).

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

Таким образом, ротеноновая интоксикация мозга приводит к резким морфологическим изменениям внутриклеточных структур и метаболическим нарушениям. Это состояние является обратимым процессом, однако, при углублении нейродегенеративного процесса, оно может перейти уже в необратимые формы клеточной патологии.

У животных, получивших инъекции яда NOX и галармина через день после инъекции ротенона, в бледном шаре наблюдаются сохранившие форму и размеры нейроны (рис. 1 Ж-И; рис. 2 Ж-И). У большинства из них

просматриваются светлоокрашенные центрально расположенные ядра, которые выделяются на фоне гиперхромной цитоплазмы. У них выявляются тонкие длинные отростки с высокой активностью КФ, что указывает на восстановление их связей с соседними клетками и другими областями мозга. В этих клетках грануляции внутри цитоплазмы образуют спиралевидные или глыбчатые образования, что характерно для первично раздражённых нейронов, находящихся на пути к восстановлению (рис. 1 И; рис. 2 И). Увеличено число клеток с сопровождающими волокнами (рис. 1 Ж, З; рис. 2 Ж, З). На фоне сохранивших форму и размеры клеток изредка выявляются пораженные дегенерированные нейроны, потерявшие форму и размеры, у них не выявляются отростки (рис. 1 З; рис. 2 З). В целом, под воздействием яда NOX и галармина наблюдается морфологическая картина нейронов бледного шара, близкая к норме. При введении яда NOX и галармина имеет место очевидное улучшение васкуляризации, на стенках сосудов чётко и интенсивно окрашиваются темные перициты (рис. 1 Ж; рис. 2 Ж, З). В межклеточном пространстве, на фоне сохранившихся нейронов, обнаруживаются ядра глиальных клеток, но в меньшем количестве, чем при введении ротенона без протекции, то есть глиальная реакция успокаивается.

Таким образом, при БП поражения нервных клеток в бледном шаре происходят по так называемому абитрофическому типу, отмечается 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. Хроматофильные зерна в цитоплазме нейронов подвержены глубоким изменениям. Значительные изменения глиии проявляются прогрессирующими и регрессирующими процессами. Известно, что 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 [21].

Под влиянием галармина и малых доз яда NOX в нейронах бледного шара наблюдаются положительные изменения структурных свойств по сравнению с моделью БП. Морфологическая картина близка к норме, у большинства клеток реагируют длинные отростки с высокой активностью КФ, что важно для восстановления связей бледного шара с другими областями мозга, для восстановления межклеточных контактов. Глиальная реакция постепенно успокаивается. По сравнению с ротеноновой моделью БП наблюдается повышение фосфатазной активности в цитоплазме клеток, что говорит о повышении метаболизма, который был нарушен в результате ротеноновой интоксикации. Полученные данные дают основание

полагать, что галармин и яд NOX действуют в качестве нейропротекторных агентов.

Поступила 30.06.20

Պարկինսոնի հիվանդության ռոտենոնային մոդելում առնետների ուղեղի դժգույն գնդի կառուցվածքային փոփոխությունները միջինասիական կոբրայի թույնի և գալարմինի ազդեցության տակ

Ք.Վ. Կարապետյան, Մ.Հ. Դանիելյան, Մ.Վ. Պողոսյան, Ջ.Ս. Սարգսյան

Իրականացվել է առնետների դժգույն գնդի բջջային կառույցների կառուցվածքային փոփոխությունների համեմատական ուսումնասիրություն Պարկինսոնի հիվանդության ռոտենոնային մոդելի վրա՝ զուգորդված միջինասիական կոբրայի *Naja naja oxiana* (NOX) թույնի, ինչպես նաև գալարմինի ներարկմամբ: Հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ, ի տարբերություն Պարկինսոնի հիվանդության մոդելի, թույնի փոքր չափաբաժինների և գալարմինի ներարկման ժամանակ նկատվում է ֆոսֆատազային ակտիվության բարձրացում, պահպանվում են դժգույն գնդին բնորոշ մորֆոլոգիական պատկերը և նյարդաբջջիչների կառուցվածքային հատկությունների դրական փոփոխությունները: Ստացված տվյալները թույլ են տալիս ենթադրել, որ գալարմինը և NOX թույնը գործում են որպես նյարդապաշտպանիչ նյութեր:

Structural Changes in the Globus Pallidus of the Rat Brain on the Rotenone Model of Parkinson's Disease under the Influence of the Venom of the Central Asian Cobra and the Galarmine

K.V. Karapetyan, M.H. Danielyan, M.V. Poghosyan, J.S. Sarkissian

A comparative study of the structural changes in the cellular structures of the globus pallidus of rats in a rotenone model of Parkinson's disease in combination with the introduction of Central Asian cobra venom *Naja naja oxiana* (NOX) and galarmine. Analysis of the results of the study shows that introduction of galarmine and small doses of venom increases phosphatase activity, preserves the characteristic morphological picture of globus pallidus and positive changes in the structural properties of neurons compared with the Parkinson's disease model. The data obtained suggest that galarmine and NOX venom act as neuroprotective agents.

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. и др.* 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. *Bolam 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. *Brooks D.J.* Neuroimaging in Parkinson's Disease. The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2004, v. 1, p. 243-254.
10. *Canesi M., Benti R., Marotta G., Cilia R., Isaias 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.
11. *Chesselet M.F., Richter F.* Modelling of Parkinson's disease in mice. The Lancet Neurology, 2011, v. 10, issue 12, p. 1108-1118. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70227-7.
12. *Cook N.S. (ed.)* Potassium channels: structure, classification, function and therapeutic potential, "Ellis Horwood Ltd.". Chichester, 1990, p. 181.-255.
13. *Costa S.K., Esquisatto L.C., Camargo E., Gambero A., Brain S.D., De Nucci G., Antunes E.* Comparative effect of *Phoneutria nigriventer* spider venom and capsaicin on the rat paw oedema, Life Sci., 2001, v. 69, p. 1573-1585.
14. *Ebersbach G., Moreau C., Gandor F. et al.* Clinical syndromes: Parkinsonian gait. Movement Disorders, 2013, v. 28, 11, p. 1552-1559.
15. *Fahn S., Sulzer D.* Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease, J. of The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2004, v. 1, p. 139-154.
16. *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.
17. *Faure G.* Natural inhibitors of toxic phospholipases A_2 . Biochimie, 2000, v. 82, p. 833-840.
18. *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.
19. *Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K. et al.* Protection against neuronal injury by hypothalamic peptides and by dexamethasone, Neurochem. Research, 2000, v. 25, 12, p. 1567-1578.
20. *Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K. et al.* Protective effect of the new hypothalamic peptides against cobra venom and trauma induced neuronal injury, Neuroch. Research, 2001, v. 26, 8, p. 1023-1038.
21. *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.

22. Harvey L. Defining and Measuring Employability. *Quality in Higher Education*, 2001, v. 7, 2, p. 97-109.
23. 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.
24. 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.
25. Moreira C.G., Barbiero J.K., Ariza D. et al. 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.
26. Mosley R.L., Benner E.J., Kadiu I. et al. Neuroinflammation, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Parkinson's Disease, *Clin Neurosci Res.*, 2006, v. 6(5), p. 261-281.
27. Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Benitez-Temino B. et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's Disease, *Mov. Disord.*, 2008, v. 23, Suppl 3, S. 548—59. doi: 10.1002/mds.22062.
28. Paxinos G., Watson C. *The rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, 367p.
29. 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.
30. Wirdefeldt K., Adami H., Cole P., Trichopoulos D., Mandel J. Epidemiology and Etiology of Parkinson's Disease: A Review of the Evidence, *Eur J Epidemiol.*, 2011, 26 Suppl 1:S1-58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6.
31. Yacoubian T.A., Standaert D.G. Targets for Neuroprotection in Parkinson's Disease. *Biochim Biophys Acta*, 2009, v. 1792(7), p. 676-87. doi: 10.1016/j.bbdis.2008.09.009.
32. Yenkovyan 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.

УДК 612/902. 622. 3147

Влияние света на оптическое поглощение фотосенсибилизаторов и их комплексов с церулоплазмином человека

А. А. Закоян

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

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотообесцвечивание, фотосенсибилизаторы, катионные порфирины, Chlorin e6, Al-phthalocyanine, церулоплазмин, абсорбционная спектроскопия

Фотосенсибилизаторы (ФС) – это природные или синтезированные хромофорсодержащие соединения, которые при поглощении света определенной длины волны способствуют генерации цитотоксически активных форм кислорода (АФК). Известно, что цитотоксичные АФК способны вызвать повреждения в тканях-мишенях, обычно раковых. На этом основано применение ФС в фотодинамической терапии (ФДТ) [13]. ФДТ представляет собой двухэтапный процесс: первый этап – введение в организм (или в раковую ткань) ФС, второй этап – активация ФС светом. Обычно ФС активируются светом видимой области спектра [2, 3, 12]. Синглетный кислород, генерированный в качестве АФК, реагирует с самим ФС и приводит к его фотообесцвечиванию и инактивированию [7]. Как *in vitro*, так и *in vivo* исследования фотообесцвечивания гематопорфирина-р-подобных соединений, а также некоторых хлоринов и фталоцианинов описаны ранее [20]. Основными методами исследования характеристик фотообесцвечивания являются флуоресцентная и абсорбционная спектроскопия. Флуоресцентная спектроскопия часто используется для обнаружения фотообесцвечивания ФС *in vivo*, а абсорбционная спектроскопия – *in vitro* [15]. Ухудшение качества ФС при освещении описывается параметром *фотостабильность* [6]. Фотодеградационная и фотосенсибилизирующая эффективность ФС зависят от окружающей среды [14, 18]. Как правило, в присутствии аминокислот и белков многие из них деградируют эффективнее, чем в чистых буферных растворах [18]. Воздействие света может также привести к деградации или перестройке мест связывания ФС на белке [19, 25]. Ранее мы изучали связывание некоторых ФС с различными белками крови, и было показано, что, помимо сыво-

роточного альбумина, гемоглобина и трансферрина, в транспорте порфиринов в организме может участвовать также церулоплазмин (ЦП) [8, 9]. Нами было показано, что в крови человека могут существовать комплексы ЦП с ФС [ЦП + ФС] [10].

Целью данного исследования является изучение воздействия света различной экспозиции на оптические поглощения ФС и их комплексов с церулоплазмином человека.

Материал и методы

Церулоплазмин был выделен из плазмы донорской крови в мономерной форме с использованием ионообменной хроматографии на целлюлозе DE-52 («Whatman», Англия) [5] и дополнительно очищен гель-фильтрацией на колонке с сефадексом G-150 («Pharmacia Biotech», Швеция). В работе использовали гомогенный препарат с индексом чистоты: $I = A_{280} / A_{610} < 20$ [23] в 0,01 М фосфатном буфере, pH 7,4.

Фотосенсибилизаторы. В качестве ФС использованы 2 катионных порфирина (TOEt4PyP и TBut4PyP) и их цинксодержащие металлопорфирины (Zn-TOEt4PyP и Zn-TBut4PyP), синтезированные на кафедре органической химии Ереванского государственного медицинского университета [16, 24]. Исследованы также клинически одобренный анионный порфирин Chlorin e6 (Lazerphyrin®), как ФС хлоринового типа, и нейтральный Al-phthalocyanine (Photosens®), в качестве ФС фталоцианинового типа [4].

Приготовление образцов (растворы ФС, комплексы [ЦП + ФС]). Растворы порфиринов и металлопорфиринов и Chlorin e6 с концентрацией 10^{-4} М и Al-phthalocyanine с концентрацией $1,6 \times 10^{-4}$ М были приготовлены в дистиллированной воде при комнатной температуре.

Для получения комплексов [ЦП + ФС], смесь ФС с белком при молярном соотношении 4:1 инкубировали в течение 72 часов в холодных условиях (6-8°C). После нековалентного связывания с образованием комплекса от не связавшегося ФС освобождались на колонке с сефадексом G-25, уравновешенном 0,01 М-фосфатным буфером, pH 7,4, близком к pH крови [1].

Условия освещения. Образцы (растворы ФС и [ЦП+ФС]) подвергались двум типам облучения: 1) естественному солнечному облучению (70 мВт/см^2) и 2) облучению вольфрамовой лампой мощностью 50 Вт (30 мВт/см^2) с диапазоном излучения 350 – 1100 нм. Все препараты подвергали облучению в течение 0, 5, 15, 30, 60 мин, после чего регистрировали спектры поглощения. В качестве контроля использовали спектры образцов, инкубированных в темноте, которые фактически не изменялись.

УФ-ВИД спектроскопия. Спектры оптического поглощения образцов на разных стадиях исследования регистрировали при комнатной

температуре на приборе Shimadzu UV-VISIBLE Recording Spectrophotometer UV-2100 (Япония), в кварцевой кювете с длиной оптического пути 1 см.

Статистический анализ. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel и Origin 7.0 (Origin Lab Corporation). Статистически значимыми считались результаты со значением достоверности $p < 0,05$. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Анализ оптических спектров и их изменений проводили путем их регистрации в диапазоне 250-700 нм. Спектры поглощения регистрировали непосредственно после 0, 5, 15, 30 и 60 мин облучения двумя типами освещения, как описано в Методах. На рисунках и в таблице результаты, полученные при освещении естественным солнечным излучением, обозначены буквой “S”; а результаты, полученные после освещения вольфрамовой лампой, обозначены буквой “P”.

Спектры оптического поглощения порфиринов и металлопорфиринов в водном растворе имеют максимумы поглощения на полосе Core (420-440 нм), а также более слабо выраженные α - и β - полосы гемовых молекул в области 550-650 нм. Chlorin е6 имеет дополнительный пик при $\lambda \sim 672$ нм, а Al-phthalocyanine – при $\lambda \sim 676$ нм. Световая экспозиция растворов порфиринов и металлопорфиринов и Chlorin е6 не приводила к изменению формы спектров. Наблюдалось только уменьшение интенсивности максимумов без смещения. Спектр поглощения Al-phthalocyanine под воздействием света не претерпевал никаких изменений. Эти данные хорошо коррелируют с результатами, представленными в литературе. Уменьшение интенсивности поглощения (или флуоресценции) обычно называется *фотообесцвечиванием*. В научной литературе описаны такие явления в *in vitro* и *in vivo* условиях для различных ФС [6, 11, 15, 17, 18, 20, 21, 25].

На рис. 1 показано фотообесцвечивание растворов ФС. В виде % от исходной интенсивности представлены интенсивности поглощения при 420-440 нм для порфиринов и металлопорфиринов, при 676 нм для Al-phthalocyanine и при 672 нм для Chlorin е6 после 60 мин воздействия света. Статистически оцененные по пяти независимым экспериментам значения стандартных отклонений для каждого фотосенсибилизатора представлены соответствующими величинами.

Из данных рис. 1 следует, что фотообесцвечивание растворов всех порфиринов и металлопорфиринов при облучении вольфрамовой лампой было незначительным (после облучения 60 мин интенсивность поглощения растворов при максимуме поглощения полосы Core (420-440 нм) была

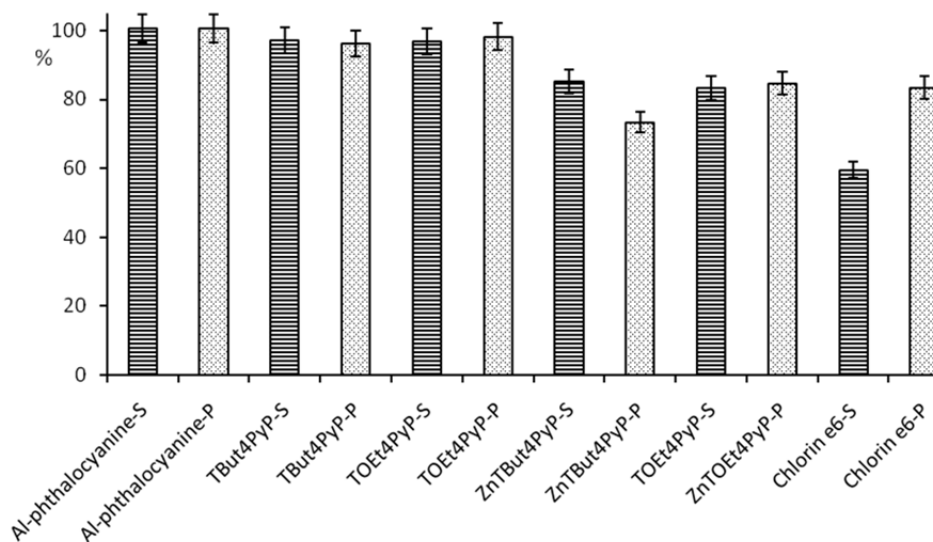


Рис. 1. Фотообесцвечивание растворов ФС после 60 мин воздействия света. На оси ординат представлена интенсивность поглощения после 60 мин воздействия света как % начального поглощения (0 мин). На рисунке приведены средние значения пяти независимых экспериментов ($n = 5$). Стандартное отклонение значений не превышает 5%, $p \leq 0.05$

на уровне 73,27-98,11% исходной интенсивности). Под действием естественного солнечного излучения растворы фотообесцвечивались несколько значительнее (интенсивность этого же поглощения растворов уменьшилась на 2,91 – 16,78%). Интенсивность поглощения растворов Chlorin e6 при $\lambda \sim 672$ нм после облучения вольфрамовой лампой уменьшалась на 16,7% и более значительно – под действием естественного солнечного излучения (интенсивность этого же поглощения уменьшилась на 40,8%).

Растворы Al-phthalocyanine независимо от режима освещения не подвергались фотообесцвечиванию, т.е. из исследованных ФС Al-phthalocyanine является наиболее фотостабильным.

Спектры поглощения комплексов ЦП с Zn-порфирином Zn-TBut4PyP (рис. 2) имели два основных пика: за один из них при $\lambda_{\max} \sim 280$ нм отвечает белковая молекула, а второй, с максимумом поглощения полосы Core при $\lambda_{\max} \sim 420-440$ нм, является характерным поглощением гемовых молекул.

Наблюдаемое комплексообразование ЦП со всеми катионными порфиринами и металлопорфиринами является следствием электростатического взаимодействия этих положительно заряженных молекул с отрицательно заряженной поверхностью белковой макромолекулы ЦП [10]. Под воздействием света во всех исследованных комплексах увеличивалась

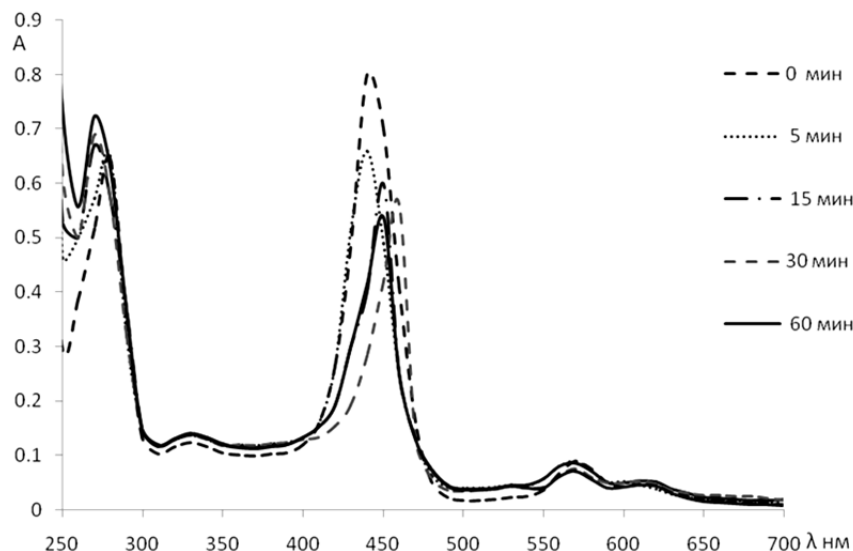


Рис. 2. Спектры поглощения катионного металлопорфирина Zn-TBut4PyP, связанного с ЦП человека, и его изменения после облучения. Оба типа облучения, описанные в Методах, приводили к идентичному результату. Длительность облучения показана справа. Аналогичные спектры были получены для комплекса [ЦП + Zn-TOEt4PyP]

интенсивность белкового поглощения при 280 нм (гиперхромный эффект, рис. 2) и наблюдался гипсохромный сдвиг этой полосы (в синюю, коротковолновую область поглощения, таблица). Поведение другого основного пика спектра (полосы Soret) было иным. С увеличением времени воздействия света в комплексах ЦП с порфиринами и металлопорфиринами интенсивность поглощения полосы Soret при 420-440 нм уменьшалась (гипохромный эффект, рис. 2) и наблюдался батохромный сдвиг (в красную область поглощения, таблица).

Таким образом, изменения в спектрах поглощения указывают на то, что происходит значительное конформационное изменение белка в микроокружении фотосенсибилизаторов и/или происходят изменения в связывании порфиринов и металлопорфиринов с ЦП.

В комплексах с Chlorin e6 при увеличении времени воздействия наблюдалось значительное уменьшение интенсивности поглощения при $\lambda_{\text{max}} \sim 672$ нм и его сдвиг в синюю область поглощения (гипсохромный эффект, таблица).

Таблица

Сдвиги пиков поглощения (нм) относительно исходного спектра в растворах комплексов [ЦП+ФС] после 60 минут облучения естественным солнечным светом (S) и вольфрамовой лампой (P)*

N	Комплексы [ЦП+ ФС]	S	P	S	P
		~ 280 нм		420-440 нм	
1	[ЦП + TBut4PyP]	-6	-7	6,5	6,5
2	[ЦП + TOEt4PyP]	-5,5	-5	9,5	9,5
3	[ЦП + Zn-TBut4PyP]	-8	-8	7	6,5
4	[ЦП + Zn-TOEt4PyP]	-12,5	-8,5	0,5	0,5
		~ 280 нм		~ 672 нм	
5	[ЦП + Chlorin e6]	-4	-4	-6	-1,5
		~ 280 нм		~ 676 нм	
6	[ЦП + Al-phthalocyanine]	-5,5	-2,5	0	0

*Приведены средние значения пяти независимых экспериментов (n = 5). Стандартное отклонение значений не превышает 5%, $p \leq 0,05$

Учитывая тот факт, что Chlorin e6 является наименее фотостабильным из исследованных ФС (значительное фотообесцвечивание растворов Chlorin e6, рис. 1), можно предположить, что при его облучении имеют место два процесса – наряду с его фотообесцвечиванием, происходит также изменение его связывания с белком. В комплексах ЦП с Al-phthalocyanine с увеличением времени воздействия света положение пика при длине волны ~ 676 нм не менялось. Это может указывать на то, что, по-видимому, при воздействии света в комплексе никаких изменений в связывании Al-phthalocyanine с ЦП не происходит. Хорошо известно, что в спектрах поглощения белков полоса поглощения с $\lambda_{\max} = 275-280$ нм обусловлена поглощением энергии света ароматическими аминокислотами (триптофан, тирозин, фенилаланин) [22]. При этом основной вклад в это поглощение и определяющим характер спектра белкового поглощения имеют именно триптофановые остатки. Возможно, воздействие света влияет на ароматические аминокислоты ЦП, что приводит к гипсохромному сдвигу (в синюю область спектра) полос поглощения изучаемых комплексов.

Выводы

- Фотообесцвечивание всех растворов катионных порфиринов и металлопорфиринов при различных способах облучения светом было незначительным, тогда как для растворов Chlorin e6 наблюдалось значительное фотообесцвечивание. Растворы Al-phthalocyanine, независимо от режима освещения, не подвергались фотообесцвечиванию, это свидетельствует о том, что из исследованных ФС они наиболее фотостабильны.

- Воздействие света приводит к изменениям в спектрах поглощения комплексов ЦП с порфиринами и металлопорфиринами. Это можно рассматривать как косвенное указание на конформационные изменения белкового микроокружения или характера их связывания с ЦП.
- Из изученных ФС наименее фотостабилен Chlorin e6. Однако, наряду с его фотообесцвечиванием, свет, вероятно, влияет также на характер его связывания с ЦП.

Поступила 26.06.20

Լույսի ազդեցությունը ֆոտոսենսիբիլիզատորների և մարդու ցերուլոպլազմինի հետ դրանց կոմպլեքսների օպտիկական կլանման վրա

Ա. Ա. Զաքոյան

Աշխատանքում ներկայացվել է տարբեր տևողությամբ լուսավորման ազդեցությունը ֆոտոսենսիբիլիզատորների՝ պորֆիրիններ և մետաղապորֆիրիններ, քլորին e6, Al-ֆթալոցիանին, և մարդու ցերուլոպլազմինի հետ դրանց կոմպլեքսների օպտիկական կլանման սպեկտրների վրա: Պարզվել է, որ թվարկած բոլոր կատիոնային պորֆիրինների լուծույթներն աննշան են գունազրկվում թե՛ բնական՝ արևային ճառագայթման, թե՛ վոլֆրամի լամպով ճառագայթման ժամանակ: Երկու դեպքում էլ Սորբի տիրություն (420-440 նմ) լուծույթների կլանման ինտենսիվությունները գտնվում են սկզբնականի նկատմամբ 84,62-97,09 % մակարդակի վրա՝ ընդհուպ մինչև կիրառված ամենաերկարատև (60 րոպե) լուսավորում: Միայն քլորին e6-ի լուծույթները ճառագայթման երկու պայմաններում էլ ենթարկվել են զգալի ֆոտոգունազրկման: Այս լուծույթների $\lambda \sim 672$ նմ-ում օպտիկական կլանման ինտենսիվությունը ճառագայթման ժամանակից կախված նվազել էր 16,7% - 40,48%-ով: Եվ հակառակը, Al-ֆթալոցիանինի լուծույթները չեն ենթարկվել գունազրկման անկախ ճառագայթման ձևից և ժամանակից: Ուսումնասիրվել է նաև մարդու ցերուլոպլազմինի հետ ֆոտոսենսիբիլիզատորների կոմպլեքսների լուծույթների օպտիկական կլանումների վրա նշված ճառագայթման երկու ձևերի ազդեցությունը: 60 րոպե լուսավորման արդյունքում դիտվում են օպտիկական կլանումների մաքսիմումների հիպսոքրոմ և բատոքրոմ շեղումներ, որոնք կարող են վկայել կամ ֆոտոսենսիբիլիզատորների անկայունության, կամ դրանց հետ կոմպլեքսում գտնվող ցերուլո-

պլազմինի կոնֆորմացիայի փոփոխության, կամ սպիտակուց-ֆոտոսենսայզիզի լույսի փոփոխման մասին:

The Effect of Light on the Optical Absorption of Photosensitizers and Their Complexes with Human Ceruloplasmin

A. A. Zakoyan

This study presented the effect of various light expositions on the optical absorption spectra of photosensitizers such as porphyrins, metalloporphyrins, Chlorin e6, Al-phthalocyanine and their complexes with human ceruloplasmin. All of the listed cationic porphyrins were insignificantly photobleached during both the natural solar radiation and irradiation with a tungsten lamp. In both cases, the intensity of absorption of the solution at the peak of the Soret band (420-440 nm) was at the level of 84.62 - 97.09 % of the initial, up to the longest (60 minutes) lighting. Only Chlorin e6 solutions significantly photobleached under both irradiation conditions. The optical absorption intensity of these solutions at $\lambda \sim 672$ nm decreased by 16,7% - 40,48 % depending on the irradiation time. Conversely, Al-phthalocyanine solutions did not undergo photobleaching regardless of the time and type of exposure. It has been studied also the effect of two types of irradiation on the optical absorption of the complexes of human Ceruloplasmin with all the mentioned photosensitizers. Prolonged illumination (60 min) resulted in hypsochromic and bathochromic shifts of the optical absorption maximum. Obtained phenomena can indicate either instability of the photosensitizers, or a conformational change in the Ceruloplasmin in their complex, and also changes in the protein-photosensitizer bond.

Литература

1. Робинсон Дж. Р. Основы регуляции кислотно-щелочного равновесия (пер. с англ.), М., 1969.
2. Castano, A.P., Demidova, T.N., Hamblin, M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part one-photosensitizers, photochemistry and cellular localization, Photodiagn. Photodyn. Ther., 1, 279-293, 2004.
3. Castano, A.P., Demidova, T.N., Hamblin, M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part two—cellular signalling, cell metabolism and modes of cell death, Photodiagn. Photodyn. Ther. 2, 1-23, 2005a.
4. Chilakamarthi U., Giribabu L. Photodynamic Therapy: Past, Present and Future, Chem. Rec., 17, 775-802, 2017.
5. Deutsch H. F. The preparation of crystalline ceruloplasmin from human plasma, Archives of Biochemistry and Biophysics, 89(2), 225-229, 1960. doi:10.1016/0003-9861(60)90048-5
6. Ferreira J., Kurachi C., Moriyama L.T. et al. Correlation between the photostability and photodynamic efficacy for different photosensitizers, Laser Phys. Lett., 3(2), 91-95, 2006.
7. Gomer, C.J. Preclinical examination of first and second generation photosensitizers used in photodynamic therapy, Photochem. Photobiol. 54, 1093-1107, 1991.

8. *Gyulkhandanyan A. G., Parkhats M. V., Knyuksho V. N. et al.* Binding of cationic porphyrins and metalloporphyrins to the human transferrin for photodynamic therapy of tumors, *Proc. of SPIE*, 10685, 1068504-1 -1068504-9, 2018.
9. *Gyulkhandanyan A. G., Zakoyan A. A., Gyulkhandanyan Aram G. et al.* Ceruloplasmin - a potential carrier of photosensitizers for photodynamic therapy of tumors, *Proc. of SPIE*, 11079, 110791T-1 - 110791T-3, 2019.
10. *Gyulkhandanyan A. G., Zakoyan A. A., Mkrtchyan L. V. et al.* Binding of ceruloplasmin with cationic porphyrins: pH and salt composition of a medium, *Proc. of SPIE*, 11363, (2 April 2020, Photonics Europe Digital Forum), <https://doi.org/10.1117/12.2556021>
11. *Gyulkhandanyan G. V., Ghazaryan R. K., Paronyan M. H. et al.* Photophysical properties and photodynamic efficiency of cationic porphyrins, *Proc. of SPIE*, 8942, 894212-1 - 894212-9, 2014.
12. *Huang, L., Xuan, Y., Koide, Y. et al.* Type I and type II mechanisms of antimicrobial photodynamic therapy: an in-vitro study on gram-negative and gram-positive bacteria, *Lasers Surg. Med.* 44, 490-499, 2012.
13. *Kruger C., Abrahamse H.*, Utilisation of Targeted Nanoparticle Photosensitiser Drug Delivery Systems for the Enhancement of Photodynamic Therapy, *Molecules*, 23, 2628, 2018.
14. *Lavi A., Weitman H., Holmes R.T., Smith K. M. Ehrenberg B.* The Depth of Porphyrin in a Membrane and the Membrane's Physical Properties Affect the Photosensitizing Efficiency, *Biophysical Journal*, 82(4), 2101–2110, 2002.
15. *Liu H.-Q., Wang Y.-M., Li W.-F. et al.* Photobleaching characteristics of α -(8-quinolinoxy) zinc phthalocyanine, a new type of amphipathic complex, *Open Chem.*, 15, 400-411, 2017.
16. *Madakyan V. N., Kazaryan R. K., Khachatryan M. A. et al.* New derivatives of meso-tetra (4-pyridyl) porphyrin and their some trans-formations, *Khimiya heterociklicheskih soedinenii*, 2, 212-216, 1986.
17. *Menezes P. F. C., Imasato H., Bagnato V. S., Sibata Cl. H., Perussi J.R.* Influence of pH on the Phototransformation Process of Photogem, *Laser Physics*, 19(7), 1457–1462, 2009.
18. *Moan J.* Effect of bleaching of porphyrin sensitizers during photodynamic therapy. *Cancer Lett.*, 33(1), 45-53, 1986.
19. *Moan J., Streckytr G., Bagdonas S., BechØ., Bregi K.* Photobleaching of protoporphyrin IX in cells incubated with 5-aminolevulinic acid, *Int. J. Cancer*, 70, 90–97, 1997.
20. *Rotomskis R., Bagdonas S., Streckyte G. et al.* Phototransformation of Sensitisers: 3. Implications for Clinical Dosimetry, *Lasers Med Sci*, 13, 271-278, 1998.
21. *Rotomskis R., Streckyte G., Bagdonas S.* Phototransformations of sensitizers I. Significance of the nature of the sensitizer in the photobleaching process and photoproduct formation in aqueous solution, *Photochemistry and Photobiology*, 39(2), 167-171, 1997.
22. *Schmid F.-X.* Biological Macromolecules: UV-visible Spectrophotometry Encyclopedia of life sciences / & 2001 Macmillan Publishers Ltd, Nature Publishing Group /www.els.net
23. *Sokolov A. V., Dadinova L. A., Petoukhov M. V. et al.* Structural Study of the Complex Formed by Ceruloplasmin and Macrophage Migration Inhibitory Factor, *Biochemistry*, 83 (6), 701-707, 2018.
24. *Tovmasyan A. G., Ghazaryan R. K., Sahakyan L. et al.* Synthesis and anticancer activity of new water-soluble cationic metalloporphyrins. European Conferences on Biomedical Optics 2007, Munich, Germany, Technical Abstract Summaries, 71-72, 2007.
25. *Uzdensky A., Iani V., Ma L.-W., Moan J.* Photobleaching of Hypericin Bound to Human Serum Albumin, Cultured Adenocarcinoma Cells and Nude Mice Skin, *Photochemistry and Photobiology*, 76(3), 320-328, 2002.

ՀՏԴ 616-092(072):61.001.5

**Բժշկական մանկավարժական ծառայությունների դերը
սովորողի գիտահետազոտական մշակույթի
ձևավորման գործընթացում**

Լ.Ա. Սահակյան*, Ժ.Վ. Սարգսյան, Բ.Զ. Ենոքյան***

**Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ դեղագիտության ֆակուլտետ
0025, Երևան, Կոթյունի փ., 2*

*** ԵՊՀ դեղերի քիմիայի ամբիոն,
0025, Երևան, Ա. Մանուկյան փ., 1*

Բանալի բառեր. պրոբլեմային իրավիճակ, պրոբլեմային ուսուցում, համատեքստային և փորձարարական խնդիրներ, ուսուցման խնդրային մեթոդ, մանկավարժական փորձաքննություն

Կրթության ոլորտը հատուկ կրթական իրականություն է, շատ բարդ սոցիալ-մշակութային արտասովոր երևույթ և նշանակալից չափով պայմանավորում է կրթության ինքնավարությունը և՛ որպես սոցիալական ինստիտուտ, և՛ որպես ժամանակակից հասարակության հոգևոր կյանքի կարևորագույն բնագավառ:

Կրթության ժամանակակից համակարգը բախվում է մի շարք դժվարությունների, որոնց մեջ առավել կարևորը որակի հիմնախնդիրն է [6]: Կրթության որակի բարելավման խնդրի լուծման հիմքում ստեղծագործող, ինքնագարգացման և անընդհատ կրթության պատրաստ, ոչ ստանդարտ մտածողությամբ անհատի ձևավորումն է, ով ի վիճակի կլինի ծանրակշիռ լուծումներ տալու՝ հիմնված շրջապատող աշխարհի սեփական ուսումնասիրությունների վրա [11]:

Բժիշկ և դեղագետ մասնագետների պատրաստման գործում մեծ դեր ունի բժշկական մանկավարժական ծառայությունը: Բժշկի և դեղագետի ուսուցման գործընթացում պրոբլեմային և համատեքստային խնդիրների լուծումը, պրոբլեմային իրավիճակների ստեղծումը, դրանց պատասխանների փնտրտուքը, իրավիճակային խնդիրների կազմումը և դրանց լուծումների քննարկումը կարևոր ծառայությունների մատուցում կլինեն բժիշկ մասնագետի, դեղագետի, դեղագործի, գիտական

գործունեությամբ զբաղվող երիտասարդ մասնագետների համար: Դեղերի վերաբերյալ խնդիրների լուծումը և լուսաբանումը նպատակ ունեն դեղագիտական ֆակուլտետում խնդիրների նպատակաուղղված լուծումը կապելու ապագա մասնագետների պրակտիկ գործունեության հետ: Խնդիրներն անհրաժեշտ է ընտրել կամ ստեղծել այնպես, որ առնչվեն քիմիայի, դեղագիտական քիմիայի, դեղաբանության, կենսաբանության տարբեր բաժիններին, որը հնարավորություն կընձեռի դրանք օգտագործելու նշված առարկաների դասավանդման գործընթացում: Նման խնդիրներն ապահովում են միջառարկայական և ներառարկայական կապերը, որոնք կարևորվում են կրթության զլոբալացման արդի ժամանակաշրջանում: Գաղտնիք չէ, որ խնդիրների լուծումը զարգացնում է ուսանողի քննադատական և տրամաբանական մտածողությունը, ձևավորում հիվանդների հետ վարվելու մշակույթ, ճիշտ խորհուրդներ տալու, նրանց անհանգստությունը կիսելու, սփռվելու հատկանիշներ [7]:

Օրգանական քիմիան սերտորեն կապված է բժշկության հետ: Այսօր բժշկության մեջ օգտագործվող դեղերի ճնշող մեծամասնությունն օրգանական միացություններ են: Քիմիկոսները, որոնք համագործակցում են բժիշկների, միկրոկենսաբանների և դեղագործների հետ, կարողացել են ոչ միայն հաստատել բժշկության մեջ օգտագործվող բազմաթիվ բնական միացությունների կառուցվածքը, այլև սինթեզել դրանցից մի քանիսը: Դրա հետ մեկտեղ քիմիկոսները գնացել են այնպիսի միացությունների ստեղծման ճանապարհով, որոնք թեն տարբերվում են բնականից, բայց օժտված են նույնանման, հաճախ նաև ավելի արդյունավետ ազդեցությամբ: Ավելին, նոր դեղամիջոցներ են ստացվել, որոնք չեն հանդիպում բնության մեջ, բայց կարող են բուժել բազմաթիվ հիվանդություններ [2]:

Բժշկության մեջ մեծ դեր են խաղում սինթետիկ պոլիմերային նյութերը: Դրանցից պատրաստում են մեկանգամյա ներարկիչներից մինչև սրտի արհեստական փականներ:

Բժշկություն և դեղագիտություն ուսումնասիրող ուսանողների ուսումնական պատրաստության պարտադիր տեսակներից մեկը թեստային առաջադրանքների և իրավիճակային խնդիրների լուծումն է՝ պրոբլեմային ուսուցման իրականացումը: Ուսումնական գործունեության հատկապես խնդրահարույց տեսակը նպաստում է տեսական գիտելիքների ամրապնդմանն ու կատարելագործմանը, բժշկի և դեղագետի աշխատանքային պրակտիկայում հաճախ հանդիպող տարբեր իրավիճակներում հաշվարկների վարման գործնական հմտությունների ձեռքբերմանը, ինքնուրույն որոշումներ կայացնելու ունակությանը: Դրանք ներառում են թմրանյութերի քանակական որոշման

հարցերը՝ ծավալաչափական, սպեկտրաչափության, բնեռաչափության և այլ մեթոդներով: Հատկապես հետաքրքիր են հետերոցիկլիկ միացությունների ածանցյալ դեղամիջոցների քիմիային վերաբերող նյութերը: Հետերոցիկլիկ միացությունների քիմիան ուսումնասիրում են դեղագիտական ֆակուլտետի երկրորդ կուրսում, և այդ բաժնին նվիրված թեստերն ու խնդիրները լուծում են մոտիվացիայի հարցը՝ ինչու են անցնում այդ առարկան, և որտեղ է դա իրենց ծառայելու:

Խնդրահարույց ուսուցումը հնարավորություն է ընձեռում լինելու ոչ թե դասախոսի կողմից ներկայացվող նյութը պասիվ լսողի դերում, այլ դառնալու ուսուցման գործընթացի ակտիվ մասնակիցը, կիրառելու իր գիտելիքները՝ առաջարկված խնդիրը լուծելու համար, փնտրելու անհրաժեշտ տեղեկատվություն, հայտնելու սեփական տեսակետները և հիմնավորելու դրանք: Այս մեթոդում դասախոսի դերը ոչ թե տեղեկատվություն փոխանցելն է, այլ ուսուցման գործընթացն ուղղորդելը և վերահսկելը [9]:

Պրոբլեմային ուսուցումը ողողել է բժշկական կրթության աշխարհը մոտ 40 տարի առաջ՝ թողնելով հարցեր՝ առանց պատասխանի կամ չճշտված, դրա առավելությունների վերաբերյալ: Գրականությունը լի է հոդվածներով և մետավերլուծություններով, որոնցից յուրաքանչյուրը բացահայտել է որոշ ընդհանուր թեմաներ, սակայն «պրոբլեմային կողմնորոշված ուսումնական պլանի» և դրա իրականացման արդյունքների վերլուծությունը հանգեցրել է տարբեր կարծիքների: Կողմնակիցներն ու անբարյացակամները շարունակում են վիճարկել պրոբլեմային ուսուցման առավելություններն ավանդական ուսուցման նկատմամբ, սակայն, չնայած դրան, կան վկայություններ, որ պրոբլեմային ուսումնական ծրագրերի շրջանավարտները ցույց են տալիս ավելի բարձր մասնագիտական իրավասություններ՝ համեմատած ավանդական ուսումնական ծրագրերի շրջանավարտների հետ [8,10]:

Խնդիրների ընտրության համար օգտվել ենք համապատասխան դասընթացների չափորոշիչներից, դասագրքերից, տարբեր խնդրագրքերից, տարբեր երկրների դեղագրքերից և, որ ամենակարևորն է, սեփական փորձից:

Քիմիական գիտության կիրառական բնույթը կարելի է բացահայտել «Լուծույթներ», «Հաշվարկներ» կապված զանգվածային բաժին զաղափարի օգտագործման հետ» դասերի ընթացքում՝ օգտագործելով դեղագործական բովանդակությամբ լրացուցիչ առաջադրանքներ: Այդ եղանակով կարելի է զարգացնել սովորողների հետաքրքրությունը բժշկության նկատմամբ: Նման առաջադրանքները կարող են օգտագործվել նաև անօրգանական քիմիայի ընդհանրացված դասերի ըն-

թացքում: Հնարավոր է ցույց տալ քիմիայի դերը բժշկության համար օրգանական քիմիայի դասերի ժամանակ՝ սովորողներին ծանոթացնելով սպիրտներից և ֆենոլներից ստացված դեղամիջոցներին՝ սալիցիլաթթու, ացետիլսալիցիլաթթու, սալիցիլաթթվի ֆենիլէթեր, վիտամիններ: Քննարկման համար ընտրված խնդիրները և դրանց վերաբերյալ տրվող հարցերը պետք է օգնեն սովորողին կիրառելու գիտելիքը տարբեր համատեքստերում, խթանելու ինքնուրույն մտածողությունը:

Ուսուցման գործընթացում կիրառական ուղղվածությամբ գործնական առաջադրանքների օգտագործումը պայմաններ է ստեղծում՝ սովորողների մեջ ձևավորելու և զարգացնելու հմտություններ, կիրառելու ձեռք բերված գիտելիքներն առօրյա կյանքում՝ իրական խնդիրներ լուծելու համար: Նման առաջադրանքների շարքում կարող են լինել այնպիսի առաջադրանքներ, որոնք պահանջում են նախկինում ձեռք բերված գիտելիքների կիրառում:

Օրինակ:

Խնդիր 1. Անեմիայի (արյան մեջ հեմոգլոբինի ցածր պարունակություն) բուժման համար դեռ հին ժամանակներից օգտագործվել են երկաթի դեղապատրաստուկներ, ներառյալ երկաթի (II) սուլֆատը և երբեմն վերականգնված երկաթ՝ փոշու ձևով: Հայտնի է նաև անեմիայի բուժման հին ժողովրդական բաղադրատոմսը՝ «երկաթյա խնձոր»։ մի քանի մեխ խրում են խնձորի մեջ (գերադասելի է Անտոնովկա տեսակը) և պահում 24 ժամ: Այնուհետև մեխերը հանվում են, և հիվանդը ուտում է խնձորը: Բացատրե՛ք «երկաթի խնձորի» արդյունավետությունը քիմիկոսի տեսանկյունից:

Խնդիր 2. Կարիեսը բնակչության համար դարձել է իսկական պատուհաս: Ըստ վիճակագրության՝ դրանից տառապում է բնակչության ավելի քան 90%-ը: Կանխարգելիչ միջոցառումներից մեկը ատամների մանրակրկիտ խնամքն է: Խորհուրդ է տրվում յուրաքանչյուր անգամ՝ ուտելուց հետո, ատամները մաքրել խոզանակով: Բայց կա մեկ բացառություն. եթե դուք թթու հատապտուղներ կամ մրգեր եք կերել, ավելի լավ է ատամները մեկ ժամ չխոզանակել, հատկապես կոշտ խոզանակով: Բացատրե՛ք, ինչո՞ւ:

Բժշկական համալսարանի առաջին կուրսում օրգանական քիմիա առարկայից թիոսպիրտներ թեման անցնելիս պետք է ստեղծել պրոբլեմային իրավիճակ՝ հետևյալ հարցերն ուղղելով ուսանողներին.

1. սոխը և սխտորը հոտ չունեն: Ինչո՞ւ է պայմանավորված դրանց ուժեղ հոտը կտրելիս կամ մանրացնելիս,
2. որո՞նք են այդ հոտավետ նյութերի քիմիական բանաձևերը,

3. ո՞ր նյութով է պայմանավորված սոխի լացացնող հատկությունը,

4. այս կենցաղային և հետաքրքիր հարցերին պատասխանելու համար առաջադրվում է հետևյալ խնդիրը:

Խնդիր 3. Հայտնի է, որ սոխը և սխտորը գրեթե զուրկ են հոտից: Սակայն հենց որ կտրում կամ մանրացնում եք դրանք, այսինքն՝ ոչնչացնում եք բուսական հյուսվածքի բջիջները, դրանցում առկա ֆերմենտներն ամինաթթուների մոլեկուլներում առկա ազոտը և ծծումբը փոխարկում են ցնդող միացությունների: Սխտորի հոտը հիմնականում պայմանավորված է դիալիլիսուլֆիդով՝ $C_6H_{10}S_2$, իսկ սոխի հոտը՝ ալիլպրոպիլիդիսուլֆիդով՝ $C_6H_{12}S_2$: Ֆերմենտների ազդեցությամբ սոխի ամինաթթուները փոխարկվում են նաև թիոպրոպիլ ալդեհիդի՝ C_3H_6OS , որը լակրիմատոր է և առաջացնում է արցունքներ: Գրե՛ք նշված միացությունների կառուցվածքային բանաձևերը և հաշվե՛ք դրանց հարաբերական մոլեկուլային զանգվածները:

Խնդիր 4. Լոռամիրզը երկար ժամանակ առանց շաքարի թարմ է մնում: Դրան նպաստում է նրա մեջ հրաշալի կոնսերվանտի՝ օրգանական թթվի առկայությունը, որը բենզոլի ածանցյալի օքսիդացման արգասիքն է: Բենզոլի այդ ածանցյալում բենզոլային օղակը կապված է ածխաջրածնային ռադիկալի հետ:

- Իրականացրե՛ք բենզոլի հոմոլոգի սինթեզը Ֆրիդել-Կրաֆտսի ռեակցիայով:
- Գրե՛ք ստացված հոմոլոգի օքսիդացման ռեակցիայի հավասարումը:
- Անվանե՛ք այդ թթուն և գրե՛ք դրա կառուցվածքային բանաձևը:
- Ի՞նչ էլեկտրոնային էֆեկտներով է օժտված կարբօքսիլային խումբը:

Բժշկական կրթության կարևորագույն խնդիրներից է տեսության և պրակտիկայի միջև առկա բացի լրացումը, որին էլ միտված է իրավիճակային խնդիրների լուծումը: Կարևոր է նշել, որ այն հնարավորություն է տալիս հաղթահարելու միջառարկայական պայմանական սահմանները, տեղեկատվության ըմբռնումը՝ դարձնելով ավելի ամբողջական, ապահովելով հորիզոնական ու ուղղահայաց ինտեգրման գործընթացը: Այս դեպքում քննարկումը կատարվում է ինդուկտիվ մեթոդով՝ մասնավորից դեպի ընդհանուրը, որը լավագույնս լրացնում է ավանդական դասախոսությունը: Վերջինս էլ հիմնականում ներկայացնում է թեմայի շուրջ առկա ընդհանուր գաղափարները և մոտեցումները: Ներկայացնենք իրավիճակային առաջադրանքի օրինակ:

Խնդիր 5. Երկու տարեկան երեխան տնային դեղատնից կերել է 20 հաբ՝ շփոթելով այն կոնֆետի հետ: Մեկ ժամ անց երեխան ունեցել է

որովայնի ցավ, փսխում և փորլուծություն, անտարբերություն, քնկոտություն: Մեկ օր անց երեխան, ընկնելով կոմայի մեջ, տեղափոխվել է հիվանդանոց: Հետազոտության ժամանակ հայտնաբերվել են ցնցումների նոպաներ, սրտի զարկերի հաճախականությունը՝ 140/րոպեում, զարկերակային ճնշումը՝ 50/20 մմ (սնդիկի սյան), արյան մեջ՝ ացիդոզ և հեմոլիզ:

Ախտորոշել, բացատրել ախտանիշները և առաջարկել արտակարգ միջոցառումներ:

Ախտորոշում. թունավորում երկաթի դեղապատրաստուկով:

Ախտորոշման համար անհրաժեշտ է որոշել երկաթի կոնցենտրացիան արյան և ստամոքսի պարունակության մեջ: Եթե արյան մեջ երկաթի մակարդակը 3.5 մգ / լ-ից բարձր է, ապա կյանքի համար վտանգավոր է:

Թերապևտիկ միջոցառումներ երկաթի թունավորման ժամանակ՝ դեֆերոքսամինի կամ կալցիումի տետացինի մկանային կամ ներերակային անհետաձգելի ներարկում, ստամոքսի լվացում նատրիումի հիդրոկարբոնատի և դեֆերոքսամինի լուծույթներով, շոկի, կոլապսի, դեհիդրացիայի, ացիդոզի վերացում: Համապատասխան բուժումը նվազեցնում է մահացությունը երկաթի թունավորման ժամանակ՝ 45 % - ից մինչև 1%:

Դպրոցում և բուհում սովորողների ստեղծագործական մտածողության զարգացման հիմնախնդիրը կրթության գործունեության այնպիսի հարացույցի մշակումն է, որի նպատակը սովորողի անձի զարգացումն է: Հայտնի է, որ կրթության արդյունքները կախված են այն հարացույցից, որի շրջանակներում դիտարկվում են նրա գլխավոր նպատակները: Բուհում և դպրոցում քիմիայի ուսուցման գործընթացում սովորողների ստեղծագործական մտածողության զարգացման եղանակներից ենք համարում ստեղծագործական բնույթի առաջադրանքների ընդգրկումը ուսումնառաստիարակչական գործընթաց: Մեր կարծիքով ստեղծագործական բնույթի խնդիրների շարքում են դասվում պրոբլեմային խնդիրները և դիվերգենտ առաջադրանքները, որոնց գլխավոր հատկանիշն այն է, որ դրանք թույլատրում են մեծ թվով ճիշտ պատասխաններ: Հատկապես այդպիսի խնդիրների է բախվում մարդը ստեղծագործական գործունեության ընթացքում՝ գիտական հետազոտություն կատարելիս, արվեստի գործ ստեղծելիս, դեկավար աշխատանքում, երեխաների հետ աշխատելիս [4,5]:

Այդ կարգի խնդիրները սովորողներից պահանջում են ինքնուրույն մտածողություն: Ավանդական ուսուցման ընթացքում օգտագործվում են կոնվերգենտ տեսակի խնդիրներ: Այդպիսի խնդիրները ենթադրում են մեկ ճիշտ պատասխան, որը կարող է որոշվել խիստ

տրամաբանական վերլուծության ճանապարհով՝ յուրացված կանոնների, ալգորիթմների, օրենքների և թեորեմների վրա հիմնվելով: Ըստ բովանդակության՝ ստեղծագործական խնդիրները՝ իմացական և ոչ ստանդարտ, կարող են ունենալ լուծման մի քանի տարբերակ և մեկ ճիշտ պատասխան: Դրանք են՝ փորձնական հետազոտական և կառուցողական խնդիրները, փորձերի վերափոխման և նախագծման խնդիրները, խնդիրներ, որոնք զարգացնում են տրամաբանելու և համակցելու ընդունակությունները, ենթադրում են անհայտի փնտրում վերլուծության օգնությամբ՝ սինթեզով, սուր և գրավչություն ունեցող խնդիրներ, որոնք, առարկայական գիտելիքներից բացի, պահանջում են ոչ ստանդարտ տրամաբանական մոտեցում: Դրանք, ըստ էության, իրական գիտական հիմնախնդիրներ են՝ դիմակավորված խնդիր անվան տակ, և լուրջ մտածելու տեղիք են տալիս: Ստեղծագործական բնույթի խնդիրներն ուղղված են սովորողների անձի զարգացմանը, միաժամանակ գնահատման միջոցներ են:

Համատեքստային խնդիրը մոտիվացիոն բնույթ ունի, որի պայմանում նկարագրվում է կյանքի որոշակի իրավիճակ՝ կապված ուսանողների սոցիալ-մշակութային փորձի հետ: Խնդրի պահանջը տվյալ իրավիճակի վերլուծությունն է, իմաստավորումը և բացատրությունը կամ դրանում գործողության մեթոդի ընտրությունը: Խնդրի լուծման արդյունքն ուսումնական հիմնախնդրին բախվելն է և դրա անձնական նշանակության գիտակցումը: Համատեքստային խնդրի օգնությամբ բացահայտվում են ոչ միայն առարկայական գիտելիքներ ու հմտություններ, այլև նրանց համակարգվածությունը, ֆունկցիոնալությունը, մտածողության ինքնուրույնությունը և ստեղծագործական բնույթը: Համատեքստային խնդիրները նաև բնագիտական գրագիտության գնահատման գործիք են[3]:

Ինչպես ցույց են տալիս միջազգային հետազոտությունների արդյունքները, ժամանակակից հայ դպրոցականները լավ են կատարում գիտելիքների վերարտադրության առաջադրանքները, սակայն դժվարանում են ստացած գիտելիքները կիրառել կյանքին մոտ իրավիճակներում: Քիմիայի ուսուցման արդյունքների ժամանակակից պահանջներին հասնելու համար անհրաժեշտ է կիրառել այնպիսի առաջադրանքներ, որոնցում քիմիական բովանդակությունն ինտեգրված է պրակտիկային: Մանկավարժական գործունեության փորձը ցույց է տալիս, որ նշված խնդիրների լուծման համար նպատակահարմար է օգտագործել համատեքստային ուսուցման մեթոդներն ու միջոցները: Համատեքստային ուսուցման էությունն այնպիսի գործունեության կազմակերպում է, որը պահանջում է նոր գիտելիքներ և դրանց հետագա կիրառում, բացատրում և արդարացնում է դրանց

յուրացման վրա գործադրված ջանքերը: Համատեքստային ուսուցման առավել արդյունավետ միջոցներից մեկը խնդիրներն են: Համատեքստային խնդիրներ մշակելիս պետք է հաշվի առնել մի քանի սկզբունքներ:

1. Մատչելիության սկզբունքը ենթադրում է, որ նման առաջադրանքների կատարման համար ծրագրային նյութից դուրս փաստացի գիտելիքներ չեն պահանջվում: Մա կարևոր է, քանի որ դասերին գիտելիքների ստուգման և քննության ընթացքում տեղեկատու գրականության օգտագործումը չի թույլատրվում: Անհրաժեշտ է գնահատել դպրոցականների հիմնական իրավասությունների զարգացման մակարդակն այն գիտելիքների բազայի հիման վրա, որը դրված է կրթական ստանդարտում: Ուսանողները, ովքեր հատուկ ունակություններ և կայուն հետաքրքրություն են ցուցաբերում քիմիայի ուսումնասիրության նկատմամբ, կարող են ցուցադրել իրենց գիտելիքներն օլիմպիադաների նախապատրաստման և անցկացման ժամանակ, արտադասարանային պարապմունքներում:

2. Արդիականության սկզբունքը խնդիրներում անհրաժեշտ է անդրադառնալ գիտության նորություններին, աշխարհում ընթացող իրադարձությունների վերլուծությանը ուսումնասիրվող առարկայի տեսանկյունից: Այս սկզբունքը թույլ է տալիս խուսափել առաջադրանքների արհեստականությունից, ինչը զգալիորեն ազդում է դրանց մոտիվացիայի աճի վրա:

3. Ուսանողների տարիքային առանձնահատկությունների հաշվառման սկզբունքը: Ենթադրվող առաջադրանքը պետք է հետաքրքիր լինի սովորողին, այլ ոչ թե ձանձրույթ պատճառի՝ նկարագրելով մտացածին իրավիճակ:

Որպես կանոն, համատեքստային առաջադրանքները պետք է ներառեն հարցեր և խնդիրներ, որոնց ուսանողը բախվում է իր ամենօրյա գործնական կյանքում, գրական աղբյուրներում, կամ դրանք համապատասխանում են նրա մասնագիտական հետաքրքրություններին և կիրառություն կգտնեն հետագա ուսուցման մեջ: Ժամանակակից մեթոդաբանական գրականության մեջ առկա համատեքստային խնդիրների մեծ մասը հիմնված է երկու մոտեցումների վրա՝ պատմական և գործնական ուղղվածության: Պրակտիկան ցույց է տալիս, որ սովորողների մեջ մեծ հետաքրքրություն են առաջացնում ապագա մասնագիտական գործունեության մեջ քիմիական միացությունների կիրառման, մարդու առողջության և ֆիզիոլոգիայի վրա քիմիական նյութերի ազդեցության, սննդի որակի, բնապահպանական խնդիրների առաջացման հետ կապված հարցերը: Նման խնդիրների լուծման ընթացքում սովորողները հնարավորություն են ունենում

փնտրելու, ընտրելու, վերլուծելու, համակարգելու տեղեկատվությունը և դրա հիման վրա ստեղծելու նորը: Ուսանողները հնարավորություն են ստանում ձևակերպելու հարցը, բացատրելու դրա լուծման արդյունքը, կիրառելու գիտելիքներն իրական կյանքի իրավիճակներում, ընտրելու համապատասխան ձևեր՝ ստացված արդյունքները ներկայացնելու համար: Ձարգանում է ուսանողների քիմիական իրավասությունը (կոմպետենտությունը). նրանք յուրացնում են քիմիական հասկացությունները, օրենքները, սովորում են ընկալել քիմիական գիտելիքները և դրանց հիման վրա ինքնուրույն գնահատել տեղեկատվությունը, բացատրել արդյունքները:

Խնդիրները կարող են լինել հաշվարկային, ստեղծագործական և փորձարարական:

Խնդիր 6. Դեղագործին անհրաժեշտ է պատրաստել յոդի 5%-անոց լուծույթ՝ վերքերի մշակման համար: Ի՞նչ ծավալով լուծույթ կարող է նա պատրաստել 10 գ բյուրեղային յոդից, եթե լուծույթի խտությունը պետք է լինի 0,950 մգ/մլ: Ո՞ր լուծիչը պետք է վերցնել:

Խնդրի բովանդակությունն ու լուծման արդյունքը պետք է ցույց տան մարդու գործունեության տարբեր ոլորտներում քիմիական գիտելիքների կիրառումը:

Խնդիր 7. Ինչո՞ւ պատահաբար աղաթթու խմած մարդուն խորհուրդ են տալիս ընդունել այրված մագնեզիումի (MgO) ջրային սուսպենզիա:

Խնդրի հարցը պետք է ներկայացվի այնպես, ինչպես այն սովորաբար ձևակերպվում է պրակտիկ գործունեության մեջ:

Խնդիր 8. Ինչո՞ւ սպիտակ ֆոսֆորով այրվածքի ժամանակ խորհուրդ է տրվում կիրառել թաց վիրակապ, որը ներծծված է պղնձի սուլֆատի լուծույթով:

Պատասխան. տեղի է ունենում քիմիական ռեակցիա, որի շնորհիվ սպիտակ ֆոսֆորը վնասագերծվում է՝ $2P + 5CuSO_4 + 8H_2O = 2H_3PO_4 + 5Cu + 5H_2SO_4$:

Առավել հետաքրքիր են բարդ (կոմբինացված) խնդիրները, որոնք ներառում են ինչպես որակական, այնպես էլ հաշվարկային հարցեր, ցանկալի է, որ այն ներառի նաև միջառարկայական նյութ:

Խնդիր 9. Նախկինում ածխի հանքերում մարդկանց թունավորման հաճախակի դեպքեր են եղել շմուլ գազից: Քանի որ ածխածնի օքսիդը (II) հոտ չունի, վտանգը վրա է հասնում աննկատ: Հանքավորներն իրենց հետ վանդակի մեջ վերցնում էին կաքավ՝ որպես յուրահատուկ ինդիկատոր: Կաքավն ուշաթափվում էր օդում CO-ի հետքերի առկայությունից:

Առաջադրանքներ:

- Հաշվել, թե ինչ ծավալ (ն.պ.) կգրադեցնի՝ 0,5 մոլ, 56 գ CO:
- Որոշել ածխածնի օքսիդի մոլեկուլային բանաձևը, եթե մոլեկուլում ածխածնի զանգվածային բաժինն է՝ C-42,86%:
- Ինչպե՞ս է ազդում շմոլ գազը որպես թույն: Օգտվե՛ք համացանցից, լրացուցիչ գրականությունից և ավագ ընկերների օգնությունից:

Խնդիր 10. Իշխան Ֆելիքս Յուսուպովն իր համախոհների հետ միասին փորձեց թունավորել Գրիգորի Ռասպուտինին, ով անսահմանափակ ազդեցություն ուներ Ռուսաստանի վերջին կայսրի ընտանիքի վրա և համարվում է Ռուսաստանի պատմության ամենաուշագրավ դեմքերից մեկը: Դավադիրները մի քանի գրամ X թույն ավելացրին տորթին: Այնուամենայնիվ, թույնը չաշխատեց, Ռասպուտինը միայն թեթև տհաճություն զգաց: Կատարված վերլուծությունը ցույց տվեց, որ թույնը պարունակում է 60 % կալիում, 18,46 % ածխածին և 21,54 % թթվածին:

Առաջադրանքներ:

1. Գրե՛ք թույնի մոլեկուլային բանաձևը:
2. Բացատրե՛ք ինչու թույնի մահացու քանակը չազդեց Ռասպուտինի վրա: Կազմե՛ք թունավոր նյութի ջրային լուծույթի և ածխածնի (IV) օքսիդի փոխազդեցության ռեակցիայի հավասարումը:
3. Ներկայացրե՛ք մարդու օրգանիզմի վրա թույնի ազդեցության մեխանիզմը:

Խնդիր 11. C_3H_8O մոլեկուլային բանաձևով միացությունը ենթարկել են օքսիդացնող դեհիդրման: Արդյունքում ստացվել է C_3H_6O արգասիքը: Այս նյութը տալիս է «արծաթհայելու» ռեակցիան՝ առաջացնելով $C_3H_6O_2$ միացությունը: Վերջինիս և կալցիումի հիդրօքսիդի փոխազդեցությունից ստացվել է նյութ, որն օգտագործվում է որպես E282 կոդով սննդային հավելում: Այն խոչընդոտում է հացաբուլկեղենի և հրուշակեղենի վրա բորբոսի աճը և, բացի այդ, առկա է այնպիսի մթերքում, ինչպիսին է շվեյցարական պանիրը:

1. Գրե՛ք առաջադրանքի մեջ դիտարկվող ռեակցիաների հավասարումները: Բերե՛ք նշված օրգանական նյութերի անունները:
2. Որոշե՛ք E282 հավելումի բանաձևը:
3. Բացատրե՛ք, թե ինչ նպատակով է այդ նյութն ավելացվում պանիրին:
4. Ի՞նչ գիտեք E282 սննդային հավելումի մասին:

Այս խնդիրն առաջադրվել է որպես տնային հանձնարարություն: Ստորև ներկայացնում ենք առաջին կուրսի ուսանողուհիներից մեկի կատարած աշխատանքը:

Սինթետիկ նյութ E282-ը թույլատրելի է հալված պանրի արտադրության մեջ՝ 3 գ-ից ոչ ավելի՝ մեկ կիլոգրամի համար:

E282-ը օգտագործվում է այլուրի ցածր կալորիականությամբ արտադրատեսակներում՝ մինչև 2 գ երկարատև պահպանման ժամկետով (կտրատած և փաթեթավորած), հացում՝ մինչև 3 գ: Լայնորեն օգտագործվում է սննդի կոնսերվանտ E 282-ը այն խառնուրդներում, որոնք բարելավում են այլուրի որակը: Դա թույլ է տալիս պաշտպանել հացը բորբոսից և «կարտոֆիլի հիվանդությամբ» վարակվելուց:

Արտադրանքի ընդհանուր զանգվածի 2% - ից ոչ ավելի քանակով ավելացվում է կոսմետիկ քսուքներին և մածուկներին՝ պահպանման ժամկետը երկարաձգելու համար:

Դեղաբանական ոլորտն օգտագործում է E282 հավելումն ակնաբուժական հակաբակտերիալ պատրաստուկներում:

Կարելի է գտնել կենդանիների չոր կերերում, անասնաբուծության մեջ՝ կովերի ծննդաբերության պարեզի և կետոզի կանխարգելման և բուժման համար:

E282 հավելումը թույլատրված է Հայաստանում, Ռուսաստանում, ԵՄ և ԵԱՀԿ երկրներում, ԱՄՆ-ում, Կանադայում (<https://vkusologia.ru/dobavki/konservanty/e-282.html>):

Խնդիր 12. Պաշտոնական վարկածի համաձայն՝ Նապոլեոնը մահացել է ստամոքսի քաղցկեղից: 1821թ. ապրիլին՝ մահվանից 20 օր առաջ, Նապոլեոնը գրել է. «Ես իմ մահով չեմ մեռնում: Ինձ սպանեցին Անգլիայի օլիգարխիան և նրա վարձու մարդասպանը»: 140 տարի անց գիտնականները հանգեցին այն եզրակացության, որ, ամենայն հավանականությամբ, նա թունավորվել է X տարրի թունավոր միացություններով: Հավանաբար Նապոլեոնի սննդի մեջ երկար ժամանակ խառնել են փոքր չափաբաժիններով X_2O_3 բաղադրությամբ նյութը:

Առաջադրանքներ:

1. Գտե՛ք X տարրը, եթե հայտնի է, որ դրա զանգվածային բաժինն օքսիդում կազմում է 75,7%:
2. Տվե՛ք X տարրի բնութագիրը՝ հիմնվելով Դ. Ի. Մենդելեևի քիմիական տարրերի համակարգում ունեցած դիրքի և ատոմի կառուցվածքի վրա:
3. Մետաղների՝, թե՞ ոչ մետաղների դասին է պատկանում X տարրի առաջացրած պարզ նյութը:
4. Ներկայացրե՛ք X_2O_3 օքսիդի քիմիական բնույթը:

5. Արդյոք հանդիպո՞ւմ է **X** տարրը բնության մեջ պարզ նյութի ձևով:

Խնդիր 13. Պարզվել է, որ եղինջը մեծացնում է հեմոգլոբինի պարունակությունը և կարմիր արյան բջիջների քանակն արյան մեջ, այն համարվում է լավ «արյունամաքման» միջոց և չափազանց օգտակար է արյան ամենատարբեր հիվանդությունների դեպքում: Եղինջն օգտագործվում է նաև ֆուրունկուլների, որքինի, պզուկների և այլ մաշկային հիվանդությունների բուժման համար: Հեմոգլոբին պարունակում են արյան էրիթրոցիտները: Դա կարմիր գունանյութն է (հեմ), որը երկաթ է պարունակում՝ զուգորդված սպիտակուցի հետ: Երբ արյունը անցնում է թոքեր, հեմ-ի երկաթի ատոմին ($C_{34}H_{32}O_4N_4Fe$) միանում է թթվածին: Առաջադրանք. հաշվել հեմի հարաբերական մոլեկուլային զանգվածը (պատ. 616):

Խնդիր 14. «Ռեհիդրոն» փոշին օգտագործում են՝ օրգանիզմը ջրազրկելու համար: Փոշու մեկ չափաբաժինը պարունակում է 3,5 գ նատրիումի քլորիդ, 2,5 գ կալիումի քլորիդ, 2,9 գ նատրիումի ցիտրատ և 10 գ գլյուկոզ: Օգտագործելուց առաջ չափաբաժինը լուծում են 1 լիտր ջրում: Որոշել «Ռեհիդրոն» փոշու բոլոր բաղադրիչների զանգվածային բաժինները ստացված լուծույթում:

Խնդիր 15. Հարավային շրջանի բնակիչների արյան անոթների սպազմը տեղի է ունենում ավելի քիչ, քան հյուսիսաբնակներինը: Բժիշկները դա կապում են մագնեզիումի պարունակության հետ, քանի որ հայտնի է, որ մագնեզիումի աղերի լուծույթների ներերակային և միջմկանային ներարկումները վերացնում են սպազմն ու ցնցումները: Մարդու օրգանիզմ մագնեզիում մտնում է մրգերի և բանջարեղենի հետ: Մագնեզիումով հատկապես հարուստ են ծիրանը, դեղձը և ծաղկադամբը:

Առաջադրանքներ:

1. Կազմել մագնեզիումի քլորիդի էլեկտրոլիտային դիսոցման հավասարումը:

2. Պատրաստել հաղորդազրություն մագնեզիումի կենսաբանական դերի մասին:

Խնդիր 16. Հնդկաստան ժամանած զբոսաշրջիկները պարտադիր պետք է լողանան «սրբազան Գանգեսի» ջրերում: Գանգեսի ափերին ամեն օր հազարավոր մարդիկ են լվացվում, և այդ պայմաններում ինֆեկցիոն հիվանդության ոչ մի հարուցիչ չի հայտնաբերվել: Դա պայմանավորված է նրանով, որ Գանգեսի գետաբերանում կան ինքնաձին արծաթի հանքաշերտեր, գետի ափամերձ գոտիներում

գտնվում են Հնդկաստանի ամենախոշոր արծաթի հանքավայրերը: Հետևաբար՝ ջրի մեջ կան արծաթի իոններ, որոնք ունեն մանրէասպան հատկություն [1]:

Առաջադրանք: 1. Կազմել Ag^+ -իոնի էլեկտրոնային բանաձևը,

Արծաթի ի՞նչ դեղապատրաստուկներ են օգտագործվում բժշկության մեջ:

Խնդիր 17. Մի թագավորությունում ապրում էր մի քմահաճ թագավոր: Նա ցանկացավ ամբողջ պալատը սպիտակ ներկել և կանչեց վարպետին: Լսեց վարպետը և հարցրեց. «Որտեղի՞ց վերցնեմ այդ ներկը»: Բարկացավ թագավորը և վարպետին մեկ օր ժամանակ տվեց: Վարպետը մետաղական թիթեղը վերցրեց տանիքից, լուծեց այն 3%-անոց աղաթթվի մեջ: Ստացված լուծույթին ավելացրեց կծու ալկալի: Ստացվեց սպիտակ նստվածք, բաժանեց, հետո շիկացրեց վառարանում: Այդպես նա ստացավ անհրաժեշտ սպիտակ ներկը: Թագավորը գոհ մնաց: Նկարագրե՛ք վարպետի իրականացրած քիմիական փոխարկումները ($Zn - ZnCl_2 - Zn(OH)_2 - ZnO$):

Եզրակացություն

Խնդիրների վրա հիմնված ուսուցումն ի հայտ գալու պահից (մոտ 40 տարի) ընդգրկել է բժշկական կրթության աշխարհը՝ թողնելով դրա առավելությունների մասին անպատասխան կամ մասամբ պատասխան ստացած հարցերի խումբ: Գրականությունը լի է համակարգված ակնարկներով և մետավերլուծություններով, որոնցից յուրաքանչյուրը բացահայտել է որոշ ընդհանուր կողմեր: Այնուամենայնիվ, խնդրի վրա հիմնված ուսուցման առավելությունների վերաբերյալ տարաձայնություններ են առաջացել, չնայած դրան՝ կան ապացույցներ, որ խնդիրների վրա հիմնված ուսուցում ստացած ուսանողներն ունեն ավելի բարձր մասնագիտական իրավասություններ ավանդական ուսումնական ծրագրերի շրջանավարտների համեմատությամբ: Հենց դա էլ մենք փորձում ենք ապացուցել:

Ընդունված է 26.06.20

Роль медицинских педагогических услуг в процессе формирования научно-исследовательской культуры обучающегося

Л.А. Саакян, Ж.В. Саргсян, Б.Дж. Енокян

С момента появления проблемного подхода к обучению (около 40 лет) оно охватило весь мир медицинского образования, оставив без ответа

или частично ответив на ряд вопросов о его преимуществах. В литературе имеются обзоры и статьи метаанализов, каждый из которых выявил некоторые общие аспекты. Однако существуют разногласия по поводу преимуществ проблемного обучения, несмотря на имеющиеся данные о том, что студенты с проблемным обучением обладают более высокой профессиональной компетентностью по сравнению с выпускниками традиционных учебных программ. Именно это мы и доказываем в нашей работе.

The Role of Medical Pedagogical Services in the Process of Forming the Student's Research Culture

L.A. Sahakyan, Jh.V. Sargsyan, B.J. Yenokyan

The problem-based learning, since its introduction (about 40 years), has totally involved the world of medical education leaving a group of unanswered or partially answered questions on its benefits. The literature is full of systematic hints and meta-analyses, each of which revealed some common aspects. However, there is disagreement about the benefits of problem-based learning, even though there is evidence that students with problem-based learning have higher professional competence than graduates of traditional training programs. This is exactly what we have proved.

Գրականություն

1. Балкина В.В., Контекстные задачи по химии как средство повышения учебной мотивации, 2017, nsportal.ru>shkola/khimiya...kontekstnye...zadachi-na:
2. Государственная фармакопея XIII online (ГФ 13 online) pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya...gf...
3. Комозина Н.В. Контекстные задачи в обучении химии, Творческая мастерская kontekstnye_zadachi_pri_obuchenii_himii.docx.
4. Оржековский П.А. Опыт химического творчества учащихся и его основные компоненты. Химия в школе, 1999, 6, с. 28-32.
5. Оржековский П.А., Давыдов В.Н., Титов Н.А. Творчество учащихся на практических занятиях по химии. М., 1999.
6. Саакян Л.А., Амбарцумян С.В., Саркисян Ж.В. Некоторые аспекты создания проблемных ситуаций и решения задач. Педагогический журнал, 2014, 3, с. 34-43.
7. Alan J. Neville Problem-based learning and medical education forty years on *Med Princ Pract* 2009;18:1-9 DOI: 10.1159/000163038
8. Albanese M.A. Problem-based learning: why curricula are likely to show little effect on knowledge and clinical skills, *Medical Education*, 2000, 34:729-738.
9. King A. From sage on the stage to guide on the side, *College teaching*, 1993, 41(1): 30-35
10. Koh GC, Khoo HE, Wong ML, Koh D: The effects of problem-based learning during medical school on physician competency: a systematic review. *CMAJ* 2008, 178:34-41.
11. Orzhkovsky P.A. Forming students' experience of creative activity in the teaching of chemistry. М., IOSO RAO, 1997, p.121.

Reflux Esophagitis in *Helicobacter pylori* Positive and Negative Armenian Children with Recurrent Abdominal Pain and Dyspepsia

T. Shahinyan^{1,2}, G. Amaryan¹, CP. Braegger³

¹ Arabkir Medical Centre-Institute of Child and Adolescent Health
Yerevan, Armenia

² Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

³ University Children's Hospital Zürich, Division of Gastroenterology
and Nutrition, Zürich, Switzerland

Arabkir MC-ICAH, 30 Mamikoniants, 0014 Yerevan, Armenia

Key words: *Helicobacter pylori*, abdominal pain, dyspepsia, gastritis, reflux esophagitis, children

Introduction

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is defined as gastroesophageal reflux (GER) which leads to generation of troublesome symptoms and/or complications, such as esophagitis or stricturing. Reported symptoms of GERD vary and for older children may include typical adult symptoms such as heartburn and regurgitation. Other common symptoms are abdominal and/or chest pain, vomiting, respiratory manifestations such as chronic cough, sore throat, hoarseness and/or laryngitis [11].

The role of *Helicobacter pylori* (Hp) in development of reflux esophagitis is disputable. The protective influence of Hp infection for GERD was first reported by Labenz in 1997 [7], when an increased risk of development of GERD after *H. pylori* eradication was found. The suggested protective mechanism was reduced gastric secretion in Hp associated atrophic gastritis [6,8]. Other publications did not support these finding and any association between Hp and GERD [12].

In pediatric population there are limited data on the relationship between *H. pylori* infection and GERD. The available studies mainly indicate that Hp may aggravate GERD symptoms in children and eradication of HP does not play a major role in GERD symptoms [9].

The aim of our study was to evaluate clinical, endoscopic and histological findings of reflux esophagitis in Hp positive (Hp+) and negative (Hp-) Armenian children with recurrent abdominal pain (RAP) and /or dyspepsia.

Material and Methods

230 patients referred to the “Arabkir” Medical Complex - Institute of Child and Adolescent Health (“Arabkir” MC-ICAH), for recurrent abdominal pain and /or dyspepsia were involved in the study. Inclusion criteria were: children and adolescents aged 2-18 years with recurrent abdominal pain and/or dyspeptic symptoms, underwent upper endoscopy. Exclusion criteria were: Familial Mediterranean fever, Coeliac disease, the use of non-steroidal anti-inflammatory and proton pump inhibitors up to 2 weeks and the use of antibiotics up to 4 weeks prior to investigation.

One hundred fifty patients aged 2-18 years (70 males and 80 females, mean age 9.2 ± 3.9 years) were selected for the study. Thirty-six patients with endoscopic and/or histological signs of reflux esophagitis were involved in the study.

Specially developed questionnaire was used for structured collection of anamnestic and clinical data. Patients signed consent form for study enrolment approved by the Ethics Committee of Yerevan State Medical University (2016).

All patients underwent esophagogastroduodenoscopy (EGDS) with biopsies under general anesthesia with 4 biopsies by video-endoscopes Olympus GIF-XP170N and Olympus GIF-H170: two from the antrum, one from the duodenal bulb and one from the distal esophagus. Endoscopic grading of reflux esophagitis was done according to the Los Angeles classification of GERD. Rapid urease test (Hepyl test, Association of Medicine and Analytics, Russian Federation, <http://www.amamed.ru/index.php?i=7>) was done in one of antral biopsy specimen. One of the antral biopsies was cultured in Hp selective media (Chrom ID, Biomerieux, France) and Columbia agar with 5% sheep blood (Biomerieux, France).

Histological examination of all biopsy specimens was performed by one histologist; tissues were stained by hematoxylin-eosin and assessed according to updated Sydney system [5]. Gastric and duodenal biopsy specimens were stained by modified Giemsa staining for *Helicobacter pylori* infection. Histologically reflux esophagitis was defined as basal cell hyperplasia, papillary elongation, dilation of intercellular spaces, and inflammatory infiltration [13].

The Statistical Package for Social Science (SPSS version 20) program was used for data analysis. Bivariate analysis was carried out by using the chi-square for comparing categorical variables. A p value ≤ 0.05 and two tailed Fisher exact coefficient value ≤ 0.05 were considered significant.

Results and Discussion

150 patients with RAP and/or dyspepsia were involved in the study: Hp was positive in 106 (70.7%) and negative in 44 (29.3%) of them. Reflux esophagitis was diagnosed in 36 (24%) of patients from 150 patients: in 28

(26.4%) Hp positive and 8 (18.2%) Hp negative patients, $RR=1.12$, $p=0.11$ (Fig. 1).

We have noticed that esophagitis was more frequent in Hp negative children aged 2-10 years, and Hp positive children aged 11-17y, although this observation was not statistically significant (Fig. 2, Table 1).

Table 1

Esophagitis distribution by age groups and Hp status

Age	Hp+	%	Hp-	%	Total	F
02-05 y	7	25	4	50	11	$F>0.05$
06-10 y	6	21.4	1	12.5	7	$F>0.05$
11-14 y	8	28.6	2	25	10	$F>0.05$
15-17 y	7	25	1	12.5	8	$F>0.05$
Total	28	100	8	100	36	

Symptoms

Nausea was statistically significant more common symptom for Hp+ group ($F=0.03$). Other symptoms such as vomiting ($F=0.53$), regurgitation ($F=0.53$), abdominal pain ($F=0.66$), night time pain ($F=0.7$), and even dysphagia ($F=0.7$) were not statistically significant in our cohort of patients (Table 2, Fig. 3).

Table 2

Symptoms in Hp+ and Hp - patients with esophagitis

Symptom	Hp+	%	Hp-	%	Total	F
Nausea	22	78.8	3	37.5	25	$F 0.03$
Heartburn	5	17.8	2	25	7	$F 0.5$
Vomiting	9	32.1	2	25	11	$F 0.53$
Regurgitation	6	21.4	4	50	10	$F 0.13$
Abdominal pain	21	75	6	75	27	$F 0.66$
Night time pain	4	14.3	1	12.5	5	$F 0.7$
Dysphagia	1	4.5	1	12.5	2	$F 0.4$

Endoscopic findings in the esophagus

In 9 patients (25%) reflux esophagitis was seen macroscopically during endoscopy: in 6 (5.6%) Hp positive and 3 (6.8%) Hp negative patients (Table 3, Fig. 4). All esophagitis recognized by EGDS were of Grade A, but 1 of Grade B

in an Hp positive patient. There was no statistically significant difference in the endoscopic grade of esophagitis in Hp positive and negative patients ($F>0.05$).

Table 3
Endoscopic findings in the esophagus in Hp+ and Hp- patients with esophagitis

EGD esophagus	Hp+	%	Hp-	%	Total	F
Normal	22	78.6	5	62.5	27	$F>0.05$
Grade A	5	17.8	3	37.5	8	$F>0.05$
Grade B	1	3.6	0	0	1	$F>0.05$
Total	28		8		36	

Endoscopic findings in the stomach

Endoscopic findings in the stomach of the HP+ and Hp- patients with esophagitis were: normal appearing mucosa in 1 (3.6%) and 1 (12.5%), superficial gastritis in 18 (64.3%) and 5 (62.5%), erosive gastritis in 7 (25%) and 2 (25%). There was no statistically significant difference in the severity of gastritis and esophagitis in Hp+ and Hp- patients (Table 4, Fig. 5).

Table 4
Endoscopic findings in the stomach in Hp+ and Hp- patients with esophagitis

EGD stomach	Hp+	%	Hp-	%	Total	F
Normal	1	3.6	1	12.5	2	$F>0.05$
Hyperemia	18	64.3	5	62.5	23	$F>0.05$
Erosions	7	25	2	25	9	$F>0.05$
Nodularity	2	7.1	0	0	2	$F>0.05$
Total	28		8		36	

Histology

In our cohort of patients with RAP and dyspepsia, reflux esophagitis was only a histological finding in the majority of the patients 27 (75%): 22 (20.7%) in Hp positive and 5 (11.3%) Hp negative (Fig. 6).

Histological spectrum of the findings in the Hp positive and negative groups were: acute esophagitis in 1 (0.9%) and 1 (2.3%), chronic esophagitis in 21 (23%) and 5 (11.4%), normal mucosa in 6 (5.6%) and 3 (6.8%). There was no statistically significant difference in grade or type of esophagitis in our Hp+ and Hp- patients. However, histologically normal mucosa of the esophagus was statistically more commonly seen ($F=0.001$) in Hp- patients (Table 5, Fig. 7).

Table 5

Histological spectrum of findings in patients with esophagitis

EGD esophagus	Hp+	%	Hp-	%	F
Normal	3	6.8	6	5.6	F=0.001
Acute esophagitis	1	0.9	1	2.3	F>0.05
Chronic esophagitis	21	23	5	11.4	F>0.05

No statistical difference (F>0.05) in development of esophagitis was found in the type of gastritis in Hp+ patients (Table 6).

Table 6

Histological type of gastritis in Hp+ patients with esophagitis

Histology	With esophagitis	%	Without esophagitis	%	Total	F
Normal mucosa	4	3.8	7	6.6	11	F>0.05
Chronic non-active gastritis	23	21.7	62	58.5	85	F>0.05
Chronic active gastritis	1	0.9	9	8.5	10	F>0.05

However, esophagitis was statistically less common (F=0.05) in Hp- patients with histologically normal gastric mucosa (Table 7).

Table 7

Esophagitis and histological type of gastritis in Hp- patients

Histology	With esophagitis	%	Without esophagitis	%	Total	F
Normal mucosa	1	2.3	18	40.9	19	F=0.05
Chronic non-active gastritis	7	15.9	18	40.9	25	F=0.05
Chronic active gastritis	0	0	0	0	0	0

Classical symptoms of reflux esophagitis in children are well known and described [11]. Our cohort of patients was mainly presented by school age children and adolescents. Interestingly that majority of the investigated patients complained of nausea 25 (69.4%, p=0.0009). The frequency of other, more specific for esophagitis, symptoms such as vomiting (F=0.53), regurgitation (F=0.53), abdominal pain (F=0.66), heartburn (F=0.5) and even dysphagia (F=0.7) was not statistically significant in our cohort of patients.

According to some literature data, Hp infection could contribute to reflux esophagitis through both a protective and damaging influence and depending on the type of gastritis related to Hp. Acid secretion may either increase or decrease gastritis in corpus leads to hypoacidity, while antrum gastritis leads to

hyperacidity [9]. During childhood, Hp is associated with antral predominant gastritis and duodenal ulcers [4], so it might lead to increased incidence of esophagitis. Some authors were showing twice higher rate of esophagitis in Hp+ in comparison to Hp- ones [1]. However, in our cohort of patients despite of higher frequency of esophagitis in Hp+ ones (26.4% vs 18.2%), difference was not statistically significant. No difference on type gastritis and severity of esophagitis was noticed, nevertheless, normal esophageal mucosa was most commonly seen in Hp- negative patients without gastritis ($F=0.05$).

It is well known that normal endoscopy does not necessarily rule out the possibility of GERD [11]. At the same time histologic esophagitis is generally viewed as having limited value in diagnosing GERD in children [2]. Histologic esophagitis occurs frequently in patients with abdominal pain, particularly with functional dyspepsia, however, its relationship to functional dyspepsia (FD) is not well studied. Some authors consider GERD to be a part of the FD complex [1,10].

In our cohort of patients with RAP and dyspepsia EGDS showed presence of esophagitis in minority of them (9 patients, 25%). No statistically significant difference was found in patients with erosive/ ulcerative or superficial lesions and superficial lesions of the stomach and endoscopic grade of esophagitis. In most of the patients with RAP and/or dyspepsia and reflux esophagitis it was histological finding in 27 (75%). There was no statistical difference in the grade or type of histological changes in the esophagus in Hp+ and Hp- group of our patients. Similar data was shown by other authors [1,9].

Conclusion

Reflux esophagitis was observed in 24% in all investigated Armenian children with RAP and dyspepsia. Among Hp positive patients (70.7%) reflux esophagitis made 26.4%, although this observation was not statistically significant in comparison to Hp negative patients (18.2%). Esophagitis was statistically less common ($F=0.05$) in Hp- patients with histologically normal gastric mucosa.

Main complaint in pediatric patients with RAP and dyspepsia and reflux esophagitis was nausea (69.4%). Other dyspeptic symptoms such as vomiting (30.5%), regurgitation (27.7%), heartburn (19.4%) and dysphagia (5.5%) were observed comparatively rare.

Reflux esophagitis in majority of the pediatric Armenian patients with RAP and dyspepsia (75%) was the only histological finding.

Accepted 09.07.20

Рефлюкс-эзофагит у *Helicobacter pylori* положительных и отрицательных детей армянской национальности с возвратными болями в животе и диспепсией

Т. Шагинян, Г. Амарян, К. Бреггер

Целью данного исследования было оценить клинические, эндоскопические и гистологические особенности рефлюкс-эзофагита у *Helicobacter pylori* положительных (Нр+) и отрицательных (Нр-) детей с возвратными болями в животе (ВБЖ) и / или диспепсией. Рефлюкс-эзофагит наблюдался у 24% исследованных пациентов с ВБЖ и диспепсией. Среди Нр+ пациентов (70.7%) рефлюкс-эзофагит составил 26.4%, хотя это наблюдение не было статистически значимым по сравнению с Нр-пациентами (18.2%). Основным симптомом у детей с рефлюкс-эзофагитом была тошнота (69,4%). Другие диспепсические симптомы, такие как рвота (30.5%), регургитация (27.7%), изжога (19.4%) и дисфагия (5.5%), наблюдались сравнительно редко. У большинства пациентов (75%) рефлюкс-эзофагит был только гистологической находкой.

Ռեֆլյուքս էզոֆագիտը կրկնվող որովայնացավերով և դիսպեպսիայով *Helicobacter pylori* դրական և բացասական հայազգի երեխաների շրջանում

Տ. Շահինյան, Գ. Ամարյան, Կ. Բրեգեր

Հետազոտության նպատակն է գնահատել ռեֆլյուքս էզոֆագիտի կլինիկական, էնդոսկոպիկ և հիստոլոգիական առանձնահատկությունները կրկնվող որովայնացավով և կամ դիսպեպսիայով *Helicobacter pylori* (Нр) դրական և բացասական երեխաների շրջանում: Ռեֆլյուքս էզոֆագիտը դիտվել է կրկնվող որովայնացավով և կամ դիսպեպսիայով հետազոտված հայազգի երեխաների 24%-ի մոտ: Нр դրական հիվանդների շրջանում (70.7%) ռեֆլյուքս էզոֆագիտը կազմել է 26.4%: Այս դիտարկումը վիճակագրորեն նշանակալի չէ *Helicobacter pylori* բացասական պացիենտների համեմատությամբ (18.2%): Ռեֆլյուքս էզոֆագիտով հիվանդ երեխաների հիմնական զանգատը սրբութառնոցն է (69.4%): Համեմատաբար հազվադեպ են դիսպեպսիկ այլ ախտանշանները՝ փսխում (30.5%), ռեգուրտացիա (27.7%), այրոց (19.4%) և դիսֆագիա (5.5%): Կրկնվող որովայնացավերով և կամ դիսպեպսիայով հիվանդ երեխաների մեծամասնության մոտ (75%)

ռեֆլյուքս էզոֆագիտը հայտնաբերվել է միայն հյուսվածքաբանական հետազոտությամբ:

References

1. *Aeri Moon, Aliza Solomon et al.*, Positive Association between *Helicobacter pylori* and Gastroesophageal Reflux Disease in Children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2009 September, 49(3): 283–288. doi:10.1097/MPG.0b013e31818eb8de.
2. *Friesen C.A. et al.*, The Evolving Role of Mucosal Histology in the Evaluation of Pediatric Functional Dyspepsia: A Review, *Gastrointest. Disord.*, 2019, 1, 176–190; doi:10.3390/gidisord1010013
3. *Friesen, C.A., Rosen, J.M., Schurman, J.V.* Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia. *BMC Gastroenterol.*, 2016, 16, 75. [CrossRef] [PubMed] *Gastrointest. Disord.*, 2019, 1 186.
4. *Gold BD.* *Helicobacter pylori* infection in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.*, 2001, 31:247–66.
5. *Jour Stolte, Manfred, Meining, Alexander*, 2001, 1900/01/01, The Updated Sydney System: Classification and Grading of Gastritis as the Basis of Diagnosis and Treatment, 367832, 15 - 2291-2789, <https://doi.org/10.1155/2001/367832>, 10.1155/2001/367832, Canadian Journal of Gastroenterology, Pulsus Group Inc.
6. *Koike T., Ohara S., Sekine H. et al.* *Helicobacter pylori* infection inhibits reflux esophagitis by inducing atrophic gastritis, *Am J Gastroenterol*, 1999, 94:3268–72.
7. *Labenz J., Blum A.L., Bayerdorff E. et al.* Curing *Helicobacter pylori* infection patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis, *Gastroenterology*, 1997, 112:1442–7. [PubMed: 9136820].
8. *McColl K.E.* Review article: *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease the European perspective, *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20:36–9. [PubMed: 15575871].
9. *Oya Yucel*, Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease, *Esophagus*, <https://doi.org/10.1007/s10388-018-0637-5>
10. *Quigley, E.M.; Lacy, B.E.* Overlap of functional dyspepsia and GERD-diagnostic and treatment implications, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013, 10, 175–186. [CrossRef] [PubMed].
11. *Rachel Rosen, Yvan Vandenplas et al.*, Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, *JPGN*, 2018, 66: 516–554.
12. *Raghunath A.S., Hungin A.P., Mason J. et al.* Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastroesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis, *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20:733–44. [PubMed: 15379833].
13. The Status of Histopathology in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease – Time for Reappraisal? *Schneider and Langner, J Gastrointest Dig Syst.*, 2015, 5:6, DOI: 10.4172/2161-069X.1000355.

УДК 616.8

Гендерные и возрастные особенности коморбидности рассеянного склероза с депрессией

А.Е.Саакян

*Ереванский государственный медицинский университет
им.Мхитара Гераци, кафедра неврологии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: рассеянный склероз, фенотипы, депрессия, факторы риска, неврологический дефицит, качество жизни

Современные данные значительно расширили представления о роли иммунологических, воспалительных механизмов коморбидности рассеянного склероза (MS) с депрессий [6,15], однако число публикаций, как и аналитических обзоров, посвященных различным аспектам коморбидности MS с депрессией, прогрессивно нарастает [7,9,28,34]. Одним из приоритетных направлений в области изучения MS является выявление общности патогенетических механизмов, лежащих в основе коморбидности MS с депрессией [25,28]. Становится все более очевидным, что в основе развивающихся при MS депрессивных расстройств [19,26,31] лежат нарастающий процесс демиелинизации и аксональной дегенерации различных структур головного мозга, как и определенное сходство механизмов развития иммунных расстройств и нейровоспаления [10,29,37,38].

Целью исследования являлось изучение гендерных и возрастных особенностей коморбидности рассеянного склероза с депрессией, при различных фенотипах клинического течения MS, а также инфраструктуры взаимосвязей депрессии с неврологическим дефицитом и качеством жизни больных MS.

Материал и методы

В исследование было включено 115 больных с верифицированным диагнозом MS, среди них 43 мужчин (37,4%) – средний возраст $32,4 \pm 1,6$ лет, 72 женщины (62,6%) – средний возраст $32,7 \pm 1,1$ лет. Ремиттирующий-рецидивирующий фенотип MS (*Relapsing-remitting*, RRMS) выявлен у 52 больных, вторично-прогрессирующий (*Secondary progressive*, SPMS) – у 51. При диагностике MS основывались на данных анамнеза, неврологического осмотра и результатах дополнительных клинико-инструменталь-

ных исследований. Оценка уровня неврологического дефицита/инвалидности у больных проводилась с помощью шкалы “Expanded Disability Status Scale” (EDSS) [22]. Уровень качества жизни (КЖ) определяли с помощью опросника “Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument”, предназначенного для оценки КЖ больных MS [5,30]. Использован вариант опросника Physical Health Composite Score MSQOL-54. Для выявления депрессии тестирование пациентов проведено с помощью опросника Beck Depression Inventory (BDI).

Тип исследования. Обсервационное, неинвазивное проспективное.

Этические аспекты. Включение пациентов в исследование осуществлено с их информированного согласия. Этический аспект исследования был рассмотрен Комитетом по биоэтике ЕГМУ им.М.Гераци, который вынес решение о соответствии исследования требованиям этических норм.

Биостатистика. Для статистического анализа использованы следующие методы: корреляционный анализ (по Spearman и Pearson), линейная регрессия (Linear Regression). Показатели риска: Odds ratio (OR) и Relative Risk (RR) определяли с помощью модели множественной регрессии Cox. Оценка значимости различий исследуемых показателей проводилась в соответствии с *t*-критерием Стьюдента. Анализ проведен с помощью пакетов компьютерных программ: STATISTICA 6, GraphPad Prism 4, GraphPad Prism 5.

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что депрессия в большем проценте случаев выявлена у пациентов женского (75,0%), чем мужского пола (65,1%) (рис.1).

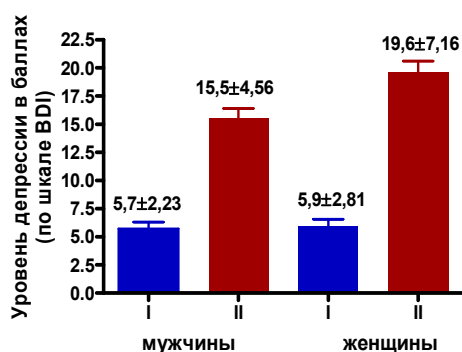


Рис.1. Результаты изучения депрессии у больных MS мужского и женского пола: I – депрессия не выявлена, II – наличие депрессии

Установлено, что среди пациентов женского пола риск развития депрессии при MS значительно выше (OR=1,570, RR=1,122), чем у мужчин (OR=0,719, RR=0,902) (табл.1).

Таблица 1

Гендерные особенности риска депрессии при рассеянном склерозе

ДЕПРЕССИЯ			
Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
мужчины			
0,719 0,340÷1,521	0,902 0,705÷1,154	0,252 0,174÷0,343	0,680 0,528÷0,809
женщины			
1,570 0,769÷3,202	1,112 0,946÷1,308	0,407 0,325÷0,493	0,695 0,542÷0,822

Установлено также, что у пациентов женского пола при RRMS фенотипе частота выявления депрессии значительно выше (74,2%), чем мужского (52,6%), что в меньшей степени проявляется у больных с SPMS (соответственно 70,5% и 64,7%). Выявлено, что риск развития депрессии при RRMS у женщин значительно выше, чем у мужчин. При SPMS риск развития депрессии у мужчин выше, чем у женщин (табл.2).

Таблица 2

Гендерные особенности риска развития депрессии у пациентов с различными типами рассеянного склероза

ДЕПРЕССИЯ			
Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
Ремиттирующий-рецидивирующий тип MS (RRMS)			
мужчины			
0,617 0,176÷1,517	0,758 0,466÷1,235	0,254 0,130÷0,421	0,600 0,386÷0,788
женщины			
1,553 0,554÷4,356	1,104 0,888÷1,371	0,329 0,227÷0,444	0,760 0,548÷0,906
Вторично-прогрессирующий тип MS (SPMS)			
мужчины			
1,681 0,466÷6,062	1,160 0,826÷1,628	0,309 0,176÷0,470	0,789 0,544÷0,939
женщины			
0,860 0,348÷2,127	0,958 0,741÷1,240	0,311 0,210÷0,427	0,655 0,456÷0,820

Интегральная оценка гендерных особенностей взаимосвязи депрессии с показателем неврологического дефицита/инвалидности (EDSS) свидетельствует о почти полной идентичности силы и статистической

значимости связи между изучаемыми клиническими показателями у больных MS мужского и женского пола (рис.2).

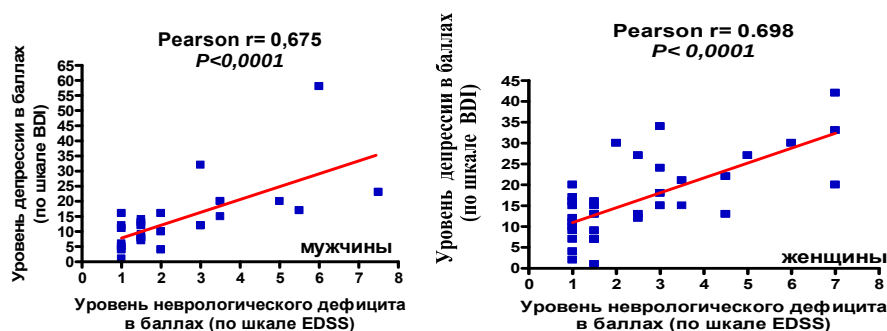


Рис.2. Корреляция показателей депрессии (BDI) и неврологического дефицита/инвалидности (EDSS) у больных MS различного пола

Установлено, что на фоне в целом пониженного уровня КЖ имеются лишь некоторые несущественные количественные различия по отдельным шкалам опросника MSQOL-54. Одновременно выявлено, что при RRMS у мужчин, за исключением показателей “активность/усталость” и “боль”, уровень остальных показателей КЖ существенно ниже, чем у женщин. При SPMS наблюдается иная картина, выражающаяся в том, что у пациентов мужского пола уровень показателей КЖ выше, чем у пациентов женского пола. В частности, это касается показателей “физическая функция”, “восприятие здоровья” и “сексуальная функция”.

При изучении гендерных особенностей взаимосвязи депрессии с различными показателями КЖ больных MS обнаружены как элементы общности, так и количественных различий. Так, в обоих случаях отсутствует статистически значимая отрицательная корреляция депрессии с показателем “истощение здоровья”. Выявлено, что корреляция депрессии с показателем “активность/усталость” более выражена и статистически значима у пациентов женского, чем мужского пола. У мужчин депрессия более выраженно коррелирует с показателем “восприятие здоровья”, чем у женщин (табл.3).

Основываясь на результатах популяционных и клинико-эпидемиологических исследований, свидетельствующих, что MS наиболее часто встречается среди лиц в возрасте 20-40 лет [8,35], и исходя из возрастного состава выборки обследованных больных, считали целесообразным условно выделить следующие возрастные группы: I группа – 18-30 лет (n=49, средний возраст $24,5 \pm 3,5$), II группа – 31-50 лет (n=52, средний возраст $40,1 \pm 7,6$).

Таблица 3

*Гендерные особенности взаимосвязи депрессии
с показателями качества жизни при рассеянном склерозе*

MSQOL-54	ДЕПРЕССИЯ			
	мужчины		женщины	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Физическая функция	-0,510	<0,001	-0,525	<0,0001
Восприятие здоровья	-0,685	<0,0001	-0,324	<0,01
Активность/усталость	-0,340	<0,05	-0,520	<0,0001
Роль физического	-0,449	<0,05	-0,616	<0,0001
Боль	-0,451	<0,01	-0,411	<0,001
Сексуальная функция	-0,370	<0,05	-0,362	<0,05
Социальная активность	-0,576	0,0001	-0,470	<0,001
Истощение здоровья	-0,127	>0,05	-0,214	>0,05

Установлено, что в I возрастной группе доминируют пациенты с RRMS (62%), у 34% больных выявлен SPMS. Во II возрастной в 54% случаев обнаружен SPMS, в 30% – RRMS. Выявлено, что депрессия примерно с одинаковой частотой выявляется у обследованных больных различных возрастных групп (соответственно 73,2% и 69,5%), между тем как уровень депрессии несколько выше у пациентов II группы (рис.3).

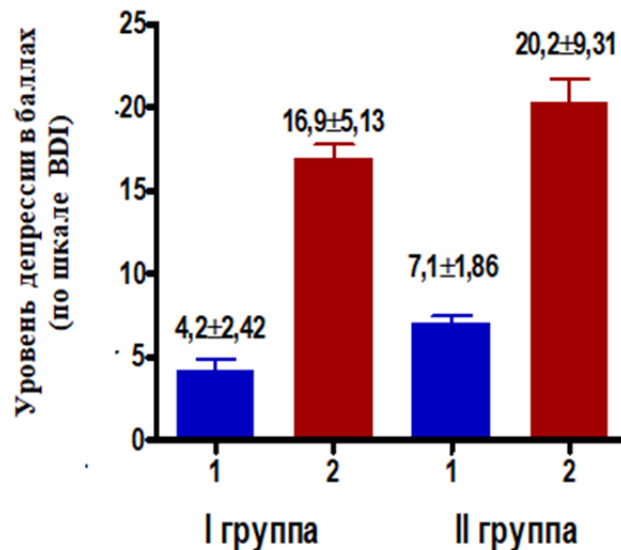


Рис.3. Результаты изучения депрессии у пациентов с MS различных возрастных групп: I – депрессия не выявлена, II – наличие депрессии

Установлено, что у больных MS I возрастной группы риск развития депрессии значительно выше (OR=1,5556, RR=1,145), чем II группы (OR=0,683, RR=0,859) (табл.4).

Таблица 4

Риск развития депрессии у пациентов с рассеянным склерозом различных возрастных групп

ДЕПРЕССИЯ			
Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
I группа (18-30 лет)			
1,556 0,743÷3,254	1,145 0,925÷1,415	0,330 0,244÷0,425	0,759 0,623÷0,865
II группа (31-50 лет)			
0,683 0,339÷1,377	0,859 0,640÷1,153	0,250 0,168÷0,346	0,672 0,540÷0,786

Выявлено, что при RRMS уровень риска развития депрессии у пациентов I возрастной группы значительно выше, чем II, причем при SPMS существенных межгрупповых различий в уровне указанных показателей не выявлено (табл.5).

Обращает на себя внимание то, что в исследуемых возрастных группах депрессия положительно статистически значимо коррелирует с показателем неврологического дефицита/инвалидности (по EDSS), что проявляется несколько более выражено у пациентов II группы (рис.4).

Таблица 5

Риск развития депрессии у пациентов I и II групп с различными типами рассеянного склероза

ДЕПРЕССИЯ			
Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
Ремиттирующий-рецидивирующий тип MS (RRMS)			
I группа (18 -30 лет)			
2,683 0,931÷7,729	1,348 1,003÷1,812	0,434 0,298÷0,577	0,777 0,577÷0,913
II группа (31-50 лет)			
0,471 0,221÷2,356	0,556 0,246÷1,303	0,117 0,033÷0,274	0,724 0,527÷0,872
Вторично-прогрессирующий тип MS (SPMS)			
I группа (18 -30 лет)			
1,167 0,380÷3,575	1,050 0,742÷1,485	0,291 0,169÷0,440	0,739 0,516÷0,897
II группа (31-50 лет)			
0,900 0,341÷2,369	0,964 0,688÷1,351	0,346 0,219÷0,490	0,629 0,423÷0,806

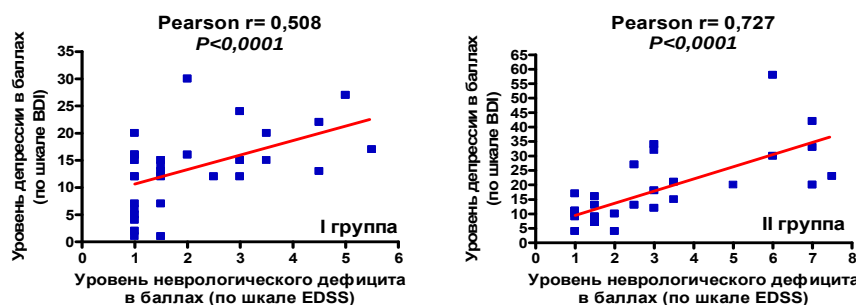


Рис.4. Сравнительная оценка взаимосвязи показателей неврологического дефицита/инвалидности и депрессии у больных MS различных возрастных групп

Установлено, что на фоне в целом пониженного уровня КЖ пациентов обследованных возрастных групп по опроснику MSQOL-54 выявлены лишь некоторые различия в уровне различных показателей, характеризующих физический и психический компоненты КЖ. Обращает на себя внимание, что примерно аналогичная картина показателей физического и психического компонентов выявлена при изучении КЖ пациентов I и II групп, страдающих RRMS и SPMS. Дальнейшие исследования показали, что у больных I группы депрессия отрицательно и статистически значимо выражено коррелирует с показателем “роль физического”, между тем как у пациентов II группы корреляция между указанными показателями не выявлена. У больных II группы депрессия отрицательно коррелирует с показателем “физическая функция”, что проявляется в значительно меньшей степени, чем у пациентов I группы. Существенно, что у больных I группы показатель “сексуальная функция” выражено отрицательно коррелирует с депрессией, что не наблюдается у пациентов II группы. Как следует из представленных данных, возрастные особенности взаимосвязи депрессии выявлены и в отношении других показателей качества жизни больных MS (табл.6).

Таблица 6

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи депрессии с показателями физического и психического компонентов качества жизни больных рассеянным склерозом различных возрастных групп

MSQOL-54	ДЕПРЕССИЯ			
	I группа		II группа	
	r	P	r	P
Физическая функция	-0,393	<0,05	-0,745	<0,0001
Восприятие здоровья	-0,509	<0,0001	-0,372	<0,01
Активность/усталость	-0,314	<0,05	-0,573	<0,0001
Роль физического	-0,748	<0,0001	-0,089	>0,05
Боль	-0,335	<0,05	-0,456	<0,001
Сексуальная функция	-0,623	<0,0001	-0,244	>0,05
Социальная активность	-0,480	0,001	-0,539	<0,0001
Истощение здоровья	-0,193	>0,05	-0,249	>0,05

Таким образом, при изучении коморбидности депрессии выявлены следующие гендерные особенности. Депрессия при RRMS в большем проценте случаев выявлена у женщин, чем мужчин, что в меньшей степени проявляется при SPMS. Риск развития депрессии у женщин при RRMS значительно выше, чем у мужчин, между тем как при SPMS выявлена противоположная картина. Установлена идентичность силы и статистической значимости положительной корреляционной связи депрессии с показателем EDSS у больных MS мужского и женского пола. Проведенный анализ не выявил достаточно существенных гендерных различий в уровне и характере инфраструктуры связей показателей КЖ, процентном распределении больных по уровню неврологического дефицита/инвалидности и продолжительности заболевания.

Полученные данные прежде всего представляют определенный интерес, учитывая, что в обследованной выборке больных с MS преобладали пациенты женского пола (62,6%), что созвучно с современными данными, свидетельствующими о том, что MS чаще встречается у женщин [2,20,27], а соотношение частоты заболеваемости MS среди женщин прогрессивно нарастает [4,17,18,21]. Так, согласно данным эпидемиологической оценки MS в Европе, распространенность MS выше среди женщин, а соотношение женщин и мужчин составляет примерно 2,0 [33]. Выявлено, что распространенность MS в шведской популяции в расчете на 100 000 населения составляла 188.9 случаев, при этом число женщин составляло 263.6, мужчин – 113.4 (соотношение 2,35:1) [1]. Ретроспективный анализ пациентов с MS, поступивших в неврологическое отделение в период с 1979 по 2008гг. выявил соотношение женщин к мужчинам равным 1,6:1 [23]. По мнению исследователей, среди факторов риска коморбидности MS с депрессией, наряду с расстройством функций лимбической системы, активацией микроглии в гиппокампе [7,14], существенную роль играет пол – женский [32]. Считают, что инновационные технологии могут способствовать дальнейшему изучению экологических, генетических и иммунологических механизмов, лежащих в основе различных проявлений гендерных особенностей при MS [3,11,12,13].

Результаты изучения коморбидности MS с депрессией у больных MS различных возрастных групп в первую очередь представляют интерес в связи с тем, что, согласно результатам популяционных и клинико-эпидемиологических исследований, MS наиболее часто встречается среди лиц в возрасте 20-40 лет [8,35]. В частности, согласно результатам проведенного исследования, у пациентов возрастной группы 18-30 лет риск развития депрессии значительно выше – OR=1,556, чем в группе 31-50 лет – OR=0,683. Обращает на себя внимание, что у пациентов I группы, страдающих RRMS, риск развития депрессии значительно выше (OR=2,681), чем II группы (OR=0,471). Существенно, что при SPMS межгрупповых различий в уровне риска развития депрессии не выявлено. Интер-

претация причин подобной зависимости степени риска развития депрессии при различных типах течения MS, выявленных и при изучении гендерных особенностей, может быть проведена не только с учетом данных о возрастных особенностях течения клинических типов MS [36], но и, что особенно важно, современных представлений о наличии существенных различий в иммунологических и воспалительных механизмах патогенеза и прогрессирования RRMS и SPMS [16,24].

Поступила 07.08.20

Ղեպրեսիայով ուղեկցվող համակցված ցրված սկլերոզի զենդերային և տարիքային առանձնահատկությունները

Ա. Ե. Սահակյան

Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել ղեպրեսիայով (ընկճախտով) ուղեկցվող համակցված ցրված սկլերոզի (կարծրախտի) զենդերային և տարիքային առանձնահատկությունները: Հետազոտվել է 115 հիվանդ, որոնցից 43-ը տղամարդիկ են, 72-ը՝ կանայք: Պարզվել է, որ ցրված սկլերոզով հիվանդ իգական սեռի պացիենտների շրջանում ղեպրեսիայի զարգացման ռիսկը էականորեն ավելի բարձր է ($OR=1,570$), քան տղամարդկանց մոտ ($OR=0,719$): Հիվանդության ռեմիտվող-ռեցիդիվող (RRMS) տեսակի կլինիկական ընթացքում ղեպրեսիայի զարգացման ռիսկը կանանց մոտ էականորեն ավելի բարձր է, քան տղամարդկանց մոտ, իսկ երկրորդային-պրոգրեսիվող (SPMS) տեսակի դեպքում հաստատվել է տրամագծորեն հակառակ պատկերը: Ցրված սկլերոզով հիվանդների մոտ ղեպրեսիայի փոխկապակցվածությունը «Կյանք/ որակ» առանձին ցուցանիշների հետ՝ կախված զենդերային առանձնահատկություններից, ուսումնասիրությամբ հայտնաբերվել են ինչպես կենսակարգի որակի, այնպես էլ քանակական տարբերություններ: Հաստատվել է, որ RRMS տեսակի դեպքում ղեպրեսիայի զարգացման հավանականությունը 18-30 տարիքային խմբում ակնհայտ գերազանցում է ($OR=2,681$) 31-50 տարիքային խմբին ($OR=0,471$): Հատկանշական է, որ վիճակագրորեն դրական է փոխկապակցվում (կոռելյացվում) ներոլոգիական դեֆիցիտ/հաշմանդամություն ցուցանիշը (ըստ EDSS-ի), որն ի հայտ է գալիս և որոշակիորեն արտահայտվում առավել ավագ տարիքային խմբում (31-50 տարեկան): Ցրված սկլերոզի տարբեր ֆենոտիպերի (RRMS, SPMS) դեպքերում ղեպրեսիայի զարգացման ռիսկի զենդերային և տարիքային առանձնահատկությունների բացահայտումն ընդհանուր առմամբ լայնացնում է ղեպրեսիայով ուղեկցվող համակցված ցրված

սկզբնական ժամանակակից պատկերացումների առանձին ասպեկտները:

Gender and Age Peculiarities in Comorbidity at Diagnosis of Multiple Sclerosis Associated with Depression

A. Ye. Sahakyan

The aim of the research is to study the gender and age peculiarities of comorbidity in multiple sclerosis (MS) associated with depression. The study included 115 patients with confirmed diagnosis of MS; among them, there were 43 men and 72 women. It was found that among female patients, the risk of developing depression of MS was significantly higher ($OR = 1.570$) than in men ($OR = 0.719$). With relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), the risk of developing depression in women is significantly higher than in men, while in the secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) an opposite picture is revealed. When studying the gender characteristics of the relationship between depression and various QOL indicators in MS patients, both elements of commonality and quantitative differences were found. It was found that with RRMS, the risk of developing depression in the age group of 18-30 years old significantly exceeds ($OR = 2.681$) the values identified in the group of patients aged 31-50 years ($OR = 0.471$). It is significant that, according to statistics, depression positively and significantly correlates with the indicator of neurological deficit/disability (according to Expanded Disability Status Scale (EDSS)), which is somewhat more pronounced in patients of the older age group (31-50 years). It was revealed that gender and age peculiarities have an effect on developing depression in different MS phenotypes (RRMS, SPMS).

Литература

1. Ahlgren C., Odén A., Lycke J. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler.*, 2011 Aug., 17(8):901-908. doi: 10.1177/1352458511403794. Epub, 2011 Apr. 1.
2. Alonso A., Hernán M. A. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 2008, 71:129-135.
3. Bashinskaya V. V., Kulakova O. G., Boyko A. N. et al. A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum Genet.*, 2015, 134(11-12):1143-1162.
4. Battaglia M. A., Bezzini D. Estimated prevalence of multiple sclerosis in Italy in 2015. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2017 Mar., 38(3):473-479. DOI: 10.1007/s10072-016-2801-9
5. Baumstarck K., Pelletier J., Boucekine M. et al. Predictors of quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study. *Rev Neurol., Paris*, 2015, 171(2):173-180.

6. Boeschoten R. E., Braamse A. M., Beekman A. T. et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.*, 2017, 372:331-341.
7. Colasanti A., Guo Q., Giannetti P. et al. Hippocampal Neuroinflammation, Functional Connectivity and Depressive Symptoms in Multiple Sclerosis. *Biol Psychiatry*, 2016 Jul, 1;80(1):62-72. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.022. Epub, 2015 Dec. 5.
8. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*, 2008, 372:1502-1517.
9. Corallo F., Lo Buono V., Genovese R. et al. A complex relation between depression and multiple sclerosis: a descriptive review. *Neurol Sci.*, 2019 Aug., 40(8):1551-1558. doi: 10.1007/s10072-019-03889-
10. Gold S. M., Irwin M. R. Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Immunol. Allergy Clin., North Am.*, 2009, vol. 29, p. 309-320.
11. Greer J. M., Mc Combe P. A. Role of gender in multiple sclerosis: clinical effects and potential molecular mechanisms. *J Neuroimmunol*, 2011 May, 234(1-2):7-18. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.03.003. Epub, 2011 Apr. 7.
12. Handel A. E., Handunnetthi L., Giovannoni G. et al. Genetic and environmental factors and the distribution of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.*, 2010 Sep, 17(9):1210-1214. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03003.x
13. Harbo H. F., Gold R., Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.*, 2013 Jul., 6(4): 237–248. doi: 10.1177/1756285613488434
14. Hickman S., Izzy S., Sen P. et al. Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci.*, 2018, 21(10):1359-1369.
15. Hurley L. L., Tizabi Y. Neuroinflammation, neurodegeneration, and depression. *Neurotoxicity Research*, 2013 Feb., 23(2):131-144. DOI: 10.1007/s12640-012-9348-1
16. Iwanowski P., Losy J. Immunological differences between classical phenotypes of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.*, 2015, 349:10-14.
17. Jalkanen A., Alanen A. and Airas, Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler.*, 2010, 16: 950–955.
18. Jobin C., Larochelle C., Parpal H., Coyle P. and Duquette P. Gender issues in multiple sclerosis: an update. *Womens Health, Lond. Engl.*, 2010, 6: 797–820.
19. Johansson S., Gottberg K., Kierkegaard M. Variations in and predictors of the occurrence of depressive symptoms and mood symptoms in multiple sclerosis: a longitudinal two-year study. *BMC Neurol.*, 2016, 16:32-41.
20. Kalincik T., Vivek V., Jokubaitis V. et al. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain.*, 2013, 136:3609-3617.
21. Koch-Henriksen N. and Sorensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.*, 2010, 9: 520–532.
22. Kurtzke J. F. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology*, 1961, 11:686-694.
23. Koutsouraki E., Fotakidou A., Kalatha T., Baloyannis S. Epidemiologic Data of Multiple Sclerosis in Northern Greece during the Last Thirty Years (1979-2008). *American Journal of Epidemiology and Infectious Disease*, 2013, 1(1):1-7. doi: 10.12691/ajeid-1-1-1
24. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol.*, 2018, 9: 3116. Published online, 2019 Jan., 10. doi: 10.3389/fimmu.2018.03116
25. Lebrun C., Cohen M. Depression in multiple sclerosis. *Rev Neurol.*, 2009, 165 (Suppl 4): p.156-162.
26. Leonavicius R., Adomaitiene A., Leskauskas D. The relationships between depression and life activities and well-being of multiple sclerosis patients. *Cent Eur J Med.*, 2011, 6:652-661.
27. Marie R. A., Patten S. B., Tremlett H. et al. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis. A population-based study. *Neurology*, 2016 Apr 5, 86(14): 1279–1286. doi: 10.1212/WNL.0000000000002481.
28. Moore P., Hirst C., Harding K. E. et al. Multiple sclerosis relapses and depression. *J Psychosom Res.*, 2012, 73 (4): 272-276.

-
29. Nigro S., Passamonti L., Riccelli R., Toschi N., Rocca F., Valentino P., Nisticò R., Fera F., Quattrone A. Structural ‘connectomic’ alterations in the limbic system of multiple sclerosis patients with major depression. *Mult Scler J.*, 2015, 21(8):1003–1012.
 30. Opava J. A., Jaracz K., Broda W. Quality of life in multiple sclerosis *J Med Life*, 2010, 3(4):352-358.
 31. Patten S. B., Beck C. A., Williams J. V., Barbui C., Metz L. M. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*, 2003 Dec 9, 61(11):1524-7.
 32. Patten S. B., Marrie R. A., Carta M. G. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*, 2017 Oct., 29(5):463-472. doi: 10.1080/09540261.2017.1322555
 33. Pugliatti M., Rosati G., Carton H. et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.*, 2006 Jul., 13(7):700-722.
 34. Riccelli R., Passamonti L., Cerasa A., Nigro S., Cavalli S. M., Chiriac C. et al. Individual differences in depression are associated with abnormal function of the limbic system in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*, 2016, 22(8):1094–1105.
 35. Storm van's Gravesande K. Besonderheiten der multiplen Sklerose im Kindes- und Jugendalter. *Pädiatrie & Pädologie*, 2015, 50:74-77.
 36. Scafari A., Lederer C., Daumer M. et al. The relationship of age with the clinical phenotype in multiple sclerosis. *Mult Scler.*, 2016 Nov., 22(13):1750-1758.
 37. Tarrants M., Oleen-Burkey M., Castelli-Haley J., Lage M. J. The Impact of Comorbid Depression on Adherence to Therapy for Multiple Sclerosis. *Mult Scler International*, 2011, 2011:271321. doi:10.1155/2011/271321
 38. Vattakatchery J. J., Rickards H., Cavanna A. E. Pathogenic mechanisms of depression in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry ClinNeurosci*, 2011, 23 (3): 261-276.

ՀՏԴ 618

Խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի հետ զուգակցված անպտղության հետազոտման ժամանակակից մոտեցումները

Ա.Ա. Դրամյան

Վերարտադրողական առողջության, պերինատալոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ 0096, Երևան, Մարգարյան փ., 6/2

Բանալի բառեր. Խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզ, առաջնային և երկրորդային անպտղություն, գերձայնային հետազոտություն, լապարասկոպիա

Սեռական էնդոմետրիոզի վաղ ախտորոշման ու բուժման հարցերը շարունակում են մնալ որպես ժամանակակից բժշկության հիմնախնդիրներ, ինչը պայմանավորված է դինամիկայում հաճախականության բարձրացմամբ, ծանր ընթացքով, ախտորոշման և բուժման դժվարություններով, վերարտադրողականության, ինչպես նաև անհատի ընդհանուր վիճակի, աշխատունակության և կյանքի որակի վրա բացասական հետևանքներով [1,2,6,15]:

Էնդոմետրիոզի հիվանդության հաճախադիպությունը պայմանավորված է նաև ախտորոշման բարելավմամբ, մասնավորապես անպտղության դեպքում լապարասկոպիայի ավելի լայն կիրառմամբ, ինչը թույլ է տալիս էնդոմետրիոզն ախտորոշել ավելի վաղ փուլերում:

Վերջին տարիներին արձանագրվում է հիվանդության երիտասարդացում: Համաձայն էնդոմետրիոզի միջազգային ասոցիացիայի տվյալների՝ էնդոմետրիոզի առաջնային մանիֆեստացիայի միջին տարիքը կազմում է 15,9 տարին [11]: Էնդոմետրիոզը սովորաբար դիտարկվում է որպես բարձիթոզի հիվանդություն, քանի որ, համաձայն էնդոմետրիոզի համաշխարհային պոպուլյացիոն հետազոտության տվյալների, առաջին կլինիկական դրսևորումներից հետո՝ մինչև ախտորոշումը, սովորաբար տևում է 7-8 տարի [7,10], առանձին դեպքերում՝ անգամ 30 տարի: Այդ «բաց թողնված» ժամանակահատվածում ոչ միայն չեն լուծվում վերարտադրողական խնդիրները, այլև 10% դեպքերում առաջանում են էքստրագենիտալ էնդոմետրիոզի օջախներ

ու ինֆիլտրատիվ ձևեր, իսկ 0,65% հիվանդների մոտ ախտորոշվում է էնդոմետրիոիդային քաղցկեղ:

Համաձայն գրականության տվյալների [4,17]՝ գինեկոլոգիական հիվանդացության կառուցվածքում էնդոմետրիոզը 3-րդ տեղում է՝ իրենից առաջ թողնելով սեռական օրգանների բորբոքային հիվանդությունները և արգանդի միոման, որին բաժին է ընկնում 10-15%-ը:

Մեր կողմից օգտագործվել է խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի ամերիկյան պտղաբերության ասոցիացիայի դասակարգումը [8]:

Խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի ավելի հստակ բնորոշում է տրվել Չ. Չապրոնի կողմից [9], համաձայն որի՝ խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզը հեշտոցի, միզապարկի մկանային կառուցվածքների կամ ուղիղ աղիքի ախտահարումն է, երբ ինվազիայի խորությունը գերազանցում է 5մմ-ը և ավելի:

Անպտղության առաջացումը գենիտալ ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի դեպքում պայմանավորված է ախտաբանության տարածվածությամբ և էնդոմետրիոիդային հետերոտոպիայի բջիջների պրոլիֆերատիվ ակտիվությամբ: Բացի այդ անպտղության պատճառներն են խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի դեպքում փոքր կոնքի կպումնային պրոցեսը, ձվարանային ռեզերվի իջեցումը, օօցիտների անբավարար որակը և այլն:

Աշխատանքի նպատակն է գնահատել անպտղությամբ զուգակցված խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզով տառապող հիվանդների ախտորոշման կլինիկական, ոչ ինվազիվ ու ինվազիվ մեթոդների հավաստիությունն ու ախտորոշման հնարավորությունները:

Նյութը և մեթոդները

Վերարտադրողական առողջության, պերինատալոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտում 2010-2018թթ. ընթացքում մեր կողմից հետազոտվել են երկարատև անպտղությամբ, դիսմենորեայի, դիսպարեունիայի, դիսխեզիայի, կոնքային ցավերի գանգատով ընդունված վերարտադրողական տարիքի 440 կին, որոնցից 185-ը (42,1%) տառապում էին առաջնային և երկրորդային անպտղությամբ, և որոնք էլ կազմել են հիմնական կլինիկական խումբը:

Այսպիսով, անպտղությունն էնդոմետրիոզի հաճախ հանդիպող ախտանիշներից մեկն է, ինչն արձանագրվել է մեզ դիմած հիվանդներից 42%-ի մոտ, այն համահունչ է նաև գրականության տվյալներին, համաձայն որի, եթե ֆերտիլության ցուցանիշն առողջ

կանանց մոտ 0,15–0,20 է, ապա էնդոմետրիոզով հիվանդների մոտ 0,02–0,1 է, այսինքն՝ այն ցածր է 10 անգամ [6,13,18]:

Մեր կողմից կիրառվել է պտղաբերության ամերիկյան ասոցիացիայի կողմից ինֆիլտրատիվ, ռետրոցերվիկալ խոր էնդոմետրիոզի ախտորոշման ստանդարտը հետևյալ ծավալով և հաջորդականությամբ [8]:

Ընդհանուր կլինիկական հետազոտությունը սկսել ենք անամնեզի ուսումնասիրությունից, որը ներառել է կյանքի անամնեզը, դաշտանային և մանկածնության ֆունկցիաների առանձնահատկությունները, տարած հիվանդությունները և ստացած բուժումները:

Իրականացվել է գանգատների մանրամասն վերլուծություն, հատուկ ուշադրություն է դարձվել առաջացման ժամանակի, բնույթի ու արտահայտվածության տվյալներին, դրանց կապին դաշտանային ֆունկցիայի հետ, ընթացքին դինամիկայում, ստացած բուժումներին և դրանց արդյունավետությանը:

Անամնեզի հավաքումից հետո իրականացվել է ընդհանուր կլինիկական և գինեկոլոգիական հետազոտություն:

Գնահատվել են մարմնակազմության տիպը, ենթամաշկային ճարպաբջջանքի, մաշկի և տեսանելի լորձաթաղանթների վիճակը: Կատարվել է որովայնի ու կրծքագեղձերի շոշափում, մարմնի զանգվածի ինդեքսի, հոգեհուզական, նյարդային, շնչառության, սիրտ-անոթային, հատկապես աղեստամոքսային և միզասեռական համակարգի վիճակի գնահատում:

Օգտագործել ենք Օբսֆորդի համալսարանի կողմից 2014թ. հրապարակված Մարդու վերարտադրողականության և էմբրիոլոգիայի ասոցիացիայի մշակած ցավային համախտանիշի, դիսմենորեայի, դիսպարեունիայի, կոնքային լարվածության/զգայունության, արգանդի և հավելումների վիճակի գնահատման սանդղակները [19]:

Ցավի գնահատման համար կիրառել ենք դեմքի արտահայտության վրա հիմնված վիզուալ անալոգային սանդղակը՝ ՎԱՍ (Visual Analog Scale, VAS), որն ունի գործնականում մեծ կիրառում, սակայն ցուցված է միայն ցավի մեկ դրսևորման՝ ինտենսիվության գնահատման համար և ունի 11 աստիճան (աղյուսակ1):

Աղյուսակ 1

Ցավի գնահատման վիզուալ անալոգային սանդղակ

Ցավի գնահատման սանդղակ	
0	Ցավի բացակայություն
Թեթև ցավ	
1-ին աստիճան	Հազիվ նշմարվող ցավ
2-րդ աստիճան	Ցավ, որը չի ազդում ընդհանուր վիճակի և ակտիվության վրա
3-րդ աստիճան	Երբեմն անհանգստացնող ցավ
4-րդ աստիճան	Ցավն անհանգստացնող է, սակայն չի անդրադառնում ընդհանուր վիճակի և գործողությունների կատարման վրա
Չափավոր ցավ	
5-րդ աստիճան	Ցավն անհանգստացնող է, ազդում է ընդհանուր վիճակի և ակտիվության վրա
6-րդ աստիճան	Դժվար է ցավն անտեսել, ազդում է սովորական գործողությունների կատարման և ակտիվության վրա
Ծանր ցավ	
7-րդ աստիճան	Կա կենտրոնացում ցավի վրա, որը սահմանափակում է ակտիվությունը
8-րդ աստիճան	Ուժեղ ցավեր, որոնք թույլ չեն տալիս կատարել որևէ գործողություն
9-րդ աստիճան	Սարսափելի ցավեր, որոնք թույլ չեն տալիս կատարել որևէ գործողություն և պահանջում են ցավազրկողներ
10-րդ աստիճան	Անտանելի ցավեր, որոնք պահանջում են ուժեղ ցավազրկողներ

Ստորև ներկայացվում է էնդոմետրիոզի ախտանիշների և հատկանիշների դրսևորման գնահատման՝ Մարդու վերաբրտադրողականության և էմբրիոլոգիայի ասոցիացիայի մշակած սանդղակը (աղյուսակ2):

Գինեկոլոգիական հետազոտության ժամանակ գնահատվել են արտաքին սեռական օրգանների անատոմիական կառուցվածքը, զարգացածության աստիճանը, լորձաթաղանթի վիճակը, որից հետո կատարվել է արգանդի պարանոցի և հեշտոցի զննում հայելիների միջոցով, իսկ հեշտոցային քննության միջոցով որոշվել են արգանդի մեծությունը, շարժունությունը, հավելումների վիճակը, ցավոտությունը:

Աղյուսակ 2

Էնդոմետրիոզի ախտանիշների և հատկանիշների գնահատման սանդղակ

Ծանրության աստիճան	Էնդոմետրիոզի ախտանիշների գնահատման սանդղակ՝ ըստ ախտանիշի արտահայտվածության աստիճանի				
	Ա) կոնքային ցավեր	Բ) դիսմենորեա	Գ) դիսպարեունիա (սեռական հարաբերության ժամանակ)	Դ) ներքին զննման ժամանակ կոնքային լարվածություն	Ե) ներքին զննման ժամանակ օրգանների խտաստիճանը
0 աստիճան	չկա	չկա	չկա	չկա	չկա
I°-թեթև	երբեմն դիսկոմֆորտ	աշխատունակության որոշ իջեցում	տանելի դիսկոմֆորտ	նվազագույն լարվածություն	արգանդը շարժուն է, պնդացած է միայն հավելումների շրջանում
II°-չափավոր	նշանակալի դիսկոմֆորտ ամբողջ ցիկլի ընթացքում	օրվա մեջ որոշ ժամերի ընթացքում աշխատունակության նշանակալի իջեցում	ցավեր, որոնք պահանջում են ընդհատել հարաբերությունը	էքստենսիվ լարվածություն	հավելումների շրջանում կա հաստացում և պնդացում, որը սահմանափակում է արգանդի շարժունությունը
III°-ծանր	ցավեր ամբողջ ցիկլի ընթացքում, պահանջվում է ցավազրկողների օգտագործում	մեկ կամ մի քանի օր աշխատունակության կորուստ	ցավերի պատճառով սեռական հարաբերությունից հրաժարում	լարվածության պատճառով հնարավոր չէ կատարել ներքին զննում	Հավելումների շրջանում հանգույցներ, որի հետևանքով արգանդը անշարժանում է
Կոնքային ցավերի ընդհանուր գնահատումը(Ա +Բ+Գ)				Ցավերի ընդհանուր ֆիզիկական հատկանիշների գնահատումը (Դ +Ե)	
չկա		0		չկա	
թեթև		1-3		թեթև	
չափավոր		4-6		չափավոր	
ծանր		7-9		ծանր	
Ախտանիշների և հատկանիշների ծանրության գնահատման ընդհանուր ցուցանիշները				(Ա +Բ+Գ +Դ +Ե)	
չկա		0			
թեթև		1-2			
չափավոր		3-5			
ծանր		6-10			
շատ ծանր		11-15			

Կլինիկական հետազոտության դեպքում ներառվել է ռետրո-ցերվիկալ շրջանի հետազոտությունը, էնդոմետրիոիդային օջախների և ցավային համախտանիշի հայտնաբերման նպատակով կատարվել է հեշտոցի և արգանդ-սրբոսկրային կապանների պալպացիա, ընդ որում զննումն ու պալպացիան կատարվել են նաև դաշտանի ժամանակ, որի դեպքում էնդոմետրիոզին բնորոշ ախտանիշների հայտնաբերումն ավելանում է շուրջ 5 անգամ, ինչը հատկապես բնորոշ է դիսխեզիային [3,5]:

Ռետրոցերվիկալ շրջանի հետազոտությունը մեզ թույլ տվեց ստանալ լրացուցիչ տեղեկատվություն *cul-de-sac* վիճակի ու ռեկտո-վագինալ միջնապատի մասին:

Բոլոր 185 հիվանդներն էլ ենթարկվել են ընդհանուր կլինիկական՝ մեզի, արյան ընդհանուր քննության, արյան կենսաքիմիական, արյան մակարդման և հակամակարդման համակարգի հետազոտության, ինչպես նաև **շճաբանական մեթոդով որոշվել են սեռական ճանապարհով փոխանցվող վարակները, բակտերիոսկոպիական և բակտերիոլոգիական մեթոդներով հեշտոցի բիոցենոզը**, մարդու իմունաանբավարարության վիրուսի (ՄԻՎ), սիֆիլիսի, ավստրալիական անտիգենի (HbsAg) նկատմամբ IgM և IgG հակամարմինների տիտրը, արյան մեջ գոնադոտրոպ և սեռական հորմոնների խտությունը, ինչպես նաև օնկոմարկերների տիտրը (CEA, CA-125, CA19-9, CA-15-3):

Կատարվել է բոլոր կանանց փոքր կոնքի օրգանների տրանս-աբդոմինալ/ տրանսվագինալ գերձայնային հետազոտություն (ՏՎԳՀՀ) մինչև բուժումը և դինամիկայում՝ բուժման ընթացքում և հետո:

Գնահատվել են արգանդի, M-էխոյի, արգանդի պատի և միոմետրիումի կառուցվածքը, արգանդի վզիկի երկարությունը, ձվարանների ֆոլիկուլային ապարատի վիճակը և դրանց ծավալն ու ձվարանների էխոգենությունը, միզարտազատման օրգանների (միզապարկ, միզածորաններ, երիկամներ), որովայնային օրգանների (յարդ, լեղապարկ, ենթաստամոքսային գեղձ և այլն) վիճակը, ինչպես նաև ծավալային գոյացությունների առկայությունը:

Գրականության տվյալների համաձայն՝ ՏՎԳՀՀ-ն ավելի զգայուն և յուրահատուկ մեթոդ է խոր ռեկտովագինալ էնդոմետրիոզի ախտորոշման համար, բիմանուալ հետազոտության, անգամ մագնիսառեզոնանսային և տրանստեկտալ գերձայնային հետազոտության համեմատությամբ, հատկապես, երբ այն կատարվում է հատուկ վերապատրաստված մասնագետի կողմից [3,14]:

ՏՎԳՀՀ-ն օգնում է ստանալ ճշգրիտ տեղեկատվություն էնդոմետրիոզի ադեկվատ բուժման կազմակերպման համար: Սկանավորման

մոդիֆիկացված տեխնիկան ներառում է առավելագույն ցավային համախտանիշի լոկալիզացիայի շրջանը, օգնում է հավաստիության ավելի բարձր աստիճանով հայտնաբերել ռեկտովագինալ, ռետրոցերվիկալ և դուզլասյան տարածության էնդոմետրիոզը (սպեցիֆիկությունը կազմում է 95%, զգայունությունը՝ 90%), [12]:

ՏՎԳՁՀ-ի հավաստիության բարձրացման նպատակով այն կատարվում է հիվանդի հատուկ նախապատրաստման պայմաններում (մաքրող հոգնա հետազոտությունից մեկ ժամ առաջ):

ՄՌՏ-ն ներկայումս **ՏՎԳՁՀ-ի** նկատմամբ լրացուցիչ ախտորոշման մեթոդ է, հատկապես ծանր էնդոմետրիոզի ախտորոշման:

Ռետրոցերվիկալ էնդոմետրիոզի կամ պարամետրիումի ինֆիլտրատի կասկածի դեպքում կատարվել է երիկամների ԳՁՀ, ռեկտոռեզոնանսկոպիա կամ կոլոնոսկոպիա՝ բիոպսիայով, հետմիզապարկային ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի կասկածի դեպքում ցիստոսկոպիա՝ բիոպսիայով:

Ուրոգրաֆիայի ենթ դիմել պրոցեսի մեջ միզային ուղիների ախտաբանական օջախների հայտնաբերման, համակարգչային և մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիայի (ՀՏ/ՄՌՏ)՝ ուղիղ աղիքի, միզածորանների, արգանդի պարանոցի հետերոտոպիկ ինվազիայի աստիճանի և աղիքների լուսանցքի նեղացման որոշման համար:

Նախավիրահատական փուլում միզապարկի էնդոմետրիոզի ախտորոշումը ներկայումս ևս շարունակում է մնալ բարդ հիմնախնդիրներից մեկը, քանի որ հաջողվում է ախտորոշել էնդոմետրիոզով տառապող միայն հիվանդների 1%-ի մոտ: ԳՁՀ-ն թույլ է տալիս ախտորոշել միզապարկի պատերի էնդոմետրիոզիային ախտահարումը միայն 38% դեպքերում [18]:

Ներկայումս էնդոմետրիոզի ախտորոշման մեջ արյան շիճուկում $\text{Ca-125} > 100 \text{ ՄՄ/մլ}$ և ամիլոիդային սպիտակուցի $A > 50 \text{ գ/մլ}$ ցուցանիշների և ֆիզիկալ զննման դեպքում հայտնաբերված ախտանիշների համադրությունը թույլ է տալիս կասկածել հիվանդի մոտ ռեկտովագինալ միջնապատի էնդոմետրիոզի առկայության մասին:

Իրականացվել է բոլոր հիվանդների արգանդի վզիկի բջջաբանական հետազոտություն՝ ըստ Պապանիկոլաուի: Լայնացված կոլպոսկոպիան իրականացվել է ըստ ցուցումների, համընդհանուր մեթոդաբանությամբ:

Հեռացված մատերիալի, էնդոմետրիումի քերուկի, հեռացված օրգանների կամ հյուսվածքների հյուսվածքաբանական հետազոտությունն իրականացվել է ընդունված մեթոդաբանությամբ, իսկ էնդոմետրիումի վիճակի դինամիկ հսկողությունը՝ «ՓՄՅՊԱԼ» բիոպսիայի մեթոդաբանությամբ:

Լապարասկոպիան և հիստերասկոպիան կատարվել են ըստ ցուցումների, համընդհանուր մեթոդաբանությամբ:

Արդյունքները և քննարկումը

Հիմնական կլինիկական խմբի 185 հիվանդներն էլ ենթարկվել են կլինիկական, ժամանակակից ինվազիվ և ոչ ինվազիվ մեթոդներով ախտորոշման, որի հավաստիությունը գնահատվել է էնդոսկոպիական մեթոդների, լապարասկոպիայի ու հիստերասկոպիայի կիրառմամբ ստացված արդյունքների համադրմամբ:

Հետազոտված կանայք պատկանում էին 25-45 տարիքային խմբին: Ըստ տարիքային խմբի՝ հիվանդները բաշխվել են հետևյալ կերպ. 31 հիվանդ 21-25 տարեկան էին, 49-ը՝ 26-30, 62-ը՝ 31-35, 35-ը՝ 36-40, 8-ը՝ 41-45 հիվանդներ հիմնականում 31-40 տարիքային խմբերում էին (97-52.4%), միջին տարիքը կազմել է $32 \pm 7,2$ տարի:

Առաջնային անպտղություն էին նշել յուրաքանչյուր երկրորդ հիվանդ՝ 102(55,14%), իսկ երկրորդային անպտղություն՝ 83(44,86%): Անպտղության տևողությունը կազմել է 2-16 տարի, 1-2 տարվա անպտղություն ունեին 15(8,1%), 2-5 տարվա՝ 34 (18,4%), 5-10 տարվա՝ 72(38,9%), 10-15 տարվա՝ 54 (29,2%), 16 և ավելի տարվա՝ 10 (5,4%): Միջին տևողությունը կազմել է $6 \pm 1,3$ տարի:

Հիմնական խմբի հիվանդների ցավային համախտանիշը, դիսմենորեան ու դիսպարեունիան մեր կողմից գնահատվել են ըստ մարդու վերարտադրողականության և էմբրիոլոգիայի ասոցիացիայի սանդղակի, որի արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3-ում:

Ինչպես երևում է աղյուսակի տվյալներից, հիվանդների ճնշող մեծամասնության մոտ, անպտղությունից բացի, հայտնաբերվել են էնդոմետրիոզին բնորոշ ախտանիշներ՝ ծանրության տարբեր աստիճաններով, ընդ որում ամենից հաճախ գանգատները վերաբերում էին դիսմենորեային (95,1%), կոնքային ցավերին (80,5%) և դիսպարեունիային (76,2%): Ներկայացված տվյալների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ հետազոտված հիվանդների մոտ գերակշռում էին կլինիկական ծանր դրսևորումները:

Դաշտանային ֆունկցիայի ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ հետազոտված հիվանդներից 174-ի (94,1%) մոտ մենարխեն եղել է 13-15 տարեկանում, դաշտանները՝ կանոնավոր, սակայն 164(88,6%)-ի մոտ, մենարխեից սկսած, դաշտանները եղել են ցավոտ, հավանաբար պայմանավորված էնդոմետրիոիդային օջախների առկայությամբ: Դաշտանային ֆունկցիայի խանգարումներ, առատ ու ցավոտ դաշտան էին նշել հետազոտվածների ճնշող մեծամասնությունը՝ 134(72,4%):

Աղյուսակ 3

Հիմնական խմբի հիվանդների ցավային համախտանիշի, դիսմենորեայի ու դիսպարեունիայի գնահատումը

Ախտանիշի բնույթը	Ախտանիշների բնույթը	Դրսևորման աստիճանը	Հիվանդներ	
			թիվը	%
Կոնքային ցավեր n=149	Ցավի բացակայություն	0	36	19,5
	թույլ, ժամանակ առ ժամանակ դիսկոմֆորտի առաջացում կամ ցավ դաշտանից առաջ	թեթև 1-4	35	18,9
	չափավոր, տանելի ցավեր, նկատելի դիսկոմֆորտ դաշտանային ցիկլի տարբեր ժամկետներում	չափավոր 5-6	81	58,2
	ինտենսիվ, սուր, համարյա մշտական ցավեր, հիվանդները ստիպված օգտագործում են անալգետիկներ	ծանր 7-10	33	23,7
Ընդամենը	Ցավեր ունեն		149	80,5
Դիսմենորեա n=176	Ցավի բացակայություն	0	9	4,9
	դաշտանի ժամանակ թույլ ցավեր, աշխատունակության որոշ խանգարում	թեթև	39	21,1
	չափավոր ցավեր, հիվանդին ստիպում են մի քանի ժամ մնալ անկողնում, ժամանակ առ ժամանակ դառնալ անաշխատունակ	չափավոր	74	40,0
	ուժեղ ցավեր, որոնք հիվանդին ստիպում են մեկ կամ մի քանի օր գամվել անկողնուն, դառնալ անաշխատունակ, օգտագործել ուժեղ ցավազրկողներ	միջին	63	34,1
Ընդամենը	Դիսմենորեա է հայտնաբերվել		176	95,1
Դիսպարեունիա n=141	Ցավ չկա	0	44	23,8
	տանելի ցավ սեռական հարաբերության ժամանակ	1	29	15,7
	արտահայտված ցավ, որը ստիպում է կնոջն ընդհատել սեռական հարաբերությունը	2	70	37,8
	արտահայտված ցավ, որը ստիպում է կնոջը խուսափել սեռական հարաբերությունից:	3	42	22,7
Ընդամենը			141	76,2

Դաշտանային ֆունկցիայի խանգարումների դրսևորումները նույնպես գնահատել ենք մարդու վերարտադրողականության և էմբ-

րիոլոգիայի ասոցիացիայի սանդղակով, որի չափանիշները ներկայացված են աղյուսակ 4-ում:

Աղյուսակ 4

Հետազոտված հիվանդների դաշտանային ֆունկցիայի առանձնահատկությունները

Ախտանիշի բնույթը	Ախտանիշների բնույթը	Դրսևորման աստիճանը	Հիվանդներ	
			թիվը	%
n=147	Խանգարումներ չկան	0	38	20,5
	պարբերաբար առաջացող քսվող արյունային արտադրություն մինչև դաշտանը	1	64	43,5
	քսվող արյունային մուգ շագանակագույն արտադրություն դաշտանից 4-ից մինչև 7 օր առաջ	2	49	33,3
	շարունակական քսվող արյունային արտադրություն անկախ դաշտանի օրվանից	3	34	23,1
Ընդամենը			147	79,5
Արյան կորուստը դաշտանի ժամանակ n=185	սակավ արյունային արտադրություն	1	45	24,3
	չափավոր արյունային արտադրություն	2	64	34,6
	առատ արյունային արտադրություն	3	59	31,9
	առատ արյունային արտադրություն, արյունահոսության տիպի (մենորագիա)	4	17	9,2

Դաշտանային ֆունկցիայի ուսումնասիրության ժամանակ պարզվեց, որ հետազոտված հիվանդների մեծամասնության մոտ (79,5%) առկա էին դաշտանային ֆունկցիայի ռիթմի և կորցրած արյան քանակի տարբեր խանգարումներ, մասնավորապես մենորագիա, հիպեր- և պոլիմենորեա, կամ ունեին երկարատև միջդաշտանային՝ քսվող շագանակագույն արյունային արտադրություն, ինչն ուղեկցվում էր տարբեր աստիճանի սակավարյունությամբ:

Հատուկ ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ անպտդությամբ տառապող 17 (9,2%) հիվանդների մոտ էնդոմետրիոզը, անգամ ծանր ինֆիլտրատիվ ախտահարման դեպքում, չունեի կլինիկական դրսևորումներ և ընթանում էր անցավ (անախտանիշ):

Հեշտոցային քնության ժամանակ էնդոմետրիոզի տարածված ձևերի դեպքում շոշափվում էին պինդ, տարբեր չափերի ցավոտ գո-

յացություններ: Մյուս ախտանիշը դուգլասյան տարածության օբլիտերացիան էր, որը հաճախ ուղեկցվում էր արգանդի ֆիքսված ռետրոֆլեքսիայով:

Արգանդի հավելումների էնդոմետրիոիդային ախտահարումների դեպքում դրանց պրոյեկցիայով 99(53,5%) շոշափվում էին տարբեր չափերի ծավալային գոյացություններ՝ ֆիքսված շրջակա հյուսվածքների հետ, որոնք 36-ի (36,4%) մոտ ունեին երկկողմանի բնույթ: Մեծ էնդոմետրիոիդ ուռուցքների դեպքում, ինչը սովորաբար ուղեկցվում էր կպումնային պրոցեսով, ձվարանները քիչ շարժուն էին կամ անշարժ և պահանջում էին հստակ տարբերակում փող-ձվարանային ուռուցքներից:

Հայելիներով զննության ժամանակ 15(8,1%) հիվանդի մոտ հայտնաբերվել էին կապտագույն հանգույցներ հեշտոցի հետին կամարում:

Սակայն անգամ շատ մանրակրկիտ կլինիկաանամնեստիկ տվյալների վերլուծությունը թույլ է տալիս ախտորոշել, բայց ոչ միշտ է թույլ տալիս որոշել էնդոմետրիոիդային պրոցեսի տարածվածության աստիճանը:

Աղիների ախտահարումը հայտնաբերվել է էնդոմետրիոզով տառապող հիվանդներից 54-ի (29,1%) մոտ: Ճնշող մեծամասնության մոտ շուրջ 85% դեպքերում ախտահարված էր ռեկտոսիգմոիդային հատվածը, ավելի հազվադեպ մյուս հատվածները, ինչպես նաև կույր աղիքը, ապենդիքսը, գստաղիքի տերմինալ հատվածը և բարակ աղիքը:

Աղիքների ախտահարման դեպքում համարյա բոլոր հիվանդները գանգատվում էին որովայնի ցավերից և դիսկոմֆորտից: Աղիքի պատի մեջ պրոցեսի տարածվածության աստիճանից կախված՝ մակերեսային՝ սահմանափակված շճային և մկանային շերտի մասնակի ախտահարման դեպքում հիվանդները գանգատվում էին թույլ ցավերից ու դիսկոմֆորտից, աղիքների գրգռման ախտանիշներից՝ փքվածություն և կծկանքանման ցավեր որովայնում, որոնք առավել արտահայտվում էին դաշտանի ընթացքում, իսկ խորը թափանցող ախտահարման դեպքում, երբ ախտաբանական պրոցեսն առաջացրել է աղիքի ստենոզ, նաև փորկապությունից, սպաստիկ ցավերից ու կղման պրոցեսի խանգարումից:

Աղիքների խոր ինֆիլտրատիվ ձևերի դեպքում այդ ախտանիշների առավել արտահայտվածությանը գումարվում էր հաստ աղիքի էվակուատոր ֆունկցիայի խանգարումը՝ փորկապության տիպի: Էնդոմետրիոզի ինֆիլտրատիվ ձևերի դեպքում, որոնք ընթանում էին աղիքների ստենոզով և դաշտանի ժամանակ կղանքում արյան հետքերի առաջացումով, հնարավոր եղավ ախտորոշել էնդոսկոպիական

միջամտության և ռենտգենաբանական հետազոտությունների արդյունքում:

Միզարտադրման համակարգի խանգարումներ էին նշել 22 հիվանդ (11,5%):

Ուսումնասիրելով հիվանդների ներկայացրած գանգատները՝ կարելի է նշել, որ ախտանիշներն առավել դրսևորվում էին դաշտանի ժամանակ, փաստորեն մեր կողմից հետազոտված համարյա բոլոր հիվանդների մոտ ուժեղանում էր 4 դիսերի համախտանիշը (դիսմենորեան, դիսպարեունիան, դիսուրիան, դիսխեզիան):

Անպտուղ կանանց հիմնական գանգատը խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի արգանդի միոմայի կամ ադենոմիոզի, ձվարանի էնդոմետրիոզային կիստաների հետ զուգակցման դեպքում անկանոն դաշտանային ֆունկցիան էր, առատ և ցավոտ դաշտանը (89,6%):

Հոգեհուզական խանգարումներ էին հայտնաբերվել հիվանդների ճնշող մեծամասնության մոտ՝ 156 (84,3%), մասնավորապես թուլություն, գրգռվածություն, տրամադրության անկայունություն, քնի խանգարում, հուզական լաբիլություն:

Վիզուալ անալոգիական սանդղակով (ՎԱՍ՝ 10 բալային համակարգ) գնահատման դեպքում նշված ախտանիշները՝ կոնքային ցավեր, դիսպարեունիա, դաշտանային ֆունկցիայի խանգարումներ, գնահատվել են 8-10 միավոր:

Այսպիսով, հետազոտված հիվանդների գանգատների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ կլինիկական դրսևորումները կախված էին էնդոմետրիոզային պրոցեսի տեղակայումից, ախտահարման աստիճանից, հարակից օրգանների՝ ախտաբանական պրոցեսի մեջ ներգրավումից, ցավի նկատմամբ անհատի զգայնության շեմից:

Մեր հետազոտության արդյունքում պարզվեց, որ յուրաքանչյուր 3-րդ հիվանդ երկարատև բուժվել է այլ ախտաբանություններից, մասնավորապես արգանդի միոմա, քրոնիկական սալպինգոօֆորիտ, ձվարանների բարորակ ուռուցքներ, պրոկտիտ և պարապրոկտիտ, գրգռված աղիքի համախտանիշ, թուրք, քրոնիկական սպաստիկ կոլիտ, աղիքների կպումնային անանցանելիություն, հեմոռոգիկ ցիստիտ և այլն:

Տրանսվագինալ գերձայնային հետազոտությունը (ԳՁՀ) մեր կողմից խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի կասկածի դեպքում **կիրառվել է որպես** ախտորոշման պարտադիր մեթոդ, սակայն ԳՁՀ-ի հավաստիությունը կախված էր ախտաբանական պրոցեսի անատոմիական տեղակայումից, տարածվածության աստիճանից և լոկալիզացիայից:

Ձվարանների էնդոմետրիոիդային կիստաների դեպքում հայտնաբերվում էին տարբեր չափերի գոյացություններ՝ կարծր պատյանով, հիպերէխոգենային պարունակությամբ, մանր դիսպերսային կախույթի տեսքով:

Ադենոմիոզի դեպքում հայտնաբերվեցին միոմետրիումում բարձր էխոգենության տեղամասեր՝ միոմետրիումի սահմանների անհամաչափություն և ատամնավորվածություն, մինչև 5մմ տրամագծով կլոր, էխոգեն ներառումներ, հանգուցավոր ձևերի դեպքում՝ մինչև 30մմ տրամագծով հեղուկի պարունակությամբ խոռոչներ:

Բոլոր հետազոտված կանայք ենթարկվել են հիստերասալպինգագրաֆիայի, 35(18,9%) հիվանդի մոտ հայտնաբերվել է փողերի տարբեր հատվածների անանցանելիություն, 52 (28,1%) հիվանդի մոտ՝ ադենոմիոզ:

Կուլպասկոպիան թույլ տվեց 15(8,1%) հիվանդի մոտ հայտնաբերել արգանդի պարանոցի էնդոմետրիոզ, առկա էր «թռչնի աչքեր» ախտանիշը:

Բոլոր հետազոտված հիվանդների մոտ ախտորոշման նպատակով իրականացվել են լապարասկոպիա, հետագա օպերատիվ միջամտություն՝ անհրաժեշտ ծավալով: Հիստերասկոպիան թույլ տվեց հայտնաբերել էնդոմետրիոիդային ուղիները, արգանդի պատերի կոպիտ ուրվագծերը՝ խորդուբորդությունների տեսքով:

Լապարասկոպիական և հիստերասկոպիական մեր հետազոտությունների արդյունքների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի դեպքում պրոցեսի մեջ ամենից հաճախ ներգրավվում են հետին կամարը, սրբոսկր-արգանդային կապանները, ռեկտովագինալ տարածությունը, ռեկտոսիզմոիդ հատվածը՝ 25(13,5%), ապենդիքսը՝ 28 (15,2%), ուղիղ աղիքը՝ 18(9,7%), ավելի հազվադեպ մյուս օրգանները, բարակ աղիքը՝ 5 (2,7%) և այլն:

Խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզը հաճախ հայտնաբերվում էր ռետրոցերվիկալ էնդոմետրիոզի տիպով, որը հյուսվածքաբանորեն ակտիվ առաջընթացող պրոցես էր: Այն հաճախ լոկալիզացված էր սրբոսկրարգանդային կապանի, հեշտոցի հետին պատի, ուղիղ աղիքի առաջնային պատի և ծանր ձևերի դեպքում պարամետրիալ բջջանքի ինֆիլտրացիայով՝ մագիստրալ անոթների և միզաձորանի դիստալ հատվածի ախտահարումով:

Ինչ վերաբերում է խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի լոկալիզացիային, ապա, համաձայն լապարասկոպիական հետազոտության տվյալների, ռետրոցերվիկալ էնդոմետրիոզն ախտորոշվեց 30 (16,2%), հետին կամարի, արգանդափողերի լայն կապանների և որովայնամզի էնդոմետրիոզը՝ 39 (21,08%), միզապարկի և էքստրագենիտալ էնդո-

մետրիոգը համապատասխանաբար՝ 7(3,78%) և 9(4,86):

Կլինիկական և գործիքային (տրանսվագինալ ԳՁՀ, ՀՍԳ, կոլպասկոպիա) արդյունքում հայտնաբերված և ինվազիվ մեթոդներով (լապարասկոպիա, հիստերասկոպիա) հաստատված ախտաբանությունների բնույթը ներկայացված է աղյուսակ 5-ում:

Աղյուսակ 5

Էնդոսկոպիական մեթոդներով հաստատված էնդոմետրիոզի բնույթն ու տարածվածությունը

Ախտաբանության բնույթը	Ախտորոշված հիվանդներ	
	թիվը	տոկոսը
Ձախ կամ աջ ձվարանի էնդոմետրիոզային կիստա	61	32,9
Ձվարանի երկկողմանի էնդոմետրիոզային կիստա	36	19,5
Արգանդի սուբմուկոզ, սուբսերոզ միոմա	32	17,3
Արգանդի խոռոչի անոմալիաներ՝ միջնապատ, զարգացման արատներ	5	2,7
Էնդոմետրիումի ախտաբանություն՝ պոլիպ, ատիպիկ հիպերպլազիա,	21	11,4
Աջ/ձախ պարամետրիումի էնդոմետրիոզային կիստա	8	4,3
Արգանդափողի/փողերի էնդոմետրիոզ	7	3,8
Փոքր կոնքի կալոմնային պրոցես	155	83,8
Արգանդափողերի անանցանելիություն ինտրամուրալ մասում	14	7,6
Արգանդափողերի անանցանելիություն ամպուլյար մասում	21	11,4
Միակողմանի/երկկողմանի հիդրոսալպինքս	6	3,2
Դիֆուզ ադենոմիոզ	23	12,4
Հանգուցավոր ադենոմիոզ	31	16,8
Արգանդի վզիկի էնդոմետրիոզ	17	9,2
Խոր ինֆիտրատիվ ռետրոցերվիկալ էնդոմետրիոզ	30	16,2
Հետին կամար, սրբոսկր-արգանդային կապաններ, ռեկտովագինալ տարածություն, ռեկտոսիզմոիդ հատված	25	13,5
Աղիքի ռեկտոսիզմոիդային, սիզմոիդային հատվածի էնդոմետրիոզ	45	24,3
Ապենդիքսի էնդոմետրիոզ	28	15,2
Ուղիղ աղիք	18	9,3
Արգանդ-ուղիղաղիքային տարածության մասնակի օբլիտերացիա	30	16,2
Արգանդ-ուղիղաղիքային տարածության լրիվ օբլիտերացիա	24	12,9
Արտաքին սեռական էնդոմետրիոզ, I աստիճանի	26	14,1
Արտաքին սեռական էնդոմետրիոզ, II աստիճանի	29	15,7
Արտաքին սեռական էնդոմետրիոզ, III աստիճանի	61	32,9
Արտաքին սեռական էնդոմետրիոզ, IV աստիճանի	66	35,6
Միզուղիների էնդոմետրիոզ՝ հիդրոնեֆրոզ, հիդրոուրետեր	7	3,8
Աճուկային շրջանի էնդոմետրիոզ	2	1,1
Կյուր/յան կապանների էնդոմետրիոզ	4	2,2
Էքստրագենիտալ էնդոմետրիոզ	9	4,9

Այսպիսով, լապարասկոպիան ընտրության մեթոդ է անպտղությամբ զուգակցված խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի լոկալիզացիայի, տարածվածության աստիճանի ճշգրիտ ախտորոշման համար, ինչը թույլ է տալիս ադեկվատ միջամտություններ, ինչպես նաև գնահատել անպտղության բուժման /հաղթահարման հնարավորությունները և ընտրել վարման ադեկվատ տակտիկա:

Եզրահանգումներ

1. Չնայած ժամանակակից տեխնոլոգիայի զարգացմանն ու ներդրմանը՝ առայսօր որևէ կասկած չի առաջանում, որ խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի ախտորոշման առաջին փուլն անամնեզի, կլինիկական ախտանիշների մանրակրկիտ հավաքագրումն է ու վազինալ, ռեկտովազինալ հետազոտության արդյունքների ադեկվատ վերլուծությունը:
2. Մեր հետազոտության արդյունքում պարզվեց, որ յուրաքանչյուր 3-րդ հիվանդ երկարատև բուժվել է այլ ախտաբանություններից, մասնավորապես արգանդի միոմա, քրոնիկական սալպինգոօֆորիտ, ձվարանների բարորակ ուռուցքներ և նաև այլ ուղեկցող ախտաբանություններից, մասնավորապես պրոկտիտ և պարապրոկտիտ, գրգռված աղիքի համախտանիշ, թոքք, քրոնիկական սպաստիկ կոլիտ, աղիքների կպումնային անանցանելիություն, հեմոռոգիկ ցիստիտ և այլն:
3. Անպտղության երկարատև և անարդյունավետ 1.5-2 տարվա բուժումը ցուցում է լապարասկոպիական հետազոտության համար, ինչը թույլ է տալիս վաղ հայտնաբերել էնդոմետրիոզի տարածվածությունը, ախտահարման բնույթը և ընտրել անպտղության բուժման/հաղթահարման ադեկվատ տակտիկա:
4. Անպտղությամբ զուգակցված խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի ախտորոշման ու բուժման ոսկե ստանդարտը լապարասկոպիական հետազոտությունն է, որը թույլ է տալիս ոչ միայն հայտնաբերել էնդոմետրիոզային օջախների, իմպլանտների առկայությունը, այլ նաև որոշել տարածվածության աստիճանը, հիվանդության փուլը, իրականացնել նպատակային միջամտություն՝ ամբողջությամբ հեռացնելով էնդոմետրիոզային օջախներն ու իմպլանտները:
5. Խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի տարածված ձևերով տառապող անպտուղ կանայք բարդ կոնսինգենտ են ոչ միայն ախտորոշման, այլ նաև պտղաբերության վերականգնման համար և պահանջում են լապարասկոպիայի պարտադիր կիրառում, էն-

դրականացնող բարձր որակավորում և նեղ մասնագետների (ուրոլոգներ, պրոկտոլոգներ) մասնակցություն և մուլտիդիսցիպլինար մոտեցում:

Ընդունված է 29.07.2020

Современные подходы к методам исследования глубокого инфильтративного эндометриоза в сочетании с бесплодием

А.А. Дрампян

Известно, что диагностика больных, страдающих бесплодием и глубоким инфильтративным эндометриозом является довольно сложной. В работе оценена достоверность неинвазивных и инвазивных методов исследования 185 больных, страдающих бесплодием и глубоким инфильтративным эндометриозом. Подтверждено, что клинические и современные неинвазивные методы диагностики имеют низкую достоверность для диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза.

Целью работы явилась оценка достоверности неинвазивных и инвазивных методов исследования больных, страдающих глубоким инфильтративным эндометриозом и бесплодием.

Contemporary Approaches to Diagnostic Methods of Patient with Deep Infiltrative Endometriosis and Infertility

A.A. Drampyan

The study clearly demonstrates, that diagnosis of patients with DIE and infertility is rather complicated. In current study we evaluate sensitivity of noninvasive and invasive diagnostic methods in 185 patients with DIE and infertility. We demonstrated that current noninvasive diagnostic methods have low prognostic value for diagnosis of deep infiltrative endometriosis.

The aim of our study was the evaluation of predictive value of noninvasive and invasive diagnostic methods in patients with deep infiltrative endometriosis and infertility

Գրականություն

1. Геркулов Д. А. Место гормональной терапии в преодолении бесплодия ассоциированного с тяжелыми формами эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней, 2015, т. LXIV, 5, с.32-35.
2. Попов А. А., Рамазанов М.Р., Коваль А.А., Чантурия Т.З. 1-й Европейский конгресс по эндометриозу. Рос. Вестник акушера-гинеколога, 2013, 13, (3), с.96-98.

3. Цвелев Ю.В., Абашиян В.Г., Берлев И.В. и др., Лучевая диагностика эндометриоза. Пособие для врачей под ред. проф. Ю.В. Цвелева - СПб., 2015.
4. Щукина Н.А., Буянова С.Н. Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза. РМЖ, 2014, 14, с. 1002.
5. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013.
6. ACOG Updates Guideline on diagnosis and treatment of endometriosis. Am FamPhys, 2011, (Jan 1; 83), p. 84-95.
7. Bulun S.E. Endometriosis. Engl J Med., 2009, 360, p. 268-79.
8. Buttram V.C. Evolution of the revised American Fertility Society classification of endometriosis/Fert.steril., 1982, v. 43, 3, p.347-352.
9. Chapron C. Глубокий инфильтрирующий эндометриоз: диагностика и терапевтические стратегии. Репродуктивная эндокринология, 2011, 1, с. 70–6.
10. CNGOF // Guidelines for management of endometriosis, 2006.
11. Cramer D.W., Missmer S. A. The epidemiology of endometriosis. Acad. Sci., 2002, v. 955, p. 11–22.
12. Endometriosis: Diagnosis and Management, Journal of obstetrics and gynecology, Canada, №244, July, 2010.
13. ESHRE guidelines for diagnosis and treatment of endometriosis, Hum Repr., 2005, Oct. 20 (10), 2698-7041.
14. Guidice L.C. Clinical practice. Endometriosis// N Eng J Med 2010 Jun 24; 362; ACOG Updates Guideline on diagnosis and treatment of endometriosis//Am FamPhys, 2011, Jan 1, 83, 84-95.
15. Randomized Trial on fast track Care in Colorectal Surgery for Deep infiltrating endometriosis. M. Scioscia, M.Ceccaroni, I. Gentile et al. JMIG, N 5. 2017. P. 815-821.
16. Schweppe K.W. Prevalence of endometriosis and current treatment guidelines, Gynaecology Forum 2011, 16, 2, 8—12. 4.
17. Schweppe K.P. et al. Endometriosis pathogenesis, diagnosis and therapeutic options for clinical and ambulatory care, J ReproduktionsmedEndocrin, 2013, 10, p. 102-11.
18. SOGC Guideline — Endometriosis: Diagnosis and management Endometriosis, J. Endometriosis, 2010, v. 2, (3).
19. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? Hum Reprod Update, 2014, 21(1), 136-152 doi:10.1093/humupd/dmu046.

УДК 612.1

Применение методов системного анализа в оценке цитогенетических показателей у ликвидаторов последствий радиационных аварий

А.Г. Карапетян

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

Ключевые слова: ликвидаторы аварии, ионизирующее излучение, хромосомные aberrации, полиплоидные клетки

Известно, что главным инициирующим событием после облучения организма является повреждение ДНК, на основании которого одним из первых и прямых признаков воздействия ионизирующего излучения (ИИ) на клетку рассматривается дестабилизация хромосом [9,11]. Возникает радиационно-индуцируемая нестабильность генома (РИНГ), с которой связаны практически все главные отдаленные последствия ИИ – мутагенез, канцерогенез, старение [4,8]. Нестабильность генома является важным фактором как для биологической индикации лучевых повреждений, так и для прогнозирования развития отдаленных неблагоприятных эффектов воздействия ИИ. Ни хромосомные aberrации, ни проявление генных мутаций не имеют прямого влияния на здоровье человека, а указывают на вероятность нанесенного вреда организму, который будет обнаружен в будущем.

Классический хромосомный анализ лимфоцитов крови человека в настоящее время остается одним из доступных и широко применяемых методов оценки хромосомной нестабильности у облученных популяций человека. Хромосомные aberrации (ХА) в лимфоцитах периферической крови являются индивидуальным биологическим дозиметром при остром облучении [5]. Как экспериментальные исследования, так и клинические данные свидетельствуют о наличии повышенной частоты ХА даже в отдаленные сроки после облучения. Характер структурных перестроек, их частота зависят от вида ИИ [6,7].

Материал и методы

В настоящей статье анализируются данные многолетних наблюдений за состоянием хромосомного аппарата соматических клеток (лимфо-

циты периферической крови) у ликвидаторов последствий радиационных аварий (было обследовано более 350 ликвидаторов, проанализировано более 55 000 метафаз). Цитогенетическое обследование включало анализ хромосом с окраской Гимза, рекомендованной МАГАТЭ [10], с некоторыми модификациями, принятыми в лаборатории радиационной цитогенетики НОЦ МЗ РА, которые связаны с оценкой митотического индекса (количество митозов на 1000 клеток). Стимуляция лимфоцитов к делению (лимфоциты в крови находятся на стадии интерфазы) имеет свои индивидуальные колебания, которые могут зависеть от состояния организма (болезнь или воздействие внешних факторов). Поэтому за единицу пролиферативной активности ФГА-стимулированных лимфоцитов взято количество метафаз на 0,5мл культуральной суспензии, полученной после обработки 1,2мл цельной крови (причем в анализ брались хромосомные пластинки строго на стадии метафазы клеточного деления – степень спирализации хромосом не менее 20%).

Статистический анализ данных проводился с помощью ряда компьютерных программ, предназначенных для статистической обработки массивов цифровых данных. Использованы электронная таблица Microsoft Excel и специализированные статистические пакеты Statsoft-7, SPSS-10.0, MedCalc и StatGraphics Plus [2,3].

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что хромосомный аппарат лимфоцитов периферической крови у ликвидаторов существенно пострадал. Необходимо указать, что эти изменения также зависят от времени, прошедшего после облучения (давности события). Начиная с 1987г. уровень частоты ХА более чем в 2-2,5 раза превышал спонтанный уровень. В дальнейшем отмечен некоторый спад, после чего опять наблюдался рост цитогенетических показателей и в 1994 г. разница с контролем увеличилась в 6-7 раз, а к 2005-2006гг. среднее количество хромосомных aberrаций достигло $15,34 \pm 2,52$. Динамика средних значений хромосомных aberrаций по годам представлена на рис. 1.

При статистическом анализе данных по ХА нами было обнаружено, что из применяемых в настоящее время моделей для описания динамики изменения ХА и для прогноза наиболее подходит логарифмическая: $y = 0,3161 + 9,8469 \lg(x)$, где x – временной интервал (годы), пройденный после аварии на ЧАЭС, а y – уровень ХА. Эта формула позволяет не только получить прогноз при экстраполяции (повышение уровня ХА на протяжении ближайших лет), но и интерполируя, получить теоретическую часть кривой, которая характеризует уровень ХА на протяжении нескольких лет, когда не проводились исследования.



Рис. 1. Изменение среднего количества хромосомных aberrаций в динамике

По типам aberrаций в основном регистрировались хроматидные и хромосомные (одиночные и двойные разрывы ДНК), а начиная с 1995 г. были зафиксированы обменные aberrации. На рис. 2 представлена динамика хроматидных изменений со среднеквадратичным отклонением в точках, соответствующих году исследования.

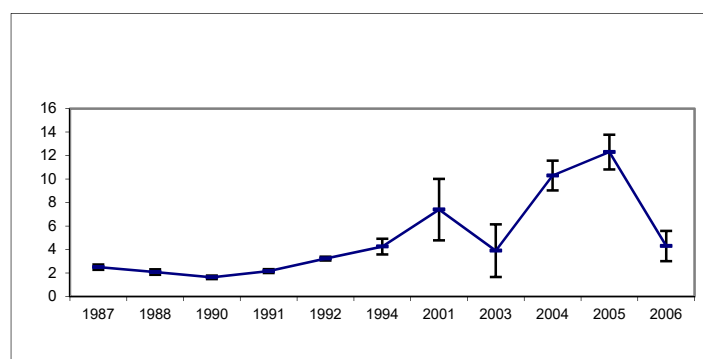


Рис. 2. Динамика хроматидных изменений (одиночных разрывов) лимфоцитов у ликвидаторов ЧАЭС

Динамика изменения количества одиночных разрывов описана формулой регрессии: $y=1.5277+0.291x$, согласно которой прогнозируется увеличение этого показателя на протяжении ближайших лет. Здесь y – количество одиночных разрывов, а x – количество лет, пройденных со дня аварии. 95% доверительный уровень регрессии охватывает 82,7% эмпирических значений этого показателя.

Не менее информативным показателем является показатель – хромосомные изменения – двойные разрывы. Динамика изменения количества двойных разрывов (рис. 3) была описана нами формулой $y=1.939+0.138x$, где x – количество лет, пройденных после аварии на ЧАЭС, а y – количество двойных разрывов.

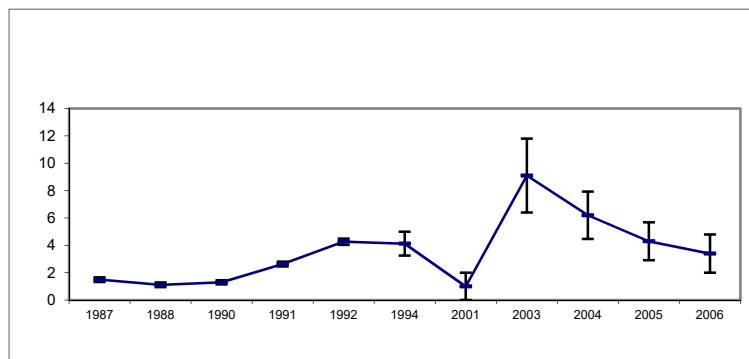


Рис. 3. Динамика хромосомных изменений (двойных разрывов) лимфоцитов у ликвидаторов ЧАЭС

Мы попытались также выявить мультирегрессионную взаимосвязь и ее изменение в ранние и отдаленные периоды наблюдения (1987 – 2006гг.) между количеством одинарных, двойных разрывов и хромосомными абберациями. Оказалось, что увеличение количества разрывов соотносимо с увеличением уровня хромосомных аббераций, поэтому, несмотря на увеличение их количества на протяжении 20 лет, их взаимосвязь претерпевает незначительное изменение (наблюдалось понижение свободного коэффициента в 2,77 раза в отдаленном периоде относительно раннего периода).

Увеличение обменных аббераций (маркерных хромосом) является одним из возможных механизмов устранения генетических нарушений в клетке, которая не проходит очередной митоз, вследствие чего не образуются дочерние клетки, то есть ХА элиминируют.

У ликвидаторов считающиеся биомаркерами ИИ дицентрики и кольца не были обнаружены. Это объясняется двумя причинами:

- клетки с указанными биомаркерами быстро элиминируют (а исследования были начаты через год после облучения),
- ликвидаторы получили дозы менее 1Гр (группа авторов [1] считает, что дицентрики и кольца образуются при действии дозы облучения более 1-1,5Гр).

Важный момент в исследованиях – обнаружение полиплоидных клеток в основном тетраплоидных ($2n = 92$). В обследованиях до 1990 года полиплоидные формы лимфоцитов регистрировались эпизодически. В дальнейшем было зарегистрировано существенное увеличение полиплоидных клеток. С позиций нестабильности генома перестройки хроматина оцениваются как адаптационный процесс с целью устранения генетических нарушений в клетке, а изменение ploidy – один из возможных механизмов.

Хотя обнаруженное изменение плоидности клеток имеет волнообразный характер, оно является специфичным для действия ИИ. На рис. 4 приведена динамика изменения количества полиплоидных клеток, которая описана уравнением регрессии $y=0,4912+0,0152x$, согласно которому ожидается дальнейшее повышение количества полиплоидных клеток в отдаленном периоде. В полученных уравнениях x – количество лет, пройденных после аварии на ЧАЭС, а y – количество полиплоидных клеток.



Рис. 4. Динамика изменений количества полиплоидных клеток (4n) у ликвидаторов ЧАЭС

Нужно отметить важное значение обнаруженного роста полиплоидных клеток, как возможного цитогенетического маркера в облученном организме. Не вызывает сомнений, что участие в аварийных работах индуцировало сохраняющиеся повреждения генома.

Правдивость наших прогнозов и теоретических кривых цитогенетических показателей, полученных нами, подтверждает сравнение результатов исследований лиц, участвовавших в ликвидации ЧАЭС и в другой радиационной аварии – на ПО «МАЯК», прошедшей в 1957 году. Исследование цитогенетических нарушений у них производилось спустя более чем 40 лет. Средние значения основных цитогенетических показателей к этому времени у ликвидаторов последствий аварии на ПО «МАЯК» составили: пролиферативная активность $105,5 \pm 17,23$; хромосомные aberrации $21,4 \pm 2,1$, а количество полиплоидных клеток $0,41 \pm 0,17$.

Обобщая результаты цитогенетических исследований у армянских ликвидаторов последствий радиационных аварий, однозначно можно констатировать, что нестабильность генома лимфоцитов периферической крови является довольно выраженной и, хотя в отдаленном периоде наблюдается тенденция к некоторой нормализации показателей (хромосомные aberrации и пролиферативная активность), тем не менее, эти показатели достоверно отличаются от контрольной группы.

Применение регрессионных и мультирегрессионных методов ана-

лиза данных дало возможность разработать уравнения, позволившие не только дать прогноз изменений цитогенетических показателей (по всем показателям ожидается дальнейший рост их уровня), но и составить представление об их изменении в среднем постчернобыльском периоде, когда эти показатели не исследовались.

Поступила 02.06.20

Համակարգային վերլուծության մեթոդների կիրառումը ճառագայթային վթարների հետևանքների լիկվիդատորների բջջագենետիկական ցուցանիշների գնահատման գործում

Ա.Գ. Կարապետյան

Գենոմի անկայունությունը կարևոր գործոն է ինչպես ճառագայթային վնասվածքների կենսաբանական գնահատման, այնպես էլ իոնացնող ճառագայթների երկարաժամկետ անբարենպաստ հետևանքների զարգացման կանխատեսման համար:

Ամփոփելով ճառագայթային վթարների հետևանքների լիկվիդատորների բջջագենետիկ ուսումնասիրությունների արդյունքները՝ մենք կարող ենք հստակ փաստել, որ պերիֆերիկ արյան լիմֆոցիտների գենոմի անկայունությունը բավականին ցայտուն է, և չնայած երկարաժամկետ հեռանկարում նկատվում է ցուցանիշների որոշակի նորմալացման միտում, այնուամենայնիվ այդ ցուցանիշները զգալիորեն տարբերվում են հսկիչ խմբերից:

Տվյալների վերլուծության ռեգրեսիոն և մուլտիռեգրեսիոն մեթոդների օգտագործումը հնարավորություն տվեց ստանալու հավասարումներ, որոնք ոչ միայն կանխատեսում կտան բջջագենետիկ ցուցանիշների փոփոխությունների վերաբերյալ (բոլոր ցուցանիշների համար նրանց մակարդակի հետագա աճ է սպասվում), այլ նաև թույլ կտան գաղափար կազմել դրանց փոփոխության մասին հետազոտության միջին շրջանում, երբ այդ ցուցանիշները չեն ուսումնասիրվել:

Application of System Analysis Methods in the Evaluation of Cytogenetic Indicators of Emergency Response

A.G. Karapetyan

Genome instability is an important factor both for the biological indication of radiation injuries and for predicting the development of long-term adverse effects of ionizing radiation.

Summarizing the results of cytogenetic studies in Armenian liquidators, we can clearly state that the instability of the peripheral blood lymphocyte genome is quite pronounced and, although in the long term there is a tendency to some normalization of indicators (chromosomal aberrations and proliferative activity), nevertheless, these indicators significantly differ from the control groups.

The use of regression and multi-regression methods of data analysis made it possible to develop equations that would not only give a forecast of changes in cytogenetic indicators (a further increase in their level is expected for all indicators), but also provide an idea of their change in the average post-Chernobyl period, when these indicators were not studied.

Литература

1. *Асеева Е.А., Снигирева Г.П., Неворова А.Л. и др.* Клетки с множественными хромосомными нарушениями в группах лиц, подвергшихся облучению при различных ситуациях, и их возможная биологическая роль. Радиационная биология. Радиоэкология. 2009, т. 49, 5, с.552-562.
2. *Беребин М.А.* Применение пакета статистических программ STATGRAPHICS в психологических исследованиях. Учебное пособие, Челябинск, 2002.
3. *Вуколов Э.А.* Основы статистического анализа, М., 2004.
4. *Мазурик В.К., Михайлов В.Ф.* Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение. Радиобиол. и радиоэкол., 2001, т.41, 3, с.272-289.
5. *Окладникова Н.Д., Скотт Б.Р., Токарская З.Б. и др.* Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2005, т.50, 6, с.23-32.
6. *Погосян А.С., Даллакян А.М., Карапетян А.Г., Оганесян А.Н., Карамян Н.С., Оганесян Н.М.* Сравнительная характеристика хромосомной нестабильности у ликвидаторов ЧАЭС и при различных заболеваниях. Գիտա-թժշկական հանդես, 2008, 4, с.45-53.
7. *Погосян А.С., Даллакян А.М.* Мониторинг цитогенетического статуса ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и ПО "Маяк", 30 лет после Чернобыля. Медицинские последствия в Армении, Ереван, 2016, с.72-76.
8. *Пяткин Е.К., Нугис В.Ю.* Зависимость выхода aberrаций хромосом от дозы облучения лимфоцитов человека in vitro и in vivo. Мед. радиология, 1986, т. 31, 9, с.30-35.
9. *Севан'каев А.В.* Некоторые итоги цитогенетических исследований в связи с оценкой последствий Чернобыльской аварии. Радиобиол. и радиоэкол., 2000, т.40, вып.5, с.590-597.
10. Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: A manual, Vienna, IAEA, 2001, Techn. Reports. Ser., N405, p.126.
11. *Sevan'kaev A.V., Khvostunov I.K., Milhailova G.F.* Novel data set for retrospective biodosimetry using both conventional and FISH chromosome analysis after high accidental overexposure. Applied Radiation and Isotopes, 2000, v.52, p.1149-1152.

Памяти Асратян Арпик Ашотовны (25.06.1950-27.03.2020)



27 марта 2020 года в Москве, на 70-м году жизни скоропостижно скончалась доктор медицинских наук, действительный член Российской академии медико-технических наук, профессор Асратян Арпик Ашотовна – известный ученый в области эпидемиологии, вирусологии, специалист по вирусным гепатитам, ВИЧ-инфекции, внутрибольничным, оппортунистическим и ряду других инфекций.

А.А. Асратян родилась в семье инженеров в г. Ереване. Училась в средней школе № 55 им. А.П.Чехова г. Еревана. В 1973 году закончила с отличием лечебный факультет Ереванского медицинского института и поступила в аспирантуру НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи АМН СССР, где проработала всю жизнь. В 1977 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в 1997 году – на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в 1999 году ей было присвоено звание профессора.

Арпик Асратян была ученицей известных ученых – профессора В.И.Васильевой и академика О.В.Барояна – эксперта ВОЗ и одного из основоположников эпидемиологической службы в СССР. Основной сферой научных интересов Арпик Ашотовны были вирусные гепатиты. С начала 80-х годов прошлого столетия возглавляемая Арпик Асратян научная группа в течение ряда лет проводила широкомасштабные исследования по изучению вопросов эпидемиологии, диагностики и профилактики вирусных гепатитов. При непосредственном участии профессора А. Асратян были предложены новые подходы к диагностике вирусных гепатитов, созданы первые в России диагностические препараты, разработаны прогностические модели заболеваемости вирусными гепатитами, выявлены особенности их распространения среди здорового населения различных географических регионов, в семейных очагах, а также среди больных в сочетании с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом легких, почечной недостаточностью, гинекологической патологией, наркоманией, алкоголизмом. Широк научный кругозор Арпик Асратян, она известна также

своими работами по изучению ряда инфекций, передающихся половым путем, оппортунистических и внутрибольничных инфекций.

Для сбора материала научных исследований, а также в рамках борьбы с эпидемиологическими очагами, в том числе очагами опасных инфекций, и выполнения противоэпидемических мероприятий Арпик Ашотовна вместе с коллегами работала в различных уголках бывшего СССР — во многих городах России, в Сибири, на Дальнем Востоке, в республиках Средней Азии. Где бы не была Арпик Ашотовна, она активно делилась своими знаниями и опытом с коллегами, а также занималась популяризацией достижений эпидемиологии среди населения.

Профессор А.А.Асратян активно занималась совершенствованием последипломного преподавания эпидемиологии. С 1997 года Арпик Ашотовна по приглашению академика Академии медицинских наук СССР Б.Л. Черкасского работала на кафедре эпидемиологии последипломного профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова. Становлению и развитию научной и преподавательской деятельности кафедры профессор А.А.Асратян посвятила более 20 лет.

А.А.Асратян — автор более 200 научных трудов: статей, методических пособий, ряда глав в руководствах для врачей и монографиях. Двухтомное руководство «Частная эпидемиология», редактором и автором глав которого была профессор Асратян, стало классической настольной книгой эпидемиолога.

А.А.Асратян внесла большой вклад в подготовку научных и высококвалифицированных кадров для практической эпидемиологии. Под ее руководством подготовлены более десяти кандидатских диссертаций, среди ее учеников два Заслуженных врача Российской Федерации. А.А.Асратян являлась членом Ученого и Диссертационного советов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи.

Арпик Асратян была большим патриотом Армении. Долгие годы, живя в Москве, она всегда помнила о своих корнях, очень любила и не забывала Родину. На протяжении многих лет тесным и плодотворным было ее сотрудничество с НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А.Б.Алексяна, кафедрами инфекционных болезней и эпидемиологии Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци. Профессор А.А.Асратян внесла большой вклад в изучение различных аспектов проблемы вирусных гепатитов в Армении. В результате широкомасштабных совместных исследований, проведенных с армянскими коллегами, были представлены эпидемиологическая характеристика, этиологическая структура вирусных гепатитов, выявлены особенности циркуляции вирусов гепатита, иммуноструктура населения в отношении различных нозологических форм.

А.А.Асратян использовала любую возможность общения с научным и медицинским сообществом республики. Она принимала активное участие в научных конференциях в Армении, выступала с докладами и лекциями, с большой готовностью консультировала выполнение диссертационных работ, была рецензентом учебника по эпидемиологии. Армянская научная общественность высоко ценит вклад профессора А.А.Асратян в развитие эпидемиологии и вирусологии в Армении.

У Арпик Асратян прекрасная семья с сильными академическими традициями. Муж, профессор Мишик Казарян, всемирно известный физик, иностранный член Академии наук Республики Армения, пережил супругу на 10 дней. Мишик Казарян – создатель саморазогревного лазера на парах меди – самого яркого импульсно-периодического лазера для видимой области спектра, лауреат Государственной премии СССР в области науки и техники за 1980 год. Одной из многочисленных областей, которой занимался Мишик Казарян, была также разработка систем и устройств лазерной медицины. Их дети – кандидат медицинских наук Серине Казарян и профессор Айразат Казарян, Лауреат Золотой медали Короля Норвегии по медицине за 2014 год, унаследовали лучшие традиции семьи, продолжая работать на поприще науки и медицины

Трудолюбие, высокий профессионализм, стремление добиваться поставленной цели, желание поделиться своими знаниями и опытом сочетались в Арпик Ашотовне с неиссякаемым оптимизмом, большой энергией, доброжелательностью, душевностью. Светлая память об Арпик Ашотовне Асратян навсегда останется в наших сердцах.

*Коллеги и друзья,
Отделение естественных наук НАН РА*

Памяти Мкртчяна Вилиса Андраниковича



В 2020 г. Армянская медицинская и научная общественность понесла тяжёлую утрату – на 83 году жизни после острого сердечного приступа от нас ушёл академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор Мкртчян Вилис Андраникович. Он был выдающимся врачом, высококвалифицированным ученым, специалистом в области клинической иммунологии и соавтором современной гипотезы о роли цитокинов сердечного происхождения в качестве физиологических регуляторов функции сердца в норме и патологии.

Мкртчян Вилис Андраникович родился 1 апреля 1937 г. в селе Атарбемян Эчмиадзинского района Армении в семье педагога. Мать, Мкртчян Кнарик Оганесовна, была домохозяйкой и вырастила пятерых детей. По рассказам Вилиса Андраниковича, личный пример его отца, Андраника Амировича Мкртчяна, сыграл судьбоносную роль в становлении и развитии одарённого юноши. Отец родился в 1914 г. в г.Арчеше Ванской области и в том же 1914 году семья отца бежала из Западной Армении в связи с началом 1 мировой войны и геноцидом армян в Османской Турции. В 1941 г., через несколько месяцев после начала Великой Отечественной войны, будучи директором средней школы и имея броню, записался добровольцем в ряды Советской Армии и ушел на фронт. Под Севастополем, получив тяжелые ранения, вместе с однополчанами был взят в плен. Там, в плену, он решил для себя, что один из его сыновей обязательно станет врачом. После освобождения из плена продолжал воевать и вернулся домой в конце 1945 г. Находясь под впечатлением рассказов отца о работе врачей, спасших ему жизнь в немецком плену, Мкртчян В.А. выполнил волю отца и после окончания средней школы поступил в Ереванский государственный медицинский институт им. М.Гераци на лечебно-профилактический факультет.

Получив диплом врача, Мкртчян В.А. отслужил 6 лет в рядах Советской Армии в качестве военного врача. Демобилизовавшись в 1966 г., прошел курсы усовершенствования врачей по патологической анатомии и был принят на кафедру патологической анатомии Ереванского государственного института усовершенствования врачей старшим лаборантом. В 1968 г., пройдя по конкурсу, Мкртчян В.А. поступил на работу в НИИ кардиологии и сердечной хирургии в лабораторию иммунологии и бактериологии младшим научным сотрудником. Здесь под руководством профессора Карапетяна Артема Ервандовича Мкртчян В.А. полностью проявил

свои научно-исследовательские способности, пригодилось и знание основ гистологического и гистохимического методов исследования. В 1971 г. он завершает научное исследование по стрептококковой аллергии замедленного типа и успешно защищает кандидатскую диссертацию. В 1973 г. Мкртчян избирается старшим сотрудником лаборатории, а в 1976 г. становится заведующим лаборатории иммунологии НИИ кардиологии МЗ Армении. Начиная с 70-х годов научные исследования Вилиса Андраниковича были посвящены клинической иммунологии, вопросам клеточного звена иммунитета и его изменениям при различной патологии. Этими же проблемами продолжали заниматься его ученики, работая в различных отраслях медицины: кардиологии, ревматологии, хирургии, травматологии, гинекологии и эндокринологии. Результатом этих исследований является внедрение в клиническую практику новых методов иммунологического анализа и иммунокоррекции при различных заболеваниях. В 1985 г. Мкртчян В.А. успешно завершает работу над докторской диссертацией, посвященной иммунофармакотерапии ишемической болезни сердца и ревматизма, а через 6 месяцев после утверждения диссертации ВАК СССР ему было присвоено ученое звание профессора, диплом которого вручал академик В.А.Амбарцумян. В 1988 г. Мкртчян В.А. был назначен заместителем директора по научной работе НИИ кардиологии им Л.А.Оганесяна МЗ Армении. Более 10 лет Вилис Андраникович занимался педагогической работой, являясь профессором кафедры клинической иммунологии и аллергологии ЕГМУ им. М.Гераци. Им подготовлено около 30 кандидатов и докторов наук. Мкртчян В.А. имеет более ста научных трудов. Под его руководством выполнялись исследования по выяснению роли провоспалительных цитокинов в патогенезе сердечно-сосудистых, хирургических и гинекологических заболеваний, а также использованию новейших технологий для определения иммунологических параметров для ранней диагностики заболеваний и оценки эффективности проводимого лечения.

Вилис Андраникович самозабвенно увлекался музыкой, любимым музыкальным направлением были *new age* и современные аранжировки на основе этнических мелодий и голосов музыкантов, использующих армянские национальные мелодии и дудук.

Наши научные семинары, конференции и простые дружеские встречи будут беднее без его искромётного юмора, заразительного смеха, нескончаемой энергии. Такие его качества, как активность, жизнерадостность, а также мудрость, целеустремлённость – были для нас примером. Он останется в наших сердцах надёжным другом, учителем и талантливым ученым, всегда готовым найти оптимальное решение в любой ситуации. Помним, любим, скорбим.

Коллеги и друзья

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Աննարկներ

- Գզոյան Ն. Ա. , Ղազարյան Ա. Կ.*
Կրծոսկրի թրածն ելունի արտացոլումը՝ որպես մոռացված անատոմիական կառուցվածք, ուսումնասիրությունների ժամանակակից փուլում 3
- Ներզոլա Ք. Ա.*
Ճարպակալում և ավելորդ քաշ: Դասակարգում: Ֆիզիկական բուժման և կանխարգելման ժամանակակից մեթոդները 17

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

- Ալեքսանյան Յու. Թ.*
Իմունաբանության որոշ փիլիսոփայական բնագավառների մասին 34
- Կարապետյան Ք. Վ., Դանիելյան Ս. Հ., Պողոսյան Ս. Վ., Սարգսյան Ջ. Ս.*
Պարկինսոնի հիվանդության ռոտենոնային մոդելում առնետների ուղեղի դժգույն գնդի կառուցվածքային փոփոխությունները միջինասիական կոբրայի թույնի և գալարմինի ազդեցության տակ 52
- Զարոյան Ա. Ա.*
Լույսի ազդեցությունը ֆոտոսենսիբիլիզատորների և մարդու ցերուկ-պլազմինի հետ դրանց կոմպլեքսների օպտիկական կլանման վրա 62
- Սահակյան Լ. Ա., Սարգսյան Ժ. Վ., Ենոքյան Բ. Ջ.*
Բժշկական մանկավարժական ծառայությունների դերը սովորողի գիտա-հետազոտական մշակույթի ձևավորման գործընթացում 71

Կլինիկական բժշկություն

- Շահինյան Տ., Սևարյան Գ., Բրեգեր Ք.*
Ռեֆլյուքս էզոֆագիտը կրկնվող որովայնացավերով և դիսպեպսիայով *Helicobacter pylori* դրական և բացասական հայազգի երեխաների շրջանում ... 85
- Սահակյան Ա. Ե.*
Դեպրեսիայով ուղեկցվող համակցված ցրված սկլերոզի գենդերային և տարիքային առանձնահատկությունները 93
- Դրամյան Ա. Ա.*
Խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի հետ զուգակցված անպտղության հետազոտման ժամանակակից մոտեցումները 105
- Կարապետյան Ա. Գ.*
Համակարգային վերլուծության մեթոդների կիրառումը ճառագայթային վթարների հետևանքների լիկվիդատորների բջջագենետիկական ցուցանիշների գնահատման գործում 122
- Արփիկ Աշոտի Հասրաթյանի հիշատակին (25.06.1950-27.03.2020) 129*
- Վիլիս Անդրանիկի Մկրտչյանի հիշատակին 132*

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Гзоян Н.А., Казарян А.К.</i> Визуализация мечевидного отростка грудины, как забытой анатомической структуры, в исследованиях на современном этапе	3
<i>Небогова К.А.</i> Ожирение и лишний вес. Классификация. Современные методы физического лечения и профилактики	17

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Алексян Ю.Т.</i> О некоторых философских аспектах иммунологии	34
<i>Карапетян К.В., Даниелян М.А., Погосян М.В., Саркисян Дж.С.</i> Структурные изменения бледного шара мозга крыс на ротеноновой модели болезни Паркинсона под влиянием яда среднеазиатской кобры и галармина	52
<i>Закоян А. А.</i> Влияние света на оптическое поглощение фотосенсибилизаторов и их комплексов с церулоплазмином человека	62
<i>Саакян Л.А., Саргсян Ж.В., Еномян Б.Дж.</i> Роль медицинских педагогических услуг в процессе формирования научно-исследовательской культуры обучающегося	71

Клиническая медицина

<i>Шагинян Т., Амарян Г., Бреггер К.</i> Рефлюкс-эзофагит у <i>Helicobacter pylori</i> положительных и отрицательных детей армянской национальности с возвратными болями в животе и диспепсией ...	85
<i>Саакян А.Е.</i> Гендерные и возрастные особенности коморбидности рассеянного склероза с депрессией	93
<i>Драмбян А.А.</i> Современные подходы к методам исследования глубокого инфильтративного эндометриоза в сочетании с бесплодием	105
<i>Карапетян А.Г.</i> Применение методов системного анализа в оценке цитогенетических показателей у ликвидаторов последствий радиационных аварий	122
<i>Памяти Асратян Арпик Ашотовны (25.06.1950-27.03.2020)</i>	129
<i>Памяти Мкртчяна Вилиса Андраниковича</i>	132

CONTENTS
Reviews

<i>Gzoyan N.A., Khazaryan A.K.</i> Visualization of the Xiphoid Process of the Sternum as a Forgotten Anatomical Structure in Studies at the Present Stage.....	3
<i>Nebogova K.A.</i> Obesity and Overweight. Classification. Modern Methods of Physical Treatment and Prevention	17

Experimental and Preventive Medicine

<i>Aleksanyan Yu. T.</i> On Some Philosophical Aspects of Immunology	34
<i>Karapetyan K.V., Danielyan M.H., Poghosyan M.V., Sarkissian J.S.</i> Structural Changes in the Globus Pallidus of the Rat Brain on the Rotenone Model of Parkinson's Disease under the Influence of the Venom of the Central Asian Cobra and the Galarmine	52
<i>Zakoyan A.A.</i> The Effect of Light on the Optical Absorption of Photosensitizers and Their Complexes with Human Ceruloplasmin	62
<i>Sahakyan L.A., Sargsyan Jh.V., Yenokyan B.J.</i> The Role of Medical Pedagogical Services in the Process of Forming the Student's Research Culture	71

Clinical Medicine

<i>Shahinyan T., Amaryan G., Braegger CP.</i> Reflux Esophagitis in <i>Helicobacter pylori</i> Positive and Negative Armenian Children with Recurrent Abdominal Pain and Dyspepsia	85
<i>Sahakyan A. Ye.</i> Gender and Age Peculiarities in Comorbidity at Diagnosis of Multiple Sclerosis Associated with Depression	93
<i>Drampyan A.A.</i> Contemporary Approaches to Diagnostic Methods of Patient with Deep Infiltrative Endometriosis and Infertility	105
<i>Karapetyan A.G.</i> Application of System Analysis Methods in the Evaluation of Cytogenetic Indicators of Emergency Response	122
<i>In commemoration of Arpik Ashot Hasratyan (25.06.1950-27.03.2020)</i>	129
<i>In commemoration of Vilis Andranik Mkrtchyan</i>	132

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 ղեկավարի մակագրությամբ, ինչպես նաև ուղեգրով՝ այն հիմնարկությունից, որտեղ կատարվել է աշխատանքը: Անհրաժեշտ է ներկայացնել նաև հոդվածի էլեկտրոնային տարբերակը կոմպակտային սկավառակի (CD) վրա (Microsoft Word for Windows 2000; Unicode Times New Roman տառատեսակով ռուսերեն և անգլերեն լեզուների և Sylfaen՝ հայերենի համար):

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

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

4. Գիտական հոդվածը բաղկացած է հետևյալ մասերից, ա/ ներածական մաս: բ/ նյութը և մեթոդները: գ/ արդյունքները և քննարկումը: 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 չափերով մեջ թվերով:

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

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

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

Профиль журнала

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

Оформление статей

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

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

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

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

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

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

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

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

Profile of the journal

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

Design of the articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Изд. заказ N 1033
Сдано в производство 10.09.2020г.
Формат 70x100¹/₁₆. 8,75 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