

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. LXI. 1

ЕРЕВАН, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

2021

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. LXI, № 1



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿԶՈՒԹՅՈՒՆ  
ЕРЕВАН•ԵՐԵՎԱՆ•YEREVAN  
2021

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. Շուքրյան  
Գլխավոր խմբագրի տեղակալ՝ Գ. Ա. Գևորգյան  
Պատասխանատու քարտուղար՝ Ի. Գ. Ապկարյան

Խմբագրական կոլեգիա՝ Բ. Ա. Արրահանյան, Կ. Գ. Աղայան, Ա. Վ. Ազնաուրյան,  
Յու. Թ. Ալեքսանյան, Մ. Բ. Աղաջանով, Հ. Մ. Գալստյան, Ե. Գարաբեդյան (Ֆրանսիա),  
Ա. Մ. Գրժիբովսկի (ՌԴ/Ղազախստան), Ա. Դարզի (Մեծ Բրիտանիա), Գ. Ն. Թամանյան,  
Վ. Պ. Հակոբյան, Հ. Մ. Ղազարյան (Նորվեգիա), Լ. Մ. Մկրտչյան, Ա. Ա. Մուրադյան,  
Մ. Զ. Նարինյան, Հ. Վ. Սարուխանյան, Զ. Ա. Տեր-Ավետիքյան

Խմբագրական խորհուրդ՝ Վ. Պ. Այվազյան, Դ. Ն. Խուդավերդյան, Ն. Մ. Հովհաննիսյան,  
Բ. Մ. Միրզոյան (Ռուսաստան), Ա. Չոբանյան (ԱՄՆ), Մ. Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան),  
Շ. Ա. Վարդանյան, Գ. Ա. Տավարթկիլաձե (Ռուսաստան), Բ. Գ. Օգանով (Ռուսաստան)

Главный редактор А.К.Шукрян  
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.Алексян, А.М. Галстян, Е.Гарабедян (Франция), А.М.Гржибовский  
(Россия/Казахстан), А.Дарзи (Великобритания), А.М.Казарян (Норвегия), Л.М. Мкртчян,  
А.А. Мурадян, М.З. Нариманян, О.В. Саруханян, Г.Н.Тамамян, З.А. Тер-Аветикян

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

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

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. Agajanyan, Yu.T. Aleksanyan,  
A.V. Aznauryan, A.Darzi (Great Britain), H.M. Galstyan, E.Garabedian (France), A.M.Grijibovski  
(Russia/Kazakhstan), V.P. Hakopian, A.M.Kazaryan (Norway), L.M. Mkrтчian, A.A. Muradyan,  
M.Z. Narimanyan, H.V. Sarukhanian, G.N.Tamamyan, Z. A. Ter-Avetikyan

Editorial Council: V.P. Ayvazyan, A. Chobanyan (USA),  
N.M. Hovhannisyany, 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  
2021г.

## Թմբկաթաղանթի ռետրակցիոն գրպանիկները երեխաների մոտ

Ե.-Ն.Գարաբեդյան\*, Ա.Կ.Շուքուրյան\*\*, Գ.Գ.Անանյան\*\*\*,  
Կ.Ա.Շիրինյան\*\*

*\*Service d'ORL Pédiatrique et de chirurgie de la face et du cou  
AP-HP, Université de Paris*

*Hôpital Necker – Enfants Malades*

*149 rue de Sèvres – PARIS -France*

*\*\*«Էրեբունի» ԲԿ, ԼՕՌ բաժանմունք*

*\*\*\*«Նաիրի» ԲԿ, ԼՕՌ բաժանմունք*

*ԵՊԲՀ, ԼՕՌ հիվանդությունների ամբիոն*

*Բանալի բառեր. ռետրակցիոն գրպանիկնոր, տրանստիմպանալ շուն-  
տավորում, տիմպանոպլաստիկա, ՄՌՏԴ*

### Ներածություն

Թմբկաթաղանթի ռետրակցիոն գրպանիկները (**թոգ**) առաջանում են թմբկաթաղանթի ներթափանցումից հետո դեպի միջին ականջի խոռոչ՝ ներգրավելով pars tensa կամ pars flaccida:

Երեխաների մոտ **թոգ** համեմատաբար հաճախ են հանդիպում և կարող են առաջացնել քրոնիկ միջին ականջի օտիտ՝ բարդացած խոլեստատոմայով, որն ունի վիրահատական ցուցում (նկ.1):

Այս օտիտները տարբերվում են ֆիբրոադիեզիվ դեպքերից իրենց անկանխատեսելիությամբ և լսողության վատթարացումով (նկ.2,3):

**Թոգ-ի** մոտ 5% -ի ժամանակ բուժման բացակայության դեպքում առաջանում է խոլեստատոմա, որն իր զարգացման ընթացքում ներթափանցում է միջին ականջի խոռոչ և կարող է հանգեցնել տեղային և ներգանգային բարդությունների:

Խոլեստատոման մակերեսային դիսկերատոզ է և ունի ոսկորների խոր քայքայման երկակի ներուժ: Նրա կանխատեսումը, բացի ոսկրային հաճախակի քայքայումից, կարող է սարսափելի լինել այն պատճառով, որ տարածվում է դեպի tegmen tympani՝ առաջացնելով մենինգիտ կամ ուղեղի աբսցես, դեպի ներքին ականջ՝ առաջացնելով

գլխապտույտ կամ սենսոնորալ ծանրալսություն, նույնիսկ ախտահարելով դիմային նյարդը, առաջացնելով նրա պարալիչ:

### Էթիոլոգիա

**Թոզ**-ի առաջացման ախտաֆիզիոլոգիական պատճառները բազմազան են: Հիմնականը սեկրետոր օտիտն է, որը երբեմն առաջացնում է խոլեստեատոմա: Կարևոր էթիոլոգիական պատճառներ են նաև թմբկաթաղանթի կառուցվածքային փոփոխությունները, մասնավորապես նրա թուլացումը lamina propria-ի քայքայման հետևանքով, շիճուկային հեղուկում քայքայող էնզիմների առկայության պատճառով: Թմբկաթաղանթի առավել փխրուն հատվածներ են pars flaccida-ն (Shrapnell-ի թաղանթ) և pars tensa-ի հետին վերին քառակուսին: Մեծահասակների մոտ **թոզ**-ը տեղակայված են հիմնականում Shrapnell-ի թաղանթի հատվածում, իսկ երեխաների մոտ՝ հետին վերին քառակուսում, որը բնորոշված է անատոմիական առանձնահատկություններով:

**Թոզ**-ի նպաստող գործոններն են՝ տեղային և տարածաշրջանային ինֆեկցիաները, վերին շնչուղիների ախտահարումը, Դաունի համախտանիշի առկայությունը, քիմքի ճեղքվածքը (նկ.4):

Բացասական գործոններն են նաև կրկնվող թարախային սուր օտիտները, քրոնիկական միջին ականջաբորբերը (նկ.5,6):

Հայտնի է, որ բորբոքային ընթացքը և էպիդերմիսի ներթափանցումն ունեն օստեոլիտիկ ազդեցություն, որն առավել արագ կարող է զարգանալ երեխաների մոտ:

Ռետրոտիմպանալ էպիդերմիսի բորբոքումը համարժեք է խոլեստեատոմատոզին, որը կարող է լինել երկրորդային՝ դիսկերատոզային ռետրակցիոն գրպանիկից (նկ.7):

Խոլեստեատոման կարող է նաև լինել բնածին և հանդիպում է երեխաների գրեթե 10%-ի մոտ ծննդյան օրվանից, և հաճախ նրանց անամնեզում օտիտներ չեն նշվում (նկ.8,9):

### Կլինիկական ախտորոշում

**Թոզ** առավել հաճախ են նկատվում երկարատև և հաճախ կրկնվող սեկրետոր օտիտների ժամանակ, բայց դրանք կարող են հայտնաբերվել նաև պատահական՝ խորհրդատվության ժամանակ՝ լսողության իջեցման կամ ականջից թարախահոսության պատճառով: Հարցազրույցը հիվանդի կամ ծնողի հետ ներառում է մանրամասն հիվանդության կլինիկական պատմությունը, նախկինում տարած սուր օտիտները, վնասվածքները կամ քունքոսկրի վիրաբուժական միջա-

մտությունները, ինչպես նաև այլ քրոնիկական հիվանդությունների առկայությունը:

Օտոսկոպիկ հետազոտությունը հնարավորություն է տալիս ճշտել թոզ-ի տեղակայությունը, որը կատարվում է մանրադիտակի միջոցով: Անկյունային օպտիկայի կիրառումը հնարավորություն է ընձեռում դժվար հասանելի հատվածների տեսանելիության համար: Հակառակ ականջի վիճակը կարևոր է նշել, որտեղ հաճախ նույնպես կարող է հանդիպել ախտահարում, որը նշանակություն կունենա բուժման եղանակը որոշելիս:

Անհրաժեշտ է նաև հետազոտել քիթը և հարակից խոռոչները, որի պաթոլոգիան կարող է անկասկած հանդիսանալ միջին ականջի բորբոքման պատճառ:

Պետք է հաշվի առնել նաև թոզ-ի այլ չափանիշներ՝ ինքնավերականգնվող է, թե՞ ոչ, անվերահսկելի է, թե՞ ոչ, խորքային կպումներ կա՞ն, թե՞ ոչ:

Ոչ կառավարելի և ոչ ինքնավերականգնվող գրպանիկները կազմում են նախախուլեստեատոմային վիճակ: Հիվանդության ընթացքն անկայուն է, կարող է սրացում տալ: 10-20 % -ի մոտ նկատվում է լսողության նվազում՝ ոսկրիկների շղթայի վնասվելու պատճառով: Այսպիսի ընթացքը հաճախ շատ ավելի ակնառու է երեխաների մոտ, երբեմն շատ արագ դեգրադացիայով, որը պահանջում է խիստ հսկողություն:

Գարշահոտ otorrhea-ի առկայությունը խուլեստեատոմատոզ հիվանդության սկիզբն է երկրորդային ինֆեկցիայի ավելացումով: Խուլեստեատոման երեխաների մոտ առաջանում է ցանկացած տարիքում: Այն երկկողմանի է 15-20 % դեպքերում (նկ.10):

Օտոսկոպիան հիմնական ախտորոշիչ մեթոդն է: Այն հնարավորություն է տալիս հայտնաբերելու խուլեստեատոմա թմբկաթաղանթի հետին վերին մասում՝ pars tensa-ի հատվածում: Տեղակայումը Shrapnell-ի թաղանթի հատվածում երեխաների մոտ ավելի հազվադեպ է:

Հաճախ բորբոքման պատճառով առաջանում են գրանուլյացիաներ, պոլիպներ, որոնց առկայությունը կարող է քողարկել անցուղու հատակը: Դա քրոնիկ խուլեստեատոմատոզի այսպես կոչված «պահակային պոլիպն է»:

### Լրացուցիչ հետազոտություններ

Աուդիոմետրիկ և իմպեդանսոմետրիկ տվյալները որպես ոսկի ստանդարտ հնարավորություն են տալիս գնահատելու լսողության

կորուստը: Անհրաժեշտ է ունենալ լսողության արդյունքները նախքան ցանկացած վիրահատություն (որն ունի բժշկաիրավաբանական նշանակություն):

Դեպքերի ճնշող մեծամասնությունում հայտնաբերվում է ձայնափոխանցիչ ծանրալսություն, որը հիմնականում կապված է լսողական ոսկրիկների դեստրուկցիայի հետ, սակայն լսողության թեթևակի իջեցումն ունի կլինիկական նշանակություն, երբ առկա են սպիական կպումներ թմբկաթաղանթի և սալի, ասպանդակի միջև (myringo-incudo-stapedopexie):

Սենսոնկրալ ծանրալսությունը հանդիպում է հազվադեպ, որը հնարավոր է՝ բնորոշված լինի նախորդ միջամտությունների կամ տարած օտիտների բարդությունների հետ:

Ելնելով երեխայի տարիքից և կարողություններից՝ երբեմն անհրաժեշտ է լինում կատարել օբյեկտիվ հետազոտություններ՝ օտոակուստիկ էմիսիա և ձայնային հարուցված պոտենցիալների ստուգում, որը հնարավորություն կտա ճշգրիտ որոշելու լսողության շեմը, բայց միայն բարձր հաճախականությունների ժամանակ:

**Թոգ-ի** դեպքում խոլեստեատոմայի կասկածով հաճախ անհրաժեշտ է կատարել ականջի տոմոդենսիտոմետրիա և մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիա դիֆուզիոն մեթոդով (ՄՌՏԴ), որը թույլ է տալիս հայտնաբերել բորբոքային օջախի տեղայնացումը և տարածումը, լսողական ոսկրիկների դեստրուկցիան, մաստոիդալ խորշիկների ախտահարումը, դիմային նյարդի մերկացումը կամ արտաքին semi-circular կանալի քայքայումը:

ՄՌՏԴ-ն կատարվում է նաև հետվիրահատական շրջանում՝ մնացորդային երևույթները վերահսկելու և վերացնելու նպատակով:

### Բուժում

**Թոգ-ի** բուժումը հնարավոր է կոնսերվատիվ և վիրաբուժական եղանակներով: Երբ գրպանիկը կայուն և վերահսկելի է, որպես կանոն կարելի է խուսափել վիրաբուժական միջամտությունից:

Միայն թմբկաթաղանթի և սալի կպումների առկայությունը (myringo-incudopexy) վիրահատության ցուցում չէ: Այդ դեպքում սովորաբար պետք է հսկողություն՝ յուրաքանչյուր վեց ամիսը մեկ կատարել օտոսկոպիա, բուժել ռինոֆարինգյալ ինֆեկցիաները: Տրանստիմպանալ շունտի տեղադրումն արդարացված է, երբ գրպանիկը դառնում է դժվար վերահսկելի, հատկապես եթե միանում է շիճուկային օտիտը: Այդ ժամանակաշրջանի տևողությունն առնվազն մեկ տարի է (նկ.10):

Անհրաժեշտության դեպքում կատարվում է ադենոտոմիա: Քանի որ **թոգ-ի** հետագա զարգացումը դժվար է կանխատեսել, տեղադրված

շունտն անհրաժեշտության դեպքում կարելի է թողնել մի քանի տարի անընդմեջ:

Շունտավորման և խոլեստեատոմաների հաճախականության նվազման միջև որևէ կորելյացիա չկա: Պետք է նշել, որ տրանստիմպանալ շունտի տեղադրումն անցումային էտապ է, որը չի ազդում **թոզ**-ի հետագա զարգացման վրա:

Կայունացում նկատվում է 40-50 %-ի մոտ, սրացում՝ 10-12% դեպքերում: Երբեմն **թոզ**-ն հանգեցնում է սալիկի քայքայման, բայց մնում է վերահսկելի և մաքուր, այդ դեպքում նույնպես պարտադիր վիրահատական ցուցում չկա (նկ.12):

Անհրաժեշտ է միայն պարբերաբար հսկողություն, և միայն վատթարացման դեպքում պետք է իրականացվի տիմպանոպլաստիկա: Վիրահատական ցուցումներն են.

1. խորքային կպումներով ռետրակցիոն գրպանիկներ
2. անվերահսկելի
3. ոչ ինքնամաքվող
4. ինֆեկցիա
5. արագ ընթացք
6. ձայնահաղորդիչ լսողության կորստի առկայություն
7. ոսկրային քայքայում

Ձայնահաղորդիչ ծանրալսությունը նշանակում է, որ նվազել է լսողական ոսկրիկների շարժունակությունը, կամ տեղի է ունեցել նրանց քայքայումը, որն արդեն տիմպանոպլաստիկայի ցուցում է (փակ կամ բաց եղանակով), (նկ.13):

Վիրաբուժական մեթոդը ենթադրում է ռետրակցիոն գրպանիկի անջատում միջին ականջի խորքային անատոմիական կառուցվածքներից՝ առանց նրանց վնասելու: Վիրահատությունից մեկ ամիս առաջ տրանստիմպանալ շունտավորումը երբեմն նպաստում է վիրահատական ավելի բարեհաջող ընթացքին (նկ.14):

Այն **թոզ**-ը, որոնք չունեն վիրահատական ցուցում, պետք է հսկվեն վեց ամիս անց՝ օտոսկոպիայի կամ օտոմիկրոսկոպիայի ժամանակ: Եթե վիրաբուժական միջամտությունը կատարվել է, հսկողությունն անհրաժեշտ է վեց ամիսը մեկ երկու տարվա ընթացքում, և հետագայում տարին մեկ անգամ առնվազն հինգ տարվա ընթացքում:

Փակ տիմպանոպլաստիկայի ժամանակ կատարվում է **թոզ**-ի հեռացում, լորձաթաղանթի վերականգնում, և տեղադրվում է tragus-ից վերքրած ներպատվաստված աճառը (նկ.14):

Shrapnell-ի թաղանթի ամրացումը պարտադիր է՝ **թոզ**-ի կրկնվելուց խուսափելու համար: Խոշոր ատելեկտազների դեպքում կարելի է ամրացնել թմբկաթաղանթի ամբողջ մակերեսը: Երբ զարգանում է



մաստոիդիտ, կամ երբ գրպանիկն անցնում է *auditus*-ի մեջ՝ դառնալով խոլեստեատոմա, անհրաժեշտ է կատարել արմատական մաստոիդէկտոմիա:

Երեխաների մոտ պետք է հիշել որոշ առանձնահատկությունների մասին, մասնավորապես դիմային նյարդի տեղակայումը, որը կարող է շատ ավելի մակերեսային լինել, քան մեծահասակների մոտ: Թմբկաթաղանթի վերականգնումը շատ կարևոր է, մասնագետների մեծամասնության կարծիքով այն կատարվում է աճառային տրանսպլանտատի տեղադրումով (նկ.16):

Սալիկի քայքայման դեպքում կատարվում է պրոթեզավորում կամ աճառային հարթակի օգտագործում պահպանված ասպանդակի ժամանակ: Ասպանդակի բացակայության դեպքում տեղադրվում է ամբողջական ոսկրային պրոթեզ TORP (Total Ossicular Reconstruction Prothesis) տիտանից:

Եթե նախատեսված է վիրահատական երկրորդ փուլ, երբ կա ռեզիդուալ խոլեստեատոմայի ռիսկ, այն կատարվում է 12-ից 18 ամիս անց և ներառում է միջին ականջի, մաստոիդալ խորշիկների ռևիզիա և օսիկուլոպլաստիկա:

Երեխաների գրեթե 10%-ի մոտ առաջանում են հետվիրահատական մնացորդային երևույթներ: Ռետրակցիոն գրպանիկների ռեցիդիվների ժամանակ (դեպքերի 10-ից 15% -ը) ձևավորվում է նոր ռետրակցիոն գրպանիկ, որը կրկին ներթափանցում է միջին ականջի խոռոչ:

### Եզրակացություն

**Թոգ**-ի մեծ մասը պահանջում են հսկողություն, նպաստող գործոնների բուժում, սակայն կան դեպքեր, երբ նկատվում է հիվանդության վատթարացում, և վիճակը բարելավվում է տիմպանոպլաստիկայից հետո:

Եթե **թոգ**-ը խորքային են, և հաստատվել է խոլեստեատոման, բուժումը բացառապես վիրաբուժական է: Վաղ ախտորոշումն օտոսկոպիկ զննումով հույս է տալիս ստանալ բուժման ավելի լավ արդյունքներ:

### Ամփոփում

**Թոգ**-ի ախտորոշումը կլինիկական է՝ օտոսկոպիկ զննումով: Ինքնամաքրվող վերահսկելի ռետրակցիոն գրպանիկների դեպքում անհրաժեշտ է հսկողություն վեց ամիսը մեկ, եթե դառնում են դժվարավերահսկելի, ապա ցուցումների դեպքում կատարվում է տրանստիմպանալ շունտավորում: Հիվանդությունը ծանրացնող գործոնների

դեպքում (խորքային, անվերահսկելի, ոչ ինքնամաքրվող, կրկնվող ինֆեկցիաներ, լսողության կորուստ) ցուցված է տիմպանոպլաստիկա՝ աճառի աուտոտրանսպլանտատով՝ խոլեստեատոմայի առաջացումը և զարգացումը, լսողական ոսկրիկների վնասումը և օթոգեն բարդությունները կանխելու նպատակով:

Ընդունված է 22.02.21

### **Ретракционные карманы барабанной перепонки у детей**

**Е.Гарабедян, А.К. Шукурян, Г.Г. Ананян, К.А. Ширинян**

Ретракционные карманы барабанной перепонки среднего уха диагностируются клинически – при отоскопии. Очень часто они встречаются у детей и могут стать причиной тяжелых отогенных осложнений. Каждые 6 месяцев необходим контроль ретракционных карманов, суживающихся в нижних отделах, которые могут самостоятельно восстанавливаться. Затруднителен контроль развития возвратных карманов (это может быть выявлено при наличии транстимпанального шунта), особенно при стойких средних отитах. Применение козелкового хряща с надхрящницей во время тимпанопластики позволяет предотвратить образование холестеатомы и региональных осложнений.

### **Retraction Pockets of the Tympanic Membrane in Children**

**E.Garabedian, A.K. Shukuryan, G.G. Ananyan, K.A. Shiroyan**

Retraction pockets cavum tympani of the middle ear are diagnosed clinically by otoscopy. They are very common in children and can cause severe otogenic complications. Every 6 months, it is necessary to control the retraction pockets, which narrow in the lower parts and which are restored on their own. It is also difficult to control the development of recurrent pockets (this can be detected in the presence of a transtympanic shunt), especially in cases of persistent otitis media. The use of tragus cartilage with perichondrium during tympanoplasty makes it possible to exclude the formation of cholesteatoma and regional complications.

### **Գրականություն**

1. Roger G, Tashjian G, Roelly P, Rahmi H, Lacombe H, Garabedian E.N. Fixed retraction pockets and cholesteatoma in children. Authors' experience with 199 cases. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 1994, 111:103–109.

2. Denoyelle F, Silberman B, Garabedian EN. Intérêt de l'imagerie par résonnance magnétique couplée à la tomodensitométrie dans le dépistage des cholestéatomes résiduels après chirurgie primaire. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac (Paris)*, 1994, 111, 85-88.
3. Roger G, Denoyelle F, Chauvin P et al. Predictive factors of residual cholesteatoma in children: a study of 256 cases. *Am J. Otol.* 1997,18: 550-8.
4. Lazard DS, Roger G, Denoyelle F, Chauvin P, Garabedian E.N. Congenital cholesteatoma: risk factors for residual disease and retraction pockets--a report on 117 cases. *Laryngoscope*, 2007, 117:634-637.
5. Nevoux J, Lenoir M, Roger G, Denoyelle F, Ducou Le Pointe H, Garabedian E.N. Childhood cholesteatoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.*, 2010, /08/11. 2010; 127:143-150.
6. Nevoux J, Moya-Plana A, Chauvin P, Denoyelle F, Garabedian E.N. Total ossiculoplasty in children: predictive factors and long-term follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2011, 137, 1240-1246.
7. Nevoux J, Roger G, Chauvin P, Denoyelle F, Garabedian E.N. Cartilage shield tympanoplasty in children: review of 268 consecutive cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2011, 137:24-29.
8. Lecler A, Lenoir M, Peron J, Denoyelle F, Garabedian E.N., Pointe H, Nevoux J. Magnetic resonance imaging at one year for detection of postoperative residual cholesteatoma in children: Is it too early? *Int J. Pediatr Otorhinolaryngol.*, 2015, 79:1268-1274.
9. Distinguin L, Simon F, Alvin F, Couloigner V, Leboulanger N, Garabedian E.N, Loundon N, Denoyelle F. Malformations associated with pediatric congenital cholesteatomas. *Otol Neurotol.*, 2020,41(9):1128-32.

## Экспериментальная и профилактическая медицина

UDK 577.122.352+616.379-008.64

**Changes in the Activity of Adenosine Deaminase Isoforms  
in the Blood Plasma in Young Patients with  
Type 1 Diabetes****Ye.G. Sargisova<sup>1</sup>, E.Yu. Sargsyan<sup>1</sup>, Sh.S. Hakobyan<sup>1</sup>,  
A.M. Melkonyan<sup>2</sup>, E.M. Aghajanova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Laboratory of Adenyl Compounds Metabolism, Institute of Biochemistry after  
H. Buniatian of NAS RA, Yerevan, Armenia*

*5/1, P. Sevag str., 0014, Yerevan, RA*

<sup>2</sup>*Department of Endocrinology, Yerevan State Medical University after Mkhitar  
Heratsi, Armenia*

*Koryun str., 2, 0025, Yerevan, RA*

**Key words:** adenosine deaminase 1, adenosine deaminase 2, blood plasma,  
glycated hemoglobin, type 1 diabetes mellitus

**Introduction**

Type 1 diabetes mellitus (T1DM), one of the most common and serious chronic diseases in children and adolescents, is increasing worldwide [9, 13].

An increasing amount of evidence highlights the critical role for the adenosine system in regulation of glucose homeostasis, the pathophysiology of diabetes mellitus, including both types T1DM and T2DM, as well as the associated complications [34].

Adenosine level undergoes regulation by rapid phosphorylation to AMP by adenosine kinase and deamination to inosine by adenosine deaminase [2, 12].

Adenosine deaminase (ADA, EC 3.5.4.4) is a key enzyme of the purine salvage pathway catalyzing deamination of (deoxy)adenosine to (deoxy)inosine. Playing an important role in regulation of adenosine concentration, ADA participates in the development of immune system [21]. Its crucial role in regulation of cellular immunity was shown by the severely decreased T and B cell numbers in patients affected by genetic deficiency of ADA [8]. The enzyme is required in the differentiation and proliferation of lymphocytes and monocyte/macrophage system. In mammalian ADA presented by two genetically and catalytically different isoforms – ADA1 and ADA2. The gene of the more widely studied ADA1, characterized with  $K_m = 0.02$  mM, is located on human chromosome 20q.11.33. It exists in two molecular isoforms: a mono-peptide of molecular mass of 35-40 kDa and its 280-300 kDa complex with ADA-binding

protein identical to the cluster of differentiation 26 (CD26). The latter is known as a multifunctional enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV). The ADA2 gene, previously named cat eye syndrome chromosome region 1 (CECR1), coding the poorly studied isoenzyme ADA2 (molecular mass 110 kDa, characterized with  $K_m = 2 \text{ mM}$ ), is located on chromosome 22q11.1. Ubiquitous ADA isoenzymes are considered as suitable markers of cell-mediated immunity and have been used for monitoring severe diseases associated with immune system disorders [6,10,29].

A number of reports are devoted to the studies of ADA in T2DM. An increase in the ADA activity level of, which is mainly due to ADA2 isoform, was observed in the blood plasma of diabetic patients compared to healthy controls. In diabetes ADA activity correlated with the level of the glycated hemoglobin (HbA1c) and other clinical parameters. It has been reported that in the majority of patients the elevated ADA2 but not ADA1 activity decreased following blood glucose control [23]. Total ADA activity correlates with HbA1c, and ADA2 activity in patients with high HbA1c was found to be much higher than that in patients with low HbA1c [25].

Despite of efforts made, there was slow progression in the T1DM research over the years, and the pathogenesis of T1DM remains largely unknown. The role of adenosine in regulating of T cell functions at onset of T1DM is not completely understood. Moreover, the data on ADA studies in children with T1DM are scarce and controversial.

In T1DM several genetic factors are associated with  $\beta$ -cell autoimmunity onset and clinical progression. A predisposition to T1DM in children was studied depending on the alleles of the ADA1 polymorphic gene, and variability for different alleles of ADA1 were shown [17]. Comparison of ADA2 activity in the peripheral blood serum in healthy children and at different pediatric inflammatory and immune-mediated diseases showed significant elevation in the level of ADA2 activity in children with systemic juvenile idiopathic arthritis, an autoimmune disease, complicated with macrophage activation syndrome. As ADA2 isoenzyme is secreted mainly by monocytes/macrophages, it was proposed as a marker of macrophage activation syndrome [27].

Our study showed differences in the activity of two ADA isoenzymes at T1DM. The normative range of ADA2 activity in peripheral blood of healthy pediatric population was established. We demonstrated specific sex- and pubertal changes in the activity of the ADA1 isoform in the plasma of control healthy subjects and patients with T1DM, regardless of their glycemic status, the changes in which are mainly associated with the ADA2 isoform. Our findings demonstrated the importance of alterations in the ADA activity in T1DM. Therefore, testing of the ADA activity may be useful in assessing the severity of the disease and the effectiveness of the therapy, helping in developing new approaches to the prevention and treatment of autoimmune diabetes.

## Material and Methods

**Chemicals** Adenosine and erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine (EHNA) were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). The other reagents were of high purity degree.

**Patients** The young subjects with T1DM and healthy subjects (case/control study) were patients at the Center «Muratsan» of the Yerevan State Medical University (YSMU) after Mkhitar Heratsi, Department of Endocrinology. All subjects or their legal representatives gave their informed consent to participate in the study in accordance with Good Clinical Practice (GCP) standards and the WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [35]. Patients with T1DM were diagnosed according to guidelines of American Diabetes Association (ADA) [7]. The study was approved by the Ethical Committee of the YSMU.

The study involved 59 patients (27 girls and 32 boys), in the age from 2 to 22 years with T1DM of different duration. Fifty four (54) sex and age matched healthy volunteers (25 girls and 29 boys) were enrolled as controls. Individuals with any kind of infection or inflammatory diseases, which lead to increase in ADA, were excluded. The exclusion criteria were applied in the macrovascular and microvascular (retinopathy, nephropathy) diseases, acute or chronic liver, kidney or cardiac diseases, malignancy, arterial hypertension, and pregnancy. The absence of macrovascular disease was controlled by the absence of a cardiovascular event or procedure, angina, ischemic ECG abnormalities. At the time of T1DM diagnosis at least two types of antibodies, associated with the development of T1DM, including the islet cell autoantibodies to insulin (ICA) and the glutamic acid decarboxylase (GADA), were positive.

**Procedures** were performed at the Department of Endocrinology of «Muratsan» university Hospital (Yerevan, Armenia). All patients received daily insulin injections. The absence of microalbuminuria was controlled by measurement of urinary albumin/creatinine ratio. All the participants were examined early in the morning, fasted, having avoided caffeinated beverages, cigarettes and strenuous exercise since the previous evening.

**Isolation of peripheral blood plasma** Freshly obtained venous blood was drawn into 3.8% sodium citrate anticoagulant, dissolved in phosphate buffered saline (1.15 mM NaCl, buffered with 0.02 M phosphate buffer, pH 7.4). After centrifugation at 6000 rpm for 20 min at 4°C in the supernatant, plasma, free of platelets, was obtained and immediately used in the assay.

**Plasma HbA1c** was measured at «Muratsan» Hospital clinical laboratory by a latex turbidimetric assay and estimated as a percentage (%) [11].

**ADA assay** The total ADA activity in plasma was assessed by measuring of ammonia, produced in the catalyzed reaction of adenosine deamination at incubation at 37°C for 40 min of assay mixture, containing in 0.5 ml: 0.04 M K-phosphate buffer, pH 7.0, 6 mM adenosine and an aliquot of a sample. The

enzymatic reaction was stopped by addition per 1 ml of phenol-nitroprusside and hypochlorite reagents [3]. The intensity of the developed color was measured at 630 nm against blank with all the reagents, excluding adenosine. The ammonia content was evaluated using ammonium sulfate as a standard. The ADA activity was expressed as  $\mu\text{mole}$  of produced ammonia per 1 L of plasma for 1 minute (U/L). ADA2 activity was obtained in identical experiment conducted in the presence of 0.04 mM EHNA, a selective inhibitor of ADA1. ADA1 activity was calculated by subtracting ADA2 activity from the total ADA activity. All samples were duplicated.

**Statistical analysis** The data were analyzed using GraphPad Prism 3 (GraphPad Prism Software Inc. San Diego, CA, USA) [26]. The results were expressed as the mean (M)  $\pm$  standard error of the mean (SEM). The non-parametric Mann–Whitney test was used for statistical analysis of variables. Spearman's correlation coefficient (r) assessed. The differences among groups considered as statistically significant when the two-tailed P values were  $< 0.05$ .

## Results and Discussion

The following groups of the patients with T1DM included in this study: 1) new-onset (NO), who was diagnosed with the first manifestation of diabetes and the patients, who received insulin up to one year, an average of 0.5-0.6 year; 2) long term (LT), the patients with long-term T1DM, who received insu-

Table 1

*Clinical data for children/preadolescents (subgroup I) with new-onset (NO) and long-term (LT) type 1 diabetes mellitus and of healthy volunteers*

| Variables                                         | NO             | LT             | Healthy        |
|---------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Number of subjects                                | 18             | 7              | 22             |
| Male/female                                       | 8/10           | 3/4            | 9/13           |
| The first manifestation/up to a year/Male//female | 10/8//7/11     | -              | -              |
| Age (years), median (range)                       | 7.4 [6.0-11.0] | 8.4 [6.0-11.0] | 8.5 [5.0-11.0] |
| Age of debut (years), median (range)              | 7.9 [6.0-11.0] | 5.9 [5.9-9.4]  | -              |
| Diabetes duration (years), median (range)         | 0.6 [0.01-1.0] | 2.3 [1.2-5.0]  | -              |
| HbA1C (%), median (range)                         | 9.0 [5.9-12.8] | 7.3 [5.0-9.4]  | 4.7 [4.0-5.3]  |
| Cholesterol (mg/dL), median (range)               | 169 [141-192]  | 175 [145-197]  | 155 [137-175]  |
| Triglycerides (mg/dL), median (range)             | 89 [71-105]    | 97 [72- 117]   | 79 [67-99]     |
| Creatinine clearance (mL/min), median (range)     | 115 [95-128]   | 113 [89-133]   | 117 [99-133]   |

lin more than one year, an average of 5.3-5.9 years. Patients distributed into two groups by sex: girls (G) and boys (B); and subgroups by age: (I) children and preadolescents under 11 years old; (II) adolescents and young adults over 11 years old. The information regarding the sex, age and treatment of T1DM for the patients and healthy volunteers of subgroup I and II presented in Tables 1 and 2, respectively. The data for sex- and age-matched healthy subgroups compared.

*Table 2*

*Clinical data of adolescents/young adults (subgroup II) with new-onset (NO) and long-term (LT) type 1 diabetes mellitus and healthy volunteers*

| Variables                                        | NO               | LT             | Healthy          |
|--------------------------------------------------|------------------|----------------|------------------|
| Number of children                               | 13               | 21             | 32               |
| Male/female                                      | 8/5              | 14/7           | 19/13            |
| The first manifestation/up to a year/Male/female | 14.3/13.9//8/5   | -              | -                |
| Age (years), median (range)                      | 14.1 [12.0-20.0] | 14.5 [12.2-21] | 15.9 [12.0-23.0] |
| Age of debut (years), median (range)             | 13.9 [10.2-21.2] | 9.3 [3.0-13.0] | -                |
| Diabetes duration (years), median (range)        | 0.31 [0.1-1.0]   | 5.4[1.5-12.0]  | -                |
| HbA1C (%), median (range)                        | 9.4 [6.7-11.8]   | 9.1 [5.7-13.7] | 4.8 [4.1-5.4]    |
| Cholesterol (mg/dL), median (range)              | 168 [ 141-193]   | 177 [143-199]  | 159 [133-179]    |
| Triglycerides (mg/dL), median (range)            | 85 [65-107]      | 92 [69-115]    | 81 [63-107]      |
| Creatinine clearance (mL/min), median (range)    | 113 [94-127]     | 111 [91-132]   | 116 [98-129]     |

The total activity of ADA and the activities of its isoenzymes ADA1 and ADA2 in the blood plasma of T1DM patients and healthy controls are presented in Table 3 for the G, B and combined groups, separately for age groups I and II.

The data in Table 3 show, that both the tADA and ADA2 activities in T1DM patients ( $9.69 \pm 0.81$  and  $6.08 \pm 0.41$  U/L, respectively) were two times higher than in healthy controls ( $4.98 \pm 0.4$  and  $3.0 \pm 0.29$  U/L, respectively),  $p < 0.0001$ . The estimated increase of ADA1 activity was about 1.5 times at values of  $2.78 \pm 0.38$  in patients with T1DM vs  $1.71 \pm 0.35$  in the healthy controls. The difference is statistically significant ( $p < 0.0232$ ), but less pronounced.

The comparison of ADA activity in the sex groups (B and G) and age subgroups (I and II) showed the difference in ADA1 activity between B and G in II subgroup for healthy control subjects. In the B group ADA1 activity was higher ( $2.74 \pm 0.55$ ), than in the G group ( $1.32 \pm 0.36$ ,  $p$  value is 0.0278). This observation might be attributed to the differences of puberty of boys and girls in this age subgroup.



Table 3

*Serum adenosine deaminase activity in patients and healthy volunteers*

| Subjects                        | Number | Adenosine deaminase activity (U/L) |                          |                |
|---------------------------------|--------|------------------------------------|--------------------------|----------------|
| Healthy volunteers              |        | tADA                               | ADA1                     | ADA2           |
| Total (boys and girls)          | 54     | 4.98 ± 0.4                         | 1.71 ± 0.35              | 3.0 ± 0.29     |
| Boys                            | 29     | 5.00 ± 0.44                        | 2.44 ± 0.43              | 2.75 ± 0.35    |
| Children / preadolescents (I)   | 10     | 4.53 ± 0.81                        | 1.64 ± 0.38              | 3.02 ± 0.69    |
| Adolescents / young adults (II) | 19     | 5.24 ± 0.77                        | 2.84 ± 0.61              | 2.40 ± 0.42    |
| Girls                           | 25     | 4.71 ± 0.54                        | 1.53 ± 0.33              | 3.36 ± 0.44    |
| Children / preadolescents       | 12     | 4.8 ± 0.79                         | 1.53 ± 0.54              | 3.41 ± 0.63    |
| Adolescents / young adults      | 13     | 4.62 ± 0.77                        | 1.32 ± 0.36              | 3.36 ± 0.62    |
| T1DM patients                   |        |                                    |                          |                |
| Total (boys and girls)          | 59     | 9.69 ± 0.81***                     | 2.78 ± 0.38*             | 6.08 ± 0.41*** |
| Boys                            | 32     | 10.0 ± 1.04***                     | 3.60 ± 0.59 <sup>#</sup> | 5.85 ± 0.81*** |
| Children / preadolescents       | 10     | 10.0 ± 1.5***                      | 3.82 ± 0.74*             | 6.13 ± 1.19*** |
| Adolescents / young adults      | 22     | 9.00 ± 1.54***                     | 3.43 ± 0.90 <sup>#</sup> | 6.1 ± 0.56***  |
| Girls                           | 27     | 9.47 ± 0.66***                     | 2.36 ± 0.25*             | 6.85 ± 0.72*** |
| Children / preadolescents       | 15     | 9.47 ± 0.94***                     | 2.08 ± 0.31 <sup>#</sup> | 7.18 ± 0.80*** |
| Adolescents / young adults      | 12     | 8.77 ± 1.03***                     | 2.75 ± 0.4*              | 5.89 ± 0.81*** |

Data are presented as *mean ± SEM* and \*\*\**p* < 0.0001, \**p* < 0.05, <sup>#</sup>*p* > 0.05 - between control and patients with T1DM groups.

We did not observe regular differences of the tADA and ADA2 activity levels between sex and age groups as well as between groups of T1DM patients divided by the duration of the disease and treatment with insulin; as well as between T1DM patients with and without ketoacidosis (data not shown).

Lee and colleagues [27] and Gao and colleagues [19] reported strong correlation between tADA and ADA2 activities in the serum of healthy individuals and patients with immune-mediated diseases (including rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, myasthenia gravis and autoimmune liver diseases). We also presented correlations between tADA and ADA2 activities in the plasma of T1DM patients and healthy controls. Total ADA highly correlated with ADA2 in healthy individuals (Fig. 1A; *r* = 0.7388, *p* < 0.0001). Correlation coefficient between tADA and ADA2 in patients with T1DM (Fig. 1B; *r* = 0.8776, *p* < 0.0001) was higher than in healthy children, which coincides with data of cited authors.

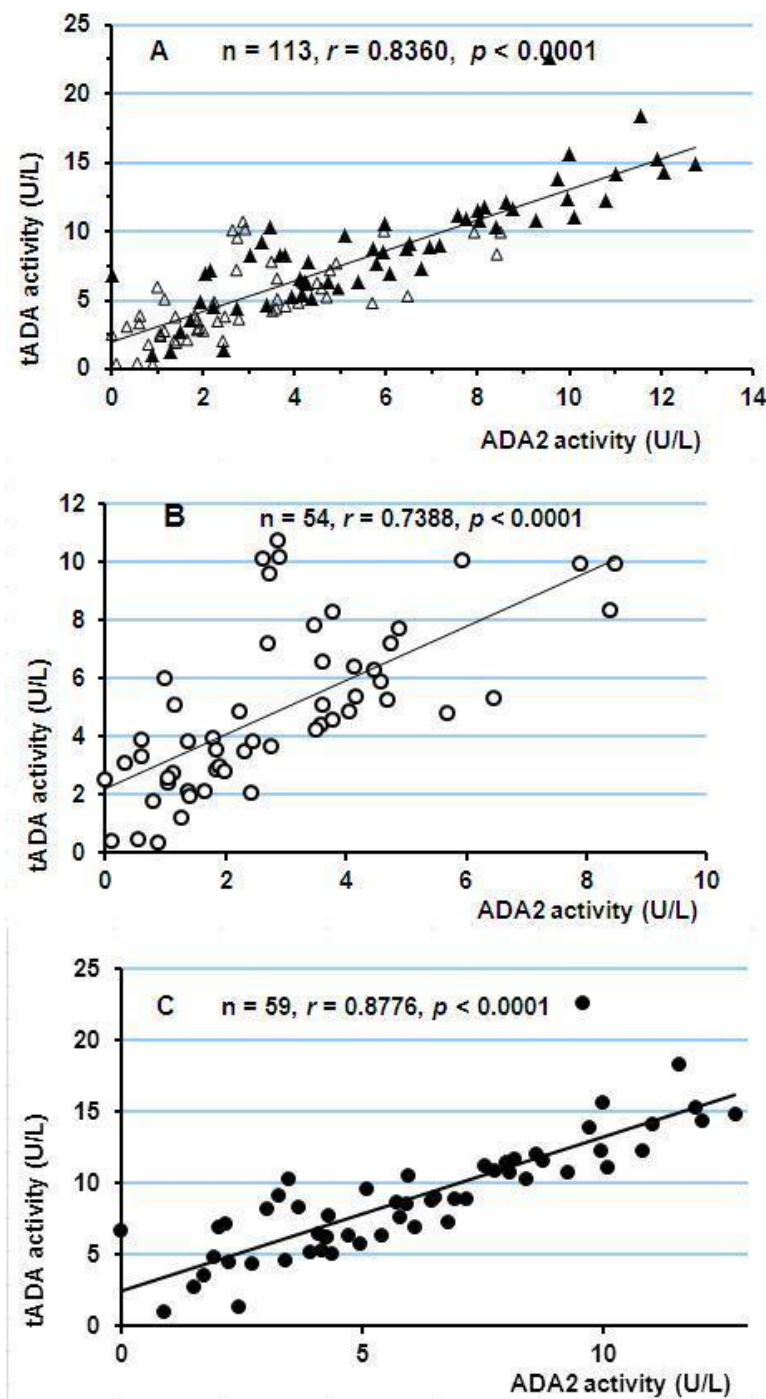


Fig. 1. Correlation between plasma tADA and ADA2 activity.  
 A – in all 113 individuals ( $\Delta$  – healthy controls,  $\blacktriangle$  – T1DM patients); B – in 54 healthy controls, C – in 59 T1DM patients.  $r$  – Spearman's correlation coefficient.

In our studies, we did not find elevation of the ADA activity in blood plasma of children compared to adults; the data presented in our previous publications [4, 5]. Nevertheless, the other group of authors reported much higher level of ADA isoforms in children in comparison with this parameter in adults [27].

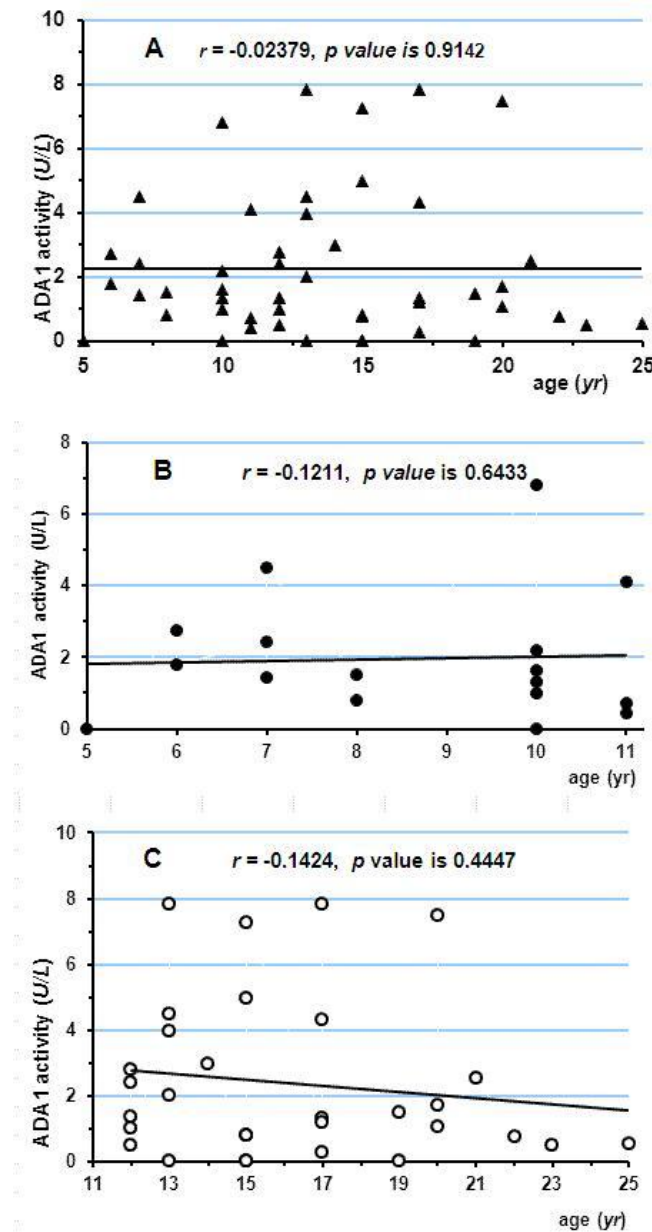


Fig. 2. The correlations of ADA1 activity and age of healthy controls: A – all participants, B – group I (<11 years) and C – group II (>11 years).

Fig. 2 represents correlations between the ADA1 isoform activity and age of participants in the healthy control group.

Calculated data did not reveal any difference in ADA1 and ADA2 activities between age groups of children.

The Spearman correlation between the plasma ADA activity in T1DM patients and the level of glycated hemoglobin shown in Fig. 3.

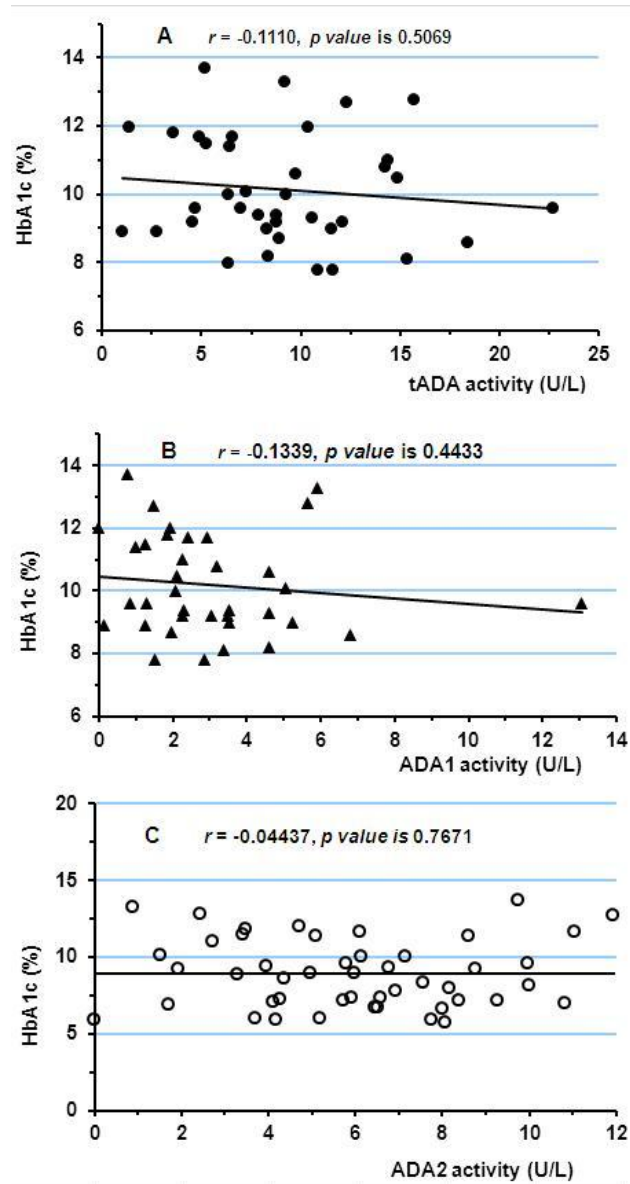


Fig. 3. The correlations of ADA activity (tADA, ADA1, ADA2) and HbA1c in blood plasma, of patients with T1DM

There was no correlation between the levels of ADA activities and of glycated hemoglobin in the blood plasma of patients depending of compensation, Fig. 3.

Fig. 4. represents the experimental points of tADA activity in plasma of T1DM patients and healthy controls.

Based on the data obtained, it can be assumed that the threshold of tADA activity in plasma for patients with T1DM is about 5 U/L.

Autoimmune diseases characterized by the abnormal immune response against self-tissue, which caused by the failure of immune homeostasis nature. The role of ADA1 in the cellular immunity was first identified in patients with severe combined immune- deficiency [22]. The pathogenesis of ADA2 deficiency includes lymphoproliferation, cytopenia, and variable degrees of immunodeficiency, and still is poorly understood [29]. The high activity of ADA was considered to be a reflection of immunological disturbance observed in such severe diseases, as tuberculosis [4-5,35], infectious mononucleosis and other diseases [18].

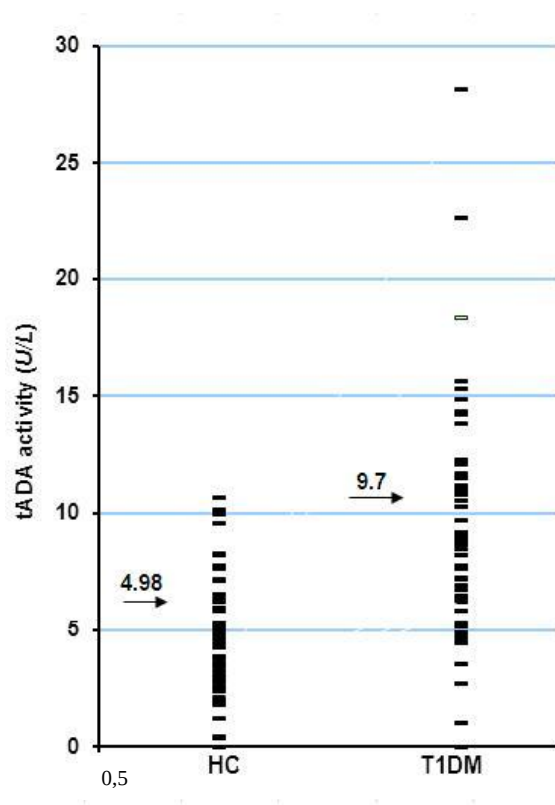


Fig. 4. Total ADA activity in blood plasma of patients with T1DM and healthy controls. Arrows show the mean values of tADA activity.

Elevated ADA activity has been reported in T2DM, and it correlated with glycemic control in T2DM patients. It was shown that Hb1Ac is increased in T2DM patients depending on the duration of the disease, and a positive correlation between the levels of HbA1c and ADA2 activity was observed [23, 25].

Our study aimed to evaluate the plasma level of ADA activity in the T1DM pathogenesis in young patients living in Armenia. Our results have shown that ADA activity increased in T1DM patients compared to healthy controls (Table 3). This increase occurred mainly due to elevation of ADA2 activity. The tADA and ADA2 activity increased significantly for almost two times in the T1DM cases ( $p < 0.0001$ ). ADA1 was also elevated, nearly by 1.5 times ( $p < 0.0232$ ), but less pronounced.

However, contrary to the reported in the literature data on T2DM, we did not observe a positive correlation between the increasing activity of ADA and the level of glycated hemoglobin in type 1 diabetic young patients (Fig 3).

Interestingly, in the nonobese T2DM patients, characterized by low inflammation, the serum ADA was higher, having strong positive correlation with fasting plasma glucose, but not with HbA1c levels [24]. On the contrary, it has been shown that in adolescent T1DM patients correct glycemic control improved with the duration of diabetes [14].

The increase of ADA activity observed was mainly due to elevation of the ADA2 isoenzyme activity. The elevated ADA2 but not ADA1 activity decreased following blood glucose control in the majority of poorly controlled T2DM patients [11].

Diabetes mellitus often accompanied with complications of vision, and it alters the expression of the activity of adenosine metabolizing enzymes in the retina. The increased expression of ADA2 but not of ADA1 isoenzyme, had been observed in the retina of diabetic patients [15]. In children and adolescents with T1DM, the development of diabetic retinopathy depends on compensation and occurs several times more often in children with poor compensation. At HbA1c  $>7.5\%$  the incidence of diabetic retinopathy significantly increases. This indicator is critical for the development of diabetic retinopathy in children and adolescents with T1 diabetes [1].

It was shown that activated monocytes/macrophages and dendritic cells (DC) at sites of inflammation and in the microenvironment of tumor are thought to be the major source of ADA2 in plasma and pleural fluids [16]. Last years, evidence has accumulated indicating the active participation of DC in the pathology of autoimmune diseases, including diabetes [31, 30]. DCs are

specialized, potent antigen-presenting cells being key regulators of both innate and adaptive immune responses, effectors and tolerance. They have a key role in all stages of the autoimmune diabetes development: in the activation of T cells and maintaining the immune tolerance. It was shown on animal model that tolerogenic DCs are explored as promising players in the T1DM therapy. Up-regulation of ADA expression in DC obtained on mice model is accompanied by robust and spontaneous activation of DC, which suggests that ADA promotes DC activation by removing the suppressive effect of adenosine and thus contributing to the onset of autoimmune T cell dysregulation [20,36]. It was shown that monocytes, differentiating into DC and macrophages, secrete ADA2 into the culture medium, and the level of ADA2 secretion by monocytes differentiating into DC was higher than of monocytes differentiating into macrophages. It was suggested that only ADA2 isoenzyme of ADA is secreted by activated DC [33].

Interestingly, the very high doses of adenosine, achievable only in the presence of inhibitors of ADA, are toxic to murine chondrocytes and induce chondrocyte apoptosis [28]. The affinities of ADA1 and ADA2 isoenzymes for substrate, adenosine, differed strongly ( $K_m$  for ADA2 100 times higher than  $K_m$  for ADA1), and ADA2 is adapted to maintain the high, but controlled levels of adenosine in pathologic conditions, in ADA1 activity absence. This suggests a regulatory role for ADA2 in inflammation and a potential of ADA2 as a diagnostic biomarker for inflammatory diseases. The significance and specific role of ADA2 isoenzyme needs to be explored in further studies. Although the mechanisms involved in this phenomenon are yet unclear, measurement of serum ADA activity is important for better understanding of the clinical aspects of DM. Thus, adenosine regulation may be a potential approach of intervention in T1DM.

### **Conclusions**

The results demonstrated significant differences between ADA activity levels in the blood plasma of T1DM patients and healthy controls. This increase was mainly due to a twofold increase in the activity of the ADA2 isoenzyme.

We determined the normative range of peripheral blood plasma ADA2 activity in healthy young volunteers and proved the alteration in activity of ADA enzyme implication in T1DM pathogenesis. The measurement of plasma ADA activity is important for understanding the clinical aspects of T1DM and

may be useful in predicting the glycemic and immunological status of patients with T1DM.

Our study revealed also the sex- and puberty-associated differences in ADA1 activity in adolescents/young adults group of healthy individuals, which may be associated with changes during puberty in children.

### **Competing Interests**

None declared.

### **Acknowledgments**

The authors gratefully acknowledge the cooperation of all the people included in the study.

*Accepted 05.02.21*

## **Изменения в активности изоформ аденозиндезаминазы в плазме крови у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа**

**Е. Г. Саркисова, Э. Ю. Саркисян, Ш. С. Акопян, А. М. Мелконян,  
Е. М. Агаджанова**

В данной работе мы исследовали общую активность аденозиндезаминазы (tADA) и ее изоформ (ADA1 и ADA2) в плазме крови молодых пациентов разного возраста с сахарным диабетом 1 типа, включая детей и подростков. Мы установили нормальный диапазон активности ADA в плазме периферической крови в контрольной группе и подчеркнули различия в активности изоформы ADA1 у подростков: в группе мальчиков активность ADA1 была выше, чем в группе девочек, вероятно, из-за различий в половом созревании у мальчиков и девочек одного возраста. В плазме периферической крови пациентов с сахарным диабетом 1 типа общая активность аденозиндезаминазы tADA ( $9,69 \pm 0,81$  U/L) и активность изоформы ADA2 ( $6,08 \pm 0,41$  U/L) были в два раза выше, чем у здоровых лиц контрольной группы ( $4,98 \pm 0,4$  и  $3,0 \pm 0,29$  U/L, tADA и ADA2 соответственно;  $p < 0,0001$ ). Увеличение активности изоформы ADA1 у пациентов с сахарным диабетом 1 типа ( $2,8 \pm 0,3$  U/L), по сравнению со здоровыми контрольными субъектами ( $2,09 \pm 0,27$  U/L), также было статистически значимым, но менее выраженным ( $p < 0,027$ ). В заключение отметим, что изменения активности изоферментов ADA свидетельствуют об их значении в патогенезе сахарного диабета 1 типа и важной роли в формировании иммунологического статуса больных детей и подростков.



**Ադենոզինդեամինազի իզոմերների ակտիվության  
փոփոխությունները 1-ին տիպի շաքարային դիաբետով  
երիտասարդ պացիենտների արյան պլազմայում**

**Է.Գ. Սարգիսովա, Է.Յու. Սարգիսյան, Շ.Ս. Հակոբյան, Ա.Մ. Մելքոնյան,  
Ե.Ս. Ադաջանովա**

Այս աշխատանքում մենք ուսումնասիրել ենք ընդհանուր ադենոզինդեամինազի (tADA) և դրա իզոմերների (ADA1 և ADA2) ակտիվությունը 1-ին տիպի շաքարային դիաբետով տարբեր տարիքի հայ երիտասարդ հիվանդների արյան պլազմայում, ներառյալ երեխաներն ու դեռահասները: Տվյալներից դուրս է բերվել ստուգիչ խմբի ծայրամասային արյան պլազմայում ADA-ի ակտիվության բնականոն տիրույթը: Ցույց են տրվել դեռահասների մոտ ADA1 իզոմերի ակտիվության տարբերությունները տղաների խմբում ADA1-ի ակտիվությունն ավելի բարձր էր, քան աղջիկների խմբում, հավանաբար միևնույն տարիքի տղաների և աղջիկների սեռական հասունացման տարբերությունների պատճառով:

1-ին տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների ծայրամասային արյան պլազմայում ADA-ի ընդհանուր ակտիվությունը՝ tADA ( $9.69 \pm 0.81$  U/L) և ADA2 իզոմերի ակտիվությունը ( $6.08 \pm 0.41$  U/L) կրկնակի բարձր էին, քան առողջ ստուգիչ խմբում (tADA և ADA2, համապատասխանաբար՝  $4.98 \pm 0.4$  և  $3.0 \pm 0.29$  U/L,  $p < 0.0001$ ): ADA1 իզոմերի ակտիվության աճը 1-ին տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների մոտ ( $2.8 \pm 0.3$  U/L), համեմատած առողջ ստուգիչ անհատների հետ ( $2.09 \pm 0.27$  U/L), նույնպես վիճակագրորեն նշանակալի էր, բայց քիչ արտահայտված ( $p < 0.027$ ):

Այսպիսով, ADA ֆերմենտի իզոմերների ակտիվության փոփոխությունները ցույց են տալիս դրանց կարևոր նշանակությունը 1-ին տիպի շաքարային դիաբետի պաթոգենեզում և դերը հիվանդ երեխաների ու դեռահասների իմունաբանական կարգավիճակի ձևավորման գործում:

## References

1. Alexandrova V.K., Milen'kaya T.M. The specificity of diabetic retinopathy in children and adolescents. Diabetes Mellitus 2005, 1: 20-25, [Published in Russian].
2. Andersson O. Role of adenosine signalling and metabolism in  $\beta$ -cell regeneration. Exp. Cell Res., 2014, 321(1): 3-10.
3. Andreasyan N.A., Hayrapetyan H.L., Sargisova Y.G. and Mardanyan S.S. ADA2 isoform of adenosine deaminase from pleural fluid. FEBS Lett, 2005, 579: 643-647.

4. *Andreasyan N.A., Hairapetian H.L., Sargisova Y.G., Mardanyan S.S., Badalyan L.T., Khanoyan A.S.* Activity of adenosine deaminase and its isoforms in pleural fluid in tuberculous pleuritis. *Med Sci Monit*, 2002, 8(10):CR708-12.
5. *Andreasyan N.A.* The relevancy of using adenosine deaminase and its isoform adenosine deaminase-2 in the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Med J. Arm*, 2002, 3:16-21 [Published in Russian].
6. *Antonoli L., Blandizzi C., Csóka B., Pacher P. & Haskó G.* Adenosine signalling in diabetes mellitus—pathophysiology and therapeutic considerations. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015, 11(4): 228–241.
7. Association (ADA), International Standards for Children and Adolescents Diabetes (ISPAD).
8. *Buckley R.H., Schiff R.I., Schiff S.E., Markert M.L., Williams L.W., Harville T.O. et al.* Human Severe Combined Immunodeficiency: Genetic, Phenotypic, and Functional Diversity in One Hundred Eight Infants. *J. Pediatr.*, 1997, 130: 378–387.
9. *Canivell S. & Gomis R.* Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. *Autoimmun. Rev.*, 2014, 13: 403–407.
10. *Cagdas D, Gur Cetinkaya P, Karaatmaca B, Esenboga S, Tan C, Yilmaz T et al.* ADA Deficiency: Evaluation of the Clinical and Laboratory Features and the Outcome. *J. Clin Immunol.*, 2018, 38(4): 484-493.
11. *Chang J, Hoke C, Ettinger B & Penerian G.* Evaluation and interference study of hemoglobin A1c measured by turbidimetric inhibition immunoassay. *Am J. Clin. Pathol.*, 1998, 109: 274.
12. *Chia J.S., McRae J.L., Cowan P.J., Dwyer K.M.* The CD39-adenosinergic axis in the pathogenesis of immune and nonimmune diabetes. *J. Biomed Biotechnol.*, 2012, 2012: 320495. Published online, 2012, Oct 14. doi: 10.1155/2012/320495.
13. *DiMeglio L.A., Evans-Molina C., Oram R.A.* Type 1 diabetes. *Lancet.*, 2018, 391(10138):2449–2462. doi:10.1016/S0140-6736(18)31320-5.
14. *Djonou C., Tankeu A.T., Dehayem M.Y., Tcheutchoua D.N., Mbanya J.C. & Sobngwi E.* Glycemic control and correlates in a group of sub Saharan type 1 diabetes adolescents. *BMC Research Notes*, 2019, 12(1) doi:10.1186/s13104-019-4054-1.1
15. *Elsherbiny N.M. Naime M., Ahmad S., Elsherbini A.M., Mohammad Sh., Fulzele S. et al.* Potential roles of adenosine deaminase 2 in diabetic retinopathy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436: 355–361.
16. *Funda D.P., Palová-Jelínková L., Goliáš J., Kroulíková Z., Fajstová A., Hudcovic T., & Špišek R.* Optimal Tolerogenic Dendritic Cells in Type 1 Diabetes (T1D) Therapy: What Can We Learn From Non-obese Diabetic (NOD) Mouse Models? *Frontiers in Immunology*, 2019, 10. doi:10.3389/fimmu.2019.00967.
17. *Gloria-Bottini F., Saccucci P., Manca-Bitti M.L., Rapini N., Verrotti A., Neri A. et al.* Type 1 diabetes mellitus. Comparison between the association with PTPN22 genotype and the association with ACP1–ADA1 joint genotype. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2014, 106: e7 – e9.
18. *Gao Z.W., Zhao G.H., Zhang Z., Huang J., Li Z.Y., Zhang H.Z., Dong K.* Serum adenosine deaminase activity is increased in systemic lupus erythematosus patients and correlated with disease activity. *Immunol Res*, 2018, 66(2): 299-304.
19. *Gao Z-W., Wang X., Lin .F, Dong K.* Total adenosine deaminase highly correlated with adenosine deaminase 2 activity in serum. *Ann Rheum Dis*. 2020-217007. Epub ahead of print: doi:10.1136/annrheumdis-2020-217007.
20. *Ghaemi Oskouie F., Shameli A., Yang A., Desrosiers M.D., Mucsi A.D., Blackburn M.R. et al.* High levels of adenosine deaminase on dendritic cells promote autoreactive T cell activation and diabetes in nonobese diabetic mice. *J. Immunol* 2011; 186: 6798–6806. doi: 10.4049/jimmunol.1004222. Epub, 2011, May 18.
21. *Haskó G., Antonoli L., Cronstein BN.* Adenosine metabolism, immunity and joint health. *Biochem Pharmacol*, 2018, 151: 307–313.
22. *Hershfield M.S.* New insights into adenosine-receptor-mediated immuno suppression and the role of adenosine in causing the immunodeficiency associated with adenosine deaminase deficiency. *Eur. J. Immunol*, 2005, 35: 25–30.

- 
23. Hoshino T., Yamada K., Masuoka K., Tsuboi I., Itoh K., Nonaka K. *et al.* Elevated adenosine deaminase activity in the serum of patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 1994, 25(2): 97–102.
  24. Khemka V.K., Bagchi D., Ghosh A., Sen O., Bir A., Chakrabarti S. *et al.* Raised serum adenosine deaminase level in nonobese Type 2 Diabetes Mellitus. *The Scientific World Journal* 2013; Article ID 404320:1–5. Published online, 2013 Dec 25. doi: 10.1155/2013/404320.
  25. Larijani B., Heshmat R., Ebrahimi-Rad M., Khatami S., Valadbeigi S. & Saghiri R. Diagnostic Value of Adenosine Deaminase and Its Isoforms in Type II Diabetes Mellitus. *Enzyme Research*, 2016, 1–6.
  26. Leatherbarrow R. J. GraFit Version 5, Erithacus Software Ltd, Horley, UK., 2001.
  27. Lee P.Y., Schulert G.S., Canna S.W., Huang Y., Sundel J., Li Y. *et al.* Adenosine deaminase 2 as a biomarker of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum. Dis*, 2019, 79(2): 225–231. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216030.
  28. Mistry D. Chambers M.G. and Mason R.M. The role of adenosine in chondrocyte death in murine osteoarthritis and in a murine chondrocyte cell line Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society, 2006, 14: 486-495.
  29. Moens L, Hershfield M, Arts K, Aksentijevich I & Meyts I. Human adenosine deaminase 2 deficiency: A multi-faceted inborn error of immunity. *Immunological Reviews*, 2018, 287(1): 62–72.
  30. Morel P.A. Dendritic cells subsets in type I diabetes: friend or foe? *Front. Immunol*, 2013, 4, 415.
  31. Mukherjee G., Dilenzo T.P. The immunotherapeutic potential of dendritic cells in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*, 2010, 161:197–207.
  32. Perez-Rodriguez E. and Jimenez Castro D. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med*, 2000, 6: 259–266.
  33. Ungerer J. P., Oosthuizen H.M., Bissbort S.H., Vermaak W.J. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application. *Clin Chem*, 1992; 38: 1322–1326.
  34. Wallberg M. & Cooke A. Immune mechanisms in type 1 diabetes. *Trends Immunol.*, 2013, 34: 583–591.
  35. World Medical Association, Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (59th WMA General Assembly, Seoul), October, 2008.
  36. Zavialov A.V., Gracia E., Glaichenhaus N., Franco R., Zavialov A.V., Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. *J. Leukoc Biol*, 2010, 88:279-290.

УДК 612/902. 622. 3147

## **Активность водорастворимых катионных порфиринов и их комплексов с церулоплазмином для фотодинамической терапии опухолей *in vitro* и *in vivo***

**А. А. Закоян<sup>1</sup>, Л. В. Мкртчян<sup>1,2</sup>, Н. С. Бабаян<sup>2</sup>,  
Ф. Г. Арсенян<sup>3</sup>, М. Г. Паронян<sup>4</sup>, Т. Е. Сеферян<sup>1</sup>,  
Г. В. Гюльханданян<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>*Институт молекулярной биологии НАН РА*

<sup>3</sup>*Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна  
Научно-технологического центра органической и фармацевтической  
химии НАН РА*

<sup>4</sup>*Научно-производственный центр “Армбиотехнология” НАН РА*

**Ключевые слова:** фотосенсибилизаторы, катионные порфирины, церулоплазмин, противоопухолевая активность, цитотоксическая активность, фотодинамическая активность

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из перспективных методов лечения онкологических заболеваний. ФДТ осуществляется при наличии 3 основных факторов: фотосенсибилизатора (ФС), света и кислорода [4]. При введении пациенту ФС может пассивно или активно накапливаться в очаге опухоли и возбуждаться при воздействии света определенной длины волны с образованием активных форм кислорода (АКФ), разрушающих опухоль [11]. Для полной деструкции опухоли и обеспечения эффективности ФДТ требуются высокие уровни генерации АКФ, что сильно зависит от накопления и концентрации ФС в раковых клетках [13]. Идеальный ФС должен обладать химической стабильностью и фотостабильностью, растворимостью в воде, генерировать триплетные состояния, вызывающие флуоресценцию, а также высокой способностью генерации квантового выхода синглетного кислорода  $^1\text{O}_2$  ( $\phi_\Delta$ ). Важно также, чтобы ФС имел высокий молярный коэффициент поглощения ( $\epsilon$ ) в области проникновения света в ткани (красного света) на длинах волн 600–850 нм [17]. Порфирины и металлопорфирины обладают специфическими фотохимическими, фотофизическими и фотоокислительными свойствами, которые регулируются посредством структурных модификаций. Необходимые фотофизические свойства, такие как длина волны

излучения и поглощения в красной области, высокий квантовый выход синглетного кислорода и низкая токсичность *in vivo*, обеспечили их широкое применение в ФДТ опухолей [9]. Ранее нами была исследована цитотоксическая (темновая) и фотодинамическая (световая) противоопухолевая активность большого ряда водорастворимых катионных порфиринов, синтезированных в Армении [8]. Основными переносчиками фотосенсибилизаторов (в том числе и порфиринов) являются белки крови: липопротейны, сывороточный альбумин, гемоглобин [3, 10, 14], трансферрин [5], а также церулоплазмин [6]. Нами были получены комплексы водорастворимых ФС с медьсодержащим гликопротеином крови – церулоплазмином (ЦП) и были исследованы спектральные и флуоресцентные характеристики комплексообразования ФС с ЦП, десорбция ФС при изменении физиологических условий среды (рН и солевой состав среды) [7]. Также было исследовано воздействие света с различной экспозицией (0 – 60 минут) на оптическое поглощение ФС и их комплексов с ЦП [2].

Целью настоящей работы являлось определение эффективных доз водорастворимых катионных порфиринов и их комплексов с ЦП для их противоопухолевой активности в режимах цитотоксического (темнового) и фотодинамического (светового) действия. Эффективность фотосенсибилизаторов, а также полученных комплексов [ЦП+ФС] была изучена на культуре клеток *in vitro* и на животных с перевитой опухолью *in vivo*.

## Материал и методы

### *Водорастворимые катионные порфирины и их комплексы с ЦП.*

В качестве ФС в работе были использованы катионные порфирины и металлопорфирины, синтезированные в Армении (Arm) и Великобритании (UK) в соответствии с методиками работ [12, 15] и предоставленные авторам для экспериментов. ФС были растворены в дистиллированной воде при комнатной температуре. ЦП и комплексы [ЦП + ФС] были получены по методу, ранее описанному в работе [2]. ЦП с индексом чистоты  $I = A_{260} / A_{610} < 20$  в 0,05 М фосфатном буфере, рН 7,35, был выделен из сыворотки крови человека. Комплексы [ЦП+порфирины] были исследованы спектрально (абсорбционная УФ-ВИД спектроскопия). Получены следующие молярные соотношения катионных металлопорфиринов к ЦП: Zn-TBut3PyP (Arm) : ЦП=0,86; Zn-TBut4PyP (Arm) : ЦП=0,46; Zn-TOEt3PyP (Arm) : ЦП=1,73; Zn-TOEt4PyP (Arm) : ЦП = 0,69.

**Клеточные линии.** В работе использовали линии клеток HeLa (карцинома шейки матки) и HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома). Клетки высевали с плотностью  $0,2-0,25 \times 10^6$  клеток/мл в 96-луночные микропланшеты (Greiner, Германия, по 125 мкл на лунку) в полной питательной среде DMEM (Sigma-Aldrich, Германия; для клеточных линий HeLa и

НерG2) или среде RPMI-1640 (Sigma- Aldrich, Германия; для линии клеток НерG2) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (HyClone, Великобритания), а также 2 мМ L-глутамин (Sigma-Aldrich, Германия), пенициллина 100 МЕ/мл (Sigma-Aldrich, Германия) и 100 мкг/мл стрептомицина (Sigma-Aldrich, Германия) и инкубировали при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> в темноте в течение 48 ч.

**Оценка *in vitro* цитотоксической (темновой) и фотодинамической (световой) активности порфиринов и их комплексов с церулоплазмином человека.** Определение активности порфиринов и их комплексов с ЦП проводили в микропланшетах с 96 лунками объемом 0,2 мл (Greiner, Германия). Для определения цитотоксической (темновой) активности в лунки добавляли по 12,5 мкл раствора порфирина либо комплексов [ЦП + ФС] и инкубировали с клетками при 37°C в темноте. Для определения фотодинамической (световой) активности через 1 час после добавления растворов порфиринов либо комплексов [ЦП + ФС] микропланшет облучали вольфрамовой лампой мощностью 50 Вт (30 мВт/см<sup>2</sup>) в течение 30 мин. После дальнейшей инкубации в течение 24 часов жизнеспособность клеток оценивали с использованием колориметрического анализа с красителем 3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия бромида (МТТ, Sigma-Aldrich, Германия) [16]. Раствор образца в лунках сливали и в каждую лунку добавляли 50 мкл МТТ (конечная концентрация 0,5 мг/мл). Планшеты осторожно встряхивали и инкубировали в течение 4 часов при 37°C. Супернатант удаляли, в каждую лунку добавляли по 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО, Sigma-Aldrich, Германия) и планшеты осторожно встряхивали для растворения образовавшегося формазана. Результаты оценивали спектрофотометрически с помощью считывателя микропланшетов для ELISA HiPo MPP-96 (Biosan, Великобритания) при длине волны 620 нм. Выживаемость клеток рассчитывали по формуле: OD экспериментальной группы × 100%/OD контрольной (OD – оптическая плотность клеток). Всего было проведено три независимых эксперимента, каждый из которых включал в себя не менее трех повторов для каждой экспериментальной точки.

**Оценка *in vivo* цитотоксической (темновой) и фотодинамической (световой) противоопухолевой активности порфиринов.** Оценка *in vivo* противоопухолевой активности порфиринов была проведена на модели солидной опухоли саркомы C-180 (Crocker's sarcoma). Для каждой экспериментальной группы использовали 8-10 животных. Самцам белых беспородных мышей в возрасте 6-7 недель, средняя масса от 20 до 25 г, прививали солидную опухоль саркомы C-180 в подмышечную впадину [1]. Шерстный покров животных предварительно депилировали. Выживаемость животных наблюдали в течение 8 дней. Контрольная группа животных оставалась интактной. Для определения цитотоксической (темновой) активности исследуемых препаратов мышам, содержащимся в

условиях темноты, на третьи сутки после приживления опухоли внутрибрюшинно ежедневно вводили раствор ФС (0,3 мг/0,5мл) в течение следующих 3 суток. Контрольные животные получали эквивалентный объем физиологического раствора. Для определения фотодинамической (световой) токсичности исследуемых препаратов, на следующий день после введения последней дозы препарата, опухоль облучали вольфрамовой лампой [50 Вт (30 мВт/см<sup>2</sup>), 20 мин]. Мышей забивали на 8-й день (после приживления опухоли) и определяли массу опухоли по сравнению с контролем. Противоопухолевую активность определяли как торможение роста опухоли (ТРО):  $[ТРО, \%] = [(контроль\ ТРО - экспериментальная\ группа\ ТРО) / контроль\ ТРО] \times 100\%$ .

**Этическая экспертиза.** Биологические эксперименты проводились в полном соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, одобренных комитетом по биомедицинской этике при Институте биохимии им. Г.Х. Бунятына. Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, Страсбург, № 123, 18.03.1986.

**Статистический анализ** проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism v.5.0 (GraphPad, США). Для сравнения групп применяли U-критерий Манна-Уитни, различия принимали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

**А. Цитотоксическая (темновая) активность порфирина *TOEt4PyP* (UK) для линии клеток *HeLa* и *HepG2 in vitro*.** Проведена оценка цитотоксической (темновой) активности ФС *TOEt4PyP* (UK) в отношении линий клеток *HeLa* и *HepG2*. На рис. 1 показано, что содержание *TOEt4PyP* (UK) в среде клеток в темновых условиях при различных концентрациях до 100 мкг/мл через 24 ч приводило к снижению жизнеспособности линии клеток *HepG2* на  $10,7 \pm 0,54\%$  относительно контроля (светлые столбики 1, 10, 20, 100 мкг/мл), в то время как для линии клеток *HeLa* наибольшее снижение выживаемости составило  $50,9 \pm 2,55\%$  (темный столбик 100 мкг/мл).

**Б. Цитотоксическая (темновая) и фотодинамическая (световая) активность ЦП человека и его комплексов с порфиринами для линии клеток *HeLa in vitro*.** Были оценены цитотоксическая (темновая) и фотодинамическая (световая) активность ЦП человека и его комплексов с синтезированными в Армении металлопорфинами *Zn-TBut3PyP*, *Zn-TBut4PyP*, *Zn-TOEt3PyP*, *Zn-TOEt4PyP* [ЦП + ФС] для линии клеток *HeLa*.

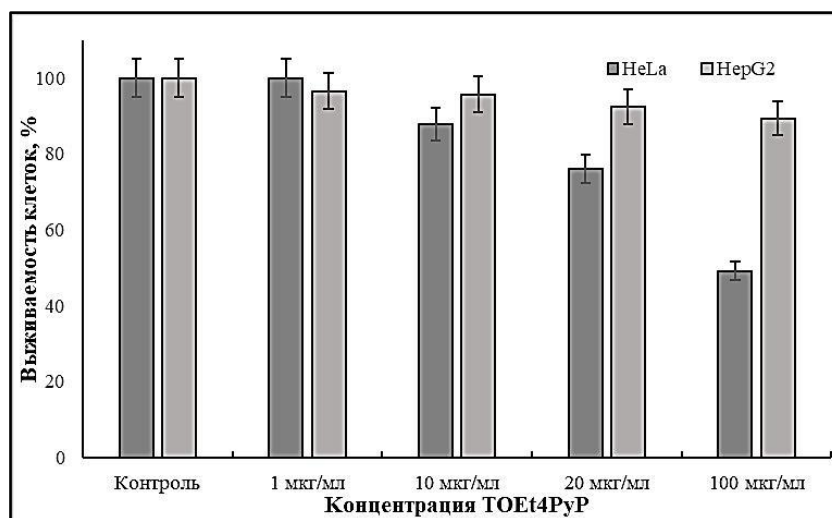


Рис. 1. Выживаемость клеток линий HeLa и HepG2 в темновых условиях при воздействии различными концентрациями порфирина TOEt4PyP (UK). На гистограмме приведены средние значения  $\pm$  SD трех независимых экспериментов;  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Отметим, что во всех комплексах [ЦП + ФС] концентрация ФС не превышала 10 мкг/мл. На рис. 2 показано, что в среде, содержащей комплекс [CP+Zn-TBut4PyP (Arm)], облучение вольфрамовой лампой 30 мин приводило к наибольшему снижению жизнеспособности линии клеток HeLa относительно контроля (светлый столбик [CP+Zn-TBut4PyP (Arm)]), тогда как облучение клеточной среды, не содержащей ФС, не влияло на

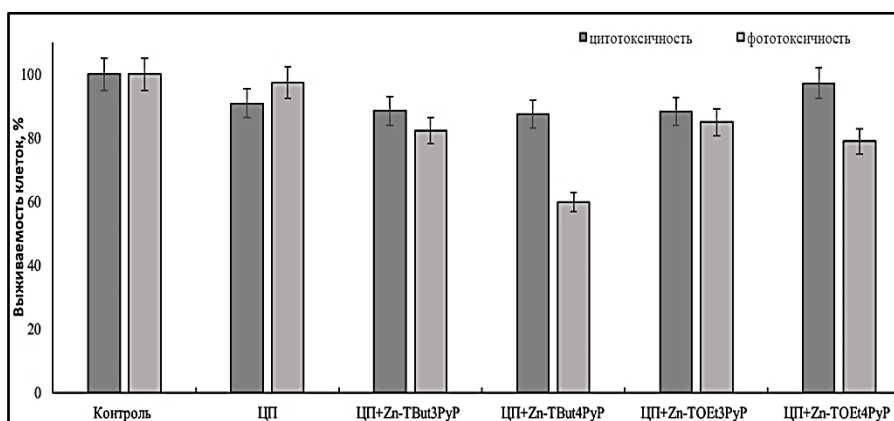


Рис. 2. Цитотоксическая (темновая) и фотодинамическая (световая) активность комплексов порфиринов с ЦП человека [ЦП + ФС] для линии клеток HeLa. На гистограмме приведены средние значения  $\pm$  SD трех независимых экспериментов;  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой



выживаемость клеток (светлый столбик [контроль]). Наличие ЦП в среде клеток в концентрации 1,39 мг/мл без облучения вольфрамовой лампой приводило к снижению выживаемости клеток на  $9,1 \pm 0,46\%$  относительно контроля (темный столбик [ЦП]), а при облучении вольфрамовой лампой приводило к снижению выживаемости клеток на  $2,7 \pm 0,14\%$  относительно контроля (светлый столбик [ЦП]).

**В. Цитотоксическая и фотодинамическая активность порфиринов *in vivo*.** Оценены цитотоксическая (темновая) и фотодинамическая (световая) активность ФС  $\text{TOEt4PyP}$  и его цинксодержащего металлопорфирина ( $\text{Zn-TOEt4PyP}$ ) в условиях *in vivo* на модели солидной опухоли саркомы C-180. Результаты представлены на рис. 3. Показано, что при внутрибрюшинном введении ФС  $\text{TOEt4PyP}$  (UK) и  $\text{Zn-TOEt4PyP}$  (UK) с концентрацией 45 мг/кг торможение роста опухоли (ТРО) составило соответственно  $35 \pm 1,8\%$  и  $8 \pm 0,4\%$  (темные столбики  $\text{TOEt4PyP}$  (UK) и  $\text{Zn-TOEt4PyP}$  (UK) относительно контроля). У животных, получивших физиологический раствор при облучении 20 мин, ТРО не происходило (0 %). ФДТ с использованием ФС  $\text{TOEt4PyP}$  (UK) и  $\text{Zn-TOEt4PyP}$  (UK) приводила к уменьшению объема опухоли по сравнению с контрольной группой, при этом ТРО составило соответственно  $50 \pm 2,5\%$  и  $38,5 \pm 1,9\%$  (светлые столбики  $\text{TOEt4PyP}$  (UK) и  $\text{Zn-TOEt4PyP}$  (UK) относительно контроля).

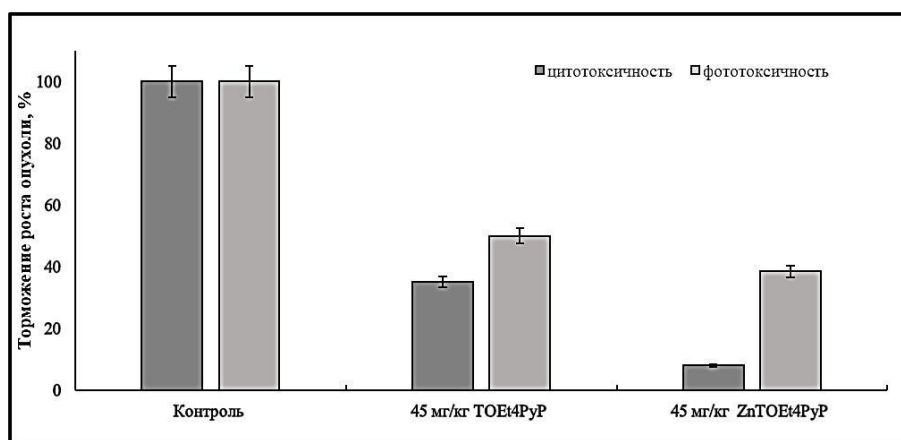


Рис. 3. Цитотоксическая (темновая) и фотодинамическая (световая) активность порфиринов  $\text{TOEt4PyP}$  (UK) и  $\text{Zn-TOEt4PyP}$  (UK) на мышинной модели солидной опухоли саркомы C-180 (Crocker's sarcoma). Гистограмма торможения роста опухоли в течение 8 дней.

На гистограмме приведены средние значения  $\pm$  SD трех независимых экспериментов;  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

## Выводы

- Содержание порфирина TOEt4PyP (UK) в концентрации 100 мкг/мл в среде культуры клеток в темновых условиях через 24 ч вызывало снижение жизнеспособности клеточной линии HepG2 относительно контроля на  $10,7 \pm 0,54\%$ , в то время как для линии клеток HeLa снижение выживаемости составило  $50,9 \pm 2,55\%$ .
- Из всех исследованных комплексов [ЦП + ФС] к наибольшему снижению выживаемости линии клеток HeLa (на  $40,23 \pm 2\%$ ) приводит комплекс [ЦП+Zn-TBut4PyP (Arm)] с концентрацией 4,49 мкг/мл.

Эффективность фототоксичной (световой) дозы порфиринов TOEt4PyP (UK) и Zn-TOEt4PyP (UK) на мышинной модели солидной опухоли саркомы C-180 (Croker's sarcoma) *in vivo* составила 45 мкг/мл.

Поступила 15.01.21

## Զրալույծ կատիոնային պորֆիրինների և ցերուլոպլազմինի հետ դրանց կոմպլեքսների ակտիվությունները *in vitro* և *in vivo* ֆոտոդինամիկ թերապիայի համար

Ա. Ա. Զաքոյան, Լ. Վ. Մկրտչյան, Ն. Ս. Բաբայան, Ֆ. Հ. Արսենյան,  
Մ. Գ. Պարոնյան, Թ. Ե. Սեֆերյան, Գ. Վ. Գյուլիսանդանյան

Ուսումնասիրվել են ջրալույծ կատիոնային պորֆիրինների և մարդու ցերուլոպլազմինի հետ դրանց կոմպլեքսների ցիտոտոքսիկ և ֆոտոդինամիկ ակտիվությունները *in vitro* և *in vivo* պայմաններում, որոշվել են դրանց արդյունավետ չափաքանակները: Ցույց է տրվել, որ միջավայրում TOEt4PyP (UK)-ի պարունակությունը 100 մկգ/մլ կոնցենտրացիայով տոքսիկ չէ HepG2 բջիջների համար, իսկ HeLa բջիջների կենսունակությունը նվազեցնում է  $50,9 \pm 2,55\%$ -ով: Մարդու ցերուլոպլազմինի հետ Zn-TBut3PyP (Arm), Zn-TBut4PyP (Arm), Zn-TOEt3PyP (Arm) և Zn-TOEt4PyP (Arm) մետաղապորֆիրինների կոմպլեքսները, որոնցում պորֆիրինների պարունակությունը չի գերազանցել 10 մկգ/մլ-ը, տոքսիկ չեն HeLa բջիջների համար կուլտուրայում: 4,5 մկգ/մլ կոնցենտրացիայով մետաղապորֆիրին Zn-TBut4PyP-ը (Arm) (ֆոտոդինամիկ ազդեցություն) նվազեցրել է HeLa բջիջների կենսունակությունը կուլտուրայում  $40,23 \pm 2\%$ -ով: Մկան C-180 (Croker's sarcoma) պինդ ուռուցքի մոդելի վրա TOEt4PyP (UK) և Zn-TOEt4PyP (UK) պորֆիրինների *in vivo* արդյունավետ ֆոտոտոքսիկ (լույսային) չափաքանակը կազմել է 45 մկգ/մլ:

## Activity of Water-soluble Cationic Porphyrins and Their Complexes with Ceruloplasmin for Photodynamic Therapy of Tumors *in vitro* and *in vivo*

A. A. Zakoyan, L. V. Mkrtchyan, N. S. Babayan, F. H. Arsenyan,  
M. H. Paronyan, T. E. Seferyan, G. V. Gyulkhandanyan

The study presents the cytotoxic and photodynamic activity of water-soluble cationic porphyrins and their complexes with human ceruloplasmin *in vitro* and *in vivo*, as well as determines their effective doses. It was shown that the porphyrin TOEt4PyP (UK) at concentration of 100 µg/ml under dark conditions in 24 h caused a decrease in the viability of the HepG2 cells by  $10,7 \pm 0,54\%$  of control, while for the HeLa cell line the decrease in survival was  $50,9 \pm 2,55\%$ . Complexes of Zn-TBut3PyP (Arm), Zn-TBut4PyP (Arm), Zn-TOEt3PyP (Arm), and Zn-TOEt4PyP (Arm) metalloporphyrins with human ceruloplasmin at porphyrins concentration less than 10 µg/ml were non-toxic for the HeLa cell line. The photodynamic effect of metalloporphyrin Zn-TBut4PyP (Arm) at concentration of 4.5 µg/ml caused a decrease in viability of HeLa cells by  $40,23 \pm 2\%$ . The *in vivo* effective phototoxic (light) dose of porphyrins TOEt4PyP (UK) and Zn-TOEt4PyP (UK) on solid tumor sarcoma C-180 (Crocker's sarcoma) mouse model was 45 µg/ml.

### Литература

1. Софьина З.П., Сыркин А. Б., Голдин А., Кляйн А. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США, М., 1980.
2. Закоян А. А. Влияние света на оптическое поглощение фотосенсибилизаторов и их комплексов с церулоплазмином человека. Мед.наука Армении НАН РА, 2020, т. LX, 3, с. 62-70,.
3. Cohen S. and Margalit R. Binding of porphyrin to human serum albumin. Biochem J. 270, 325-330, 1990.
4. Dougherty T. J., Gomer C. J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbek M., Moan J., Peng Q. Photodynamic Therapy. Natl. Cancer Inst., 90(12), 889-905, 1998.
5. Gyulkhandanyan Anna G., Parkhats M. V., Knyukshto V. N., Lepeshkevich S. V., Dzhangarov B. M., Zakoyan A. A., Gyulkhandanyan Aram G., Sheyranyan M. A., Kevorkian G. A., Gyulkhandanyan G. V. Binding of cationic porphyrins and metalloporphyrins to the human transferrin for photodynamic therapy of tumors. Proc. of SPIE, 10685, 1068504-1 - 1068504-9, (2018). doi: 10.1117/12.2306577.
6. Gyulkhandanyan Anna G., Zakoyan A. A., Gyulkhandanyan Aram G., Parkhats M. V., Dzhangarov B. M., Lazareva E. N., Tuchin V. V., Gyulkhandanyan G.V. Ceruloplasmin - a potential carrier of photosensitizers for photodynamic therapy of tumors. Proc. of SPIE, 11079, 110791T-1 - 110791T-3, 2019, doi: 10.1117/12.2527568.
7. Gyulkhandanyan Aram G., Zakoyan A. A., Mkrtchyan L. V., Gyulkhandanyan Anna G., Parkhats M. V., Dzhangarov B. M., Sheyranyan M. A., Simonyan G. M., Lazareva E. N., Tuchin V. V., Gyulkhandanyan G. V. Binding of ceruloplasmin with cationic porphyrins: pH and salt composition of a medium. Proc. of SPIE, 11363, 1136329-1-1136329-9, 1136329 (2 April 2020, Photonics Europe Digital Forum) 2020, <https://doi.org/10.1117/12.2556021>.

8. *Gyulkhandanyan G. V., Ghambaryan S. S., Amelyan G. V., Ghazaryan R. K., Arsenyan F. H., Gyulkhandanyan A. G.* Investigation of photodynamic activity of water-soluble porphyrins in vitro and in vivo. *Proc. of SPIE*, 6139, 613911-1- 613911-7, 2006.
9. *Imran M., Ramzan M., Qureshi A. K., Azhar Khan M., Tariq M.* Emerging Applications of Porphyrins and Metalloporphyrins in Biomedicine and Diagnostic Magnetic Resonance Imaging. *Biosensors*, 8(4), 95, 2018, doi: 10.3390/bios8040095.
10. *Kessel D.* Porphyrin-lipoprotein association as a factor in porphyrin localization. *Cancer Lett.*, 33, 183-188, 1986.
11. *Kruger C. A., Abrahamse H.* Utilisation of Targeted Nanoparticle Photosensitiser Drug Delivery Systems for the Enhancement of Photodyn. Ther., *Molecules*, 23(10), 2628, 2018.
12. *Madakyan V. N., Kazaryan R. K., Khachatryan M. A., Stepanyan A. S., Kurtikyan T. S., Ordyan M. B.* Synthesis of new water-soluble cationic porphyrins. *Khimiya heterociklicheskich soedinenii (Russia)*, 2, 212-216, 1986.
13. *Mokwena M. G., Kruger C. A., Ivan M., Abrahamse H.* A review of nanoparticle photosensitizer drug delivery uptake systems for photodynamic treatment of lung cancer, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 22, 147–154, 2018.
14. *Sil S., Bose T., Roy D., and Chakraborti A. S.* Protoporphyrin IX-induced structural and functional changes in human red blood cells, haemoglobin and myoglobin. *J. Biosci.*, 29(3), 101-111, 2004.
15. *Tovmasyan A. G., Ghazaryan R. K., Sahakyan L., Gasparyan G., Babayan N., Gyulkhandanyan G. V.* Synthesis and anticancer activity of new water-soluble cationic metalloporphyrins. *European Conferences on Biomedical Optics*, 2007, Munich, Germany, Technical Abstract Summaries, pp.71-72, 2007.
16. *Van de Loosdrecht A. A., Beelen R. H. J., Ossenkoppele G. J., Broekhoven M. G., and M. M. A. C. Langenhuijsen.* A tetrazolium-based colorimetric MTT assay to quantitate human monocyte mediated cytotoxicity against leukemic cells from cell lines and patients with acute myeloid leukemia. *J. Immunol. Methods*, vol. 174 (1-2), pp. 311-320, 1994.
17. *Vázquez-Hernández F., Granada-Ramírez D.A., Arias-Cerón J.S., Rodríguez-Fragoso P., Mendoza-Álvarez J.G., Ramón-Gallegos E., Cruz-Orea A., Luna-Arias J.P.* Use of nanostructured materials in drug delivery. [Nanobiomaterials](#), 503-549, 2018.

УДК 616.858-008.6;611.018.82

**Изменение соотношения возбуждательных и тормозных синаптических процессов в кортиконигральной проекции на модели болезни Паркинсона с протекцией ядом *Naja naja oxiana***

**Л. М. Хачатрян**

*Государственный институт физической культуры и спорта Армении*

*0070, Ереван, ул. А. Манукяна, 11*

*Институт физиологии им.акад. Л.А. Орбели НАН РА*

*0028, Ереван, ул. Бр.Орбели, 22*

**Ключевые слова:** ротеноновая модель болезни Паркинсона, первичная моторная кора мозга (M1), компактный (с) и ретикулярный (г) отделы черной субстанции (SN)

Черная субстанция (*Substantia nigra* – SN) – важная нейрональная структура, осуществляющая регуляцию базальных ганглиев (БГ) через нигростриатный путь. Постеромедиальная область SN *pars compacta* (SNc) связана с дорзальным стриатумом [16]. Антеролатеральная зона SN *pars reticulata* (SNr) – состоит из ГАМКергических нейронов, воспринимающих афференты от стриатума и субталамического ядра. SN, осуществляя регуляцию БГ [7], вовлекается в различные нейробиологические и нейропсихиатрические болезни, в частности болезнь Паркинсона (БП) [4]. Согласно данным, на грызунах SNr – большая выходная инстанция БГ, воспринимающая информацию от мозговой коры через три главных пути, прямой тормозной транстриатный, непрямой возбуждательный транстриатный, который вовлекает паллидум и субталамус и прямой возбуждательный транссубталамический [10]. Недавно доказано существование кортиконигральной проекции у людей. Menke et al. [15], применив вероятностную диффузионную тензорную магнитно-резонансную томографию с целью дифференциации взаимоотношений SNc и SNr с мозговой корой посредством таламуса, показали высочайший профиль связи SNc с префронтальной корой (ПФК). Kwon H.G. and Jang S.H. описали связь SN с различными структурами мозга – мозолистое тело, первичная сенсорная кора, премоторная кора [12]. Одностороннее удаление фронтальной коры сопровождается значительной редукцией глутаминовой кислоты в ипсилатеральной SN, при неизменном содержании ГАМК, что свидетельствует о глутамате в качестве передатчика в кортиконигральном тракте [5,11].

Корковый контроль среднего мозга – один из важных механизмов, которым глутаматергический вход прямо или непрямо может управлять дофаминергическими клетками [20]. Проведена оценка корковых связей SN *in vivo* у человека [3]. Обнаружено, что связи SN с мозговой корой вовлекают ПФК, пре- и постцентральную извилины и верхнюю париетальную долю. Тем самым, подкреплена гипотеза, что SN является не только частью сети подкорковых БГ, но также обладает связью с корой, посредством дополнительного параллельного круга. Представлены трактографические находки наличия кортиконигрального пути у людей, подтверждающие ранее существующую литературу, основанную на исследованиях на животных [3].

Предметом настоящей работы явилось изучение повреждения кортиконигральных связей в результате интоксикации ротеноном с последующим исследованием эффекта змеиного яда среднеазиатской кобры *Naja naja oxiana*. Изучалась импульсная активность нейронов SNc и SNr в условиях активации первичной моторной коры мозга (M1).

### Материал и методы

Проводили электрофизиологические исследования на 32 крысах-самцах линии Альбино (250г.) в трех сериях: интактная (n=11), на модели БП, индуцированной унилатеральным введением ротенона и выдержанных 4 нед. (n=12) и в условиях протекции NOX (n=9). Введение ротенона (12 мкг в 0.5 мл димексида) осуществляли в стереотаксическом аппарате в условиях нембуталового наркоза (40 мг/кг, в/б) в “medial forebrain bundle” по координатам стереотаксического атласа [19] (AP+0,2; L±1,8; DV+8 мм). Яд NOX вводили в дозе 5% от LD 50 (1 мг/кг). Исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями руководства ARRIVE [9]. Раздражающий электрод вживляли в ипсилатеральную M1 по координатам (AP+2,1; L±2,6; DV+1,6 мм), а стеклянные микроэлектроды (1-2 мМ, 2М NaCl) вводили в SNc (AP-5,0; L±2,0; DV+8,1 мм) и SNr (AP-5,1; L±2,0; DV+8,6 мм) для экстраклеточной регистрации спайковой активности. Высокочастотная стимуляция (ВЧС) М1 – прямоугольные толчки тока (длительность 0,05 мс, амплитуда 0,12–0,18 мВ, сила тока 0,32 мА и частота 100 Гц в течение 1сек). Регистрацию осуществляли на наркотизированных уретаном животных (urethane 1.5 г/кг и/п). Зарегистрирован 701 нейрон.

Активность проявлялась в виде тетанической потенциации (ТП) и депрессии (ТД) с посттетаническими – ПТП и ПТД. Использовался t-критерий Стьюдента. Учет критических значений, в сравнении с таковыми нормального распределения при уровнях 0,05; 0,01 и 0,001, показал, что в большинстве случаев спайкинга статистически значимое изменение достигало как минимум уровня 0,05.

### Результаты и обсуждение

В нейронах SNc при ВЧС М1 в депрессорных последовательностях ТД, в условиях применения NOX на модели БП, достигала 1,73- и 1,78-кратного занижения, что является выше нормы (1,55- и 1,50-кратное) (рис. 1 А, Б, В, Г). Это свидетельствует о восстановлении депрессорных эффектов. В возбудительной последовательности ТП в нейронах SNc после применения NOX выявлялась в пределах 1,98- и 1,73-кратного значений, в то время как в норме и БП (2,00-, 1,58-кратного и 3,31-, 3,04-кратного соответственно) (рис. 1 Д, Е, Ж, З). Таким образом, в результате протекции NOX, показано противодействие эксайтотоксичности в условиях патологии, т.е. наблюдался протекторный эффект яда NOX.

В нейронах SNr при ВЧС М1 на модели БП с протекцией NOX в депрессорных последовательностях ТД достигала 1,5-кратного занижения (в норме и при БП 2,05-, 2,07- и 1,21-, 1,23-кратного соответственно) (рис. 2 А, Б, В, Г, Д, Е). В возбудительных последовательностях ТП в нейронах SNr под воздействием NOX исчислялась в пределах 1,09- и 1,10-кратного завышения, в сравнении с нормой и БП (4,87-, 2,21- и 1,38-, 1,60-кратного соответственно) (рис. 2 Ж, З, И, К, Л, М), т.е. в нейронах SNr при протекции NOX депрессорные эффекты оказались выше, чем в патологии, а возбудительные – ниже, чем в патологии. Очевидное проявление протекторного эффекта яда NOX.

В нейронах SNc при ВЧС М1 на модели БП с протекцией NOX прерывающая частота в депрессорных проявлениях определялась 17,20 и 11,73, в то время как в норме она достигала 14,70 и 9,10 при полном отсутствии депрессорных проявлений на модели БП (рис. 1 А, Б, В, Г). На модели БП прерывающая частота при возбудительных эффектах превышала таковые в норме и была в пределах 25,4 и 23,7 против 11,10 и 15,77 в норме (рис. 1 И, К, Ж, З). В условиях протекции NOX прерывающая частота при возбудительных реакциях достигла 18,90 и 25,68, т.е. получено снижение эксайтотоксичности (рис. 1 А, Б). Иными словами, в условиях применения NOX имело место восстановление депрессорной активности и снижение эксайтотоксичности при возбудительных эффектах.

Постстимульная частота нейронов SNc на модели БП при возбудительных проявлениях реакций составляла 84,3 и 72,27 против 22,2 и 25,0 в норме (рис. 1 И, К, Ж, З). В условиях протекции NOX постстимульная частота нейронов SNc была в пределах 37,45 и 44,44, т.е. имело место двукратное снижение частоты в сравнении с патологией (рис. 1 Д, Е). Это свидетельствует о снижении эксайтотоксичности с приближением к норме. Таким образом, в результате ротеноновой интоксикации наблюдается эксайтотоксичность, которая значительно снижается в условиях протекции NOX. В нейронах SNr на модели БП уровни прерывающей частоты в депрессорных последовательностях, в сравнении с нормой, определялись в пределах 30,34

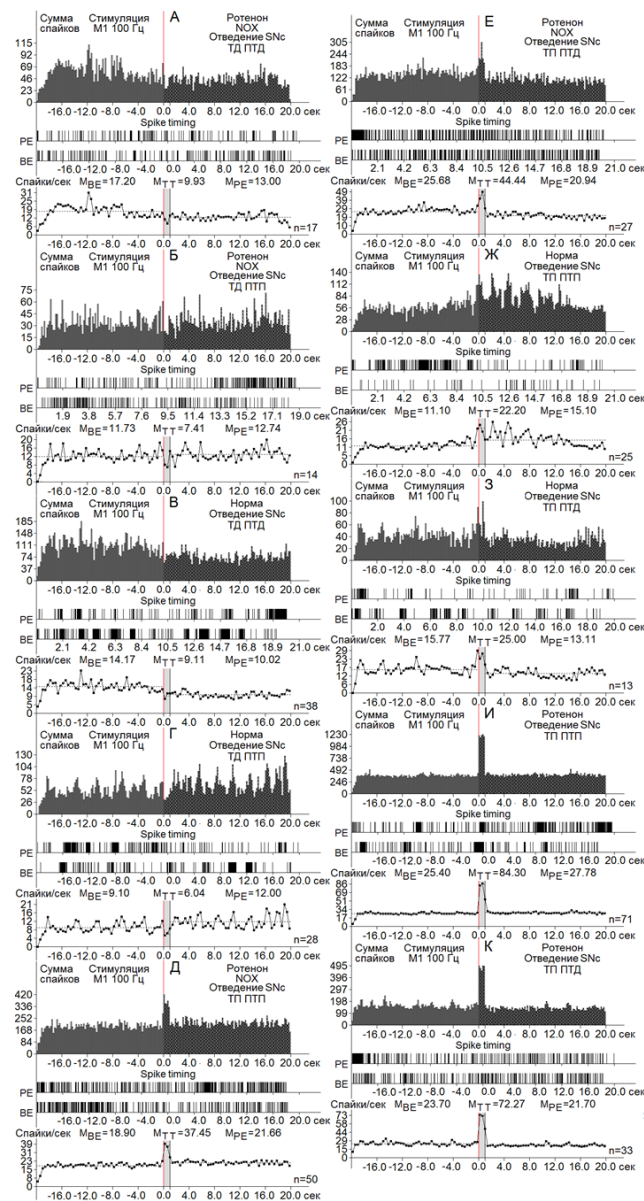
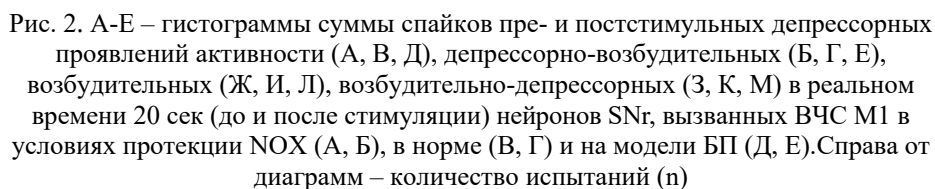


Рис. 1. А-Г – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А, В), в сочетании с возбудительными – ТД ПТП (Б, Г), возбудительных – ТД ПТП (Д, Ж, И), в сочетании с депрессорными (Е З, К) в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов SNc, вызванных ВЧС М1 в условиях протекции NOX на модели БП (А, Б, Д, Е), в норме (В, Г, Ж, З) и на модели БП (И, К). Здесь и на остальных рисунках: диаграммы частоты спайков, представленных в гистограммах, с усредненными значениями (М) для временных отрезков до стимуляции (BE – before event), на время тетанизации (ТТ – time tetanization) и после стимуляции (PE – post event). Справа от диаграмм – количество испытаний (n)





и 38,5 против 6,46 и 5,13 (рис. 2 А, Б, В, Г). В условиях протекции NOX на модели БП престаимпульная частота в депрессорных последовательностях исчислялась порядка 14,18 и 12,95, что оказалось ниже таковой при БП – 2,14- и 3,07-кратно, т.е. частота почти вернулась к норме (рис. 2 А, Б, Д, Е). Престаимпульная частота нейронов SNr, в двух возбудительных последовательностях на модели БП, достигала 67,25 и 48,74 против 5,35 и 5,16 в норме (рис. 2 Л, М, Ж, З). В условиях протекции NOX престаимпульная частота в возбудительных последовательностях достигала 23,27 и 22,46, т.е. 2,89- и 2,17-кратно ниже таковой на модели БП (рис. 2 Ж, З, И, К).

На модели БП постстимульная частота нейронов SNr в возбудительных последовательностях составила 92,63 и 77,34 против 26,05 и 11,35 в норме соответственно (рис. 2 Л, М, И, К). С протекцией NOX в нейронах SNr указанная частота достигла 27,50 и 27,03, что оказалось очень близким к норме (рис. 2 Ж, З). В условиях протекции достигнуто значительное снижение эксайтотоксичности.

Эксайтотоксичность является результатом сверхактивации глутаматных NMDA и AMPA рецепторов, содействующей повреждению нейронов [14] с их гибелью [13, 17]. Возникает она в результате развития кальциевой буферизации, генерации свободных радикалов, активации митохондриальной проницаемости и вторичной эксайтотоксичности. С целью их предотвращения необходимо восстановление и углубление депрессорных эффектов и снижение чрезмерных возбудительных эффектов [1].

В нейронах SNc выявлено восстановление депрессорных и возбудительных эффектов. В нейронах SNr при протекции NOX на модели БП уровни депрессорной и возбудительной активности оказались ниже нормы. В нейронах SNc без протекции выявлена значительная эксайтотоксичность, достаточно снижаемая NOX. Уровни пре- и постстимульной частоты нейронов SNr на модели БП без протекции показали мощное превышение нормы в результате эксайтотоксичности, NOX способствовал их снижению.

Приведенные результаты позволяют предполагать достаточный терапевтический эффект использованного средства, достигаемый депрессией протекторного назначения. В основе депрессорных проявлений активности лежит торможение, опосредуемое тормозными моноаминами ГАМК или глицином. Нейрогенез в зрелом мозге находится под ГАМКергическим контролем и ГАМК действует в качестве фактора, влияющего на пролиферацию, миграцию, дифференциацию и созревание синапса, клеточную гибель и экспрессию рецептора ГАМКА [18], что предусматривает универсальное протекторное назначение обусловленного им торможения. Установлена решающая роль ГАМК рецептором опосредованных событий при вестибулярной компенсации [6, 8]. Таким образом, текущие исследования позволили утверждать, что синаптическое торможение обеспечивает высоко специфические функции в нервной системе млекопитающих [2].

*Поступила 23.10.20*

**Պարկինսոնի հիվանդության մոդելի վրա կորտիկոնիգրալ  
պրոյեկցիայում դրդող և արգելակող սինապտիկ պրոցեսների  
հարաբերակցության փոփոխությունը՝ *Naja naja oxiana* թույնի  
պրոտեկցիայով**

**Լ.Մ. Խաչատրյան**

Էքսպերիմենտների Ալբինո ցեղատեսակի 32 առնետների վրա (250 գ) առաջնային շարժիչ կեղևի (M1) բարձր հաճախականության խթանմամբ (ԲՀԽ) իրականացվել է substantia nigra compacta – SNc (n=11) և reticulate – SNr (n=12) և NOX-ի պրոտեկցիայի պայմաններում (n=9). մեկական նեյրոնների իմպուլսային ակտիվության համեմատական վերլուծություն նորմայում, Պարկինսոնի հիվանդության (ՊՀ) մոդելի վրա և միջինասիական կոբրայի *Naja naja oxiana* (NOX) թույնի պրոտեկցիայի պայմաններում: ՊՀ մոդելի վրա SNc նեյրոններում դեպրեսոր ակտիվությունը բացակայել է, սակայն դրդող էֆեկտները մեծացել են: SNc նեյրոնների հաճախականությունը նշանակալի բարձր է նորմայից: SNr նեյրոններում դեպրեսոր և դրդող էֆեկտներն իջել են: SNr նեյրոնների ակտիվության հաճախականությունը պաթոլոգիայում ցույց տվեց անհամեմատ բարձրացում նորմայից: Սա վկայում է էքսայտոտոքսիկության մասին: Պաթոլոգիայի պայմաններում դուրս է բերվել SNc նեյրոնների դեպրեսոր էֆեկտների մեծ խոցելիություն SNr-ի համեմատությամբ: NOX թույնի կիրառումից հետո SNc նեյրոններում վերականգնվել են դեպրեսոր էֆեկտները, և իջել՝ դրդողները: Հաճախականությունը կտրուկ իջել է: SNr նեյրոնները NOX կիրառումից հետո ցույց տվեցին էֆեկտների աննշան փոփոխություն: SNr նեյրոնների հաճախականությունը կտրուկ իջել է: Ցույց է տրված NOX թույնի ուժեղ դրական էֆեկտ:

**Change of Ratio of Excitatory and Inhibitory Synaptic Processes in  
Cortico-nigral Projection on the Model of Parkinson's Disease with  
Protection of Venom *Naja naja oxiana***

**L.M. Khachatryan**

In a series of experiments on 32 Albino rats (250 g), the impulse activity of the *substantia nigra* compacta - SNc (n=11) and reticulate - SNr neurons (n=12) and under NOX protection (n=9) during high-frequency stimulation of the primary motor cortex (M1) on a PD model using snake venom of the Central Asian cobra NOX analyzed. In the PD model, there were no depressor

effects in SNc neurons, but the excitatory effects increased. The frequency of SNc neurons was significantly higher than in intact. The depressor and excitatory effects of SNr neurons decreased. The frequency activity of SNr neurons in pathology showed a powerful excess in comparison with the norm. This indicates excitotoxicity. The pathology revealed a greater vulnerability of depressive effects of SNc neurons in comparison with SNr. After the use of NOX venom in SNc neurons, depressor effects were restored and excitatory effects decreased. The frequency has dropped significantly. The neurons of the SNr after the application of NOX showed a slight change of effects. The frequency of SNr neurons dropped significantly. A strong positive effect of NOX poison has been shown.

### Литература

1. Саркисян Дж.С., Погосян М.В., Даниелян М.А. и др. Назначение депрессорных синаптических процессов в условиях специфической нейродегенеративной патологии и протекции. LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2018.
2. Birke G., Draguhn A., Simple Brake – the Complex Functions of Inhibitory. *Pharmacopsychiatry*. 2010, 43(S1): 21-31.
3. Cacciola A., Milardi D., Quartarone A. Role of cortico-pallidal connectivity in the pathophysiology of dystonia. *Brain*, 2016. doi: 10.1093/brain/aww102. [Epub ahead of print].
4. Carman, J.B. Anatomic basis of surgical treatment of Parkinson's disease. *N. Engl. J. M.* 1968, 17: 919-930.
5. Frankle W.G., Laruelle M., Haber S.N. Prefrontal cortical projections to the midbrain in primates: evidence for a sparse connection. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31: 1627-1636.
6. Giardino L., Zanni M., Fernandez M., Battaglia A., Pignataro O., Calza' L. Plasticity of GABA(a) system during ageing: focus on vestibular compensation and possible pharmacological intervention. *Brain Res.*, 2002, 929 (1): 76-86.
7. Guatteo E., Cucchiaroni M.L., Mercuri N.B. Substantia nigra control of basal ganglia nuclei. *J. Neural Transm. Suppl.*, 2009, 73: 91-101.
8. Johnston A.R., Him A., Dutia M.B. Differential regulation of GABA (a) and GABA (b) receptors during vestibular compensation. *Neuroreport.*, 2001, 12: 597-600.
9. Kilkenney C., Browne W.J., Cuthill I.C., Emerson M., Altman D.G. Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *PLoS Biol.*, 2010, 8(6): e1000412.
10. Kolomiets B.P., Deniau J.M., Glowinski J., Thierry A.M. Basal ganglia and processing of cortical information: functional interactions between trans-striatal and trans-subthalamic circuits in the substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience.*, 2003, 117(Issue 4): 931-938.
11. Kornhuber J. The cortico-nigral projection: reduced glutamate content in the substantia nigra following frontal cortex ablation in the rat. *Brain Res.*, 1984, 322:124-126.
12. Kwon H.G., Jang S.H. Differences in neural connectivity between the substantia nigra and ventral tegmental area in the human brain. *Front. Hum. Neurosci.* 2014, 8:41
13. Lucas D.R., Newhouse J.P. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *AMA Archives of ophthalmology*, 1957, 58(2): 193-201.
14. Matthew R.H., Heather L.S., Peter R.D. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease NCI., 2004, 45(Issue 5): 583-595.
15. Menke R. A., Jbabdi, S., Miller, K. L., Matthews, P. M., and Zarei, M. Connectivity-based segmentation of the substantia nigra in human and its implications in Parkinson's disease. *Neuroimage.*, 2010, 52: 1175-1180.

16. *Nestler E.J., Hyman S.E., Malenka R.C.* Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience. New York, NY: McGraw-Hill Medical., 2009.
17. *Olney J.W.* Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate *Science.*, 1969,164(3880): 719–721.
18. *Owens D.F., Kriegstein A.R.* Is there more to GABA than synaptic inhibition. *Nat. Rev. Neuroscience*,2002, 3 (9): 715–727.
19. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005. p.367.
20. *Sesack S.R, Carr D.B.* Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiol. Behav.*, 2002, 77: 513–517.

УДК 612.1

**Влияние Cu-содержащего соединения  $\text{Cu(II)}_2$   
 $(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  на выживаемость и показатели крови  
животных с ожогами III-AB степени**

**А.Г. Карапетян, А.М. Даллакян, Н.К. Арутюнян,  
Ж.Г. Петросян, В.С. Григорян**

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

*Ключевые слова:* термические ожоги, время свертываемости крови, лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин, эритроциты, металлокомплексы

Известно, что кроветворная система, как активно пролиферирующая ткань, чрезвычайно чувствительна к действию различных факторов внешней среды: ионизирующих излучений, ожогов различной природы, токсичных составляющих [5,8]. Поэтому проблема влияния патогенных факторов на систему крови представляет большой интерес.

Выявлено, что при протекании крови через ткани в период ожога происходит тепловое повреждение и деструкция эритроцитов с выходом свободного гемоглобина в плазму [7,9]. Ожоговая болезнь также вызывает выраженную лейкоцитарную реакцию [3,4]. Поэтому для оценки состояния организма животных, перенесших ожоговую травму, и процесса заживления целесообразно анализировать показатели крови (количество лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, уровень гемоглобина, время свертываемости крови).

Одной из приоритетных задач современной медицины является поиск новых эффективных средств, способствующих лечению ожоговых травм. Требования, предъявляемые к подобным соединениям, должны быть коммерчески недорогими, достаточно стабильными, легкими в применении, низкотоксичными и обладать пролонгированным действием. Для заживления тканей при ожоге используются также препараты, которые обладают противовоспалительными, болеутоляющими и регенерирующими свойствами [2]. В этой области особый интерес представляют металлоорганические комплексы, основанные на меди и обладающие высокой антиоксидантной активностью.

Цель работы – оценка возможного благотворного влияния металлокомплекса  $\text{Cu(II)}_2 (3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  на термические ожоги путем опре-

деления токсичности, анализа выживаемости и некоторых показателей крови. Перевод организма в состояние повышенной радиорезистентности и возможность защитить организм от поражающего действия ионизирующей радиации у этого вещества были доказаны ранее.

### Материал и методы

Для определения возможного терапевтического эффекта Cu-содержащего соединения  $\text{Cu(II)}_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  при термических ожогах поставлен эксперимент на белых, беспородных, половозрелых крысах обоих полов со средней массой 190г (I группа – «чистый ожог», II – «ожог+металлокомплекс», III – норма).

Животным на эпилированной поверхности кожи в области спины наносился термический ожог (30% от поверхности тела) III-AB степени. Через 30 минут после ожога внутрибрюшинно вводился исследуемый препарат в виде суспензии, дозой 50мг/кг. Далее проводился забор крови и анализ вышеперечисленных показателей крови. Определялась также токсичность этого соединения и анализировалась выживаемость (на каждую группу отводилось по 10 животных).

Определение токсичности соединения  $\text{Cu(II)}_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  проводилось с целью количественной оценки зависимости «доза—эффект». Токсичность металлокомплексов характеризовали на основе вычисления показателя  $\text{ЛД}_{50/7}$ , т.е. той дозы соединения, при которой наблюдается гибель 50% животных в течение 7 дней после подкожного введения вещества в организм. Для этого металлокомплексы вводили животным в постепенно возрастающих дозах — от максимально неэффективной до  $\text{ЛД}_{100/7}$ , т.е. до той минимальной дозы, абсолютно смертельной для 100% животных в течение 7 дней (100мг/кг – 1675мг/кг). С использованием метода интегрирования по Г.Беренсу [1] в опытах на крысах вычислена среднелетальная доза —  $\text{ЛД}_{50/7}$ .

Гематологические параметры экспериментальных животных, а именно: количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит и содержание гемоглобина, а также время свертываемости крови, определяли с использованием стандартного лабораторного оборудования [6].

С использованием метода интегрирования по Г.Беренсу, в опытах на крысах определена среднелетальная доза  $\text{ЛД}_{50/7}$ , смертельная для 50% животных в течение 7 дней после подкожного введения соединения  $\text{Cu(II)}_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  в организм.

Анализ данных проводился с помощью ряда специализированных статистических пакетов: StatSoft7, SPSS-10.0 и Stat Graphics Plus. Использовали регрессионный и корреляционный методы анализа.

## Результаты и обсуждение

### Определение токсичности

Согласно результатам тестирований, металлокомплекс  $\text{Cu(II)}_2$  (3,5-DIPS) $_4(\text{H}_2\text{O})_3$  оказался малотоксичным соединением: величина  $\text{LD}_{50/7}$  составляла 432.2 мг/кг.

Следует отметить, что при подкожном введении в диапазоне доз от 100 мг/кг до 300 мг/кг не наблюдались нарушения поведенческих реакций и гибель животных в течение 24 часов. В случае введения высоких доз (1675 и > мг/кг) часто сразу же после инъекции наблюдались вялость и заторможенность движений животных с наступлением гибели через несколько часов.

Согласно полученным данным, в экспериментальной ожоговой группе указанные условия введения в организм металлокомплекса  $\text{Cu(II)}_2$  (3,5-DIPS) $_4(\text{H}_2\text{O})_3$  не вызывали гибели животных не только в течение 7 дней, но и через 30 дней после инъекции. Только при дозе 300 мг/кг у животных были отмечены преходящие внешние признаки депрессивного действия  $\text{Cu(II)}_2$  - комплекса на локомоторную активность (гиподинамия), которые через 24 часа уже не обнаруживались.

За состоянием подопытных животных (доза 270мг/кг) проводили мониторинг и определяли гематологические показатели. На всех сроках эксперимента не отмечалось каких-либо отклонений в поведении и внешнем виде крыс. Гибели животных также не наблюдалось. Результаты анализа гематологических показателей у группы интактных животных и группы с инъекцией металлокомплекса приведены в табл. 1. Согласно этой таблице наблюдается достоверное повышение таких показателей, как время свертываемости крови и количество лейкоцитов на всем протяжении эксперимента, что свидетельствует о значительном влиянии соединения на организм животных. Что касается уровня эритроцитов, то на 7-е сутки было отмечено достоверное понижение, а спустя еще 7 суток – резкое повышение уровня. К концу эксперимента наблюдается тенденция к нормализации гематологических показателей.

Таблица 1

*Гематологические показатели при анализе токсичности*

| Сутки                            | Норма              | 7-е                      | 14-е                     | 30-е               |
|----------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| Время свертываемости крови (сек) | 311.0±19.00        | 501.0±30.39 (*)          | 476.0±32.34 (*)          | 322.0±21.00        |
| Лейкоциты (N/ $\mu\text{L}$ )    | 11500.0±420.0      | 15400.0±529.15 (*)       | 14360±591.27 (*)         | 13500.0±520.0      |
| Тромбоциты (N/ $\mu\text{L}$ )   | 520000±18230       | 505000±18708.3           | 534000±22271.06          | 526000±19430       |
| Гемоглобин (g/L)                 | 138.1±5.82         | 139.0±1.18               | 146.0±1.38               | 139.1±2.82         |
| Эритроциты (N/ $\mu\text{L}$ )   | 5823000<br>±278800 | 5254000<br>±113075.2 (*) | 6538000<br>±126427.8 (*) | 5852000<br>±217800 |

\* p<0.05



### **Определение выживаемости**

После гибели 3 крыс в первые сутки после ожога дозу последующих инъекций уменьшили до 20 мг/кг. Данная доза соединения будет вводиться через каждые 2-е суток до отторжения струпа ожоговой раны. На 5-е сутки после воздействия погибла еще 1 крыса. Динамика выживаемости животных из группы «ожог+инъекции металлокомплекса  $\text{Cu(II)}_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ » с соответствующей регрессионной кривой и уравнением, описывающим динамику, представлена на рисунке, где  $y$  – процент выживших животных,  $x$  – день эксперимента.

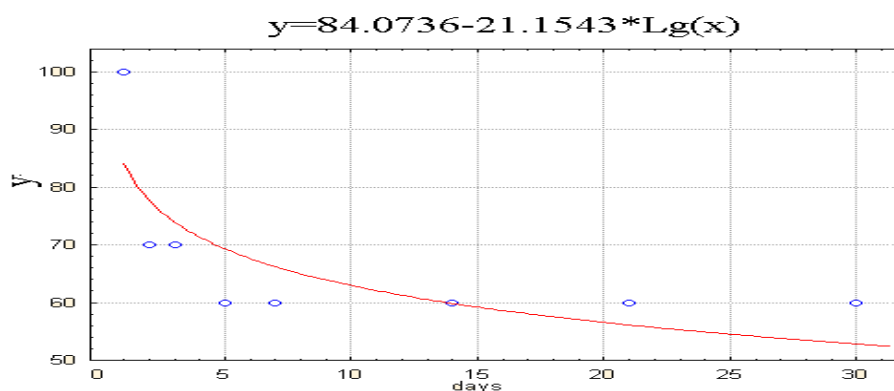


Рисунок. Динамика выживаемости в группе «ожог+ металлокомплекс»

Проводили также визуальный мониторинг за состоянием ожоговых ран 2 групп подопытных крыс («ожог» и «ожог+металлокомплекс»), который показал, что отторжение струпа отмечалось примерно в одинаковые сроки, в течение 12-16 дней после нанесения ожога. Что касается заживления ран, эпителизации, оволосения, то в группе «ожог+металлокомплекс» эти процессы проходят интенсивнее, чем в группе «ожог», что говорит о положительном влиянии данного металлокомплекса на обожженный организм.

### **Анализ гематологических показателей у групп «ожог» и «ожог+металлокомплекс»**

В определенные сроки (3,7,14,21,30-е сутки) производился забор крови из хвостовой вены для гематологического анализа. Результаты анализа приведены в табл. 2. Значения показателей в скобках соответствуют группе «ожог».

Таблица 2

*Изменения гематологических показателей у групп «ожог» и «ожог+металлокомплекс»*

| Сутки                            | 3-е                                               | 7-е                                                  | 14-е                                             | 21-е                                          | 30-е                                        |
|----------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Время свертываемости крови (сек) | 265.0±17.27<br>(415,0±7,63)<br>(*)                | 321.25±21.85<br>(327,5±32,5)                         | 279.38±15.39<br>(360,0±34,64)<br>(*)             | 238.33±14.81<br>(338.5±43.55)<br>(*)          | 276.67±23.33<br>(316,7±52,47)               |
| Лейкоциты (N/μL)                 | 11233.0<br>±834.0<br>(8300.0±590.0)               | 11600.0<br>±578.0<br>(10200±2200.0)                  | 14100.0<br>±105.0<br>(8800±700)<br>(*)           | 8600<br>±460.0<br>(7360±650.0)                | 12530<br>±230.0<br>(5930.0±600.0)<br>(*)    |
| Тромбоциты (N/μL)                | 531666.67<br>±23190.04<br>(588333,3<br>±44378,42) | 545000.0<br>±22598.0<br>(637500.0<br>±2500.0)<br>(*) | 491250.0<br>±17132.62<br>(495000.0<br>±66583,28) | 503333.3<br>±34801.02<br>(600000<br>±58291.5) | 643333.3<br>±69841.09<br>(705000<br>±50000) |
| Гемоглобин (g/L)                 | 131.87±1.65<br>(134,6±6,06)                       | 140.75±1.29<br>(136,5±5,5)                           | 131.88±2.7<br>(163,3±10,13)<br>(*)               | 142.3±1.45<br>(162.3±1.61)<br>(*)             | 147.37±6.39<br>(161,3±1,76)<br>(*)          |
| Эритроциты (N/μL)                | 4.77±0.15<br>(5,92±0,13)<br>(*)                   | 5.4±0.31<br>(3,13±0,1)<br>(*)                        | 5.85±0.22<br>(6,56±0,18)<br>(*)                  | 5.84±0.35<br>(6.47±1.125)                     | 6.33±2.6<br>(6,38±1,9)                      |

\* p<0.05

Из приведенной таблицы видно, что в ранние сроки после ожога и инъекции комплекса наблюдается достоверное понижение ВСК (эта тенденция сохраняется до конца эксперимента) и уровня эритроцитов относительно группы с «чистым ожогом», а начиная с 14 суток отмечено достоверное понижение уровня гемоглобина и повышение уровня лейкоцитов.

Таким образом, металлокомплекс  $\text{Cu(II)}_2 (3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  оказался малотоксичным соединением: величина  $\text{LD}_{50/7}$  составляла 432.2 мг/кг. В случае введения высоких доз (1675 и + мг/кг) часто сразу же после инъекции наблюдались вялость и заторможенность движений животных с наступлением гибели через несколько часов.

При подкожном введении в диапазоне доз от 100 мг/кг до 300 мг/кг не наблюдались нарушения поведенческих реакций и гибель животных в течение 24 часов.

При инъекции в умеренных дозах (270мг/кг) наблюдалось достоверное повышение таких показателей, как время свертываемости крови и количество лейкоцитов почти на всем протяжении эксперимента, что свидетельствует о значительном влиянии соединения на организм животных. Что касается уровня эритроцитов, то на 7-е сутки было отмечено достоверное понижение, а спустя еще 7 суток – резкое повышение. К концу эксперимента наблюдается тенденция к нормализации гематологических показателей.

Приведена динамика выживаемости животных из группы «ожог+инъекции металлокомплекса  $\text{Cu(II)}_2 (3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ » с соответствующей

регрессионной кривой и уравнением,  $y=84,073-21,15x$ , позволяющим с помощью экстраполяции прогнозировать изменение процента выживаемости в отдаленные сроки эксперимента.

Процессы заживления ран, эпителизации, оволосения в группе «ожог+комплекс» проходят интенсивнее, чем в группе чистого ожога, что говорит о благотворном влиянии данного металлокомплекса на обожженный организм.

*Поступила 03.12.20*

**Cu-պարունակող  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$  միացության  
ազդեցությունը III-AB աստիճանի այրվածքներով կենդանիների  
ապրելունակության և արյան ցուցանիշների վրա**

**Ա.Գ. Կարապետյան, Ա.Մ. Դավաթյան, Ն.Կ. Հարությունյան,  
Ժ.Հ. Պետրոսյան, Վ.Ս. Գրիգորյան**

Ժամանակակից բժշկության գերակա խնդիրներից է նոր արդյունավետ միջոցների որոնումը այրվածքային վնասվածքների բուժման գործում: Այս ոլորտում առանձնահատուկ հետաքրքրություն է առաջացնում բարձր հակաօքսիդիչ ակտիվությամբ օժտված մետաղ-օրգանական համալիրների կիրառումը: Աշխատանքի նպատակն է գնահատել  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$  մետաղական համալիրի հնարավոր դրական ազդեցությունը ջերմային այրվածքներով կենդանիների օրգանիզմի վրա՝ որոշելով այդ միացության թունաբանական հատկությունները, վերլուծելով ապրելունակությունը և արյան որոշ ցուցանիշներ: Պարզվեց, որ  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$  մետաղական կոմպլեքսը ցածր թունաբանական հատկություններով միացություն է.  $LD_{50/7}$ -ը 432,2 մգ/կգ է: Բարձր չափաբաժինների (1675 մգ/կգ և ավելի) ներարկումից անմիջապես հետո հաճախ նկատվում էին կենդանիների թուլությունն ու շարժումների արգելակումը, ինչը մի քանի ժամ անց ավարտվում էր մահով: 100 մգ/կգ մինչև 300 մգ/կգ միացության միջակայքում 24 ժամվա ընթացքում չեն նկատվել վարքի խանգարումներ և կենդանիների մահ:

Չափավոր (270 մգ/կգ) դոզայով ներարկելիս գրեթե ամբողջ փորձի ընթացքում նկատվել է այնպիսի ցուցանիշների զգալի աճ, ինչպիսիք են արյան մակարդման ժամանակը և լեյկոցիտների քանակը, ինչը վկայում է միացության զգալի ազդեցության մասին կենդանիների օրգանիզմի վրա: Ինչ վերաբերում է էրիթրոցիտների մակարդակին, ապա 7-րդ օրը նկատվել է զգալի անկում, և ևս 7 օր անց՝ կտրուկ աճ:

Փորձի ավարտին նկատվել է արյունաբանական ցուցանիշների կանոնավորման միտում:

Ներկայացվել է «այրվածք +  $\text{Cu(II)}_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  նյութի ներարկում» կենդանիների խմբի ապրելունակության դինամիկան՝ համապատասխան ռեգրեսիայի կորով և ստացված բանաձևով, որը թույլ է տալիս էքստրապոլյացիայի միջոցով կանխատեսել փորձի երկարատևության դեպքում տոկոսի փոփոխությունները: Վերքերի բարելավումը, էպիթելացումը, մազերի աճը «այրվածք + նյութ» խմբում ավելի ինտենսիվ են ընթանում, քան մաքուր այրվածքների խմբում, ինչը վկայում է այս մետաղական համալիրի դրական ազդեցության մասին այրվածքային վնասվածքներով կենդանիների օրգանիզմի վրա:

### **Influence of Cu-containing Compounds $\text{Cu(II)}_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ on Survival and Blood Indicators of Animals with Burns III-AB Degree**

**A.G. Karapetyan, A.M. Dallakyan, N.K. Harutunyan, J.H. Petrosyan, V.S. Grigoryan**

One of the priority tasks of modern medicine is the search for new effective means to facilitate the treatment of burn injuries. In this field, the use of metal-organic complexes with high antioxidant activity is of particular interest.

The aim of the work was to evaluate the possible beneficial effect of the  $\text{Cu(II)}_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  metal complex on thermal burns by determining toxicity and analyzing survival and some blood parameters. The  $\text{Cu(II)}_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  metal complex turned out to be a low-toxic compound: the  $\text{LD}_{50/7}$  value was 432.2 mg/kg. In the case of the introduction of high doses (1675 and + mg/kg), often immediately after the injection, lethargy and inhibition of movements of the animals were observed with the onset of death after a few hours. When administered subcutaneously in the dose range from 100 mg/kg to 300 mg/kg, behavioral disorders and death of animals were not observed within 24 hours. When injected in moderate doses (270 mg/kg), there was a significant increase in such indicators as blood clotting time and the number of leukocytes almost throughout the experiment, which indicates a significant effect of the compound on the animal organism. As for the level of erythrocytes, on the 7th day there was a significant decrease, and after another 7 days - a sharp increase. By the end of the experiment, a tendency towards normalization of hematological parameters is observed. The dynamics of the survival of animals from the group "Burn + injections of the metal complex  $\text{Cu(II)}_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  with the corresponding regression curve and an equation

that allows using extrapolation to predict changes in the percentage of survival in the long term of the experiment. The processes of wound healing, epithelialization, hair growth in the "burn + complex" group are more intense than in the pure burn group, which indicates the beneficial effect of this metal complex on the burned body.

### Литература

1. Беренс Г., Клей П.Д., Микрoхимический анализ, ч.1, Научное хим.-техн. Изд. НТУ ВСНХ, 1928.
2. Булоян С.А. Действие мази Дермафен на регенераторные процессы кожи белых крыс после экспериментального термического ожога. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2015, 10-2, с. 268-272.
3. Гублер Е.В., Хребтович В.Н., Суббота А.Г. Термические ожоги и ожоговая болезнь. В кн.: Моделирования заболеваний. Под ред. С.В. Андреева. М., 1972, с.46-59.
4. Зиновьев Е.В. и др. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006, 3, с.73-74.
5. Карапетян А.Г., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г., Арутюнян Н.К., Порция М., Сантини К. Оценка показателей периферической крови и цитогенетических показателей при использовании соединений медь-органических комплексов после ожога. Мед.наука Армении НАН РА, 2020, т. LX, 1, с. 46-54, ISSN: 0514-7484.
6. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики, М., 2007.
7. Логинов Л.П., Смирнов С.В., Хватов В.Б. и др. Гемотрансфузии у обожженных в процессе восстановления кожного покрова. Сб. науч. тр. II съезда комбустиологов России, г. М., 2008, с.108–109.
8. Окладникова Н.Д., Хохряков В.В., Шевкунов В.А., Пестерникова В.С., Шадилов А.Е. Клинико-цитогенетическое описание случая высокой инкорпорации радионуклида. (24 года наблюдений). Радиобиология и радиоэкология. 2004, т.44, 4, с.115-118.
9. Слесаренко С.В. Анемия при ожоговой болезни и возможности ее коррекции. Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 1997, т.156, 4, с. 37–41.

## Триамцинолон в лечении хронического полипозного риносинусита и астмы

А. Х. Назанян<sup>1,2</sup>, С. Л. Манасян<sup>2</sup>, А. К. Погосян<sup>1,2</sup>,  
А. А. Авакян<sup>1</sup>, А. К. Шукурян<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра ЛОР болезней,  
0025, Ереван, ул. Корюна, 2

<sup>2</sup> Медицинский центр «Эребуни», отделение оториноларингологии  
0087, Ереван, ул. Титоградян, 14

**Ключевые слова:** риносинусит, триамцинолон, астма, полипы, исследование, пациент, качество жизни

Хронический полипозный риносинусит (ХПР) трудно поддается лечению и значительно влияет на жизнь пациентов [1]. Многим пациентам требуются частые системные стероиды и повторное хирургическое вмешательство [8,12]. Таким образом, ХПР представляет собой серьезное клиническое и экономическое бремя, требующее острую необходимость во вмешательстве, которое было бы быстрым и устойчивым по своему действию [10,13]. ХПР часто сочетается с астмой, и течение ее протекает тяжело [3,5]. Учитывая сходство слизистых оболочек и, вероятно, иммунную дисфункцию, которая происходит в верхних и нижних дыхательных путях сочетано, что называется концепцией «единых дыхательных путей», возможно, что биопрепараты, нацеленные на ключевых иммунологических участников воспалительного каскада, могут модулировать заболевание в нескольких тканях [2]. Если это так, то одно лекарство может одновременно лечить как верхние, так и нижние дыхательные пути и, таким образом, быть экономически эффективным в долгосрочной перспективе. Триамцинолон является глюкокортикостероидом, обычно используется в лечении астмы, и его эффективность доказана недавними исследованиями [14,16]. Основным действием триамцинолона является активация специфических рецепторов, расположенных в цитоплазме клеток органов-мишеней. Противовоспалительные свойства препарата обусловлены стабилизацией мембран тучных клеток, угнетением активности фосфолипазы А2, прекращением синтеза арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран и снижением уровня продуктов ее метаболизма (ПГ, Тх, лейкотриенов). Ингибирует гиалуронидазу, пре-

пытствует расщеплению основного вещества соединительной ткани, тормозит деление тучных клеток и уменьшает их дегрануляцию (с высвобождением гистамина, серотонина, брадикинина), снижает проницаемость сосудистой стенки, количество Т- и В-лимфоцитов, нарушает их взаимодействие, останавливает миграцию В-лимфоцитов (иммунодепрессивное и противоаллергическое действие). Используя вопросники SNOT-22 и ACQ-7, мы сообщаем о реальном опыте использования триамцинолона в нашей популяции в лечении ХПР, сочетанной с тяжелой аллергической астмой [4], а также сравниваем результаты лечения с результатами хирургического вмешательства.

### Материал и методы

Оценивались все пациенты с ХПР и тяжелой аллергической астмой, получавшие триамцинолон. Диагноз ХПР был подтвержден эндоскопически. Тяжелая форма астмы была подтверждена на основании критериев, установленных в рекомендациях ERS-ATS [15]. Для соответствия критериям назначения триамцинолона при тяжелой рефрактерной аллергической астме, все пациенты должны быть сенсibilизированы хотя бы к одному аэроаллергену (например, кошачья шерсть или пылевой клещ). Триамцинолон вводили с использованием стандартных протоколов дозирования (40 мг триамцинолона внутримышечно однократно). Были задокументированы показатели SNOT-22 на исходном уровне, через 4 недели и 16 недель лечения. Группу пациентов с ХПР, перенесших функциональную эндоскопическую хирургию носовых пазух (FESS) с полипэктомией, как и группу, получавшую триамцинолон, также оценивали с помощью SNOT-22 до и после операции (при плановом постоперационном обследовании через 4 недели). Общий балл по SNOT-22 более 50 был определен как тяжелый ХПР [11]. Астма оценивалась по ACQ-7, со средним баллом 1,5 и выше, и представляет собой недостаточно контролируемое заболевание, 0,75 балла указывает на хороший контроль.

### Результаты и обсуждение

Все пациенты имели ХПР. Ни у кого не было эозинофильного гранулематозного полиангиита (синдром Черга-Штрауса). Пациенты с очевидными грибковыми заболеваниями были исключены из исследования. В представленной таблице суммируются фенотипические характеристики двух групп лечения.

ХПР был тяжелым в обеих группах. Средний балл SNOT-22 на исходном уровне составлял 52 (диапазон 27-78) в группе триамцинолона и 70 (диапазон 26-104) в группе хирургического лечения ( $p=0,02$ ). Триамцинолон приводит к быстрому улучшению SNOT-22 у пациентов с ХПР,

которое было заметно в начале лечения и продолжало сохраняться в течение всего курса лечения. Средний балл по SNOT-22 снизился до 24,5 (диапазон 1-42) на 4-й неделе и достиг 30 (диапазон 3-60) на 16-й неделе лечения ( $p=0,0033$  и  $p=0,0086$  соответственно). Средний послеоперационный балл по SNOT-22 составил 29,5 (диапазон 1-61) ( $p<0,001$ ). Между группами триамцинолона и хирургического лечения в среднем балле по SNOT-22 не было значимой разницы. Наряду с этим происходит быстрое улучшение состояния астмы, что отражается в значительном снижении показателей ACQ-7 как через 4, так и через 16 недель лечения ( $p=0,005$  и  $p=0,03$  соответственно).

Таблица

| Фенотипические характеристики      | Триамцинолон                          | Хирургическое лечение                   |
|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| Средний возраст (лет)              | 46                                    | 47,8                                    |
| Число пациентов (пол)              | 13 (мужчины, $n=5$ , женщины, $n=8$ ) | 24 (мужчины, $n=14$ , женщины, $n=10$ ) |
| Количество эозинофилов (в среднем) | $0,52 \times 10^9 / л$                | $0,55 \times 10^9 / л$                  |
| Чувствительность к аспирину        | 77%                                   | 63%                                     |
| Астма                              | 100%                                  | 100%                                    |
| Чувствительность к аэроаллергену   | 100%                                  | 42%                                     |

Наши данные демонстрируют, что триамцинолон является эффективным средством для лечения ХПР и, насколько нам известно, улучшение состояния придаточных пазух носа происходит параллельно улучшению состояния астмы в течение всего времени лечения и приближается к эффективности хирургического лечения по шкале SNOT-22. Такие выводы ясно поддерживают концепцию гипотезы «единых дыхательных путей» как при ХПР, так и при аллергической астме.

Использование проверенного инструмента оценки заболеваний SNOT-22 и ACQ-7 показало улучшение одновременно ХПР и тяжелой аллергической астмы уже через 4 недели после лечения (т.е. после одной дозы триамцинолона), а также стойкий эффект при продолжении терапии. Эти результаты актуальны, поскольку исследования триамцинолона при тяжелой астме до сих пор не оценили исходы, и есть ограниченные исследования, изучающие заболевание носовых пазух двусторонне слепым плацебо-контролируемым способом. Пинто продемонстрировал в исследовании, проведенном в небольшой выборке пациентов с ХПР, улучшение



SNOT-20 в течение 6 месяцев, но другие показатели, такие как обоняние, поток воздуха, эндоскопические снимки и баллы, не показали значительных улучшений [6]. Следует помнить, что группа, получавшая триамцинолон, была выбрана из пациентов с тяжелой рефрактерной астмой. Объяснение более низкого исходного балла SNOT-22, наблюдаемое в группе триамцинолона, может быть связано с частыми курсами пероральных стероидов, необходимых для стабилизации астмы перед началом приема триамцинолона [7]. Можно предположить, что системные стероиды имеют модулирующее влияние на иммунную дисрегуляцию, что может повысить качество жизни пациентов.

В настоящее время триамцинолон является долгосрочным средством лечения астмы, его отменяют только в том случае, если препарат перестает действовать или у пациента выявляются побочные эффекты. Очевидно, что до тех пор, пока не будут проведены дальнейшие подробные исследования, с учетом стоимости триамцинолона, можно обсудить будут ли результаты лечения рентабельными в долгосрочной перспективе. Если исследования могут доказать, что для указанных пациентов с тяжелым ХПР и астмой лечение триамцинолоном эффективно, тогда этот подход будет полезен как с точки зрения необходимости только одного препарата для лечения двух тяжелых заболеваний, так и с точки зрения здравоохранения и использования ресурсов государственными органами. Общее годовое экономическое бремя ХПР в США оценивается в 22 миллиарда долларов (прямые и косвенные затраты) [9]. Повторная операция по поводу рецидива болезни – обычное дело. Между операциями пациенты продолжают сообщать о болезни и низком качестве жизни. Учитывая снижение баллов SNOT, о которых сообщают пациенты с тяжелой астмой и ХПР, возможно, что это лечение снизит потребность в хирургическом вмешательстве, что приведет к значительной экономии средств и потребует дальнейшего изучения.

Рекомендации по лечению астмы до сих пор не учитывают сочетания заболеваний верхних и нижних дыхательных путей у пациента. ЛОР хирурги и пульмонологи должны лечить таких пациентов в комбинированном подходе «единые дыхательные пути – единое лечение».

Таким образом, мы достигли быстрого улучшения ХПР и сочетанной с ним тяжелой аллергической астмы на ранней стадии лечения триамцинолоном. Возможность лечения дыхательных путей одним препаратом на горизонте. Только тогда пациент сможет соответствовать правильно выбранному вмешательству.

*Поступила 15.02.21*

## Տրիամցինոլոնը որպես քրոնիկ պոլիպոզ ռինոսինուսիտի և ասթմայի բուժում

Ա.Խ.Նազանյան, Ս.Լ.Մանասյան, Ա. Կ. Պողոսյան, Ա.Ա. Ավակյան,  
Ա.Կ.Շուկուրյան

Քրոնիկ պոլիպոզ ռինոսինուսիտը (ՔՊՌՍ) և ասթման հաճախ հանդիպում են զուգակցված, ուստի երկուսն էլ մեկ միջամտությամբ բուժելը դարձել է գրավիչ ռազմավարություն: Հետազոտության նպատակն է գնահատել ծանր ալերգիկ ասթմայով և քրոնիկ պոլիպոզ ռինոսինուսիտով հիվանդների մոտ տրիամցինոլոնի կիրառման արդյունավետությունը: SNOT-22 և ACQ-7 հարցաշարերը գրանցվել են բուժման 4-րդ և 16-րդ շաբաթների ընթացքում ՔՊՌՍ և ծանր ալերգիկ ասթմայով հիվանդների մի խմբում, որոնք ստացել են տրիամցինոլոն (n=13): Բուժման արդյունքները համեմատվել են ՔՊՌՍ և ծանր ալերգիկ ասթմայով վիրահատված հիվանդների խմբի հետ՝ ըստ SNOT-22 հարցաշարի տվյալների (n=24): ՔՊՌՍ-ի և ասթմայի ընթացքի մեջ նկատվել է արագ բարելավում բուժման 4-րդ և 16-րդ շաբաթների ժամանակ: Տրիամցինոլոնով ՔՊՌՍ-ի բարելավումը նման է եղել այն արդյունքին, որը գրանցվել է վիրահատված հիվանդների խմբի մոտ: Սուր ալերգիկ ասթմայով հիվանդների մոտ տրիամցինոլոնի կիրառումը նաև բարելավել է ՔՊՌՍ-ի ընթացքը: Այս բուժումը կարող է արդյունավետ լինել ծանր ՔՊՌՍ-ի համար, նաև հիմնավորված են վիրահատության հետ համեմատական ուսումնասիրությունները:

## Triamcinolone in Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Polyps and Asthma

A.Kh.Nazanyan, S.L.Manasyan, A.K.Poghosyan, A.A.Avakyan,  
A.K.Shukuryan

Chronic rhinosinusitis with polyps (CRP) is often associated with asthma, so treating both with one intervention has become an attractive strategy. The aim of this study was to evaluate whether the use of triamcinolone in severe allergic asthma effectively treats chronic rhinosinusitis with polyps. The SNOT-22 and ACQ-7 questionnaires were recorded during the 4th and 16th week of treatment in a group of patients with severe allergic asthma who had been treated with triamcinolone (n=13). The results of the treatment were compared with the group of patients with CRP and severe allergic asthma according to the SNOT-22 questionnaire (n=24). Rapid improvement was observed in CRP and

asthma during the 4th and 16th weeks of treatment. The improvement in CRP with triamcinolone was similar to that seen in a group of operated patients. Treatment with triamcinolone for acute allergic asthma also improves the course of CRP. This treatment may be effective for severe CRP, and comparative studies with surgery are warranted.

### Литература

1. Башерт К., Жанг Л., Геверт Ф. Текущие и будущие варианты лечения хронического риносинусита у взрослых: акцент на полипозе носа, J. Allergy Clin. Immunol, 2015, 136 (6), с.1431-1440.
2. Киртсрисакул В., Наклеро Р.М. Роль аллергии в риносинуситах. J. Allergy Clin. Immunol, 2004, 4, с.17-23.
3. Лин Д.К., Чандра Р.К., Тан Б.К., Зиркле В., Конли Д.Б., Грамер Л.С. Связь между астмой и степенью хронического риносинусита. Am J. Rhinol Allergy, 2011, 25 (4), с.205-208.
4. Манчинелли Л., Наварро Л., Шарма О.П. Внутримышечное введение высоких доз триамцинолона ацетонида в лечении тяжелой хронической астмы. West J. Med, 1997, 167(5), с.322-329.
5. Пассали Д., Чинги К., Камби Дж., Пассали Ф., Мулюк Н.Б., Беллусси М.Л. Исследование хронического риносинусита: мнения экспертов из 50 стран, Eur. Arch. Otorhinolaryngol, 2016, 273(8), с.2097-2109.
6. Пинто Дж.М., Мехта Н., ДиТинео М. Рандомизированное, двустороннее слепое, плацебо-контролируемое исследование анти-IgE при хроническом риносинусите. Ринология, 2010, 48 (3), с.318-324.
7. Робинсон Д.С., Кариявасам Х.Х., Хини Л.Г. Третий этап исследований биопрепаратов при тяжелой астме: можно было бы лучше? Eur Respir J, 2017, 50(3).
8. Сабаринатх В., Хариш М.Р., Дивакаран Ш. Пропитанный триамцинолоном назальный тампон в эндоскопической хирургии носовых пазух: наш опыт. Indian J. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 69(1), с.88-92.
9. Смит К.А., Орланди Р.Р., Рудмик Л. Стоимость хронического риносинусита у взрослых: систематический обзор. Ларингоскоп, 2015, 125(7), с.1547-1556.
10. Та Н., Сможем ли мы когда-нибудь вылечить носовые полипы? Ann R Coll Surg Engl, 2019, 101(1), с.35-39.
11. Тома С., Хопкинс К. Стратификация SNOT-22 и отношения с другими субъективными инструментами. Ринология, 2016, 54(2), с.129-133.
12. Фоккенс В.Дж., Лунд В.Дж., Муллол Дж. Европейская позиция по риносинуситу и носовым полипам. Rhinol Suppl, 2012, (23), с.3-298.
13. Хопкинс К. Хронический полипозный риносинусит. N Engl J. Med, 2019, 4, 381(1), с.55-63.
14. Чонг Л.Й., Хед К., Хопкинс К., Филпотт К., Бертон М.Дж., Шильдер Э.Дж.М. Различные типы интраназальных стероидов при хроническом риносинусите, Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4, CD011993.
15. Чунг К.Ф., Венцель С.Е., Брозек Дж. Л. Международное руководство ERS/ATS по определению, оценке и лечению тяжелой астмы. Eur. Respir. J. 2014, 43, с.343–373.
16. Шлеймер Р.П., Иммунопатогенез хронического риносинусита и полипоза носа. Annu Rev Pathol, 2017, 12, с.331-357.

ՀՏԴ 616.2+616-053.2

## Երեխաների քթային շնչառության խախտում, դրա առաջացման պատճառները, ախտորոշման հիմնական մեթոդները և բուժման հիմնավորված միջոցառումները

**Ք.Գ. Հարությունյան, Գ.Ա. Այվազյան, Գ.Գ. Անանյան,  
Ա.Կ. Շուքուրյան**

*Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ի ԼՕՌ հիվանդությունների ամբիոն  
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

**Բանալի բառեր.** քթային դժվարաշնչություն, քթի օբստրուկցիա, ռինիտ, քրոնիկական, բուժում, քթի խոռոչ, քթային շնչառություն, քթի լորձաթաղանթ, քթի ֆունկցիա, արտաքին քիթ, ռինոսինուսիտ, ադենոիդիտ, ներքթային կառուցվածքներ

### Ներածություն

Քթային դժվարաշնչությունը կամ «քթի օբստրուկցիան» ռինոլոգիայում առաջատար համախտանիշ է համարվում:

Չնայած պատճառների բազմազանությանը՝ կարծրատիպային մտածողությունը ոչ հաճախ է երեխաների՝ քթային դժվարաշնչությամբ ուղեկցվող հիվանդությունների պատճառների շարքում ադենոիդային վեգետացիաները դնում առաջին տեղում: Միևնույն ժամանակ քթային դժվարաշնչությամբ ուղեկցվող հիվանդությունների ցանկն անչափելիորեն ավելի լայն է [15].

|                  |                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Բնածին պաթոլոգիա | Քթի մուտքի բնածին խցանում (նեղացում)<br>Բնածին խոանալ ատրեզիա<br>Խոանների ստենոզ<br>Դիմաձևոտային դիզոստոզ<br>Տրիսոմիա-Քոլլինզի սինդրոմ<br>Քրուզոնի համախտանիշ<br>Քիմքի ճեղքվածք (փեղեքում)<br>Քթի խոռոչի բնածին կիստաներ (դեր- |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                       |                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | մոլիդ, օդոնտոգեն)<br>Մենինգոենցաֆալոցելե<br>Bursa pharynges (Tornvaldt)<br>Համարտումա<br>Քրանիոֆարինգեոմա<br>Chondroma Խոնդրոմա<br>Տերատոմա<br>Քիթ-ըմպանի բնածին տափակբջջա-<br>յին քաղցկեղ |
| Բորբոքային պաթոլոգիա (ռինիտ, ռինոսինուսիտ, ադենոիդիտ) | Մանրէներ<br>Վիրուսներ<br>Spirochetes<br>Նախակենդանիներ (լեյշմանիոզ)<br>Սունկ (ասպերգիլոզ, մուկրոմիցե-<br>տոզ)<br>Մակաբույծներ<br>[10, 21]                                                  |
| Ալերգիկ պաթոլոգիա                                     | Ալերգիկ ռինիտ (կայուն և ընդհատ-<br>վող)<br>Պոլիպոզ<br>[6]                                                                                                                                  |
| Թունավոր պաթոլոգիա                                    | Ինհալացիոն տոքսիններ (CO,<br>քիմիական ռեակտիվներ)<br>Դեղամիջոցներ (յոդիդներ,<br>բրոմիդներ, հորմոններ)<br>Դեղորայքային ռինիտ<br>(դեկոնգեստանտներ)                                           |
| Քիթ-ըմպանի պաթոլոգիա                                  | Ըմպանային նշիկի հիպերտրոֆիա                                                                                                                                                                |
| Վնասվածք                                              | Արտաքին և ներքին դեֆորմացիա<br>(ձեռք են բերվել ներարգանդային<br>նախածննդյան և հետծննդյան)<br>Հեմատոմա/քրի միջնապատի<br>թարախակույտ                                                         |
| Օտար մարմիններ                                        | Օտար մարմին-Ռինոլիտ                                                                                                                                                                        |
| Նորագոյացություններ                                   | Էկտոդերմալ գեներ<br>Մեզոդերմալ գեներ<br>Նեյրոգեն գեներ<br>Օդոնտոգեն<br>Իդիոպաթիկ (յուվինիլ (անչափա-<br>հաս) անգիոֆիբրոմա)                                                                  |
| Նյութափոխանակության<br>խանգարումներ                   | Ցիստոֆիբրոզ<br>Վահանագեղձի պաթոլոգիա (հիպեր-<br>և հիպոթիրեոզ)                                                                                                                              |

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | Շաքարային դիաբետ<br>Կալցիումի նյութափոխանակության<br>խանգարումներ                                                                                                                                                                                                         |
| Այլ պաթոլոգիա | Ցիլիարային (թարթիչային)<br>դիսկինեզիա (Կարտագների<br>համախտանիշ)<br>Ատրոֆիկ ռինիտ<br>Գրանուլոմատոզ և վասկուլիտ<br>(ռևմատոիդ արթրիտ, պսորիազ,<br>սկլերոդերմա, սարկոիդոզ,<br>Վեգների<br>գրանուլոմատոզ, միջին մահացու<br>գրանուլոմա, Չերչ-Ստրաուսի<br>սինդրոմ,<br>պեմֆիգոիդ) |

Քթի քրոնիկական դժվարաշնչությունը տարատեսակ հիվանդությունների դրսևորում է, որը կարող է օրգանիզմում առաջացնել նմանատիպ փոփոխություններ՝ անկախ դրա պատճառներից: Քթային շնչառության դժվարությունը կարելի է դիտարկել խոնփոցի համախտանիշի, գիշերային ապնոեի, դեմքի կմախքի դեֆորմացիաների, էնուրեզի, ցերեկային հիպերսոմնիայի ախտորոշման համատեքստում: «Ադենոիդ դեմք» տերմինը կիրառվել է 1872 թվականին՝ C.V. Tomes քրոնիկական քթային դժվարաշնչության հետ կապված դիմաճնտային բնույթի փոփոխությունները նկարագրելու համար [14]: Մինչ այժմ բժիշկ օրթոդոնտները խորհուրդ են տալիս իրենց հիվանդներին հետազոտվել օտորինոլարինգոլոգի կողմից՝ ԼՕՌ պաթոլոգիան բացառելու համար: Շատ դեպքերում քթի շնչառության կարգավորման հետ վերականգնվում են դիմաճնտային շրջանում որոշ փոփոխություններ: Այլ հեղինակների կարծիքով կա որոշակի անհատական զգայունություն քթային դժվարաշնչության նկատմամբ, ավելի արտահայտված դոլիխոցեֆալով տառապողների շրջանում: Գուցե «ադենոիդ դեմք»-ից ավելի ճիշտ տերմին՝ քթի շնչառության անընդհատ դժվարությամբ տառապող երեխայի արտաքին փոփոխությունները նկարագրելու համար, «երկարացված դեմքի սինդրոմ» տերմինն է, որը անգլիական գրականության մեջ հանդիպում է որպես երկար դեմքի համախտանիշ long face syndrome [16]: Վերջինս ներառում է դեմքի ստորին երրորդի ուղղահայաց չափի բարձրացում, տիպիկ ապատիկ արտահայտություն, ժպիտ և գոթական քիմք: Քթի խոչընդոտմանն ուղեկցող համակարգային փոփոխությունները ներառում են թոքային սիրտ- cor pulmonale: 19-րդ դարի վերջերից ադենոիդների հետ կապ-

ված քթային դժվարաշնչությունը մեկնաբանվում էր որպես էնուրեզի, մտավոր զարգացման ուշացման պատճառ: Այս փաստերին կարելի է տալ ժամանակակից մեկնաբանություն. ադենոիդները հեռացնելուց և քթային շնչառությունը վերականգնելուց հետո երեխան սկսեց շնչել քթով, դադարեցրեց խոնփոցը, հազվադեպ հիվանդացավ, հավաքեց համապատասխան քաշ, և ախորժակը բարելավվեց:

Նորմալ քթային շնչառությունը և ապնոթի բացակայությունը կարգավորել են քնի ռեժիմը և մեզի վերահսկումը: Ադենոտոմիայից հետո երեխաների լսողության բարելավումը երեխային արագ զարգանալու հնարավորություն տվեց [15]:

Քթով դժվարացած շնչառության պատճառների բազմազանությունը և դրանով պայմանավորված փոփոխությունները պահանջում են ալգորիթմի ներդրում՝ նմանատիպ բողոքներով երեխային հետազոտելու համար: Հաճախ հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվում են հիվանդություններ, որոնք օտորինոլարինգոլոգի իրավասության մեջ չեն մտնում: Դժվարացած քթային շնչառություն ունեցող երեխայի հետազոտությունը նպատակ ունի ոչ միայն պարզելու պատճառը («վնասվածքի մակարդակ»), այլ նաև պարզաբանելու խցանման աստիճանը և դրա հետ կապված հիվանդությունները և առաջացած խնդիրները: Վերին շնչուղիների տարբեր անոմալիաներ, ժամանակին չբացահայտված և չբուժված հիվանդություններ (ադենոիդներ, սինուսիտ, ռինիտ, քթի միջնապատի դեֆորմացիա և այլն), ինչպես նաև մի շարք այլ պատճառներ կարող են հանգեցնել քթի լորձաթաղանթի դժվար վերացվող կամ ընդհանրապես անուղղելի պաթոլոգիական փոփոխությունների զարգացման, քթի բնականոն շնչառության խանգարման, ինչը հետագայում նպաստում է մարմնի տարբեր համակարգերի հիվանդությունների առաջացմանը: Քթային դժվարաշնչության պատճառով առաջանում է «անցում» բերանով շնչելուն: Նման մարդիկ սովորաբար քնում են բաց բերանով, նրանց քունն անհանգիստ է, ընդհատվող և հաճախ ուղեկցվում է խոնփոցով: Անկախ նրանից, թե որքան երկար են նրանք քնում, քթի շնչառության խանգարում ունեցող հիվանդներն անընդհատ դժգոհում են, որ չեն քնում բավարար քանակությամբ, ուստի նրանք սովորաբար թույլ և ապատիկ են թվում: Այդ պատճառով դպրոցականների, ուսանողների շրջանում հաճախ նկատվում են ուսումնական պրոցեսում կատարողականի անկում, հիշողության և ուշադրության թուլացում, մեծահասակների շրջանում նկատվում է աշխատունակության անկում, նրանք դառնում են դյուրագրգիռ [1- 3, 9]:

Քթի մեջ ներշնչված օդը մաքրվում է, խոնավանում և տաքանում: Բերանով շնչելիս չմաքրված, չոր և սառը օդը ներթափանցում է թոքեր,

ինչն անխուսափելիորեն բերում է թոքերի և բրոնխների հիվանդությունների առաջացման:

Նման հիվանդների շրջանում հաճախակի են գլխացավի զանգատները. դա ուղեղից արյան և ավիշի խանգարված արտահոսքի արդյունք է, որը բացատրվում է քթի խոռոչում կանգային երևույթներով [2, 3]: Ամենավտանգավորն աճող օրգանիզմի համար «սխալ շնչառությունն» է: Բերանով անընդհատ շնչելը բերում է դիմային կմախքի դեֆորմացման: Այս երեխաների մոտ հաճախ ձևավորվում է ոչ ճիշտ կծվածք: Երկարատև քթային դժվարաշնչության արդյունքում դեֆորմացվում է կրծքավանդակը, խանգարվում է թոքերի օդափոխությունը, նվազում են արյան մեջ թթվածնի հագեցվածությունը, երիթրոցիտների քանակը և հեմոգլոբինի պարունակությունը: Բերանով շնչելիս օդի հոսքին ավելի քիչ դիմադրություն է նկատվում, որի արդյունքում խանգարվում է կրծքավանդակի խոռոչում դրական և բացասական ճնշման զարգացումը, որն անհրաժեշտ է սրտի բնականոն գործունեության համար: Այսպիսով, քթային շնչառության խախտումն արտացոլվում է ոչ միայն ուղղակիորեն շնչառական օրգանների վրա, այլև ամբողջ օրգանիզմում կարող է հանգեցնել զգալի պաթոլոգիական փոփոխությունների: Երբ մարդն անցնում է բերանով շնչելուն, խաթարվում է տարբեր օրգանների և համակարգերի գործունեության ամբողջ մեխանիզմը: Խանգարվում են շնչառական ռիթմը, արյան հոսքը, գլխուղեղի սնուցումը, և արդյունքում՝ հիշողության խանգարում, մտավոր ունակությունների նվազում, արյան կազմի խանգարում, սիրտ-անոթային համակարգում ֆունկցիոնալ փոփոխություններ:

### **Քթի շնչառության քրոնիկ խանգարման սինդրոմով երեխայի հետազոտության մեթոդները**

1. Անամնեզ: Մանրամասն զրույցը և հստակ ձևակերպված հարցերը միշտ օգնում են նեղացնել քթային օբստրուկցիաների հնարավոր պատճառների լայն շրջանակը: Առաջին հերթին անհրաժեշտ է հստակեցնել՝ արդյոք բողոքներում գերակայում է քթային շնչառության մեկ կամ երկկողմանի խոչընդոտումը: Այսպիսով, օրինակ՝ ադենոիդների, քթի պոլիպոզի, խեցիների հիպերտրոֆիայի առկայության դեպքում երկու կողմից էլ քթով վատ են շնչում: Միակողմանի դժվարացած շնչառությունը կամ շնչառության անընդհատ անհամաչափությունը կարող են վկայել քթի միջնապատի դեֆորմացիայի, օտար մարմնի, նորագոյացության մասին: Հիվանդները շատ բնորոշ բնութագրում են վազմոտոր ռինիտի ժամանակ քթային շնչառության դժվարությունը՝ քթի աջ և ձախ կեսի փոփոխական փակվածությունը և շնչառության



պարբերական նորմալացումը: Ոչ պակաս կարևոր են այնպիսի մանրամասներ, ինչպիսիք են քթային շնչառության սեզոնային բարելավումը, քթով շնչառության վատթարացումը բույսերի ծաղկման շրջանում, սենյակը մաքրելիս, կենդանիների հետ շփվելիս: Կարևոր է պարզել ուղեկցող ախտանիշների առկայությունը, օրինակ՝ քթից արյունահոսություն, որը բնորոշ է այնպիսի նորագոյացությանը, ինչպիսին է քիթ-ըմպանային անչափահաս (ювенильная) անգիոֆիբրոման: Երեխայի ծնողների հետ զրուցելիս կարևոր է պարզել ընտանեկան պատմությունը և հարազատների շրջանում ալերգիկ հիվանդությունների առկայությունը: Պասիվ ծխելը, քլորացված ջրով լողաՎազան գնալն առաջացնում են քթի խոռոչի քրոնիկ այտուց և քթի խցանման ավելի շուտ «գործառական», քան անատոմիական պատճառ է: Հաճախ ծնողները և մանկաբույժը տեղյակ են երեխայի անհատական սոմատիկ հիվանդություններից, բայց նրանք դրանց հետ չեն կապում քթով վատ շնչառությունը և արագ բուժում են դրանք:

2. Արտաքին (զննում) քննություն: Քթի շնչառության դժվարությամբ տառապողի բնորոշ դեմքը խոսում է օբստրուկցիայի (խցանման) փաստի մասին, բայց չի նշում պատճառը, եթե, իհարկե, դա արտաքին քթի դեֆորմացիա (ձևախախտում) չէ:

3. Առջևի ռինոսկոպիան՝ որպես առավել մատչելի մեթոդ, միշտ չէ, որ բացահայտում է քթի խոռոչի հետին մասերի և քթի միջնապատի անատոմիական, քթի խոռոչի կողային պատի փոփոխություններ:

4. Հետին ռինոսկոպիան ոչ միշտ է տեխնիկապես իրագործելի, քանի որ երեխան կարող է չբուլլատրել զննումը քիթ-ըմպանային հայելիով բերանի խոռոչից, քթի խոռոչի հետին մասերի և քիթ-ըմպանի հետագոտման համար: Բացի այդ, դա կարող է բարձրացնել նույնիսկ ավելի մեծ տարիքի երեխաների կոկորդի ռեֆլեքսը, և հետագոտությունը ձախողվի:

5. Խորհուրդ չի տրվում իրականացնել քիթ-ըմպանի մատնային հետագոտություն, քանի որ տվյալ մեթոդով տրավմա առաջացնելու հավանականությունը բարձր է, իսկ տեղեկատվությունը՝ ցածր:

6. Քիթ-ըմպանի կողային ռենտգենոգրաֆիայի մեթոդը խորհուրդ է տրվում շնորհիվ նրա հարաբերական բարձր տեղեկատվության և բարձր հասանելիության (մատչելիության)՝ ամբուլատոր պայմաններում քիթ-ըմպանի հիվանդությունների-ադենոիդիտի դիֆերենցիալ դիագնոստիկա իրականացնելու համար:

7. Հարքթային սինուսների համակարգչային տոմոգրաֆիան թույլ է տալիս մանրամասն ուսումնասիրել ինչպես քթի խոռոչը, այնպես էլ քիթ-ըմպանը, ինչպես նաև սինուսների բոլոր պատերը և

հայտնաբերել պոլիպոզ, քրոնիկ սինուսիտ, նորագոյացություններ, քթի և սինուսների արատներ:

8. Էնդոսկոպիան անկասկած ուկե ստանդարտ է շնչառական տրակտի հիվանդությունների համար, կապված քթի շնչառության խանգարման համախտանիշի հետ: Երեխաների շրջանում դա հնարավոր է ծննդյան պահից՝ 2,7 մմ ֆիբրոսկոպով: Ավելի մեծ տարիքի երեխաների դեպքում կիրառվում է նաև կոշտ օպտիկա: Առավելությունները ներառում են տեսանյութերի փաստաթղթավորման հնարավորությունը:

9. Rhinoflowmetry Ռինոֆլոումետրիա - քթային շնչառության դժվարության քանակական գնահատում:

10. Պոլիսոմնոգրաֆիան քնի ընթացքում շնչառության խանգարումների գնահատման բարդ (կոմպլեքս) մեթոդ է: Այն հատկապես արդիական է քնի ապնոե ախտորոշման առումով:

11. Խորհրդատու բժիշկներ՝ դիմաճնոտային վիրաբույժ, օրթոդոնտ, մանկաբույժ, նյարդաբան, ակերգուղո:

12. Ալերգիայի թեստեր (RAST, ռինոցիտոգրամա, ընդհանուր մակարդակի և հատուկ IgE-ի ուսումնասիրություն): Պետք է մեկ անգամ ևս շեշտել երեխաների շրջանում քթային շնչառության խանգարման ախտորոշման և անհատական տարբերակված բուժման մարտավարության միասնական համակարգված մոտեցման անհրաժեշտությունը [13,15,16]:

**Թերապիայի ընդհանուր սկզբունքները:** Քանի որ քթային օբստրուկցիան հիվանդություն չէ և բազմաթիվ պատճառներ ունի, առաջին հերթին պետք է որոշել մարտավարությունը՝ պահպանողական բուժում, վիրաբուժական կամ համակցված բուժում (օրինակ՝ տեղային կորտիկոստերոիդներով բուժում, համակցված ներդիտակային պոլիպների հեռացում պոլիպոզ ռինոսինուսիտի ժամանակ): Նաև պետք է զգուշորեն կիրառենք քայքայիչ (դեկոնգեսանտներ) միջոցները կամ անոթասեղմիչ քթային կաթիլները՝ խուսափելով ավելորդ օգտագործումից, որոնք սիմպտոմատիկ են և չեն լուծում խնդիրը գլոբալ մասշտաբով: Բացի այդ, երբեմն լինում է հանման սինդրոմ՝ «ռիկոշետ» դեկոնգեսանտներ ընդունելու ավարտից հետո, դադարում է քթով շնչառությունը: Այլ կերպ ասած, հնարավոր է հաջողության հասնել երեխայի քթի շնչառությունը վերականգնելու հարցում, դրա խախտման պատճառները կամ պատճառը հասկանալու միջոցով, եթե երեխան համալիր հետազոտվի օտորինոլարինգոլոգի և մանկաբույժի կողմից [22]:

**Բրիգադիոն թերապիան** պատմականորեն ամենավաղ օգտագործվող միջոցն է քթի և սինուսների հիվանդությունների ժամանակ:

Ավանդաբար օգտագործվող աղի լուծույթն այժմ կարող է փոխարինվել ավելի հարմար կոմերցիոն լուծումներով: Անհրաժեշտ է պահպանել մի քանի կանոն՝ կապված քթի ֆիզիոլոգիայի և քթի խոռոչի թարթիչավոր էպիթելի հետ: Քթային խոռոչի ողողման լուծույթների ջերմաստիճանը պետք է համապատասխանի մարմնի ջերմաստիճանին՝  $36,6^{\circ}\text{C}$ , քանի որ թարթիչների գործառնություն օպտիմալ է քթի լորձաթաղանթի  $28-33^{\circ}\text{C}$  ջերմաստիճանում և դադարում է  $7-10^{\circ}\text{C}$  ջերմաստիճանում: Քթի լորձի նորմալ pH-ը 5,5-ից 6,5 է: Եթե pH-ն ավելի քան 6,5 է, թարթիչների ակտիվությունը նվազում է: Քթի խոռոչի լվացման դրական ազդեցությունների շարքում անհրաժեշտ է նշել ոչ միայն փոշու, ալերգենների, հարուցիչների մեխանիկական հեռացումը, այլև հիդրոթերապիայի դրական ռեֆլեքսային ազդեցությունը: Հաճախ վազոմոտոր ռինիտի մեջ քթի լորձաթաղանթի պարզ ողողումն ու խոնավացումը հանգեցնում են քթի շնչառության բարելավման [7, 11]:

**Ղեկոնգեստանտները** (congestion խցանում, կանգ) մի խումբ դեղեր են, որոնք առաջացնում են լորձաթաղանթի անոթների վազոկոնստրուկցիա: Գործողության մեխանիզմը կապված է անոթային պատի հարթ մկանների  $\alpha$ - ադրենոմիմետիկ ընկալիչների խթանման հետ՝ հետադարձելի սպազմի զարգացմամբ: Ժամանակակից ղեկոնգեստանտները պետք է համապատասխանեն հետևյալ պահանջներին. լինեն արդյունավետ, անվտանգ և կողմնակի բարդություններ չառաջացնեն: Հայտնի է, որ ղեկոնգեստանտների օգտագործումը կարող է ուղեկցվել քթի լորձաթաղանթի չորությամբ, ինչը նվազեցնում է դրա պաշտպանիչ հատկությունները: Հետևաբար՝ խոստումնալից է օգտագործել այն միջոցները, որոնք ակտիվ նյութի հետ մեկտեղ պարունակում են խոնավացնող բաղադրիչներ [6, 7, 12]:

**Տեղային (տոպիկ) կորտիկոստերոիդները** հզոր հակաբորբոքային և հակաալերգիկ միջոցներ են, առանց որոնց ժամանակակից ռինոլոգիան անհնար է պատկերացնել: Ալերգիկ ռինիտի, պոլիպոզ ռինոսինուսիտի բուժումը հիմնված է տեղային դեղամիջոցների՝ կորտիկոստերոիդների օգտագործման վրա:

### Վիրահատական շտկում

Քթային դժվարաշնչության խնդիրը՝ կապված անատոմիական ձևախախտումների հետ, անոթասեղմիչ դեղամիջոցներով լուծելը հանգեցնում է խնդրի լուծման հետաձգման և խորացնում իրավիճակը՝ ղեկոնգեստանտների չարաշահման կողմնակի ազդեցությունների ի հայտ գալով: Այս դեպքում քթի խանգարված շնչառության վիրաբուժական վերականգնումն օպտիմալ է: Վիրաբուժական լուծում պա-

հանջող քթային օրստրուկցիայի սինդրոմի անատոմիական տարբերակները ներառում են ադենոիդներ, քթի միջնապատի դեֆորմացիա, խեցիների հիպերտրոֆիա, զարգացման արատներ (խոանալ ատրոզիա), նորագոյացություններ (խոանալ պոլիպ, քիթ-ըմպանի անգիոֆիբրոմա) և քթի օտար մարմիններ (ոինոլիտներ): Երեխաների ժամանակակից ոինոլոգիական վիրահատությունները կատարվում են ընդհանուր անզգայացմամբ՝ օգտագործելով էնդոսկոպիկ տեխնիկա: Ինչ վերաբերում է երեխայի տարիքին և ադենոտոմիայի վիրահատության հետ հարաբերակցությանը, կա՞ն օպտիմալ և տարիքային սահմանափակումներ: Ո՛չ: Քթային դժվարաշնչության ժամանակ տարիքը չի կարող լինել ցուցում կամ հակացուցում վիրահատության համար:

Քթի միջնապատի վիրահատությունը երկար ժամանակ համարվում էր մեծահասակների վիրաբուժական շտկման մեթոդ: Սակայն հաջողությամբ իրականացվում է նորածնային շրջանից, իհարկե, ըստ խիստ ցուցումների:

Վիրահատության հաջողությունը և քթային շնչառության որակը մեծապես կախված կլինեն քթի խոռոչի ճիշտ հետվիրահատական խնամքից: Էքսուդատի և կեղևների հեռացումը քթի խոռոչում, հետվիրահատական այտուցի նվազեցումը բուժական գործընթացի կարևոր բաղադրիչներն են: Ամփոփելով պետք է ևս մեկ անգամ ընդգծել երեխաների շրջանում քթային շնչառության խանգարման սինդրոմի և անհատական տարբերակված բուժման մարտավարության միասնական համակարգային մոտեցման կարևորությունը [4, 5, 8, 17-19, 22]:

*Ընդունված է 05.02.21*

### **Нарушения носового дыхания у детей: причины, основные методы диагностики и обоснованные меры лечения**

**К.Г. Арутюнян, Г.А. Айвазян, Г.Г. Ананян, А.К. Шукурян**

Нарушение носового дыхания в детском и подростковом возрасте приводит к гипоксии головного мозга и гипоксии всего тела, что отрицательно сказывается на росте и развитии организма. В связи с этим важным представляется изучение распространенности и частоты нарушений носового дыхания, выявление причин этих изменений в детском и подростковом возрасте в случае врожденных и приобретенных нарушений носового дыхания. Проведение консервативной терапии, в том числе комбинированной, в ряде случаев бывает неадекватным, а иногда и неэффективным. В настоящее время возникла необходимость создания алгоритма восстановления функции носового дыхания в детском и подростковом возрасте путем комбинированных хирургических вмешательств, при кото-

ром показания к хирургической реабилитации будут строго определенными.

## Children's Nasal Breathing Disorders, Causes, Methods of Diagnosis and Well-grounded Treatments

K.G. Harutunyan, G.A. Ayvazyan, G.G. Ananyan, A.K. Shukuryan

Violation of nasal breathing in childhood and adolescence leads to hypoxia of the brain and hypoxia of the whole body, which negatively affects the growth and development of the body. In this regard, it is important to study the prevalence and frequency of nasal breathing disorders to identify the cause of these changes in childhood and adolescence in the case of congenital and acquired nasal breathing disorders. Conservative therapy, including combination therapy, in some cases is inadequate and sometimes ineffective. Currently, there is a need to create an algorithm for restoring the function of nasal breathing in childhood and adolescence by combined surgical interventions, in which the indications for surgical rehabilitation will be strictly defined.

## Գրականություն

1. Бедрина Е.А., Зарубин С.С., Калинин М.А. Распространенность патологии ЛОР-органов и пути совершенствования профилактической работы у детей школьного возраста г. Архангельска. Дис...канд.мед.наук, СПб., 2008.
2. Бузунов Р.В., Легейда И.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна. Учебное пособие для врачей. М., 2010.
3. Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. М., 2013.
4. Губеев Р.И., Юнусов А.С. Особенности реабилитации детей с нарушением носового дыхания после хейлоуранопластики (обзор литературы). Российская ринология, 2016, 3, с.43-46.
5. Зиборова Н.В., Маккаев Х.М. Опыт оперативного лечения искривленной носовой перегородки в детской оториноларингологии. Российская ринология, 1998, 2, с. 59.
6. Крук М.Б., Цимар А.В. Комплексна терапія гострих синуситів. Матеріали X з'їзду оториноларингологів України, 2005, с. 117-118.
7. Лайко А.А., Бредун О.Ю. Лікування гострого риніту у дітей раннього віку. Матеріали X з'їзду оториноларингологів України, 2005, с. 121-122.
8. Магомедов М.М., Ибрагимов М.М. Хирургическая коррекция обструкции передних отделов носового клапана. Российская ринология, 2011, 2, с.37-40.
9. Матвеев К.А. Особенности патологических состояний ЛОР-органов у больных после уранопластики. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.
10. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Острые респираторные вирусные инфекции. Инфекционные болезни у детей, М., 1985, с. 55-73.
11. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. и др. Назальные деконгестанты и солевые растворы для лечения ринитов у детей: безопасность и перспективы. Здоровье Украины, 2008, 18/1, с. 42-43.

12. *Рязанцев С.В.* Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов. Российская оториноларингология, 2005, 6, с. 19.
13. *Соболев В.П., Русецкий Ю.Ю., Варнянская А.В., Лопатин А.С.* Возможности объективной диагностики при патологии носового клапана. Российская ринология, 2011, 2, с.40.
14. *Тихомирова И.А.* Синдром затруднения носового дыхания у детей. Педиатрия, 2008, т. 87, 2, с. 108-111.
15. *Тихомирова И.А.* Алгоритмы диагностики и выбора лечебной тактики при синдроме нарушения носового дыхания у детей. Трудный пациент, 2009, 12, с. 21-24.
16. *Тихомирова И.А.* Синдром нарушения носового дыхания у детей: диагностика и выбор лечебной тактики. Врач: научно-практический и публицистический журнал, 2012, 4, с. 26-30.
17. *Юнусов А.С.* Хирургическая коррекция деформаций перегородки носа у детей и подростков. Автореф.дис... докт. мед. наук, М., 2000.
18. *Юнусов А.С., Богомилский М.Р.* Риносептопластика в детском и подростковом возрасте. М., 2001.
19. *Юнусов А.С., Дайхес Н.А., Рыбалкин С.В.* Переломы скелета носа в детском возрасте. М., 2007.
20. *Paccoi P., Di Peco V.* Septal cartilage graft for nasal valve incompetence associated with deviated septum. Am J Rhinol., 2007, 21(5):622-625.
21. Red Book: 2000. Report of the Committee on Infection Diseases. 25 ed.: American Academy of Pediatrics, 2000.
22. *Sutrisna B., Frerichs R.R., Reingold A.L.* Randomised, controlled trial of effectiveness of ampicillin in mild acute respiratory infections in Indonesian children. Lancet, 1991, 24 Aug., vol. 338, № 8765, p. 471.

УДК 612.1

## **Оценка изменений лабораторных показателей у ожоговых больных**

**А.Г. Карапетян, К.Ю. Бабаян, В.С. Григорян**

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

*Ключевые слова:* ожоги, площадь поверхности, фибринолитическая активность, лейкоциты, альбумины, СОЭ, гемоглобин, эритроциты

Обширные глубокие ожоги вызывают возникновение комплекса своеобразных патологических функциональных и морфологических изменений внутренних органов и систем организма. Тяжесть течения и исход заболевания зависят от площади поражения, состояния защитных сил организма больного, своевременности и полноты лечебных мер как общего, так и местного воздействия. Выпадение множественных физиологических функций кожи при глубоких ожогах (терморегулирующей, дыхательной, защитной, покровной) оказывает большое влияние на течение болезни [4,8].

Изучение больных с ожогами на протяжении всего периода болезни дает возможность установить, что патологические сдвиги, как и защитные компенсаторные процессы в организме, развиваются стадийно. Каждой стадии свойственны свои, наиболее характерные изменения. Они обнаруживаются клиническими и иными проявлениями основных патологических механизмов ожоговой болезни. Вероятность клинического возникновения указанных стадий ожоговой болезни зависит не только от тяжести поражения, реактивности организма, возраста и сопутствующих заболеваний, но в значительной мере и от полноценности и эффективности применяемого лечения [3,7].

Данные исследования крови, особенно подсчета эритроцитов, гемоглобина и гематокритного числа, степень развития ацидоза, а также интенсивность снижения диуреза и понижения температуры тела ранее других признаков могут указать на угрозу декомпенсации защитных сил организма.

Целью нашей работы являлось выявление изменений лабораторных показателей у пациентов с ожоговыми травмами.

## Материал и методы

Был произведен анализ крови у ожоговых больных при поступлении в Национальный ожоговый центр МЗ РА. Исследованы следующие показатели крови: гемоглобин, эритроциты, цветной показатель, тромбоциты, лейкоциты, палочкоядерные, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ. Исследованы также биохимические и др. показатели: общий белок, альбумины, гематокрит, остаточный азот, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, билирубин, глюкоза, аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), фибриноген А, протромбиновый индекс, время рекальцификации, толерантность плазмы к гепарину, фибринолитическая активность, INR (International Normalised Ratio).

Все эти показатели в динамике лечения были изучены у 120 ожоговых больных с термическими ожогами III степени, подразделенных на 2 группы в соответствии с площадью (в процентном соотношении) раневой поверхности тела (I группа –  $43,0 \pm 8,73\%$  и II группа –  $12,74 \pm 0,5\%$ ).

Анализ данных проводился с помощью ряда специализированных статистических пакетов: StatSoft7, SPSS-10.0 и Stat Graphics Plus.

## Результаты и обсуждение

В основе нарушения водного обмена, особенно выраженного в первые два дня после тяжелой ожоговой травмы, лежит обильная потеря жидкой части крови: вода переходит в ткани, создавая тканевой отек, или вовсе покидает организм через обширную раневую поверхность [2]. Плазмопотеря приводит к быстрому нарушению белкового состава крови, прежде всего за счет потери альбуминов. Результаты исследований показали достоверное понижение альбумина, коррелированное с площадью ожоговой поверхности (коэффициент корреляции  $r = -0.68$ ; I группа –  $38,2 \pm 1,1$ , II группа –  $42,92 \pm 0,98$ ). Было обнаружено также повышение уровня глюкозы, причем прямо пропорционально площади поражения (I группа –  $9,06 \pm 1,15$ , II группа –  $6,19 \pm 0,34$ ).

Отмечалось изменение СОЭ (I группа –  $2,5 \pm 0,5$ , II группа –  $13,32 \pm 2,4$ ), АлАТ (I группа –  $9,5 \pm 2,5$ , II группа –  $18,41 \pm 1,67$ ) и фибринолитической активности (I группа –  $59,5 \pm 0,5$ , II группа –  $39,88 \pm 2,69$ ). Причем уровни этих показателей коррелировали с тяжестью ожоговой болезни (АлАТ – коэффициент корреляции  $r = -0.71$ , СОЭ –  $r = -0.52$ , фибринолитическая активность  $r = 0,78$ ). Знак «-» свидетельствует о том, что высокое содержание этих показателей установлено у пострадавших с меньшей площадью ожоговой поверхности, а у больных с более тяжелыми поверхностными ожогами уровень указанных показателей был ниже. Полученные нами результаты соответствовали литературным данным, сог-



ласно которым отклонения АлАТ от нормальных значений могут свидетельствовать о протекающем в организме воспалительном процессе, ожогах большого участка тела, шоковом состоянии и патологии кроветворной системы [5].

Известно, что при обширных ожогах наблюдается уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), которое происходит вследствие увеличения проницаемости капиллярных мембран, прежде всего в месте и вблизи участков обожженных тканей. О гемоконцентрации судят на основании данных подсчета количества эритроцитов, гемоглобина и изменения гематокрита. Сгущение крови, наступающее вследствие плазмопотери и патологического депонирования крови, становится одним из ведущих механизмов расстройства гемодинамики при ожоговом шоке. Одновременно оно является результатом уменьшения ОЦК.

Степень гемоконцентрации прямо зависит от площади поражения и тяжести ожога, что подтверждается результатами мультирегрессионной зависимости (рис. 1). Уравнение, приведенное над рисунком, описывает взаимосвязь изменения уровней гематокрита (x) и гемоглобина (y) от площади раневой поверхности (z).

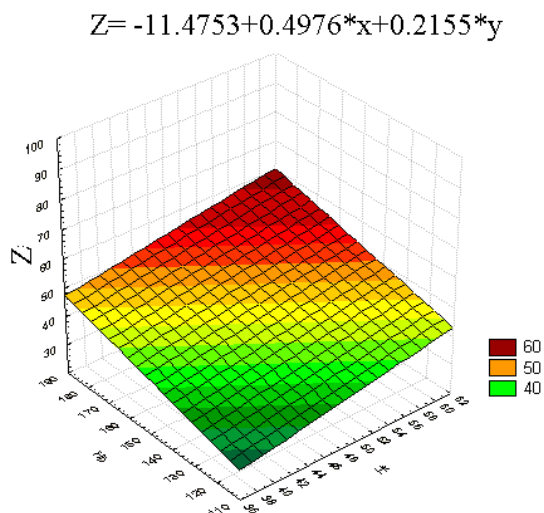


Рис.1. Мультирегрессионная зависимость уровней гемоглобина и гематокрита от площади поражения

Однако при оценке значимости размеров увеличения эритроцитов следует учесть, что из сосудистого русла уходит не только плазма, но и большое количество форменных элементов. Относительная полиглобулия в шоковом периоде развивается на фоне потери, разрушения и гемолиза значительного количества эритроцитов. В первые два дня после обшир-

ного ожога, вследствие гемолиза и диapedеза, из кровяного русла может убыть до 50% эритроцитов. Одновременно при этом уже в раннем периоде обнаруживается значительная активизация костномозгового кроветворения, что в известной мере компенсирует потерю эритроцитов. Интенсивная инфузионная противошоковая терапия значительно снижает гемоконцентрацию, но она не может полностью ее устранить. Названные изменения в крови у больных с ожоговым шоком значительно затрудняют кровообращение, доставку кислорода и способствуют нарушениям внутриклеточных реакций. Наряду с этим отмечается лейкоцитоз, который характеризует не только стадию ожогового шока, но и последующий острый период – токсемию. Вначале лейкоцитоз является в известной мере проявлением сгущения крови, а позднее, в стадии токсемии, он развивается в результате интенсивного распада тканей и нагноительного процесса на обожженной коже [1,4]. В нашем случае в I группе количество лейкоцитов было достоверно повышено ( $10,44 \pm 1,51 \times 10^9/\text{л}$ ) относительно контрольной группы (нормы) ( $6,5 \pm 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

В клиническом анализе крови у первой группы пациентов отмечался высокий лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Наблюдалось развитие умеренной анемии, связанной с гемолизом эритроцитов и угнетением эритропоэза. На рис. 2 приведена мультирегрессионная зависимость уровней эритроцитов (x) и лейкоцитов (y) от площади поражения (z). Формула, приведенная на рис. 2, также подтверждает литературные данные о том, что в зависимости от тяжести поражения происходит уменьшение уровня эритроцитов и повышение уровня лейкоцитов на ранней стадии ожоговой болезни (в первые 2 дня).

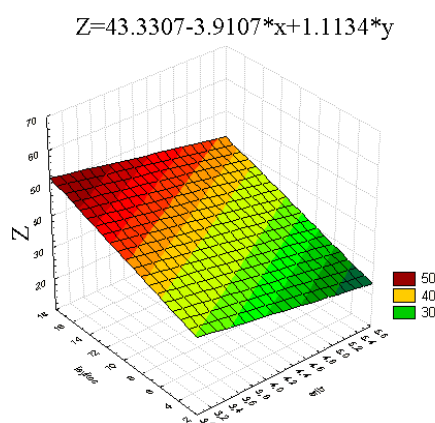


Рис. 2. Мультирегрессионная зависимость уровней эритроцитов (x) и лейкоцитов (y) от площади поражения (%)

На 4-6-й день после получения ожога содержание гемоглобина снижается до 80-100 г/л. В лейкоцитарной формуле нарастает сдвиг влево

вплоть до миелоцитов. Неблагоприятным прогностическим признаком считают эозинофилопению и лимфоцитопению. С восстановлением кожного покрова нормализуется содержание гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов. При нормальном общем уровне сохраняются качественные изменения белкового состава крови [6].

Изучение показателей крови в динамике течения ожоговой болезни параллельно с клинической картиной заболевания, некоторыми иммунологическими показателями, биохимическими исследованиями крови помогает составить правильное представление о течении патологического процесса и отражает степень деструктивных и воспалительных изменений в тканях.

*Поступила 03.12.21*

### **Այրվածքով հիվանդների լաբորատոր ցուցանիշների փոփոխությունների գնահատում**

**Ա.Գ. Կարապետյան, Կ.Յու. Բաբայան, Վ.Ս. Գրիգորյան**

Ընդարձակ այրվածքների արդյունքում զարգանում է յուրահատուկ պաթոլոգիկ ֆունկցիոնալ և ձևաբանական փոփոխությունների համալիր: Ընթացքի ծանրությունը և հիվանդության ելքը կախված են վնասվածքի չափից, օրգանիզմի պաշտպանիչ հատկությունների վիճակից և տեղին ու ճիշտ ժամանակին բուժական միջոցառումների ցուցաբերումից: Արյան պարամետրերի ուսումնասիրությունն այրվածքային հիվանդության իմունաբանական և կենսաքիմիական ցուցանիշների հետ միասին հնարավորություն է տալիս ճիշտ հասկանալու պաթոլոգիական պրոցեսների ընթացքը և արտացոլում է բորբոքային պրոցեսների աստիճանը:

Վիճակագրական մեթոդների միջոցով հնարավոր է եղել պարզել արյան որոշ պարամետրերի կախվածությունը վնասի աստիճանից և հեմոգլոբինի, հեմատոկրիտի, էրիթրոցիտների և լեյկոցիտների ցուցանիշների փոխկախվածությունը: Բացահայտվել է վերքի մակերեսի տարածքում հեմատոկրիտի (x) և հեմոգլոբինի (y) մակարդակների փոփոխությունների փոխադարձ կապը: Պարզվել է նաև, որ, կախված վնասվածքի ծանրությունից, նկատվում են էրիթրոցիտների մակարդակի իջեցում և լեյկոցիտների մակարդակի բարձրացում այրվածքային հիվանդության սկզբնական շրջանում (առաջին 2 օրվա ընթացքում): Հիվանդության կլինիկական պատկերը, արյան ցուցանիշների և կենսաքիմիական ուսումնասիրությունները թույլ են տալիս ճիշտ պատկերացում կազմել պաթոլոգիկ պրոցեսի ընթացքի մասին:

## Assessment of Changes of Laboratory Parameters in Burn Patients

A.G. Karapetyan, K.Yu. Babayan, V.S. Grigoryan

As a result of extensive burns, a complex of peculiar pathological functional and morphological changes occurs. The severity of the course and outcome of the disease depends on the area of the lesion, the state of the body's protective properties and the timeliness and completeness of therapeutic measures.

The study of blood parameters together with immunological and biochemical indicators in burn disease makes it possible to formulate a correct understanding of the course of the pathological process and reflects the degree of inflammatory processes.

With the help of statistical methods, it was possible to find the dependence of some blood parameters on the degree of damage, the interdependence of such indicators as hemoglobin, hematocrit, erythrocytes and leukocytes.

The interrelation of changes in hematocrit (x) and hemoglobin (y) levels on the area of the wound surface was revealed. It was also found that, depending on the severity of the lesion, there is a decrease in the level of erythrocytes and an increase in the level of leukocytes at the early stage of burn disease (in the first 2 days).

The study of blood parameters with the clinical picture of the disease, biochemical studies helps to form the correct idea of the course of the pathological process.

## Литература

1. Боголюбов В.М. Бальнеотерапия врача, сегодня, завтра. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация, 2002, 1, с. 3–7.
2. Джанелидзе Ю.Ю. Ожоги и их лечение. Библиотека войскового врача. Л., 1976.
3. Карпухин И.Е. Основные направления и перспективы развития медицинской реабилитации. Научно-практический журнал, М., 2007.
4. Качалов П.В., Гельфонд В.Б., Асташева Н.Г. Клинико-эпидемиологические особенности ожоговой травмы, М., 1994.
5. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики, М., 2007.
6. Петров С.В. Общая хирургия: учебник (3-е изд., перераб. и доп.), М., 2010.
7. Сытник А.А., Белецкий А.В. Сравнительная характеристика методов лечения ожогов, 4, 1995.
8. Юрина Т.М., Рожнецкая О.А. Научно-практический журнал. Ожоги, М., 2007.

ՀՏԴ 615.43

**Երևանում և Կապանում աճող դրախտածառերի *Cotinus coggygia Scop.* տերևների և ճյուղերի նախնական ստանդարտավորումը մանրադիտակային վերլուծության մեթոդով**

**Ն. Կ. Շաբոյան, Ա. Մ. Ղազարյան, Կ. Հ. Դումանյան,  
Ն. Բ. Զիչոյան**

*Մ. Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարան,  
ֆարմակոգնոզիայի ամբիոն  
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր. Cotinus coggygia, դեղաբուսական հումք, ստանդարտավորում, մանրադիտակային վերլուծություն, անատոմիական տարբերակիչ հատկանիշներ:*

Վերջին տասնամյակում դեղերի ընդհանուր անվանացանկում զգալիորեն աճել է բուսական պատրաստուկների տեսակարար կշիռը, որը բավականին լուրջ նախադրյալներ է ստեղծում այս ոլորտում բուսահումքերի ստանդարտավորման մեթոդների և ֆիտոնիքիցի գործընթացի կատարելագործման համար: Այս առումով հեռանկարային և արդիական են դեղաբուսական հումքերի և բուսական պատրաստուկների ստանդարտավորման ժամանակակից, արդյունավետ, ոչ աշխատատար և տնտեսապես մատչելի մեթոդների մշակումը և կատարելագործումը: Գործընթացները չափազանց կարևոր են դեղահումքերի և դրանց պատրաստուկների վերաբերյալ մենագրությունների նախագծերի, չափորոշիչների մշակման համար:

Ներկայումս ուշագրավ և հետաքրքրական են այնպիսի բուսահումքեր, որոնց վերաբերյալ տարիների ընթացքում կատարված գիտական հետազոտությունները թերի են, և որակի հսկման տեսանկյունից չեն արձանագրվել գիտականորեն հիմնավորված այնպիսի ցուցանիշներ, որոնք նախադրյալներ կստեղծեին ֆարմակոպեական հոդվածների և մենագրությունների նախագծերի մշակման համար[5]:

Այս տեսանկյունից ուշագրավ են դրախտածառերը (*Cotinus coggygia Scop.*), որոնք որոշակի պոպուլյացիաներով հանդիպում են Հայաստանի տարբեր շրջաններում:

Դրախտածառը (*Cotinus coggygia Scop.*, հունանիշ՝ *Rhus cotinus L.*) աղտոռագգիների ընտանիքին պատկանող տերևաթափ թուփ է: Աճում է Կովկասում, Դրիմում, Ուկրաինայի հյուսիսում, Միջին Ասիայում, Վրաստանում: Սովորաբար հանդիպում է ծովի մակարդակից 1500մ բարձրության վրա՝ չոր, հանքային և կավավազային լանջերին: ՀՀ-ում հանդիպում է Տավուշի և Սյունիքի մարզերի ցածրադիր և միջին-լեռնային գոտիների քարքարոտ թեք լանջերին, թփուտներում, անտառեզրերին: Դրախտածառի տերևները պարունակում են 23-25% դաբաղային նյութեր, որոնց գերակշիռ մասը կազմում են տանինները: Բացի այդ պարունակում են նաև գալլաթթու, ֆլավանոլիդներ, միրցիտրին, ֆուստին, եթերային յուղ (0,2%), որի կազմի մեջ մտնում են միրցեն (50%), ալֆապինեն (10-11%), կամֆեն (8-9%), լինալոոլ, ալֆա տերպինետոլ: Ցողուններում հայտնաբերված է ֆիզետին ֆլավանոլիդը: Շուրջ 15 տարի տարբեր բնակլիմայական գոտիականության պայմաններում աճող դրախտածառերը գիտնականների ուշադրության կենտրոնում են որպես կենսաբանորեն ակտիվ ֆլավանոլիդների հուսմալիք աղբյուր: Վերջին տարիներին, տերևներից բացի, հետազոտության շրջանակներում են նույնիսկ այս ծառերի բնափայտը, երիտասարդ ցողունները [1]:

Գիտական աղբյուրների, պետական ստանդարտների և ազգային դեղամատյանի վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ մինչ օրս դրախտածառերի հուսմալիք տերևների համար միակ չափորոշիչը ԴՕՇ-4564-79-ն է, որը թե՛ ապրանքագիտական և թե՛ ֆիտոքիմիական վերլուծության տեսանկյունից ունի լրացման և համալրման կարիք: Մինչդեռ միջազգային գիտագրական աղբյուրները հաճախ են անդրադառնում այս ծառատեսակների տարբեր հուսմալիք աղբյուրների (տերևներ, ցողուններ, բնափայտ) ֆիտոքիմիական և կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրություններին: Այսպես, ուսումնասիրություններից մեկի համաձայն, հետազոտվել են Չինաստանի ֆլորայի դրախտածառերի՝ *Cotinus coggygia* var. *cinerea*, *Cotinus coggygia* var. *Glaucohylla*, *Cotinus coggygia* var. *pubescens* տեսակները, բացահայտվել են նրանց ձևաբանական հատկանիշները և տեսակային առանձնահատկությունները [8]:

Մեկ այլ հետազոտության համաձայն՝ ուսումնասիրվել է *Cotinus coggygia Scop.* բնափայտի քիմիական բաղադրությունը, որում հայտնաբերվել են նոր դիմեր՝ C-3 / C-3 բութին (3', 4', 7-տրիհիդրօքսիֆլավանոն) և այլ միացություններ՝ գալլաթթու և դրա մեթիլ եթերը,

կատելին, ֆլավանոնոլ, ֆուստին, որոնք կարող են լինել լավագույն մարկերները բնափայտի նույնականացման և որակի հսկման համար[6]:

Հետազոտվել է դրախտածառերի տերևներից անջատված ֆլավանոլիդային ֆրակցիայի կենսաբանական ակտիվությունը, մասնավորապես ցիտոտոքսիկությունը ուռուցքածին բջիջների հանդեպ: Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ հանուկն ընկճում է բջիջների պրոլիֆերացիան: Միաժամանակ հաստատվել է, որ հանուկը խթանում է (in vivo) չարորակ գլիոբլաստոմաների բջիջների ապոպտոզը[7]:

Վերոհիշյալ հետազոտությունները միանշանակ փաստում են Հայաստանում աճող դրախտածառերի օֆիցինալ (տերևներ) և ոչ օֆիցինալ (ճյուղեր) հումքերի նախնական ստանդարտավորման անհրաժեշտությունը, որը նախադրյալներ կարող է ստեղծել այս հումքերի ֆիտոքիմիական և կենսաբանական հետազոտումնասիրությունների համար:

Հետազոտության նպատակն է Հայաստանի տարբեր վայրերում աճող դրախտածառերի օֆիցինալ և ոչ օֆիցինալ հումքերի՝ արտադրող բույսին բնորոշ անատոմիական առանձնահատկությունները բացահայտելու, բնակլիմայական գործոններով պայմանավորված՝ հյուսվածքաբանական առանձնահատկությունները դիտարկելու տարբերակով նախնական ստանդարտավորման իրականացումը:

### Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության նյութեր են եղել 2017-2018թթ. ծաղկման շրջանում (հունիս-հուլիս) հավաքված օֆիցինալ և ոչ օֆիցինալ հումքերը՝ տերևները և երիտասարդ ցողունները, որոնք հավաքվել են Կապանում և Երևանում աճող դրախտածառերից: Հումքերի հավաքը և չորացումը կատարվել են ԱՀԿ միջազգային չափորոշիչների համաձայն [2,3]: Արտադրող բույսերը հերքարիզացվել են ֆարմակոգնոզիայի ամբիոնում և գրանցվել ՀՀ ԳԱԱ բուսաբանության ինստիտուտի պահոցում՝ ERE193405 կարգային համարով:

Մանրապատրաստուկների պատրաստումը և մանրադիտակային վերլուծությունն իրականացվել են «Դեղաբուսական հումքի և դեղաբուսական պատրաստուկների մանրադիտակային և միկրոքիմիական հետազոտության տեխնիկա» հոդվածի համաձայն՝ օպտիկական «OPTIKA MICROSCOPES ITALY» EW10x/20 մակնիշի մանրադիտակով [ՕՓԸ.1.5.3.0003.15]:

### Արդյունքները և քննարկումը

Բուսահումքերի նախնական ստանդարտավորման տեսանկյունից կարևոր նշանակություն ունի դեղաբուսական հումքերի հյուսվածքաբանական տարբերակիչ հատկանիշների բացահայտումը, որի հիման վրա կարելի է հաստատել հումքի իսկությունը՝ պատկանելությունն արտադրող բույսին և տեսակին, ինչպես նաև բացահայտել բնակլիմայական գործոնների ազդեցությունը բույսի անատոմիական կառուցվածքի, հյուսվածքային փոփոխության և հարմարվողականության ապահովման տարրերի ձևավորման վրա:

Այս տեսանկյունից բուսական դեղահումքերի ապրանքագիտական վերլուծության մեջ առանձնահատուկ դեր ունի մանրադիտակային մեթոդը, որի կիրառումը հնարավորություն է տալիս ստանալու դեղաբուսական հումքի իսկության օբյեկտիվ գնահատականը [4]:

Հումքերի անատոմիական տարբերակիչ հիմնական հատկանիշները բացահայտելու նպատակով դիտարկվել են Կապանից և Երևանից հավաքված դրախտածառի տերևների և երիտասարդ ցողունների մանրապատրաստուկները:

**Երևանից մթերված դրախտածառի տերևների անատոմիական տարբերակիչ հատկանիշները**

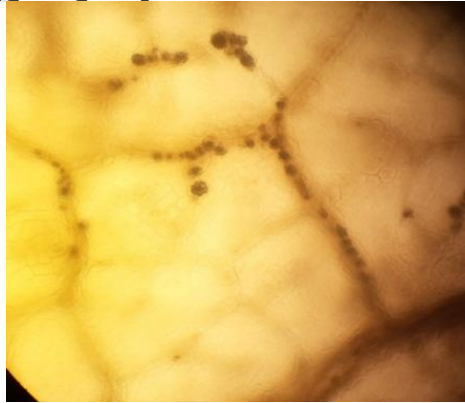
Երևանից հավաքված դրախտածառի տերևների մանրադիտակային ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ տերևի էպիդերմիսը հարթ չէ, գորտնուկավոր է, բջիջները հաստապատ են, ոլորապտույտ: Ակնհայտ է գունանյութի և դրուզների առկայությունը (նկ.1):



Նկ.1. Գորտնուկավոր էպիդերմիս (20x)

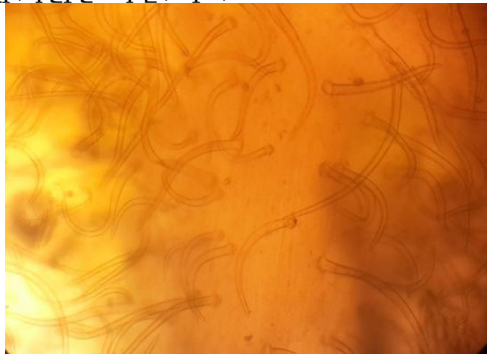


Տերևների ջղերի երկայնքով լավ տեսանելի են դրուզները, որոնց քանակն այնքան էլ շատ չէ (նկ.2):



Նկ.2.Տերևի մակերեսի մանրապատրաստուկը՝ դրուզներ (20x)

Տերևների ստորին մակերեսին առկա են պարզ, սրակոնաձև, թեք մազիկներ, որոնց քանակն ավելի շատ է, քան Դիլիջանից մթերված տերևների մանրապատրաստուկում: Լավ նկատելի են մազիկի հիմքի (ամրացման տեղի) բջիջները(նկ.3):

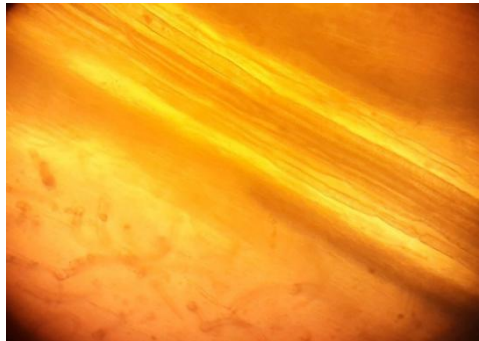


Նկ.3.Ստորին մակերեսի մանրապատրաստուկը (20x)՝ պարզ, սրակոնաձև թեք մազիկներ, մազիկի ամրացման հիմքեր

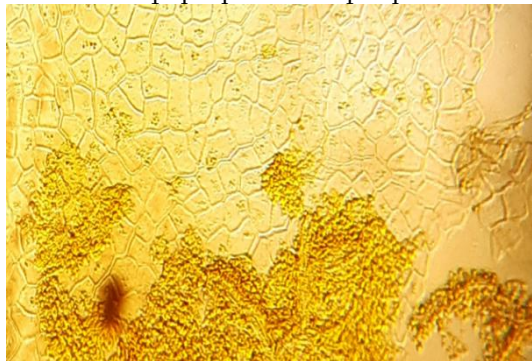
Մանրապատրաստուկի վրա լավ նկատելի է, որ, բացի սրակոնաձև մազիկներից, առկա են նաև պտկաձև մազիկներ: Նույն մանրապատրաստուկի մյուս ֆրագմենտում լավ արտահայտված են փոխադրող համակարգի օղակաձև, պարուրաձև անոթները(նկ. 4):

**Կապանից հավաքված դրախտածառի տերևների անատոմիական տարբերակիչ հատկանիշները**

Կապանից հավաքված դրախտածառի տերևների անատոմիական կառուցվածքն ուսումնասիրելիս նկատում ենք, որ էպիդերմիսը հարթ է, բջիջները՝ բազմանկյունաձև՝ թեթև, գալարուն բջջապատերով (նկ.5):

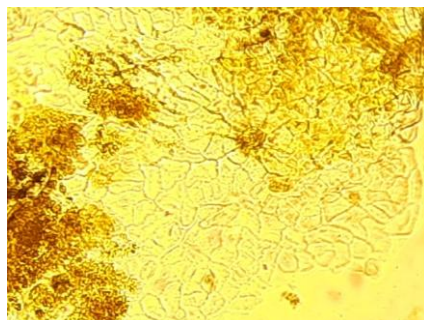


Նկ. 4. Ստորին մակերեսի մանրապատրաստուկը (20x)՝ օղակաձև, պարուրաձև անոթներ

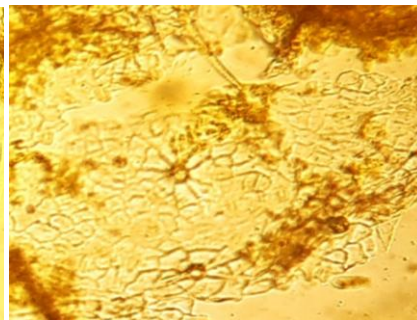


Նկ.5. Կապանից հավաքված հումքի (տերև) մանրապատրաստուկը (20x)՝ էպիդերմիսի գալարուն բջջապատերով բջիջներ

Տերևի ստորին էպիդերմիսի վրա լավ նկատելի են անոմոցիտ տիպի հերձանցքները (որտեղ հերձանցքը փակող բջիջներին հարող բջիջները չեն տարբերվում էպիդերմիսի բջիջներից): Տեսադաշտում նկատելի են նաև կալցիումի օքսալատի բյուրեղներ՝ դրուզներ, որոնց քանակն ավելի սակավաթիվ է, քան Երևանից հավաքված նմուշներում(նկ. 6. ա,բ):



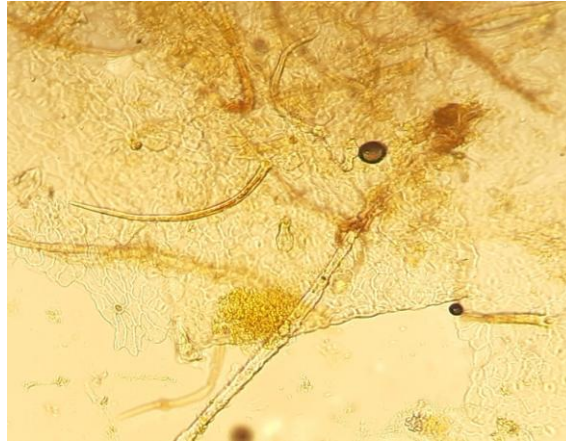
ա



բ

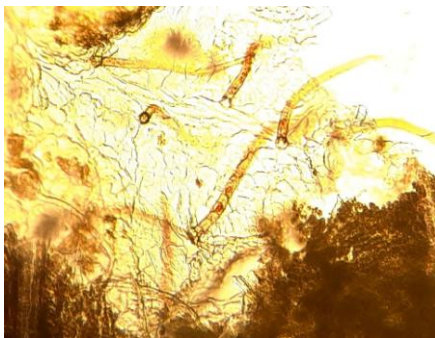
Նկ.6. Տերևի ստորին էպիդերմիսի մանրապատրաստուկը (20x)՝ ա)անոմոցիտ տիպի հերձանցքներ, բ) կալցիումի օքսալատի դրուզներ

Հերձանցքներից բացի լավ երևում են պարզ (որոնց քանակը բավականին շատ է) և գեղձային մազիկները: Պարզ մազիկները միաբջիջ կամ բազմաբջիջ են՝ ուղիղ կամ թեք, հաստացած գորտնուկավոր պատերով: Գեղձային մազիկները մականաձև են, ունեն միաբջիջ ոտիկ և երեք արտազատող բջիջներից կազմված գլխիկ (նկ. 7):

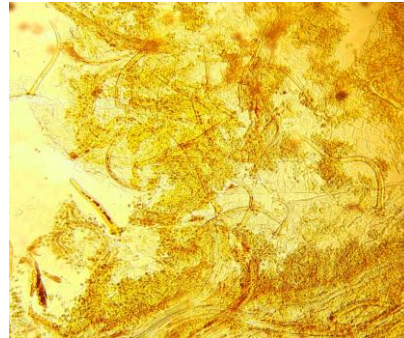


Նկ.7. Տերևի մակերեսի մանրապատրաստուկը (20x)՝ 1) պարզ մազիկ, 2)գեղձային մազիկ

Մազիկների քանակը բավականին շատ է. լավ նկատելի են մազիկների ամրացման տեղի բջիջները (մազիկի հիմքի բջիջը) և մազիկի շուրջը գտնվող՝ վարդակ առաջացնող բջիջները: Մազիկների մեջ լավ նկատելի է մուգ նարնջագույն եթերային յուղը (նկ.8.ա,բ):



ա

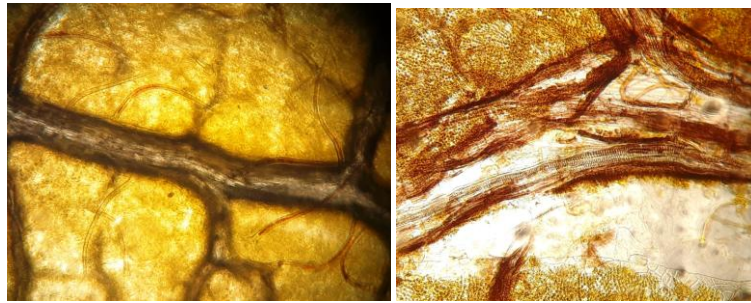


բ

Նկ.8. Տերևի մակերեսի մանրապատրաստուկը (20x)՝ ա)մազիկի հիմքի բջիջը, մազիկի շուրջը վարդակ առաջացնող բջիջները, բ)եթերայուղով լցված մազիկ

Հաստ ջղերի երկայնքով լավ նկատելի են քսիլեմի աստիճանաձև անոթները և եթերային յուղով լցված մանգաղաձև կեռված մազիկները (նկ.9.ա,բ):





ա

բ

Նկ.9. Տերևի մակերեսի մանրապատրաստուկը (20x)՝ ա) եթերային յուղով լցված պարզ, մանգաղաձև կետված մազիկները, բ) քսիլենի աստիճանաձև անոթները

**Դրախտածառի ցողունի մանրադիտակային վերլուծությունը:**

Դրախտածառի ցողունի մանրապատրաստուկների ուսումնասիրություններից պարզվում է, որ երիտասարդ ծառի ցողունի էպիդերմիսի բջիջները հիմնականում ուղղանկյունաձև են, ուղիղ բջջապատերով, որոնք դասավորված են շարքերով (նկ.10):

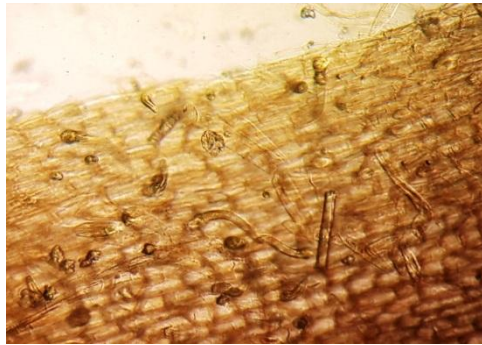


Նկ. 10. Էպիդերմիսի ուղղանկյունաձև բջիջներ (20x)

Էպիդերմիսի վրա հանդիպում են տարատեսակ մազիկներ՝ սրակոնաձև, պարզ, միաբջիջ, լավ նկատելի է մազիկների ամրացման տեղը (նկ.11.ա), և միաբջիջ, հաստապատ, գորտնուկաձև մազիկներ: Երբեմն տեսադաշտում նկատելի են պտկաձև մազիկներ (նկ.11.բ):



Նկ.11.ա. Ցողունի մանրապատրաստուկը (20x)՝ սրակոնաձև, պարզ, միաբջիջ մազիկներ

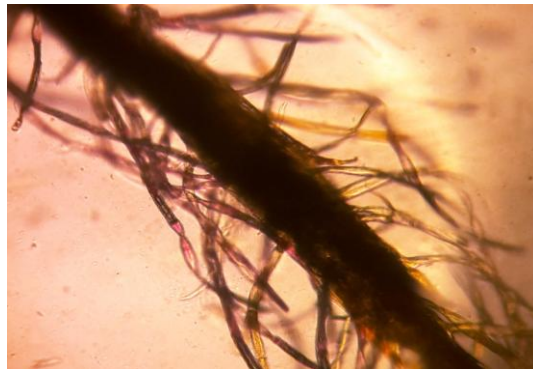


Նկ.11.բ. Ցողունի  
մանրապատրաստուկը (20x)՝

1)միաբջիջ, հաստապատ,  
գորտնուկաձև մազիկներ,

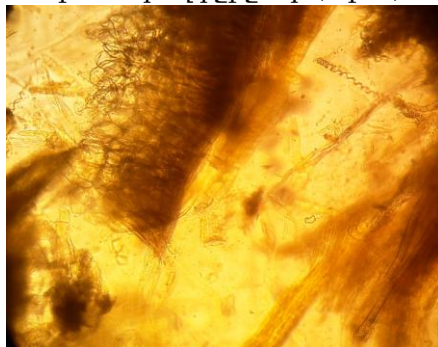
2)պտկաձև մազիկներ

Էպիդերմիսի եզրային հատվածում պարզ երևում են պիգմենտային պարունակությամբ բազմաթիվ պարզ, սրակոնաձև մազիկներ (նկ.12):

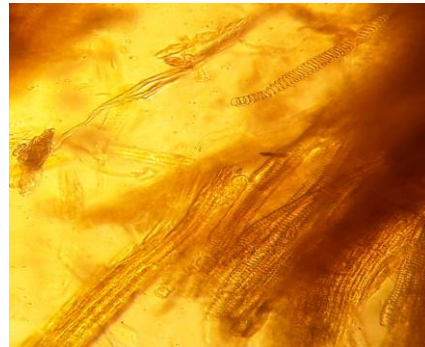


Նկ.12.Ցողունի մանրապատրաստուկը (20x)՝ պիգմենտային  
պարունակությամբ բազմաթիվ պարզ, սրակոնաձև մազիկներ

Լավ արտահայտված է մեխանիկական հյուսվածքը, ակնառու են կոլենքիմի բջիջները, պարուրաձև, օղակաձև, աստիճանաձև հաստացումներով անոթները (նկ.13.ա,բ): Նկատելի են նաև ֆլոբաֆենների կուտակումներով բջիջներ (նկ.14):

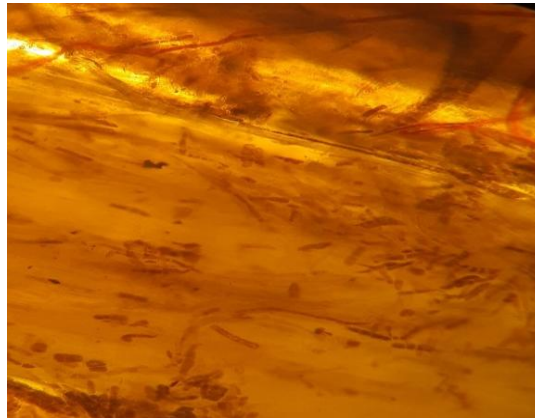


ա



բ

Նկ.13.ա)Կոլենքիմի բջիջներ, բ)պարուրաձև, օղակաձև, աստիճանաձև  
հաստացումներով անոթներ (20x)



Նկ.14. Տանիդների (ֆլորաֆենների) կուտակումներով բջիջներ (20x)

### Եզրակացություն

Բացահայտվեցին և հաստատվեցին Հայաստանի տարբեր շրջաններում աճող դրախտածառերից հավաքված տերևների և ճյուղերի (ցողունների) անատոմիական տարբերակիչ հատկանիշները, որոնց նույնականացումը չափազանց կարևոր է այս բուսահումքի նախնական ստանդարտավորման համար:

Ընդունված է 05.10.20

### Предварительная стандартизация микроскопическим методом листьев и ветвей скумпии кожевенной (*Cotinus coggygria* Scop.), произрастающей в Ереване и Капане

Н.К. Шабоян, А.М. Казарян, К. Х. Думанян, Н. Б. Чичоян

В настоящее время очень актуальна разработка современных, эффективных и экономично доступных методов стандартизации лекарственного растительного сырья, которые крайне важны для разработки проектов и стандартов на лекарственные средства и их препараты.

С этой точки зрения примечательны деревья скумпии кожевенной (*Cotinus coggygria* Scop.), популяции которых занимают определенные территории в разных регионах Армении. В рамках данного исследования проведена предварительная стандартизация официального (листья) и неофициального (ветки) сырья с деревьев, произрастающих в разных регионах Армении: были выявлены типичные анатомо-диагностические признаки, установлены гистологические особенности, обусловленные природно-климатическими факторами.

## Primary Standardization of Leaves and Branches of Smoke Tree (*Cotinus coggygia* Scop.) Collected from Yerevan and Kapan by Method of Microscopic Analysis

N.K. Shaboyan, A.M. Ghazaryan, K. H. Dumanyan, N. B. Chichoyan

Nowadays, the development and improvement of modern, efficient, time-consuming and affordable methods of standardization of pharmaceutical raw materials is promising and relevant, which are extremely important for development of projects and standards for medicines and their preparations. From this point of view, Smoke Trees (*Cotinus coggygia* Scop.) are remarkable and the populations of Smoke trees occupy certain areas in different regions of Armenia.

In this study, the raw materials of Smoke trees officinal (leaves) and non-officinal (branches) growing in different parts of Armenia were exposed to preliminary standardization, and peculiar anatomical-distinctive features, histological qualities, due to climatic factors, were revealed.

### Գրականություն

1. Кисличенко В.С. Журавель И. А. и др. Фармакогнозия. Харьков, 2017, с.598-599.
2. Правила сбора и сушки лекарственных растений. Сборник инструкций. М., 1985.
3. Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора /GACP/ лекарственных растений. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2003.
4. Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия, атлас, т. 1, М., 2010.
5. Фармакогнозия. Учебная практика, под.ред. И.А. Самылиной, А.А. Сорокиной, М., 2011.
6. Antal D.S., Schwaiger S., Ellmerer-Müller E.P., Stuppner H. Planta Med., 2010 Oct, 76(15):1765-72. doi: 10.1055/s-0030-1249878. Epub, 2010, May 5. *Cotinus coggygia* wood: novel flavanone dimer and development of an HPLC/UV/MS method for the simultaneous determination of fourteen phenolic constituents.
7. Gang Wang,\* JunJie Wang, Li Du, and Fei Li. Effect and Mechanism of Total Flavonoids Extracted from *Cotinus coggygia* against Glioblastoma Cancer In Vitro and In Vivo . Published online, 2015, Oct 18. doi: 10.1155/2015/856349.
8. Huang lu .*Cotinus coggygia* Scopoli, Fl. Carniol., ed. 2. 1: 220. 1772. FOC vol. 11, p. 344. 1. Quality control methods for herbal materials, World Health Organization, Malta, 2011.
9. Shaboyan N., Ghukasyan N., Hovhannisyan V., Moghrovyan A., Galstyan H., Chichoyan N., Dumanyan K. The analysis of chemical composition of several valuable medicinal and edible plants volatile fraction growing and cultivating in Armenian flora by GC-MS method, International journal of current medical and pharmaceutical research, vol. 2, N.4, 2016, p. 274-278.

ՀՏԴ 615.45:614.27

**Դեղագործական խորհրդատվության  
ստանդարտացման անհրաժեշտության  
ուսումնասիրությունը դեղատան աշխատակիցների  
շրջանում**

**Լ.Գ. Նազարյան, Ա.Բ. Բարսեղյան, Մ.Հ. Միմոնյան**

*ԵՊԲՀ, դեղագործության կառավարման ամբիոն,  
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր.* դեղագետ, դեղագործական խորհրդատվություն, տեղեկատվական աղբյուր, ավգորիթ

Դեղագործական խորհրդատվության դերն էականորեն աճում է ինքնաբուժման համակարգի զարգացման պայմաններում, երբ դեղատան աշխատակիցը դառնում է հիվանդի հիմնական խորհրդատուն: Նա կարող է հիվանդին տեղեկատվություն տրամադրել կյանքի և առողջության համար անվտանգ տարբեր հիվանդությունների կամ հիվանդագին վիճակների, ախտանիշների դեղորայքային կամ այլընտրանքային բուժման մասին, կարող է զգալի օգնություն ցուցաբերել այնպիսի «սպառնացող» ախտանիշների ճանաչման գործում, որոնք պահանջում են բժշկի հետ անհապաղ խորհրդատվություն [3]: ՀՀ-ում, ինչպես մի շարք այլ երկրներում, հիվանդների մեծ մասը ավելի հաճախ դիմում են դեղագետի խորհրդատվությանը և ավելի քիչ են օգտվում բժշկի ծառայություններից: Այս իրավիճակի հիմնական պատճառն այն է, որ դեղատան աշխատակիցների ծառայությունները ժամանակի առումով համարվում են ավելի հասանելի և ֆինանսապես ավելի մատչելի [8]: Վաշինգտոնում կատարված հետազոտության ժամանակ հիվանդների կեսից ավելին (51%) նույնիսկ նշել էին, որ պատրաստ են ապագայում 1 դոլար և ավել վճարել դեղագետի խորհրդատվության համար, իսկ 28%-ը պատրաստ էր անգամ 5 դոլար և ավել վճարել: Հիվանդների երեք քառորդը (75%) պատրաստ էին 1-ից 5 րոպե ավել անցկացնել դեղատանը՝ դեղագետի կողմից խորհրդատվություն ստանալու նպատակով: Դեղագետի ազդեցությունը դեղերի անվտանգ և արդյունավետ կիրառման հարցում անգնահատելի է [7]: Այս դեպքում դեղատան աշխատողը համարվում է այն հիմնական որակա-



վորված մասնագետը, ով սովորեցնում է իր սպառողին դեղի ճիշտ օգտագործման կարգը՝ դրանով իսկ կառավարելով ինքնաբուժման գործընթացը [10]:

Կան ապացույցներ, որ դեղերի մասին տեղեկատվության տրամադրումը և ճիշտ խորհրդատվությունը կարող են բարձրացնել սպառողների հավատարմության աստիճանը դեղատան աշխատակցի նկատմամբ [11]: Մեկ այլ հետազոտության մեջ երևում է, որ դեղագետի կողմից դեղերի մասին տեղեկատվության և խորհրդատվության տրամադրումը մեծապես կապված է հիվանդների՝ դեղագործական հոգածության ծառայություններով բավարարվածության հետ [5]:

Այսպիսով, հաստատված է, որ դեղագետի մասնագիտական գործունեության մեջ նրա ամենակարևոր գործառույթը դեղագործական խորհրդատվությունն է: Այնուամենայնիվ, այս գործունեությունը դեղատան աշխատողների համար կարող է սահմանափակվել պայմանավորված մի շարք խոչընդոտող գործոններով, ինչպիսիք են դեղերի մասին տեղեկատվական աղբյուրների հասանելիության բացակայությունը, դրանց անհամապատասխան լինելը, ինչպես նաև դեղագործական խորհրդատվության ստանդարտացման բացակայությունը: Ի տարբերություն զարգացած երկրների, որտեղ դեղերի մասին տեղեկատվական աղբյուրներն ավելի հասանելի են և արդյունավետ դեղագետների համար, զարգացող երկրներում այդ տեղեկատվության աղբյուրներն ավելի քիչ հասանելի են և շատ դեպքերում էլ անհամապատասխան [8]: Ռուսաստանի Դաշնությունում կատարված հետազոտությունն ինքնաբուժման հետ կապված խնդիրներից առանձնացնում է դեղատան աշխատակիցների համար տեղեկատվության ցածր որակ, դեղատան աշխատողների ոչ բավարար պատրաստվածություն՝ կապված ինքնաբուժման կառավարման հետ, ինքնաբուժման այնպիսի միջոցների և մեթոդների օգտագործում, որոնց արդյունավետությունն ու անվտանգությունն ապացուցված չեն [6]:

Հանրային առողջապահական կարևորագույն խնդիրն է հիվանդին ապահովել որակյալ և ստանդարտացված դեղագործական խորհրդատվությամբ՝ հիմնված ապացուցողական բժշկության սկզբունքների վրա: Դեղագործական խորհրդատվության ստանդարտացումը, դեղատան աշխատողների խորհրդատվության համար կիրառվող ալգորիթմների մշակումը և բժշկի այցելություն պահանջող իրավիճակների բացահայտումը լայն տարածում ունեն միջազգային պրակտիկայում [9]: Դեղագործության ոլորտում ստանդարտները ստեղծվում և ներդրվում են՝ առաջին հերթին նպատակ ունենալով բարձրացնել դեղատան վաճառքի շահութաբերությունը, հաճախորդների հավատարմությունը և միևնույն ժամանակ հեշտացնել դեղատան աշխատա-

կիցների որոշում կայացնելու գործընթացը [1]: ՀՀ-ում մշակված չէ դեղագործական խորհրդատվության ստանդարտացման համակարգ, մասնավորապես առանց դեղատոմսի տրվող (ԱԴՏ) դեղերի խորհրդատվության համար կիրառվող դեղագործական հոգածության ալգորիթմներ այնպիսի իրավիճակների համար, որոնց դեպքում պարտադիր չէ դիմել բժշկի: Այսպիսի ալգորիթմի հիմնական նպատակն է օգնել դեղատան աշխատակցին որոշելու ախտանիշի ծանրության աստիճանը, վերջինիս ինքնուրույն բուժելու հնարավորությունը, ինչպես նաև ընտրելու օպտիմալ դեղ և ռացիոնալ կիրառման պայմաններ յուրաքանչյուր հիվանդի համար: Դա նպաստում է հիվանդության ավելի վաղ ախտորոշմանը, ծանր հիվանդությունների և ախտաբանական վիճակների բուժմանը, օգնում է ընտանեկան բժիշկներին բարձրացնել դեղորայքային թերապիայի արդյունավետությունն առանց դեղատոմսի տրվող դեղերով [3]:

Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել դեղատան աշխատողների կողմից օգտագործվող դեղերի մասին տեղեկատվության աղբյուրները, ինչպես նաև դեղագործական խորհրդատվության ստանդարտացման անհրաժեշտությունը:

## Նյութը և մեթոդները

Ուսումնասիրության օբյեկտը սոցիոլոգիական հետազոտության արդյունքներն են: Սոցիոլոգիական հետազոտությունն իրականացվել է հարցման մեթոդով, հարցաթերթիկների օգնությամբ: Հարցաթերթիկը մշակվել է ԱՀԿ-ի (2006թ.) ստանդարտ հարցաթերթիկների հիման վրա՝ հաշվի առնելով աշխատանքի առանձնահատկությունները [7]:

Հետազոտությունն անց է կացվել մայրաքաղաքի՝ կամայական ընտրված դեղատան 285 աշխատակիցների շրջանում 2018թ.-ին և 2019թ.-ի առաջին եռամսյակում:

Տեղեկատվության զանգվածի մաթեմատիկական մշակումն իրականացվել է ժամանակակից համակարգչային տեխնոլոգիայի կիրառմամբ: Նմուշի չափերը որոշվել են կրկնակի պատահական ընտրության բանաձևով:

$$n = \frac{N \times z^2 \times p(1-p)}{d^2 \times N + z^2 \times p(1-p)},$$

որտեղ

n – ը ընտրանքի ծավալն է,

N- ը՝ Երևան քաղաքի դեղատների թիվը,

z-ը՝ առաջին տիպի սխալի հավանականությունը ( $\alpha$ ), որը չպետք է գերազանցի 0.05-ը և հավասար է 1.96-ի,

p – ն՝ սպասվող տարածվածության մեծությունը,

d –ն՝ ցուցիչի սահմանային սխալը:

Տվյալ հետազոտության անցկացման համար հարցվողների թիվը որոշվել է The Survey System Version 11.0 պահանջների համաձայն՝ հաշվի առնելով հետազոտվող դեղատնների թիվը (ըստ ԱՆ տրամադրած տվյալների՝ Երևանում դեղատնների ընդհանուր քանակը՝ 1096), առաջին տիպի սխալի հավանականությունը՝ 5% ( $\alpha = 0.05$ ), գնահատման ճշգրտությունը՝ 3% ( $\Delta = 3\%$ ): Դիտարկվել է նաև վատագույն սցենարի տարբերակը՝  $P = 0.5$ , քանի որ ՀՀ-ում նման հետազոտություններ չեն անցկացվել:

$$n = \frac{1096 \times 1.96^2 \times 0.5(1-0.5)}{0.05^2 \times 1096 + 1.96^2 \times 0.5(1-0.5)} = 285:$$

Ուսումնասիրության էթիկական կողմը պահպանելու նպատակով հետազոտության յուրաքանչյուր մասնակցի բացատրվել են հետազոտության նպատակը և մասնակցության կամավորության սկզբունքը: Հայոց լեզվով կազմված հարցաթերթիկները հասանելի ու հասկանալի են եղել դեղատան՝ տարիքային և կրթական մակարդակ ունեցող բոլոր աշխատակիցների համար: Տվյալների վերլուծության նպատակով օգտագործվել է SPSS (տարբերակ 12.0) ծրագրային փաթեթը:

### Արդյունքները և քննարկումը

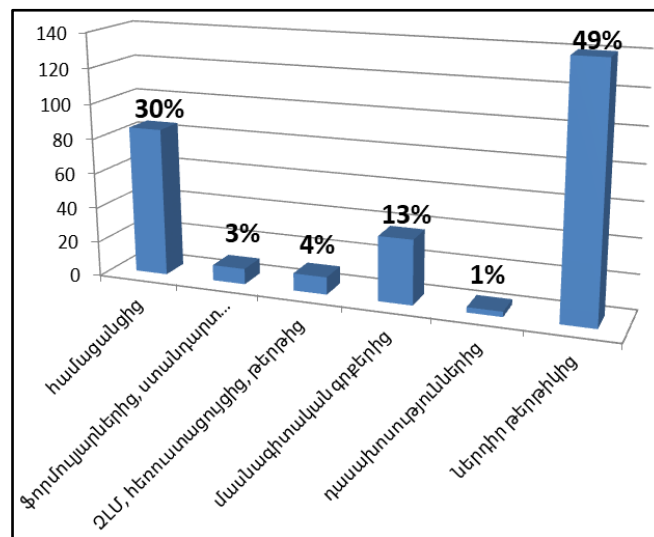
Ինքնաբուժման գործընթացը աշխարհի տարբեր երկրներում կառավարվում է դեղատան աշխատողների կողմից դեղագործական հոգածության միջոցով: Դեղատան աշխատողներն ի գործ են բաց թողնելու համապատասխան գանգատների ժամանակ առանց դեղատոմսի տրվող դեղեր:

ՀՀ-ում ևս դեղատան աշխատողները մեծ մասնակցություն ունեն ինքնաբուժման գործընթացի կառավարմանը: Դեղերի մասին տեղեկատվական աղբյուրների բարելավումը, ինչպես նաև դեղագործական խորհրդատվության ստանդարտացումը կնպաստեն աշխատակիցների մասնագիտական խորհրդատվությանը՝ դրանով իսկ ապահովելով դեղերի ռացիոնալ օգտագործումը սպառողների շրջանում:

Հաշվի առնելով այն փաստը, որ ՀՀ-ում բացակայում են նման աշխատանքները, հարցում է իրականացվել դեղատան աշխատողների

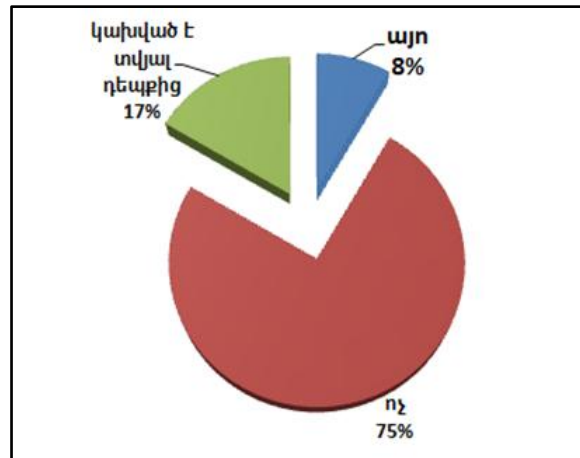
շրջանում, որի ընթացքում ուսումնասիրվել են նրանց կողմից օգտագործվող տեղեկատվության աղբյուրները և դեղագործական խորհրդատվության ստանդարտ սխեմաներ մշակելու անհրաժեշտությունը: Հարցմանը մասնակցել են դեղատան 285 աշխատակիցներ: Նրանցից 54%-ը դեղագործներ էին, 15%-ը՝ ուսանողներ, 19% -ը՝ ԵՊՀ-ի դեղագետ որակավորմամբ շրջանավարտներ, իսկ 12% -ը՝ ԵՊՀ-ի շրջանավարտներ: Նրանց 28%-ը ուներ մինչև 1 տարվա, 31%-ը՝ 2-3, 22%-ը՝ 4-7, շուրջ 8%-ը՝ 8-10, իսկ 11% -ը՝ 11 տարուց ավելի աշխատանքային փորձ:

Ըստ հետազոտության տվյալների՝ դեղատան աշխատողների 49%-ը ԱԴՏ դեղերի մասին տեղեկատվություն ստանում են՝ օգտվելով ներդիր թերթիկից, 30%-ը՝ համացանցից: Դեղատան աշխատողների ընդամենը 11%-ն է դեղերի մասին տեղեկատվություն ստանում մասնագիտական գրքերից, 3%-ը՝ ֆորմուլյարներից (նկ.1):



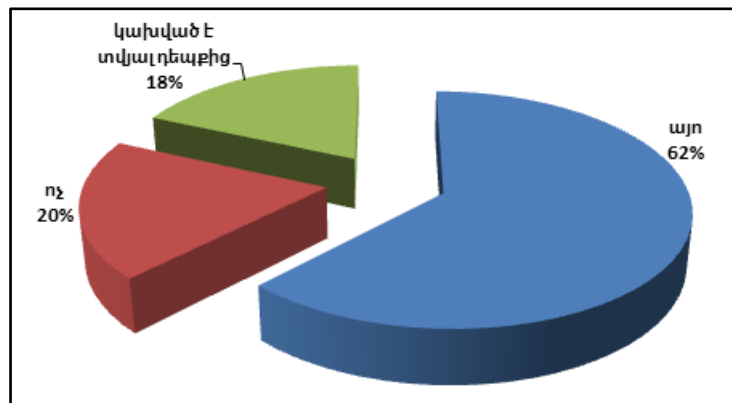
Նկ.1. Դեղատան աշխատակցի կողմից օգտագործվող ԱԴՏ դեղերի մասին տեղեկատվության աղբյուրները

Սոցիոլոգիական հարցման հաջորդ խնդիրն էր պարզել ԱԴՏ դեղերի դեղագործական խորհրդատվության ժամանակ ստանդարտ սխեմաների օգտագործման անհրաժեշտությունը, ինչպես նաև դեղատան աշխատողների կողմից դրանց օգտագործման ցանկությունը: Պարզվեց, որ դեղատան աշխատողների մեծամասնությունը (75%) չունեն որևէ ստանդարտ սխեմա, ըստ որի՝ հենց այդ հերթականությամբ կարող են հարցեր տալ հաճախորդին, որպեսզի կողմնորոշվեն ինչ դեղ առաջարկել (նկ.2):



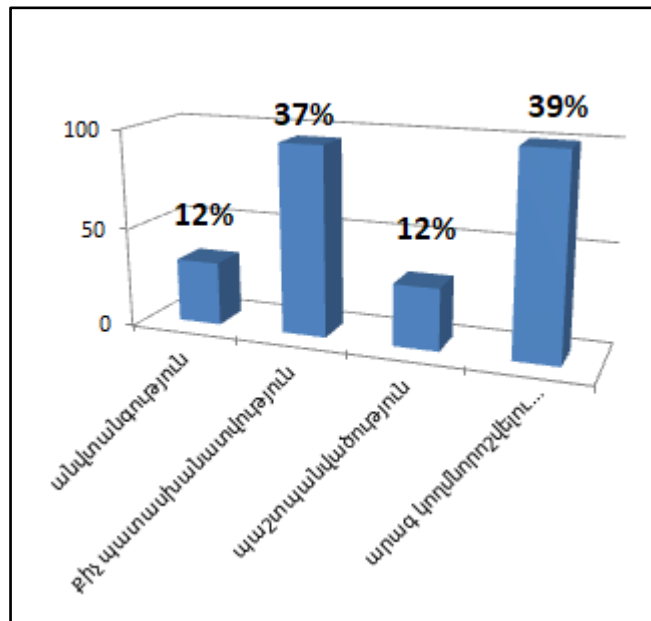
Նկ.2. Ստանդարտ սխեմայի առկայություն դեղատան աշխատողների շրջանում

«Կցանկանայի՞ք ունենալ հաստատված ստանդարտ սխեմա, ըստ որի՝ հենց այդ հերթականությամբ եք հարցերը տալու հաճախորդին, որպեսզի կողմնորոշվեք ինչ դեղ առաջարկել» հարցին դեղատան աշխատողների մեծամասնությունը՝ 62%-ը, նշել են այո, 20%-ը չի ցանկացել ունենալ, իսկ 18%-ը նշել են, որ դա կախված է տվյալ դեպքից: Գտնվեցին դեղատան աշխատողներ, որոնք պատասխանեցին, որ չեն ցանկանում ունենալ նման ստանդարտ սխեմա, բայց այնուամենայնիվ որոշ մասը խոստովանում էին, որ այն կարող է առավելություններ տալ իրենց (նկ.3) :



Նկ. 3. «Կցանկանայի՞ք ունենալ հաստատված ստանդարտ սխեմա, ըստ որի՝ հենց այդ հերթականությամբ եք հարցերը տալու հաճախորդին, որպեսզի կողմնորոշվեք ինչ դեղ առաջարկել»

Դեղատան աշխատողները նաև նշել են մի քանի առավելություն, որոնք կարող է տալ ստանդարտ սխեման՝ արագ կոդմոնորմավելու հնարավորություն (39%), քիչ պատասխանատվություն (37%), անվտանգություն (12%), պաշտպանվածություն (12%), (նկ.4):



Նկ.4. Ստանդարտ սխեմայի առավելությունները՝ ըստ դեղատան աշխատողների

Հետազոտության արդյունքները հաստատում են դեղագործական խորհրդատվության ստանդարտ սխեմաների անհրաժեշտությունը և այն ունենալու ցանկությունը դեղատան աշխատողների շրջանում: Դեղերի վերաբերյալ օգտագործվող տեղեկատվության աղբյուրների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ դեղատան աշխատակիցները հաճախ իրենց մասնագիտական գործունեության մեջ օգտագործում են տեղեկատվության այնպիսի աղբյուրներ, որոնք չեն համարվում օբյեկտիվ և միշտ չէ, որ պարունակում են դեղերի մասին ճշգրիտ տեղեկատվություն, այդ թվում նաև ապացուցողական բժշկության տեսանկյունից:

Դեղատան աշխատակիցների մեծամասնության (49%) համար տեղեկատվական աղբյուրը դեղի ներդիր թերթիկն է: Նմանատիպ արդյունք է գրանցվել նաև Նիգերիայում կատարված հետազոտությամբ, որտեղ դեղատան աշխատողների գրեթե 73%-ը վստահում և օգտագործում է դեղի ներդիր թերթիկը՝ որպես տեղեկատվության աղբյուր

[5]: Այնուամենայնիվ պետք է փաստենք, որ դեղագործական կազմակերպությունների կողմից առաջարկված ներդիր թերթիկում տեղ գտած տեղեկատվությունը կարող է լինել կողմնակալ: Այդ իսկ պատճառով դեղագետի կողմից անկախ տեղեկատվական աղբյուրների օգտագործումը կարևոր է: Ջարմանալի էր նաև, որ դեղատան աշխատակիցների մյուս մեծ խումբը (30%) օգտվում էր մասսայական տեղեկատվական աղբյուրից, մասնավորապես համացանցից: Սակայն համացանցային տեղեկատվությունը չի կարող ենթարկվել խիստ կարգավորումների, կարող է շփոթեցնող և նույնիսկ ապակողմնորոշող լինել:

Վերոհիշյալը հաստատում է օբյեկտիվ մասնագիտական դեղագործական տեղեկատվության ձևավորման և տրամադրման անհրաժեշտությունը:

Դեղատան աշխատողների մեծամասնությունը (75%) չունենի որևէ ստանդարտ սխեմա, սակայն ցանկանում էին գործնականում ունենալ դեղագործական հոգածության ալգորիթմ՝ նշելով մի քանի առավելություն: Դեղատան աշխատողների մեծ մասը կարծում է, որ նման ալգորիթմները կարող են օգնել աշխատանքում արագ կողմնորոշվել (39%) և ապահովել համեմատաբար քիչ պատասխանատվություն (37%): Նմանատիպ արդյունք է գրանցվել նաև Ռուսաստանի Դաշնությունում կատարված հետազոտության ժամանակ, որտեղ ընդամենը դեղատան աշխատողների 23%-ն էին նշել, որ չեն տեսնում նման ալգորիթմների անհրաժեշտություն: Ջարմանալի էր այն փաստը, որ դեղատան աշխատակիցներ կային, որոնք նույնիսկ երբևէ չէին լսել և չգիտեին, թե ինչ է դա [8]:

Վերոնշյալ հետազոտությունները, ինչպես նաև մեր արդյունքները փաստում են, որ դեղագործական խորհրդատվության որակը բարձրացնելու նպատակով անհրաժեշտ է մշակել և կիրառության մեջ դնել դեղագործական հոգածության ալգորիթմներ՝ հատկապես ԱԴՏ դեղերին վերաբերող:

Անհրաժեշտ է ձեռնարկել համապատասխան քայլեր՝ բարելավելու ինքնաբերական ժամանակ սպառողին տրվող տեղեկատվության որակը և քանակը, որը հնարավորություն կտա սպառողին առավել իրատեսորեն գնահատելու դեղի առավելություններն ու ռիսկերը:

### Եզրակացություն

Դեղատան աշխատակիցների տեղեկատվական կարիքների զարգացման ռազմավարությունները, ինչպիսիք են դեղագործական հոգածության ալգորիթմների մշակումը, դեղերի տեղեկատվական կենտ-

րոնի ստեղծումը, կարող են բարելավել դեղատան աշխատողների կողմից դեղերի տեղեկատվության հասանելիությունն ու օգտագործումը: Հետազոտությունից կարելի է ենթադրել, որ սակավաթիվ դեղագետներ են օգտվում մասնագիտական գրականությունից և ստանդարտ սխեմաներից:

Արդյունքների վերլուծությունը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ կա անհրաժեշտություն և ցանկություն դեղատան աշխատակիցների կողմից բարելավելու դեղերի մասին տեղեկատվական աղբյուրները և մշակելու դեղագործական հոգածության ալգորիթմներ, որոնք կօգնեն նրանց խորհրդատվության ժամանակ, կհեշտացնեն աշխատանքը, կխնայեն ժամանակը և ի վերջո կնպաստեն դեղերի ռացիոնալ օգտագործմանը:

*Հնդունված է 05.10.2020*

### **Изучение необходимости стандартизации фармацевтических консультаций среди сотрудников аптек**

**Л.Г. Назарян, А.Б. Барсегян, М.Г. Симонян**

На провизоров и фармацевтов возлагается обязанность оперативного консультирования посетителей аптеки по вопросам выбора лекарственных средств (ЛС) безрецептурного отпуска (БРО) с учетом эффективности, безопасности, наличия и стоимости. Стандартизация фармацевтического консультирования, разработка алгоритмов опроса фармацевтическим работником посетителя аптеки и выявление ситуаций, требующих обращения к врачу, является распространенной международной фармацевтической практикой.

Целью исследования было изучение источников информации о лекарствах, используемых персоналом аптек, а также необходимость разработки стандартов для фармацевтического консультирования.

Опрос проводился среди 285 сотрудников аптек, случайно выбранных в Ереване в 2018г. и в первом квартале 2019г. Инструментом опроса была анонимная анкета, количество анкет было определено в «Survey System Version 11.0». Полученные данные были введены и проанализированы с использованием программного пакета SPSS.

Результаты социологического опроса показали, что очень малое количество сотрудников аптек пользуются профессиональной литературой и стандартными схемами. При БРО ЛС только 8% провизоров руководствуются стандартами фармацевтического консультирования. На вопрос об актуальности разработки стандарта проведения фармацевтического консультирования утвердительно ответили 62% фармацевтических работников. Большинство сотрудников аптек считают, что такие алгоритмы могут



помочь им быстро сориентироваться на работе (39%) и обеспечивают относительно небольшую ответственность (37%).

Разработка алгоритма фармацевтического консультирования является актуальной задачей для обеспечения посетителя аптеки необходимыми ЛС БРО, а при выявлении тревожных симптомов – для своевременной рекомендации по обращению к врачу.

### **The Study of Pharmaceutical Counseling Standards Requirements Among Pharmacy Staff**

**L.G. Nazaryan, A.B. Barseghyan, M.H. Simonyan**

Pharmacists are responsible for promptly advising pharmacy consumers on the choice of Over The Counter (OTC) medicines, taking into account the effectiveness, safety, availability and cost. Standardization of pharmaceutical consultation, development of algorithms for interviewing a pharmacist with a pharmacy consumer and identifying situations requiring a visit to a doctor, which is a common international pharmaceutical practice.

The aim of the study was to examine the sources of information about medicines used by pharmacy staff, as well as the need to develop standards for pharmaceutical consultation.

The survey was conducted among 285 pharmacists randomly selected from the capital of Armenia in 2018. In the first quarter of 2019, the survey tool was an anonymous questionnaire, the number of which was identified in Survey System Version 11.0. Data were entered and analyzed using the SPSS software package.

The results of the sociological survey showed that a very small number of pharmacists use professional literature and standard schemes. Only 8% of pharmacists are guided by the standards of pharmaceutical consulting during dispensing of OTC medicines. When asked about the relevance of developing a standard for pharmaceutical consulting, 62% of pharmaceutical employees answered affirmatively. Most pharmacists believe that such algorithms can help them quickly navigate at work (39%) and provide relatively little responsibility (37%).

The development of an algorithm for pharmaceutical consulting is an urgent task to provide the pharmacy consumer with the necessary OTC medicines, and if alarming symptoms are detected, for timely recommendations on visiting a doctor.

**Գրականություն**

1. *Лисовский П.А.* Стандарт обслуживания покупателей как метод увеличения продаж в аптеке. Новая Аптека: Эффективное управление, 2012, 1, с. 54-59.
2. *Минапов Линар Наильевич.* Разработка методических подходов к созданию информационной системы фармацевтического консультирования при безрецептурном отпуске лекарственных средств . Пермь, 2015.
3. *Свицова М.* Фармацевтическая опека в профессиональной деятельности провизора: Доступно по: <https://docplayer.ru/50954352-Soderzhanie-vvedenie-farmaceuticheskaya-opeka-v-professionalnoy-deyatelnosti-provizora.html>
4. *Сулейманов С.Ш.* Ответственное самолечение: Россия в начале пути. Новая Аптека: Эффективное управление, 2010, 10, с.7-10.
5. *Kenechukwu Diobi, Titilayo O Fakeye, Rasaq Adisa.* Community Pharmacists' Perception of the Relevance of Drug Package Insert as Source of Drug Information in Southwestern Nigeria. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2013, 12(3):439-443.
6. *Leemans L., Laekeman G., et al.* "Frequency and trends of interventions of prescriptions in Flemish community pharmacies. Pharmacy World and Science", 25(2), April (2003), 65-69.
7. *Melissa M. Dinkins.* Patient Counseling: A Pharmacist in Every OTC Aisle. Medical management, 2010, 35(4), 9-12.
8. *Nidal Jaradat, Waleed Sweileh.* Drug Information for Community Pharmacies: Survey on Needs and Use of Drug Information with Special Focus on New Information Technology. An-Najah Univ. J. Res. (N. Sc), vol. 17(2), 2003, 288-300.
9. TESEMED Report Summary [Electronic resource]. Available from: [http://cordis.europa.eu/result/rcn/21431\\_en.html](http://cordis.europa.eu/result/rcn/21431_en.html).
10. World Health Organization. The Role of the Pharmacist in the Health Care System, 1994, p.60.
11. *Whitehead P., Atkin et al.* Patient drug information and consumer choice of pharmacy, Int J Pharm Pract, 7, 1999, 71-9.

ՀՏԴ 614.2:616-007

## Մրսածության և ցավային ախտանիշի դեպքում ինքնաբուժմամբ զբաղվելու համեմատական վերլուծություն

Ա.Բ. Բարսեղյան, Լ.Գ. Նազարյան, Մ.Հ. Միմոնյան

*ԵՊԲՀ, դեղագործության կառավարման ամբիոն  
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

**Բանալի բառեր.** մրսածություն, ցավ, ինքնաբուժում, սպառող, դեղատան աշխատող, խորհրդատվություն, հանրային առողջապահություն

### Ներածություն

Սպառողները գրեթե ամեն օր զբաղվում են ինքնաբուժմամբ՝ փորձելով ինքնուրույն լուծել առողջական խնդիրները: Ժամանակակից սպառողները ցանկանում են ավելի մեծ դերակատարություն ունենալ իրենց առողջության պահպանման գործում, նրանք որոշ խնդիրների պատճառով չեն ցանկանում դիմել բժշկի և ցանկանում են անձամբ կազմակերպել իրենց բուժումը համապատասխան տեղեկատվության պայմաններում [13,8]:

Առավել հաճախ ինքնաբուժում իրականացվում է հետևյալ հիվանդությունների և ախտանիշների դեպքում՝ մրսածություն, տենդ, գլխացավ, ցավեր, աղեստամոքսային հիվանդություններ, շնչուղիների ինֆեկցիաներ [16]:

Ցավի ուսումնասիրման միջազգային ասոցիացիան ցավը սահմանում է այսպես. «Ցավը դիսթրեսային փորձառություն է՝ կապված հյուսվածքի իրական կամ պոտենցիալ վնասվածքի, զգայական, հուզական, կոգնիտիվ և սոցիալական բաղադրիչների հետ» [7]: Առանց դեղատոմսի տրվող ցավազրկողներով ինքնաբուժման հիմնական պատճառը տարաբնույթ ցավերն են: Ցավազրկող դեղամիջոցների ինքնուրույն օգտագործման հետ կապված ընդհանուր ռիսկերը կարող են ներառել դեղերի անցանկալի փոխազդեցություն, կողմնակի ազդեցությունների դրսևորման հավանականություն, սխալ ինքնաախտորո-

շում, որոնք էլ կարող են հանգեցնել հիվանդության բարդացման և բուժական սխալների [2]: Ըստ Իսպանիայում կատարված հետազոտության՝ գրեթե բոլոր չափահասները զբաղվում են ինքնաբուժմամբ, սակայն ինքնաբուժման գործընթացը գերակշռում է հատկապես բարձրագույն կրթությամբ և բարձր եկամուտներ ունեցող անհատների մոտ [4]:

Մրսածությունը մարդկանց շրջանում ամենատարածված վարակիչ հիվանդությունն է: Միջին վիճակագրական տվյալներով չափահասները հիվանդանում են տարեկան 2-3 անգամ [15]: Մրսածության ժամանակ հիմնականում ախտահարվում են քթի խոռոչը, ըմպանը, հարքթային ծոցերը և կոկորդը: Ախտանիշները կարող են դրսևորվել վարակումից հետո՝ երկու օրվա ընթացքում: Դրանք ներառում են հագ, ցավ ըմպանում և կոկորդում, քթահոսություն, փռշտոց, գլխացավ և տենդ [5,1]:

Սառույցի Արաբիայի Թաիֆ քաղաքում 2016 թվականին իրականացված լայնածավալ ուսումնասիրության արդյունքում պարզ դարձավ, որ այստեղ բնակվող սպառողները մրսածությունը բուժելու համար հիմնականում իրականացնում են ինքնաբուժում, որի ընթացքում կիրառում են ոչ միայն առանց դեղատոմսի, այլ նաև դեղատոմսով տրվող դեղեր, օրինակ՝ հակաբիոտիկներ: Տվյալ երկրի Առողջապահության նախարարությանն առաջարկվեց հանրության համար կրթական և իրազեկման արշավներ իրականացնել՝ մրսածության ժամանակ ինքնաբուժման քանակը նվազեցնելու նպատակով [10]:

**Հետազոտության նպատակն** է ուսումնասիրել մրսածության և ցավային ախտանիշի դեպքում ինքնաբուժմամբ զբաղվելու գործընթացը, կատարել համեմատական վերլուծություն:

## **Նյութը և մեթոդները**

Հետազոտության նպատակն իրականացնելու համար կատարվել է հետազոտման և գնահատման համար կիրառվող սոցիոլոգիական հարցում սպառողների շրջանում: Առաջնային տեղեկատվությունը հավաքագրվել է հարցաթերթիկային մեթոդով (կառուցվածքային հարցաթերթիկ), և սոցիոլոգիական հարցման ընթացքում ձեռք բերված տվյալների վիճակագրական մշակմամբ ստացել ենք վերջնական արդյունք: Հարցումն անցկացվել է 2019 թվականին 1308 սպառողների շրջանում, որոնք ընտրվել են պատահականության սկզբունքով Հայաստանի Հանրապետության մարզերից և Երևանից. օգտագործվել են անանուն հարցաթերթեր: Մասնակիցների ընտրության չափանիշներն են եղել 18 տարեկանից բարձր տարիքը, Հայաստանում մշտական բնակու-

թյան առկայությունը: Հարցումն անցկացվել է մասնակիցների ցանկության համաձայն: Սպառողներն ընտրվել են պատահական և չկրկնվող ընտրանքի սկզբունքով, ամբողջ հետազոտության ընթացքում ապահովվել է նրանց ինքնության գաղտնիությունը:

Տեղեկատվության զանգվածի մաթեմատիկական մշակումն իրականացվել է ժամանակակից համակարգչային տեխնոլոգիաների կիրառմամբ: Նմուշի չափերը որոշվում էին կրկնակի պատահական ընտրության բանաձևով:

Ուսումնասիրության համար հարցաթերթիկների քանակը որոշվել է «Հետազոտության համակարգի 11.0» վարկածի պահանջներին համապատասխան՝ հաշվի առնելով ուսումնասիրված բնակչության թիվը (2972700 մարդ), առաջին տիպի սխալի հավանականությունը 3% է ( $\alpha = 0.03$ ), իսկ գնահատման ճշգրտությունը՝ 3% ( $\Delta = 3\%$ ): Մենք համարեցինք ամենավատ դեպքը՝  $P=0.5$ , քանի որ Հայաստանում իրականացված նմանատիպ ուսումնասիրությունների արդյունքներ չեն հայտնաբերվել:

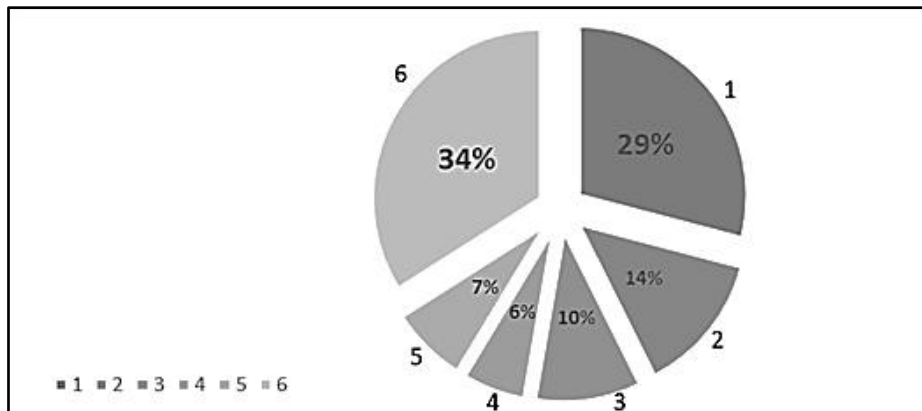
Հետազոտության արդյունքում ստացված նյութերի մշակումը կատարվել է համընդհանուր ճանաչում գտած վիճակագրական մեթոդներով:

Հավաքված տվյալները գրանցվել են Հասարակագիտական գիտությունների վիճակագրական SPSS ծրագրում (տարբերակ 12.0) և վիճակագրական ժամանակակից մեթոդներով նույն ծրագրի օգնությամբ ենթարկվել վերլուծության: Մուտքագրված տվյալների վերլուծությունը կատարվել է SPSS և EXCEL ծրագրերի միջոցով: Հավաստի է համարվել 0-ական վարկածի ( $\alpha$  սխալի) հերքման սխալի հավանականությունը 0.05-ից փոքր:

### Արդյունքները և քննարկումը

Հետազոտությանը մասնակցել են ՀՀ 1308 չափահաս քաղաքացի՝ տարբեր տարիքի և կրթական մակարդակի: Հարցմանը մասնակցած սպառողների տարիքային խմբերը դասակարգվել են հետևյալ ձևով՝ 18-29 (29%), 30-40 (28%), 41-50 (18%), 51- 60 (16%), 61-ից ավելի (9%), իսկ սպառողների կրթությունը բաժանվել է միջնակարգի (10%), միջին մասնագիտականի (30%), թերի բարձրագույնի (9%), բարձրագույնի (36%), շարունակական կրթության (8%), ուսանող (7%): Կիրառված հարցաթերթիկի միջոցով ուսումնասիրվել է, թե դեղատնից դեղեր գնելու ժամանակ սպառողները հատկապես ում խորհրդից են օգտվում: Ստացված արդյունքներից պարզ դարձավ, որ հարցմանը մասնակցած սպառողների 34% -ը դեղեր գնելիս հաշվի է առնում իր նախ-

կին փորձը, 7%-ը օգտվում է գովազդային տեղեկատվությունից, 6 %-ը դեղերի մասին խորհրդատվություն փնտրում է համացանցում, իսկ հարևան/բարեկամի խորհուրդներով առաջնորդվում է սպառողների 10%-ը: Սպառողների 29%-ը մասնագիտական խորհրդատվություն փորձում են ստանալ բժիշկներից, իսկ 14%-ը՝ դեղատան աշխատողներից (նկ. 1) :

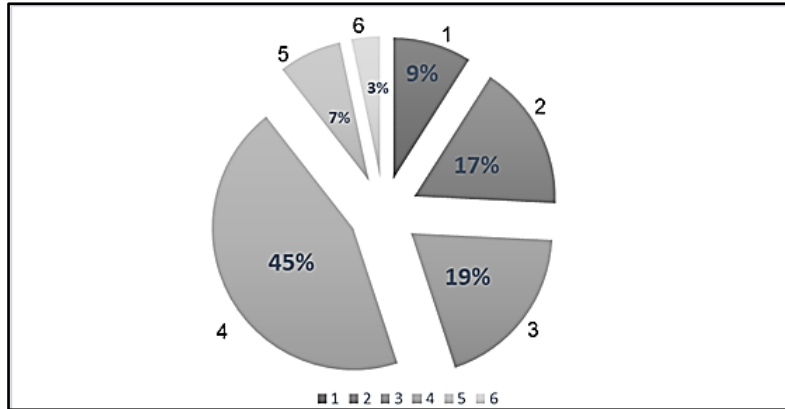


Նկ. 1. Դեղատնից դեղեր գնելու ժամանակ սպառողների խորհրդատվության աղբյուրները.

1. բժիշկ, 2. դեղատան աշխատող 3. հարևան/բարեկամ 4. համացանց  
5. գովազդ 6. իր նախկին փորձը

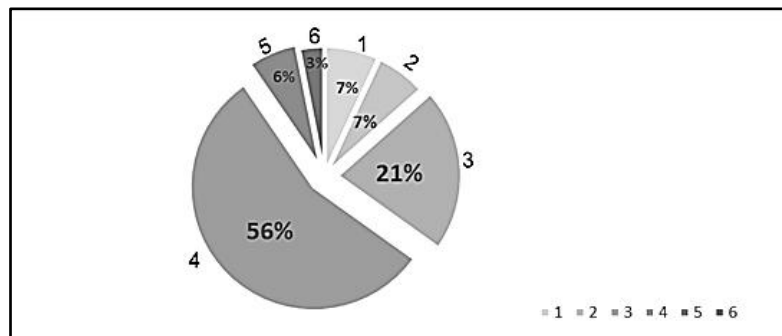
Նպատակ ունենալով համեմատել մրսաժության և ցավային ախտանիշի ժամանակ սպառողների կողմից իրականացվող ինքնաբուժման գործընթացը՝ հստակեցրինք՝ վերոնշյալ ախտաբանական վիճակների դեպքում սպառողները հատկապես ում են դիմում՝ խորհրդատվություն ստանալու համար: Այսպիսով, ստացվեց հետևյալ պատկերը. սպառողները ցավային ախտանիշի ժամանակ հենց իրենք են որոշում, թե ինչ դեղ խմեն (45%), օգտվում են դեղատան աշխատողի խորհրդից (19%), դիմում են հիվանդանոցային բժշկին (17%), խորհրդակցում են տեղամասային բժշկի հետ (9%), օգտվում են համացանցի տեղեկատվությունից (7%), օգտվում են գովազդից (3%), (նկ. 2) :

*Մրսաժության* դեպքում խորհրդատվության աղբյուրները դասակարգվում են հետևյալ տոկոսային հարաբերությամբ. հենց իրենք են որոշում ինչ դեղ խմել (56%), օգտվում են դեղատան աշխատողի խորհրդից (21%), հիվանդանոցային և տեղամասային բժիշկներից դիմելու դեպքերը հավասար են (7%), օգտվում են համացանցի տեղեկատվությունից (6%), օգտվում են գովազդից (3%), (նկ. 3) :



Նկ. 2. Ցավային ախտանիշի ժամանակ սպառողների տեղեկատվության աղբյուրները.

1. տեղամասային բժիշկ 2. հիվանդանոցային բժիշկ 3. դեղատան աշխատող
4. իրենք են որոշում ինչ դեղ խմել 5. օգտվում են համացանցի տեղեկատվությունից 6. օգտվում են գովազդից



Նկ. 3. Մրսածության դեպքում սպառողների խորհրդատվության աղբյուրները.

1. տեղամասային բժիշկ 2. հիվանդանոցային բժիշկ 3. դեղատան աշխատող
4. իրենք են որոշում ինչ դեղ խմել 5. օգտվում են համացանցի տեղեկատվությունից 6. օգտվում են գովազդից

Հետազոտության արդյունքում պարզ դարձավ, որ սպառողները հիմնականում զբաղվում են ինքնաբուժմամբ: Դիտարկելով այն հարցը, թե ում խորհրդից են օգտվում դեղեր գնելիս, ձևավորվեց հետևյալ պատկերը՝ մասնագիտական խորհրդատվության, այսինքն՝ բժշկին (29%) և դեղագետին (14%) դիմում են ընդհանուր առմամբ 43%-ը, խորհրդատվության մնացած աղբյուրները պատկանում են ինքնաբուժման գործընթացին (57%): Ինքնաբուժում իրականացնող խորհրդատվության աղբյուրներն են՝ հարևան/բարեկամի խորհուրդը (10%), համացանցը (6%), գովազդի տրամադրած տեղեկատվությունը (7%) և

սպառողի նախկին փորձը (34%): Ակնհայտ է, որ ինքնաբերական ընթացքում կիրառվող որևէ աղբյուր վստահելի չէ և կարող է բերել սխալ բուժման ընթացքի, դեղերի սխալ ընտրության և գույակցման, ինչպես նաև սխալ ինքնաախտորոշման (նկ. 1): Բուենոս Այրեսում իրականացված նմանատիպ հետազոտության տվյալներով մարդիկ հիմնականում ինքնաբերումը համարում են անվտանգ, և այդ իսկ պատճառով պետությունը կրթական միջոցառումներ է իրականացնում ազգաբնակչությանն իրազեկելու սխալ ինքնաբերական վտանգների, դեղերի ոչ պատշաճ կիրառության ուղղությամբ: Նաև ռազմավարություն են մշակում դեղատան աշխատողների հսկողությամբ անվտանգ ինքնաբերման կառավարման ուղղությամբ, մասնավորապես կրթական ցածր մակարդակ ունեցող սպառողների համար [11]:

Մրսածության և ցավային ախտանիշների ինքնաբերումն ուսումնասիրելիս հայտնաբերեցինք, որ երկու դեպքում էլ ունենք լայնածավալ ինքնաբերման գործընթաց, սակայն ցավի դեպքում ինքնաբերումը փոքր-ինչ զիջում է մրսածության ինքնաբերմանը: Այսպիսով, ցավի դեպքում ունենք հետևյալը. մասնագիտական խորհրդատվության՝ տեղամասային բժշկին (9%), հիվանդանոցային բժշկին (17%) և դեղատան աշխատողին (19%), դիմում են սպառողների 45%-ը: Ինքնաբերումն ընդհատում են համացանցի (7%) և գովազդի տեղեկատվությունը (3%), ինչպես նաև սպառողի՝ ինքնաբերմամբ զբաղվելու սեփական որոշումները (45%), որոնք կազմում են ցավի դեպքում խորհրդատվության 55%-ը: Ցավը երբեմն կարող է լինել վտանգավոր հիվանդությունների ախտանիշներից մեկը, այդ իսկ պատճառով ցանկալի է, որ սպառողի հետ շփման առաջին մակարդակում՝ դեղատանը, կատարվի ինքնաբերման գրազետ հսկում [6,9, 12, 14]:

Մրսածության դեպքում մասնագիտական խորհրդատվության դիմում են ընդհանուր առմամբ սպառողների 35%-ը, տեղամասային բժշկին (7%), հիվանդանոցային բժշկին (7%) և դեղատան աշխատողին (21%): Մրսածության դեպքում ինքնաբերման խորհրդատվության աղբյուրներն են՝ համացանցի (6%) և գովազդի տեղեկատվությունը (3%), ինչպես նաև սպառողի՝ ինքնաբերմամբ զբաղվելու սեփական որոշումները (56%), որոնք ընդհանուր կազմում են 65%: Այս դեպքում ևս դեղերի ոչ ռացիոնալ կիրառման, սխալ ախտորոշման վտանգ կա (նկ. 3): Եվրոպական բազմակենտրոն հետազոտության արձանագրության մեջ նշվում է, որ մրսածության ինքնաբերման գործընթաց պետք է ներդրվեն կրթական ծրագրեր՝ այն ավելի անվտանգ դարձնելու համար [3]:

Համեմատելով այս երկու ախտաբանական վիճակները՝ կարելի է նկատել, որ ցավի դեպքում սպառողները մի փոքր ավելի զգոն են:



### **Եզրակացություն**

Հայաստանի Հանրապետությունում ինքնաբուժումը բավականին մեծ ու արդիական խնդիր է առողջապահական ոլորտի համար: Այս ուսումնասիրությունը փաստում է, որ թե՛ մրսաճության, թե՛ ցավային ախտանիշի դեպքում հիմնականում իրականացվում է ինքնաբուժում: Ըստ իրականացված համեմատական վերլուծության՝ մրսաճության ինքնաբուժումը փոքր-ինչ ավելի տարածված է, քան ցավային ախտանիշի ինքնաբուժումը, հետևաբար՝ մրսաճության ինքնաբուժմանն առավել շատ ուշադրություն պետք է դարձնել: Թե՛ մրսաճության, թե՛ ցավային ախտանիշի ինքնաբուժման ժամանակ սպառողներն առողջապահության ոլորտի մասնագետներից (տեղամասային բժիշկ, հիվանդանոցային բժիշկ, դեղատան աշխատող) նախապատվությունը տալիս են դեղատան աշխատողին, ով էլ հնարավոր կդարձնի ցավի և մրսաճության ինքնաբուժման համապատասխան կառավարումը:

*Ընդունված է 05.10.20*

### **Сравнительный анализ самолечения при простуде и болевом симптоме**

**А.Б. Барсегян, Л.Г. Назарян, М. Г. Симонян**

Простуда и болевые симптомы – это симптомы, которые потребители чаще всего лечат самостоятельно. Самолечение содержит много опасностей: ошибочный диагноз, неправильное использование лекарств, неправильные комбинации лекарств, осложнения заболевания.

Цель исследования – оценить процесс самолечения при простудных и болевых симптомах и сделать сравнительный анализ. Этот анализ был проведен впервые в Армении.

В исследовании на общественных началах приняли участие 1308 человек, конфиденциальность участников была сохранена. Данные регистрировали в программе SPSS (12.0), анализировали с помощью программ SPSS и EXCEL.

По результатам исследования выявлено, что только 35% отпрошенных обращаются за профессиональной консультацией при простуде, 45% – при болях, в остальных случаях проводится самолечение (65%, 55% соответственно) с использованием различных источников консультаций.

В Армении при простуде и болезненных симптомах проводится самолечение, причем самолечение простуды немного преобладает. В обоих случаях совет сотрудника аптеки важнее профессионального.

Таким образом, так как обсуждаемые симптомы проявляются в

основном при самолечении, сотрудникам аптек следует проводить адекватное управление этим самолечением, уделяя больше внимания самолечению простудных заболеваний. Поскольку уровень доверия к персоналу аптек относительно высокий, сделать самолечение управляемым вполне возможно.

## **Comparative Analysis of Self-Medication for Common Cold and Pain Symptoms**

**A.B.Barseghyan, L.G. Nazaryan, M.H. Simonyan**

Common cold and Pain symptoms are the most frequently self-treated symptoms by consumers. Self-medication contains many dangers: misdiagnosis, improper use of drugs, wrong combinations of drugs, complication of the disease.

The aim of the study is to evaluate the self-treatment process for colds and pain symptoms and to make a comparative analysis. This analysis was carried out for the first time in Armenia.

1308 people participated in the research on a voluntary basis, the confidentiality of the participants was preserved. The data were registered in SPSS program (12.0), analyzed by SPSS and EXCEL programs.

According to the results of the study, 35% of consumers seek professional advice in case of cold, 45% in case of pain, in other cases self-treatment is performed (65%, 55%, respectively) using various consultation sources.

In Armenia, for common cold and pain symptoms self-medication is carried out, and self-medication for cold is lightly dominant. In both cases, the advice of the pharmacist is more important than the advice of a professional.

As the discussed symptoms are quite self-medicating, the pharmacists should carry out adequate management of consumers self-treatment, paying more attention especially to the self-treatment of common cold. Since there is a relatively high level of trust in pharmacists, it is entirely possible to make self-medication manageable.

## **Գրականություն**

1. Allan Michael G., MD and Bruce Arroll, MB ChB PhD, CMAJ Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence, 2014 Feb 18, 186(3): 190–199. doi:1503/cmaj.121442. NCBI [Internet] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928210/>
2. American College of Preventive Medicine . Over the counter medications: use in general and special populations , therapeutic errors, misuse, storage and disposal, 2011, A Clinical Reference .
3. Birgitta M. Weltermann, Biljana Gerasimovska-Kitanovska, Anika Thielmann et al. Self-Care Practices for Common Colds by Primary Care Patients: Study Protocol of a

- European Multicenter Survey—The COCO Study. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015, v. 2015 [Article ID 272189 | <https://doi.org/10.1155/2015/272189>
4. Carrasco-Garrido P, de Andres A.L., Barrera V.H., Jimenez-Trujillo I., Fernandez-de-Las-Penas C., Palacios-Cena D., Garcia-Gomez-Heras S, Jimenez-Garcia R. Predictive factors of self-medicated analgesic use in Spanish adults: A cross-sectional national study. BMC Pharmacol Toxicol., 2014, 15: 36.
  5. Eccles R. “Understanding the symptoms of the common cold and influenza”: Lancet Infect Dis., 2005 Nov. 5(11): 718-25 [Internet] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16253889>
  6. Fendrick A Mark, Deborah E Pan, Johnson Grace E. OTC analgesics and drug interactions: clinical implications. Med Prim Care., 2008, 2:2. doi: 10.1186/1750-4732-2-2 Osteopath.
  7. International Association for the Study of Pain (IASP) IASP terminology, December, 2017. Available at: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?Item Number 1698#>. Accessed November 15, 2018.
  8. Kayalvizhi SK., Senapathi R. Evaluation of the perception, attitude and practice of self-medication among business students in 3 select Cities, South India. International Journal of Enterprise and Innovation Management Studies (IJEIMS) July-December, 2010, 1(3):40–4.
  9. Lynn Yeen Goh, Agnes I Vitry, Susan J Semple, Adrian Esterman, Mary A Luszcz. Self-medication with over-the-counter drugs and complementary medications in South Australia's elderly population. BMC Complement Altern Med., 2009, 9: 42 doi: 10.1186/1472-6882-9-42.
  10. Mahmoud S. Al-Haddad, Qasem M. Abdallah, Abdulrahman H. Alhamyani et al. General public knowledge and practices about the common cold. Journal of Taibah University Medical Sciences., v. 11, Issue 2, April 2016, pp. 104-109. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2015.11.005>.
  11. Maria Esperanza Ruiz. Risks of self-medication practices. Current Drug Safety, 2010 Oct, 5(4):315-23. doi: 10.2174/157488610792245966.
  12. Mehuys E., Crombez G., Paemeleire K., Adriaens E., Van Hees T., Demarche S., Christiaens T6, Van Bortel L6, Van Tongelen I7, Remon JP7, Boussery K7. Self-Medication With Over-the-Counter Analgesics: A Survey of Patient Characteristics and Concerns About Pain Medication, 2019 Feb. 20(2):215-223. doi: 10.1016/j.jpain., 2018.09.003. Epub, 2018, Sep. 28.
  13. Pagán JA., Ross S., Yau J., Polsky D. Self-medication and health insurance coverage in Mexico. Health Policy. 2006, 75, 170–7. 2006 Jan, 75(2):170-7. NCBI [Internet] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16338480>.
  14. Perrot S., Cittée J., Louis P., Quentin B., Robert C., Milon J.Y., Bismut H, Baumelou A. Self-medication in pain management: The state of the art of pharmacists' role for optimal Over-The-Counter analgesic use. Eur J Pain, 2019, Nov, 23(10):1747-1762. doi: 10.1002/ejp.1459. Epub, 2019 Aug 7.
  15. Simasek M., Blandino DA. Treatment of the common cold. PMID: 17323712, 2007, Feb 15, 75(4):515-20. NSBI [Internet] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17323712>
  16. Xiaosheng Lei, Heng Jiang, Chaojie Liu, Adamm Ferrier, Janette Mugavin. Self-Medication Practice and Associated Factors among Residents in Wuhan, China. Int J Environ Res Public Health, 2018, Jan. 15(1): 68. PMCID: PMC5800167

## Հանդեսի խմբագրական կոլեգիայի նոր անդամներ

**Professor the Lord Darzi of Denham PC OM KBE FRS**

### PRESENT APPOINTMENTS

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2020-1 President<br/>British Science Association</p> <p>2018 <b>Chair of the Accelerated Access Collaborative</b><br/>NICE</p> <p>2018 <b>NHS Digital Academy Co-Director</b><br/>Imperial College London</p> <p>2017 <b>NIHR Patient Safety Translational Research Centre (PSTRC) Director</b><br/>Imperial College London</p> <p>2016 <b>CRUK Imperial Centre Director</b><br/>Imperial College London</p> <p>2015 <b>Non-Executive Director</b><br/>NHS Improvement, NHS England</p> <p>2014 <b>Vice-Chair</b><br/>Board of Governors of Sidra Medical and Research Center, Qatar</p> <p>2012 <b>Executive Chair</b><br/>World Innovation Summit for Health, Qatar Foundation</p> <p>2010 <b>Director</b><br/>Institute of Global Health Innovation, Imperial College London</p> <p>2005 <b>Paul Hamlyn Chair of Surgery, Imperial College London</b><br/>Head of the Section of Biosurgery &amp; Surgical Technology</p> <p>2005 <b>Professor of Surgery, the Institute of Cancer Research</b><br/>Advancement of minimally invasive therapies and allied technologies</p> <p>1994 <b>Honorary Consultant Surgeon, Imperial College Healthcare NHS Trust and the Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust</b><br/>Interest in coloproctology and minimal access surgery</p> |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|

### NATIONAL AND INTERNATIONAL HONOURS

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2017 Order of the Rising Sun, Gold Rays with Neck Ribbon (Japan)</p> <p>2017 <b>OH.</b> Order of Honour (Armenia)</p> <p>2016 <b>OM.</b> Order of Merit</p> <p>2014 Sash of Independence, Qatar</p> <p>2009 <b>PC.</b> Member of Her Majesty's Most Honourable Privy Council</p> <p>2007 Appointed to House of Lords</p> <p>2002 <b>KBE.</b> Knight Commander of the Most Excellent Order of the British Empire</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### SELECTED ACADEMIC QUALIFICATIONS & AFFILIATIONS

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2013 <b>FRS</b> Fellow of the Royal Society</p> <p>2003 <b>FMedSci</b> Fellow of the Academy of Medical Sciences</p> <p>1992 <b>MD</b> Trinity College, University of Dublin, Ireland</p> <p>1984 <b>MB, BCh, BAO, LRCPI, LRCSI</b> The Royal College of Surgeons of Ireland</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### PUBLICATIONS AND GRANTS

Over 1350 peer review publications and a total grant income as a PI or Co PI is over 145 million pounds.

**Andrej M. Grjibovski, MD, MPhil, PhD**

Director of the Central Research Lab, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia.

Andrej M. Grjibovski is a public health specialist with interests in biostatistics, mathematical modeling and research methodology. He was born in Severodvinsk, Russia in 1975. Dr. Grjibovski graduated with honors from the Northern State Medical University in 1998. He obtained a Master of Philosophy degree (with honors) in international community health at the University of Oslo, Norway, in 2003 and a doctoral degree in medicine at one of the most prestigious medical universities in the world - Karolinska Institute in Stockholm, Sweden, in 2005. The title of his doctoral thesis

was: Socio-demographic determinants of pregnancy outcomes and infant growth in transitional Russia.

In a period between 2005 and 2011 Andrej Grjibovski had been working at different departments of the Norwegian Institute of Public Health in Oslo, Norway. His research interests at that time varied from perinatal and genetic epidemiology to mathematical modelling of epidemics. From 2011-2017 Dr. Grjibovski had been coordinating the Public Health Initiatives programme financed by the Norway Grants and EEA Grants mechanisms in the Czech Republic, Estonia, Hungary, Portugal and Slovenia.

In 2009-2013 Andrej Grjibovski had been working as a Professor (20%) at the Arctic University of Norway (Tromsø) and as a Director of the International School of Public Health in Arkhangelsk (Russia).

From 2012 Dr. Grjibovski has been actively cooperating with virtually all medical universities in Kazakhstan supervising per today more than 40 doctoral students. In 2011-2013 he had been serving as an expert for the World Health Organization for the projects related to health effects of climate change in Russia and Kazakhstan. For his activities in Kazakhstan he has been recognized as a Honorary Professor of the Semey Medical University (2014) and a Honorary doctor of the International Kazakh-Turkish University (2015).

Dr. Grjibovski is a member of editorial boards of several international medical journals. He is the Editor-in-Chief for the Scopus-indexed *Ekologiya cheloveka* (Human Ecology) journal and the Associated Editor of the International Journal of Circumpolar Health.

At present, Dr. Grjibovski combines his work at the Northern State Medical University in Arkhangelsk with part-time positions as a professor at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia), M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia) and Kazakh National University (Almaty, Kazakhstan). He authored more than 500 publications and supervised more than 50 doctoral students in Norway, Sweden and Kazakhstan.

**Airazat M. Kazaryan, MD, PhD****Department of Gastrointestinal Surgery, Østfold Hospital Trust, Grålum, Norway**

Airazat M. Kazaryan is an academic surgeon in general and gastrointestinal surgery. He was born in Yerevan, Armenian in 1977. Dr. Kazaryan graduated from the I.M.Sechenov Moscow Medical Academy in 2001, where he started his academic and clinical surgical career under supervision of Prof. Alexander Shulutko.

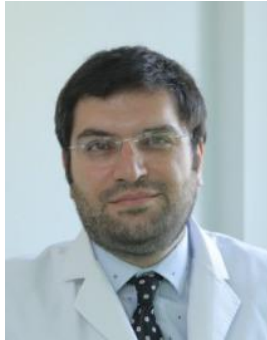
In 2007, Dr. Kazaryan moved to Oslo, Norway and joined the group of Prof. Bjørn Edwin at the Intervention Centre, Oslo University Hospital. This initiated a long-term fruitful collaboration. During last two decades the Oslo group has significantly contributed to development of advanced laparoscopic surgery on international level. Dr. Kazaryan has been an active member of this group, focusing mainly on research in the field of liver, pancreas and adrenal surgery, as well as standardization of perioperative morbidity assessment. This research has been highly cited and the Oslo group was especially credited for a proof of oncologic integrity of laparoscopic liver resection for colorectal liver metastases. Dr. Kazaryan defended PhD-thesis entitled “New minimally invasive techniques in the treatment of patients with lesions in the liver: Laparoscopy and extracorporeal high intensity focused ultrasound” under supervision of Prof. Bjørn Edwin, Prof. Erik Fosse and Dr. Per Kristian Hol in 2013.

In 2014, Dr. Kazaryan was awarded His Majesty Norwegian King’s Gold Medal in Medicine for 2014 for his prominent research contributions in the field of minimally invasive surgery.

Dr. Kazaryan has contributed with research to colorectal, gastric and thyroid surgery too. He is also known as a bright devotee of knowledge dissemination and popularisation of research. Dr. Kazaryan is a member of editorial board of several professional journals in surgery. He serves as reviewer for leading academic journals in surgery.

At present, Dr. Kazaryan works at the Department of Gastrointestinal Surgery, Østfold Hospital Trust (Grålum, Norway). Besides he holds a position of honorary researcher at the Intervention Centre, Oslo University Hospital (Oslo, Norway) and invited Professor of Surgery at the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) and the M.Heratsi Yerevan State Medical University (Yerevan, Armenia). Dr. Kazaryan is author of over 70 full research articles and over 200 abstracts.

## Գևորգ Թամամյան



Գևորգ Նաիրիի Թամամյանը Հայաստանի մանկական քաղցկեղի և արյան հիվանդությունների կենտրոնի ղեկավարն է և Երևանի պետական բժշկական համալսարանի մանկական ուռուցքաբանության և արյունաբանության ամբիոնի վարիչը:

Ծնվել է Երևանում, ավարտել է ԵՊԲՀ-ի ընդհանուր բժշկության ֆակուլտետը, Գերմանիայի Ուլմի համալսարանում՝ ուռուցքաբանության մագիստրատուրա (հեռակա)՝ ստանալով գիտությունների մագիստրոսի կոչում (2015թ.), անցել է ուռուցքաբանության ասպիրանտուրա ԵՊԲՀ-ում՝ ստանալով բժշկական գիտությունների թեկնածուի կոչում (2016թ.), հետդոկտորանտուրա՝ Տեխասի համալսարանի ՄԴ Անդերսոն քաղցկեղի կենտրոնի լեյկեմիայի բաժանմունքում (ԱՄՆ), ավարտել է Հարվարդի բժշկության դպրոցի Քաղցկեղի հետազոտությունների մեկամյա ծրագիրը (հեռակա) և Հարվարդի հանրային առողջության դպրոցի համաշխարհային առողջապահության կազմակերպման ինտենսիվ դասընթացը (ԱՄՆ): Ներկայումս հեռակա սովորում է Համաշխարհային առողջապահության դիվանագիտություն Տորոնտոյի համալսարանում: 2020թ. ԵՊԲՀ-ում պաշտպանել է դոկտորական ատենախոսություն՝ ուռուցքաբանություն մասնագիտությամբ:

Արյունաբանական ուռուցքաբանության միության ղեսպանն է Հայաստանում, Մանկական ուռուցքաբանության միջազգային միության գիտական խորհրդատու կոմիտեի անդամ է, իսկ 2017-2020թթ. համանախագահել է նույն միության Զարգացող երկրներում օժանդակ բուժման աշխատանքային խումբը: Մանկական ուռուցքաբանության արևելյան և միջերկրածովյան խմբի տնօրենների խորհրդի անդամ է, Արյունաբանության և ուռուցքաբանության հայկական ասոցիացիայի համահիմնադիրն է, Մանկական ուռուցքաբանության և արյունաբանության հայկական խմբի ղեկավարը: 2019թ.-ին ընտրվել է Հայաստանի բժիշկների միության նախագահ:

2013թ.-ին արժանացել է Ամերիկայի կլինիկական ուռուցքաբանության միության IDEA մրցանակին, իսկ 2014թ.-ին՝ LIFe մրցանակին: 2018թ.-ին արժանացել է ԱՊՀ-ի հումանիտար համագործակցության միջպետական խորհրդի «Содружество дебутов» միջազգային մրցանակին:

2016 – 2018թթ. ծառայել է ՀՀ զինված ուժերում՝ որպես բժիշկ-մասնագետ:

## ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

### Ակնարկներ

- Գարաբեդյան Ե.-Ն., Շուքուրյան Ա.Կ., Անանյան Գ.Գ., Շիրինյան Կ.Ա.  
Թմբկաթաղանթի ռետրակցիոն գրպանիկները երեխաների մոտ ..... 3

### Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

- Սարգսիսովա Է.Գ., Սարգիսյան Է.Յու., Հակոբյան Շ.Ս., Մելքոնյան Ա.Ս.,  
Աղաջանովա Ե.Ս.

Ադենոզինդեամինազի իզոմերների ակտիվության փոփոխությունները 1-ին տիպի շաքարային դիաբետով երիտասարդ պացիենտների արյան պլազմայում ..... 11

- Ջաբրյան Ա. Ա., Սկրտչյան Լ. Վ., Բաբայան Ն. Ս., Արսենյան Ֆ. Հ., Պարոնյան Ս. Գ., Սեֆերյան Թ. Ե., Գյուլիսանդանյան Գ. Վ.

Ջրալույծ կատիոնային պորֆիրինների և ցերուլոպլազմինի հետ դրանց կոմպլեքսների ակտիվությունները *in vitro* և *in vivo* ֆոտոդինամիկ թերապիայի համար ..... 27

- Խաչատրյան Լ.Ս.

Պարկինսոնի հիվանդության մոդելի վրա կորտիկոնիգրալ պրոյեկցիայում դրդող և արգելակող սինապտիկ պրոցեսների հարաբերակցության փոփոխությունը *Naja naja oxiana* թույնի պրոտեկցիայով ..... 36

- Կարապետյան Ա.Գ., Դավաթյան Ա.Ս., Հարությունյան Ն.Կ., Պետրոսյան Շ.Հ., Գրիգորյան Վ.Ս.

Ցւ-պարունակող  $\text{Cu(II):(3,5-DIPS)}_4(\text{H}_2\text{O})_3$  միացության ազդեցությունը III-AB աստիճանի ալրվածքներով կենդանիների ապրելունակության և արյան ցուցանիշների վրա ..... 45

### Կլինիկական բժշկություն

- Նազանյան Ա.Խ., Մանասյան Ս.Լ., Պողոսյան Ա.Կ., Ավակյան Ա.Ա.,  
Շուքուրյան Ա.Կ.

Տրիամցինոլոնը որպես քրոնիկ պոլիպոզ ռինոսինուսիտի և ասթմայի բուժում ..... 53

- Հարությունյան Ք.Գ., Այվազյան Գ.Ա., Անանյան Գ.Գ., Շուքուրյան Ա.Կ.

Երեխաների քթային շնչառության խախտում, դրա առաջացման պատճառները, ախտորոշման հիմնական մեթոդները և բուժման հիմնավորված միջոցառումները ..... 59

- Կարապետյան Ա.Գ., Բաբայան Կ.Յու., Գրիգորյան Վ.Ս.

Այրվածքով հիվանդների լաբորատոր ցուցանիշների փոփոխությունների գնահատում ..... 70

- Շաբոյան Ն.Կ., Ղազարյան Ա.Ս., Դումանյան Կ.Հ., Չիչոյան Ն.Բ.

Երևանում և Կապանում աճող դրախտածառերի *Cotinus coggygia Scop.* տերևների և ճյուղերի նախնական ստանդարտավորումը մանրադիտակային վերլուծության մեթոդով ..... 76

- Նազարյան Լ.Գ., Բարսեղյան Ա.Բ., Սիմոնյան Ս.Հ.

Դեղագործական խորհրդատվության ստանդարտացման անհրաժեշտության ուսումնասիրությունը դեղատան աշխատակիցների շրջանում ..... 87



|                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Բարսեղյան Ա.Բ., Նազարյան Լ.Գ., Մինոնյան Մ.Հ.</i>                                                  |     |
| Մրսածության և ցավային ախտանիշի դեպքում ինքնաբուժմամբ զրադ-<br>վելու համեմատական վերլուծություն ..... | 98  |
| Հանդեսի խմբագրական կոլեգիայի նոր անդամներ .....                                                      | 108 |

## СОДЕРЖАНИЕ

### Обзоры

|                                                              |   |
|--------------------------------------------------------------|---|
| <i>Гарабедян Е., Шукурян А.К., Ананян Г.Г., Ширинян К.А.</i> |   |
| Ретракционные карманы барабанной перепонки у детей .....     | 3 |

### Экспериментальная и профилактическая медицина

|                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Саркисова Е. Г., Саркисян Э. Ю., Акопян Ш. С., Мелконян А. М., Агаджанова Е. М.</i>                                                                                                    |    |
| Изменения в активности изоформ аденозиндезаминазы в плазме крови у<br>молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа .....                                                                  | 11 |
| <i>Закоян А.А., Мкртчян Л.В., Бабалян Н.С., Арсенян Ф.Г., Паронян М.Г.,<br/>Сеферян Т.Е., Гюльханданян Г.В.</i>                                                                           |    |
| Активность водорастворимых катионных порфиринов и их комплексов с<br>церулоплазмином для фотодинамической терапии опухолей <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> ...                           | 27 |
| <i>Хачатрян Л. М.</i>                                                                                                                                                                     |    |
| Изменение соотношения возбуждательных и тормозных синаптических<br>процессов в кортиконигральной проекции на модели болезни Паркинсона с<br>протекцией ядом <i>Naja naja oxiana</i> ..... | 36 |
| <i>Карапетян А.Г., Даллакян А.М., Арутюнян Н.К., Петросян Ж.Г., Григорян В.С.</i>                                                                                                         |    |
| Влияние Cu-содержащего соединения $\text{Cu(II)}_2 (3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ на выжи-<br>ваемость и показатели крови животных с ожогами III-AB степени .....             | 45 |

### Клиническая медицина

|                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Назarian А.Х., Манасян С.Л., Погосян А.К., Авакян А.А., Шукурян А.К.</i>                                                                                                  |     |
| Триамцинолон в лечении хронического полипозного риносинусита и астмы                                                                                                         | 53  |
| <i>Арутюнян К.Г., Айвазян Г.А., Ананян Г.Г., Шукурян А.К.</i>                                                                                                                |     |
| Нарушения носового дыхания у детей: причины, основные методы диаг-<br>ностики и обоснованные меры лечения .....                                                              | 59  |
| <i>Карапетян А.Г., Бабалян К.Ю., Григорян В.С.</i>                                                                                                                           |     |
| Оценка изменений лабораторных показателей у ожоговых больных .....                                                                                                           | 70  |
| <i>Шабоян Н.К., Казарян А.М., Думанян К.Х., Чичоян Н.Б.</i>                                                                                                                  |     |
| Предварительная стандартизация микроскопическим методом листьев и<br>ветвей скумпии кожевенной ( <i>Cotinus coggygia Scop.</i> ), произрастающей в Ереване<br>и Капане ..... | 76  |
| <i>Назарян Л.Г., Барсегян А.Б., Симонян М.Г.</i>                                                                                                                             |     |
| Изучение необходимости стандартизации фармацевтических консультаций<br>среди сотрудников аптек .....                                                                         | 87  |
| <i>Барсегян А.Б., Назарян Л.Г., Симонян М. Г.</i>                                                                                                                            |     |
| Сравнительный анализ самолечения при простуде и болевом симптоме .....                                                                                                       | 98  |
| Новые члены редакционной коллегии журнала .....                                                                                                                              | 108 |

## CONTENTS

### Reviews

- Е.Гарабедян, А.К. Шукурян, Г.Г. Ананян, К.А. Ширинян*  
Ретракционные карманы барабанной перепонки у детей ..... 3

### Experimental and Preventive Medicine

- Sargisova Ye.G., Sargsyan E.Yu., Hakobyan Sh.S., Melkonyan A.M., Aghajanova E.M.*  
Changes in the Activity of Adenosine Deaminase Isoforms in the Blood Plasma in Young Patients with Type 1 Diabetes ..... 11
- Zakoyan A.A., Mkrtchyan L.V., Babayan N.S., Arsenyan F.H., Paronyan M.H., Seferyan T.E., Gyulkhandanyan G.V.*  
Activity of Water-soluble Cationic Porphyrins and Their Complexes With Ceruloplasmin for Photodynamic Therapy of Tumors in vitro and in vivo ..... 27
- Khachatryan L.M.*  
Change of Ratio of Excitatory and Inhibitory Synaptic Processes in Cortico-nigral Projection on the Model of Parkinson's Disease with Protection of Venom *Naja naja oxiana* ..... 36
- Karapetyan A.G., Dallakyan A.M., Arutyunyan N.K., Petrosyan J.H., Grigoryan V.S.*  
Influence of Cu-containing Compounds  $\text{Cu (II)}_2 (3,5\text{-DIPS})_4 (\text{H}_2\text{O})_3$  on Survival and Blood Indicators of Animals with Burns III-AB Degree ..... 45

### Clinical Medicine

- Nazaryan A.Kh., Manasyan S.L., Poghosyan A.K., Avakyan A.A., Shukuryan A.K.*  
Triamcinolone in a Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Polyps and Asthma ..... 53
- Harutunyan G.G., Ayvazyan G.A., Ananyan G.G., Shukuryan A.K.*  
Children's Nasal Breathing Disorders, Causes, Methods of Diagnosis and Well-grounded Treatments ..... 59
- Karapetyan A.G., Babayan K.Yu., Grigoryan V.S.*  
Assessment of Changes in Laboratory Parameters in Burn Patients ..... 70
- Shaboyan N.K., Ghazaryan A.M., Dumanyan K.H., Chichoyan N.B.*  
Primary Standardization of Leaves and Branches of Smoke Tree (*Cotinus coggygia* Scop.) Collected from Yerevan and Kapan by Method of Microscopic Analysis ..... 76
- Nazaryan L.G., Barseghyan A.B., Simonyan M.H.*  
The Study of Pharmaceutical Counseling Standards Requirements Among Pharmacy Staff ..... 87
- Barseghyan A.B., Nazaryan L.G., Simonyan M.H.*  
Comparative Analysis of Self-Medication for Common Cold and Pain Symptoms . 98
- Հանդեսի խմբագրական կոլեկիայի նոր անդամներ ..... 108

## Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլ)

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

Հոդվածների ձևավորումը

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

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

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

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

5. Գրականության ցանկը տրվում է հոդվածի վերջում՝ առանձին էջով, այբբենական կարգով՝ նախ հայրենական, ապա օտարերկրյա հեղինակներին: Հոդվածի տեքստում հղումները բերվում են քառակուսի չափերտերի 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) материалы 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 1080  
Сдано в производство 15.03. 2021г.  
Формат 70x100<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. 7,5 печ. лист  
Тираж 150  
Цена договорная  
0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24г. Тел.: 560831,  
E-mail: verararyanxoren@gmail.ru, [www.flib.sci.am](http://www.flib.sci.am)  
Типография Издательства “Гитутюн” НАН РА