

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ 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. LXII, № 2



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
ЕРЕВАН•ԵՐԵՎԱՆ•YEREVAN
2022

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

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

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ. Ա. Աբրահամյան, Կ. Գ. Ադամյան, Ա. Վ. Ազնաուրյան, Յու. Բ. 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. Նարիմանյան, Հ. Վ. Սարուխանյան, Զ. Ա. Տեր-Ավետիքյան

Խմբագրական խորհուրդ՝ Վ. Պ. Այվազյան, Դ. Ն. Խոնդավերդյան, Ռ. Ս. Միրզոյան (Ռուսաստան), Ա. Չոբանյան (ԱՄՆ), Մ. Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան), Շ. Ա. Կարդանյան, Գ. Ա. Տավարկիլաձե (Ռուսաստան), Ռ. Գ. Օգանով (Ռուսաստան)

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

Редакционная коллегия: *Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян, А.В. Азнаурян, В.П. Акопян, Ю.Т.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), 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.Grjibovski (Russia/Kazakhstan), V.P. Hakopian, A.M.Kazaryan (Norway), L.M. Mkrtchian, A.A. Muradyan, M.Z. Narimanyan, H.V. Sarukhanian, G.N.Tamamyan, Z. A. Ter-Avetikyan*

Editorial Council: *V.P. Ayvazyan, A. Chobanyan (USA), 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
2022г.

Use of Nanoparticles in Theranostics and Breath Analysis of Patients with Cancer

Vladimir M. Aroutiounian

*Yerevan State University
1 Alex Manoukhyan str.,
0025, Yerevan, Armenia*

Key words: nanoteranostics, breath analysis, semiconductor, nanoparticle, photothermal and photodynamic therapies

The review reports on advances in nanotheranostics and breath analysis of patients with cancer over the past few years. It has been shown that carbon nanotube nanoparticles and other therapeutic agents made from new semiconductor materials are very promising for their use in such non-invasive and effective therapeutic technologies as photothermal and photodynamic therapy. Some semiconductor nanoparticles can also be used as biomarkers for certain types of cancer. Results of the breath analysis in oncology were reported.

Introduction

The death rate from cancer in the world is steadily increasing every year. About 10 million deaths were reported in 2020. Armenia is among the top five countries with the highest incidence and mortality from cancer in the Western Asia region. Cancer is currently the second leading cause of death in Armenia, accounting for 21% of all deaths [9]. This review article reports on major advances in nanotheranostics and breath analysis of cancer patients over the past few years. These new methods are impossible without using the achievements of modern physics of semiconductor nanomaterials and nanotechnologies.

1. Modern methods of cancer treatment

The only effective method of cancer treatment today is really a radical resection of the tumor. Of course, today chemotherapy and radiation therapy are the main treatments for almost all types of cancer. But huge advances in both therapies have not resulted in improved survival rates of more than 30% of patients. Conventional imaging modalities for the treatment of clinical cancer (eg, X-ray, CT, positron emission tomography, and MRI) are not always sufficient for early diagnosis and prognosis. This is prevented by serious toxic

side effects in patients, damage to the immune system, etc. In addition, continuous doses of chemotherapy drugs dramatically lower the chemical resistance (resistance) of the tumor and ultimately reduce the effectiveness of chemotherapy. Immunotherapy has made tremendous progress in the treatment of cancer, however, many patients suffer from systemic side effects such as allergic reactions. Despite the enormous progress in modern medicine, the development of new therapeutic approaches is needed.

2. Nanotheranostics

Note that Professor Niels Finsen was awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine for phototherapy based on ultraviolet light treatment. Some non-traditional cancer treatments that have recently been proposed are responsive to external physical stimuli and can be used alongside other current treatments. Such physical stimuli are not only light but also radio frequencies, magnetic fields, ultrasound, or X-rays. Currently, special nanostructures (NS) have been implemented for the diagnosis of cancer therapy (nanotheranostics) [30]. Note that in recent decades, nanobiotechnology has also opened up new possibilities for cancer treatment. Due to its unique potential for increasing surface area, nanomedicine has numerous advantages over traditional therapeutic methods. In this area, many nanocarriers such as metal oxide nanoparticles (NPs), black phosphorus, carbon nanotubes (CNTs), and other inorganic semiconductor nanomaterials can be used in the delivery of anticancer drugs both, and in preoperative conditions. Below, we discuss some of these semiconductor nanocarriers that are of interest due to their multifunctional applications in both the treatment and diagnosis of cancer.

3. Properties of carbon nanotubes (CNTs)

CNTs have attracted much attention from researchers in many fields, including biomedical ones, due to their unique structure and properties. In particular, their numerous applications are discussed in detail in review articles by the author [7] including the applications of CNTs in medicine noted in [4].

CNTs can be realized in the forms of single-walled (SWCNT), consisting of a single sheet of cylindrical graphene, and multi-walled carbon nanotubes (MWCNT), consisting of several concentric layers of rolled graphite. These concentric layers have an inner diameter of 1 to 3 nm and an outer diameter of 2 to 100 nm. The thickness of a single cylindrical carbon layer in SWCNT is 0.2 to 2 nm. SWCNTs have a higher length to diameter ratio. MWCNTs have a wider internal diameter compared to SWCNTs, which can provide more room for high drug loading. Usually, fresh prepared and non-functionalized CNTs have high cytotoxicity and do not dissolve in liquids. Their functionalization makes them soluble and biocompatible. The solubility

of CNTs in aqueous solutions can be sharply increased after their oxidation with strong carboxylic acids.

4. Photothermal therapy (PTT) and photodynamic therapy (PDT)

PTT as a non-invasive, non-traumatic and effective therapy offers local heating of tumor tissues directly using a source of near-infrared radiation (NIR), after which tumor cells become healthy (i.e. destroyed) [1, 21]. Photothermal therapy (PTT) and photodynamic therapy (PDT) are two methods that can be used to treat cancer and demonstrate non-invasiveness and minimal side effects compared to existing radiation therapy and chemotherapy.

As mentioned above, biological systems are known to have high transparency for NIR radiation with a wavelength of 700-1100 nm. It is also known that strong optical absorption of chemically functionalized SWCNTs is found in this special spectral wavelength range. As a result, the NIR light absorbed by the tubes is converted into heat, which is transferred into the tumor. The destruction of cancer cells can be achieved by heating the nanotube to 50–70°C by laser radiation with a high power density (3.5–35 W/cm²) for a sufficiently long time (3–4 min). Ex vitro measurements of heating a DNA-SWCNT solution with a concentration of nanotubes of 25 mg per liter by a laser with a wavelength of 808 nm at radiation of 1.4 W/cm² even showed that in this way the formation of gas bubbles in the solution and even the possible boiling of the solution can be achieved. Thus, NIR irradiation of SWCNTs injected into a tumor can cause the death of diseased cells without damaging normal cells. As a result of laser heating of the tumor, diseased cells turn into healthy cells over an area at least more than one order of magnitude larger than the sizes of SWCNT.

Note that there is rapid progress in nanotechnology in the field of biomedicine due to the use of CNTs due to their physical and chemical properties and unique architecture, such as extensive surface area modification, high drug loading capacity, and excellent optical performance. CNTs can be used also as excellent transporters for drug but also play an important role in cancer treatment. Due to optimal functionalization, such limitations inherent in CNTs as not always satisfactory water solubility and toxicity to cells have now been overcome. But it is already clear that due to the increased biocompatibility and biodegradability of carbon tubes and their increased ability to penetrate into the tumor, the therapeutic properties in the treatment of cancer are improved thanks to CNTs that are one of the versatile nanomaterials with a wide potential for biomedical applications in the treatment of cancer.

Photodynamic therapy (PDT) is a physicochemical dynamic process that involves three main components: a photosensitizer (PS), light, and oxygen. All of these components interact with each other on the same treatment time scales.

The photodynamic process depends on the PS as well as on the nanomaterial itself. The NS absorbs a photon of light and passes from the ground state S_0 to the short-lived exciting singlet state S_1 . This state and ground state are spectroscopic singlet states.

An excited photon can either return to the ground state, generating fluorescence, or go through a path in which the spin of its exciting electron is reversed, forming a relatively long triplet state [22]. On the other hand, a high probability of a transition from S_1 to an excited triplet state S_1 is possible. The triplet-excited PS can then directly transfer its energy to the substrate in the form of a proton or an electron. In cancer theranostics, PDT depends on the ability of PS to transfer energy from lasers to oxygen dissolved in the tumor to generate cytotoxic singlet oxygen 1O_2 . Its effectiveness is reduced due to inadequate oxygen supply to tumors. Thus, the cumulative dose of singlet oxygen is an important factor that is assumed to be a predictor of tissue damage. Singlet oxygen dose prediction based on measurable quantities contributing to photodynamic effects such as light, PS, and oxygen distributions is subject to dosimetry. Strategies, physical principles and methods for measuring direct and implicit dosimetry are summarized in a review article [8? 32]. PDT is effective in the window from 600 to 800 nm. In this wavelength range, the energy of each photon is moderate (~ 1.5 eV) to excite PS, but low enough to penetrate deep tissues and tumors. Monochromatic light can be easily directed into optical fibers. Together with a fiber optic light source and NP, next-generation cancer nanotheranostics allows PDT to be performed on desired tumor areas without the need for complex NSs that respond to visible or near-IR light to indirectly activate PDT. Finally, the main physical phenomenon that determines PDT in cancer theranostics is the transfer of energy into heat. Irradiation and PDT using SWCNT complexes have significantly increased the therapeutic efficacy of cancer treatment. SWCNT complexes can act as sensitizers for PDT. The photochemical property of CNTs to convert oxygen into singlet oxygen has been used as a method of killing cancer cells with cytotoxic oxygen.

PDT-based cancer therapy is currently at an early stage of development.

So, PTT and PDT techniques allow to kill cancer cells without damaging normal healthy cells, as well as in various cancer imaging modalities, including MRI, radionuclide, and NIR fluorescence imaging. CNTs also exhibit good RF absorption characteristics. CNTs can convert laser energy into acoustic signals and exhibit strong resonant Raman scattering and near-IR photoluminescence, which is advantageous for their use in cancer imaging. In addition, CNTs can be used in nanobiosensors for the early detection of various types of cancer. As noted above, the unique property of CNTs has been used as a method of killing cancer cells at elevated temperatures. The optical coupling of light to CNTs can be enhanced by CNT surface defects to increase the heating of nanotubes. It has been found that doping CNTs with boron and nitrogen impurities (p-type impurities) improves the characteristics of thermal destruction of tumor cells.

The safety of nanomedicine involving CNTs still requires more research in humans to confirm their feasibility in clinical applications.

The combination of PTT and PDT therapies for the treatment of cancer has been implemented in recent years, and several promising results have been presented. Note that CNT-based PTT therapy systems can be combined with chemotherapy and gene therapy methods to increase the effectiveness of cancer treatment. Finally, we also note that SWCNT is not the only nanomaterial that has been used to destroy cells. For example, Au nanoshells with a laser power of 4–35 W/cm² and irradiation for 4 min were used in [32] for it. Many other NIR absorbing nanomaterials with lower laser power, and shorter exposure times for nanotheranostics will be discussed below.

5. Use of carbon quantum dots

As noted above, CNTs are promising nanotools for the treatment and diagnosis of cancer. Another type of carbon nanomaterials, carbon quantum dots (CQDs), will apparently also be in demand in the near future due to a relatively simple synthesis method, low cost, and environmental friendliness [33]. Well-known quantum dots (QDs) can generally be divided into two categories based on their chemical composition. QDs consist of elements from groups III to V of the periodic table in the first category. QDs consist of elements of II-VI groups of the periodic table in the second category. QDs are semiconductor nanocrystals (2 to 10 nm in diameter). They show superior fluorescent properties compared to conventional chromophores and contrast agents. QDs of the second group are potentially rather toxic.

There are researches showing that QDs can be conjugated with CNTs, which makes it possible to use their new properties in cancer theranostics. Evidence suggests that CT can be used to image cancer cells, while CNTs destroy cancer cells through thermal ablation. The combination of these two nanomaterials has indeed made it possible to improve the electronic, optical, and biological properties, make biosensors, biological nanoprobe, as well as loading and delivery of nanoparticles into cells [34]. CNTs and QDs are useful research tools in cancer treatment because they have high mechanical stability and nanometric dimensions that allow penetration into normally inaccessible tumor sites [11]. Unlike spherical nanoparticles, the long and cylindrical shape of CNTs is a large internal volume that can be filled with a variety of biomolecules, from small derivatives to proteins [34]. This introduces the possibility of drug loading into an internal cylindrical region, which brings the constructs into a biocompatible form.

Thus, the conjugation of QDs with CNTs will make it possible to use the fluorescent properties of QDs, as well as the CNT photothermal platform, which will make them effective theranostic cancer agents.

6. New photosensitizers

The first report on PDT, based on a study by Yu. Ikada in 1997, found that C60 fullerene can successfully create singlet oxygen under light irradiation [31, 32]. However, fullerene and small organic molecules have a short excitation wavelength, low structural stability, low solubility, and activity, which lead to a delay in the development of PS for PDT.

Other FSs for PDT with light-harvesting ability to absorb visible light and near-infrared (NIR) and efficiently transfer energy are being actively developed. Carbon-based nanomaterials, such as graphite carbon nitride C₃N₄ (the information about this material was first published in 2014), black phosphorus BP (reported in 2015), and graphene quantum dots GQD (reported in 2012), have advantages - chemical inertness, high photostability, and good biocompatibility. The chemical composition and electronic structure of these materials are easily controlled [25]. Many types of organic PS have appeared, but the use of two-dimensional (2D) PS C₃N₄, BP and GQD are preferable.

The bandgap of 2D layered C₃N₄ has biocompatibility and excellent chemical stability [19]. The bandgap is 2.7 eV, and various versions of oxygen can be generated in the visible range. C₃N₄ by developing g- C₃N₄ QDs can absorb red shift light and increase absorption.

Phosphorus atoms in one layer of white phosphor-black are bonded to three other phosphorus atoms by chemical bonds, and different layers are linked by van der Waals interaction [18]. The bandgap BP depends on the number of layers and ranges from 2.0 to 0.3 eV. QDBP is suitable for biomedicine, and has good stability in the physiological environment without obvious cytotoxicity.

Graphene QDs also can be used as PS for PDT. The transverse size is usually less than 10 nm [35] compared to traditional PS, which provides such advantages as good biocompatibility, and high water solubility.

Surface functional groups and structural modifications have a significant effect on GQD. Therefore, surface modification and structural design can improve PDT GQD. Three-dimensional (3D) PSs based on fullerene C60 and its derivatives have a high quantum yield. Due to low solubility in aqueous solution and poor optical absorption in the visible and near infrared ranges, its use for PDT is limited. Note that red light and NIR light have the greatest depth (usually 1–3 mm) of penetration into the tissue at radiation in the range of 600–1350 nm. Optimization of the chemical structure can effectively improve the penetration depth. Microwaves can pass through all types of tissues, induce PDT in advanced cancer, and enhance the lethal effect of microwaves on tumor cells. In conclusion, PDT can provide accurate diagnosis and real-time assessment of therapeutic efficacy through imaging and use in combination with PTT, radiotherapy, chemotherapy, and gene therapy.

7. Analysis of the air exhaled by cancer patients

The analysis of the air exhaled by cancer patients compared with the analysis of the breath of healthy people may be one of the possible ways to establish an early diagnosis in some cancers. It is known that people with a certain type of cancer have a special smell. In addition, this non-invasive method is painless for the patient, which may be useful in the fight against the disease itself and does not give extraneous side effects [3, 5]. Is it possible to use volatile organic compounds (VOCs) as biomarkers of one or another type of tumor? Researchers analyzed the breathing of patients screening for tumors of the colon, stomach, pancreas, and gastric cancer [20, 26]. Recently, laryngeal cancer has been studied to try to identify a set of biomarkers that allow detection of the disease at very early stages of growth. Breath testing has also been able to identify and detect biomarkers in patients with lung, breast, and prostate cancer. VOCs exhaled by people with laryngeal cancer have been compared with those exhaled by healthy people. The results show that the concentrations of some molecules, such as ethanol and 2-butanone, are significantly higher in individuals with squamous cell carcinoma of the larynx.

These facts open up new prospects for researchers of the properties of semiconductor gas sensors, including those working at YSU. Some of the main applications of breath testing methodology are based on the use of "electronic noses", which operate using a series of nanosensors capable of "smelling" the breath of patients in order to apply the "nose" in clinical practice with relative ease. The development of a fast, relatively inexpensive "electronic nose" for early detection of volatile organic compounds will greatly improve prognosis and provide rapid access to effective cancer treatments.

It is known that the prognosis of cancer largely depends on its stage of development at the time of diagnosis. It is known that the chance of surviving cancer detected at an early stage can reach 90%, while the survival rate for advanced cancer approaches 10%. Survival is also highly dependent on the type of cancer. The search for cancer-related VOC signatures has led to studies looking at exhaled VOCs in lung, breast, colorectal, stomach, ovarian, liver, head and neck cancers, and early-stage malignant mesothelioma. Several studies have found evidence that lung cancer can be detected by VOCs in exhaled air. Owlstone Medical's FAIMS (field asymmetric ion mobility spectrometry) technology also has sufficient sensitivity to detect VOCs [15]. FAIMS has been used to detect and stratify ovarian tumors in ovarian cancer using VOCs in a patient's urine.

8. New therapeutic agents

Thanks to the use of nanotechnologies, the possibility of both destroying cancerous tissues with minimal damage to healthy tissues and organs, as well as

detecting cancer and eliminating cancer cells before they form tumors has increased [14]. The use of new therapeutic agents based on nanotechnology leads to a reduction in the risk of disease for the patient and an increase in survival. Some therapeutic nanoparticles for the treatment of solid tumors will be discussed below.

SnO₂

Highly porous SnO₂ fibers functionalized with platinum particles show a five times higher response to acetone than densely packed SnO₂ fibers and show significantly faster response even at low acetone concentrations. Platinum-decorated SnO₂ fibers show a significant improvement in toluene response. Such nanoparticle fibers can be used for accurate diagnosis of diabetes and possible detection of lung cancer (see also our results [6]).

WO₃

Tungsten trioxide WO₃ is a semiconductor material with a bandgap of 2.5–2.8 eV, which provides sensitivity to light in the visible wavelength range [24]. Nanoparticles and nanocrystalline WO₃ thin films have a wide range of applications in microelectronics and optoelectronics, smart windows, gas - sensitive devices, etc. [16]. Recently tungsten oxide has attracted much attention due to its promising biomedical applications. WO₃ nanoparticles significantly improve the visibility of tissue structures in x-ray imaging techniques in computed tomography. Tungsten oxide nanoparticles with photocatalytic properties have found application in PTT and PDT [16, 25, 33] as well as radiation therapy and can be used as a theranostic agent for simultaneous tumor CT and therapy (trimodal action: photothermal, photodynamic and radiation). In cancer theranostics, photoactive semiconductor nanoparticles should have two equally important properties: minimal toxicity in the dark (for normal cells) and maximum activity under irradiation (for tumor cells). Both of these requirements can be partly satisfied by changing the state of the surface and the state of the particles during the synthesis. Various types of nanostructured tungsten oxide have been reported. Methods for the synthesis of WO₃ nanostructures have been developed. WO₃ nanoparticles have been shown to be non-toxic to breast cancer cells; they did not cause cell death in the studied concentration range (from 0.2 to 200 µg/ml) and only slightly reduced the metabolic activity of cells.

ZnO

Several in vitro studies have shown that zinc oxide nanoparticles (ZnO NP) can selectively target cancer cells with minimal damage to healthy cells [2, 29]. The antitumor activity of ZnO nanoparticles in solid Ehrlich carcinoma can serve as a basis for the development of new antitumor drugs [29]. The advantage of using ZnO nanoparticles with various particle sizes from 5 to 175 nm in cancer treatment is related to their cytotoxicity against cancer cells with minimal damage to healthy cells. ZnO nanoparticles have low cost of

production. Zinc oxide nanoparticles have proven to be cytotoxic in cancer cells and novel cancer treatment strategies, including ZnO.

Iron oxide and graphene

Various superparamagnetic 2D and 3D lauric acid-coated iron oxide nanoparticles and human serum albumin iron oxide nanoparticles are suitable as a chemotherapeutic agent for the potential treatment of breast cancer [32]. Iron oxide nanoparticles coated with citrate are used for magnetically controlled immune therapy. Reduced graphene oxide (rGO)-Fe₃O₄ nanocomposites are used in PTT [32]. The resulting rGO-Fe₃O₄ nanocomposite exhibited superparamagnetic properties and the ability to raise the ambient temperature by 18–20°C relative to the initial temperature.

Silicon and porous silicon

Silicon has ideal biocompatibility and biodegradability with biological systems. Silicon nanoparticles are excellent for hyperthermia, which involves local heating and killing of cancer cells by irradiation with light, RF radiation or ultrasound. Silicon nanoparticles are poorly visualized optically in size in contrast to porous silicon particles. Systems for controlled delivery of cancer drugs based on mesoporous silica nanoparticles have been proposed [17]. Mesoporous silica particles have attracted much attention due to their special properties [27]. Lu et al. showed that particles with a diameter of 50 nm are optimal for absorption by cells [21].

Hexagonal boron nitride (white graphene).

Hexagonal boron nitride (h-BN) is a promising material for cancer drug delivery. As a nanomaterial of small size, it quickly entered clinical practice. Recent studies have shown that h-BN is a potential candidate in biomedical sciences both as nanocarriers and nanoconverters. The multipurpose properties of h-BN have attracted huge attention for use in the drug delivery system [35].

It should be noted that the new information, approaches, nanomaterials, and technologies discussed above are very interesting and promising, but their thorough testing in clinics and hospitals is necessary to understand their shortcomings and the possibility of their joint use and the compatibility of the patient's body with uses and the compatibility of the patient's body with other methods prescribed, treatment, drugs and radiation. It is necessary to develop the frequency and duration of medical procedures, etc. but the interest of doctors and physicists in the material presented in this review is obvious.

Conclusion

The article reports major advances in nanotheranostics and breath analysis of patients with cancer over the past few years. Methods of cancer treatment and nanotheranostics are discussed. Carbon nanotubes and many other therapeutic agents made from new semiconductor materials are very promising

for use in such non-invasive and effective therapeutic technologies as PTT and PDT. Laser illumination heats nanoparticles locally introduced into the tumor and made from these semiconductors. As a result, tumor cells turn into healthy ones. The search for volatile organic compounds can be used as biomarkers of particular cancer. The work also analyzes papers about breath analysis of gases exhaled by cancer patients and the use of this method for the diagnosis of various forms of cancer.

Accepted 22.02.22

Использование наночастиц в тераностике и дыхательном анализе онкологических больных

Владимир М. Арутюнян

В статье сообщается о крупных достижениях в нанотераностике и анализе дыхания пациентов с раковой опухолью за несколько последних лет. Обсуждаются современные методы лечения рака и нанотераностики. Углеродные нанотрубки и другие терапевтические агенты из новых полупроводниковых материалов весьма перспективны для использования в таких неинвазивных и эффективных терапевтических технологиях, как ФТТ и ФДТ. Лазерное освещение нагревает локально введенные в опухоль наночастицы, изготовленные из указанных полупроводников. В результате опухолевые клетки превращаются в здоровые. Поиск летучих органических соединений можно использовать в качестве биомаркеров той или иной раковой опухоли.

Նանոմասնիկների օգտագործումը քաղցկեղով հիվանդների թերանոստիկայի և շնչառական վերլուծության համար

Վլադիմիր Մ. Հարությունյան

Վերջին մի քանի տարիների ընթացքում նանոթերանոստիկայի և ուռուցքների շնչառական վերլուծության ոլորտում մեծ ձեռքբերումները ներկայացված են այս գրականության ակնարկում: Ցույց է տրված, որ նոր կիսահաղորդչային նյութերից պատրաստված ածխածնային նանոխողովակների նանոմասնիկները և այլ թերապևտիկ նյութեր շատ խոստումնալից են այնպիսի ոչ ինվազիվ և արդյունավետ բուժական տեխնոլոգիաներում օգտագործելու համար, ինչպիսիք են ֆոտոջերմային և ֆոտոդինամիկ թերապիաները: Ցնորդ օրգանական

միացությունների որոնումը կարող է օգտագործվել նաև որպես քաղցկեղի որոշակի տեսակի բիոմարկերներ:

References

1. Al Faraj A., Shaik A. P., and Shaik A. S. Int. J. Nanomed. 10, 157, 2014.
2. Aroutiounian V. M. Journal of Contemporary Physics (Armenian Academy of Sciences), 54, 356–367, 2019.
3. Aroutiounian V. M. Медицинская наука Армении, НАН РА, т. LX, № 1, pp. 3-12, 2020.
4. Aroutiounian V. M. Medical Science of Armenia 61, 20-26, 2021.
5. Aroutiounian V. M. Journal of Nanomedicine & Nanotechnology 12, 1-13, 2021.
6. Aroutiounian V. M. Journal of Contemporary Physics (Armenian Academy of Sciences), 56, 117–132, 2021.
7. Aroutiounian V. M. J. Contemporary Physics (Armenian Academy of Sciences), 57, 54–75, 2022.
8. Barrera C., Groot H., Vargas W. et al. Ibid, 15, 6421, 2020.
9. Bedirian K., Aghabekyan T., Mesrobian A. et al. Overview of Cancer Control in Armenia and Policy Implications Front. Oncol., 2022.
10. El-Shorbagy H. M., Eissa S. M., Sabet S., El-Ghor A. A. International Journal of Nanomedicine 14, 3911-3928, 2019.
11. Chaudhuri P., Harfouche R., Soni S. et al. ACS Nano. 4, 574–582, 2010.
12. Chen X., Kis A., Zettl A., Bertozzi C. R. Proc. Ntl Acad. Sci. USA 104, 8218–8222, 2007.
13. Chousidis I., Stalikas C.D., Leonardos I. D. Environ Toxicol Pharmacol. 79, 103426, 2020.
14. Gholami A., Hashemi S. A., Yousefi K. et al. Journal of Nanomaterials 185, 2946, 2020.
15. Hakim M., Broza Y. Y., Barash O., et al. Chem. Rev. 112, 5949–5966, 2012.
16. Han B., Popov A. L., Shekunova T. O. et al. Hindawi Journal of Nanomaterials, Article ID 5384132, 2019.
17. Iturrioz-Rodriguez N., Correa-Duarte M. A, Fanarraga M. L. Journal of Nanomedicine 14, 3389, 2019.
18. Kou L., Chen C., Smith S. C. J Phys Chem Lett. 6, 2794–2805, 2015.
19. Liao G., He F., Li Q., et al. Prog Mater Sci. 112, 100666, 2020.
20. Lu F., Wu S., Hung Y., C. Mou Small 5, 1408–1413, 2009.
21. Lu J., Sun J., Li F., Wang J. et al. J. Am. Chem. Soc. 140, 10071, 2018.
22. Laurenti M., Cauda V. Nanomaterials 7, 11-18, 2017.
23. Lucky S. S., Soo K. C., and Zhang Y. Chem. Rev. 115, 1990, 2015.
24. Lugert S., Unterweger H., Mühlberger M. et al. International Journal of Nanomedicine 14, 161, 2019.
25. MacFarlane L. R., Shaikh H., Garcia-Hernandez J. D. et al. Nat Rev Mater. 6, 7–26, 2021.
26. Mina Adam E., Fehervari F. M., Boshier P. R. et al. Analytical chemistry 1-21, 2019.
27. Poonia N., Lather V., Pandita Drug D. Discov Today 23, 315–3032, 2017.
28. Rokbani H., Daigle F., Ajji A. Nanomaterials (Basel) 8, 3, 2018.
29. Sh. M. Sharker International Journal of Nanomedicine 14, 9983, 2019.
30. Sneider D., VanDyke V., Paliwal S., and Rai P. Nanotheranostics 1, 1, 2017.
31. Tabata Y., Murakami Y., Ikada Y. Japan J Cancer Res. 88, 1108–1116, 1997.
32. Tang L., Xiao Q., Sei Y., He Sh. et al. J. Nanobiotechnology 19, 423 25-110, 2021.
33. Wang F., Song C., Guo W. et al. New Journal of Chemistry 41, 14179–14187, 2017.
34. Xue N. S., Song W., Zhang J. International Journal of Nanomedicine 17, 247–271, 2022.
35. Yan Y., Gong J., Chen J., et al. Adv. Mater. 31, 1808283, 2019.

Trimeatazidine: Effective Protector of Heart and Vessels

**A.A. Avagimyan¹, L.V. Kakturskiy², L.E. Gogiashvili³,
H.V. Eranosyan¹**

¹ *Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Koryun Street 2,
0025, Yerevan, Republic of Armenia*

² *FSBI A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology,
Tsyurupy Street 3, 117418, Moscow, Russian Federation*

³ *I. Javakhishvili Tbilisi State University, Chavchavadze Avenue 1,
0179, Tbilisi, Georgia*

Key words: cardiotoxicity, trimetazidine, doxorubicin, cyclophosphamide, chemotherapy

Trimetazidine is a cardioprotective drug that normalizes intramyocardial metabolism and stabilizes the ionic potential of cardiomyocyte membranes [17]. The drug directly influences cardiomyocytes and brain neurons and optimizes their metabolism and function. The cytoprotective effect is based on increasing energy potential, oxidative decarboxylation activation, and rationalization of oxygen consumption (increased glycolysis and blockade of fatty acid oxidation).

Trimetazidine maintains myocardial contractility, prevents a decrease in the intracellular content of adenosine triphosphoric acid (ATP) and phosphocreatine. Under acidosis conditions, it normalizes the functioning of membrane ion channels, prevents the accumulation of calcium and sodium ions in cardiomyocytes, and normalizes the intracellular content of potassium ions. Also, trimetazidine reduces intracellular acidosis and elevated phosphate levels. It prevents the heart from the damaging action of free radicals, preserves the integrity of cell membranes, modifies the activation of neutrophils in the ischemic zone, increases the duration of the electrical potential, reduces the release of creatine phosphokinase (CPK) from cells, and thus the severity of ischemic myocardial damage.

Trimetazidine reduces the angina attacks frequency, reduces the demand for nitrates administration. Also, it increases exercise tolerance and contributes to stable normal blood pressure (BP) achievement.

The myocardium is a highly energy-consuming and energy-independent morphophysiological structure. In the cell, we separate 2 ways of energy supplying regulation-production and accumulation, in the case of the myocardium, energy accumulation is onerous due to the well-developed myofibrillar apparatus of the cardiomyocytes' cytoplasm [11]. Consequently,

only energy generation is possible in the myocardium, and therefore a relatively low content and a high rate of ATP hydrolysis are determined in heart tissue [4]. It is known that a complete turnover of the ATP pool occurs within 10 s. Considering that more than 95% of ATP molecules are synthesized due to oxidative phosphorylation, however, this mechanism of intramyocardial homeostasis is disturbed in heart failure [2].

The regulation of myocardial metabolism is associated with the concentration of gases in arterial blood, hormone levels, coronary blood flow, inotropic state, and the state of the heart tissue itself [10]. The tricarboxylic acid cycle is a source of acetyl-CoA, resulting from the decarboxylation of pyruvate and β -oxidation of fatty acids. Reducing equivalents (NADH and FADH) supply electrons to the electron transport chain, which, in fact, leads to the formation of ATP (due to oxidative phosphorylation) [8]. In a healthy heart, the intensification of the above reactions is determined by the need for external energy generated by the myocardium and the rate of ATP hydrolysis.

It should be noted that there is a stoichiometric relationship between the rate of carbohydrate oxidation, NADH and FADH reduction, electron flow through the electron transport chain, oxygen consumption, oxidative phosphorylation, ATP hydrolysis, actin-myosin interaction, and myocardial contractility [3,5] (Fig.). Thus, an increase in contractility leads to a simultaneous rise in all the listed components of the system.

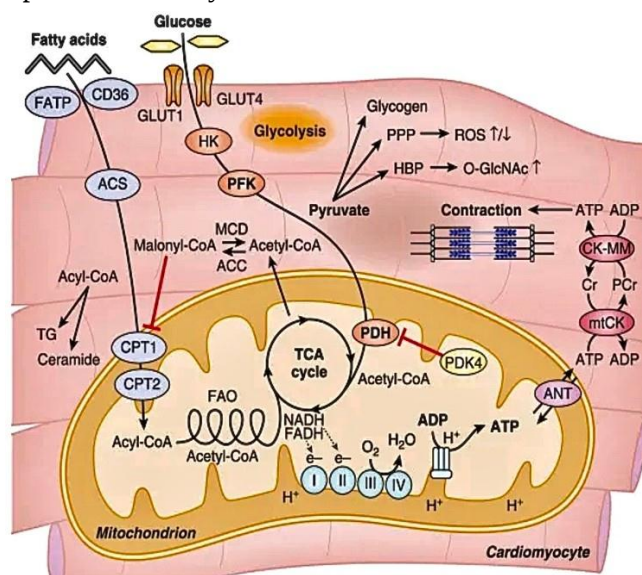


Fig. Biochemical aspect of trimetazidine action [5]

Long-chain free fatty acids (FFA), glucose, glycogen, lactate, pyruvate, as well as ketone bodies and amino acid metabolites, can act as a substrate for intramyocardial ATP production. Such a heterogeneous spectrum of substances

provides certain flexibility of myocardial metabolism; hence the following concepts follow [1]:

1. Myocardial metabolism is adaptive to changes in the internal and external environment. However, in HF, the degree of adaptability decreases significantly.

2. Myocardial metabolism is a self-regulating process; this is explained by the fact that the intermediate links of the tricarboxylic acid cycle are mediators that control the main pathway of energy production.

3. Metabolites can also provide a plastic function.

Thus, myocardial metabolism is a complexly organized functional and biochemical system that ensures the myocardium's coordinative functioning, ensuring its contractile activity and the operation of ion pumps. Therefore, the study of the mechanisms of maintaining normal myocardial metabolism in various pathological conditions looks like a very promising direction.

Currently, trimetazidine is the only cardioprotective medication included in clinical guidelines of noted cardiological societies, such as the European Society of Cardiology and the Russian Society of Cardiology. Trimetazidine is recommended for patients with stable angina [18]. Moreover, a growing body of clinical trial results proves the efficacy of trimetazidine in patients with CHF, including those with diabetes [6].

Trimetazidine, a piperazine compound is widely used in modern clinical practice by cardiologists and internists. This drug belongs to the group of FFA β -oxidation inhibitors [7]. It is known that the FFA oxidation releases a large amount of energy, but this process requires increased oxygen consumption [9]. A shift in metabolism during ischemia towards β -oxidation of FFA is associated with an even more significant increase in myocardial oxygen demand. In contrast, glucose metabolism decreases, which leads to the accumulation of lactate and, in extreme cases, to the development of metabolic acidosis [12]. Thus, trimetazidine selectively inhibits long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase (LC 3-KAT), the final enzyme in the FFA β -oxidation pathway, thereby increasing the rate of glucose metabolism [15].

Trimetazidine also increases pyruvate dehydrogenase activity, restoring glucose oxidation and glycolysis balance during ischemia. This leads to a decrease in oxygen consumption during the synthesis of adenosine-5'-triphosphate (ATP), a limited increase in intracellular acidosis, and a decrease in calcium ions' accumulation in the cytoplasm cardiomyocytes. Correction of energy deficiency leads to stabilization of the plasma membrane and membrane potential [16].

Another mechanism of action of trimetazidine that may be important for patients with CSD, including patients with CHF, is the direct inhibition of cardiac fibrosis, trimetazidine reduces collagen accumulation and CTGF expression in cardiac fibroblasts, as well as NADPH oxidase activity and ROS production, compared with placebo [18].

Data obtained from an immense spectrum of experimental and clinical studies conducted among experimental animals and chronic heart failure patients demonstrated that trimetazidine has cardioprotective efficacy and is also a more unified drug than nifedipine and propranolol because trimetazidine doesn't possess any influence on hemodynamic parameters.

Trimetazidine also exhibits a mitochondrioprotective effect [2], limits ROS generation within cells, and suppresses the infiltration of myocardial tissue by neutrophils. Statistically significant data were also obtained regarding trimetazidine-mediated stimulation of the mir-21 molecule, which modifies the intensification of proapoptotic death of cardiomyocytes by inhibiting the Bax/Bcl-2 and caspase-3 genes.

Summing up the above, it is worth noting that despite the multifaceted study of the problem of cardiotoxicity of chemotherapy drugs, it is far from being finally resolved. The use of trimetazidine in doxorubicin and cyclophosphamide-induced disruption of the functioning of the cardiovascular system, due to the multi-directionality of its pharmacodynamics, can become a very promising direction in the prevention of cardiotoxicity caused by the AC-mode of chemotherapy.

Accepted 23.03.22

Триметазидин: эффективный протектор сердца и сосудов

А.А. Авагимян, Л.В. Кактурский, Л.Е. Гогияшвили, А.В. Ераносян

Триметазидин, соединение пиперазина, широко применяемое в современной клинической практике кардиологами и терапевтами. Данный препарат относится к группе ингибиторов β -окисления свободных жирных кислот. Известно, что при окислении жирных кислот выделяется большое количество энергии, однако данный процесс требует повышенного потребления кислорода. При ишемии происходит сдвиг метаболизма в сторону β -окисления свободных жирных кислот, что связано с еще большим ростом потребности миокарда в кислороде, в то время как метаболизм глюкозы снижается, что приводит к накоплению лактата и, в крайнем случае, к развитию метаболического ацидоза. Таким образом, триметазидин, селективно ингибируя длинноцепочечную 3-кетоацил-кофермент А тиолазу (LC 3-KAT), которая является конечным ферментом в пути β -окисления свободных жирных кислот, увеличивает тем самым скорость метаболизма глюкозы.

Տրիմետազոլին. սրտի և անոթների արդյունավետ պաշտպան

Ա.Ա. Ավագիմյան, Լ.Վ. Կակտուրսկի, Լ.Ե. Գոգիաշվիլի,
Հ.Վ. Երանոսյան

Տրիմետազոլին պիպերազինային միացությունը լայնորեն օգտագործվում է ժամանակակից կլինիկական պրակտիկայում սրտաբանների և ինտերնիստների կողմից: Այս դեղամիջոցը պատկանում է ազատ ճարպաթթուների β -օքսիդացման ինհիբիտորների խմբին: Հայտնի է, որ ճարպաթթուների օքսիդացումից ազատվում է մեծ քանակությամբ էներգիա, սակայն այս գործընթացը պահանջում է թթվածնի սպառման ավելացում: Իշեմիայի ժամանակ տեղի է ունենում նյութափոխանակության տեղաշարժ դեպի ազատ ճարպաթթուների β -օքսիդացում, ինչը կապված է սրտամկանի թթվածնի պահանջարկի էլ ավելի մեծ աճի հետ, մինչդեռ գլյուկոզայի նյութափոխանակությունը նվազում է, ինչը հանգեցնում է լակտատի կուտակման և ծայրահեղ դեպքերում՝ մետաբոլիկ ացիդոզի զարգացման:

References

1. Avagimyan A., Kakturskiy L. The impact of trimetazidine on the anthropometric parameters of doxorubicin-cyclophosphamide mode in chemotherapy-induced heart alteration. Georgian Med News, 2022 Jan, (322):158-161.
2. Avagimyan A. Hyperhomocysteinemia as a Link of Chemotherapy-Related Endothelium Impairment. Curr Probl. Cardiol. 2021 Jul, 24:100932. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100932.
3. Azhorgaby MY., Wadie W., El-Tanbouly DM. Trimetazidine Modulates Mitochondrial Redox Status and Disrupted Glutamate Homeostasis in a Rat Model of Epilepsy. Front Pharmacol., 2021, 12:735165. doi: 10.3389/fphar.2021.735165.
4. Bobescu E., Marceanu LG., Dima L., Balan A., Stempel CG., Covaciu A. Trimetazidine Therapy in Coronary Artery Disease: The Impact on Oxidative Stress, Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Long-Term Prognosis. Am J Ther., 2021 Jul 16, 28(5):e540-e547. doi: 10.1097/MJT.0000000000001430.
5. Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. WITHDRAWN: Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev., 2017 Mar 20, 3(3):CD003614. doi: 10.1002/14651858.CD003614.pub3.
6. Eid BG, El-Shitany NAE, Neamatallah T. Trimetazidine improved adriamycin-induced cardiomyopathy by downregulating TNF- α , BAX, and VEGF immunoexpression via an antioxidant mechanism. Environ Toxicol., 2021 Jun, 36(6):1217-1225. doi: 10.1002/tox.23120.
7. Kallistratos MS., Poulimenos LE., Giannitsi S., Tsinivizov P., Manolis AJ. Trimetazidine in the Prevention of Tissue Ischemic Conditions. Angiology, 2019 Apr, 70(4):291-298. doi: 10.1177/0003319718780551.
8. Li H., Ma Z., Zhai Y., Lv C., Yuan P., Zhu F., Wei L., Li Q, Qi X. Trimetazidine Ameliorates Myocardial Metabolic Remodeling in Isoproterenol-Induced Rats Through Regulating Ketone Body Metabolism via Activating AMPK and PPAR α . Front Pharmacol, 2020 Aug 14, 11:1255. doi: 10.3389/fphar.2020.01255.

9. *Liang Y., Ren K., Xu XD., Zhao GJ.* Trimetazidine attenuates diabetic inflammation via Nrf2 activation. *Int J Cardiol.* 2020 May 15, 307:153. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.10.003.
10. *Mahajan S, Mahajan AU.* Current Clinical Evidence of Trimetazidine in the Management of Heart Disease in Patients with Diabetes. *J Assoc Physicians India.*, 2020 Nov, 68(11):46-50.
11. *Mansur AJ.* Cardiac Effects of Trimetazidine in Diabetic Rats. *Arq Bras Cardiol.*, 2019 Feb, 112(2):179. doi: 10.5935/abc.20190012.
12. *Martin LC.* Naringin, Trimetazidine and Baroreflex in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Arq Bras Cardiol.*, 2021 Aug, 117(2):298-299. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20210453.
13. *Marzilli M., Vinereanu D., Lopaschuk G., Chen Y., Dalal JJ., Danchin N., Etriby E., Ferrari R., Gowdak LH., Lopatin Y., Milicic D., Parkhomenko A., Pinto F., Ponikowski P., Seferovic P. Rosano GMC.* Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol.*, 2019 Oct 15, 293:39-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.063.
14. *Qian G. A X, Jiang X., Jiang Z., Li T., Dong W., Guo J., Chen Y.* Early Trimetazidine Therapy in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST Segment Elevation Myocardial Infarction Reduces Myocardial Infarction Size. *Cardiovasc Drugs Ther.*, 2021 Nov 12, doi: 10.1007/s10557-021-07259-y.
15. *Shu H, Hang W, Peng Y, Nie J, Wu L, Zhang W, Wang DW, Zhou N.* Trimetazidine Attenuates Heart Failure by Improving Myocardial Metabolism via AMPK. *Front Pharmacol.*, 2021 Sep 15, 12:707399. doi: 10.3389/fphar.2021.707399.
16. *Shu H, Peng Y, Hang W, Zhou N, Wang DW.* Trimetazidine in Heart Failure. *Front Pharmacol.*, 2021 Jan 12, 11:569132. doi: 10.3389/fphar.2020.569132.
17. *Wang C, Chen W, Yu M, Yang P.* Efficacy of Trimetazidine in Limiting Periprocedural Myocardial Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology.*, 2021 Jul, 72(6):511-523. doi: 10.1177/0003319720987745.
18. *Zhirov IV., Osmolovskaya YF., Tereshchenko SN.* [Trimetazidine in the Treatment of Chronic Heart Failure]. *Kardiologiya.*, 2016 Jan, 56(1):79-85. Russian. doi: 10.18565/cardio.2016.1.79-85.

ՀՏԴ 616.155.194.125

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-20

Թալասեմիաների ընդհանուր բնութագիրը

Հ. Ա. Գրիգորյան^{1,3}, Լ. Ս. Հակոբյան^{1,2,3}, Լ. Ս. Քրմոյան^{1,2,3},
Ս. Հ. Դանեյան³, Լ. Հ. Վաղարշակյան^{2,3}

¹Երևանի Միխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
մանկական ուռուցքաբանության և արյունաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Կոմյունիստի փ., 2

²Հայաստանի մանկական քաղցկեղի և արյան հիվանդությունների կենտրոն
0014, Երևան, Հր. Ներսիսյան փ., 7

³Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվան արյունաբանական կենտրոն
0014, Երևան, Հր. Ներսիսյան փ., 7

Բանալի բառեր. թալասեմիա, ալֆա թալասեմիա, բետա թալասեմիա, փոխներարկում-կախյալ թալասեմիա, ոչ փոխներարկում-կախյալ թալասեմիա, գենետիկ հիվանդություններ

Տվյալ աշխատանքի նպատակն է ամփոփել թալասեմիաների կլինիկական դասակարգումը, ախտորոշման և բուժման մոտեցումները:

Ընդհանուր բնութագիր

Թալասեմիաներն արյան հետերոգեն խմբի գենետիկական հիվանդություններ են, որոնք առաջանում են գլոբինի շղթաների սինթեզի նվազման արդյունքում: Հեմոգլոբինն էրիթրոցիտների թթվածին կրող բաղադրիչն է, և դրա հիմնական ձևը՝ HbA-ն, բաղկացած է հեմից կապված գլոբինի երկու ալֆա և երկու բետա շղթաների հետ: Նորմալում գլոբինի շղթաների սինթեզը հավասարակշռված է: Ալֆա և բետա շղթաների քանակը հավասար է, ազատ շղթաներ գործնականում չեն լինում: Երբ օրգանիզմում այս շղթաներից մեկը բավարար քանակով չի սինթեզվում, մյուս շղթաների ավելցուկն ագրեգացվում և կուտակվում է էրիթրոկարիոցիտներում և էրիթրոցիտներում՝ վնասելով դրանց թաղանթը, հանգեցնելով ոչ արդյունավետ էրիթրոպոեզի, հեմոլիզի, սակավարյունության, թթվածնային քաղցի, որը սկսվում է վաղ մանկական հասակում և պահպանվում է ամբողջ կյանքի ընթացքում:

Թալասեմիան աուտոսոմ ռեցեսիվ ժառանգական հիվանդություն է և պայմանավորված է կա՛մ գենետիկ մուտացիայով, կա՛մ գենի հիմնական հատվածների կոռստով [2,14]:

Թալասեմիաների առավել տարածված տեսակներն են բետա և ալֆա թալասեմիաները:

Բետա թալասեմիան ժառանգական հիվանդություն է, որն առաջանում է տարբեր մուտացիաներից (հայտնաբերված են ավելի քան 200 մուտացիաներ[9]) կամ հազվադեպ՝ 11-րդ քրոմոսոմի բետա-գլոբին (HbB) գենի դելեցիայից: Այս մուտացիաները հիմնականում կետային են, որոնք ազդեցություն ունեն HbB գենի տրանսկրիպցիայի, տրանսլյացիայի և սպլայսինգի վրա [3]: Բետա (0)-ն այն տարբերակն է, երբ բետա-գլոբինի արտադրություն չկա, իսկ բետա (+)-ը կարող է արտադրել բետա-գլոբին, բայց սովորականից ավելի քիչ: Բետա-գլոբինի տարբերակների համակցությունից է կախված կլինիկական ֆենոտիպը [21]: Կան երեք կլինիկական և արյունաբանական վիճակներ՝ ըստ ծանրության՝ բետա թալասեմիայի կրություն (փոքր), միջին բետա թալասեմիա և մեծ թալասեմիա: Բետա թալասեմիայի կրությունն առաջանում է բետա թալասեմիայի հետերոզիգոտության ժամանակ, կլինիկորեն անախտանիշ է և դրսևորվում է արյունաբանական առանձնահատկություններով: Մեծ թալասեմիան առաջացնում է տրանսֆուզիոն կախյալ ծանր անեմիա: Միջին թալասեմիան ներառում է կլինիկական և գենոտիպային բազմաթիվ տարաբնույթ հիվանդություններ՝ ասիմպտոմ կրությունից մինչև ծանր տրանսֆուզիոն կախյալ տեսակներ:

Բետա թալասեմիան կարելի է դասակարգել հետևյալ կերպ [3]

- Բետա թալասեմիա
 - մեծ թալասեմիա,
 - միջին թալասեմիա,
 - փոքր թալասեմիա:
- Հեմոգլոբինոպաթիաների հետ ասոցացված բետա թալասեմիա
 - HbC/բետա թալասեմիա,
 - HbE/բետա թալասեմիա,
 - HbS/բետա թալասեմիա:
- Ժառանգական կայուն ֆետալ Hb և բետա թալասեմիա
- Աուտոսոմ դոմինանտ ձևեր
- Այլ դրսևորումներով համակցված բետա թալասեմիա
 - Բետա թալասեմիա տրիխոդիստրոֆիա,
 - X-շղթայակցված թրոմբոցիտոպենիա թալասեմիայի հետ [3]:

Ալֆա թալասեմիան աշխարհի բնակչության ամենատարածված մոնոգենային գենետիկ հիվանդություններից է: Կլինիկական ծանրության աստիճանը տատանվում է գրեթե անախտանշային ձևերից՝ թեթև միկրոցիտար հիպոքրոմիայից մինչև հեմոլիտիկ լետալ վիճակներ՝ Բարտի հեմոգլոբին, պտղի ջրգողություն (hydrops fetalis): Մոլեկուլյար հիմքը հիմնականում դելեցիաներն են, ավելի հազվադեպ՝ կետային մուտացիաները, որոնք ազդում են մեկ կամ մի քանի կրկնօրինակված ալֆա գեների էքսպրեսիայի վրա [14]: Ալֆա-գլոբինի գենն ունի չորս ալել, և հիվանդության կլինիկական դրսևորումն ու ծանրության աստիճանի մեծացումն ուղղակի կախված են մեկ, երկու, երեք կամ չորս ալելների դելեցիայից [2]: Կան մի քանի տարբեր համակցություններ՝

- Բարտի հեմոգլոբինով պտղային ջրգողություն, չորս ալֆա գլոբինի գեների դելեցիա,
- հեմոգլոբին H (HbH) հիվանդություն, երեք ալֆա գլոբինի գեների ինակտիվացում,
- փոքր ալֆա թալասեմիա, երկու նորմալ և երկու դելեցիայի ենթարկված գեներ,
- մինիմալ ալֆա թալասեմիա կամ լուր կրող, մեկ դելեցիայի ենթարկված գեն,
- ալֆա թալասեմիայի համալիր ձևեր [12]:

Թալասեմիայի կլինիկական դասակարգումը

Ժամանակի ընթացքում նշանակալից են դառնում թալասեմիայով հիվանդների առավել էֆեկտիվ մոնիթորինգը և բուժումը: Միջին թալասեմիային նվիրված որոշ կլինիկական հետազոտությունների և դիտարկումների արդյունքների շնորհիվ հայտնի է դարձել, որ անեմիայի աստիճանից և արյան փոխներարկման պահանջից կախված՝ հիվանդների մոտ կարող են զարգանալ լուրջ բարդություններ ավելի մեծ հասակում [19]: 2012թ. Թալասեմիայի միջազգային ֆեդերացիայի կողմից առաջարկվել, այնուհետև ընդունվել են թալասեմիայի կլինիկական դասակարգման նոր տերմիններ՝

- փոխներարկում-կախյալ թալասեմիա (ՓԿԹ),
- ոչ փոխներարկում-կախյալ թալասեմիա (ՈՓԿԹ), [4,17]:

Նոր ախտորոշված հիվանդին ՓԿԹ կամ ՈՓԿԹ դասակարգելիս անհրաժեշտ է մանրակրկիտ կլինիկական գնահատական՝ օգտագործելով մի քանի կլինիկական և արյունաբանական ցուցանիշներ, մասնավորապես հեմոգլոբինի նախնական ցուցանիշը: Բետա մեծ թալասեմիայով հիվանդների մեծամասնությունը և Բարտի հեմոգլոբինով պտղի ջրգողությունը վերապրած հիվանդներն ունեն ծանր ֆենոտիպ և

կարող են դասակարգվել որպես ՓԿԹ: Այնուամենայնիվ, թալասեմիայով հիվանդների մոտ, մասնավորապես HbE/բետա թալասեմիայի դեպքում, ախտանշանները՝ հեմոլիտիկ կրիզը, փայծաղի մեծացումը, սովորաբար զարգանում են միջանկյալ ինֆեկցիաների ժամանակ, որոնք ավելի են բարդացնում հիվանդության դրսևորումները [18]: Նման հիվանդներին խորհուրդ է տրվում հետևել առնվազն 3-6 ամիս՝ կլինիկական ծանրության աստիճանը որոշելու և ՓԿԹ կամ ՌՓԿԹ ախտորոշելու համար [25]:

Փոխներարկում-կախյալ թալասեմիա

Ծանր կլինիկական ընթացք ունեցող ալֆա և բետա թալասեմիաների դրսևորումը տարբեր ձևերով է ընթանում՝ կապված պտղի և նորածնի զարգացման ընթացքում Hb-ի ֆիզիոլոգիական փոփոխությունների հետ: Բարտի հեմոգլոբինով պտղի ջրգողությունն ալֆա թալասեմիայի ամենածանր ձևն է, որի ժամանակ ծանր անեմիան առաջանում է դեռևս ներարգանդային շրջանում: Առանց ներարգանդային փոխներարկման, իսկ ծննդաբերությունից հետո առանց կանոնավոր փոխներարկման այս հիվանդները չեն կարող գոյատևել [16]: Ծանր HbH հիվանդության դեպքում երեխաները ծնվելուց հետո ունենում են սակավարյունություն և դեղնություն: Նրանք կանոնավոր փոխներարկման կարիք ունեն [22]: Կան նաև դեպքեր, երբ պտղի ջրգողությունն առաջացել է HbH հիվանդությունից: Դրանք կոչվում են HbH պտղի ջրգողություն [8,25]:

Հոմոզիգոտ բետա թալասեմիայի կամ բետա մեծ թալասեմիայի ժամանակ առաջին կլինիկական նշանները դրսևորվում են կյանքի առաջին 6 ամսից մինչև 2 տարեկան հասակը: Դա կապված է գամագլոբինի գենի (HbF-ի արտադրություն) ֆիզիոլոգիական ապասկտիվացման հետ: Այն դրսևորվում է ծանր անեմիայի ախտանշաններով (Hb<7 գ/դլ)՝ գունատությամբ, դեղնուկով, դյուրագրգռությամբ, կերակրման հետ կապված խնդիրներով, աճի խանգարմամբ, ոսկրային դեֆորմացիաներով, որովայնի մեծացմամբ՝ պայմանավորված սպլենոմեգալիայով և հեպատոմեգալիայով կամ կրկնվող ինֆեկցիաներով: Հետագայում նրանք արյան կանոնավոր փոխներարկման կարիք են ունենում՝ գոյատևելու համար [23]:

Առաջին իսկ ֆիզիկալ զննման ժամանակ ՓԿԹ-ով հիվանդ երեխաները լինում են ոչ ակտիվ, ունենում են տարիքին անհամապատասխան աճ և զարգացում, անեմիա, չափավորից մինչև նկատելի դեղնություն և արտահայտված սպլենոմեգալիա: Որոշ հիվանդներ կարող են ունենալ թալասեմիկ դեմք: Այն հիվանդների մոտ, որոնք չեն

բուժվել կամ բուժվել են ոչ ադեկվատ, աճի հետ մնալը, ոսկրային փոփոխությունները և օրգանոմեզալիան առավել ակնհայտ են դառնում: Ոսկրային փոփոխություններից են վերջույթների անհամապատասխանությունները, դեֆորմացիաները, ոսկրերի առանցքի շեղումը, օստեոխոնդրոզը, օստեոպորոզը, ինչպես նաև գանգի ոսկրերի ձևափոխությունները [15,16]: Այնուամենայնիվ, ծանր հիվանդների մոտ, եթե անգամ ադեկվատ բուժում են ստացել, ֆիզիկալ զննման ժամանակ հնարավոր է սպլենոմեզալիա հայտնաբերել [5]:

Ոչ փոխներարկում-կախյալ թալասեմիա

Թալասեմիայով հիվանդների այս խումբն արյան կանոնավոր փոխներարկման կարիք չունի [20,26]: ՈՓԿԹ-ի կլինիկան ունի լայն սպեկտր՝ մեղմ կամ միջին ծանրության քրոնիկական սակավարյունություն, որը կարող է ազդել աճի և զարգացման վրա և առաջացնել տարատեսակ բարդություններ ավելի մեծ տարիքում [19]: Կախված գենետիկ խախտումից՝ ՈՓԿԹ-ն կարելի է տարբերակել 3 հիմնական տեսակի՝ միջին բետա թալասեմիա, HbE/բետա թալասեմիա և HBH հիվանդություն [26]: ՈՓԿԹ-ով հիվանդների մոտ առաջին կլինիկական դրսևորումը սակավարյունությունն է, որը հայտնաբերվում է ինֆեկցիայի ժամանակ և դիտվում է վաղ հասակում՝ սովորաբար 2 տարեկանից բարձր: Միջին և ծանր սակավարյունություն ունեցողների մոտ կարող է առաջանալ արյան փոխներարկման անհրաժեշտություն: ՈՓԿԹ մյուս խմբի հիվանդների մոտ էլ թալասեմիան կարող է հայտնաբերվել պատահական՝ սքրինինգների ժամանակ: Որոշ դեպքերում էլ թալասեմիան ախտորոշվում է, երբ հիվանդության բարդություններ են առաջանում, օրինակ՝ լեղապարկի սիմպտոմատիկ քարեր կամ ոտքերի քրոնիկական խոցեր: Շատ կարևոր է հետևել այն երեխաներին, որոնք ինֆեկցիաների ընթացքում հեմոլիտիկ ճգնաժամ են ունեցել: Անհրաժեշտ է ստուգել նրանց հեմոգլոբինի մակարդակը սուր շրջանի վերացումից հետո: Այնուամենայնիվ, ՈՓԿԹ-ով հիվանդների մոտ կարող է կանոնավոր փոխներարկումների կարիք առաջանալ աճի և զարգացման շրջանում, հղիության ժամանակ, մեծահասակների մոտ՝ ուշ բարդությունների ժամանակ [20]:

ՈՓԿԹ-ով հիվանդների ֆիզիկալ զննումը տարբեր է՝ կախված հիվանդի տարիքից, հեմոգլոբինի մակարդակից, հեմոլիզի առկայությունից, արյունաստեղծման աստիճանից և ստացած փոխներարկումների քանակից: Երեխաների շրջանում ավելի ծանր ՈՓԿԹ-ով հիվանդները կարող են ունենալ կարճ հասակ, գունատություն, չափավոր դեղնություն, տարբեր աստիճանի հեպատոսպլենոմեզալիա և սեռա-

հասունության նշանների հետաձգում: Սրանք կարելի է բարելավել արյան կանոնավոր փոխներարկումներով: Չափավոր անեմիա ունեցողների մոտ կարող է հայտնաբերվել թույլ սիստոլիկ ադմուկ, արտամզման խշշոց կրծոսկրի ձախ վերին սահմանում [24]:

Թալասեմիաների ախտորոշումը

Թալասեմիաների դրսևորումները տարբերվում են՝ կախված տեսակից և ծանրությունից: Պատմությունը և ֆիզիկալ քննությունը կարող են տալ որոշ հուշումներ: Հիվանդի մաշկը կարող է լինել գունատ, դեղին, հիվանդը կարող է վերջույթների վրա ունենալ խոցեր, սակավարյունությամբ պայմանավորված հոգնածություն: Արտատուկրածուծային արյունաստեղծումը հանգեցնում է կմախքի ոսկրերի դեֆորմացիայի: Հաճախակի փոխներարկումները կարող են տարբեր առիթմիաների առաջացման պատճառ դառնալ, իսկ քրոնիկական բիլիռուբինեմիան՝ հանգեցնել լեղաքարային հիվանդության զարգացման: Հեպատոսպլենոմեգալիան առաջանում է երկաթի քրոնիկ նստվածքից և այս օրգաններում արտատուկրածուծային արյունաստեղծումից: Պետք է առանձնահատուկ ուշադրություն դարձնել երեխայի տարիքային աճին և զարգացմանը: Երկաթի կուտակումը տարբեր օրգան-համակարգերում կարող է հանգեցնել շաքարային դիաբետի, հիպոթիրեոզի և պարաթիրեոզի, քրոնիկական արթրոպաթիաների և այլն [13]:

Թալասեմիաների ախտորոշման համար կատարվում են մի քանի լաբորատոր հետազոտություններ: Թալասեմիայի կասկածի դեպքում արյան ընդհանուր քննությունն (ԱԸՔ) առաջին կատարվող հետազոտությունն է: Հեմոգրամայում առկա հեմոգլոբինի ցածր մակարդակը և փոքր MCV-ն թալասեմիայի առաջին նշաններից են՝ երկաթի պակասը որպես սակավարյունության պատճառ բացառելուց հետո [15]: Արյան քսուքում հայտնաբերվում են բջիջների հիպոքրոմիա, անիզոցիտոզ, պոյկիլոցիտոզ, ռետիկուլոցիտների ավելացում, Հայնցի մարմնիկներ և յուրահատուկ բջիջներ (օրինակ՝ HgE/բետա թալասեմիայի ժամանակ): Երկաթի հետազոտությունն արվում է՝ երկաթպակասորդային սակավարյունությունը ժխտելու նպատակով: Անհրաժեշտության դեպքում կարելի է ստուգել նաև էրիթրոցիտային պորֆիրինի մակարդակը, որը բարձր է կապարի թունավորումների և երկաթի պակասի ժամանակ: Հեմոգլոբինի էլեկտրաֆորեզով գնահատվում են էրիթրոցիտներում առկա հեմոգլոբինի տեսակը և հարաբերական քանակը: HbA-ն կազմում է մեծահասակների հեմոգլոբինի 95-98%-ը, HbA₂-ը՝ 2-3%-ը, իսկ HbF-ն՝ 2%-ից քիչ: Թալասեմիաների ժամանակ

խախտվում է այս հարաբերակցությունը. HbA₂-ի և HbF-ի տոկոսները բարձրանում են, իսկ HbA-ն կամ քիչ է, կամ բացակայում է: ԴՆԹ հետազոտություններն օգնում են հաստատելու ալֆա- և բետա- գլոբին արտադրող գեների մուտացիաները: Այն կարող է օգտագործվել թալասեմիաների ախտորոշման և, անհրաժեշտության դեպքում, կրողի կարգավիճակը որոշելու համար: Նաև շատ կարևոր է ընտանեկան պատմությունը, քանի որ թալասեմիայի մուտանտ գեն կրող հարազատը բարձրացնում է նույն գենը ժառանգելու ռիսկը: Ամնիոտիկ հեղուկի գենետիկ հետազոտությունը կարևոր է այն դեպքերում, երբ պտղի մոտ թալասեմիայի բարձր ռիսկ կա: Սա հատկապես կարևոր է, երբ երկու ծնողներն էլ մուտացիայի կրողներ են [1,15]:

Բոլոր օրգան-համակարգերի գնահատումը պետք է կատարել կանոնավոր հիմքերով՝ հիվանդության պրոգրեսիայի հետ դրանց ներգրավման հաճախացմամբ պայմանավորված [2]:

Թալասեմիաների բուժումը

Թալասեմիաների բուժումը կախված է հիվանդության տեսակից և ծանրությունից: Թեթև ձևերի ժամանակ (Hb 6-10գ/դլ) նշաններն ու ախտանշանները մեղմ են լինում կամ բացակայում են, և բուժման կարիք չի լինում, բայց երբեմն կարող է արյան փոխներարկման կարիք լինել: Միջին և ծանր թալասեմիաների (Hb<5-6գ/դլ) բուժումը էրիթրոցիտների փոխներարկումն է: Փոխներարկման նպատակը արտաոսկրածուծային արյունաստեղծումը ճնշելն է: Այն նաև մեղմացնում է սակավարյունության ախտանշանները և արգելակում է աղեստամոքսային ուղով երկաթի կլանումը: Սպլենոմեգալիան և ոսկրային փոփոխությունները վկայում են արտաոսկրածուծային արյունաստեղծման տարածման մասին: Փոխներարկում իրականացնելու համար հեմոգլոբինի նպատակային մակարդակը նախափոխներարկումային 9-10գ/դլ-ն է, իսկ հետփոխներարկումայինը՝ 13-14գ/դլ: Հետփոխներարկումային բարդություններից խուսափելու համար կատարվում է լվացված էրիթրոցիտային զանգվածի փոխներարկում 8-12մլ մարմնի զանգվածի մեկ կիլոգրամին 1-2 ժամում: Կանոնավոր փոխներարկումներից հիվանդը երկաթի գերբեռնվածության առաջացման ռիսկի է ենթարկվում: Օրգանիզմից երկաթը դուրս հանելու համար տրվում են երկաթի խելաթներ (Դեֆերասիրոքս, Դեֆերոքսամին, Դեֆերիպրոն), [2,11]:

Ցողունային բջիջների փոխպատվաստումը ծանր թալասեմիայով հիվանդ երեխաների բուժման պոտենցիալ տարբերակ է, քանի որ ամբողջ կյանքի ընթացքում վերացնում է արյան փոխներարկման ան-

հրաժեշտությունը: Այնուամենայնիվ այս բուժումն ունի իր կողմնակի բարդությունները [10]:

Եթե հիվանդների մոտ չկան հիվանդության կլինիկական առաջընթաց, նախափոխապատվաստումային բարդություններ, ապա HLA համատեղելի հարազատի ոսկրածուծի փոխապատվաստումն ունի 90% գոյատևման արդյունք [7]:

Գեն թերապիան թալասեմիաների բուժման վերջին առաջընթացներից է: Այս բուժման ժամանակ հիվանդից հավաքվում են ցողունային բջիջները, որոնք ենթարկվում են գենետիկական ձևափոխման նորմալ վեկտոր արտադրող գենով: Դրանք հետագայում ներարկվում են հիվանդին, և գենետիկ ձևափոխված բջիջներն արտադրում են նորմալ հեմոգլոբինի շղթաներ:

Ծանր թալասեմիայով հիվանդներին հաճախ արվում է սպլենեկտոմիա՝ պահանջվող փոխներարկումների քանակը նվազեցնելու համար: Այն արվում է, երբ փոխներարկման պահանջը մեծանում է՝ դառնալով 200-220 մլ էր. /կգ/տարի: Թալասեմիայի ժամանակ հիվանդների մոտ կարող է զարգանալ խոլելիթիզ, և եթե այն ընթանում է լեղաքարային հիվանդության ախտանշաններով, ապա պետք է սպլենեկտոմիայի հետ կատարել նաև խոլեցիստեկտոմիա [2]:

Եզրակացություն

Թալասեմիան դրսևորվում է մանկական տարիքից, և հիվանդներն ամբողջ կյանքի ընթացքում բուժում են ստանում: Թալասեմիան մեծ ծանրաբեռնվածություն ունի բազմաթիվ երկրների առողջապահական համակարգերի վրա, և բուժման ծախսերի աճը լուրջ մարտահրավեր է: Թալասեմիայի առաջացումը նվազեցնելու արդյունավետ միջոցներից է կանխարգելումը: Ըստ որոշ հետազոտությունների՝ ամենամեծ ռիսկի գործոնը բարեկամական ու բարձր ռիսկային ամուսնություններն են: Կանխարգելման մոտեցումներից է հիվանդությունը կրողների հայտնաբերումը և ընտանիքի պլանավորումը: Թալասեմիաների կանխարգելման համար անհրաժեշտ են ազգային ռեգիստրի ստեղծում և նախաամուսնական ու գենետիկ խորհրդատվության ծրագրեր: Բացի այդ, կարևոր է նաև թալասեմիայով հիվանդների բուժման առավել արդյունավետ եղանակների կիրառումը՝ ցողունային բջիջների փոխապատվաստումը: Մեծ առաջընթաց ունի նաև գենային թերապիան, որը խոստումնալից է բժշկության նոր դարաշրջանում:

Ընդունված է 05.04.22

Диагностика и лечение талассемии

Г.А. Григорян, Л.С. Акопян, Л.М. Крмоян, С.О. Данелян,
Л.А. Вагаршакян

Талассемия аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, проявляющееся в детстве. Пациенты получают лечение на протяжении всей жизни. Наиболее распространенными типами талассемии являются бета- и альфа-талассемии.

Со временем становится важным поиск более эффективных методов мониторинга и лечения пациентов с талассемией. Результаты некоторых клинических испытаний показали, что в зависимости от степени анемии и количества необходимых переливаний крови у пациентов в более старшем возрасте могут развиваться серьезные осложнения. Чтобы у недавно диагностированного пациента классифицировать талассемию на трансфузионно-зависимую или трансфузионно-независимую, необходимо тщательное клиническое обследование. Проявления и лечение талассемии зависят от типа и степени тяжести. Целью данного исследования является обобщение клинической классификации талассемии, подходов к диагностике и лечению.

Diagnosis and Treatment of Thalassemia

H. A. Grigoryan, L. S. Hakobyan, L. M. Krmoyan, S. H. Danelyan,
L. H. Vagharshakyan

Thalassemia is an autosomal recessive inherited disorder that manifests in childhood and patients receive treatment throughout their whole life. The most common types of thalassemias are beta- and alpha- thalassemias.

Over time, more effective monitoring and treatment of patients with thalassemia becomes important. The results of some clinical trials and observations have shown that, depending on the degree of anemia, the need for blood transfusion in older patients can develop serious complications. A thorough clinical examination is necessary to classify a newly diagnosed transfusion-dependent thalassemia or non-transfusion-dependent thalassemia patient. The manifestations and treatment of thalassemia depend on the type and severity. The aim of this study is to summarize the clinical classification of thalassemia, approaches to diagnosis and treatment.

Գրականություն

1. Ansari S., Rashid N., Hanifa A., Siddiqui S., Kaleem B., Naz A., Perveen K., Hussain Z., Ansari I., Jabbar Q., Khan T., Nadeem M., Shamsi T. Laboratory diagnosis for thalassemia intermedia: Are we there yet? J Clin Lab Anal., 2019 Jan, 33(1):e22647.

2. *Bajwa H., Basit H.* Thalassemia. 2021 Aug 11. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021 Jan.
3. *Cao A., Galanello R.* Beta-thalassemia. *Genet Med.*, 2010 Feb, 12(2):61-76.
4. *Cappellini MD., Cohen A., Porter J. et al.* editors. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd edition. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation, 2014.
5. *De Montalembert M., Girot R., Revillon Y. et al.* Partial splenectomy in homozygous beta thalassaemia. *Arch Dis Child*, 1990, 65(3):304-7.
6. *Giuzio E., M. Bria, Bisconte MG., Caracciolo M., Misasi M., Nastro M., Brancati C.* Skeletal changes in thalassemia major. *Ital J Orthop Traumatol.*, 1991 Jun, 17(2):269-75.
7. *Gaziev J., Lucarelli G.* Stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Curr Opin Pediatr.*, 2003 Feb, 15(1):24-31.
8. *He S., Zheng C., Meng D., et al.* Hb H Hydrops Fetalis Syndrome Caused by Association of the α -(SEA) Deletion and Hb Constant Spring (HBA2: c.427T > C) Mutation in a Chinese Family. *Hemoglobin*, 2015, 39(3):216-9.
9. *Huisman THJ., Carver MFH., Baysal E.* A Syllabus of Thalassemia Mutations. The Sickle Cell Anemia Foundation, Augusta, GA 1997.
10. *Jariwala K., Mishra K., Ghosh K.* Comparative study of alloimmunization against red cell antigens in sickle cell disease & thalassaemia major patients on regular red cell transfusion. *Indian J Med Res.*, 2019 Jan, 149(1):34-40.
11. *Karimi M., Cohan N., De Sanctis V., Mallat NS., Taher A.* Guidelines for diagnosis and management of Beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Hematol Oncol.*, 2014 Oct, 31(7):583-96.
12. Pathophysiology of thalassemia – UpToDate, Jan 07, 2021.
13. *Puar N., Newell B., Shao L.* Blueberry Muffin Skin Lesions in an Infant With Epsilon Gamma Delta Beta Thalassemia. *Pediatr Dev Pathol.*, 2019 Nov-Dec, 22(6):599-600.
14. *Samaneh F., Cornelis L., Harteveld.* Molecular basis of α -thalassemia. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 70, 5 2018.
15. *Singha K., Taweean W., Fucharoen G., Fucharoen S.* Erythrocyte indices in a large cohort of β -thalassemia carrier: Implication for population screening in an area with high prevalence and heterogeneity of thalassemia. *Int J Lab Hematol.*, 2019 Aug, 41(4):513-518.
16. *Songdej D., Babbs C., Higgs DR.* An international registry of survivors with Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. *Blood* 2017, 129(10):1251-9.
17. *Taher A., Vichinsky E., Musallam K. et al.* editors. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). Nicosia (Cyprus), Thalassaemia International Federation, 2013.
18. *Taher AT., Cappellini MD., Musallam KM.* Recent advances and treatment challenges in patients with non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012, 26(Suppl 1):S1-2.
19. *Taher AT., Musallam KM., Karimi M. et al.* Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010, 115(10):1886-92.
20. *Taher AT., Radwan A., Viprakasit V.* When to consider transfusion therapy for patients with non-transfusion-dependent thalassaemia. *Vox Sang* 2015, 108(1):1-10.
21. *Todd Needs, Luis F., Gonzalez-Mosquera, David T. Lynch.* Beta Thalassemia. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2021 Jan, 2021 Jul 18.
22. *Viprakasit V.* Alpha thalassemia syndromes: from clinical and molecular diagnosis to bedside management. *EHA Hematol Educ Program*, 2013, 7:329-38.
23. *Viprakasit V., Origa R.* Genetic basis, pathophysiology and diagnosis [Chapter 1]. In: *Cappellini MD., Cohen A., Porter J., et al.* editors. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd edition, Nicosia (CY), Thalassaemia International Federation, 2014, p. 14-26.

24. *Viprakasit V., Tyan P., Rodmai S. et al.* Identification and key management of non-transfusion-dependent thalassaemia patients: not a rare but potentially underrecognised condition. *Orphanet J Rare Dis.*, 2014, 9:131.
25. *Viprakasit., Vip; Ekwattanakit, Supachai*, 2018. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 32(2), 193–211.
26. *Weatherall DJ.* The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev.*, 2012, 26(Suppl 1):S3–6.

Л-аспарагиназа

**М.В.Минасян^{1,2,3}, А.Г.Закарян^{1,2,3}, Л.М.Крмоян^{1,2,3},
М.С.Гижларян^{1,2,3}, С.О.Данелян^{1,2,3}, Л.А.Вагаршакян^{1,2,3}**

¹ЕГМУ им. М. Гераци

²Центр детского рака и заболеваний крови

³Гематологический центр им. Р.О.Еоляна МЗ РА,
отделение детской онкологии и гематологии
0014, Ереван, ул. Гр. Нерсисяна, 7

Ключевые слова: Л-аспарагиназа, аспарагин, аспарагинсинтетаза, пэгаспарагиназа, онкаспар, острый лимфобластный лейкоз

За последние десятилетия исходы острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) значительно улучшились, благодаря разработке более действенных методов терапии и результативных протоколов лечения [20]. В лечении ОЛЛ используется цитостатический препарат аспарагиназа, который является ферментом бактериального происхождения [6,19,20]. На сегодняшний день используются три типа аспарагиназы: нативная аспарагиназа, полученная из кишечной палочки (*E.coli*-asparaginase: Kidrolase[®], EUSA Pharma; Elspar[®]; Crasnitin[™], Bayer; Leunase[®], Sanofi-Aventis), пегилированная форма нативной аспарагиназы – *E.coli* (пэгаспарагиназа: Oncaspar[™], Enzon Pharmaceuticals Inc) и фермент, выделенный из *Erwinia chrysanthem* (Erwinase[®], EUSA Pharma) [5,20].

Л-аспарагиназа (Л-аспарагинамидогидролаза) –противоопухолевый препарат, который по своей природе является ферментом, осуществляющий гидролиз аминокислоты Л-аспарагина до такого биополимера, как аспарагиновая кислота, и иона аммония (рисунок). Сущность механизма противоопухолевого действия заключается в снижении концентрации аспарагина, необходимого для синтеза белка и азотистых оснований и для осуществления последовательного клеточного цикла [22].

Опухолевые клетки лишены способности самостоятельно экспрессировать аспарагинсинтетазу и восполнять уровень аминокислоты, в отличие от нормальных клеток. В конечном счете вышеизложенное приводит к тому, что при введении аспарагиназы истощается вся концентрация Л-аспарагина и нехватка последнего влечет за собой ингибирование белкового цикла, а затем и гибель клетки [3].

Фермент аспарагиназа присутствует также у животных, растений, грибов и водорослей, но он отсутствует у человека, благодаря чему наблю-

дается высокая эффективность лекарственных средств, основанных на данном ферменте [1].



Рисунок. Гидролиз аминокислоты L-аспарагина до аспарагиновой кислоты и иона аммония

Впервые аспарагиназа была открыта в 1953 г. в ходе исследования американского ученого J.G.Kidd. Суть исследования заключалась в том, что в результате многократных внутрибрюшных инъекций сывороткой морской свинки группе мышей с подкожными лимфосаркомами наблюдалась регрессия опухолей [15]. Позже, в 1961 г., J.D.Broome пошел дальше и выделил сам фермент, оказывающий противоопухолевый эффект [9]. А в 1963 г. было доказано, что истощение аспарагина служит причиной питательной недостаточности и ингибирования биосинтеза белка, что приводит к апоптозу при Т-лимфобластных лейкозах [11].

Механизм действия

Основное антилейкемическое действие аспарагиназы заключается в способности за короткий период времени преобразовывать аспарагин в аспарагиновую кислоту и аммиак. В сыворотке крови содержится примерно 50 мкм аспарагина. Это количество аминокислоты получается из потребляемых питательных веществ и биосинтеза *de novo* в печени посредством катализа аспарагиновой кислоты и аммиака ферментом аспарагинсинтетазы. Но, по сравнению со здоровыми клетками, лейкозные клетки имеют низкий уровень аспарагинсинтетазы и, следовательно, сниженную способность производить аминокислоту, аспарагин, необходимую для синтеза ДНК, РНК и белка [5].

Одной из форм лекарственной устойчивости к L-аспарагиназе является повышенная регуляция аспарагинсинтетазы в печени, а также в лейкозных клетках, конечным результатом которой является достаточный уровень L-аспарагина в кровотоке для синтеза белка. Повышенные уровни L-аспарагина в сыворотке коррелируют с более высокой частотой событий у детей с рецидивом ОЛЛ [5,6,10,13,17].

Существуют 2 типа аспарагиназы:

первый тип – аспарагиназа цитоплазмальная, синтезируется в клетке постоянно;

второй тип – аспарагиназа периплазматическая, локализованная между внешней и плазматической мембраной бактерий [10,14].

Для лечения ОЛЛ используют только аспарагиназу второго типа, поскольку аспарагиназа первого типа не обладает терапевтической активностью. Такая разница в активности обусловлена различным родством с аспарагином [8].

С применением аспарагиназы повысилась многолетняя выживаемость больных примерно до 70%, а становление полной ремиссии – 90-95% [1,21]. Наиболее эффективными из применяемых протоколов являются протоколы группы BFM (Berlin-Frankfurt-Munster), позволяющие получить 10-летнюю общую и бессобытийную выживаемость в $90,4 \pm 2,6\%$ и $82,5 \pm 3,4\%$ соответственно [2,16].

Побочные эффекты

Во время лечения могут возникать аллергические или анафилактические реакции. Токсические эффекты L-аспарагиназы связаны в первую очередь с иммунными реакциями на этот бактериальный белок и с эффектами истощения аспарагина.

Несмотря на нарушение иммунной системы после начала индукционного лечения ОЛЛ, аллергические или анафилактоидные реакции могут возникать после введения многих лекарств, в том числе нативной аспарагиназы – *E.coli* или пэгаспарагиназы. К другим препаратам, вызывающим очевидные клинические реакции, относятся цисплатин, циклофосфамид, блеомицин, доксорубицин, цитозинарабинозид и метотрексат [24]. Наиболее частые и тяжелые аллергические реакции наблюдались у пациентов после многократного приема аспарагиназы и, реже, пэгаспарагиназы. Эти очевидные клинические реакции могут возникнуть после второй или третьей дозы или даже через много месяцев после индукционной терапии. Риск реакции снижается, в том случае, когда аспарагиназа вводится в сочетании с преднизолоном или дексаметазоном и другими иммунодепрессантами. Замена нативной аспарагиназы на пэгаспарагиназу позволяет избежать повторяющихся анафилактоидных реакций после того, как была задокументирована реакция на нативную аспарагиназу. Однако антитела IgG против нативной аспарагиназы могут распознавать пегилированный антиген, а инъекция эрвиназы может инициировать его отдельную иммунную реакцию и выработку антител против эрвиназы [6,7,18].

Одним из важных токсических действий L-аспарагиназы является нарушение функции поджелудочной железы. Панкреатит встречается у 4-18% педиатрических пациентов [1,3] и возникает примерно после первых

недель применения аспарагиназы. Дальнейшее введение аспарагиназы после эпизода панкреатита не рекомендуется в связи с высоким риском рецидива последнего, что может привести к снижению выживаемости без событий [4]. Другие токсические эффекты, связанные с аспарагиназой, включают нарушения гемостаза (тромбозы и кровоизлияния центральной нервной системы и тромбозы периферических глубоких вен у 2–4% пациентов), гипергликемию и нарушения липидного обмена [12,23].

Как правило, пациентов, проявляющих клинические симптомы аллергии на один препарат аспарагиназы, переводят на другой, чтобы обеспечить эффективность терапии.

Антитела, вырабатываемые в ответ на аспарагиназу, не всегда приводят к клинической гиперчувствительности, но вместо этого могут вызывать быструю инактивацию аспарагиназы, что приводит к неоптимальному истощению аспарагина, и может возникнуть примерно у 30% пациентов [18]. Таким образом, развитие антител против аспарагиназы может привести к устойчивости к терапии аспарагиназой и связано с более высокими уровнями аспарагина в плазме [12].

Пэгаспарагиназа имеет относительно более низкую иммуногенность из-за ковалентной конъюгации с монометоксиполиэтиленгликолем и часто заменяет аспарагиназу – *E coli* у пациентов, у которых развивается аллергическая реакция.

Клиническими проявлениями реакций гиперчувствительности к аспарагиназе являются:

- анафилаксия (редко),
- аллергические реакции,
- отек,
- сывороточная болезнь,
- бронхоспазм,
- крапивница и сыпь,
- зуд и отек конечностей,
- эритема – местная или генерализованная,
- другие клинически связанные реакции.

Токсичность аспарагиназы включает:

- органную токсичность,
- панкреатит и связанную с ним гипергликемию, глюкозурию, кетоацидоз,
- нарушение функции печени,
- церебральную дисфункцию,
- снижение синтеза белка:
 - гипоальбуминемия,
 - гипофибринонимия, состояние гиперкоагуляции – коагулопатии,
 - факторы свертывания.

Для приемлемого терапевтического ответа концентрация аспарагина в крови должна быть менее 0,1 мкмоль/л, которую можно достичь при уровне аспарагиназы не менее 100 МЕ/л крови [8].

Непегелированные аспарагиназы имеют более короткий период полураспада, примерно 1 день, и требуют приема ежедневно или через день. К тому же они более иммуногенны. Используемая доза L-аспарагина варьируется от 6000 единиц / м² до фиксированной дозы в 20 000 единиц (в модифицированном режиме).

L-аспарагиназу применяют во многих курсах химиотерапии при лечении онкологических заболеваний. Наряду с противоопухолевой эффективностью, внутривенное введение препарата может привести к проявлению ряда токсических эффектов. Побочное действие фермента и развитие резистентности к нему до настоящего времени не до конца изучены. Сегодня в клиническую практику также входит новый препарат, аспарагиназа, включенная в эритроциты. Этот препарат показал перспективные результаты, но исследования продолжаются [8].

Поступила 05.04.22

L-ասպարագինազ

Մ. Վ. Մինասյան, Ա. Հ. Զախարյան, Լ. Մ. Քրմոյան, Մ. Ս. Գիշլարյան,
Ս. Հ. Դանելյան, Լ. Հ. Վաղարշակյան

Վերջին տարիներին զգալի առաջընթաց է գրանցվել հակաքաղցկեղային նոր դեղամիջոցների ստեղծման գործում, որոնք հիմնված են ֆերմենտների վրա: L-ասպարագինազը ուռուցքային բջիջների վրա հատուկ ազդեցությամբ առաջին բակտերիալ ֆերմենտն էր, որը կիրառություն գտավ կլինիկական օնկոհեմատոլոգիայում: Ներկայումս նատիվ և իմոբիլիզացված L-ասպարագինազի պատրաստուկները տարբեր բակտերիալ աղբյուրներից (*Escherichia coli* և *Erwinia chrysanthemi*, *pegylated E.coli L-asparaginase*) հաջողությամբ կիրառվում են սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայով հիվանդների բուժման համար: Այս վերանայումն ընդհանուր տվյալ է L-ասպարագինազի մեխանիզմների, կողմնակի ազդեցությունների վերաբերյալ:

L-Asparaginase

M. V. Minasyan, A. H. Zakharyan, L. M. Krmoyan, M. S. Gizhlaryan,
S. H. Danelyan, L. H. Vagharshakyan

In recent years, significant advances have been made in the development of new enzyme-based anticancer drugs. L-asparaginase was the first bacterial

enzyme with a specific effect on tumor cells which found application in clinical oncohematology. Currently, preparations of native and immobilized L-asparaginase from various bacterial sources (*Escherichia coli* and *Erwinia chrysanthemi*, pegylated *E. coli* L-asparaginase) are successfully used to treat patients with acute lymphoblastic leukemia. This review presents general data on L-asparaginase, the mechanism of action and side effects to which it can lead.

Литература

1. Алексеев Н.А. Гематология детского возраста. СПб., 1998, с. 468–469.
2. Алескерова Г.А. Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002:2018.
3. Соколов Н.Н., Эльдаров М.А., Покровская М.В. и др., Бактериальные рекомбинатные L-аспарагиназы: свойства, строение и антипролиферативная активность. Биомедицинская химия, вып. 3, с. 312–324.
4. Asselin BL. The three asparaginases. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. 1999, 457:621–629.
5. Avramis VI., Sencer S., Periclou AP. et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. 2002, 99:1986–94.
6. Avramis VI., Tiwari PN. Asparaginase (native ASNase or pegylated ASNase) in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. 2006, 1:241–254.
7. Bender C., Maese L., Carter-Febres M., Verma A. Clinical utility of Pegaspargase in children, adolescents and young adult patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. 2021, v. 11:25–40. doi:10.2147/blctt.s245210
8. Borsakova D. V., Sinauridze E. I. L-asparaginase: new approaches to improve pharmacological characteristics. 2018, 17(4):82–99.
9. Broome J. D. Evidence that the L-asparaginase activity of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. Nature, 1961, 191: 1114–5.
10. Del Casale T., Sollitti P., Chesney R., H. Cytoplasmic L-asparaginase: isolation of a defective strain and mapping of ANSA. J Bacteriol 1983, 154 (1): 513–5.
11. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. 2005, 579–87.
12. Hak LJ., Relling MV., Cheng C., Pei D., Wang B., Sandlund JT. et al. Asparaginase pharmacodynamics differ by formulation among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. 2004, 18:1072–1077.
13. Jarrar M., Gaynon PS., Periclou AP. et al. Asparagine depletion after pegylated *E. Coli* asparaginase treatment and induction outcome in children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse: A Children's Cancer Group study (CCG-1941), 2006, 141–6.
14. Jennings M.P., Beacham I.R. Analysis of the *Escherichia coli* gene encoding L-asparaginase II and its regulation by cyclic AMP receptor and FNR proteins. J Bacteriol., 1990, 172 (3): 1491–8.
15. Kidd J. G. Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum. I. Courses of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given guinea pig serum, horse serum or rabbit serum. J Exp Med., 1953, 95 (6): 565–82.
16. Old L. J., Boyse E. A., Campbell H. A., Daria G. M. Leukemia-inhibiting properties and L-asparaginase activity of sera from certain South American rodents. Nature, 1963 May 25, 198 (4882): 801.
17. Panosyan EH., Grigorian RS., Avramis IA. et al. Deamination of glutamine is a prerequisite for optimal asparagine deamination by asparaginases in vivo (CCG-1961), 2004, 1121–6.

18. *Panosyan EH., Seibel NL., Martin-Aragon S. et al.* Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. 2004, 26:217–226.
19. *Pieters R., Carroll WL.* Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. 2008, 55:1–20.
20. *Pieters R., Hunger S., Boos J. et al.* L-Asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: A focus on Erwinia asparaginase, 2011, 238– 249.
21. *Shervashidze M. A., Valiev T. T.* Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. 2020, 15(3):12–26.
22. *Stams W. A., den Boer M. L., Beverloo H. B. et al.* Leukemia, 2005, 19, 318-319.
23. *Wenner KA., Vieira Pinheiro JP., Escherich G., Wessalowski R., Jorch N., Wolff J. et al.* Asparagine concentration in plasma after 2,500 IU/m² PEG-asparaginase i.v. in children with acute lymphoblastic leukemia. Klin Padiatr., 2005, 217:321–326.
24. *Whitecar J. P. Jr., Bodey G. P., Harris J. E., Freireich E. J.* L-Asparaginase. N Engl J Med., 1970, 282 (13): 732–4. DOI: 10.1056/NEJM197003262821307.

УДК 616.233-053.2

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-38

Этапы развития и морфофункциональная характеристика бронхиальных желез в пренатальном онтогенезе и при патологии легких у детей

Ф. М. Хамидова, Ж. М. Исмаилов

*Самаркандский государственный медицинский университет,
140100, Самарканд, ул. Амира Темура, 18, Республика Узбекистан*

Ключевые слова: легкие, бронхи, бокаловидные клетки, слизистая оболочка

У плода на 13-14-й неделе внутриутробного развития в области эпителия слизистой оболочки трахеи и бронхов появляются отдельные скопления эпителиальных клеток, которые являются источниками развития желез слизистой оболочки и отличаются по гистохимической характеристике от соседних участков эпителия. В цитоплазме этих клеток выделяют кислые и нейтральные мукополисахариды. Во время внутриутробного развития желез слизистой оболочки бокаловидные клетки относят к слизистым секреторным элементам. С учетом того, что бокаловидные клетки респираторного эпителия выделяют только муцины, подслизистые железы являются единственными источниками белкового компонента поверхностного слоя слизи.

Дыхательные пути и легочная ткань имеют индивидуальные особенности морфофункционального внутриутробного развития, когда легкие выполняют не основную свою функцию – дыхательную, а метаболическую, направленную на развитие легочной ткани, дифференцировку тканевых структур. Выделяют следующие периоды пренатального развития легких: ранний эмбриональный, железистый, каналикулярный периоды, период терминального мешка, период сочетания мешотчатых и альвеолоподобных структур. Каждому периоду пренатального развития легких соответствует своя морфофункциональная характеристика [10].

Дыхательная система представлена двумя основными частями – воздухоносные пути и респираторный отдел. Воздухоносные пути состоят из носа, носоглотки, гортани, трахеи, бронхов и бронхиол. Основная функция воздухоносных путей – проведение воздуха к легким и от них. Выстилка воздухоносных путей, образованная слизистой оболочкой, фильтрует, очищает, нагревает или охлаждает, а также увлажняет воздух, который направляется к респираторному отделу [13].

Слизистая оболочка неравномерно складчатая, выстлана многорядным реснитчатым эпителием с умеренно эозинофильной цитоплазмой, мелкими округлыми базально расположенными ядрами, с наличием бокаловидных клеток. Базальная мембрана эпителия тонкая, непрерывная. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена продольно расположенными тонкими соединительноткаными волокнами, которые при окраске пикрофуксином по Ван-Гизону окрашиваются в кирпично-красный цвет [1].

Эпителиальная выстилка трахеи и бронхов образована многорядным реснитчатым эпителием с бокаловидными клетками (многорядный цилиндрический мерцательный эпителий). Бокаловидные клетки выделяют слизь, а реснитчатые клетки перемещают слизь по поверхности эпителия. Благодаря этому свободная поверхность верхних дыхательных путей постоянно покрыта пленкой слизи, в которую погружены реснички реснитчатых клеток. Реснички совершают ритмичные движения, в результате которых пленка слизи перемещается в одном направлении, так что частицы, попадающие в дыхательные пути с вдыхаемым воздухом, обволакиваются слизью и переносятся, не повреждая нежную ткань легких [13].

В ранний эмбриональный период появляются первые признаки дифференцировки дыхательной системы, образование ларинготрахеальной борозды, ограниченной областью глотки. Затем в области передней кишки появляется трахеальный зачаток, растущий в каудальном направлении – параллельно пищеводу. Трахеальный зачаток дает начало первичным бронхолегочным выростам. Затем происходит погружение энтодермального зачатка в мезодерму, которая играет определяющую роль в развитии эпителиальных структур дыхательной системы. В конце 6-й недели внутриутробного развития зачаток легких представлен ветвящимися эпителиальными тяжами и трубками, погруженными в мезенхимальный синцитий мезодермального происхождения [6].

Пролиферативные процессы в легких и их дифференцировка выражены во время железистого периода с 7-й по 16-ю недели развития. В это время происходят значительные морфологические преобразования: рост, ветвление бронхиальных структур и формирование ацинусов; дифференцировка эпителиальных и мезенхимальных клеток. Для железистого периода характерны формирование преацинарных ветвлений бронхов; появление хрящей в стенках трахеи и крупных бронхов, а также подслизистых желез. Происходит дифференцировка эпителиальных клеток на секреторные, в том числе клетки Клара, базальные, реснитчатые. Начинают развиваться бронхиальные артерии и гладкомышечные элементы в стенках сосудов и бронхов. Эти изменения способствуют формированию и развитию сложного по клеточному и тканевому составу органа. Легкие во время этого периода выглядят как железа: бронхиальные ветвления выстланы однорядным цилиндрическим эпителием, концевые отделы ветв-

лений, бронхиальные почки, состоящие из скопления клеток без просвета, а мезенхимальная строма на 10-й неделе внутриутробного развития преобладает над эпителиальными структурами [18].

В норме частота биения ресничек составляет 12-15 в 1 с, при этом гель движется по поверхности бронхиального эпителия со скоростью около 1 мм/мин. При повышении гидратации геля скорость его движения увеличивается. На частоту биения ресничек влияют агонисты пуриnergических, адренергических, холинергических и аденозиновых рецепторов, а также химические раздражители. Другим механизмом продвижения слизи по дыхательным путям является кашель. Именно благодаря кашлю многие заболевания легких, сопровождающиеся ухудшением цилиарной функции, протекают менее тяжело, чем заболевания, сопровождающиеся дегидратацией бронхиальной слизи [21].

Эпителий мелких дыхательных путей состоит из цилиндрических, бокаловидных, резервных и базальных клеток, при этом реснитчатых клеток меньше, чем в бронхах более крупного калибра, и они становятся совсем редкими в респираторных бронхиолах [8]. В участках подслизистой основы, лишенных гиалинового хряща, заложены группы бронхиальных желез, выстланных крупными эпителиоцитами со светлой, в части клеток оптически пустой цитоплазмой и овальным базофильным ядром. Выводные протоки желез проникают в слизистый слой и открываются на поверхности реснитчатого эпителия [1].

У людей со здоровыми дыхательными путями сопротивление, скорость воздушного потока и наличие гладкой мускулатуры в бронхиальных стенках уменьшаются от больших (диаметр > 2 мм) до небольших (< 2 мм) путей с увеличением площади поверхности поперечного сечения [14].

Серозные железы появляются только после рождения. После рождения выделение секрета из выводных протоков желез и концевых отделов усиливается. Слой секреторной массы остается более жидким, однородным. Движение ресничек обеспечивает выделение секреторной массы из просвета трахеи. С момента возникновения слизистые и серозные отделы желез имеют структурные и функциональные отличия, сглаживания которых с возрастом у человека не наблюдается, т.е. превращения слизистых отделов в серозные и наоборот не происходит [16].

По данным световой микроскопии, формирование подслизистых желез начинается на 2-4-й день постнатальной жизни с появлением железистой почки – сферического образования диаметром 35-40 мкм, состоящего из плотно прилежащих друг к другу клеток с полукруглыми, округлыми или вытянутыми ядрами. Во всех «почках» имеется тонкий просвет диаметром 1-2 мкм, в части клеток «почки» наблюдаются фигуры митоза. На 6-е сутки «почка» своим базальным концом располагается в рыхлой соединительной ткани подслизистой основы неровными и узкими удлинениями; на 8-е сутки в подслизистой оболочке появлялись простые

трубчатые разветвлённые пролиферативные образования. Многие из этих клеток имеют различную степень зернистости и ШИК-позитивную реакцию в надъядерной зоне. На 14-е сутки поверхностный сегмент развивающейся железы остаётся неизменным по внешнему виду и тинкториальным свойствам, а концевые отделы представляют собой более сложные, с длинными ветвлениями, трубчатые и альвеолярные структуры. Кроме надъядерной ШИК-позитивной реакции гранул, некоторые клетки демонстрируют интенсивную реакцию на кислые мукополисахариды. Часть клеток крупных трубочек также выглядят похожими на зрелые слизистые клетки. На этом этапе в просвете трубочек обнаруживается положительная реакция содержимого секрета на альциановый синий и альдегид-фусцин. Окончательное формирование трахеальных и бронхиальных желез завершается к концу первого месяца жизни; сформировавшиеся тубуло-ацинарные структуры содержат преимущественно ШИК-позитивные секреторные гранулы [27].

В составе желез различают 4 отдела: слизистые, серозные и смешанные каналцы – ацинусы, открывающиеся в собирательный и реснитчатый каналы; в стенке слизистых, серозных и собирательного каналов встречаются миоэпителиальные клетки; между секреторными клетками и базальной мембраной обнаруживаются двигательные нервные окончания, строму желез образует рыхлая соединительная ткань [17,24]. С учетом того, что бокаловидные клетки респираторного эпителия выделяют только муцины, подслизистые железы являются единственными источниками белкового компонента поверхностного слоя слизи. Поэтому в составе секреторных отделов количественно преобладают клетки серозного (белкового) типа, слизистые клетки расположены в проксимальных участках трубочек и ацинусов [25]. В тесной кооперации с плазматическими клетками подслизистой основы трахеобронхиальные железы также участвуют в выработке секреторного иммуноглобулина А, обладающего выраженной активностью против вирусов и бактерий [17,28].

У одной железы как у правого, так и левого главных бронхов, вне зависимости от области их расположения (в перепончатой или хрящевой стенках органов), насчитывается от одного до пяти начальных отделов. В детском возрасте, по нашим данным, у желез преимущественно наблюдается по одному-двум начальным отделам, в 1-м периоде зрелого возраста, когда форма желез наиболее многообразна, процентное количество желез с четырьмя-пятью начальными отделами составляет более 42% от общей совокупности желез на тотальном препарате [2].

В период полового созревания и в репродуктивном периоде число, размер и сложность ветвления трубчатых концевых отделов увеличиваются. В альвеолярных концевых отделах серозного типа исчезает реакция на кислые мукополисахариды, за исключением некоторых ШИК-позитивных клеток; в проксимальных сегментах желёз отчётливо визуализи-

зируются реснитчатые и муцинсодержащие клетки. Общий объем подслизистых желез в трахее и в крупных бронхах человека на протяжении всей жизни вплоть до старческого возраста по одним наблюдениям существенно не меняется [11,29], по данным других авторов – отчетливо снижается в пожилом и старческом возрасте за счет уменьшения доли паренхимы и разрастания стромального компонента [21]. При этом, по сравнению со старческим возрастом, у долгожителей (90 и более лет) регрессии железистого аппарата трахеи не происходит. При старении в слизистой бронхов описано уменьшение количества белковых секреторных отделов за счет их трансформации в слизистые клетки [5].

Значительное увеличение концентрации желез наблюдается в области бифуркации трахеи, где плотность их расположения в 1,5-2 раза больше, чем в соседних участках трахеи и главных бронхов. В местах сужений трахеобронхиального дерева у людей всегда располагаются целые железистые массивы, образующие мощные «железистые кольца» [12].

В перепончатой стенке трахеи начальные отделы желез находятся на разной глубине и располагаются неравномерно на протяжении длины этого органа. У обоих главных бронхов начальные отделы желез снаружи от мышечных пучков выявляются эпизодически или отсутствуют [4].

Снижение процентного содержания паренхимы на срезе желез всего трахеобронхиального дерева при атрезии трахеи сопровождается увеличением доли стромы. В строме (соединительнотканый компонент железы) наблюдается утолщение коллагеновых волокон и уменьшение количества аргирофильных волокон. Так, при атрезии трахеи плотность расположения клеток лимфоидного ряда (их количество, приходящееся на площадь 1 кв. мм среза) в строме желез трахеи в 4,10 раза меньше, чем у группы сравнения, в стенках правого главного бронха – в 3,73 раза меньше, левого главного бронха – в 2,67 раза меньше, в сравнении с нормативами [3].

Одну из важнейших проблем детской пульмонологии представляют хронические неспецифические заболевания бронхолегочной системы. Следует отметить, что многие вопросы, касающиеся обструктивных болезней легких у детей, остаются до сего времени дискуссионными. В бронхиолах эвакуация секрета затруднена из-за вязкости, так как слизь в основном вырабатывается бокаловидными клетками. Ателектазам способствует гибель клеток Клара терминальных бронхиол, вырабатывающих сурфактант [7].

В последнее время, в связи с неблагоприятной экологической обстановкой, воздействием физических факторов и мутацией штаммов микроорганизмов, все чаще стал подниматься вопрос о раздражающем их действии на слизистую оболочку трахеи и бронхов. Особенно актуален этот вопрос для лиц, занятых во вредном производстве, и для подрастающего поколения. Замечено, что при длительном раздражении количество сек-

реторных элементов начинает увеличиваться, при этом наблюдается полное замещение мерцательных клеток секреторирующими. Из-за чего дренажная функция снижается. В частности, ионизация в сочетании с запылением усиливает секреторную функцию эпителия и желез слизистой оболочки [15].

Согласно современным эпидемиологическим данным наиболее серьезными причинами смертности являются четыре неинфекционные болезни: сердечно - сосудистые болезни, рак, хронические респираторные болезни и диабет. Доля заболеваний органов дыхания в общей заболеваемости составляет от 41 до 53%. По данным ВОЗ, в 2020 г. из 68 млн смертей 11,9 млн (18%) вызваны заболеваниями органов дыхания, из них 4,7 млн – ХОБЛ, 2,5 млн – пневмонии, 2,4 млн – туберкулез и 2,3 млн – рак легкого [9].

Бронхиальная слизь у больных бронхиальной астмой крайне вязкая за счет высокой концентрации муцинов и белков плазмы. Постоянное наличие мокроты у больных астмой является признаком отдельного фенотипа заболевания, как правило с более тяжелым течением. Бронхиальная обструкция при ХОБЛ коррелирует с изменениями экспрессии генов, кодирующих синтез муцинов, увеличением числа и размеров бокаловидных клеток, гипертрофией подслизистых желез и с обтурацией дыхательных путей слизью [23].

Важным морфологическим признаком, отражающим экспериментальное воздействие влажного воздуха, является увеличение клеточных элементов в слизи на поверхности клеток. Характер слизистого секрета бывает различным. В ряде случаев это мелкопористый материал слизи, располагающийся на поверхности клеток. Однако в некоторых случаях этот секрет достигает значительных размеров, образуя сложные полимеризованные структуры мукополисахаридов с большим количеством клеток, представленных эритроцитами, лейкоцитами, макрофагами, слущенным эпителием на различных стадиях деградации [20].

Работами многих исследователей доказано, что ряд заболеваний дыхательной системы или действие экспериментальных факторов приводит к возникновению воспалительного процесса в бронхолегочном аппарате, и главным местом проявления является слизистая оболочка и соединительная ткань воздухоносного отдела легких.

В стенке бронхов и в межалвеолярных перегородках отмечен рост числа тучных клеток, содержащих многочисленные вакуоли и включения. Вышеописанные изменения наиболее характерны для стадии адаптивного напряжения. При воздействии холодового фактора типично последовательное развитие гуморальных и клеточных фаз воспаления, в ходе которых создаются предпосылки для перехода в стадию стабилизации [19].

Таким образом, бронхолегочная система новорожденных и детей значительно отличается от взрослой, имеет свои характерологические и

функциональные особенности. Ткани, слизистые оболочки органов дыхания детей очень нежные и чувствительные. Отдельные составляющие бронхолегочной детской системы, в частности бронхиальные железы, полностью формируются и развиваются только к подростковому возрасту. Эти факторы очень важно учитывать при патологии органов дыхания. Выявленные различные патоморфологические изменения органов дыхания у новорожденных и детей при воздействии различного рода экзо- и эндогенных факторов носят противоречивый характер. Установлению их особенностей будут посвящены наши дальнейшие исследования.

Поступила 02.05.22

**Բրոնխիալ խեցուկների զարգացման փուլերը և
մորֆոֆունկցիոնալ բնութագրերը նախածննդյան օնտոգենեզում
և մանուկների թոքերի ախտաբանության մեջ**

Ֆ.Մ. Համիդովա, Ջ.Մ. Իսմաիլով

Սամարղանդի պետական բժշկական համալսարան, Ուզբեկստանի Հանրապետություն, Սամարղանդ

Մարդու պտղի զարգացման 13-14 շաբաթվա ընթացքում շնչափողի և բրոնխների լորձաթաղանթի էպիթելում հայտնվում են էպիթելային բջիջների առանձին կուտակումներ, որոնք լորձաթաղանթի գեղձերի զարգացման աղբյուրներ են և հարևան էպիթելի հատվածներից տարբերվում են իրենց հյուսվածաքիմիական բնութագրերով: Այս բջիջների ցիտոպլազմայում արտադրվում են թթու և չեզոք մուկոպոլիսախարիդներ: Ներարգանդային զարգացման ընթացքում գեղձերը և գավաթային բջիջները կոչվում են լորձաթաղանթի արտազատման տարրեր: Հաշվի առնելով, որ շնչական էպիթելի գավաթային բջիջներն արտազատում են միայն մուցիններ, ենթալորձային գեղձերը լորձի մակերեսային շերտի սպիտակուցային բաղադրիչի միակ աղբյուրն են:

**The Development and Morphofunctional Characteristics of
Bronchial Glands in Prenatal Ontogenesis and Pediatric Lung
Pathology**

F. M. Khamidova, J. M. Ismailov

In humans, at 13-14 weeks of fetal development, separate accumulations of epithelial cells appear in the epithelium of the mucous membrane of the trachea and bronchi, which are sources of development of the glands of the

mucous membrane and differ in their histochemical characteristics from neighboring epithelial sections. In the cytoplasm of these cells, acidic and neutral mucopolysaccharides are secreted. During intrauterine development, glands and goblet cells are referred to as mucous secretory elements. Given that the goblet cells of the respiratory epithelium secrete only mucins, the submucosal glands are the only sources of the protein component of the surface layer of mucus.

Литература

1. Бойко В.В., Смоляник К.Н., Козин Ю.И., Наумова О.В. Характер морфологических изменений в стенках бронхов, влияющий на риск возникновения послеоперационной несостоятельности культы бронха. Медицина неотложных состояний, 2014, 6 (61), с. 113-120.
2. Гусейнов Б.М. Макро-микроскопическая и топографическая характеристика желез главных бронхов у людей разного возраста. Биомедицина, 2006, 1, с. 21-24.
3. Гусейнов Б.М. Микроанатомические особенности желез трахеи и главных бронхов новорожденных детей при частичной атрезии трахеи Журнал «Биомедицина», 2007, 1, с. 32-34.
4. Гусейнов Б.М. Морфологические особенности желез в области бифуркации трахеи человека. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, т. 6, 2, с. 242-244.
5. Козлова А.Н. Морфофункциональная характеристика эпителия бронхов в онтогенезе человека и в экспериментальных условиях. Автореф. дис... канд.мед.наук.: 14.00.23. Оренбург, 1997.
6. Милованов А.П., Савельева С.В. Внутритрубное развитие человека. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2006.
7. Мустафаев И.А. Болезни мелких бронхов у детей. Журнал «Биомедицина», 2015, 2, с. 9-12.
8. Ненашева Н.М. Роль мелких дыхательных путей при бронхиальной астме. Журнал «Пульмонология и аллергология», 2010, 4, с. 27-33.
9. Пушкина Д.С., Пушкин С.Ю., Меренкова И.В. Прикладные аспекты вариативной анатомии бронхиального дерева на основе прижизненных морфометрических данных. Журнал «Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области», 2016, т. 3, 4 (15), с. 17-22.
10. Романова Л.К. Пренатальный и постнатальный рост и развитие легких. Руководство для врачей. Клеточная биология легких в норме и при патологии. М., 2000, с.72.
11. Сапин М.Р., Акматов Т.А. Макро- и микроскопическая характеристика желез трахеи и главных бронхов человека в постнатальном онтогенезе. Арх. анат., 1989, т.97, 8, с.41-46.
12. Сапин М.Р., Николенко В.Н., Никитюк Д.Б., Чава С.В. Вопросы классификации и закономерности морфогенеза желез стенок полых внутренних органов. Сеченовский вестник, 2012, 4 (10), с. 62-69.
13. Убайдуллаева В.У., Магруппов Б.А., Вerveкина Т.А., Камилов У.Р. Морфологические изменения в верхних дыхательных путях при термоингаляционных ожогах. Журнал «Вестник экстренной медицины», 2014, 4, с. 38-43.
14. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы. Журнал «Медицинский совет», 2017, 18, с. 56-60.
15. Харченко В.В., Мантулина Л.А., Никишина Е.И., Бахмет А.А., Ключкова С.В. Состояние слизистой оболочки трахеобронхиального дерева в норме у людей зрелого возраста. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2016, 3, с. 89-99.

16. Хэм А., Кормак Д. Гистология. В 5-ти томах. Пер. с англ. М., 1983.
17. Целуйко С.С. Дыхательная система. Руководство по гистологии, В 2 томах, т. II, СПб., 2011, гл.4, с.207-240.
18. Целуйко С.С. Идентификация и локализация стволовых клеток в органах дыхательной системы. Бюл. физиологии и патологии дыхания, 2014, 52, с.121-128.
19. Целуйко С.С., Красавина Н.П., Семенов Д.А., Чжоу С.Д., Ли Ц. Гистохимическая характеристика углеводных соединений в воздухоносном отделе легких крыс под действием холодного воздуха. Бюл. физиологии и патологии дыхания, 2012, вып. 46, с. 69-76.
20. Целуйко С.С., Семенов Д.А., Перельман Ю.М., Одиреев А.Н. Морфофункциональная характеристика слизиобразующих компонентов воздухоносного отдела легких крыс при осмотическом стрессе. Бюл. физиологии и патологии дыхания, 2015, вып. 57, с.70-76.
21. Цой А.Н. Факторы эффективности ингаляционной терапии и выбор порошкового ингалятора. Журнал «Пульмонология и аллергология», 2009, 3, с.16-22.
22. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии. Журнал «Пульмонология и аллергология», 2012, 1, с. 2-5.
23. Gartner L. P. Color textbook of Hystology / Gartner L.P., Hiatt J. L. Elsevier, 2007, p. 573.
24. Hoegger M. J., Fischer A. J., McMenimen J. D., Ostedgaard L. S., Tucker A. J., Awadalla M. A., et al. Impaired mucus detachment disrupts mucociliary transport in a piglet model of cystic fibrosis. Science, 2014, v. 345, N 698, pp. 818-822.
25. Kurjak, Asim, Chervenak, Frank Textbook of Perinatal Medicine, 2006, (2nd ed.), CRC Press. ISBN 978-1-4398-1469-7.
26. Leigh M.W., Gambling T. M., Carson J. L. Postnatal development of tracheal surface epithelium and submucosal glands in the ferret. Exp. Lung. Res., 1986, v.10 (2). pp.153-169.
27. Lim M., Elfman F., Dohrman A., Cunha G., Basbaum C. Upregulation of the 72-kDa type IV collagenase in epithelial and stromal cells during rat tracheal gland morphogenesis. Dev. Biol., 1995, v. 171 (2), pp. 521-530.
28. Liu L., Chu K. K., Houser G. H., Diephuis B. J., Li ., et al. Method for quantitative study of airway functional microanatomy using micro-optical coherence tomography. PLoS One, 2013, v. 8, e54473.
29. Semi-Ossareh M., Borthwell R., Stevens J. Distribution and size of mucous glands in the ferret tracheobronchial tree. Anat. Rec. (Hoboken), 2013, v. 296 (11), pp.1768-1774.
30. Yang B., Yu S., Cui Y., He J., Jin X., Wang R. Histochemical and ultrastructural observations of respiratory epithelium and gland in yak (Bos grunniens). Anat. Rec., 2010, v. 293 (7), pp. 1259-1269.

ՀՏԴ 616.5-002-02:616.97

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-47

Արտաքին և ներքին միջավայրային անբարենպաստ գործոնների (էքսպոզում) դերը կորյակային հիվանդության ախտաձագման մեջ

Ա.Ա. Քեշիշյան, Ա.Պ. Թովչյան, Խ.Մ. Խաչիկյան

*Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. արտաքին և ներքին միջավայրային անբարենպաստ գործոններ, էքսպոզում, սննդակարգ, պոլյուտանտներ

Բնորոշումը

Անվիճելի է, որ դեմքի մաշկն արտաքին ծածկույթների ամենանշանակալի հասվածն է, որի դերը մարդկային փոխհարաբերություններում դժվար է գերազնահատել: Մաշկի հաղորդակցական և գեղագիտական գործառույթների, անձի վերաբերյալ նախնական տպավորության ձևավորման հիմքում ընկած է նախնառաջ դեմքի մաշկի ազդեցությունը: Վերջինիս ախտահարումը խստորեն ներգործում է հիվանդի հոգեհուզական վիճակի վրա՝ հանդիսանալով դերմատոկոսմետոլոգիական օգնության դիմելու հաճախադեպ պատճառներից մեկը [3,1]:

Դեմքի մաշկն ամենից հաճախ ախտահարվում է կորյակային հիվանդության (ԿՀ) դեպքում: Այն հայեցակարգվում է (կոնցեպտուալացում) որպես պիլոսերացիոն համակարգի բազմագործոնային, ծագումնաբանական նախատրամադրվածությամբ պայմանավորված քրոնիկական մաշկախտ:

ԿՀ-ն բնորոշվում է ճարպագեղձերի հիպերտրոֆիայով, ֆոլիկուլային խողովակի ախտաբանական հիպերկերատոզով, մաշկի գերազանցապես սեբորեային տեղամասերում բորբոքային և ոչ բորբոքային բնույթի ձևաբանական տարրերի առաջացումով, մաշկի և օրգանիզմի իմուն վերակառուցումով, ոչ հազվադեպ՝ ծանր և կրկնվող ընթացքով [5, 2]:

ԿՀ-ն ոչ միայն բժշկական, այլև բժշկասոցիալական հիմնախնդիր է: Նրա այժմեականությունը պայմանավորված է հիվանդության լայն տարածվածությամբ, «հասունացման» միտումով, քրոնիկական կրկն-

վող և երկարատև ընթացքով, բարդությունների առաջացման մեծ ռիսկով, կլինիկական տարատեսակությամբ, հիվանդի կյանքի որակի վրա ունեցած նշանակալի ազդեցությամբ, ինչպես նաև բազմաբարդ ախտածագմամբ և, վերջապես, բուժման հիմնախնդիրներին համալիր մոտեցում ցուցաբերելու անհրաժեշտությամբ [4,9]:

ԿՀ-ի համալիր բուժման անհրաժեշտությունը բխում է հիվանդության բազմաախտածագումնայնությամբ: ԿՀ-ի ախտածագման կարևորագույն գործոններից են արտաքին և ներքին միջավայրային գործոնները, որոնք հավուր պատշաճի չեն ուսումնասիրվել, այն դեպքում, երբ ընտանեկան կլաստերիզացիայի, ժառանգական դետերմինանտների, գենոմի ճարտարապետության ու ճարտարակերտության մասին բազմաթիվ աշխատանքներում ժառանգական գործոնի դերը գերազանցատվում է (իրականում այն չի հատում 10%-ի սահմանը), [15,16]:

Արտաքին և ներքին միջավայրային անբարենպաստ գործոնների (էքսպոզում) դերը կորյակային հիվանդության առաջացման և զարգացման գործում

Ողջ կյանքի ընթացքում արտաքին և ներքին միջավայրային անբարենպաստ գործոնների՝ օրգանիզմի վրա ունեցած բացասական ազդեցությունների ամբողջականությունը կոչվում է էքսպոզում:

Արտաքին և ներքին միջավայրերը շատ արագ են փոփոխվում (մաշկը դրսից գտնվում է արտաքին անբարենպաստ, իսկ ներսից՝ ներքին անբարենպաստ գործոնների անմիջական ազդեցության ներքո)՝ ցուցաբերելով կենսաբանական, բնապահպանական, սոցիալական և հոգեբանական բազմաբարդ ու շարունակական ազդեցություն՝ հանգեցնելով այս կամ այն հիվանդության առաջացման և կամ վերջինիս հարաճման [10]:

Արտաքին միջավայրային հիմնական անբարենպաստ գործոններն են՝ մթնոլորտային և սենյակային աղտոտված օդ, աղտոտված ջուր, սանիտարահիգիենիկ նորմերի զանցառում, մասնագիտական ազդեցություններ, ոչ ճիշտ սննդակարգ, նիկոտին, ալկոհոլ, դեղամիջոցներ, թմրամիջոցներ, քսենոբիոտիկներ, արևի հավելուրդային ճառագայթում: Այս գործոնների դերը գնահատվում է շուրջ 10%:

Ներքին միջավայրային հիմնական անբարենպաստ գործոններն են տարբեր բորբոքային գործընթացների ընթացքում օրգանիզմը հեղեղած կենսաբանական ակտիվ նյութերը (ցիտոկիններ, ինտերլեյկիններ, էլկոզանոիդներ ևն), ճարպերի գերօքսիդացման ռեակցիայի արդյունքում ի հայտ եկող ու չչեզոքացող ազատ ռադիկալները (օքսիդատիվ սթրես), հոգեսոցիալական գործոնները (սթրես ևն), աղիքային մանրէ-

ների գործունեության արգասիքները (լիպոպոլիսախարիդներ), վարակիչ և ոչ վարակիչ հիվանդությունների դեպքում օրգանիզմում տեղի ունեցող հիմնարար փոփոխությունները, ոչ ճիշտ կենսաձևը:

Մննդակարգի նշանակությունը կորյակային հիվանդության առաջացման և զարգացման գործում

Մննդակարգը մեծ դեր ունի ԿՀ-ի զարգացման գործում: Հավաստի կապ է արձանագրված ԿՀ-ի և կաթնամթերքի, բարձր գլիկեմիկ ինդեքս ունեցող սննդամթերքի, դեղորայքի, պոլյուտանտների միջև: Ընդ որում ԿՀ-ի կլինիկական ընթացքի վրա առավել բացասաբար է անդրադառնում սննդամթերքի հաճախակի ընդունումը:

Ենթադրական կապ է արձանագրված ԿՀ-ի և ալկոհոլի (խթանում է անդրոգենների արտադրությունը), սուրճի, թեյի (կանաչ թեյի պոլիֆենոլները ԿՀ-ի վրա ունենում են դրական ազդեցություն, իսկ բացասականը գուցե պայմանավորված է շաքարով և կաթով, որն ավելացվում է թեյին), շոկոլադի միջև (հնարավոր է, դա պայմանավորված է շոկոլադի մեջ առկա շաքարի և կաթի ազդեցությամբ):

Կաթնամթերքի ազդեցությունը

Ամբողջական և ճարպագերծված կաթի ազդեցությունը ԿՀ-ի վրա պայմանավորված է կաթում պարունակվող հորմոններով և կենսաակտիվ մոլեկուլներով:

Կաթը, հատկապես չճարպագերծված և օրական 1 բաժակից ավելի, ինչպես նաև յոգուրտը, պանիրը, կարագը ԿՀ-ի վրա ունենում են նկատելի բացասական ազդեցություն: Բանն այն է, որ կաթից ստացված ամինաթթուները խթանում են լյարդում ինսուլինի և աճի ինսուլինանման 1-ին գործոնի արտադրությունը, որը խթանում է անդրոգենների արտադրությունը, որոնք իրենց հերթին խթանում են ճարպագոյացումը: Բացի այդ, աճի ինսուլինանման 1-ին գործոնն ընկճում է սեռական հորմոնները կապող լյարդային գլոբուլինի արտադրությունը, և անդրոգենների քանակն այդպիսով շատանում է, ակտիվանում է պրոտեինոգենները (արտադրվում են 4EBP1-P SBK1-P կոչվող սպիտակուցներ, որոնք խթանում են բջիջների աճը և պրոլիֆերատիվ ակտիվությունը՝ ԿՀ-ի առաջատար մեխանիզմները), [6-8]:

Բարձր գլիկեմիկ ինդեքս ունեցող սննդամթերքի ազդեցությունը

Բարձր գլիկեմիկ ինդեքս ունեցող սննդամթերքի (հրուշակեղեն, քաղցրավենիք, շոկոլադ, գազավորված քաղցր խմիչքներ) հաճախակի օգտագործման դեպքում արյան մեջ և հյուսվածքներում ավելանում է TGF- β 1 և IL-8 ցիտոկինների (պրոբոբոբոբային ազդեցություն) և SREBPs (Sterol regulatory element-binding proteins) սպիտակուցների (խթանում է լիպոգենեզը՝ խոլեստերինի և ազատ ճարպաթթուների արտադրությունը, լիպիդների գերարտադրությունը) քանակը, որը խթանում է մաշկի բջիջների պրոլիֆերատիվ ակտիվությունը (ԿՀ-ի առաջատար մեխանիզմները):

Բարձր գլիկեմիկ ինդեքս ունեցող սննդամթերքի քանակի նվազեցումը (սննդակարգի կանոնավորում) հսկման խմբում առանց դեղորայքի կիրառման ընդամենը 8-10 շաբաթվա ընթացքում հիանալի ազդեցություն է ունենում ԿՀ-ի թե՛ բորբոքային և թե՛ ոչ բորբոքային ձևաբանական տարրերի վրա (ճարպագեղձերի քանակի նվազում և ծավալի փոքրացում, գործընթացի ապաճում), [10, 11]:

Դեղորայքի ազդեցությունը

ԿՀ-ի դեպքում հակաբեղմնավորիչներ կիրառելիս գործընթացը վատթարանում է 39% անձանց շրջանում, անաբոլիկների կիրառման դեպքում՝ 12% անձանց շրջանում, հակադեպրեսանտների կիրառման դեպքում՝ 16,7% անձանց շրջանում, հակաէպիլեպտային պատրաստուկների կիրառման դեպքում՝ 5,4% անձանց շրջանում և գլյուկոկորտիկոիդների կիրառման դեպքում՝ 11,3% անձանց շրջանում [10]:

Պոլյուտանտների (ադոտոիչների) ազդեցությունը

ԿՀ-ի բորբոքային գործընթացը վատթարանում է օդանավակայանի շրջանի բնակիչների մոտ 11% դեպքերում, գործարանների և ֆաբրիկաների շրջանի բնակիչների մոտ՝ 15,2% դեպքերում, ակտիվ քիմիական գյուղատնտեսությամբ զբաղվող անձանց շրջանում՝ 21,2% դեպքերում, քսայուղերի հետ շփման պարագայում՝ 9,3% դեպքերում, նավթի և լուծիչների հետ շփվելու պարագայում՝ 10,1% դեպքերում [10]:

Արտաքին միջավայրի աղտոտվածության դերը դեմքի մաշկի կենսաաֆիզիկական և կենսաքիմիական ցուցանիշների վրա

Բնապահպանական անբարենպաստ պայմաններում մաշկում նվազում է հակաօքսիդանտ տոկոֆերոլի քանակը շուրջ 8 անգամ և հակաօքսիդանտ սկվալենի քանակը 72,6%-ից մինչև 42,7% [14]:

Մաշկում ավելանում է օքսիդացման արգասիքների՝ կաթնաթթվի (10,6%-ից մինչև 22,9%), օքսիդացված սպիտակուցների (2370-ից մինչև 6875) և մաշկային ճարպի քանակը (64-ից մինչև 100), [14]:

Անբարենպաստ գործոնների ազդեցությամբ մաշկում նվազում է սկվալենի քանակը (14,4-ից մինչև 10,3): Մյուս կողմից ավելանում է ծծմբի օքսիդի (SO_2 , 29,9-ից մինչև 47,2), ազոտի օքսիդի (NO_x , 34-ից մինչև 76), բարակդիսպերսային մարմնիկների (սուլֆատներ, նիտրատներ) և կաթնաթթվի քանակը (11,4-ից մինչև 14,6), ինչպես նաև մաշկային ճարպի արտադրությունը (61-ից մինչև 67), [13]:

Հոգեբանական գործոնների և ժամանակակից կյանքի տարբեր ասպեկտների ազդեցությունը մաշկի վրա

Մթերսի ազդեցությունը ԿՀ-ով հիվանդների շրջանում գնահատվում է $5,9 \pm 2,3$: Սմարթֆոնի և պլանշետի կիրառման դեպքում *Staphylococcus aureus*-ի քանակն աճում է համապատասխանաբար 3,71 և 3,95 անգամ (պահպանվում է շուրջ 300 րոպե, եթե դիվայսի հետ ընդհատվում է կապը, սակայն, ինչպես հայտնի է, այդ կապը պերմանենտ է, իսկ *Staphylococcus aureus*-ի դերը ԿՀ-ի առաջացման գործում ակնհայտ է), [10, 17]:

Եղանակային գործոնների ազդեցությունը մաշկի վրա

Արևային մեղմ և ցուրտ կլիմայական գոտիներում ԿՀ-ով հիվանդների և հսկման խմբերում տարբերությունը հավաստի չէ, այնինչ շոգ կլիմայական գոտում վատթարացումը 24,63% է, խոնավ կլիմայական գոտում՝ 12,99%, արևային ուժգին ճառագայթման դեպքում՝ 42,75% (բացատրվում է նրանով, որ ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ ԻԼ-1b-ի, ԻԼ-8-ի, a-ՈԻՆԳ-ի գեները և պրոտեիններն արտահայտչականանում են, իսկ լիպոգենեզն ակտիվանում է. տրիգլիցերիդները, ազատ ճարպային թթուները, խոլեստերոլն ավելանում են համապատասխանաբար 4,1, 3,2 և 2 անգամ), [10, 12]:

Խնամքի միջոցների ազդեցությունը կորյակային հիվանդության ընթացքի վրա

Փիլինգների, սկրաբների և եթերայուղերի ու բուսական յուղերի ոչ ռացիոնալ կիրառման դեպքում գործընթացը վատթարանում է համապատասխանաբար՝ 57,8%, 77,1% և 56,9% [10]:

Այսպիսով, ԿՀ-ի ախտաձագման մեջ նշանակալի դեր ունեն արտաքին և ներքին միջավայրային գործոնները, որոնց ուսումնասիրությունը հիվանդությունների կանխարգելման և բուժման առավել արդյունավետ մոտեցումներ մշակելու հնարավորություն է ընձեռում:

Ընդունված է 10.12. 21

Роль внешних и внутренних факторов окружающей среды (экспозом) в патогенезе угревой болезни

А.А. Кешишян, А.П. Топчян, Х.М. Хачикян

В статье представлены механизмы воздействия основных внешних (загрязненный воздух, загрязненная вода, молочные продукты, продукты с высоким гликемическим индексом, поллютанты, никотин, алкоголь, лекарства, наркотики, ксенобиотики и т.д.) и внутренних (цитокины, интерлейкины, эйкозаноиды, свободные радикалы, окислительный стресс, липополисахариды и т.д.) факторов окружающей среды на развитие угревой болезни.

Внутренние и внешние факторы окружающей среды играют значительную роль (оценивается примерно в 10%) в патогенезе угревой болезни, изучение которых создает возможность разработать более эффективные подходы к профилактике и лечению этого заболевания.

Role of the External and Internal Environmental Factors (Exposome) in the Pathogenesis of Acne Vulgaris

A. A. Keshishyan, A. P. Topchyan, Kh. M. Khachikyan

The article presents the mechanisms of action of the main external (polluted air, polluted water, dairy products, foods with a high glycemic index, pollutants, nicotine, alcohol, drugs, xenobiotics, etc.) and internal (cytokines, interleukins, eicosanoids, free radicals, oxidative stress, lipopolysaccharides, etc.) environmental factors in the development of acne vulgaris.

Internal and external environmental factors play a significant role (estimated at about 10%) in the pathogenesis of acne vulgaris, the study of

which makes it possible to develop more effective approaches of the prevention and treatment of this disease.

Գրականություն

1. Акилов О.Е. Клиническая оценка взаимосвязи нарушения иммунной системы и особенности HLA – гистiotипа у больных демодекозом кожи. Автореф. дис. ... канд.мед.наук. М., 2002.
2. Волкова Е.Н., Осипова Н.К. Наружная патогенетическая терапия больных акне и постакне. Вестн. дерматол. и венерол., 2010, 3, с. 72-76.
3. Канаузова И.М. Дифференцированное лечение женщин с акне при различных формах гиперандрогении. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2009.
4. Новиков А.И., Охлопков В.А., Губарева А.В. и др. Клиническая и патоморфологическая характеристика угревой болезни. Вестн. дерматол. и венерол., 2007, 5, с. 37-39.
5. Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Дворянинова И.Е. Рациональные подходы к местной терапии угревой болезни. Эксп. клин. дерматокосметол., 2013, 5, с. 21-24.
6. Adebamowo C. A., Spiegelman D., Catherine S. Berkey C. S. et al. Milk consumption and acne in adolescent girls. Dermatology Online Journal 12 (4): 1.
7. Adebamowo C. A., Spiegelman D., Danby F. W. et al. High school dietary dairy intake and teenage acne. J Am Acad Dermatol., 2005, 52(2): 207-14.
8. Christian R. J., Helle K. M. B., Miller I. M. et al. Dairy Intake and Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis of 78,529 Children, Adolescents, and Young Adults. Nutrients, 2018, 10(8): 1049.
9. Dreno B., Poli F. Epidemiology of acne. 20th World Congress Dermatology. Ann Dermatol Venerol, 2002, 132.
10. Dreno B., Shourick J., Kerob D. et al. The role of exposome in acne: results from an international patient survey. JEADV, 2020, 34; 1057-1064.
11. Kwon H. H., Yoon J. Y., Hong J. S. et al. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. Act Derm Venereol., 2012, 92(3): 241-6.
12. Lee W. J., Park K. H., Sohn M.Y. et al. Ultraviolet B irradiation increases the expression of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. The journal of dermatology, 2013, 40; 993-997.
13. Lefebvre M. A., Pham D. M., Boussouira B. et al. Consequences of urban pollution upon skin status. A controlled study in Shanghai area. Int J Cosmet Sci., 2016, 38(3): 217-23.
14. Lefebvre M. A., Pham D. M., Boussouira B. et al. Evaluation of the impact of urban pollution on the quality of skin: a multicentre study in Mexico. Int Journ of Cosm Sci., 2015, 37; 3; 329-338.
15. Lichtenstein P., Holm N. V., Verkasalo P. K., et al. Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer — Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med., 2000, 343: 78-85.
16. Manolio T. A., Collins F. S., Cox N. J., Finding the missing heritability of complex diseases. Nature, 2009, 461(7265): 747–753.
17. Taheri M., Darabyan M., Izadbakhsh E. et al. Exposure to Visible Light Emitted from Smartphones and Tablets Increases the Proliferation of Staphylococcus aureus: Can this be Linked to Acne? J Biomed Phys Eng., 2017, 7(2): 163-168.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 577.1

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-54

**Изучение окислительных процессов
при развитии сахарного диабета у экспериментальных
животных****Л.М.Овсепян, Г.С.Казарян, А.В.Зангинян, Л.Г. Погосян,
Ж. И. Акопян***Институт молекулярной биологии НАН РА
0014, Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: аллоксановый диабет, SH-группы, основания Шиффа, оксид азота, ПОЛ

Постепенное разрушение β -клеток поджелудочной железы приводит к дефициту инсулина, развитию сахарного диабета (СД), который проявляется тяжелыми нарушениями углеводно-энергетического обмена. Хроническая гипергликемия сопровождается дисбалансом всех функциональных систем организма. Следовательно, необходимо изучать метаболические процессы, которые приводят к постепенному разрушению β -клеток.

Целью исследования было изучение процессов перекисного окисления липидов в общем гомогенате поджелудочной железы и печени аллоксан-индуцированных крыс, количества оксида азота (NO), состояния тиол-сульфидной системы.

Результаты исследования при изучении окислительных процессов в общих гомогенатах поджелудочной железы и печени модельных крыс показали, что наблюдалось накопление продуктов перекисного окисления липидов (гидроксидов, малонового диальдегида, оснований Шиффа). При СД, индуцированном аллоксаном, в поджелудочной железе было обнаружено снижение содержания SH, увеличение содержания окисленных SS-групп тиолов и NO. По результатам нашего исследования можно сделать вывод, что при развитии аллоксанового диабета (АД) наблюдается повышение концентрации активных соединений в поджелудочной железе и печени, что приводит к нарушению нормального функционирования обменных процессов.

Материал и методы

Исследование проводили на беспородных белых крысах массой 170-200г, содержащихся в соответствии с правилами Европейской конвенции

по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986г.).

Аллоксановый диабет вызывали введением 35мг аллоксана. Крыс брали в опыт через 20 дней. Животные были распределены на 2 группы по 15 в каждой: I – интактные; II – животные с воспроизведенным АД.

Уровень глюкозы в капиллярной крови определялся с помощью глюкометра на 10-, 15- и 20-е сутки после введения аллоксана. В опыт брались животные с содержанием сахара больше чем 11-14 ммоль/л.

Об активности ПОЛ судили по количеству образования гидроперекисей (ГПР) и малонового диальдегида (МДА) в общем гомогенате ткани печени и поджелудочной железы контрольных и аллоксандиабетических крыс. ГПР определяли по цветной реакции с тиоцианатом аммония при максимуме поглощения 480 нм [1], МДА – по реакции с тиобарбитуровой кислотой [1], количество белка определяли по Лоури [12].

Основания Шиффа экстрагировали в гептан-изопрополольной фракции, оптическую плотность оснований Шиффа определяли при длине волны 400 нм, выражали в условных единицах [6].

Конечный продукт NO, нитрит, определяли с помощью реактива Грейса (1% сульфаниламида, 0,1 % нафтилендиамина, 2,5 % фосфорной кислоты), абсорбцию раствора измеряли при длине волны 546 нм. В качестве стандарта использовали нитрит натрия [3].

Содержания сульфгидрильных и дисульфидных групп определяли спектрофотометрически при измерении количества тионитрофенильного аниона, образующегося в результате взаимодействия 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной) кислоты (реактив Элмана) со свободными SH-группами белков. Содержание сульфгидрильных и дисульфидных групп выражали в ммоль/г исследуемой ткани [9].

Статистическая обработка материала. При оценке полученных результатов проводилась статистическая обработка материала общепринятыми методами вариационной статистики. Для характеристики вариационного ряда были использованы статистические показатели: средняя арифметическая, среднее квадратичное отклонение, ошибка средней арифметической. Математическая обработка данных проводилась компьютерной программой “SigmaPlot 11.0” с использованием специальных руководств по медицинской и биологической статистике.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты исследования, в общем гомогенате поджелудочной железы аллоксандиабетических крыс наблюдается накопление продуктов перекисного окисления липидов (гидроперекисей, малонового диальдегида, оснований Шиффа) (рис.1).

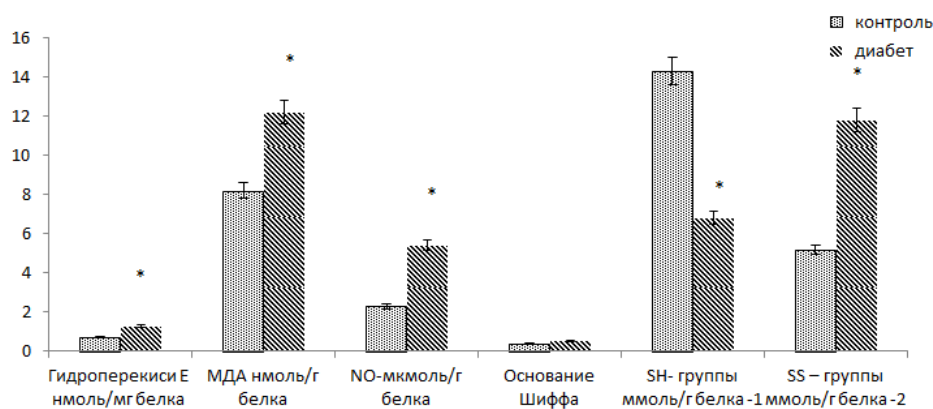


Рис. 1. Содержание продуктов перекисного окисления липидов, оксида азота, оснований Шиффа, сульфгидрильных групп в общем гомогенате поджелудочной железы в норме и при аллоксановом диабете (n=15), p < 0,05

Перекисное окисление является цепной реакцией, в ходе которой ГПР преобразуются в альдегидгидроперекиси, которые, в свою очередь, со временем разрушаются с образованием МДА.

Роль поджелудочной железы заключается в обеспечении синтеза гормонов, регулирующих обменные процессы, что связано с выделением панкреатических ферментов, необходимых для нормального функционирования обмена веществ.

Нарушение функции поджелудочной железы приводит к дисбалансу основных физиологических процессов, протекающих в организме. Известно, что β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы очень чувствительны к увеличению содержания свободнорадикальных продуктов. Островковые клетки имеют слабую антиоксидантную защиту и особенно уязвимы для свободных радикалов, что является одной из причин их уменьшения, в результате чего ингибируется синтез инсулина в β -клетках островков поджелудочной железы, что приводит к увеличению содержания сахара в крови [4,5].

Изучение окислительных процессов в гомогенате печени показало также увеличение содержания ГПР, МДА и оснований Шиффа (рис.2).

Малоновый диальдегид способен реагировать с аминокруппами аминокислот, белков, а также с тиоловыми группировками аминокислотных остатков белков, изменяя их нативную структуру. При взаимодействии глюкозы с белком образуются основания Шиффа, на первой стадии происходит неферментативная реакция конденсации между α -амино- или N-концевой группой белка и карбонильной группой восстанавливающего сахара, затем в результате легкообратимой реакции нуклеофильного присоединения достаточно быстро формируется основание Шиффа.

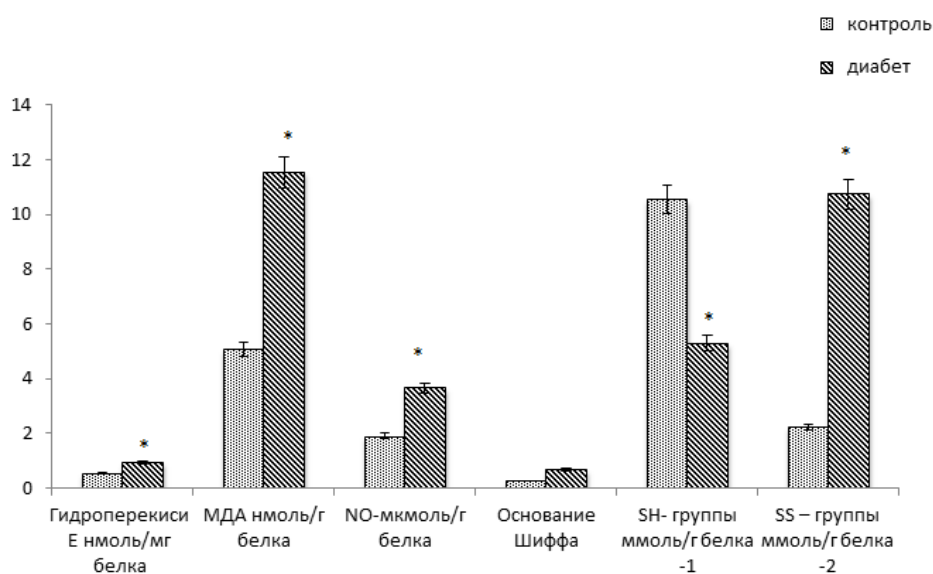


Рис.2. Содержание продуктов перекисного окисления липидов, оксида азота, оснований Шиффа, сульфгидрильных групп в общем гомогенате печени в норме и при аллоксановом диабете (n =15), $p < 0,05$

При наличии свободных радикалов в среде из основания Шиффа могут образовываться продукты распада, такие как глиоксаль и метилглиоксаль, которые легко реагируют с аминокислотами биополимерами, включая белки и нуклеиновые кислоты, приводя к переходу окислительного стресса в карбонильный [11]. Высокая реакционная активность метилглиоксала обусловлена сильными электрофильными свойствами карбонильной группы, которая при взаимодействии с белками вызывает посттрансляционную модификацию белков[13].

Особый интерес вызывает влияние метилглиоксала на дыхательную цепь переноса электронов, приводя к ингибированию окислительного фосфорилирования. В экспериментах на изолированных гепатоцитах крыс показано, что в концентрации 5 ммоль глиоксаль вызывает падение мембранного потенциала митохондрий, индуцируя формирование митохондриальной дисфункции[14].

Из литературных данных известно, что метилглиоксаль может нарушать инсулиновую сигнализацию клетки, в результате связывания метилглиоксала с субстратами инсулинового рецептора, что приводит к нарушению фосфорилирования инсулинового рецептора и нарушению функционирования сигнального протеинкиназного пути [14]. Дисрегуляция инсулиновой сигнализации оказывает влияние на синтез и секрецию инсулина β -клетки [15]. Действие метилглиоксала на клеточный метаболизм может быть обусловлено образованием конечных продуктов гликирования [8].

Конечные продукты гликирования внутри клеток приводят к нарушению их функции, воспалению, изменяя транскрипцию генов, структуру белков внеклеточного матрикса и циркулирующих белков крови. Хроническая гипергликемия при инсулиновой недостаточности приводит к изменению окислительно-восстановительных реакций в β -клетках поджелудочной железы, результатом чего является нарушение ее функций.

Нарушению нормального функционирования клеток печени и поджелудочной железы способствует также активирование образования NO. Как показали результаты исследования, в поджелудочной железе и печени аллоксандиабетических крыс наблюдается увеличение содержания NO (рис.1,2). Оксид азота в организме животных и человека синтезируется из L-аргинина с помощью NO-синтаз. Молекулы NO-синтаз содержат домены с оксигеназной и редуктазной активностью и при синтезе NO присоединяют молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина. При взаимодействии NO с супероксид-анионом образуются активные соединения нитрозоний (NO^+), нитроксил (NO^-) и пероксинитрит (ONOO^-). При повышенных концентрациях NO ($>1\text{ мкМ}$) взаимодействует с комплексами дыхательной цепи (цитохромоксидаза, убихинон), приводя к угнетению синтеза аденозинтрифосфата [10]. Благодаря наличию неспаренного электрона, NO проявляет высокую реакционную способность. NO хорошо растворим в воде и липидах и легко проникает через клеточные мембраны. Время жизни оксида азота составляет $\sim 6\text{--}10$ сек, после чего он превращается в нитраты и нитриты при участии кислорода и воды. Мишенями прямого действия NO являются атомы меди и цинка, входящие в состав ферментов. Важной мишенью для NO в клетке являются белки, содержащие SH-группы. Производное NO, ион нитрозония (NO^+), легко реагирует с SH-группами, образуя биологически активные S-нитрозосоединения. Ион нитрозония повреждает нуклеофильные группы активных тиолов, что приводит к нарушению их функций [2]. По всей видимости, именно оксиду азота, который образуется в β -клетках поджелудочной железы, принадлежит важная роль в механизмах разрушения и гибели клеток, что и приводит к резкому уменьшению их количества и развитию СД.

Особый интерес представляет изучение содержания сульфгидрильных групп в поджелудочной железе и печени при аллоксановом диабете. Как показали результаты наших исследований (рис.1,2), при аллоксановом диабете в поджелудочной железе и печени обнаружено уменьшение содержания восстановленных SH- и увеличение окисленных SS-групп тиолов. При взаимодействии сульфгидрильных групп с активными формами кислорода происходит окисление тиолов, в результате этих реакций образуются окисленные продукты – сульфоновые кислоты. Увеличение окисленных тиолов приводит к снижению восстановительного потенциала клетки, что приводит к нарушению основных метаболических процессов.

В настоящее время доказано существование взаимосвязи между конформацией белка и редокс-состоянием его SH-групп [16]. Тиоловые группы являются наиболее активными группами белков, способными в физиологических условиях вступать в разнообразные химические реакции (окисления, нитрозилирования, гликирования, алкилирования, тиолирования и др.). Многие из этих реакций обратимы и поэтому имеют исключительное значение для физиологии клетки. Процессы свободнорадикального окисления в организме контролируются антиоксидантной системой, обеспечивающей модификацию свободных радикалов и перекисей. Важную роль в антиоксидантной защите организма играют легкоокисляющиеся пептиды, в состав которых входят SH-содержащие аминокислоты: цистеин, цистин и метионин, которые обладают исключительно высокой реакционной способностью, обеспечивая окислительно-восстановительные реакции в клетке. В ходе окислительно-восстановительных реакций тиоловые группы легко окисляются с образованием, как правило, дисульфидных группировок и вновь регенерируют при их восстановительном расщеплении. Уменьшение содержания восстановленных групп тиолов является оценкой антиоксидантного статуса в клетке [7]. Высокая реакционная способность сульфгидрильных групп белков связана с многообразием химических реакций, в которые они вступают (ацетилирование, фосфорилирование). Сульфгидрильные группы принимают участие в создании сложной трехмерной структуры белков и ферментов, легко образуют различные внутримолекулярные ковалентные водородные связи. Многие ферменты, содержащие SH-группы, такие как АТФазы или дегидрогеназы, легко окисляются в результате свободнорадикальной атаки. В первую очередь воздействию кислородных радикалов подвергаются остатки пролина, гистидина и аргинина, поскольку именно их окисление приводит к снижению содержания восстановленных и повышению уровня окисленных SH-групп. Генерация АФК в дыхательной цепи вызывает повреждение расположенных в непосредственной близости SH-групп тиоловых ферментов и самих мембранных структур, в которых компартментализована система переноса электронов.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что развитие аллоксанового диабета сопровождается увеличением концентрации активных соединений в поджелудочной железе и печени, приводящим к нарушению нормального функционирования метаболических процессов.

Поступила 28.10.21

**Փորձարարական կենդանիների մոտ շաքարային դիաբետի
զարգացման դեպքում օքսիդային գործընթացների
ուսումնասիրություն**

**Լ.Մ. Հովսեփյան, Գ.Ս. Ղազարյան, Հ.Վ. Զանգինյան, Լ.Գ. Պողոսյան,
Ժ.Բ. Հակոբյան**

Ենթաստամոքսային գեղձի β -բջջերի աստիճանական ոչնչացումը հանգեցնում է ինսուլինի անբավարարության, զարգանում է շաքարային դիաբետը, որն արտահայտվում է ածխաջրերի և էներգետիկ փոխանակության խանգարումներով, քրոնիկ հիպերգլիկեմիայի արդյունքում ուղեկցվում է մարմնի բոլոր ֆունկցիոնալ համակարգերի անհավասարակշռությամբ: Այդ պատճառով կարևոր է հետազոտել նյութափոխանակության այն գործընթացները, որոնք կարող են հանգեցնել β -բջջերի աստիճանական ոչնչացման:

Աշխատանքի նպատակն էր ուսումնասիրել ալոքսանով մակածված առնետների ենթաստամոքսային գեղձի և լյարդի ընդհանուր հոմոգենատում լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսները, ազոտի օքսիդի քանակը, թիոլի դիսուլֆիդային համակարգի վիճակը: Ինչպես ցույց են տվել ուսումնասիրության արդյունքները, մոդելավորված առնետների ենթաստամոքսային գեղձի և լյարդի ընդհանուր հոմոգենատներում օքսիդացման գործընթացներն ուսումնասիրելիս նկատվում է լիպիդների գերօքսիդացման արտադրանքի կուտակում (հիդրօքսիդներ, մալոնային դիալդեհիդ, Շիֆի հիմքեր): Ալոքսանային շաքարախտի ժամանակ ենթաստամոքսային գեղձում և լյարդում հայտնաբերվել են կրճատված SH-ի պարունակության նվազում, թիոլների օքսիդացված SS-խմբերի և NO-ի պարունակության աճ:

Մեր ուսումնասիրության արդյունքների հիման վրա կարելի է եզրակացնել, որ ալոքսանային շաքարախտի զարգացման հետևանքով ենթաստամոքսային գեղձում և լյարդում նկատվում է ակտիվ միացությունների կոնցենտրացիայի ավելացում, ինչը հանգեցնում է նյութափոխանակության պրոցեսների բնականոն գործունեության խաթարման:

Study of Oxidative Processes with the Development of Diabetes Mellitus in Experimental Animals

L. M. Hovsepyan, G.S. Ghazaryan, H.V. Zanginyan, L.G. Poghosyan,

J. I. Akopian

The gradual destruction of β -cells of the pancreas leads to insulin deficiency, diabetes mellitus develops, which is manifested by severe disorders of carbohydrate-energy metabolism, chronic hyperglycemia is accompanied by an imbalance of all functional systems of the body. Therefore, it is possible to study metabolic processes that can lead to the gradual destruction of β -cells.

The aim of this study was to investigate the processes of lipid peroxidation in the total homogenate of the pancreas and liver of alloxan-induced rats, the amount of nitric oxide, and the state of the thiolisulfide system.

As it is stated by the results of the study, the oxidative processes in the total homogenates of the pancreas and liver of model rats showed accumulation of lipid peroxidation products (hydroxides, malondialdehyde, Schiff bases).

In alloxan-induced diabetes mellitus, a decrease in the SH content, an increase in the content of oxidized SS-groups of thiols and NO were found in the pancreas. According to the results of our research, it can be concluded that with the development of alloxan diabetes, an increase in the concentration of active compounds in the pancreas and liver is observed, which leads to disruption of the normal functioning of metabolic processes.

Литература

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб., 2000.
2. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах. Биохимия, 1998, 63, (7), с.924–38.
3. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. Оксид азота и перекисное окисление липидов, как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. Бюл. exper. биол. и мед. 2000, (7), с. 6 – 9.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М., 2011.
5. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Патогенез сахарного диабета. Мед. акад. журн., 2006, (6), 3, с.3.
6. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов ПОЛ. Вопросы мед.химии, 1991, (4), с.92-93.
7. Соколовский В.В. Тиол-дисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма. СПб., 1996.

8. *Ahmed N., Thornalley P. J.* Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета. РМЖ, 2009, (9).
9. *Barkovsky YeV. et al.* by ed. Chirkin AA. Modern problems of biochemistry, research methods, studies, manual for graduate students of higher education on biol. and honey. Specialties. Minsk, Higher School, 2013, p. 491.
10. *Brown GS., Borutatte V.* Nitric oxide inhibition of mitochondrial respiration and its role in cell death. Free Radic Biol Med., 2002, 33:11:1440-1450.
11. *Davydov VV., Dobaeva NM., Bozhkov AI.* Possible role of aldehydes scavenger enzymes during aging. Exp. Gerontol., 2004, 39:11-16.
12. *Lowry OH., Rosebrough NJ., Farr AL.* Protein Measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem., 1951, 193: 265-275.
13. *Matafome P., Rodrigues T., Sena C., and Seica R.* Methylglyoxal in metabolic disorders: facts, myths, and promises, Med. Res. Rev., 2017, 37:368–403.
14. *Pamela Boon Li Pun, Michael P. Murphy.* Pathological Significance of Mitochondrial Glycation. International Journal of Cell Biology, 2012, 1-13. DOI: 10.1155/2012/843505.
15. *Riboulet-Chavey A., Pierron A., Durand I., Murdaca J., Giudicelli J., Van Obberghen E.* Methylglyoxal impairs the insulin signaling pathways independently of the formation of intracellular reactive oxygen species. 2006, Diabetes 55:1289–1299.
16. *Trachootham D., Lu W., Ogasawara M. A., Nilsa R. D., Huang P.* Redox regulation of cell survival. Antioxid Redox Signal. 2008 Aug, 10(8): 1343–74. Doi: 10.1089/ars.2007.1957.

UDC 616.831

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-63

Spatial Modulations of Receptive Field Sizes in Extrastriate Area 21b of the Cat Brain Cortex

**D.K. Khachvankian, A.L. Ghazarian, A.A. Meliksetian,
V.E. Sargisian, B.A. Harutiunian-Kozak**

*Laboratory of Physical Medicine, Institute of Applied Problems of Physics,
Hr. Nersisian Str. 25, 375014, Yerevan, Republic of Armenia*

Key words: extrastriate area 21b, receptive field, spatial expansion.

Introduction

At present, it is well established, that the classic receptive field (CRF) of visually sensitive neuron plays a decisive role in the central processing of visual information. The extent of CRF is usually defined as a limited area in the visual field over which the activation of a cell may occur by applied stationary and moving visual stimuli [8, 11, 12]. The data presented by a group of authors [4, 5, 16, 18] have shown that in most cases the spatial dimensions of visually sensitive neuron RFs determined by stationary visual stimuli in primary visual cortex at the application of moving visual stimuli are not static and may undergo significant alterations, such as spatial expansions or shrinkage. Furthermore, as has been shown by a row of authors [1, 17, 19, 20], in the vicinity of RF under investigation the visual inputs of neighboring visually driven neurons elicited significant modulations of neuron response patterns to the applied moving visual stimuli. We have recently shown [2, 9, 10, 14], that at the application of moving visual stimuli the RF of visually driven neurons in extrastriate area 21a reveal significant spatial expansions and that of restructuring of the RF stationary organization. Thus, the neurophysiological mechanisms underlying the elaboration and central processing of visual information are evidently composed of an integrative activity of neuron groups to achieve the precise perception of moving visual images. The main goal of the present study was to find out whether the spatial parameters of visually driven neuron RFs in extrastriate area 21b are not stable and undergo certain alterations depending on the type of visual stimulus used. The results of experiments presented in this study showed that at application of moving visual stimuli there occur substantial alterations, mainly expansions of spatial dimensions of the neuron RF.

Material and Methods

Experiments were carried out on cats weighing 2.5 to 3.5 kg. Preliminary surgery, including tracheotomy, cannulation of the v. femoralis, and pretrigeminal sectioning of the brainstem, was performed under ether anesthesia [24]. In some cases, complete anesthesia was provided by additional injections of chloralose in doses (10 mg/kg). The animal's head was fixed in a stereotaxic device modified for the experiments on the visual system. A part of the cranial bone localized above the sulcus suprasylvius posterior was removed together with the dura mater; this allowed us to visually control the studied area. To decrease brain pulsation, the trepanation opening was filled with a 4% agar solution in physiological saline. The animals were immobilized with i.m. injections of ditilin (diodide dicholine ester of succinic acid, 7 mg/kg). The frequency of artificial respiration and inspiration volume were 19 strokes/min and 20-25 ml/kg, respectively; the body temperature was stabilized at 37.5 to 38°C by a heating pad. The pupils were dilated by 0.1% atropine dropped in the eyes. The cornea was protected from drying by contact lenses (dioptric power = 0). To provide focusing of the eyes on a perimeter screen, correcting lenses were used if necessary. Contraction of the nictitating membranes was provided by instilling 1% of neosynephrine into the conjunctival sac. The arterial pressure was maintained at the 90-100 mm Hg level. The state of the animal was periodically monitored by recording of EEG and ECG. The spike activity of single cortical neurons was recorded 2-3 h after termination of ether anesthesia. Tungsten microelectrodes (2 to 5 μ m thick) were used. The activity was analyzed by plotting poststimulus time histograms (PSTH) mode. Averaging was achieved by repeating a stimulus 16 times. The parameters of RFs of the neurons and localization of the area centralis with respect to the visual coordinates were estimated on the perimeter screen positioned at 1.0 m distance from the nodal eye points; the screen could be moved, thus covering the entire vision field [3, 6]. Visual stimulation was realized by presentation of stationary and moving dark and light stimuli, in the neuron RF. Stimuli appeared as spots and strips of different contrasts, forms, and dimensions and as light/dark borders providing, when moved, illumination or darkening of the entire field of vision. Illumination of light and dark stimuli was 12 lux against a 2 lux background and 2 lux against a 12 lux background, respectively; thus, the contrast of the stimulus with respect to the background was constant in all experiments.

At the end of some experiment, successful recording points were coagulated. Then, the brain was perfused by a 10% formalin solution and fixed in this solution. Localization of the electrode tip was verified in 50 μ m thick histological slices.

Results and Discussion

Extrastriate area 21b was outlined according to Tusa a. Palmer [23] and Tardiff et al. [22]. The response patterns of 73 visually sensitive neurons were recorded in extrastriate area 21b of the cat cortex. As a first step the neuron RF size and localizations in the visual coordinate system was performed by hand plotting. Afterwards the RF spatial structure was defined by stationary flashing light spot positioned side by side over the entire RF surface. This method allows to determine complete receptive field maps, their sizes, and locations in reference to the visual coordinate system. Neurons with small RF sizes defined by stationary flashing spots were chosen for further investigation, considering that dynamic modulations and expansions would be more salient in RFs of small sizes, and their detailed exploration will be more precise. Of 73 investigated neurons 25 units (34%) had comparatively small sizes not exceeding 6 deg^2 and these neurons were chosen for further investigation. According to Maffei a. Campbell [15], the vertical and horizontal orientations of visual stimulus motion are the most effective in visual perception, due to the lower thresholds compared with that of the oblique ones, so, in our experiments these orientations and two oblique 45° and 135° were chosen as the main tests. In Fig. 1, the response patterns of a neuron in area 21b to the stationary and

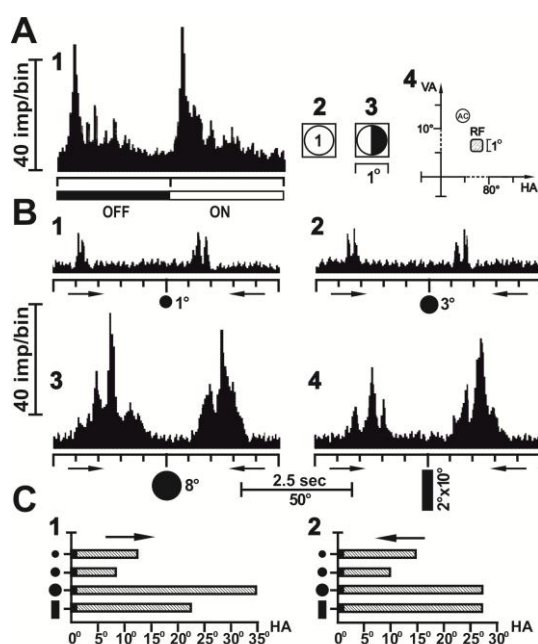


Fig. 1. Responses of a neuron in extrastriate area 21b to presentation of stationary and moving visual stimuli.

A1 – poststimulus time histogram (PSTH) of the neuron response to the stationary flashing bright spot (1°), positioned in the test zone (A2) of the RF. A3 – half-filled circle indicates On-Off responses of the neuron. A4 – the RF localization in the visual coordinate system. AC is the area centralis. B1-4 – PSTH of the same neuron responses to the moving dark spots and dark bar of different sizes, indicated under histograms, along the RF horizontal axis (HA). C 1-2 – graphical presentation of RF HA lengths measured for each applied stimuli at rightward (1) and leftward (2) directions of motion.

Arrows indicate the directions of stimulus motion; black rectangles indicate the size of the stationary RF. Explanations are the same for all the figures.

moving visual stimuli are presented. As is seen in Fig. 1 A1, the neuron responded by On-Off pattern of responses to the stationary flashing light spot (1°) from a single test-field (Fig. 1 A2-4), and thus the lengths of horizontal and vertical axes of stationary RF did not exceed 1° magnitude. As a next step, we introduced moving visual stimuli of different shapes (spots and bar) moving along the RF horizontal axis. As is seen in Fig. 1 B1,2 the neuron reveals weaker responses to moving 1° and 3° dark spots compared to that evoked by 8° magnitude dark spot (Fig. 1 B3) and the dark bar of $2^\circ \times 10^\circ$ magnitude (Fig. 1 B4). Precise measurements of neuron response patterns showed substantial differences in the lengthening of RF horizontal axis (HA) both in the leftward as well as in the rightward directions of stimulus motion depending on shapes and sizes of applied visual stimuli (Fig. 1 C1,2). The dark spots of 1° and 3° magnitudes evoked RF expansions of values $12,5^\circ$ and $8,7^\circ$ in the rightward and 15° and 10° in the leftward directions of stimulus motion, whereas the application of 8° dark spot provided an expansion of RF up to 35° in the rightward and $27,5^\circ$ in the leftward directions of motion (Fig. 1 C1,2). The dark bar ($2^\circ \times 10^\circ$) provided the RF expansions up to $22,5^\circ$ in the rightward and $27,5^\circ$ in the leftward directions of motion (Fig. 1 C1,2). Thus, the neuron response patterns are distinctly diversified depending on the size and shape of the visual stimuli used. It is highly probable that simultaneous activation of the visual space of RF surrounding by moving stimuli has substantial modulatory influences on the neuron response patterns. In Fig. 2 the response patterns of the same neuron are presented to the moving stimuli of opposite contrast (bright) and moving edges covering the whole visual field. Although the neuron responded almost equally well to the stationary flashing spot both in On and Off phases of applied stationary visual stimulus (Fig. 1 A1), the neuron responses to the bright visual stimuli become more accentuated and diversified. In Fig. 2 A1-4 the response patterns of the neuron to moving bright spots (1° , 3° , 8°) and a bright bar ($2^\circ \times 10^\circ$) along the HA of the RF are presented. As is seen in the figure, significant expansions of RF horizontal axis are the case especially in the preferred (rightward) direction of stimulus motion (Fig. 2 A 1-4, B1-2). The edge motion along RF HA also evoked extensive discharges of the neuron in the rightward direction of motion at the illumination of the visual space (Fig. 2 A5) and significant spatial expansion of RF HA (35°) was observed (Fig. 2 B1,2). Whereas, as a result of the leftward direction of edge motion (darkening of visual space), the elongation of RF HA is much less (10°). Changing the direction of the edge motion into the opposite one, when the rightward motion darkened the visual space, provided the change of preferred direction into the leftward one and RF HA expansion up to 25° (Fig. 2 A6, B2). It is highly probable that this effect may result from more pronounced influences of RF surrounding, contributing to substantial diversification of neuron response patterns to moving visual stimuli that ensures a precise perception of moving visual images. In the next neuron, which response pattern to the stationary

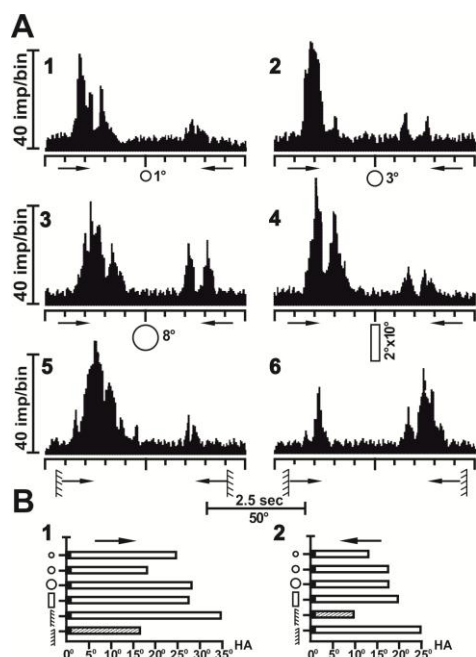


Fig. 2. Responses of the neuron presented in Fig. 1 to moving visual stimuli of different shapes and sizes.

A1-3 – PSTH of the neuron responses to the moving bright spots of different sizes, A4 – bright bar, A5,6 – moving edges, along the RF HA. B1-2 – lengths of the RF HA according to sizes, shapes and movement directions of the stimuli applied.

visual stimuli is illustrated in Fig. 3 A1, together with the measurements of the HA length, the length of the RF vertical axis (VA) was also estimated. As is seen in Fig. 3 B1, the dark spot (4°) moving along RF horizontal axis provided

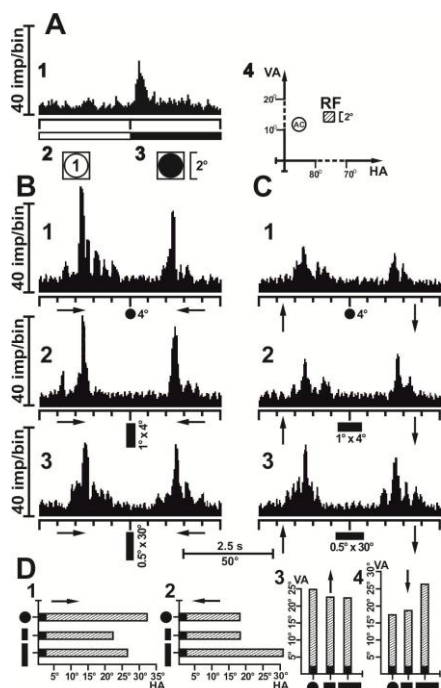


Fig. 3. Responses of a neuron to the stationary and moving visual stimuli along HA and vertical axis (VA) of the RF.

A1 – PSTH of neuron responses to stationary flashing 2° light spot, positioned in the RF test zone (A2), filled circle indicates “Off” response (A3), RF localization in visual coordinate system (A4). B1-3 – PSTH of neuron responses to dark spot and dark bars of different sizes moving along RF HA. C1-3 – PSTH of neuron responses to the same stimuli moving along VA of the RF. D1-4 – graphical presentation of RF HA and VA dimensions at application of corresponding visual stimuli.

significant elongation of RF HA up to $32,5^\circ$ at rightward and $18,7^\circ$ at leftward directions of motion (Fig. 3 D1,2). Whereas, the rightward and leftward movements of the dark bar ($1^\circ \times 4^\circ$) brought to $22,5^\circ$ and $18,7^\circ$ elongations of RF HA (Fig. 3 B,2, D1,2). The dark bar of $0,5^\circ \times 30^\circ$ magnitude elicited $26,2^\circ$ elongation of RF HA at rightward and $31,2^\circ$ at leftward motion of the visual stimulus along RF HA (Fig. 3 B3, D1,2). The most effective in this case were the rightward motion of 4° dark spot ($32,5^\circ$) and the leftward motion of $0,5^\circ \times 30^\circ$ dark bar ($31,2^\circ$). When moving vertically along RF the same visual stimuli also provided substantial expansions of RF VA. The response patterns of the same neuron to the moving stimuli oriented vertically along RF VA are shown in Fig. 3 C 1-3. As is seen in Fig. 3 C3, the maximum RF VA expansion ($26,2^\circ$) was observed at the application of dark bar of $0,5^\circ \times 30^\circ$ magnitude, that moved downward along the VA of the neuron RF. The change of the stimulus contrast into the opposite one also leads to diversified expansions of RF HA, and VA depending on shapes and sizes of applied visual stimuli. The bright spot (4°) motion along RF HA evoked response patterns of the neuron and expansions of RF HA up to $11,2^\circ$ at the rightward and 15° at leftward directions of motion (Fig. 4 A1, C1,2). When a bright bar of $1^\circ \times 4^\circ$ magnitude was moved across

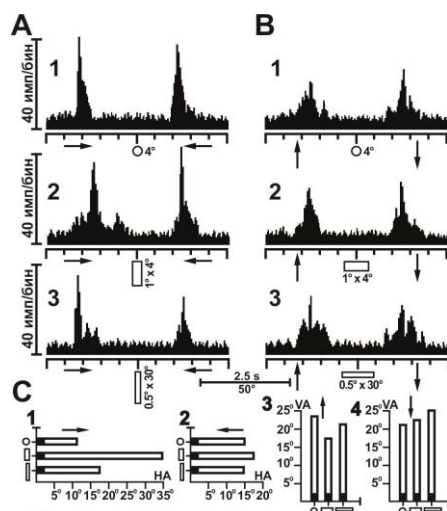


Fig. 4. Responses of the same neuron as in Fig. 3 to moving stimuli of the opposite contrast.

A1-3 – PSTH of neuron responses to moving bright spot and bars of different magnitudes along RF HA, B 1-3 – PSTH of neuron responses to the same stimuli moving along RF VA. C1-4 – graphical presentation of lengths of RF HA and VA at the application of moving visual stimuli.

RF HA, the expansions of HA became 35° at the rightward and $17,5^\circ$ at the leftward direction of stimulus movement (Fig. 4 A2, C1,2), exceeding thus the magnitudes of expansions as compared to those evoked at the motion of bright spot. Meanwhile, at the presentation of the bar of $0,5^\circ \times 30^\circ$ magnitude the maximum HA expansions were $17,5^\circ$ and 15° , (Fig. 4. A3, C1,2) that are much lower compared to that evoked by $1^\circ \times 4^\circ$ magnitude bar motion. As is seen in Fig. 4 B1-3, RF VA is elongated most effectively in the cases of upward motion of (4°) bright spot – $23,7^\circ$ (Fig. 4 B1, C3,4) and downward motion of

horizontally oriented ($0,5^\circ \times 30^\circ$) bright bar - 25° (Fig. 4 B3, C3,4). Thus, substantial diversifications of RF HA and VA length were observed depending on the stimulus contrast and orientation of motion. So, it becomes necessary to explore the sizes of neuron RFs at application of visual stimuli also at oblique orientations of motion through RF center. The response patterns of another neuron to the flashing bright spot (1°) positioned consecutively in RF test-subfields (Fig. 5 B1) are presented in Fig. 5 A1-6. So, the dimensions of classic

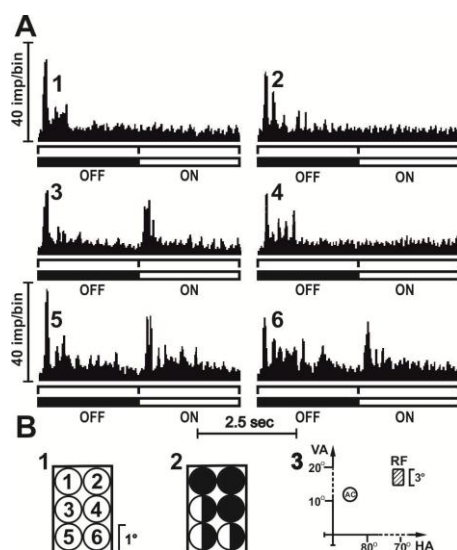


Fig. 5. Responses of a neuron to presentation of stationary visual stimuli and stationary organization of the RF.

A1-6 – PSTH of neuron responses to the stationary flashing light spot (1°) positioned in the test-zones of the RF. B1 – RF test-zones, B2 – RF functional organization, and RF position in the visual coordinate system (B3). Filled circles indicate “Off” responses, half-filled circles “On-Off” responses of the neuron.

RF were 2° of HA and 3° of VA lengths and the RF functional structure was composed of pure Off and On-Off zones (Fig. 5 B2). As a next step, moving visual stimuli (bars) of two opposite contrasts and sizes ($1^\circ \times 4^\circ$ and $2^\circ \times 11^\circ$) were applied moving through the neuron RF center at different orientations (horizontal, vertical, 45° and 135° oblique). As is seen in Fig. 6 A1, the horizontal motion of a bright bar ($1^\circ \times 4^\circ$) elicited expansions of RF HA both in the leftward ($12,5^\circ$) and in the rightward ($16,2^\circ$) directions of motion (Fig. 6 A1, C1,2 white columns), much exceeding the RF HA measured by the stationary flashing spot (HA- 2°). The introduction of the bright bar moving at 45° orientation through RF center also resulted in RF expansions both in the downward, and the upward directions of stimulus motion, being respectively $12,5^\circ$ and 10° of RF axes lengths (Fig. 6 A2, C3,4). Meanwhile, the motion of the same visual stimulus at 135° orientation brought to more accentuated expansions of RF axis, up to $17,5^\circ$ and $27,5^\circ$ of lengths (Fig. 6 A3, C5,6). At the vertical orientation of motion of horizontally oriented bright bar $12,5^\circ$ RF VA axis elongation at downward and $17,5^\circ$ at upward directions of motion (Fig. 6 A4, C 7,8) were elicited. Next, the opposite contrast of moving stimulus (dark

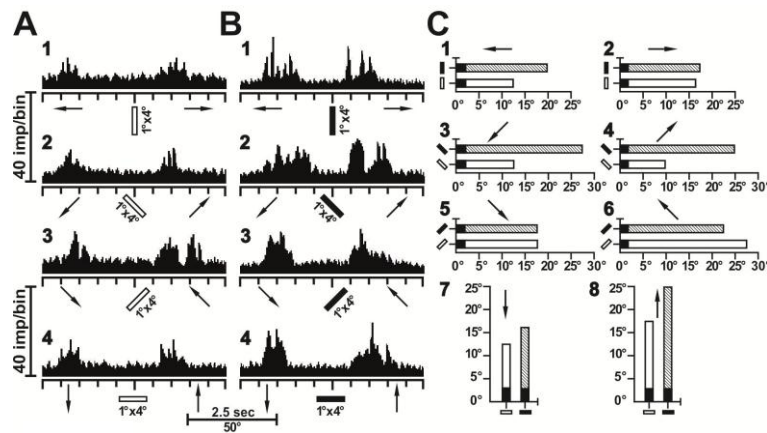


Fig. 6. Responses of the same neuron as in Fig. 5 to the bars of two opposite contrasts moving at different orientations through the RF center.

A1-4 – PSTH of the neuron responses to the moving bright bar ($1^\circ \times 4^\circ$) in horizontal (1), oblique 45° (2) and 135° (3) and vertical (4) orientations (indicated by arrows) through RF center. B1-4 – PSTH of neuron responses to moving dark bar ($1^\circ \times 4^\circ$) in horizontal (1), oblique (2,3) and vertical (4) orientations through the RF center. C1-8 – graphical presentation of neuron RF axes lengths at different orientations of applied moving visual stimuli.

bar) was tested. The response patterns of the same neuron to the moving dark bar at horizontal, vertical, 45° and 135° orientations through RF center are presented in Fig. 6 B 1-4. As is seen in the figure, there were also substantial

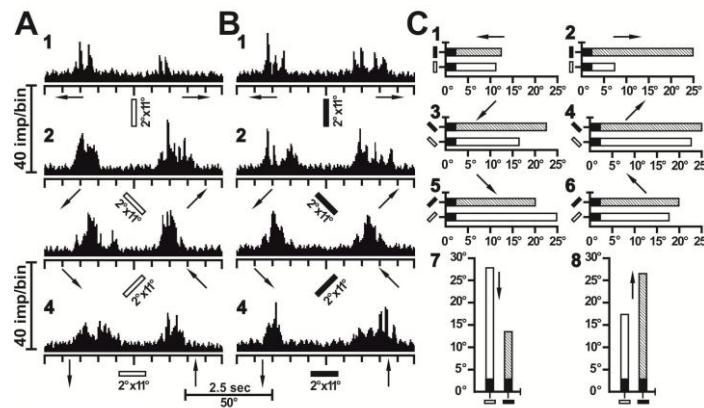


Fig. 7. Responses of the same neuron to the bright and dark bars moving at different orientations through the neuron RF center.

A1-4 – PSTH of neuron responses to the bright bar ($2^\circ \times 11^\circ$) moving at horizontal (1), oblique 45° (2) and 135° (3), and vertical (4) orientations through the RF center. B1-4 – PSTH of neuron responses to the dark bar moving along different orientations through the RF center. C1-8 – graphical presentation of the lengths of RF axes according to the orientation of applied visual stimulus motion.

elongations of RF axes at the application of moving visual stimuli and generally RF expansions evoked by the dark moving stimuli exceeding that evoked by the bright moving stimulus (Fig. 6 C1-8, shaded columns). The same neuron was further investigated by the application of the moving bar of $2^\circ \times 11^\circ$ magnitude, sufficient for excitation of more spatially distant RF surroundings. In Fig. 7 A, B response patterns of the same neuron are presented to the motion of bars ($2^\circ \times 11^\circ$) of two opposite contrasts (Fig. 7 A1-4, B1-4). As is seen in the figure the RF axes elongations are the case (Fig. 7 C1-8). The moving bright bar evoked maximal elongations of RF axes at 135° and 90° orientations of motion (25° , and $27,5^\circ$) in comparison to that of horizontal ($11,2^\circ$ and $7,5^\circ$), and 45° ($16,2^\circ$ and $22,5^\circ$) orientations of motion. The moving dark bar (Fig. 7 B1-4) of the same magnitude also brought to RF spatial expansion exceeding in many cases those evoked by the bright bar (Fig. 7 C1-8). The results of the experiments indicate a diversified effect of the RF environment on the activity of neurons. Thus, the temporary activation of neighboring groups of neurons that have synaptic connections with the neuron under investigation, and the subsequent activation of certain neural networks, is very important in the central processing of incoming visual information by ensuring accurate perception of moving visual images.

The results of presented experiments show that at application of moving visual stimuli the RFs of visually sensitive neurons in extrastriate area 21b undergo significant spatial modulations, mainly expansions. According to our earlier presented data, the same phenomenon was observed in extrastriate area 21a [2]. Thus, it seems to be a general property of visually driven neurons in extrastriate visual cortex of the cat. The data presented in this study allow to suggest that the spatial expansions of neuron RFs are not merely due to the general increase of neuronal excitability but are the result of certain central processing of incoming visual information. As was reported by several groups of authors [7,13,21], the response patterns of striate cortical neurons to stimuli inside their classical RFs can be modulated by concurrent stimuli delivered outside the RF due presumably to the nonlinear summation of converging inputs to the neuron under investigation, as well as to the top-down feedback mechanisms. Furthermore, Das a. Gilbert [4] suggested earlier that RF expansion observed in visual cortex (area 17) is a result of activation of horizontal intracortical connections with their specificity of RF properties contributing to a formation of the major substrate for dynamic RF changes. According to our recently obtained data the response patterns of visually sensitive neuron in extrastriate cortical area 21a can be modulated (facilitated or suppressed) by parallel co-excitation of near surroundings of the neuron CRF [10]. So, it seems to be a general property of visually driven neurons in extrastriate visual cortex. Thus, mutual interactions among simultaneously activated neighboring neurons are of great importance to diversification and integration of incoming visual information. It is highly probable that such a central processing of visual

information may play a decisive role in precise perception of shapes, magnitudes and directions of motion of moving visual images.

Accepted 15.04.22

Пространственные модуляции размеров рецептивных полей в экстрастриарной области 21б коры мозга кошки

**Д.К. Хачванкян, А.Л. Казарян, А.А. Меликсетян, В.Е. Саркисян,
Б.А. Арутюнян-Козак**

Центральный анализ зрительной информации обеспечивается координированной работой множества корковых областей мозга. В ряде исследований установлено, что пространственная структура рецептивного поля (РП) зрительно-чувствительного нейрона лежит в основе анализа поступающей зрительной информации, обеспечивающей восприятие зрительного образа. Целью представляемой работы являлось изучение закономерностей динамики изменений пространственной структуры РП нейронов области 21б экстрастриарной коры мозга кошки. Результаты экспериментов показали, что пространственные параметры РП нейронов данной области претерпевают значительное увеличение в зависимости от величины, формы и контраста предъявляемого движущегося зрительного стимула. Становится очевидным, что одновременная активация множества взаимосвязанных нейронных сетей приводит к диверсифицированной вариабельности размеров РП, обеспечивая этим четкое восприятие движущегося зрительного образа.

Հնկալման դաշտերի չափերի տարածական փոփոխությունները կատվի ուղեղի կեղևի էքստրաստրիար 21բ շրջանում

**Դ.Կ. Խաչվանքյան, Ա.Լ. Հազարյան, Ա.Ա. Մելիքսեթյան,
Վ.Է. Սարգսյան, Բ.Ա. Հարությունյան-Կոզակ**

Տեսողական տեղեկատվության կենտրոնական մշակման գործընթացում ընդգրկված են գլխուղեղի բազմաթիվ կեղևային շրջաններ: Մի շարք ուսումնասիրություններում հաստատվել է, որ տեսազգայուն նեյրոնի ընկալման դաշտի (ԸԴ) տարածական կառուցվածքը կանխորոշում է մուտքային տեսողական տեղեկատվության վերլուծությունը, որն ապահովում է տեսողական պատկերի ընկալումը: Ներկայացվող աշխատանքի նպատակը գլխուղեղի կեղևի էքստրաստրիար 21բ դաշտի նեյրոնների տարածական կառուցվածքի փոփոխությունների օրինաչափությունների ուսումնասիրությունն է: Փորձերի ար-

դյունքները ցույց են տվել, որ տվյալ դաշտում ներդրողների ԸԴ-երի տարածական պարամետրերը զգալիորեն աճում են՝ կախված ներկայացված շարժվող տեսողական խթանիչների չափից, ձևից և կոնտրաստից: Պարզ է դառնում, որ շրջապատող ներդրողային ցանցերի միաժամանակյա ակտիվացումը հանգեցնում է ԸԴ-երի չափերի համակարգված փոփոխության՝ այդ եղանակով ապահովելով շարժվող տեսողական պատկերի հստակ ընկալումը:

References

1. Angelucci A., Levitt J. B., Walton E. J. S., Hupe J. M., Bullier J. and Schlund J. Circuits for local and global integration in primary visual cortex. *The Journal of Neuroscience* 22, 8633-8646, 2002.
2. Aslanian H. R., Antonian A. P., Harutiunian-Kozak B. A., Khachatryan A. V., Ghazarian A. L., Kozak J. A. and Khachvankian D. K. Movement-dependent spatial expansions of visual receptive fields in extrastriate cortex. *Neurophysiology*, 49, 47-57, 2017.
3. Bishop P. O., Kozak W. and Vakkur G. J. Some quantitative aspects of the cat's eye: axis and plane reference, visual field co-ordinates and optics. *J. Physiol. (Lond)*, 163, 466-502, 1962.
4. Das A. and Gilbert C. D. Receptive field expansion in adult visual cortex is linked to dynamic changes in strength of cortical connections. *J. Neurophysiol.*, 74, 779-792, 1995.
5. Eysel U. T., Eiding D. and Schweigart G. S. Repetitive optical stimulation elicits fast receptive field changes in mature visual cortex. *Neuroreport*, 9, 949-954, 1998.
6. Fernald R. and Chase R. An improved method for plotting retinal landmarks and focusing the eyes. *Vision Res.*, 193, 95-96, 1980.
7. Gilbert C. D. and Wiesel T. N. Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticotectal connections in cat visual cortex. *J. Neurosci.*, 9, 2432-2442, 1989.
8. Hartline H. K. The receptive field of optic nerve fibers. *Am. J. Physiol.*, 103, 690-699, 1940.
9. Harutiunian-Kozak B. A., Khachvankian D. K., Grigorian G. G., Kozak J. A. and Sharanbekian A. B. Dynamic spatial organization of receptive fields of neurons in the 21a cortical area. *Neurophysiology* 42, 175-184, 2010.
10. Harutiunian-Kozak B. A., Ghazarian A. L., Momjian M. M., Khachvankian D. K. and Aslanian H. R. Contrast dependent restructuring of visual receptive field stationary structure in the cat extrastriate cortex. *Neurophysiology*, 49, 39-46, 2017.
11. Hubel D. H. and Wiesel T. N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol., (Lond)*, 160, 106-154, 1962.
12. Hubel D. H. and Wiesel T. N. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J. Physiol., (Lond)*, 195, 215-243, 1968.
13. Ishida J. M., Schwabe L., Bresslow P. C. and Angelucci A. Response facilitation from suppressive receptive field surround of macaque V1 neurons. *J. Neurophysiol.*, 98, 2168-2181, 2007.
14. Khachvankian D. K., Harutiunian-Kozak B. A., Aslanian H. R., Ghazarian A. L., Makarian V. S., Khachatryan T. S. and Kozak J. A. Dynamic changes in receptive field sizes of visually sensitive neurons in extrastriate area 21a. *El. J. of Natur. Sci.*, 22, (1), 145-149, 2014.
15. Maffei L. and Campbell F. W. Neurophysiological localization of vertical and horizontal visual coordinates in man. *Science* 167, 386-387, 1970.
16. Malone B. J., Kumar V. R., and Ringach D. L. Dynamics of receptive field size in primary visual cortex. *J. Neurophysiol.*, 97, 407-414, 2007.

17. *Nelson J. I. and Frost B. J.* Orientation selective inhibition from beyond the classic visual receptive field. *Brain Res.*, 139, 359-365, 1978.
18. *Petet M. W. and Gilbert C. D.* Dynamic changes in receptive field size in cat primary visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 8366-8370, 1992.
19. *Pillow J. W., Schlens J., Paninski L., Sher A., Like A., Chichilinski T. J. and Simoncelli E.P.* Spatiotemporal correlation and visual signaling in a complex neuronal population. *Nature*, 454, 7207, 995-999, 2008.
20. *Polat U. and Sagi D.* Lateral interactions between spatial channels: Suppression and facilitation revealed by lateral masking experiments. *Vision Res.*, 33, 993-999, 1993.
21. *Silito A. M., Cudeiro J. and Jones H. E.* Always returning: feedback and sensory processing in visual cortex and thalamus. *TRENDS in Neuroscience*, 29, 307-318, 2006.
22. *Tardif E., Lepore F. and Guillemot J. P.* Spatial properties and direction selectivity of single neurons in area 21b of the cat. *Neuroscience*, 97, 625-634, 2000.
23. *Tusa R. J. and Palmer L. A.* Retinotopic organization of area 20 and 21 in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 193, 147-164, 1980.
24. *Zernicki B.* Pretrigeminal cat: a review. *Brain Res.*, 9, 1-14, 1986.

УДК 612.1

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-75

Сравнительный анализ веществ пиридин-2-карбоксальдегид и наносеребро «Аргитос»

А.Г. Карапетян, А.М. Даллакян, Ж.Г. Петросян, В.С. Григорян

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

Ключевые слова: ожоги, пролиферативная активность, хромосомные aberrации, плоидность клеток, количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина

Сложности ведения больных с ожоговыми и гнойными ранами, попытки использования многих препаратов для ускорения репарации и быстрого образования рубцов, снижения частоты и тяжести осложнений привели к разработке новых препаратов на основе серебра. Обоснованием более широкого внедрения в клиническую практику препаратов на основе серебра является широкий антибактериальный спектр, включающий как грамотрицательные, так и грамположительные бактерии, и отсутствие развития резистентности бактериальной флоры к этим препаратам.

О целебных свойствах серебра и о его способности уничтожать болезнетворные микроорганизмы известно с давних времен. Вплоть до двадцатого века препаратами серебра лечили гнойные раны, ожоги, даже тиф и туберкулез. Raulin (1869), von Behring (1890) и von Nageli (1893) изучали воздействие малых количеств серебра и нитрата серебра на бактерии и плесень. Антисептик (порошок нитрата серебра) и мазь (коллоидное серебро в виде мази) были использованы для лечения ран и кожных заболеваний. Schweizer установил, что обработка серебром не повреждает и не уничтожает полезные микроорганизмы в воде и воздухе.

В настоящее время доказан биохимический механизм антимикробного воздействия препаратов серебра. Проникая внутрь клетки, серебро откладывается в вакуолях и на клеточной стенке микроорганизма. Перечисленные механизмы антибактериальных эффектов катиона серебра на микробные клетки не исчерпывают всех аспектов воздействия и необходимы дальнейшие исследования.

Учитывая вышеназванные преимущества серебра при лечении травм мы решили апробировать наносеребро «Аргитос» как средство, ускоряющее заживляемость ран.

В настоящее время для лечения ожоговых и травматических ран, особенно при гнойных осложнениях, местно применяют мази, пластыри и спреи, содержащие препараты на основе серебра.

Наносеребро «Аргитос» обладает рядом положительных свойств и преимуществ:

- высокая биоцидная активность в отношении бактерий, вирусов, грибов;
- длительное пролонгирующее действие;
- высокая стабильность: раствор сохраняет неизменным свои биоцидные и физико-химические свойства в течение долгого времени;
- широкий рабочий диапазон pH: растворы сохраняют стабильность и биоцидную активность в различной среде;
- возможность ввода в материалы на органической и водной основе;
- низкая токсичность и аллергенность.

Второе вещество, которое мы должны были апробировать – пиридин-2- карбоксальдегид (Триптофан-2 ПКА, формула $C_{17}H_{14}N_3O_2K$). Пиридин-2-карбоксальдегид – один из трех изомерных органических соединений пиридинальдегидов, представляет собой бесцветную маслянистую жидкость с характерным запахом. Он служит предшественником других соединений, представляющих интерес в координационной химии и фармацевтике.

Препарат прапидоксим (обычно в виде хлоридных или йодистых солей, относится к семейству соединений, называемых оксимами, которые связываются с ацетилхолинэстеразой, инактивированной фосфорорганическими соединениями) может быть получен из 2-формилпиридина.

Альдегидная функциональная группа подвергается нуклеофильной атаке, в частности аминами, образующими основания Шиффа, которые служат бидентатными лигандами [5,7].

Целью наших исследований было изучение возможного терапевтического действия при термических ожогах веществ «Аргитос» в виде спрея (на кожную поверхность) и жидкости (для внутрибрюшинной инъекции) и пиридин-2-карбоксальдегид (Триптофан-2 ПКА, в/б)

Материал и методы

Как возможные терапевтические средства были исследованы следующие химические соединения: «Аргитос» в виде спрея, в/б инъекции в объеме 1 мл и Триптофан-2 ПКА ($C_{17}H_{14}N_3O_2K$) также с в/б инъекцией в виде водного раствора – дозой 20мг/кг.

Эксперименты проводились на 40 половозрелых, белых, беспородных крысах средней массой 180г.

Животные были разделены на 4 группы:

I – с термическим ожогом + «Аргитос» (спрей),

II – с термическим ожогом + «Аргитос» (в/б),

III – с термическим ожогом + Триптофан-2 ПКА, в/б,

IV – только с термическим (чистым) ожогом (контрольная группа).

Животным на эпилированную поверхность кожи в области спины наносился термический ожог III АВ степени, 30% поверхности тела. В I группе после ожога на ожоговую поверхность наносилось вещество «Аргитос» в виде спрея. Через 30 минут после нанесенного ожога животным II и III групп внутривенно вводились комплексы «Аргитос» (1 мл) и Триптофан-2 ПКА дозой 20мг/кг в виде водного раствора.

Контрольную группу составляли животные с чистым ожогом. Инъекция проводилась через каждые двое суток в течение 14 дней до начала отторжения струпа раны.

Активность этих соединений оценивалась по выживаемости, средней продолжительности жизни, показывающей динамику гибели подопытных крыс в течение 30-дневного мониторинга.

Проводился визуальный мониторинг ожоговой раны. Наблюдения велись в течение 60 дней, когда раны полностью заживут и покроются шерстью.

Были также проведены исследования по изучению гематологических показателей. Из хвостовой вены в определенные сроки (на 3,7,14, 21 и 30-е сутки) забиралась кровь для гематологического анализа. Определялись следующие показатели: время свертываемости крови (ВСК); число лейкоцитов (по классической методике с помощью камеры Горяева); уровни гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, гематокрита.

Материалом для цитогенетического исследования является костный мозг из бедренной кости животных. По методике Ford-Wollam определялись: митотический индекс (МИ) в ‰, хромосомные aberrации (ХА) в ‰ и полиплоидные клетки (ПК) в ‰.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью ряда компьютерных программ, предназначенных для статистической обработки массивов цифровых данных. Наряду с разработанными нами программами, использованы специализированные статистические пакеты Statsoft-7, SPSS-10.0, MedCalc и StatGraphics Plus. Проведены корреляционный, регрессионный методы анализа [1,2,6].

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что выживаемость животных одинакова во всех трех группах (60%). Средняя продолжительность жизни, судя по показателям, резко не разнится (табл. 1), тем не менее, благодаря использованию методов системного анализа (логарифми-

ческому регрессионному анализу), более благоприятным прогностическим исходом является применение Триптофана-2 ПКА. Уравнения регрессионного анализа представлены на рис. 1, где x – количество дней эксперимента, y – выживаемость групп.

Таблица 1

Выживаемость и средняя продолжительность жизни

Группы	«Аргитос» (спрей)	«Аргитос» (инъекция)	Триптофан-2 ПКА (инъекция)
Выживаемость	60%	60%	60%
Средняя продолжительность жизни	21,8 дня	20 дней	22 дня

Визуальный мониторинг за животными показал, что регенерация эпителия ожоговой раны: эпителизация, обрастание шерстью несколько активнее отмечались в группах с инъекцией Триптофан-2 ПКА по сравнению с группами «Аргитос» (спрей) и «Аргитос» (инъекция).

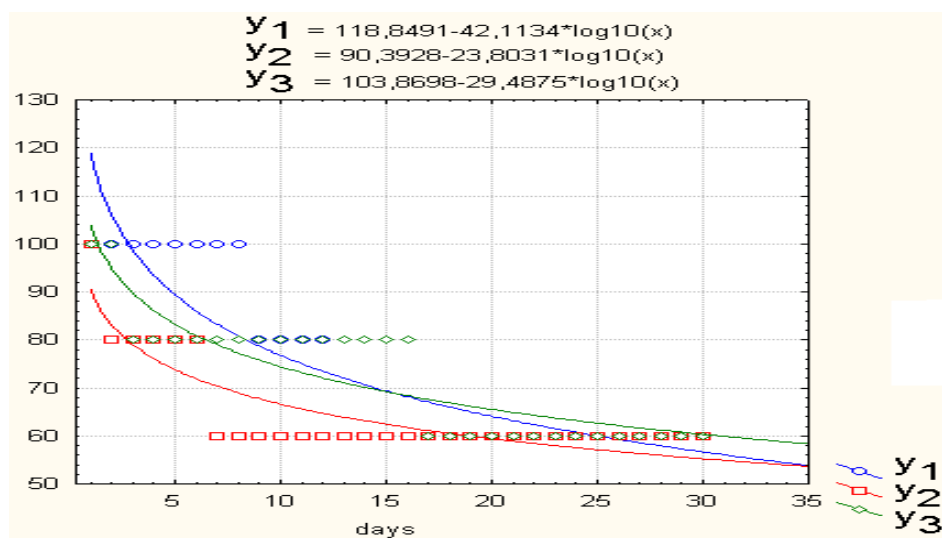


Рис. 1. Выживаемость в группах «Аргитос» (спрей) (y_1), «Аргитос» (инъекция) (y_2) и инъекция Триптофана-2 ПКА (y_3)

Гематологические показатели анализировались в динамике в течение всего срока эксперимента (на 3,7,14,21 и 30-е сутки) при чистом ожоге и инъекциях «Аргитос» и Триптофан-2 ПКА. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели крови у крыс при чистом ожоге, применении в виде спрея «Аргитос», инъекции «Аргитос» и пиридин-2-карбоксальдегида (Триптофан-2 ПКА)

Показатели	Сутки	Чистый ожог (контрольная группа)	«Аргитос» (спрей)	«Аргитос» (инъекция)	Триптофан-2 ПКА (инъекция)
ВСК (сек)	3	264,0±12,88	279,0±8,28	227,0±5,83*	522.5±31.98*
	7	215,0±14,32	203,3±33,83	235,0±18,03	336.3±9.44*
	14	225,6±13,09	153,3±24,04*	175,0±28,43	252.5±18.87
	21	277.8±15,77	181,7±18,78*	173,3±20,88*	181.7±18.78*
	30	330,0±18,44	214,3±4,7*	215,0±7,64*	231.1±10.23*
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	3	14,72±0,81	11,50±0,43*	10,64±0,48*	17,57±1,51
	7	16,92±0,618	19,73±2,5	15,13±1,47	13,6±1,16*
	14	11,320±0,89	11,46±0,74	11,33±1,43	14,95±1,14*
	21	13,64±0,67	18,0±1,15*	11,6±8,71	18,0±1,15*
	30	15,96±0,46	5,63±0,94*	6,93±0,54	14,5±0,61*
Тромбоциты (N/μl)	3	627000,0±10793,52	571000±14000*	561000±21644,8*	643750.0±23837.5
	7	681400,0±62572,38	440000±35118,8*	548333,3±20480,34*	592500.0±51700.26
	14	609000,0±52115,26	346666,7±26822,5*	485000,0±27537,85*	702500.0±23935.68
	21	590000±37524,98	596666,7±940,45	545000,0±7637,63	596666.7±26822.46
	30	571000±22934,69	251666,7±25221,2*	275000,0±39686,27*	586000±2578,29
Эритроциты (N/μl)	3	5920000±130000	4478000±227560,9*	4610000±308042,2*	6480250.0±153764.1*
	7	3130000±100000	4426666,7±417026,5*	5420000±1260639,8	4967500.0±423622.7*
	14	6560000±180000	4343333,3±99387,01*	504666,7±350444,2*	5218000.0±275561.2*
	21	6470000±104000	5436666,7±509716,7	4763333,3±306013,8	3696666.7±105882.5*
	30	6380000±190000	4796666,7±666366,6*	5513333,3±82932,37*	5836666.7±401261.9
Гемоглобин (г/л)	3	134,6±6,06	132,4±5,34	124,6±10,02	149.1±3.93*
	7	136,5±5,5	104,0±12,04*	98,0±7,51*	145.5±7.05
	14	163,3±10,13	129,4±23,26	129,7±16,09	141.0±7.82
	21	162,3±5,95	122,9±23,26	127,6±18,8	110.0±10.07*
	30	161,3±1,76	147,3±9,02	153,4±3,7*	157.3±8.61
Гематокрит (%)	3	47.6±1.4	46,4±2,14	42,4±1,17*	40.8±2.5*
	7	49.1±0.91	38,2±2,68*	37,3±2,12*	37.2±5.14*
	14	47.3±1.11	41,4±7,91	33,2±5,7*	46.4±3.53
	21	48.3±1.18	40,7±3,62*	42,5±1,28*	41.4±0.98
	30	44.5±1.71	44,7±2,1	44,8±2,12	47.7±2.59

* p<0.05

По показателям ВСК, уровни тромбоцитов, эритроцитов, гематокрита в I и II группах достоверно отличаются от IV группы (только с чистым ожогом), особенно к концу исследований, что указывает на благотворное влияние на ожоговую травму. Что касается группы с инъекцией Триптофан-2 ПКА, тенденция к нормализации наблюдается у всех показателей. Также отмечается достоверное отличие от контрольной (чистый ожог) группы.

Данные исследования крови, особенно подсчета эритроцитов, гемоглобина и гематокритного числа, степень развития ацидоза, а также интенсивность снижения диуреза и понижения температуры тела, чувствительнее других признаков и гораздо раньше, чем понижение АД, могут указать на угрозу декомпенсации защитных сил организма [3,4]. Поэтому мы рассчитали не только средние значения, но и с помощью мультирегрессионного анализа проанализировали взаимовлияние этих показателей.

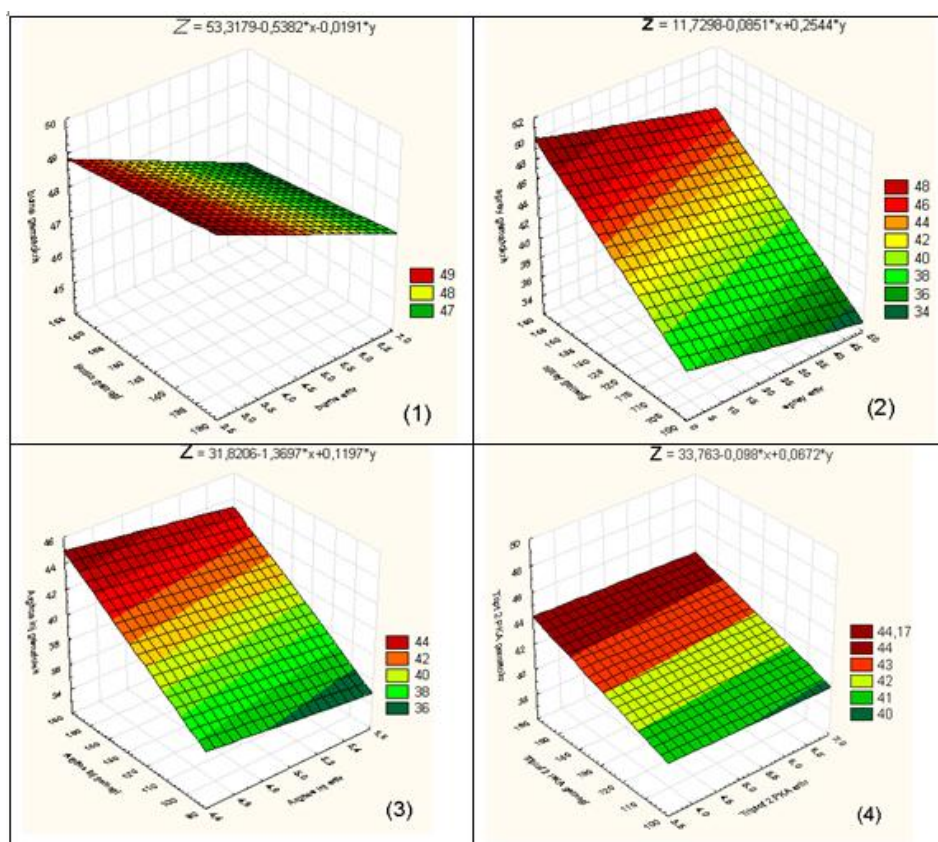


Рис. 2. Результаты мультирегрессионного анализа, описывающего степень взаимовлияния уровней эритроцитов, гемоглобина и гематокрита при ожоге (1), ожог+«Аргитос» (спрей) (2), ожог+«Аргитос» (инъекция) (3) и ожог+Триптофан-2 ПКА (4)

В уравнениях, полученных нами и приведенных на рис. 2, x – уровень эритроцитов, y – уровень гемоглобина и Z – уровень гематокрита. Коэффициенты уравнений при чистом ожоге имеют разнонаправленный характер в отличие от случаев применения комплексов, что также свидетельствует о благотворном влиянии примененных веществ.

Были проведены также цитогенетические исследования. Цитогенетические показатели подопытных крыс через 30 суток, после того как они были подвергнуты термическому ожогу, представлены в табл. 3.

На крысах после нанесения термического ожога III АВ степени 30% поверхности тела были исследованы, как возможные терапевтические средства, следующие химические соединения: «Аргитос» в виде спрея и в/б инъекции в объеме 1 мл и Триптофан-2 ПКА ($C_{17}H_{14}N_3O_2K$) также с в/б инъекцией в виде водного раствора – дозой 20мг/кг.

Визуальный мониторинг за животными показал, что регенерация эпителия ожоговой раны: эпителизация, обрастание шерстью несколько активнее отмечались в группе с инъекцией Триптофан-2 ПКА по сравнению с группами «Аргитос» (спрей) и «Аргитос» (инъекция).

Таблица 3

Данные кариотипирования крыс на 30-е сутки ожога и терапии

Показатели	Интakт-ная группа	Конт-роль	«Аргитос»	«Аргитос»	Триптофан-2 ПКА
		только ожог	ожог+спрей	ожог+инъекция	ожог+инъекция
МИ (%)	20,35±2,5	14,2±1,9 $p_1 < 0.05$	15,4±1,7 $p_1 > 0.05$ $p_2 > 0.05$	15,8±1,9 $p_1 > 0.05$ $p_2 > 0.05$	17,2±2,1 $p_1 > 0.05$ $p_2 > 0.05$
ХА (%)	2,6±0,26	4,2±0,3 $p_1 < 0.05$	4,1±0,4 $p_1 < 0.05$ $p_2 > 0.05$	3,8±0,46 $p_1 < 0.05$ $p_2 > 0.05$	3,4±0,39 $p_1 > 0.05$ $p_2 > 0.05$
ПК (%)	0,5±0,08	3,3±0,36 $p_1 < 0.05$	3,0±0,31 $p_1 < 0.05$ $p_2 > 0.05$	2,8±0,33 $p_1 < 0.05$ $p_2 > 0.05$	2,9±0,35 $p_1 < 0.05$ $p_2 > 0.05$

p_1 – при сравнении группы интактных животных с группами «контроль», «ожог+спрей» и «ожог+инъекция»;

p_2 – при сравнении контрольной группы (только ожог) с группами «ожог+спрей» и «ожог+инъекция»

Как видно из табл. 3, при сравнении цитогенетических показателей клеток костного мозга подопытных крыс с интактной группой, пролиферативная активность (МИ) достоверно ниже во всех группах, кроме контрольной, а в группе Триптофан-2 ПКА он приближается к норме. Аберрантность (ХА) достоверно выше в первых 3 группах кроме группы Триптофан-2 ПКА. Число ПК достоверно выше во всех четырех группах.

При сравнении результатов цитогенетики подопытных групп с контрольной (только ожог) МИ, хоть и имеет тенденцию (особенно в IV группе) к повышению, но статистически недостоверен. Частота хромосомных аберраций и число полиплоидных клеток при данном сравнении

имеют направленность к понижению, но остаются в пределах недостовренности. Суммируя данные цитогенетического анализа, можно заключить, что «Аргитос» в виде спрея и инъекции и Триптофан-2 ПКА существенно не улучшают цитогенетический статус подопытных крыс. Несколько предпочтительнее показатели химического соединения Триптофан-2 ПКА.

На основании результатов выживаемости, продолжительности жизни, цитогенетических и гематологических показателей можно сделать вывод о том, что исследуемые комплексы («Аргитос» и Триптофан-2 ПКА) проявляют хоть и слабовыраженные, но терапевтические свойства при ожогах. Подобный положительный эффект мы обнаружили на экспериментальных животных.

На основании полученных результатов можно считать, что наносеребро «Аргитос» и Триптофан-2 ПКА обладают возможностью заживления ожоговых поражений. Результаты этого исследования позволяют нам продолжать исследования веществ с новыми целебными свойствами, надеясь открыть новые соединения с высокой эффективностью. В наших исследованиях планируется выявить возможные синергетические свойства веществ.

Предполагается, что при комбинированном действии на организм вышеперечисленных веществ с другими, можем получить результат, при котором суммированный эффект превысит действие, оказываемое каждым компонентом в отдельности (синергизм). Результаты этих исследований позволяют нам продолжать работы, направленные на повышение эффективности этих комплексов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке МОНК РА в рамках научного проекта № 21Т-1F126.

Поступила 27.01.22

**Պիրիդին-2-կարբոքսալդեհիդ և նանոարծաթ «Արգիտոս»
նյութերի համեմատական վերլուծությունը**

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

Հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել «Արգիտոս» սպրեյի և հեղուկի և պիրիդին-2-կարբոքսալդեհիդի (տրիպտոֆան-2 ПКА) նյութերի հնարավոր թերապևտիկ ազդեցությունը ջերմային այրվածքների դեպքում:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ արյան ցուցանիշների մակարդակները այրվածք + «Արգիտոս» (սփրեյ) և այրվածք + «Արգիտոս» (ներորովայնային ներարկում (IP) խմբերում տարբերվում են ստուգիչ (միայն այրվածք) խմբից: Տրիպտոֆան-2ՊՔԱ-ի ներարկման դեպքում բոլոր ցուցանիշներով նկատվել է կարգավորման միտում: Նկատվել է տրիպտոֆան-2ՊՔԱ-ի ավելի բարձր արդյունավետությունը: Շնորհիվ մուլտիոբգրեսիոն վերլուծության հնարավոր եղավ ստանալ հավասարումներ, որոնց համաձայն՝ գործակիցները միայն այրվածքի դեպքում հակառակ ուղղվածություն ունեն՝ ի տարբերություն վերը նշված նյութերի կիրառման դեպքերի, ինչը վկայում է նյութերի դրական ազդեցության մասին:

Ամփոփելով բջջագենետիկ վերլուծության տվյալները՝ կարելի է եզրակացնել, որ և՛ «Արգիտոսը» սփրեյի ներարկման տեսքով, և՛ Տրիպտոֆան-2ՊՔԱ-ն էապես չեն բարելավում փորձարարական առնետների բջջագենետիկ կարգավիճակը: Տրիպտոֆան-2ՊՔԱ քիմիական միացության ցուցանիշները որոշ չափով նախընտրելի են:

Ելնելով ապրելունակության, կյանքի տևողության, բջջագենետիկ և հեմատոլոգիական ցուցանիշների արդյունքներից՝ կարելի է եզրակացնել, որ ուսումնասիրված համալիրները («Արգիտոս» և Տրիպտոֆան-2ՊՔԱ) այրվածքների դեպքում ցուցաբերում են մեղմ բուժիչ հատկություններ:

Ենթադրվում է, որ վերոնշյալ համալիրների և այլ բուժիչ նյութերի համատեղ կիրառությամբ հնարավոր է ստանալ այնպիսի ազդեցություն, որի դեպքում ընդհանուր ազդեցությունը գերազանցում է յուրաքանչյուր բաղադրիչի ազդեցությունն առանձին (սիներգիզմ):

Comparative Analysis of Substances: Pyridine-2-carboxaldehyde and Nanosilver «Argitos»

A. G. Karapetyan, A. M. Dallakyan, Zh. H. Petrosyan, V. S. Grigoryan

The aim of the research was to study the possible therapeutic effect of "Argitos" in the form of a spray and liquid and Pyridine-2-carboxaldehyde (Tryptophan2PKA) in thermal burns.

Studies have shown that the levels of blood parameters in the groups burn + "Argitos" (spray) and burn + "Argitos" (intraperitoneal injection -IP) differ from the control group (pure burn). With the IP administration of tryptophan-2PKA, a tendency towards normalization and higher efficiency were observed in all blood parameters. Thanks to multi-regression analysis, it became possible to obtain equations according to which the coefficients for a clean burn and with

the use of the above compounds are multidirectional which indicates a positive effect of the substances used.

Summarizing the data of cytogenetic studies, we can conclude that "Argitos" in the form of a spray and liquid (PI) and Pyridine-2-carboxaldehyde (PI) have little effect on the cytogenetic status of experimental animals. Indicators with the introduction of Tryptophan2PKA are more preferable.

Based on the survival rate, average life expectancy, cytogenetic and hematological parameters of rats, it can be concluded that the studied "Argitos" and Pyridine-2-carboxaldehyde in burns show little therapeutic effect.

It is assumed that with the combined use of the above compounds with other substances, a result can be obtained that is much greater than the effect of the individual components (synergism).

Литература

1. *Боровиков В.П.* Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. М., Телеком, 2013, 288 с., ISBN 978-5-9912-0326-5.
2. *Вуколов Э.А.* Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel, М., Форум-Инфра-М, 2004.
3. *Михин И.В., Кухтенко Ю.В.* Ожоги и отморожения, Волгоград, 2012.
4. *Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г.* Ожоги. Практическое руководство, СПб., 2000.
5. *Синкичи С., Нанао В., Тосиаки К., Такаюки С., Нобуюки А., Синдзи М., Хисао И.* *Пиридин и производные пиридина.* Энциклопедия Ульмана по промышленной химии. Weinheim: Wiley-VCH. 2000, doi:10.1002/14356007.a22_399.
6. *Славин М.Б.* Методы системного анализа, М., Медицина, 1989.
7. *Чаттерджея Д., Митра А.* Синтез, характеристика и реакционная способность комплексов рутения (III) на основе Шиффа. J.Координация. 2004. Chem. 57: 175-182. doi:10.1080/00958970410001662435.

УДК 612.1

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-85

Изучение радиопротекторных свойств некоторых комплексов меди

А.Г. Карапетян, А.М. Даллакян, В.С. Григорян

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

Ключевые слова: ионизирующая радиация, комплекс меди, тирозин - пиридин-карбоксальдегид, радиопротектор, выживаемость, антиоксидантные свойства

С увеличением сфер применения ионизирующего излучения в различных аспектах жизнедеятельности растет необходимость в разработке и выявлении эффективного и нетоксичного радиопротектора для защиты от вредного воздействия радиационного облучения. Несмотря на значительный объем исследований, направленных на разработку радиозащитных средств, по-прежнему существует потребность в надежных и эффективных радиопротекторах. Экспериментальные данные показывают, что профилактическое лечение хелатными комплексами эссенциальных металлоэлементов обеспечивает радиозащиту и способствует процессам репарации тканей, необходимым для восстановления после лучевого поражения [6,7].

Многие органические комплексы меди с малой молекулярной массой имеют способность предотвращать накопление токсических продуктов метаболизма, способствовать биохимическим, клеточным процессам репарации тканей, необходимых для восстановления после лучевого поражения [1,2]. Биологически значимые лиганды совместно с металлом, определяют биологическую активность металлокомплексов [3,5]. Шифф-основания обладают высокой хелатирующей способностью и поэтому являются важными составляющими лигандов. Ароматические альдегиды играют значительную роль в химическом и биологическом распознавании [4,8]. Изомеры пиридинкарбоксальдегида, содержащие карбоксальдегидную группу во 2-, 3- или 4-м положении относительно азота пиридинового кольца, являются полезными для комплексообразующих оснований Шиффа, потому что они могут иметь аналогичный физиологический эффект с пиридоксаль-аминокислотными системами, которые играют важную роль во многих метаболических процессах.

Цель исследования – изучить радиозащитную активность комплексов меди с Шифф-основаниями, полученными из изометрических 2-, 3- и 4-пиридинкарбоксальдегидов и ароматической аминокислоты L-тирозина (Cu2-Туг, Cu3-Туг и Cu4-Туг соответственно), и установить различие и схожесть свойств этих соединений с помощью системного подхода при проявлении радиозащитного действия.

Материал и методы

Эксперименты проводили на белых (линии Wistar) половозрелых крысах-самцах, которым подкожно (sc) или перорально (p/o) вводили металлокомплексы в дозе 10 мг/кг или 40 мг/кг за час или за 24 часа до рентгеновского облучения в дозе 500Р (ЛД50/30). После воздействия определяли показатели средней продолжительности жизни животных и их выживаемость.

Анализ данных проводился с помощью ряда специализированных статистических пакетов: Statsoft и SPSS-10.0. Кроме стандартных статистических методов использовали регрессионный и мультирегрессионный методы анализа.

Результаты и обсуждение

Подсчет средней продолжительности жизни и выживаемости крыс 3 групп, которым подкожно или перорально вводили комплексы меди с Шифф-основаниями, полученными из изометрических 2-, 3- и 4-пиридинкарбоксальдегидов и условно названными соответственно Cu2-Туг, Cu3-Туг и Cu4-Туг, приведен в таблице. В описании динамики выживаемости всех групп животных с введенными соединениями Cu2-Туг (рис.1), Cu3-Туг (рис.2) и Cu4-Туг (рис.3) sc (a) и p/o (b), выраженными регрессионными уравнениями, приведенными в верхней части рисунков, x – количество дней, а y – выживаемость (в процентах) .

При всех применяемых схемах профилактического лечения радиационного поражения животных наименьшую эффективность проявило соединение Cu2-Туг (рис. 1).

Согласно динамике выживаемости, соединения Cu3-Туг и Cu4-Туг проявили выраженные радиопротекторные свойства, одинаково эффективные как при пероральном, так и подкожном применении при введении комплексов перед облучением. Максимальная эффективность была достигнута при Cu3- Туг и Cu4- Туг, 40мг/кг, p/o, за час до облучения; Cu3- Туг, в 2 испытанных дозах, при внутрибрюшинном введении, за час и 24 часа до облучения, а Cu4-Туг, при внутрибрюшинном введении, за час до облучения. Применение Cu3-Туг и Cu4-Туг способствовало выживаемости животных до 90% и 100%.

Таблица

Средняя продолжительность жизни и выживаемость крыс 3 групп, получивших Шифф-основания Cu2-Tyr, Cu3-Tyr и Cu4-Tyr

Показатели	Средняя продолжительность жизни, сутки			Выживаемость, %		
	Cu2	Cu3	Cu4	Cu2	Cu3	Cu4
Control-650R	21,3	21,3	21,3	50	50	50
-Tyr, 10мг/кг, p/o, 1h	23,0	27,4	26,7	60	50	80
- Tyr, 10мг/кг, p/o, 24h	21,0	25,8	22,3	50	70	50
- Tyr, 40мг/кг, p/o, 1h	19,1	30	28,0	30	100	90
- Tyr 40мг/кг, p/o, 24h	16,9	27,6	-	30	70	-
-Tyr, 10мг/кг, sc, 1h	23,35	30	24,0	60	100	70
-Tyr, 10мг/кг, sc, 24h	24,5	30	24,8	60	100	60
-Tyr, 40мг/кг, sc, 1h	19,9	30	30	50	100	100
-Tyr, 40мг/кг, sc, 24h	15,6	27	-	30	90	-

Благодаря регрессионным уравнениям возможно описать не только динамику выживаемости, но и прогнозировать дальнейший исход экспериментов.

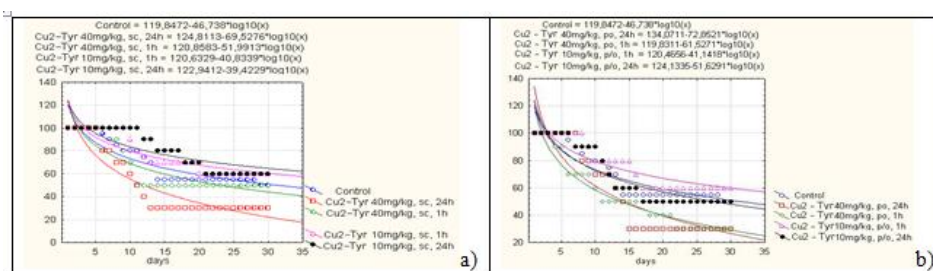


Рис. 1. Выживаемость животных, облученных дозой 500Р, после предварительного подкожного (а) или перорального (б) введения 10 мг/кг и 40 мг/кг Cu2-Tyr за 1 ч или 24 ч до облучения

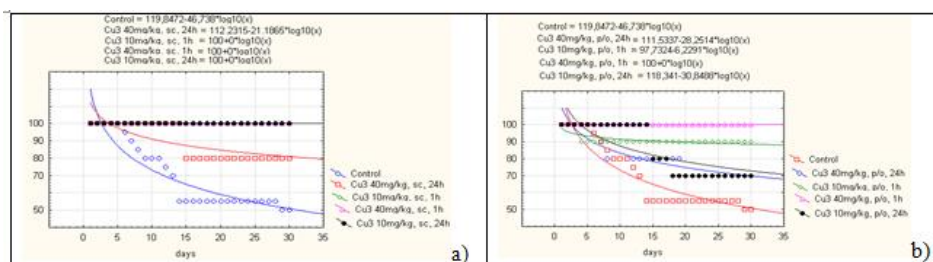


Рис. 2. Выживаемость животных, облученных дозой 500Р, после предварительного подкожного (а) или перорального (б) введения 10 мг/кг и 40 мг/кг Cu3-Tyr за 1 ч или 24 ч до облучения

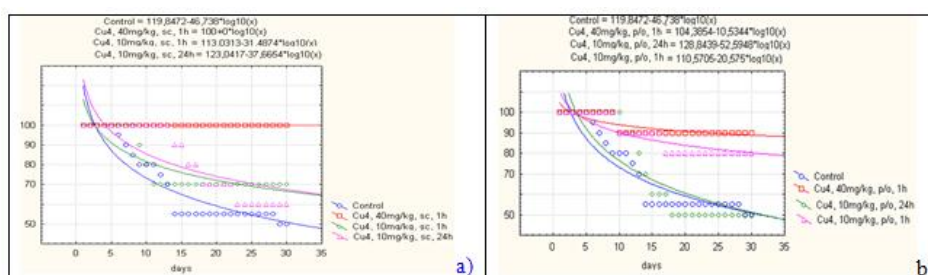


Рис. 3. Выживаемость животных, облученных дозой 500Р, после предварительного подкожного (а) или перорального (б) введения 10 мг/кг и 40 мг/кг Cu4-Тур за 1 ч или 24 ч до облучения

Эффективные радиозащитные свойства, проявляемые органическими комплексами меди, в основном могут быть связаны с их соответствующей поддержкой эндогенной неферментативной системы антиоксидантной защиты (рис. 4).

Были рассчитаны средние значения интегральной антиоксидантной активности крови эндогенных неферментативных водорастворимых низкомолекулярных антиоксидантов животных на 3, 7, 14 и 28-е сутки после облучения при 500Р на фоне предварительного (за 1 час до облучения) подкожного введения 10 мг/кг Cu2-Тур, Cu3-Тур или Cu4-Тур для организма и построена мультирегрессионная зависимость, которая также показала преимущество Cu3-Тур и Cu4-Тур перед Cu2-Тур.

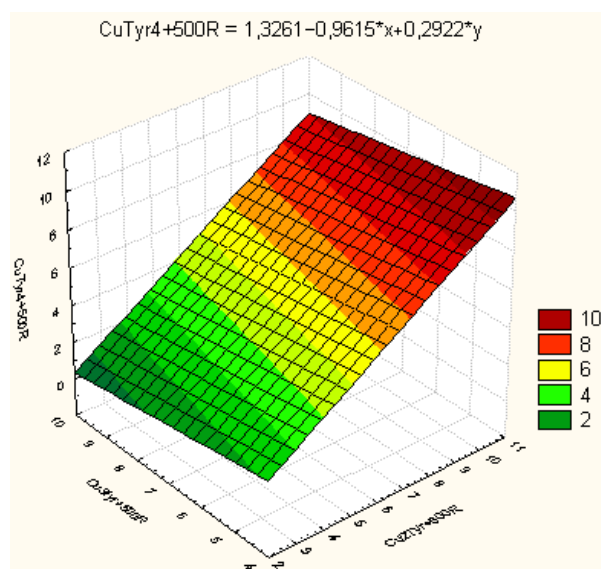


Рис. 4. Мультирегрессионная зависимость интегральной антиоксидантной активности крови эндогенных неферментативных водорастворимых низкомолекулярных антиоксидантов животных при введении Cu2-Тур, Cu3-Тур и Cu4-Тур

В результате мультирегрессионного анализа было получено уравнение $z=1,32-0,96*x+0,29*y$, где x – значения интегральной антиоксидантной активности крови эндогенных неферментативных водорастворимых низкомолекулярных антиоксидантов животных при введении Cu2-Туг (x) и соответственно y – при введении Cu3-Туг, z – при введении Cu4-Туг. Очевидна разнонаправленность действия Cu2-Туг относительно Cu3-Туг и Cu4-Туг. Одновременно отмечается прямая зависимость действия Cu3-Туг и Cu4-Туг, что свидетельствует об одинаковом (благоприятном) действии этих веществ.

Таким образом, исследуя среднюю продолжительность жизни, выживаемость и показатель интегральной антиоксидантной активности крови эндогенных неферментативных водорастворимых низкомолекулярных антиоксидантов животных при введении изучаемых соединений, Cu3-Туг и Cu4-Туг можно рассматривать как мощные радиопротекторы, одинаково эффективные как при пероральном, так и подкожном профилактическом применении перед облучением. По-видимому, положение карбоксальдегидной группы по отношению к атому азота пиридинового кольца, т.е. 3 или 4, имеет большое значение для проявления радиозащитной активности медных комплексов Шифф-оснований, полученных из пиридинкарбоксальдегидов и L-тирозина.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке МОНК РА в рамках научного проекта № 21Т-1F126.

Поступила 22.03.22

Պղնձե որոշ համալիրների ռադիոպաշտպանիչ հատկությունների ուսումնասիրություն

Ա.Գ.Վարապետյան, Ա.Մ.Դավաթյան, Վ.Ս.Գրիգորյան

Առնետների վրա կատարված փորձերի ժամանակ ուսումնասիրվել են Շիֆի հիմքերով պղնձե համալիրների ռադիոպաշտպանիչ հատկությունները, արոմատիկ ամինաթթվի L-տիրոզինի ածանցյալները և 2-, 3- կամ 4-պիրիդինկարբոքսալդեհիդները (Cu2-Tyr, Cu3-Tyr և Cu4-Tyr): Օրգանիկ մետաղական համալիրները կիրառվել են ներորովայնային կամ *per os* 10 և 40 մգ/կգ չափաբաժիններով 1 կամ 24 ժամ 500R ճառագայթումից առաջ, ինչը համարվում է LD 50/30 ճառագայթված կենդանիների համար: Հետազոտության արդյունքների համաձայն՝ Cu2-Tyr-ն ունեցել է թույլ ռադիոպաշտպանիչ ազդեցություն բոլոր կիրառվող սխեմաներում, սակայն Cu3-Tyr-ի և Cu4-Tyr-ի կիրառումը ցույց է տվել ընդգծված ռադիոպաշտպանիչ ակտիվություն, որը հաստատվել է ապրելունակության, կյանքի միջին տևողության և հա-

կաօքսիդանտային ցուցանիշի միջոցով (ակտիվություն, որը կարող է կապված լինել օրգանիզմի ոչ ֆերմենտային հակաօքսիդանտ պաշտպանության էնդոգեն համակարգի համապատասխան մակարդակը պահպանելու ունակության հետ):

Ստացված տվյալների և վիճակագրական վերլուծության արդյունքում կարելի է եզրակացնել, որ Cu3-Tyr-ի և Cu4-Tyr-ի բավականին բարձր արդյունավետությունը պայմանավորված է կարբոքսալդեհիդային խմբի, այն է՝ 3 և 4, տեղակայումով պիրիդինային օղակի ազոտի նկատմամբ:

Studying the Radioprotector Properties of Some Copper Complexes

A. G. Karapetyan, A. M. Dallakyan, V. S. Grigoryan

In experiments on rats, the radioprotective properties of copper complexes with Schiff bases, derivatives of the aromatic amino acid L-tyrosine and 2-, 3-, or 4-pyridinecarboxaldehydes (Cu2-Tyr, Cu3-Tyr and Cu4-Tyr) were studied. Metal complexes were administered intraperitoneally or orally at doses of 10 and 40 mg/kg 1 or 24 hours before X-ray irradiation at a dose of 500R, which is LD 50/30 for control irradiated animals. According to the results of the study, Cu2-Tyr had a weak radioprotective effect in all the applied preventive administration schemes, however, Cu3-Tyr and Cu4-Tyr showed a pronounced radioprotective activity, which was confirmed by survival, average life expectancy and antioxidant activity, which may be associated with their ability to maintain the corresponding level of the endogenous system of non-enzymatic antioxidant defense of the body.

As a result of the obtained data and statistical analysis, it can be concluded that the location of the carboxaldehyde group, namely 3 and 4, is relative to the nitrogen of the pyridine ring.

Литература

1. Autzen S., Korth H., Boese R., Groot H., Sustmann R. Studies of Pyridinyl-Containing 14-Membered Macrocyclic Copper(II) Complexes, Eur. J. Inorg. Chem., 7, 2003, pp. 1401-1410.
2. Durackova Z., Labuda J. Superoxide-dismutase mimetic activity of macrocyclic CU(II)-tetraanhydroaminobenzaldehyde (TAAB) complex, J. Inorg. Biochem, 58, 1995, pp. 297-303.
3. Kostova I., Saso L. Advances in research of Schiff-base metal complexes as potent antioxidants, Curr. Med. Chem., 20, 36, 2013, pp. 4609-4632.
4. Meyer E. A., Castellano R. K., Diederich F. Interactions with aromatic rings in chemical and biological recognition, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 42, 11, 2003, pp. 1210-1250.

-
5. *Mishra N., Poonia K., Kumar D.* An overview of biological aspects of Schiff base metal complexes. International Journal of Advancements in Research & Technology, 2, 8, pp. 52-66, 2013.
 6. *Sorenson J.R.J.* Cu, Fe, Mn, and Zn chelates offer a medicinal chemistry approach to overcoming radiation injury, Current Med. Chem., 9, 2002 , pp. 639-662.
 7. *Sorenson J.R.J., Soderberg L.S., Chang L.W.* Radiation protection and radiation recovery with essential metalloelement chelates. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 210, 3, 1995, pp.191-204.
 8. *Waters M.L.* The Role of Aromatic Interactions in Biomolecular Recognition: Contributions to Affinity and Specificity, Proceedings of the Beilstein-Bozen Symposium "Molecular Interactions- Bringing Chemistry to Life", Bozen, Italy May 15th – 19th, 2006, p.111.

UDC 616.858-008.6;611.018.82

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-92

Blood Groups in Toxinology and Reactive Oxygen Species Generation

G.V. Ghukasyan

*Laboratory of Toxinology, Orbeli Institute of Physiology NAS RA,
0028, Orbeli 22, Yerevan, Armenia*

Key words: RBC, *Macrovipera lebetina obtusa*, *Montivipera raddei*, chemiluminescence, superoxidedismutase

Introduction

At present, there are 34 blood group systems recognized by the International Society for Blood Transfusion (ISBT) [6, 17]. Blood group antigens may reflect polymorphisms on red cell glycoproteins or are carbohydrate epitopes (ABO and Lewis) on glycoproteins and glycolipids [2, 17]. Many blood groups reside on proteins critical for red cell maturation and function. Several blood group proteins are clustered at the red cell band 3-ankyrin metabolon (Diego, MNSs, Duffy, Colton, and LW) and junctional complexes (Diego, Gerbich, and MNSs), which anchor the membrane to the underlying cytoskeleton [1]. Interestingly, many of these same proteins are receptors for intraerythrocytic pathogens (malaria, *Bartonella* species, and *Babesia* species), with a loss of red cell deformability upon infection [6]. Other blood groups are associated with membrane microdomains (for example, Pk, P, Cromer, GIL, Colton, and Raph) and play a role in endocytosis, cell signaling, and the immune response. Some systems, such as ABO, have multiple associations with infectious disease [6]. Likewise, many pathogens can utilize or interact with several different blood group antigens. This is particularly true of malaria, which has potential interactions with 8 to 9 different blood group systems [10].

The ABO histo-blood group consists of two antigens (A and B antigens) and four blood types (types A, B, AB, and O). The A and B antigens are the products of the ABO gene and are autosomal codominant. The group O phenotype is an autosomal-recessive phenotype due to the homozygous inheritance of two null ABO alleles. Group O individuals express the H antigen, the biosynthetic precursor to A and B antigens. ABO, therefore, is the blood type, whereas A, B, and H refer to the antigens. The relative distribution of ABO types can vary among different ethnic populations, although group O tends to be the most common [6, 16]. ABO is unique among all human blood

groups by the fact that it requires the typing of both red cells and plasma or serum [5]. In forward of red cell typing, red cells are typed for the expression of A and B antigens on red cells by hemagglutination using monoclonal or polyclonal antibodies. In general, the individual should possess antibodies against any missing A/B antigens. For example, a group O person possesses both anti-A and anti-B, whereas group AB, which expresses both antigens, is negative for ABO antibodies. Clinically, the forward and reverse grouping results must match for a blood type to be determined. There are several known variant ABO alleles that are associated with weak A/B antigen expression, accompanied by elevated H antigen expression. For example, 20% of group A individuals belong to the A2 subgroup, which has only 25% of normal A expression on red cells and virtually no A antigen in platelets, the endothelium, and secretions [7]. ABO is also an oncofetal antigen with altered expression in certain populations. For example, ABO is markedly depressed on newborn red cells due to developmental delays in I blood group gene expression, which is responsible for branching and multivalent ABO expression [4]. In addition, newborns lack ABO antibodies for the first 4 to 6 months of life and achieve adult titers only at 5 to 10 years of age [6, 7]. ABO grouping problems can also occur in patients with cancer, congenital or acquired immunodeficiencies, protein-losing enteropathies, recent transfusion, and other conditions.

ABO blood type influences numerous aspects of biology and medicine, such as susceptibility to infection by various pathogens and potential for complications due to blood transfusions. Infections can stimulate naturally occurring antibodies, sometimes leading to hemolysis and blood grouping problems. Agglutinins, which tend to react to A/B precursors (anti-i, anti-I, anti-H, and anti-HI), are not uncommon following infection with *Mycoplasma*, mononucleosis, and other viral illnesses [5]. In recent studies, it was reported that ABO blood type correlates with survival on prostate cancer vaccine therapy [14]. Particularly, pre-vaccination IgM antibody levels to blood group A trisaccharide significantly correlate with survival of patients treated with PROSTVAC-VF [3]. The importance of immune recognition of an ABO antigen raised the possibility that a patient's blood type may influence their response to the vaccine.

Lastly, blood group antigens can be displayed on many different vaccines. For example, whole cell vaccines derived from human tissue can display blood group antigens depending on the blood type of the original donor. Since immune recognition of these blood group antigens would depend on the blood type of the individual receiving the vaccine, blood type may potentially influence responses and efficacy for other vaccines [21].

Materials and Methods

Materials Packed red blood cells of four ABO groups (RBCs) were obtained from Haematology Center after Prof. R. Yeolyan (Ministry of Health, Republic of Armenia). Snake venoms *Naja kaoutia* (NK), *Macrovipera lebetina obtusa* (MLO) and *Montivipera raddei* (MR) were purchased from Latoxan (France), and all other chemicals are from Sigma and Roth.

Hemoglobin-free erythrocyte ghosts

Erythrocyte membranes were obtained by the method of Dodge, Mitchell & Hanahan [8, 9]. Protein was measured by the method of Lowry as described (Lowry et al., 1951) using bovine serum albumin as a standard. To obtain erythrocyte ghosts, after the last wash the RBC pellet was mixed with nine volumes of ice-cold lysis buffer (5 mM sodium phosphate) and stirred for 15 min at 0°C. Subsequently, the unsealed erythrocyte ghosts were pelleted by centrifugation at $37\,000 \times g$ for 10 min at 0°C. After the centrifugation the ghosts were washed with ice-cold lysis buffer until residual hemoglobin was not visible. The RBC ghosts were suspended in about 0.5 volume of PBS and were kept frozen at -30°C until use.

Chemiluminescence analysis and lipid peroxidation

ROS' levels have been measured by chemiluminescence (ChL) analysing system Junior LB 9509 portable tube luminometer (BERTHOLD TECHNOLOGIES, Germany). Lipid peroxides are unstable and decomposed to a complex series of compounds. The most abundant compound is malonic dialdehyde (MDA). MDA level of tissues has been determined by spectrophotometric measurement [20], using the TBA-test, based on the reaction of a chromogenic reagent, thio-barbituric acid (TBA) with MDA at 100°C and two molecules of MDA, reacting with one molecule of TBA to yield a stable threemethin complex dye. MDA concentration has been measured at 532 nm, using the B01-CT-8 spectrophotometer ("E-ChromTech", Taiwan).

Superoxide dismutase activity

Determination of superoxide dismutase (SOD) activity has been done using method of the adrenaline autoxidation reaction in pH 10.2 [13]. The method is based on the inhibition of adrenochrome formation in epinephrine autoxidation in aqueous alkaline solution (pH>8.5) to yield a chromophore with a maximum absorbance at 480 nm, using the B01-CT-8 spectrophotometer. Kinetic measurement of the 480 nm absorbance change (adrenokhrom concentration) has been preformed after the addition of adrenalin. SOD activity has

been determined from ratio of the autoxidation rates at the presence and absence of SOD.

Statistical analysis

For quantitative analysis results are reported as means $\pm$ SEM. The significance of differences between the means was assessed by ANOVA followed by Bonferroni's test when various experimental groups were compared with the control group. A value of $P < 0.05$ indicated significance.

Results and Discussion

On the first stage of investigation we have studied influence of three different venoms on the lipid peroxidation of the erythrocyte ghosts obtained from the four different Rhesus positive blood groups (Fig. 1). The most interesting phenomenon is that the levels of MDA formation was also noticeably various in control groups. The lipid peroxidation normal level in the blood group O(I) is significantly lower than in all others. The pre-incubation of the EGs with the venom of cobra, the venom of which is not hemolytic does not demonstrate any significant differences depending on the blood groups, while the picture is dramatically different in case of the vipers' venom. The intriguing fact is that for blood group B(III) both viper venoms demonstrated antioxidant properties, while for three others the pre-incubation with MLO and MR venoms increased the levels of lipid peroxidation.

To check whether the overall ROS generation following the same regularities as the lipid peroxidation the ChL analysis has been done with further enhancing by Luminol and hydrogen peroxide (Fig 2). Again we see the big differences of the dynamic levels of ROS generation in the EGs depending of the blood groups: the lowest light generation is in the O group, but the differences of this group from the A(II) and B is not significant, while the spontaneous chemiluminescence in group AB(IV) ghosts is noticeably higher.

The spontaneous chemiluminescence levels are different also in case of different venoms, but all of them work as prooxidants. The pattern of the chemiluminescence in a real-time mode in course of the subsequent additions of the Luminol and then the H_2O_2 is also similar for different groups of blood: fast peak, then some fall of the ROS production during next 10 min, then the higher peak after the H_2O_2 addition. It is interesting to witness that for the overall ROS generation abilities the venoms demonstrate the similar tendencies both in case of the neurotoxic venom of cobra and hemolytic viper venoms. However, for all venoms the observation showed, that in EGs of group B and AB ROS the generation is significantly more intense.

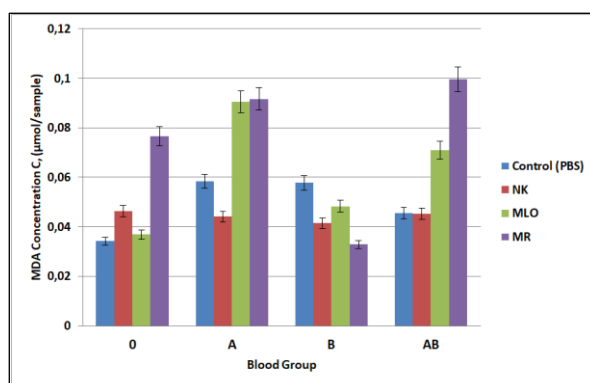


Fig.1. Changes in the concentration of malonic dialdehyde of erythrocyte ghosts in the course of *Naja kaoutia*, *Macrovipera lebetina obtusa* and *Montivipera raddei* venom *in vitro* processing.

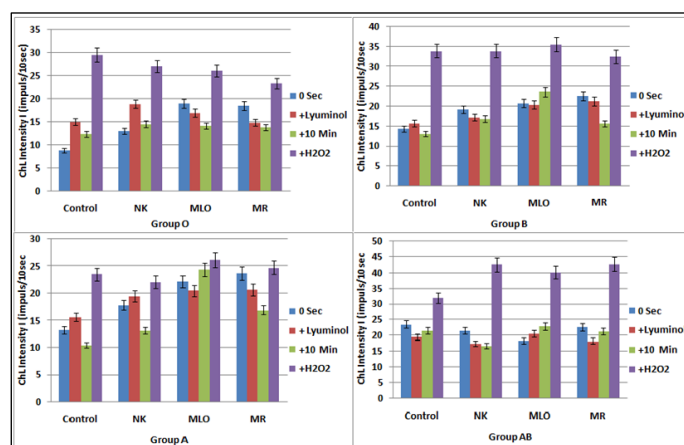


Fig.2. Changes in the spontaneous and enhanced chemiluminescence of erythrocyte ghosts in the course of *Naja kaoutia*, *Macrovipera lebetina obtusa* and *Montivipera raddei* venom *in vitro* processing.

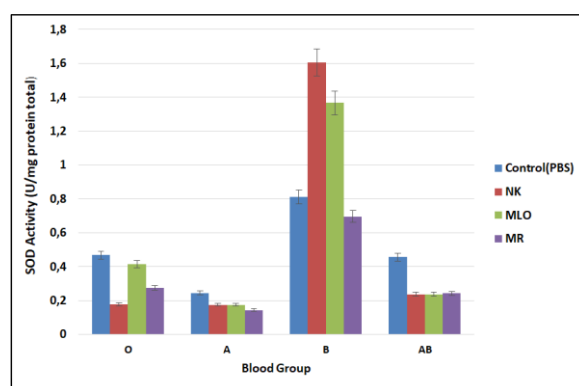


Fig.3. Changes of the superoxide dismutase activities of erythrocyte ghosts in the course of *Naja kaoutia*, *Macrovipera lebetina obtusa* and *Montivipera raddei* venom *in vitro* processing.

During the other series of experiments we also have investigated how NK, MLO and MR venoms changed the activities of the superoxide dismutase, which is one of the main enzymes of the antioxidative defense system of the organism. The addition of venom is remarkably decreasing the activities of the ferment, except of the blood group B case, the reaction of which was unique, but quite significant: for the venom of NK and MLO the intensification of the SOD activities was absolutely drastic, while the MR venom slightly decreased it. Again these differences are also concerning the control assays which means that the levels of SOD activities following the intensities of the ROS generation and lipid peroxidation processes within the erythrocyte membranes are quite different in accordance of the presence or absence of the A or B agglutination factors (antigens) in it.

Viperidae snakebites with their heavy intoxication by the hemolytic venom produce notable morbidity and mortality and have a significant impact on health care. In spite of some new research trends for snakebites envenoming neutralization, antibody technologies still remain the best treatment applied in the field of toxinology.

In Armenia, the majority of snake bites are due to *Macrovipera lebetina obtusa* (MLO) which is a subtype of viper family with venom containing the proteins belonging to few main families: Zn^{2+} - metalloproteinases (PIII and PI), phospholipase A2, serine proteinases, L-amino acid oxidase, disintegrins (short and dimeric), cysteine-rich secretory proteins, Bradykinin-potentiating Peptides and C-type Natriuretic Peptides [15, 18, 19]. According to the data provided by the Ministry of Health of Armenia (MOHA), during the timeframe of 2015-2019, there were recorded 89-146 cases per year of snake bites with a number of mortal cases. Despite the magnitude of this problem, there is no specific antivenom for Armenia. Unfortunately, the epidemiological situation with snakebites in our country is very patchy and scarce, but there is no doubt, that, although the incidence is not so high comparing to the tropical and sub-tropical world, severe envenomations often require antivenom, because of the strong inflammatory and necrotizing properties of this venom and its complicate impact on the blood system and cells of the organism. On the other hand, existing protocols for antivenom treatment of snake envenomations are generally not well optimized due to inadequate knowledge of the toxicokinetics of venoms in patients with different blood types. Our results suggest that both the severity of envenomation and the antivenom efficacy for humans could be defined also by the blood group of the patient.

Previously, we've investigated the membranotropic properties of the endemic viper's venom on the erythrocyte ghosts and also the comparative efficacy of the antivenom products of Uzbekistan and Orbeli Institute of Physiology [11, 12]. Current study describes in detail the specificity of *Macrovipera lebetina obtusa* venom on the human red blood cells with respect to the ABO groups and compared to the venom of other endemic viper

Montivipera raddei and Monocled cobra, the venom of which is neurotoxic and definitely should have less impact on the blood cells.

In addition to the fundamental importance of the present, our generated data may have biomedical applications in the healing of the damage of red blood cells in course of intoxication that lead to various pathologies and even to death. Developments of the necessary theories, in particular, a theory of membrane binding and ROS generation in accordance with the ABO system differences in course of intoxication, represent the perspective of this work and could be developed further for other pathological conditions and/or vaccine treatments.

Accepted 12.04.22

Роль группы крови в токсинологии и генерации реактивных форм кислорода

Г.В. Гукасян

Антигены групп крови, являясь полиморфными признаками, передающимися по наследству в популяциях, – частые цели в эпидемиологических исследованиях, в силу своей генетической детерминированности и известной полиморфной экспрессии у индивидуумов и популяций. Группы крови часто являются рецепторами для токсинов, паразитов и бактерий, способствуя колонизации и внедрению либо блокируя механизмы очистки организма. Антитела АВО можно рассматривать как часть врожденной иммунной системы против части бактериальных патогенов и вирусов, несущих АВО-активные антигены. Существующие протоколы лечения противоядиями и вакцинами недостаточно оптимизированы из-за плохого знания токсикокинетики ядов у пациентов с разными группами крови. Наши результаты предполагают, что тяжесть отравления, как и эффективность противоядия также могут определяться группой крови пациента. Настоящий проект посвящен влиянию ядов различных змей на эритроциты человека в зависимости от группы крови.

Արյան խմբերի դերը թունաբանության և թթվածնի ռեակտիվ տեսակների գեներացիայի ժամանակ

Գ.Վ. Ղուկասյան

Արյան խմբերի հակաձիները պոլիմորֆ հատկանիշներ են, որոնք ժառանգում են անհատները կամ պոպուլյացիաները: Արյան խմբերը հաճախակի թիրախ են համաճարակաբանական հետազոտություններում, քանի որ գենետիկորեն որոշված հատկանիշներ են՝

հայտնի պոլիմորֆ էքսպրեսիայով: Դրանք տոքսինների, մակաբույծների և մանրէների ընկալիչներ են և կարող են նպաստել գաղութացմանը կամ ներխուժմանը, նաև խոչընդոտել օրգանիզմի ինքնամաքրումը: ABO-հակամարմինները կարելի է համարել բնածին իմունային համակարգի մաս որոշ բակտերիալ պաթոգենների, տոքսինների և ABO-հակածիններ կրող վիրուսների դեմ պայքարում:

Հակաթույներով և պատվաստանյութերով բուժման առկա մեթոդական ցուցումները բավարար օպտիմալացված չեն՝ մասամբ արյան տարբեր խմբեր ունեցող հիվանդների՝ տոքսիկոկինետիկայի թերի իմացության պատճառով: Մեր արդյունքները վկայում են, որ թե՛ թունավորման ծանրությունը, թե՛ հակաթույնի արդյունավետությունը կարող են պայմանավորված լինել նաև հիվանդի արյան խմբով:

Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել տարատեսակ օձերի թույնի ազդեցությունը ABO-խմբերի էրիթրոցիտների վրա:

References

1. An X., Mohandas N., 2008, Disorders of red cell membrane. Br J Haematol 141:367–375. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07091.x>.
2. Burton NM., Bruce LJ.. 2011, Modeling the structure of the red cell membrane. Biochem Cell Biol 89:200–215. <http://dx.doi.org/10.1139/O10-154>.
3. Campbell C. T., Gulley J. L., Oyelaran O., Hodge J. W., Schlom J., Gildersleeve J. C. Serum Antibodies to Blood Group A Predict Survival on PROSTVAC-VF. Clin. Cancer Res. 2013, 19:1290–1299.
4. Clausen H., Holmes E., Hakomori S-I. 1986, Novel blood group H glycolipid antigens exclusively expressed in blood group A and AB erythrocytes (type 3 chain H). J Biol Chem., 261:1388–1392.
5. Cooling L., Down T., 2011, Immunohematology, pp. 674–730, In McPherson RA, Pincus MR (ed), Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods, 22nd ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, PA.
6. Cooling L., 2015, Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. Clinical Microbiology Reviews, 28(3): 801-870.
7. Daniels G., 2002, Human blood groups, 2nd ed. Blackwell Science, Oxford, United Kingdom.
8. Dodge J. T., Mitchell C., Hanahan D. J. The Preparation and Chemical Characteristics of Hemoglobin-Free Ghosts of Human Erythrocytes. Arch. Biochem. Biophys. Acta, 1963, v. 100, pp.119–230.
9. Hesketh J. E., London J. B., Reading H. W., Glen A. I. The Effect of Lithium Treatment on Erythrocyte Membrane ATPase Activities and Erythrocyte Ion Content. British J. Clin. Pharmacol., 1978, v. 5, pp. 323–329.
10. Hosseini SM., Feng JJ. 2012, How malaria parasites reduce the deformability of infected RBC. Biophys J 103:1–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2012.05.026>.
11. Kishmiryan A., Ghukasyan G., Ghulikyan L., et al. 2021, The development and evaluation of the efficacy of ovine derived experimental antivenom immunoserum against *Macrovipera lebetina obtusa* (MLO) venom. J Venom Res, 11, (in press, accepted).
12. Kurtovic T., Balija ML., Ayvazyan NM., Halassy B. Paraspecificity of *Vipera a. ammodytes*-specific antivenom towards *Montivipera raddei* and *Macrovipera lebetina*

- obtusa* venoms. TOXICON, v.78, February 2014, pp.103–112.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.12.004>.
13. Makarevich O. P., Golikov P. P. Laboratornoye delo, 1983, v. 6, pp. 24–27 (in Russian).
 14. Muthana SM., Gulley JL., Hodge JW., Schlom J., Gildersleeve JC. ABO blood type correlates with survival on prostate cancer vaccine therapy. Oncotarget., 2015, 6(31):32244-32256. doi:10.18632/oncotarget.4993.
 15. Pla D., Quesada-Bernat S., Rodríguez Y. et al. 2020, Dagestan blunt-nosed viper, *Macrovipera lebetina obtusa* (Dwigubsky, 1932), venom. Venomics, antivenomics, and neutralization 2 assays of the lethal and toxic venom activities by anti-*Macrovipera lebetina turanica* and anti-*Vipera berus berus* antivenoms. Toxicon: X 6, 10035.
 16. Rahfeld P., Withers SG. Toward universal donor blood: Enzymatic conversion of A and B to O type. J Biol Chem., 2020, 295(2):325-334. doi: 10.1074/jbc.REV119.008164.
 17. Reid ME., Lomas-Francis C., Olsson ML. 2012, Blood group antigen. FactsBook, 3rd ed. Academic Press, Waltham, MA.
 18. Sanz L., Ayvazyan N., Calvete JJ. 2008, Snake venomics of the Armenian mountain vipers *Macrovipera lebetina obtusa* and *Vipera raddei*. J Proteomics, 71, 198–209.
 19. Siigur J., Aaspollu A., Siigur E. 2019, Biochemistry and pharmacology of proteins and peptides purified from the venoms of the snakes *Macrovipera lebetina* subspecies. Toxicon, 158, 16-32.
 20. Stalnaja I. D., Garishvili T. G. Method of Malonic Dialdehyde Determination with Thiobarbituroacid. Biokhimicheskie Metodi Issledovania (Biochemical methods of investigations). M., 1985, pp. 66–68.
 21. Wu BB., Gu DZ., Yu JN., Yang J., Shen WQ. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis. Infect Genet Evol., 2020, 84:104485. doi:10.1016/j.meegid.2020.104485.

ՀՏԴ 616.981.42_036.22

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-101

**Համաճարակաբանական ռիսկերի գնահատումը ըստ
առաջնակի արձանագրված բրուցելոզի դեպքերի
2004-2019թթ. ժամանակահատվածում**

Լ.Ա. Սարգսյան¹, Լ.Վ. Պարոնյան², Գ.Գ. Մելիք-Անդրեասյան²

*¹Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
մանրէաբանության ամբիոն*

0025, Երևան, Կոթուրի փ., 2

*²ՀՀ ԱՆ հիվանդությունների վերահսկման և
կանխարգելման ազգային կենտրոն
0025, Երևան, Հերացի, 12*

Բանալի բառեր. բրուցելոզ, համաճարակաբանություն, գոտնորում

Արդիականություն

Բրուցելոզը ներկայումս համարվում է հանրային առողջության մեծ խնդիր, որն իրական սպառնալիք է Միջերկրածովյան, Հարավային և Կենտրոնական Ամերիկայի, Աֆրիկայի, Ասիայի, Հարավային Կովկասի, Արաբական թերակղզու, Հնդկաստանի, Մերձավոր Արևելքի բնակչության կենսաբանական անվտանգության համար: Աշխարհում տարեկան գրանցվում է բրուցելոզի առաջին անգամ հայտնաբերված ավելի քան 500 հազար դեպք: Բրուցելոզի հիվանդացության տարեկան ցուցանիշները մի շարք երկրներում միջին հաշվով գերազանցում են 1000-ը 1 մլն բնակչության հաշվով: ԱՀԿ-ի տվյալներով բրուցելոզի համար անբարենպաստ շրջաններում իրական հիվանդացությունը կարող է 10-ից մինչև 25 անգամ ավելի շատ լինել, քան պաշտոնապես գրանցված է [5-7]:

Բրուցելոզի դեմ պայքարում հաջողության հիմնաքարը, ինչպես նաև այլ վարակիչ հիվանդությունների դեպքում, արդյունավետ համաճարակաբանական հսկողությունն է: Տեղեկատվական և վերլուծական համակարգի հսկողությունը մեծապես կախված է յուրաքանչյուր բաղադրիչի որակից, ինչպես նաև առկա ռեսուրսներից, գիտական, նորմատիվային և իրավական կարգավորման մեխանիզմ-

ներից, մասնագետների մասնագիտական պատրաստվածության մակարդակից և հանրության տեղեկացվածության աստիճանից [2-4]:

Հետազոտության նպատակն է բուժօգնության տարածվածության գնահատման հիման վրա կատարել համաճարակաբանական գոտեվորում:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության նյութը ՀՀ ԱՆ «Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային կենտրոն» ՊՈԱԿ-ում առկա պաշտոնական վիճակագրական տվյալներն են:

Բուժօգնության տարածվածության գնահատումը և ռիսկային տարածքների որոշումն իրականացվել են ՀՀ-ի տարածքային գոտևորման միջոցով՝ 2004-2019 թթ. ընթացքում բուժօգնություն առաջնակի հիվանդացության տվյալների վերլուծության հիման վրա:

Գոտևորման նպատակով մարզերում արձանագրված բուժօգնության առաջնակի տարածվածության ցուցանիշը ենթարկվել է ցենտիլային բաշխման [1], որի հիման վրա առանձնացվել են համաճարակաբանական ռիսկի չորս խումբ.

- ✓ առաջին աստիճանի ռիսկ՝ բարձր ռիսկային խումբ,
- ✓ երկրորդ աստիճանի ռիսկ՝ միջինից բարձր ռիսկային խումբ,
- ✓ երրորդ աստիճանի ռիսկ՝ միջինից ցածր ռիսկային խումբ,
- ✓ չորրորդ աստիճանի ռիսկ՝ ցածր ռիսկային խումբ:

Ռիսկի առաջին աստիճանը ներառում է 75-րդ պերցենտիլն ու դրանից բարձր ցենտիլները, երկրորդ աստիճանը՝ 50-75-րդ պերցենտիլը, երրորդ աստիճանը՝ 25-50-րդ պերցենտիլը, իսկ չորրորդ աստիճանը՝ մինչև 25-րդ պերցենտիլը:

Ընդ որում հարկ է նշել, որ համաճարակաբանական գոտեվորման ընթացքում 2004-2019թթ. ժամանակահատվածը պայմանականորեն բաժանվել է երկու մասի՝ 2004-2014թթ. և 2016-2019թթ., քանի որ 2015թ.-ի տվյալներն ըստ մարզերի առկա չեն:

Արդյունքները և քննարկումը

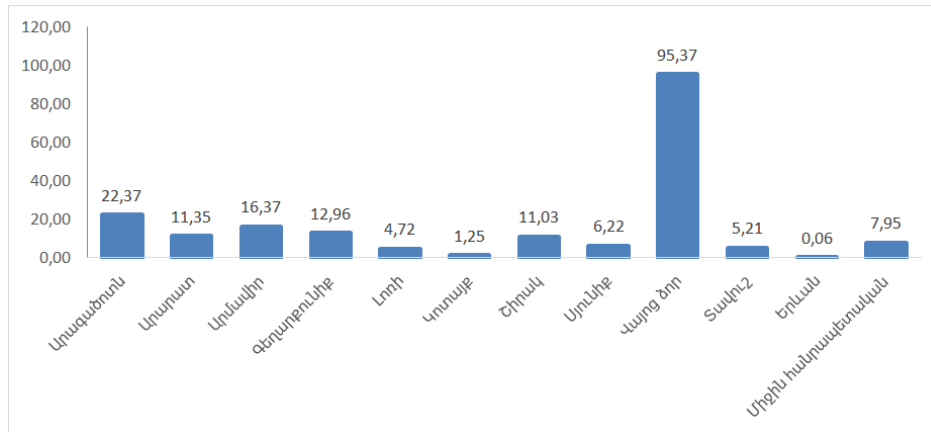
ՀՀ-ում առաջնակի արձանագրված բուժօգնության դեպքերի քանակը (100 000 բնակչի հաշվով) ներկայացված է աղյուսակ 1-ում: Ըստ մարզերի տարածվածության տվյալների վերլուծության՝ պարզվեց, որ 2004-2014թթ. ժամանակահատվածում բուժօգնության առաջնակի դեպքեր զրանցվել են հանրապետության բոլոր մարզերում:

Աղյուսակ 1

Բրուցելոզի տարածվածությունը 2004-2014թթ. ժամանակահատվածում
(100 000 բնակչի հաշվով)

Տարածա- շրջան	Տարի										
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Արագածոտնի մարզ	17.25	8.60	10.00	19.93	23.40	28.23	27.39	19.59	29.32	20.41	41.89
Արարատի մարզ	8.78	4.38	5.09	10.13	11.89	14.35	13.91	9.94	14.92	10.35	21.15
Արմավիրի մարզ	14.02	12.89	11.78	14.91	20.17	23.23	19.59	16.70	21.71	13.10	11.99
Գեղարքունիքի մարզ	6.69	5.85	12.94	14.99	12.87	21.53	16.91	12.34	15.28	10.68	12.45
Լոռու մարզ	1.41	5.65	6.37	10.99	5.68	2.84	3.90	3.90	4.26	3.90	3.07
Կոտայքի մարզ	0.73	1.09	1.09	0.72	0.72	1.43	1.42	1.41	0.39	1.96	2.75
Շիրակի մարզ	7.81	2.84	4.98	4.27	7.11	9.59	10.28	13.46	4.78	19.33	36.93
Սյունիքի մարզ	8.50	0.65	0.00	3.93	9.81	4.58	2.62	0.65	2.12	12.06	23.54
Վայոց Ձորի մարզ	33.99	35.84	53.76	30.65	111.11	184.59	148.21	126.56	99.62	59.96	114.79
Տավուշի մարզ	2.98	6.70	0.75	1.49	1.49	1.49	0.74	2.23	0.78	5.49	33.15
Երևան	0.00	0.00	0.09	0.27	0.00	0.09	0.09	0.09	0.00	0.00	0.00
Միջին հանրապե- տական	5.78	4.69	5.40	7.65	8.93	10.65	9.04	7.94	7.47	7.23	12.66

Նկարագրված 11 տարվա ընթացքում բրուցելոզի միջին մարգալին տարածվածությունը 100 000 բնակչի հաշվով առանձին մարզերում տատանվել է 1,25-95,37 միջակայքում (նկար 1): Ամենաբարձր տարածվածությունն արձանագրվել է Վայոց Ձորում, որից հետո, ըստ ցուցանիշի նվազեցման, կարելի է նշել Արագածոտնի, Արմավիրի, Գեղարքունիքի, Շիրակի մարզերը, որտեղ տարեկան դեպքերի միջին քանակը 100 000 բնակչի հաշվով համեմատաբար ցածր է մոտ 5 անգամ և ավելի:



Նկ. 1. Բրուցելոգի տարածվածության միջինացված տվյալները 2004-2014թթ. ժամանակահատվածի համար (100 000 բնակչի հաշվով)

Ինչպես ներկայացվել է նյութը և մեթոդները բաժնում, տարածաշրջանների գոտևորման ընթացքում, կախված համաճարակաբանական ռիսկի աստիճանից, պայմանականորեն առանձնացվել է 4 խումբ: Ըստ 2004-2014թթ. գոտևորման տվյալների՝ համաճարակաբանական բարձր ռիսկային ցուցանիշի խմբում՝ 16.08-184.59 (ռիսկի առաջին աստիճան), ներառվել են ՀՀ Վայոց Ձորի, Արագածոտնի և Արմավիրի մարզերը, որտեղ նաև, ինչպես արդեն նշվել էր, արձանագրվել էին տարածվածության ամենաբարձր ցուցանիշները: Միջինից բարձր ռիսկային խմբի տիրույթում (8.6-16.08) ներառված են Արարատի, Գեղարքունիքի և Շիրակի մարզերը (երկրորդ աստիճանի ռիսկ), միջինից ցածր ռիսկային (երրորդ աստիճանի ռիսկ) խմբի տիրույթում (1.725-8.6) ընդգրկված են Տավուշի, Սյունիքի և Լոռու մարզերը, իսկ ցածր ռիսկային խմբում (չորրորդ աստիճանի ռիսկ) սահմանված է տարածվածության հետևյալ ցուցանիշը՝ 0.1-1.725, որը ներառում է Կոտայքի մարզն ու Երևանը:

Համանման սկզբունքով վերլուծության են ենթարկվել 2016-2019թթ. տվյալները:

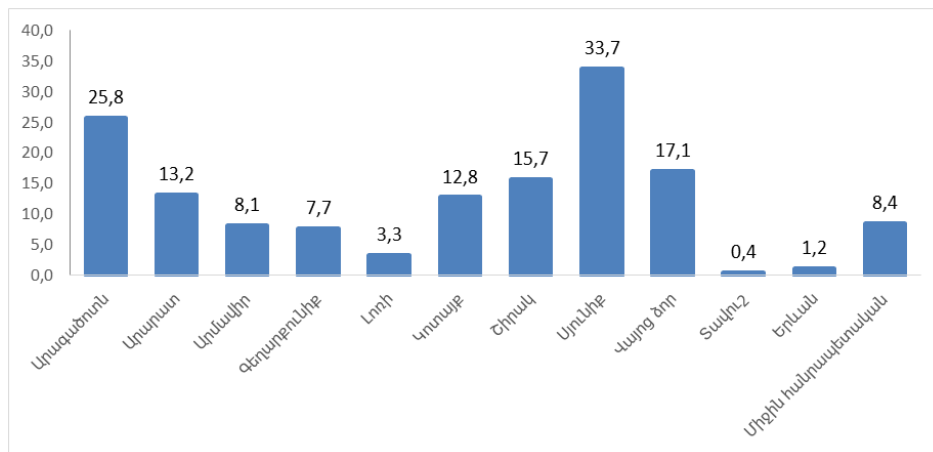
Ինչպես երևում է աղյուսակ 2-ում՝ ներկայացված տվյալներից, նկարագրված 4 տարվա ընթացքում հանրապետության բոլոր մարզերում գրանցվել են բրուցելոգի առաջնակի դեպքեր, բացառությամբ Տավուշի մարզի, որտեղ միայն 2017-ին է արձանագրվել բրուցելոգի առաջնակի դեպք, և Արագածոտնի մարզի, որտեղ 2018-ին բրուցելոգի առաջնակի դեպք չի արձանագրվել, թեպետ Արագածոտնի մարզի դեպքում, հիմք ընդունելով նախորդ տարիների արդյունքները, տվյալը վիճահարույց է:

Աղյուսակ 2

Բրուցելոզի տարածվածությունը 2016-2019թթ.
ժամանակահատվածում (100 000 բնակչի հաշվով)

Տարածա- շրջան	Տարի			
	2016	2017	2018	2019
Արագածոտն	36.2	32.7	0.0	34.3
Արարատ	12.4	15.5	13.2	11.7
Արմավիր	7.5	7.1	8.7	9.1
Գեղարքունիք	9.1	5.2	7.8	8.8
Լոռի	1.3	2.7	4.1	5.1
Կոտայք	13.8	21.8	9.9	5.6
Շիրակ	13.6	23.8	7.2	18.0
Սյունիք	49.5	38.9	18.1	28.3
Վայոց ձոր	9.8	15.9	18.1	24.5
Տավուշ	0.0	1.6	0.0	0.0
Երևան	1.0	0.9	1.8	1.0
Միջին հանրապետական	9.2	10.2	6.0	8.3

2016-2019թթ. ժամանակահատվածում առաջնակի բրուցելոզի միջինացված մարգային տարածվածությունն ունեցել է նկար 2-ում ներկայացված նկարագիրը: Այդ տարիներին մարգային տարածվածությունը 100 000 բնակչի հաշվով առանձին մարզերում տատանվել է 0.4-33.7 միջակայքում. ամենաբարձր ցուցանիշը Սյունիքին է:



Նկ. 2. Բրուցելոզի տարածվածության միջինացված տվյալները 2016-2019թթ.
ժամանակահատվածի համար (100 000 բնակչի հաշվով)

Ըստ 2016-2019թթ. գոտևորման տվյալների՝ համաճարակաբանական բարձր ռիսկային ցուցանիշի խմբում (16.08-184.59), (ռիսկի առաջին աստիճան) մտնում են Սյունիքի, Արագածոտնի և Վայոց Ձորի մարզերը, միջինից բարձր ռիսկային խմբի տիրույթում (8.6-16.08), (ռիսկի երկրորդ աստիճան) ներառված են Արարատի, Կոտայքի և Շիրակի մարզերը, միջինից ցածր ռիսկային (1.725-8.6), (երրորդ աստիճանի ռիսկ) խմբի տիրույթում՝ Գեղարքունիքի և Արմավիրի մարզերը, իսկ ցածր ռիսկային խմբում (0.1-1.725), (չորրորդ աստիճանի ռիսկ) ներառված են Լոռու և Տավուշի մարզերն ու Երևանը:

Ինչպես երևում է աղյուսակ 3-ում ներկայացված ընդհանրական պատկերից, համաճարակաբանական տեսանկյունից առավել ռիսկային են համարվում Վայոց Ձորի, Արագածոտնի, Շիրակի և Արարատի մարզերը:

Աղյուսակ 3

2014-2019թթ. ժամանակահատվածում բրուցելոզի համաճարակաբանական ռիսկի գնահատում՝ ըստ առաջնակի արձանագրված դեպքերի

Ռիսկի խումբ	2004-2014թթ.	2016-2019թթ.
Բարձր	Վայոց Ձոր Արագածոտն Արմավիր	Սյունիք Արագածոտն Վայոց Ձոր
Միջինից բարձր	Արարատ Գեղարքունիք Շիրակ	Արարատ Կոտայք Շիրակ
Միջինից ցածր	Տավուշ Սյունիք Լոռի	Գեղարքունիք Արմավիր
Ցածր	Կոտայք Երևան	Լոռի Տավուշ Երևան

Այսպիսով, առաջնակի բրուցելոզի համաճարակաբանական ռիսկերի համապարփակ գնահատման հիման վրա տարածքների գոտևորումը կարևորվում է համաճարակաբանական հսկողության շրջանակում իրականացվող միջոցառումների արդյունավետության բարձրացման համար:

Ընդունված է 31.03.22

Оценка эпидемиологических рисков, по данным впервые зарегистрированных случаев бруцеллеза в 2004-2019 гг.

Л.А. Саргсян, Л.В. Паронян, Г.Г. Мелик-Андреасян

Бруцеллез во всем мире считается серьезной проблемой для общественного здоровья. В контексте борьбы с бруцеллезом и рядом других заболеваний важное значение имеет организация эпидемиологического контроля. Как показывает анализ международного опыта, одной из предпосылок организации эффективного контроля является организация эпидемиологического зонирования. Целью исследования является проведение эпидемиологического зонирования на основе оценки распространенности бруцеллеза.

Показатель заболеваемости бруцеллезом, который был зафиксирован во всех областях с целью зонирования, подвергся центильному распределению, на основании которого выделены четыре группы эпидемиологического риска: высокий, выше среднего, ниже среднего и низкий. В ходе зонирования период 2004-2019 гг. условно разделен на две части: 2004-2014 гг. и 2016-2019 гг., так как данные за 2015 г. по областям отсутствуют. Анализ полученных данных показал, что с эпидемиологической точки зрения территориями риска считаются области Вайоц Дзор, Арагацотн, Ширак и Арарат. Зонирование территорий на основании оценки эпидемиологических рисков впервые зарегистрированных случаев бруцеллеза весьма важно для повышения эффективности мероприятий, проводимых в рамках эпидемиологического надзора.

Epidemiological Risks Assessment Based on the First Registered Cases of Brucellosis between the Years 2004 - 2019

L. A. Sargsyan, L.V. Paronyan, G. G. Melik-Andreasyan

Brucellosis is considered a major public health problem worldwide. For controlling brucellosis and other diseases, the epidemiological surveillance is of great importance. As the analysis of international experience shows, one of the prerequisites for organizing effective control is the epidemiological mapping. The purpose of the study is to conduct epidemiological mapping based on the assessment of the incidence of brucellosis. The incidence of brucellosis during 2004-2019 in all regions underwent a centile distribution on the basis of which four groups of epidemiological risk were identified: high, above average, below average and low. The mapping period were divided into two parts: 2004-2014 and 2016-2019, as there are no data for 2015 by regions. From the analysis of the data obtained, it becomes clear that from an

epidemiological point of view, the regions of Vayots Dzor, Aragatsotn, Shirak and Ararat are considered of the highest risk. Mapping of territories based on the assessment of the epidemiological risks of first registered cases of brucellosis is very important to improve the effectiveness of activities carried out within the framework of epidemiological surveillance.

Գրականություն

1. Մսկանյան Գ.Հ., Թադևոսյան Ա.Է. Կենսաբանական վիճակագրության հիմունքները, Երևան, 2010:
2. Avila-Granados LM., Garcia-Gonzalez DG., Zambrano-Varon JL., Arenas-Gamboa AM. Brucellosis in Colombia: Current Status and Challenges in the Control of an Endemic Disease. *Front Vet Sci.*, 2019 Sep 24, 6:321.
3. Bagheri Nejad R., Krecek RC., Khalaf OH., Hailat N., Arenas-Gamboa AM. Brucellosis in the Middle East: Current situation and a pathway forward. *PLoS Negl Trop Dis.*, 2020 May 21, 14(5):e0008071.
4. Dadar M., Tiwari R., Sharun K., Dhama K. Importance of brucellosis control programs of livestock on the improvement of one health. *Vet Q.*, 2021 Dec, 41(1):137-151.
5. Ebrahimpour S., Youssefi M. A., Karimi N. et al. The prevalence of human brucellosis in Mazandaran province, Iran. *Afr J Microbiol Res.*, 2012, v. 6: 4090–4.
6. FAO report on animal industry and animal healthcare maintaining. № 8. Rome. Italy. Regional meeting on protection from brucellosis in Central Asia and Eastern Europe. Published in 2015. URL:<http://www.fao.org/publications/card/en/c/4ac37332-2a83-4c3f-8e30-0f1769df5b9/>.
7. Roushan M. R. H., Ebrahimpour S. Human brucellosis: an overview. *Caspian J Intern Med.*, 2015, v. 6 (1): 46.

ՀՏԴ 615.21:616-009.7

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-109

Նեյրոպաթիկ ցավի կանխումը պիրոգլուտամիլ ԳԱԿԹ դիպեպտիդով

Ն.Հ. Ադամյան

*Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
Ֆարմակոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. պիրոգլուտամիլ ԳԱԿԹ, պրեգաբալին, նեյրոպաթիկ ցավ, hot plate թեստ, հականոցիցեպտիվ ակտիվություն

Աշխարհի բնակչության մոտ 7-10%-ը տառապում է տարբեր ծագման նեյրոպաթիկ ցավերից (ՆՑ), [9,12]: Սոմատոսենսոր համակարգի դիսֆունկցիայի արդյունքում զարգացող զգայական խանգարումների՝ հիպերալգեզիայի, ալլոդինիայի և քրոնիկ ցավերի տևական ընթացքը [7,19] և բուժման նկատմամբ տոլերանտությունը վատթարացնում են միլիոնավոր մարդկանց կյանքի որակը [15]: Ուստի միանգամայն հիմնավորված է, որ նեյրոպաթիկ ցավի կառավարման նպատակով նոր դեղերի փնտրտուքը շարունակում է մնալ արդի բժշկագիտության կարևորագույն խնդիրներից մեկը: Եվ չնայած այս նպատակով մշակված դեղերի լայն տեսականուն՝ կիրառվող հայտնի ցավազրկողները չեն ապահովում բավարար արդյունավետություն, իսկ կողմնակի ազդեցությունները շատ հաճախ սահմանափակում են այդ դեղերի կիրառությունը [6,14]:

Նեյրոպաթիկ ցավի էթիոպաթոգենետիկ բուժման ժամանակակից մոտեցումները հիմնավորեցին իոնային անցուղիների, սինապտիկ գրգռափոխանցման, ընդերաժին հակացավային համակարգերի վրա ազդող դեղերի [16] հետ մեկտեղ ԳԱԿԹ-երգիկ միացությունների կիրառումը: Ապացուցված է, որ նեյրոպաթիա կախյալ տեղաշարժերը ԳԱԿԹ-երգիկ արգելակող ուղիներում, սինապտիկ ֆերմենտների, փոխադրիչ սպիտակուցների, նախա- և հետսինապտիկ ԳԱԿԹ ընկալիչների ակտիվության ընկճումը, ինչպես նաև Cl^- իոնների հոմեոստազի խախտումը բերում են նեյրոնալ ակտիվության փոփոխությունների, ԿԼՀ-ում արգելակող պոտենցիալի նվազման, գրգռման և արգելակման

պրոցեսների միջև հավասարակշռության խանգարման և կարող են հանգեցնել նեյրոպաթիկ ցավի առաջացման [11,18]:

Այս ամենը մատնանշում է, որ ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգում միջ-նորդանյութերի սինթեզի, պահեստավորման, ձերբագրման, փոխադրման, մետաբոլիզմի մեջ ներգրավված օղակները, ինչպես նաև ԳԱԿԹ-Ա և ԳԱԿԹ-Բ ընկալիչները կարող են հակացավային ազդեցության հավանական թիրախ հանդիսանալ, իսկ ԳԱԿԹ ածանցյալները՝ պոտենցիալ միջոցներ նոր ցավազրկող դեղերի ստեղծման համար:

ԳԱԿԹ-ի հայտնի ածանցյալներ պրեգաբալինը, գաբապենտինը լայնորեն կիրառվում են նեյրոպաթիկ ցավերի ֆարմակոթերապիայում՝ որպես առաջին գծի պրեպարատներ [4]: Ընդ որում առանձնակի ուշադրության է արժանանում նաև վերջիններիս զուգակցումը հակացավային ակտիվությամբ օժտված տարբեր դեղերի հետ՝ կիրառվող դեղաչափերի փոքրացման, կողմնակի ազդեցությունների նվազման և սիներգիստական ազդեցություն ստանալու նպատակով [3,17]:

Այս ամենը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու նոր սինթեզված պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ դիպեպտիդի [1] հակացավային ազդեցությունը, ինչպես նաև դրա հնարավոր սիներգիզմը պրեգաբալինի հետ՝ նեյրոպաթիկ ցավի փորձարարական մոդելում:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության մեջ օգտագործվել են թվով 12 սեռահասուն, սպիտակ, ոչ ցեղական արու առնետներ՝ 180-240գ զանգվածով: Փորձերն իրականացվել են 09⁰⁰ - 14⁰⁰ ցերեկվա ժամերի ընթացքում, 22±1°C սենյակային ջերմաստիճանում, սննդի և ջրի անսահմանափակ հասանելիության պայմաններում:

Նեյրոպաթիկ ցավի մոդելավորումն իրականացվել է փորձարարական պայմաններում՝ կիրառելով կենդանիների նստանյարդի վնասման մեթոդը քրոնիկ սեղմումով (ՆՎՔՍ), [5,2,10]: Քլորալիդրատային անզգայացման պայմաններում (քլորալիդրատի 4%-անոց լուծույթ՝ 400մգ/կգ հաշվարկով) կենդանիների ձախ ազդրի վրա արվել է մոտ 3 սմ երկարությամբ կտրվածք՝ մերկացնելով նստատեղի և ազդրի երկգլուխ մկանների միջև գտնվող նստանյարդը: Նյարդի մոտ 7մմ-ը մաքրվել է հարակից հյուսվածքներից, և տրիֆուրկացիային պրոքսիմալ դրվել է 4 թույլ կապ՝ 4-0 մետաքսե կարաթելով (4/0 chromic silk, Ethicon), իրարից 1 մմ հեռավորության վրա՝ պահպանելով էպիներալ շրջանառությունը: Դրանից հետո կապված նյարդը հետ է տեղադրվել, իսկ վերքը փակվել է վիրաբուժական կարերով և մշակվել բետադինով:

Վիրահատված կենդանիները բաժանվել են 2 խմբի՝ յուրաքանչ-յուրում վեցական առնետ: Առաջին խումբը հանդիսացել է ստուգիչ, որտեղ կենդանիները, վիրահատության երրորդ օրվանից սկսած, օրական երկու անգամ ստացել են 0,9% NaCl-ի լուծույթ: Երկրորդ խմբի կենդանիներին նույն հաճախականությամբ ներարկվել է պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի 20մգ/կգ և պրեգաբալինի 20մգ/կգ դեղաչափերով խառնուրդ պարունակող լուծույթ՝ որպես լուծիչ կիրառելով 0,9% NaCl: Բոլոր լուծույթները պատրաստվել են ներարկումից անմիջապես առաջ, ներմուծվել են ներորովայնային (ն/ո), 2մլ/կգ ծավալով:

Դիտարկումները և գրանցումները կատարվել են մինչև առնետների վիրահատությունը՝ 1օր առաջ, ինչը համարվել է ելակետային և պայմանականորեն արձանագրվել է որպես (-1) օրվա ցուցանիշ: Նույն գրանցումները կատարվել են նաև վիրահատությունից հետո՝ 3-րդ, 5-րդ և 7-րդ օրերին:

Նեյրոպաթիկ ցավի արդյունքում ձևավորված ջերմային հիպերալգեզիան ուսումնասիրվել է Hot plate թեստով Hot Plate Thermal Analgesia Meter սարքով, որի տաք սկավառակի վրա ապահովվել է կայուն $50 \pm 1^\circ\text{C}$ ջերմաստիճան [8]: Կենդանու ցավային վարքագիծը դիտարկվել է առավելագույնը 60 վայրկյանի ընթացքում, և գրանցվել են.

- թաթերի լիզումների մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածը (LULժ),
- թաթերի լիզումների հաճախականությունը (LՀ),
- ցատկերի մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածը (SULժ),
- ցատկերի հաճախականությունը (SՀ),
- շարժողական ակտիվության դրսևորման լատենտ ժամանակահատվածը (ՇԱԼժ), (սկավառակի վրա դնելուց մինչև առաջին շարժումը կատարելու ժամանակահատվածը),
- շարժողական ակտիվությունը (ՇԱ) տաք սկավառակի վրա (կենդանու կատարած շարժումների թիվը):

Բոլոր փորձերը կատարվել են Բիոթեխայի ինստիտուցիոնալ կոմիտեի՝ հետազոտվող կենդանիների օգտագործման և խնամքի դեկլար սկզբունքների համաձայն [13]:

Տվյալների վիճակագրական մշակումն իրականացվել է IBM SPSS Statistics 20 և Microsoft Excel 2010 ծրագրերով: Հետազոտության ընթացքում գրանցվել են ցուցանիշների բացարձակ արժեքները, իսկ դրանց փոփոխությունները հաշվարկվել են յուրաքանչյուր կենդանու համար՝ իբրև 100% ընդունելով ելակետային (-1) օրվա ցուցանիշը: Ստացված տվյալները ներկայացված են խմբային միջին արժեքի և ստանդարտ շեղման ($M \pm SD$) տեսքով: Տվյալների համեմատության համար կիրառվել է Ստյուդենտի t-չափանիշի երկկողմանի տարբե-

րակը, տվյալները համարվել են վիճակագրորեն նշանակալի առաջին տիպի (α) սխալի 0.05-ից փոքր հավանականության դեպքում:

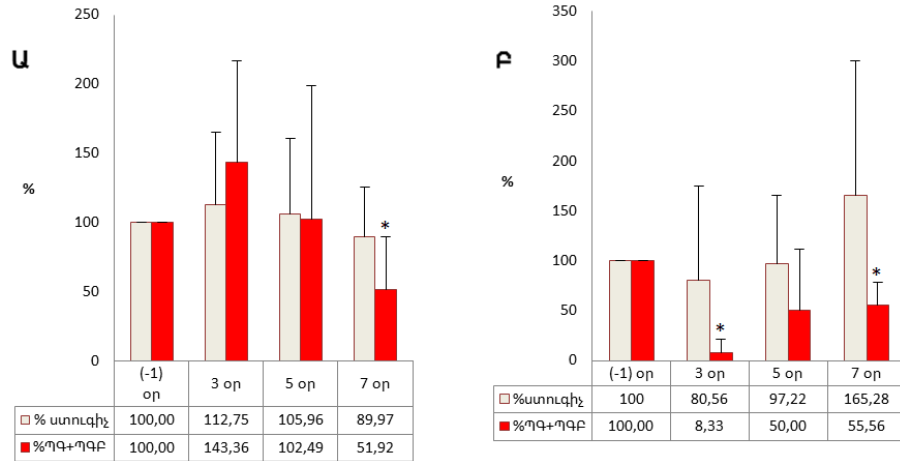
Արդյունքները և քննարկումը

Կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ներթույնացալի ցավի իրականացված մոդելավորման հետևանքով առնետներին մոտ զարգանում են ցավային վարքագծին բնորոշ դրսևորումներ, ինչպիսիք են վերջույթների լիզումները, ցատկերը, շարժողական ակտիվությունը: Նշված ցուցանիշների քանակական բնութագրերի՝ լիզումների և ցատկերի մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածի և դրանց հաճախականության, ինչպես նաև ընդհանուր շարժողական ակտիվության և շարժումների մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածի փոփոխությունների գրանցումը hot plate ջերմային հիպերալգեզիայի թեստում թույլ տվեց եզրահանգել, որ պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի զուգակցված կիրառումը պրեգաբալինի հետ ուղեկցվում է փորձարարական պայմաններում մակածված ներթույնացալի ցավի թուլացմամբ:

Այսպես, կենդանու թաթերը լիզելու լատենտ ժամանակահատվածի ուսումնասիրությունը տաք սկավառակի վրա ցույց է տվել, որ վիրահատված և բուժում չստացած կենդանիների մոտ, սկսած 3-րդ օրվանից, նկատվում է լիզումների մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածի աճ 12,75% - ով, որը փորձի 5-րդ օրը կազմել է 5,96%, իսկ 7-րդ օրը գրանցվել է մոտ 10%-ով նվազում՝ համեմատած չվիրահատված կենդանիների նույն ցուցանիշի հետ:

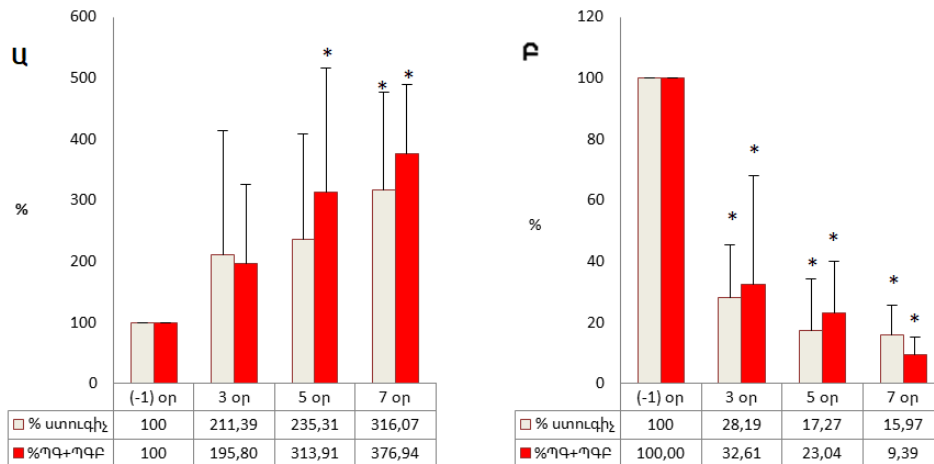
Այլ է պատկերը պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի և պրեգաբալինի 20-ական մգ/կգ դեղաչափերով զուգակցված ներարկում ստացած կենդանիների դեպքում, որոնց մոտ 3-րդ օրը գրանցվել է լիզումների մեկնարկի զգալի երկարաձգում 43,36 %-ով, սակայն դիտարկման հաջորդ օրերին ցուցանիշը նվազել է՝ գրանցելով անգամ ավելի փոքր արժեքներ, քան նույն պայմաններում բուժում չստացած կենդանիների խմբում էր (նկ. 1Ա):

Ուսումնասիրվող միացության ցավազրկող ազդեցությունն արտացոլվում է նաև լիզումների հաճախականության (ԼՀ) փոփոխություններով: Այսպես, եթե միջամտությունից երեք օր անց բուժում չստացած կենդանիների ԼՀ-ը փոքրացել է ընդամենը 19,44%-ով, ապա բուժում ստացող կենդանիների մոտ այն փոքրացել է ընդհուպ մինչև 8,33%-ը՝ չվիրահատված կենդանիների համեմատ նվազելով 91,67%-ով: Հետաքրքիր է, որ հետազայում (5-րդ օրը) նկատվել է ԼՀ աճ չբուժված կենդանիների մոտ՝ մինչև սկզբնական արժեքը, իսկ բուժում ստացածների մոտ թեև հետազոտվող ցուցանիշն աճել է, սակայն չի



Նկ.1. Թաթերի լիզումների մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածի (Ա) և լիզումների հաճախականության (Բ) փոփոխությունները ստուգիչ և բուժման ենթարկված կենդանիների խմբերում (դիտարկման ելակետային օրվա համեմատ, %), hot plate թեստում (*- $p < 0,05$ ելակետային արժեքի համեմատ):
 Շանթ. ՊԳ-պիրոգլուտամիլ ԳԱԿԹ, ՊԳԲ-պրեգաբալին

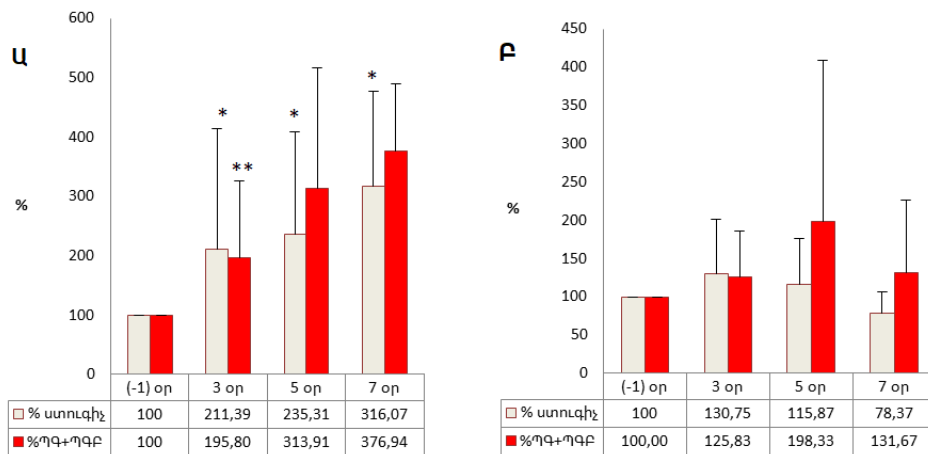
հասել սկզբնական արժեքին՝ զիջելով վերջինիս 50%-ով: Բուժում չստացած և բուժված կենդանիների ԼՀ ցուցանիշների տարբերությունն առավել արտահայտվել է 7-րդ օրը՝ կազմելով 109,72% (նկ. 1Բ):



Նկ. 2. Ցատկերի լատենտ ժամանակահատվածի (Ա) և ցատկերի հաճախականության (Բ) փոփոխությունները ստուգիչ և բուժման ենթարկված կենդանիների խմբերում (դիտարկման ելակետային օրվա համեմատ, %), hot plate թեստում (*- $p < 0,05$ ելակետային արժեքի համեմատ):

Նեյրոպաթիկ ցավի գնահատման կարևորագույն ցուցանիշներ են նաև ցատկերի հաճախականությունը (ՅՀ) և դրանց մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածը (ՑՄԼԺ): Նշված ցուցանիշների ուսումնասիրության արդյունքում արձանագրվել է, որ փորձի երրորդ օրը բուժվող և չբուժվող կենդանիների ՑԼԺ-ն էականորեն չի տարբերվում, մինչդեռ 5-րդ և 7-րդ օրերի ցուցանիշները գերազանցում են բուժում չստացող կենդանիների ցուցանիշը՝ համապատասխանաբար 78,60%-ով և 60,87%-ով, մատնանշելով պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի և պրեգաբալինի զուգակցման սիներգիզմը և արտահայտված ցավազրկող հատկությունը (նկ. 2Ա): Այս փաստը հաստատվել է նաև ՅՀ-ի հետազոտման ընթացքում, ինչի մասին է վկայում այն, որ փորձի ավարտին՝ մինչև 7-րդ օրը, պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի և պրեգաբալինի զուգակցված բուժում ստացած կենդանիների ՅՀ-ն ավելի նվազ է և 6,58%-ով զիջել է բուժում չստացած կենդանիների նմանատիպ ցուցանիշին (նկ. 2Բ):

Ուշագրավ է, որ նեյրոպաթիկ ցավի կանխման նպատակով պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի և պրեգաբալինի զուգակցումը ոչ միայն չի ընկճել կենդանիների շարժողական ակտիվությունը (ՇԱ), ինչը գրականության մեջ նկարագրված է պրեգաբալինի համար, այլ նաև գրանցվել է ընդհանուր ՇԱ աճ 63,78%-ով, 38,39%-ով և 29,96%-ով՝ վիրահատությունից համապատասխանաբար 3, 5 և 7 օր հետո՝ բուժում չստացած կենդանիների համեմատ (նկ. 3Ա):



Նկ.3. Շարժողական ակտիվության (Ա) և շարժողական ակտիվության լատենտ ժամանակահատվածի (Բ) փոփոխությունները՝ ստուգիչ և բուժման ենթարկված կենդանիների խմբերում (դիտարկման ելակետային օրվա համեմատ, %), hot plate թեստում (*- $p < 0,05$ ելակետային արժեքի համեմատ, **- $p < 0,05$ ստուգիչ խմբի համեմատ):

ՇԱ-ի ավելացման ուղեկցությունը ցավազրկող ազդեցությամբ հաստատվել է ՇԱԼԺ-ի մեծացմամբ, որը վիրահատությունից 5 և 7 օր հետո գերազանցել է բուժում չստացած կենդանիների համանուն ցուցանիշը համապատասխանաբար 82,46 և 53,3%-ով (նկ. 3Բ):

Այսպիսով, կատարված հետազոտությամբ պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի և պրեգաբալինի նեյրոպաթիկ ցավը կանխող հատկության ուսումնասիրությունը, որը հիմնված էր նախկինում ստացված ՊԳ-ի հակաոցիցեպտիվ հատկության վրա, ցույց տվեց, որ ուսումնասիրվող դիպեպտիկ կիրառման կարևորագույն ոլորտ կարող են հանդիսանալ պերիֆերիկ նեյրոպաթիաների համուղղումը և դրանց հետևանքով զարգացող ցավի կառավարումը: Ստացված արդյունքները կարևորվում են այն առումով, որ ներկայումս առավել լայն կիրառում ստացած պրեգաբալինը մոնոթերապիայի պայմաններում բերում է կենդանիների սեղացիայի զարգացման և ՇԱ-ի ընկճման [20], ինչը այս պրեպարատի կարևորագույն կողմնակի ազդեցություններից մեկն է: ՊիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի և պրեգաբալինի ուսումնասիրվող զուգակցությունը ոչ միայն չի ընկճում կենդանիների ՇԱ-ն, այլ նաև նպաստում է դրանց ակտիվ վարքագծին, ինչը հեռանկարներ է բացում նշված զուգակցման հետագա նախակլինիկական և կլինիկական ուսումնասիրությունների համար՝ առաջարկելու այն որպես նեյրոպաթիկ ցավերի կանխման միջոց, որը զուրկ է այժմ կիրառվող մի շարք դեղերի կողմնակի էֆեկտներից:

Ընդունված է 24.01.22

Предотвращение нейропатической боли пироглутамилГАМК дипептидом

Н.А.Адамян

Исследована анальгетическая активность пироглутамилГАМКа при сочетанном введении дипептида с прегабалином в модели нейропатической боли, вызванной хроническим сдавливанием седалищного нерва. Нейропатическая боль у животных оценивалась в тесте Hot plate. Исследуемые соединения вводились внутривбрюшинно в дозе по 20мг/кг, два раза в день.

Результаты эксперимента показали, что при сочетанном введении пироглутамилГАМКа и прегабалина отмечается синергизм анальгетического действия соединений, на что указывают изменения в характерных для формирования нейропатической боли показателях поведения животных: увеличение латентности облизываний и прыжков с уменьшением частоты тех же параметров при повышенной двигательной активности.

Полученные данные могут стать основой для доклинических испытаний исследуемой комбинации пироглутамилГАМКа с прегабалином с целью создания нового средства для коррекции нейропатической боли, лишённого известных побочных эффектов многих препаратов.

Prevention of Neuropathic Pain by PyroglutamylGABA Dipeptide

N. H. Adamyan

The analgesic activity of pyroglutamylGABA in combination with pregabalin was studied in neuropathic pain model of sciatic nerve chronic constriction injury. Rat's pain behavior was studied using hot plate test. The investigated agents were administered intraperitoneally, at a dose of 20 mg / kg each, twice a day.

Conducted experiments revealed the synergistic effect in analgesic activity of pyroglutamylGABA and pregabalin, which was confirmed by analysis of changes in frequency and latency of licking, jumping and locomotor activity of rats, caused by neuropathic pain. It is noteworthy that obtained analgesic action of investigated combination appears without sedation characteristic for pregabalin.

Thus, the obtained data of synergism in analgesic action of pyroglutamylGABA and pregabalin combination could serve as a basis for preclinical trials for development of new agent for neuropathic pain management without side effects like sedation.

Գրականություն

1. Աղամյան Ն.Հ., Բալասանյան Մ.Գ., Թովիցյան Հ.Վ. *և նրանք*: Հակաանցիցեպտիկ և ցավազրկող ակտիվություն ունեցող ԳԱԿԹ պիրոգլուտամատային պեպտիդներ: Արտոնագիր N3400A, ՀՀ, ՄԱԴ (2020.01), C07D 207/00: AM20200039; 17.08.20.
2. Austin PJ., Wu A., Moalem-Taylor G. Chronic constriction of the sciatic nerve and pain hypersensitivity testing in rats. *J Vis Exp.*, 2012, (61):3393.doi:10.3791/3393.
3. Balzani E., Fanelli A., Malafoglia V. et al. A Review of the Clinical and Therapeutic Implications of Neuropathic Pain. *Biomedicines*, 2021, 9(9):1239. doi:10.3390/biomedicines9091239.
4. Bates D., Schultheis BC., Hanes MC. et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med.*, 2019, 20(Suppl 1):S2-S12. doi:10.1093/pm/pnz075.
5. Bennett GJ., Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 1988, 33:87–107.
6. Chen SM., Wang MH., Soung HS. et al. Neuroprotective effect of L-theanine in a rat model of chronic constriction injury of sciatic nerve-induced neuropathic pain. *J Formos Med Assoc.*, 2021, S0929-6646(21)00399-5. doi:10.1016/j.jfma.2021.08.023.

7. *Hasanvand A., Ahmadizar F., Abbaszadeh A. et al.* The Antinociceptive Effects of Rosuvastatin in Chronic Constriction Injury Model of Male Rats. *Basic Clin Neurosci.*, 2018, 9(4):251-260. doi:10.32598/bcn.9.4.251.
8. *Kallenborn-Gerhardt W., Schröder K., Del Turco D. et al.* NADPH oxidase-4 maintains neuropathic pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci.*, 2012, 32(30):10136-10145. doi:10.1523/JNEUROSCI.6227-11.2012.
9. *Knezevic NN., Yekkiral A., Yaksh TL.* Basic/Translational Development of Forthcoming Opioid- and Nonopioid-Targeted Pain Therapeutics. *Anesth Analg.*, 2017, 125(5):1714-1732. doi:10.1213/ANE.0000000000002442.
10. *Kumar A., Kaur H., Singh A.* Neuropathic Pain models caused by damage to central or peripheral nervous system. *Pharmacol Rep.*, 2018, 70(2):206-216. doi:10.1016/j.pharep.2017.09.009.
11. *Li C., Lei Y., Tian Y. et al.* The etiological contribution of GABAergic plasticity to the pathogenesis of neuropathic pain. *Mol Pain.*, 2019, 15:1744806919847366. doi:10.1177/1744806919847366
12. *Moisset X., Pagé MG.* Interest of registries in neuropathic pain research. *Rev Neurol.*, Paris, 2021, 177(7):843-848. doi:10.1016/j.neurol.2021.07.011.
13. National Research Council (US). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition.* Washington, DC: The National Academies Press (US), 2011.
14. *Olaseinde OF., Owoyele BV.* Chondroitin sulfate produces antinociception and neuroprotection in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats by increasing anti-inflammatory molecules and reducing oxidative stress. *Int J Health Sci.*, Qassim, 2021, 15(5):3-17.
15. *Rakhshandeh H., Ghorbanzadeh A., Negah SS., Akaberi M., Rashidi R., Forouzanfar F.* Pain-relieving effects of Lawsonia inermis on neuropathic pain induced by chronic constriction injury. *Metab Brain Dis.*, 2021, 36(7):1709-1716. doi:10.1007/s11011-021-00773-w.
16. *Rosenberger DC., Blechschmidt V., Timmerman H., Wolff A. & Treede R-D.* Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *Journal of Neural Transmission*, 127(4), 589-624, 2020, <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>.
17. *Schlereth T.*, Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology. *Neurol. Res. Pract.* 2, 16, 2020, <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00063-3>.
18. *Wang C., Hao H., He K., An Y., Pu Z., Gamper N., Zhang H. and Du X.*, 2021, Neuropathic Injury-Induced Plasticity of GABAergic System in Peripheral Sensory Ganglia. *Front. Pharmacol.* 12:702218. doi: 10.3389/fphar.2021.702218.
19. *Wang N., Zhang YH., Wang JY., Luo F.* Current Understanding of the Involvement of the Insular Cortex in Neuropathic Pain: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.*, 2021, 22(5):2648. doi:10.3390/ijms22052648.
20. *Zaccara G., Gangemi P., Perucca P., Specchio L.* The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia.*, 2011, 52(4):826-836. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02966.x.

ՀՏԴ 614.2:616-007

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-118

Հակավիրուսային դեղերի նկատմամբ սպառողների նախընտրությունների վերլուծությունը

Մ.Հ.Բեգլարյան, Լ.Գ. Նազարյան, Ա.Բ. Բաբսեդյան

*Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
Դեղագործության կառավարման ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. հակավիրուսային դեղեր, դեղագործական կազմակերպություն, գին, դեղաձև, դեղագործական շուկա, գրիպ

Ներածություն

Հակավիրուսային դեղամիջոցները դեղերի առանձին դաս են, որոնք կիրառվում են վիրուսային վարակների բուժման ժամանակ: Վիրուսները հարուցում են տարատեսակ հիվանդություններ՝ սկսած ինքնաբուժման ենթարկվող հիվանդություններից մինչև սուր ընթացքով, նույնիսկ մահացու հիվանդություններ [8,11]: Հատկապես վիրուսային պանդեմիաների ժամանակ (օրինակ՝ 2019-նCoV), երբ դեռ բուժման մեթոդներ, դեղեր և պատվաստանյութեր չեն ստեղծվել, հիմնականում իրականացվում է ախտանիշային բուժում, և զուգահեռ կիրառվում են հակավիրուսային դեղեր: 2019-նCoV պանդեմիան ցույց տվեց, որ լայն սպեկտրով նոր հակավիրուսային միացություններ մշակելու կարիք կա ամբողջ աշխարհում [5,9]:

Գրիպի վիրուսը խիստ վարակիչ շնչառական հիվանդություն է, որն ամեն տարի առաջացնում է սեզոնային բռնկումներ և երբեմն անկանխատեսելի համաճարակներ. հիվանդացության և մահացության բարձր ցուցանիշներով այն մեծ վտանգ է ներկայացնում ամբողջ աշխարհում հանրային առողջության համար: Գրիպի և սուր շնչառական վարակների կանխարգելման և բուժման համար բավականին արդյունավետ կիրառություն ունեն հակավիրուսային դեղերը, սակայն վերջին տարվա ուսումնասիրությունները փաստում են, որ նոր հակավիրուսային դեղամիջոցներ մշակելու հրատապ անհրաժեշտություն կա, քանի որ գրիպի բոլոր շտամների դեմ ուժեղ հակավիրուսային ակտիվությամբ դեղեր գոյություն չունեն [3,10]:

Դեղերի ընտրությունը բազմատարր գործընթաց է, որի հիմնական, առաջնային գործոնը դեղի գինն է [13]: Թեև տնտեսական գործոնները կարևոր դեր են խաղում սպառողների ԱԴՏ (առանց դեղատոմսի տրվող) դեղերի ընտրության գործում, սակայն մի շարք այլ գործոններ, ներառյալ գովազդները, ԱԴՏ դեղամիջոցի նախընտրելի ձևը, ԱԴՏ դեղերի անվտանգությունը և նախընտրելի ընկերությունը կարող են ևս մեծ ազդեցություն ունենալ դեղերի ընտրության մեջ [7]: Ըստ Իրաքում իրականացված հետազոտության՝ դեղամիջոցի նախընտրելի ձև էին պատիճները, որոնք, ըստ սպառողների, կուլ տալու համար ամենահարմարն էին, ինչպես նաև սպառողները թյուր պատկերացում ունեին կարծր դեղաձևի թերապևտիկ օգուտների վերաբերյալ [6]: Դեղատան սպառողները ԱԴՏ դեղերն ընտրելիս հաշվի են առնում մի շարք չափանիշներ՝ դեղերի անվտանգություն, արդյունավետություն, պիտանիության ժամկետ, կողմնակի ազդեցություններ, դեղաձև, ցուցումներ և հակացուցումներ [4]:

Աշխատանքի նպատակն է Հայաստանի Հանրապետության (ՀՀ) դեղագործական շուկայում ուսումնասիրել և գնահատել հակավիրուսային դեղերի նախընտրության վրա ազդող որոշ գործոններ:

Նյութը և մեթոդները

Ուսումնասիրությունն իրականացվել է սոցիոլոգիական եղանակով, այն է՝ հարցաթերթիկների օգնությամբ: Սոցիոլոգիական մեթոդները թույլ են տալիս կարճ ժամանակահատվածում ստանալ հանրային կարծիքի վրա հիմնված ճշգրիտ տեղեկատվություն: Հակավիրուսային դեղամիջոցների ընտրության ժամանակ, սպառողական նախընտրությունների բացահայտման նպատակով, օգտագործվել են հարցաթերթիկներ, որոնք մշակվել և կիրառվել են Ուրալի պետական բժշկական համալսարանի գիտնականների կողմից (<https://docs.google.com/forms/d/1E7NqejDOJWWa6GNlBpFzPfYmXw1GcYApUuBj8mO7o3k/viewform>):

Հետազոտությունն անց է կացվել մայրաքաղաքի՝ կամայական ընտրված 285 դեղատան աշխատակիցների շրջանում, չկրկնվող պատահական ընտրանքի սկզբունքով, 2020թ.-ի առաջին եռամսյակում:

Տեղեկատվության զանգվածի մաթեմատիկական մշակումն իրականացվել է ժամանակակից համակարգչային տեխնոլոգիաների կիրառմամբ: Հետազոտության նյութի ծավալը որոշվել է 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 (α), 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 դեղատների թիվը (ըստ ՀՀ ԱՆ (Առողջապահության նախարարություն) տրամադրած տվյալների՝ Երևանում դեղատների ընդհանուր քանակը 1096 է), 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 անցկացված նման հետազոտությունների արդյունքներ չեն գտնվել.

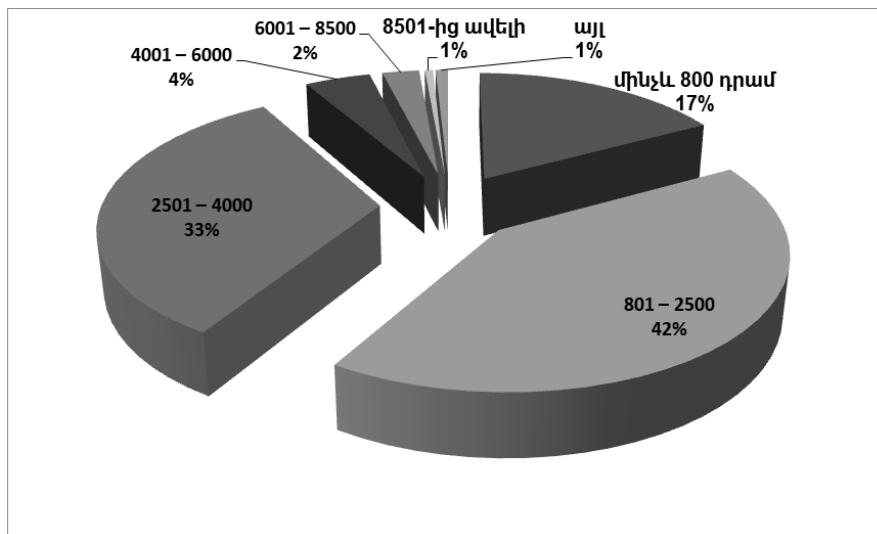
$$n = \frac{1096 \times 1,96^2 \times 0,5(1 - 0,5)}{0,05^2 \times 1096 + 1,96^2 \times 0,5(1 - 0,5)} = 285$$

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

Արդյունքները և քննարկումը

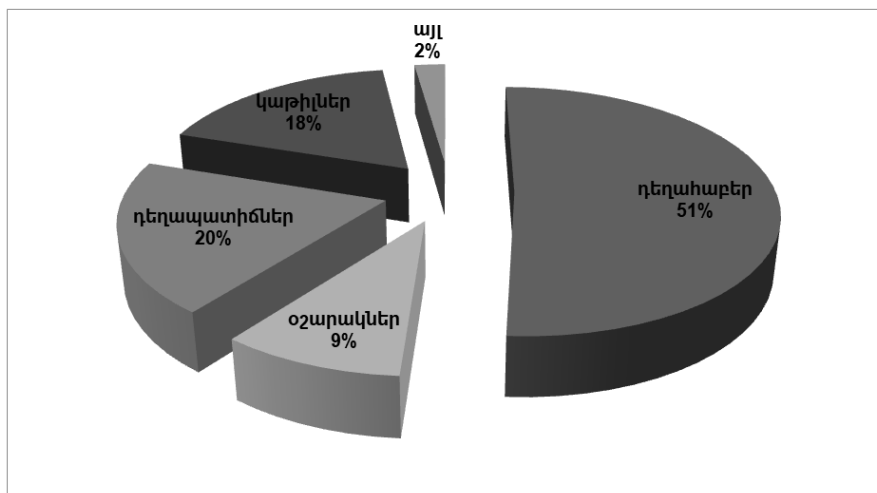
Հարցմանը մասնակցել են 285 դեղատան աշխատակիցներ, յուրաքանչյուր դեղատնից՝ 1 աշխատակից: Նրանցից 49%-ը դեղագործ էին, 34%-ը՝ դեղագետ մագիստրոս, իսկ 17%-ը՝ դեղագետ քակալավր:

Ըստ հետազոտության տվյալների՝ դեղատներից առավել շատ իրացվում են այն հակավիրուսային դեղերը, որոնց արժեքը տատանվում է 801-2500 դրամի սահմաններում (42%): Սպառողների 33%-ը նախընտրում է 2501-4000դր., իսկ 17%-ը՝ մինչև 800դր. արժողությամբ հակավիրուսային դեղերը (նկ.1):



Նկ.1. Հակավիրուսային դեղերի նախընտրելի գնային սեգմենտները

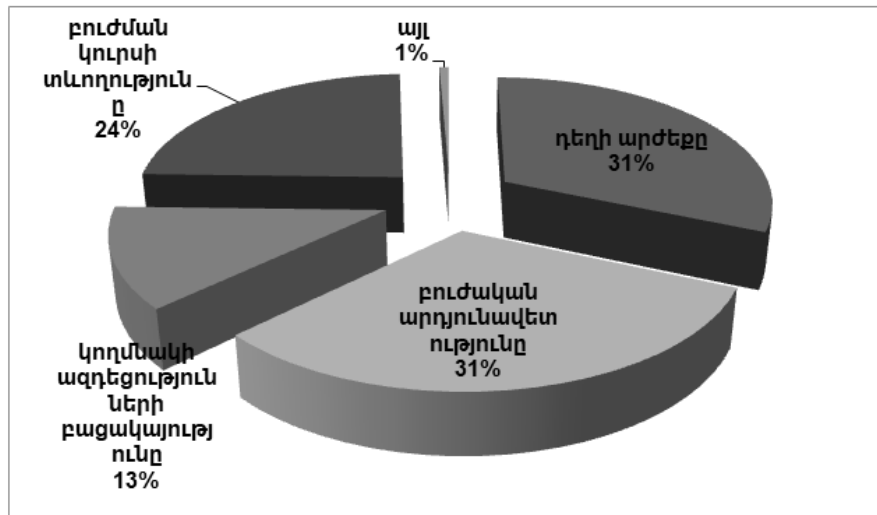
Հակավիրուսային դեղամիջոցներ ընտրելիս առավել պահանջված են դեղահաբերը (51%), դեղապատիճները (20%) և կաթիլները (18%), (նկ.2):



Նկ. 2. Հակավիրուսային դեղաձևերի նախընտրությունը

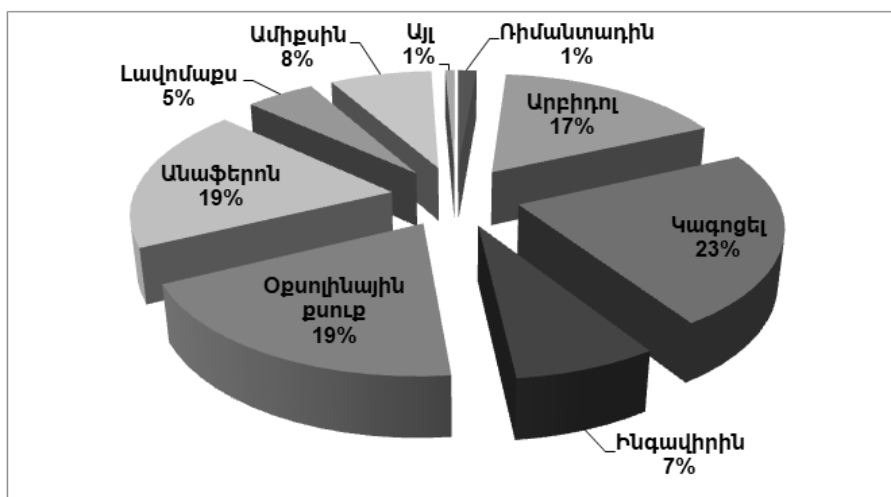
Հետաքրքիր էր իմանալ նաև, թե հակավիրուսային դեղեր ընտրելիս սպառողները դեղի որ հատկանիշներն են կարևորում: Պարզվեց, որ սպառողների 31%-ը հակավիրուսային դեղերն ընտրում են՝ հաշվի առնելով դեղի արժեքը, 31%-ը՝ բուժական արդյունավետությունը,

24%-ը՝ բուժման կուրսի տևողությունը, 13%-ը՝ կողմնակի ազդեցությունների բացակայությունը (նկ.3):



Նկ. 3. Հակավիրուսային դեղերի ընտրության չափանիշները

Հարցաթերթիկների տվյալների վերլուծության հիման վրա պարզ է դառնում, որ սպառողների 23%-ը հակավիրուսային դեղեր գնելիս նախընտրում է Կագոցելը, 19%-ը՝ Անաֆերոնը, 19%-ը՝ Օքսոլինային քսուքը, 17%-ը՝ Արբիդոլը, 7% -ը՝ Ինգավիրինը, 8%-ը՝ Ամիքսինը, և միայն 5%-ն է ընտրում Լավոմաքսը (նկ.4):



Նկ.4. Հակավիրուսային դեղերի իրացումը՝ ըստ անվանումների

Քննարկումը

ՀՀ դեղագործական շուկայում բացակայում են տեղական արտադրության հակավիրուսային դեղերը, իսկ ներմուծվող հակավիրուսային դեղերը սահմանափակ քանակությամբ են: Երբեմն, հատկապես համավարակի պայմաններում, նկատվում է տվյալ դեղերի առաջարկի պակասորդ, որն էլ վկայում է այն մասին, որ անհրաժեշտություն կա ուսումնասիրելու և ընդլայնելու հակավիրուսային դեղերի տեսականին: Դեղերի օպտիմալ տեսականու ձևավորման և մարքեթինգային պլանավորումը կազմակերպելու համար անհրաժեշտ է դեղագործական շուկայի մշտական ուսումնասիրություն՝ հաշվի առնելով տնտեսական, քաղաքական, գիտատեխնիկական, սոցիալական և այլ գործոններ:

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ ՀՀ-ի դեղագործական շուկայում հակավիրուսային դեղերից առաջատարը Կագոցելն է՝ գրանցելով իրացման ամենամեծ ծավալները: Տվյալ տեսականու ավելի մեծ քանակությամբ ներմուծումը կարող է լինել բավականին խոստումնալից մեծածախ դեղագործական կազմակերպությունների համար: Գրիպի և սուր շնչառական վիրուսային վարակների կանխարգելման և բուժման ազդեցության տեսակետից առավել խոստումնալից է նաև դեղորայքի դեղահաբ դեղաձևը: Հակավիրուսային դեղեր ընտրելիս սպառողները նախևառաջ կարևորում են դեղի արժեքը՝ նախընտրելով 801-2500դր. գնային սեգմենտը, քանի որ Հայաստանի Հանրապետությունում սպառողներն ունեն միջին և ցածր գնողունակություն [12]: Ըստ իրականացված հետազոտության՝ դեղի գինը տոկոսային հարաբերությամբ համարժեք է բուժական ազդեցությանը, ինչն էլ վկայում է դեղի իրացման ծավալի վրա գնի մեծ ազդեցության մասին: Համաձայն Ռուսաստանի Դաշնությունում (ՌԴ) կատարված հետազոտությունների՝ առաջատար հակավիրուսային դեղ է Ացիկլովիրը, որին հաջորդում է Ինգավիրինը: ՀՀ-ի և ՌԴ-ի հետազոտության տվյալները համընկնում են դեղաձևի ընտրության դեպքում, որտեղ սպառողները նույնպես նախընտրում են դեղահաբը [1,2]:

ՀՀ-ի հակավիրուսային դեղերի դեղագործական շուկայի ներկայիս վիճակը կարևոր փուլ է ցանկացած նոր դեղամիջոցի ներմուծման և, առավել ևս, արտադրության համար: Այս առումով կարևորվում է ներկայիս դեղագործական շուկայի հակավիրուսային միջոցների իրացման ծավալի, ինչպես նաև սպառողների հակավիրուսային դեղերի վերաբերյալ նախընտրությունների ուսումնասիրությունը, որի արդյունքները կարող են օգտակար լինել դեղագործական կազմակերպությունների համար:

Մեծածախ և մանրածախ դեղագործական կազմակերպություններին առաջարկվում է ընդլայնել հակավիրուսային դեղերի տեսականին՝ հաշվի առնելով սպառողների նախընտրությունները, ճշգրտել և վերանայել գնային քաղաքականությունը՝ այն առավել մատչելի և հասանելի դարձնելով սպառողի համար:

Ընդունված է 22.03.22

Анализ потребительских предпочтений при выборе противовирусных лекарств

М.Г.Бегларян, Л.Г. Назарян, А.Б. Барсегян

В современной медицине противовирусные препараты рекомендуются для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ. Группа противовирусных препаратов нуждается в расширении ассортимента с учетом эпидемической ситуации во всем мире. При выборе лекарств из желаемой фармакологической группы потребители кроме показаний обращают внимание также на безопасность, эффективность, цену, срок годности, побочные эффекты, противопоказания и т.д.

Цель работы – изучить и оценить некоторые факторы, влияющие на предпочтение противовирусных препаратов на фармацевтическом рынке Республики Армения.

Это описательное перекрестное социологическое исследование, проведенное в Ереване в течение 2020 года. Исследование проводилось среди 285 сотрудников аптек, выбранных случайным образом. Количество анкет было определено с помощью The Survey System Version 11.0. с учетом количества аптек. Данные, полученные в результате опросов, были зарегистрированы в статистическом пакете программ SPSS (версия 12.0).

Выявлено, что около 49% участников опроса закончили медицинский колледж (фармацевты), 34% имели степень магистра и 17% – степень бакалавра фармации. По данным исследования, цена наиболее продаваемых противовирусных препаратов колебалась в диапазоне 801-2500 драм (42%), а самой популярной лекарственной формой были таблетки (51%). Выбор потребителями противовирусных препаратов в равной степени основывался на цене и терапевтической эффективности препарата (31%), а наиболее предпочтительным противовирусным препаратом был Кагоцел (23%).

Исследование показало, что фармацевтические компании могут расширять ассортимент выпускаемых и импортируемых противовирусных лекарств в соответствии с предпочтениями потребителей, корректировать ценовую политику и делать эти препараты более доступными для потребителей.

Analysis of Consumer Preferences for Antiviral Drugs

M. H. Beglaryan, L. G. Nazaryan, A. B. Barseghyan

In modern medicine, antiviral drugs are recommended for the treatment and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. The group of antiviral drugs needs to be expanded taking into account the epidemic situation around the world. When choosing medicines from desirable pharmacological group, consumers not only pay attention to indications, but also drug safety, efficacy, price, expiration date, side effects, contraindications, etc.

The aim of the work is to study and evaluate some factors influencing the preference of antiviral drugs in the pharmaceutical market of the Republic of Armenia.

This is a descriptive cross sectional sociological research conducted in Yerevan during 2020. The study was carried out among 285 pharmacy employees selected randomly and involved to participate. Number of questionnaires was determined by The Survey System Version 11.0. taking into account the number of the drugstores. Data obtained as a result of surveys were registered in statistical SPSS software package (version 12.0).

It had been revealed that about 49% of the participants graduated from medical college (pharmacists), 34% had a master's degree and 17% had a bachelor's degree in pharmacy. According to the research data, the most sold antiviral drugs price fluctuates in the range of 801-2500 AMD (42%) and the most popular dosage form was tablet (51%). Consumers' choice of antiviral drugs was based equally on the price and therapeutic effectiveness of the drug (31%) and the most preferred antiviral drug was the Cagocel (23%).

The study showed that pharmaceutical companies could expand the range of manufactured and imported antiviral drugs in accordance with consumer preferences, adjust pricing policies and make these drugs more affordable to consumers.

Գրականություն

1. *Кремса А. А.* Маркетинговый анализ ассортимента противовирусных препаратов растительного и синтетического происхождения на региональном рынке / А. А. Кремса, М. С. Пушкарева. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2016. — № 12 (116). — С. 504-511. — URL: <https://moluch.ru/archive/116/31824/> (дата обращения: 10.06.2021).
2. *Сальникова А.Г., Балахонова Е.Г.* Некоторые аспекты маркетинговых исследований фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств. Фармация и фармакология. № 6 (13), 2015. DOI:10.19163/2307-9266-2015-3-6(13)-60-63.

3. *Busman A., Andersen M., Merrild C., Elverdam B.* Factors influencing GPs' choice between drugs in a therapeutic drug group. A qualitative study. *Scand J Prim Health Care.*, 2007, 25(4):208-213. doi:10.1080/02813430701652036.
4. *Ge S., He TT., Hu H.* Popularity and customer preferences for over-the-counter Chinese medicines perceived by community pharmacists in Shanghai and Guangzhou: a questionnaire survey study. *Chin Med.*, 2014, 9:22. Published 2014 Sep 13. doi:10.1186/1749-8546-9-22.
5. *Hongzhou Lu.* Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV), *BioScience Trends*, 2020, Volume 14, Issue 1, Pages 69-71, Released March 16, 2020, [Advance publication] Released January 28, 2020, Online ISSN 1881-7823, Print ISSN 1881-7815, <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>, https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01020/_article/-char/en
6. *Ibrahim IR., Ibrahim MI., Al-Haddad MS.* The influence of consumers' preferences and perceptions of oral solid dosage forms on their treatment. *Int J Clin Pharm.*, 2012 Oct, 34(5):728-32. doi: 10.1007/s11096-012-9667-6. Epub 2012 Jun 29. PMID: 22744843.
7. *Kohli E., Buller A.* Factors influencing consumer purchasing patterns of generic versus brand name over-the-counter drugs. *South Med J.* 2013 Feb;106(2):155-60. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3182804c58. PMID: 23380752.
8. *Vardanyan R. S., Hruby V. J.*, 36 - *Antiviral Drugs*, Editor(s): Vardanyan R.S., Hruby V.J., *Synthesis of Essential Drugs*, Elsevier, 2006, pp. 549-557, ISBN 9780444521668, <https://doi.org/10.1016/B978-044452166-8/50036-4>.
9. *Reza Ghanbari, Ali Teimoori, Anahita Sadeghi, Ashraf Mohamadkhani, Sama Rezasoltani, Ebrahim Asadi, Abolghasem Jouyban & Susan CJ Sumner.* Existing antiviral options against SARS-CoV-2 replication in COVID-19 patients. *FUTURE MICROBIOLOGY*. v. 15, NO. 18, 6 Jan 2021, <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0120>.
10. *Razonable RR.* Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. *Mayo Clin Proc.*, 2011, 86(10):1009-1026. doi:10.4065/mcp.2011.0309.
11. *Shamaila Kausar, Fahad Said Khan, Muhammad Ishaq Mujeeb Ur Rehman, Muhammad Akram, Muhammad Riaz, Ghulam Rasool, Abdul Hamid Khan4, Iqra Saleem5, Saba Shamim1 and Arif Malik.* A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, v. 35: 1–1.
12. The World Bank in Armenia. Country Context., Oct 12, 2021, Available from: <https://www.worldbank.org/en/country/armenia/overview#1>.
13. *Yin H. Jiang N., Shi W., Chi X., Li S., Chen J.-L., Wang S.* Development and Effects of Influenza Antiviral Drugs. *Molecules*, 2021, 26, 810. <https://doi.org/10.3390/molecules260408>.

Քթի միջնապատի ուղղումը մանկական տարիքում

Գ. Լ. Խանդանյան¹, Գ. Ի. Պետրոսյանց¹, Ա. Ջ. Շուքրյան¹,
Ս. Վ. Բալասանյան¹, Գ. Գ. Անանյան², Ա. Կ. Շուքրուրյան³

¹«Էրեբունի» բժշկական կենտրոն,
0087, Երևան, Տիտոգրադյան 14

²«Նաիրի» բժշկական կենտրոն,
0015, Երևան, Պարոնյան փ., 21

³«Աստղիկ» բժշկական կենտրոն,
0032, Երևան, Դ. Վարուժան, 28/1

Բանալի բառեր. մանկական սեպտոպլաստիկա, քթի միջնապատ, ադենոիդ
հյուսվածք, քթային դժվարաշնչություն

Նախաբան

Երեխաների քթի վիրահատությունը եղել է մանկական քիթ-կոկորդ-ականջաբանության և պլաստիկ վիրաբուժության մշտական քննարկման թեման: Սեպտոպլաստիկան կամ ռինոսեպտոպլաստիկան այն վիրահատական միջամտությունն է, որը մեծահասակների մոտ սովորաբար իրականացվում է՝ քթի փակվածությունը թեթևացնելու և քթային շնչառությունը բարելավելու նպատակով: Սակայն այդ վիրահատություններն ավելի քիչ են իրականացվում մանկահասակների շրջանում, որոշակի հակասությունների առկայության հետևանքով՝ դիմային շրջանի կենտրոնական հատվածի կամ քթի աճի վրա հնարավոր անբարենպաստ ազդեցության պատճառով [3]: Մանկական հասակում քթի միջնապատի և արտաքին քթի ձևախախտումները հաճախ առաջանում են դեմքի և քթոսկրերի կոտրվածքի պատճառով: Քթի միջնապատի ծովածության իրական դեպքերը մանկական հասակում հիմնականում մնում են չախտորոշված: Ըստ Գրեյի՝ հետազոտված 2380 երեխաների 58%-ի մոտ առկա է եղել քթի միջնապատի դեֆորմացիա [10]:

Մոնոգիգոտ երկվորյակների խմբում կատարված քթի միջնապատի մորֆոլոգիայի վերլուծության համաձայն՝ պարզվել է, որ առաջային հատվածի ձևախախտումներն ավելի տարածված են, քան հետին հատվածներինը (համապատասխանաբար՝ 74% և 21%), և ոչ մի

գուգադիպություն չի դիտվել: Առաջային հատվածի ձևախախտմանը նպաստող գործոններից են շրջակա միջավայրի ազդակները, մինչդեռ գենետիկ և էպիգենետիկ գործոնները հանգեցնում են հետին հատվածի ձևախախտումների [13]: Հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ եթե նմանատիպ ձևախախտումներն առաջացնում են քթային անցուղիների նեղացում և հանգեցնում բերանային շնչառության, ապա, անկախ տարիքից, ցուցված է քթի միջնապատի վիրաբուժական ուղղում: Այնուամենայնիվ, երկարատև ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ մանկահասակ հիվանդները սեպտոպլաստիկայից կամ ռինոսեպտոպլաստիկայից հետո ունենում են դիմային ոսկրերի աճին բնորոշ այնպիսի տվյալներ, որոնք հատուկ են նմանատիպ խանգարումներ չունեցող երեխաներին [2,6,8,14,15,17]:

Բազմաթիվ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ձևախախտված միջնապատի ուշացած վիրահատական ուղղումը կարող է առաջացնել ատամնաշարի և դիմային ոսկրերի աճի փոփոխություններ, իսկ քթային անցանելիության խանգարումը՝ հսկայական ազդեցություն ունենալ այլ օրգան-համակարգերի վրա, որոնք փոքրահասակ բուժառուների հոգեկան և սոմատիկ զարգացման մեջ մեծ դեր են խաղում [1,7]:

Այնուամենայնիվ մանկական հասակում սեպտոպլաստիկայի կամ ռինոսեպտոպլաստիկայի կատարման նպատակահարմարության վերաբերյալ կարծիքները հակասական են [9]:

Հետազոտության նպատակն է գնահատել մանկական հասակում կատարված սեպտոպլաստիկան հետագա տարիների ընթացքում, կնպաստի՞ արդյոք այն քթի միջնապատի կամ արտաքին քթի զարգացման ձևախախտմանը, ինչպես նաև արդյոք միայն ադենոտոմիան և կամ ստորին խեցիների փոքրացումը, առանց ծոված միջնապատն ուղղելու, բավարար են՝ քթային շնչառությունը վերականգնելու համար:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունը կատարվել է «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի քիթ-կոկորդ-ականջաբանության բաժանմունքում 2009-2016թթ.:

Հետազոտվել է 5-15 տարեկան 56 երեխա, որից 33-ը՝ տղա և 23-ը՝ աղջիկ:

Բոլոր հիվանդները գանգատվել են արտահայտված քթային դժվարաշնչությունից (ՔԴ), խոնկոցից (նշվել է ծնողի կողմից), երբեմն քնի ընթացքում առաջացող շնչառական կանգերից, աշխատունա-

կուրյան իջեցումից, ինչպես նաև երբեմն առաջացող գլխացավերից ու հոգնածության զգացումից:

Բոլոր հիվանդներին կատարվել է մանրակրկիտ քիթ-կոկորդ-ականջաբանական զննում, ուսումնասիրվել է նրանց քնի պատմությունը, ինչպես նաև կատարվել է վերին շնչառական ուղու ռինոֆիբրոսկոպիկ հետազոտություն:

Բոլոր հիվանդների ախտորոշումն իրականացվել է առաջնային ռինոսկոպիայի, ինչպես նաև քթի խոռոչի ներդիտակային հետազոտության միջոցով:

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են այն հիվանդները, որոնց մոտ առկա են եղել քթի միջնապատի ծովածություն (ՔՄԾ), ստորին խեցիների հիպերտրոֆիա (ՄԽՀ), ադենոիդ հյուսվածքի հիպերտրոֆիա (ԱՀՀ):

Հետազոտությունից բացառվել են այն հիվանդները, որոնք ունեցել են քթի կամ հարակից խոռոչների քրոնիկական հիվանդություններ, քմային նշիկների հիպերտրոֆիա II-III⁰, որը կարող էր քնած ժամանակ դժվարաշնչության պատճառ հանդիսանալ, կարծր կամ փափուկ քիմքի ու շրթունքի բնածին դեֆեկտ:

Հետազոտության մեջ ընդգրկված 56 հիվանդի մոտ ախտորոշվել է քթի միջնապատի ծովածություն (ՔՄԾ), սակայն, ըստ կատարված վիրահատական միջամտության, հետազոտվող հիվանդները բաժանվել են 2 խմբի:

Առաջին խմբում ընդգրկված 24 հիվանդի մոտ ՔԴ-ն պայմանավորված է եղել ՔՄԴ-ով, ԱՀՀ-ով և 5 երեխայի մոտ նաև ՄԽՀ-ով: Սակայն նրանց մոտ կատարվել են միայն ադենոտոմիա (ԱՏ) և ստորին խեցիների ռադիոհաճախային թերմոկոագուլացիա (ՄԽՌՀԹ):

Երկրորդ խմբում ընդգրկված 32 հիվանդի մոտ ՔԴ-ն պայմանավորված է եղել ՔՄԾ-ով, ԱՀՀ-ով և 11 երեխայի մոտ նաև ՄԽՀ-ով: Բոլոր հիվանդներին կատարվել են քթի միջնապատի ուղղում, ադենոտոմիա (ԱՏ) և անհրաժեշտության դեպքում ստորին խեցիների ռադիոհաճախային կրճատում (ՄԽՌՀԿ):

Քթային դժվարաշնչության աստիճանը գնահատելու համար կատարվել է առաջային ակտիվ ռինոմանոմետրիա (ԱԱՌ) «4Phase Rhino-Lab» սարքի միջոցով և չափվել միավոր ժամանակահատվածում քթային անցուղիներով անցնող օդի ծավալը:

Քթային անցուղիներով միավոր ժամանակահատվածում անցնող օդի ծավալը նորմայում կազմում է 500-800սմ³, իսկ դժվարաշնչության աստիճանը գնահատվում է քթային անցուղիներով անցնող օդի ծավալով (աղյուսակ 1), [16]:

*Աղյուսակ 1**Քթային դժվարաշնչության կլինիկական դասակարգումը*

Աստիճան	Ծանրության աստիճանը	Օդի հոսք 150Պա (սմ ³ /վ)
1	Նորմալ շնչառություն	> 500
2	Ցածր աստիճան	300 - 500
3	Միջին աստիճան	180 - 300
4	Ծանր աստիճան	60 - 180
5	Շատ ծանր աստիճան	< 60

Խոնփոցը, ըստ ձայնի բարձրության, գնահատվել է համապատասխան տեսողական գնահատման 0-4-բալանոց սանդղակի (աղյուսակ 2):

Աղյուսակ 2

Խոնփոցի գնահատման աստիճանն ըստ տեսողական գնահատման սանդղակի

0	Խոնփոց չկա
1	Թեթև աստիճանի խոնփոց, որի ձայնի բարձրությունը համապատասխանում է շնչառության ձայնին և չի անհանգստացնում կողակցին
2	Միջին աստիճանի խոնփոց, որի ձայնի բարձրությունը համապատասխանում է խոսակցական ձայնին և անհանգստացնում է կողակցին
3	Ծանր աստիճանի խոնփոց, որի ձայնի բարձրությունը բարձր է խոսակցականից և անհանգստացնում է շրջապատում եղած բոլոր մարդկանց
4	Շատ ծանր աստիճանի խոնփոց, երբ ձայնի բարձրության պատճառով կողակիցը փոխում է ննջասենյակը

Բոլոր վիրահատությունները կատարվել են ընդհանուր անզգայացմամբ:

Ստորին խեցիների փոքրացումն իրականացվել է Էլլմանի 4 MHz հաճախականության ռադիոհաճախային սարքավորման (Pelleve Surgitron Dual-Frequency S5 IEC) միջոցով: Ստորին խեցիների կրճատման համար օգտագործվել է երկբևեռանի էլեկտրոն:

Ստորին խեցիների ծավալի փոքրացման համար կատարվել է 1% լիդոկաինով ինֆիլտրացիա, այնուհետև առաջային, միջին և հետին

հատվածներում երկբևեռանի էլեկտրոդով կատարվել է ՄԽ-ի ենթալորձաթաղանթային կրճատում: Հոսանքի ուժը տատանվել է 3-5 Վտ-ի սահմաններում, իսկ յուրաքանչյուր միջամտության տևողությունը եղել է 5-10 վրկ.:

Միջնապատի ծովածության շտկման համար քառանկյունաձև աճառի առաջային եզրից՝ 0,5- 2 մմ հետ, կատարվում է կտրվածք: Միջնապատը ծածկող լորձաթաղանթը անվնաս շերտազատում է վերնաճառի և վերնոսկրի հետ միասին: Քթի հատակի լորձաթաղանթը չի շերտազատվում՝ նյարդաթելերի վնասումից խուսափելու նպատակով:

Այնուհետև միջնապատը վերադասավորվում է միջին գծով: Այդ նպատակով կատարվում են ուղղումներ, և ծոված հատվածների որոշակի մասեր հեռացվում են: Կտրվածքներն ու հեռացված հատվածները չպետք է կատարվեն աճման և հենարանային հատվածներում, հատկապես մաղոսկրի ուղղահայաց թերթիկի և խոփոսկրի հատվածներում: Միջնապատի աճառը չի կարելի անջատել մաղոսկրի ուղղահայաց թերթիկից, հատկապես հետին-վերին հատվածը, քանի որ այդ հատվածը կարևոր է քթի միջնապատի և քթամեջքի երկարության և բարձրության լիարժեք ձևավորման համար: Այնուամենայնիվ միջնապատի առաջային մասը չի հեռացվում:

Դեֆորմացված հատվածի աճառը խիստ անհրաժեշտության դեպքում հեռացնելուց հետո ուղղվում է և կրկին վերականգնվում իր տեղում՝ վերականգնելով հեռացված հատվածի հյուսվածքը և կանխարգելելով հետագայում հնարավոր թափածակման առաջացումը:

Քթային տամպոնները հեռացվել են վիրահատությունից 48-72 ժամ հետո, իսկ հետվիրահատական շրջանում հիվանդները 7-10 օր տևողությամբ ստացել են քթի անոթասեղմիչ կաթիլներ:

Արդյունքները և քննարկումը

Նախքան վիրահատությունը և վիրահատությունից 6-8 շաբաթ անց գնահատվել են հետազոտության մեջ ընդգրկված բոլոր երեխաների քթային շնչառությունը ԱԱՌ-ի միջոցով և խոնփոցի ձայնի բարձրությունը՝ ըստ տեսողական գնահատման 4-բալանոց սանդղակի: Այնուհետև բոլոր երեխաները 5-6 տարի գտնվել են հսկողության տակ՝ արտաքին քթի ձևախախտումները և քթային շնչառությունը գնահատելու նպատակով:

Առաջին խմբում ընդգրկված 24 հետազոտվողների տարիքը տատանվել է 5 - 12 տարեկանի միջակայքում, իսկ միջին տարիքը կազմել է 8.6 ± 0.48 տարեկան: Այս խմբից 14-ը եղել են տղա (58%), իսկ 10-ը՝

աղջիկ (42%): Հետազոտության մեջ ընդգրկված երեխաների մոտ ախտորոշվել են ՔՄԴ, ԱՀՀ, իսկ 5 երեխայի մոտ՝ ստորին խեցիների հիպերտրոֆիա: Բոլոր երեխաներին կատարվել է ադենոտոմիա, իսկ 5 երեխաների՝ նաև ստորին խեցիների ռադիոհաճախային կրճատում:

I խմբում ընդգրկված երեխաների քթային շնչառության ցուցանիշները վիրահատությունից առաջ և հետո

Քթային անցուղին	Վիրահատությունից առաջ (n=24)	Վիրահատությունից հետո (n=24)
Աջ	114,3±7,5 սմ ³	212,5±7,1 սմ ³
Ձախ	117,3±6,3 սմ ³	214,5±5,03 սմ ³
Ընդհանուր	231,6 ± 9,26 սմ ³	427,0±5,6 սմ ³

(P<0,05)

Քթային դժվարաշնչության ցուցանիշը 231,6 ± 9,26 սմ³-ից բարելավվել է մինչև 427,0±5,6 սմ³ (P<0,05), (նկար 1): Նախավիրահատական շրջանում ՔԾ-ն տատանվել է 152 սմ³ - 339 սմ³, իսկ վիրահատությունից հետո՝ 363 սմ³ - 468 սմ³:

Խոնփոցի ձայնի բարձրության ցուցանիշը 2,6±0,1-ից բարելավվել է մինչև 1,3±0,1 (P<0,05), (նկար 2), սակայն լիովին չի անցել:

Երկրորդ խմբում ընդգրկված 32 երեխաների տարիքը տատանվել է 7 - 13 տարեկանի միջակայքում, իսկ միջին տարիքը կազմել է 10,44±0,36 տարեկան: Այս խմբից 19-ը եղել են տղա (59,4%), իսկ 13-ը՝ աղջիկ (40,6%): Հետազոտության մեջ ընդգրկված երեխաների մոտ ախտորոշվել է ՔՄԴ, ԱՀՀ, իսկ 11 երեխայի մոտ՝ ստորին խեցիների հիպերտրոֆիա: Բոլոր երեխաներին կատարվել է քթի միջնապատի ուղղում, ադենոտոմիա, իսկ 11 երեխաների՝ նաև ստորին խեցիների ռադիոհաճախային թերմոնեոլկցիա:

II խմբում ընդգրկված երեխաների քթային շնչառության ցուցանիշները վիրահատությունից առաջ և հետո

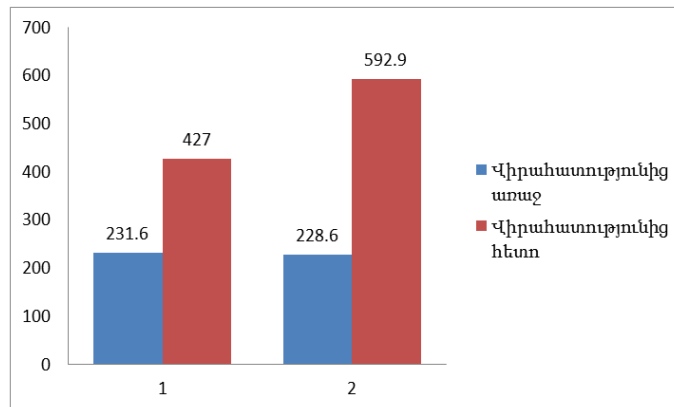
Քթային անցուղին	Վիրահատությունից առաջ (n=32)	Վիրահատությունից հետո (n=32)
Աջ	110,5±5,85 սմ ³	294,7±3,6 սմ ³
Ձախ	117,9±7,56 սմ ³	298,2±3,5 սմ ³
Ընդհանուր	228,6±7,29 սմ ³	592,9±5,29 սմ ³

(P<0,05)

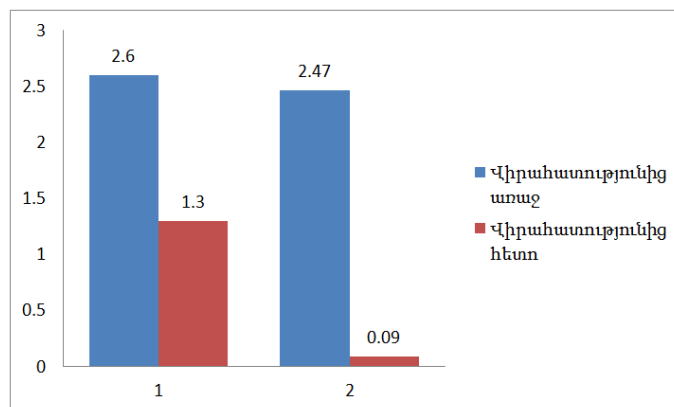
Քթային դժվարաշնչության ցուցանիշը $228,5 \pm 7,29$ սմ³-ից բարելավվել է մինչև $592,9 \pm 5,29$ սմ³ ($P < 0,05$), (նկար 1): Նախավիրահատական շրջանում ՔՇ-ն տատանվել է 152 սմ³ - 297 սմ³-ի, իսկ վիրահատությունից հետո՝ 523 սմ³ - 645 սմ³-ի սահմաններում:

Խոմփոցի ձայնի բարձրության ցուցանիշը $2,47 \pm 0,09$ -ից բարելավվել է մինչև $0,09 \pm 0,05$ ($P < 0,05$), (նկար 2): Միայն 2 երեխայի մոտ է մնացել թեթև աստիճանի խոմփոց:

Հետվիրահատական շրջանում 2-րդ խմբից 1 հիվանդի վիրահատությունից 4 տարի անց արձանագրվել է քթի միջնապատի ծովածություն:



Նկար 1. Քթային շնչառության գնահատումը վիրահատությունից առաջ և հետո I և II խմբերում



Նկար 2. Խոմփոցի ցուցանիշի գնահատումը վիրահատությունից առաջ և հետո I և II խմբերում

Մանկական հասակում արտաքին քթի կամ միջնապատի դեֆորմացիայի ժամանակ կատարվող վիրահատական միջամտությունը դեռևս վիճահարույց հարց է տարբեր հեղինակների կողմից [6,15]:

Սակայն բազմաթիվ հեղինակներ գտնում են, որ արտահայտված քթային դժվարաշնչությունը, որը հաստատվում է նաև օբյեկտիվ գնահատումից հետո՝ ռինոմանոմետրիայի օգնությամբ, ցուցում է վիրահատության համար [5,11], և նպատակահարմար է կատարել ինչպես քթի ֆունկցիոնալ, այնպես էլ էսթետիկ վիրահատություն՝ քթի անատոմիան վերականգնելու և դեմքի ոսկրերի հետագա ճիշտ զարգացումն ապահովելու համար [5,18]:

Հետազոտական խմբում ընդգրկված 56 (100%) հիվանդներն էլ ունեցել են ՔՄԴ: Նրանցից 16-ի (28,6%) մոտ արձանագրվել է ՄԽՀ: Բոլորի մոտ կատարվել է քթի միջնապատի ուղղում, և միայն 1,8% (1) հիվանդի մոտ է 4 տարի անց արձանագրվել ՔՄԴ:

Մեր հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ եթե երեխայի մոտ, բացի ադենոիդ հյուսվածքի հիպերտրոֆիայից, առկա է նաև արտահայտված ՔՄԴ, ապա միայն ադենոիդ հյուսվածքի հեռացումը բավարար չէ լիարժեք քթային շնչառության (ՔՇ) վերականգնման համար, ինչը գրանցվել է առաջին խմբում ընդգրկված հիվանդների մոտ:

Այդ իսկ պատճառով նրանց մոտ ՔՇ-ի ծավալը $231,6 \pm 9,26$ սմ³-ից լավացել է մինչև $427,0 \pm 5,6$ սմ³ ($P < 0,05$), իսկ խոնփոցի ցուցանիշը $2,6 \pm 0,1$ -ից բարելավվել է մինչև $1,3 \pm 0,1$ ($P < 0,05$):

16 հիվանդի մոտ այն նվազել է մինչև թեթև աստիճան, իսկ 8 հիվանդի մոտ՝ ծանր աստիճանից մինչև միջին աստիճան:

Մինչդեռ II խմբում ընդգրկված երեխաների մոտ ԱՏ-ի հետ միաժամանակ քթի միջնապատի վիրահատության շնորհիվ ՔՇ-ի ծավալը $228,5 \pm 7,29$ սմ³-ից բարձրացել է մինչև $592,9 \pm 5,29$ սմ³, իսկ խոնփոցի ցուցանիշը $2,47 \pm 0,09$ -ից բարելավվել է մինչև $0,09 \pm 0,05$ ($P < 0,05$), և միայն 2 երեխայի մոտ է մնացել թեթև աստիճանի խոնփոց:

Հետագա տարիների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ այդ երեխաների մոտ ՔՄ և/կամ դեմքի ոսկրերի հետագա ձևախախտումներ չեն արձանագրվել:

Բազմաթիվ հեղինակներ իրենց հետազոտության արդյունքներում նույնպես փաստել են, որ մանկական հասակում ՔՄ-ի ուղղումը նպաստում է ոչ միայն քթային շնչառության լավացմանը, այլև առաջացնում է հետագա բարդություններ [4,12]: Հետևաբար՝ ՔՄ-ի ծովաձուլության առկայության դեպքում այն պետք է կատարել մանկական տարիքում՝ պահպանելով տարիքային առանձնահատկությունների կանոնները:

Եզրակացություն

Քթի միջնապատի դեֆորմացիան, եթե այն առաջացնում է քթային անցուղիների արտահայտված փակվածություն, քթային դժվարաշնչություն և պատճառ դառնում բերանային շնչառության համար, անկախ տարիքից, անհրաժեշտ է վիրահատական եղանակով ուղղել:

Ադենոիդ հյուսվածքի հիպերտրոֆիայի և ՔՄԴ-ի միաժամանակ առկայության դեպքում ՔՇ-ի լիարժեք վերականգնման համար անհրաժեշտ է կատարել և՛ ԱՏ, և՛ քթի միջնապատի ուղղում, իսկ խեցիների հիպերտրոֆիայի դեպքում՝ նաև ՄԽՌՀԿ:

Մեր հետազոտությունները ցույց են տվել, որ մանկական տարիքում ՔՄԴ-ի ժամանակ նպատակահարմար է կատարել քթի միջնապատի ուղղում առանց համապատասխան հատվածների աճման գոտիների վնասման, քանի որ միայն միջնապատի ծովածությունն ուղղելու դեպքում կարող ենք ապահովել լիարժեք քթային շնչառություն և կանխարգելել դիմային ոսկրերի հետագա ձևախախտումները:

Այսպիսով, կարելի է եզրահանգել, որ մանկական տարիքում քթային դժվարաշնչություն առաջացնող ցանկացած պատճառ անհրաժեշտ է վերացնել դեղորայքային կամ վիրահատական եղանակով՝ կանխարգելելով հետագա բարդությունները:

Ընդունված է 16.05.22

Коррекция перегородки носа в детском возрасте

**Г. Л. Ханданян, Г. И. Петросянц, А. Дж. Шукрян, С. В. Баласанян,
Г. Г. Ананян, А. К. Шукурян**

Операции в полости носа являются наиболее обсуждаемой темой детских оториноларингологов и пластических хирургов.

Цель исследования. Влияние перенесенной в детском возрасте септопластики на дальнейшее развитие перегородки и (или) наружного носа.

Возможно ли рассматривать аденоидэктомию, а также аденоидэктомию в сочетании с уменьшением размеров нижних носовых раковин без исправления искривления носовой перегородки, как достаточный объем оперативного вмешательства для восстановления носового дыхания.

Было исследовано 56 пациентов в возрасте от 5 до 15 лет, 23 девочки и 33 мальчика с искривлением перегородки носа. Пациенты были разделены на две группы: первая – 24 пациента, у которых затруднение носового дыхания обусловлено искривлением перегородки носа, гипертрофией аденоидной ткани, а у 5 пациентов еще и гипертрофией нижних

носовых раковин. Этой группе была проведена аденоидэктомия и радиоволновая редукция нижних носовых раковин. Вторая группа – 32 пациента, у которых затруднение носового дыхания обусловлено искривлением перегородки носа, гипертрофией аденоидной ткани и у 11 пациентов еще и гипертрофией нижних носовых раковин. В этой группе объем оперативного лечения включал подслизистую резекцию перегородки носа, аденоидэктомию и радиоволновую редукцию нижних носовых раковин при необходимости.

У 24 исследуемых первой группы показатель затруднения носового дыхания с $231,6 \pm 9,26 \text{ см}^3$ улучшился до $427,0 \pm 5,6 \text{ см}^3$ ($P < 0,05$), а показатель высоты храпа улучшился с 2,6 до 1,3 ($P < 0,05$) однако полностью не прошел.

У пациентов второй группы показатель затруднения носового дыхания с $228,5 \pm 7,29 \text{ см}^3$ улучшился до $592,9 \pm 5,29 \text{ см}^3$ ($P < 0,05$), а показатель высоты храпа улучшился с 2,6 до 0,09 ($P < 0,05$).

Проведенное исследование позволило нам сделать вывод о том, что при затруднении носового дыхания в детском возрасте целесообразно проводить подслизистую резекцию перегородки носа, без повреждения зон роста, так как только при коррекции искривления перегородки носа возможно обеспечить полноценное носовое дыхание и предотвратить последующую деформацию костей лица. Таким образом, в детском возрасте необходимо консервативно или хирургически исключить любую причину, приводящую к затруднению носового дыхания, с целью профилактики возможных последующих осложнений.

Septoplasty in the Pediatric Age

**G. L. Khandanyan, G. I. Petrosyants, A. J. Shukryan, S. V. Balasanyan,
G. G. Ananyan, A. K. Shukuiryan**

Pediatric septoplasty has been one of the most controversial topics discussed among ENT and plastic surgeons. The aim of the study is to evaluate the outcome of septoplasty several years after performing it during the pediatric age, and if it contributes subsequently to the recurrent deformation of the nasal septum or the external nasal structure. The study also touches on the notion of whether adenoidectomy and/or inferior turbinate reduction without correcting the deviated nasal septum are enough to restore nasal breathing.

The study included 56 children aged 5-15 years. 33 were male and 23 were female. All the participating patients were diagnosed with deviated nasal septum, but were divided into 2 groups according to the surgical techniques performed.

The first group included 24 patients and their difficult nasal breathing was conditioned by deviated nasal septum, adenoid tissue hypertrophy with 5 of

the children also having inferior turbinate hypertrophy. However, they all underwent adenoidectomy and inferior turbinate radiofrequency reduction only.

The second group included 32 patients with difficult nasal breathing caused by deviated nasal septum, adenoid tissue hypertrophy with 11 children also having inferior turbinate hypertrophy. All the patients in this group underwent septoplasty, adenoidectomy and where indicated, inferior turbinate radiofrequency reduction.

All the 24 patients included in the first group exhibited improvement in nasal breathing index from $231,6 \pm 9,26 \text{ cm}^3$ up to $427,0 \pm 5,6 \text{ cm}^3$ ($P < 0,05$). As for the snoring loudness scale, there was improvement from $2,6 \pm 0,1$ to $1,3 \pm 0,1$ ($P < 0,05$), but without complete disappearance.

Patients included in the second group which totalled 32 in number saw improvement in nasal breathing index from $228,5 \pm 7,29 \text{ cm}^3$ to $592,9 \pm 5,29 \text{ cm}^3$ ($P < 0,05$) while snoring loudness scale improved from $2,47 \pm 0,09$ to $0,09 \pm 0,05$ ($P < 0,05$).

Our study results have shown us that for pediatric patients diagnosed with deviated nasal septum, it is advisable to perform septoplasty while preserving the corresponding anatomical growth zones, as it provides the patient adequate nasal breathing and prevents potential deformation of facial bone structure in the future. Thus, we can conclude that any cause of difficult nasal breathing in the pediatric age must be alleviated, be it conservatively or surgically, to avoid future complications.

References

1. Adil E., Goyal N., Fedok F. G. Corrective nasal surgery in the younger patient, JAMA Facial Plast Surg., 2014, 176–182.
2. Béjar I., Farkas L. G., Messner A. H., Crysdale W. S. Nasal growth after external septoplasty in children, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1996, 816–821.
3. Christophel J. J., Gross C. W. Pediatric septoplasty, Otolaryngol. Clin. North Am., 2009, 287–294.
4. Cingi C., Muluk N. B., Ulusoy S. et al. Septoplasty in children. Am J Rhinol Allergy, 2016, 30.
5. D'Ascanio L., Manzini M. Safe and rapid approach to the deviated nasal septum in children. Laryngoscope, 2009, 119.
6. D'Ascanio L., Lancione C., Pompa G. et al. Craniofacial growth in children with nasal septum deviation: a cephalometric comparative study, Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 2010, 1180–1183.
7. Dispenza F., Saraniti C., Sciandra D., Kulamarva G., Dispenza C. Management of naso-septal deformity in childhood: long-term results, Auris Nasus Larynx, 2009, 665–670.
8. El-Hakim H., Crysdale W. S., Abdollel M., Farkas L. G. A study of anthropometric measures before and after external septoplasty in children: a preliminary study, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2001, 1362–1366.
9. Gary CC. Pediatric nasal surgery: timing and technique. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg., 2017, 25:286-90.

10. *Gray LP.* The development and significance of septal and dental deformity from birth to eight years. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, 1983, 6, 265–77.
11. *Haberal Can I., Ceylan K., Bayiz U. I., Ali Olmez, Erdal Samim.* Acoustic Rhinometry in the Objective Evaluation of Childhood Septoplasties. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, 2005, 69, 445-8.
12. *Iunusov A. S., Bogomil'skiy M. R.* Efficiency and safety of rhinoseptoplasty in childhood. *Vestn Otorinolaringol.*, 2003, 23.
13. *Lawrence R.*, Septoplasty: A review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2012, 1078–1081.
14. *Ryan Bishop, Rishabh Sethia, David Allen, Charles A Elmaraghy.* Pediatric nasal septoplasty outcomes. *Transl Pediatr.*, 2021, 10(11): 2883-2887.
15. *Tasca I., Compadretti G. C.*, Nasal growth after pediatric septoplasty at long-term follow-up, *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 7–12.
16. *Vogt K., Jalowayski AA., Althaus W., Cao C., Han D., Hasse W., et al.* 4-Phase-Rhinomanometry (4PR)-basics and practice, 2010, 1-50.
17. *Walker P. J., Crysdale W. S., Farkas L. G.* External septorhinoplasty in children: outcome and effect on growth of septal excision and reimplantation, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1993, 984–989.
18. *Zielnik-Jurkiewicz B., Olszewska-Sosińska O.* The nasal septum deformities in children and adolescents from Warsaw, Poland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, 2006, 731-736.

UDC 616.441-006.6:616.16

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-139

Preoperatively Diagnosed Aberrant Right Subclavian Artery (ARSA) as a Predictive Anatomical Signal: Case Report in a Man with Advanced Papillary Thyroid Cancer

**A.M. Varzhapetyan^{1,3}, L.A. Varzhapetyan⁴, A.A. Chitchyan²,
D.I. Petrosyan^{1,3}**

¹*Yerevan State Medical University, Chair of General Surgery,
2 Koryun Street, 0025, Yerevan, Armenia*

²*Yerevan State Medical University, Chair of Pharmacology,
2 Koryun Street, 0025, Yerevan, Armenia*

³*Astghik Medical Center, Department of endocrine surgery,
28 Daniel Varuzhan Street, 0032, Yerevan, Armenia*

⁴*Yerevan State Medical University (student),
2 Koryun Street, 0025, Yerevan, Armenia*

Key words: inferior laryngeal nerve, non-recurrent laryngeal nerve, aberrant right subclavian artery, thyroidectomy.

Introduction

Intraoperative trauma of the inferior laryngeal nerve (ILN) is a severe complication in endocrine surgery. Knowledge of the normal anatomy and anatomical variants of the inferior laryngeal nerve (ILN) and careful tissue dissection reduce the risk of postoperative palsy of laryngeal muscles [3, 6].

The right inferior laryngeal nerve (ILN) traditionally has a recurrent course, after looping under the right subclavian artery, then travelling upwards, and supplying the muscles of the larynx. In 0.6-1.0% of cases, the nerve enters the larynx directly from the vagus nerve, without descending to the thoracic level. Embryologically, the non-recurrent laryngeal nerve (NRLN) is associated with the aberrant right subclavian artery (ARSA) [2, 3].

Case report

A 51-year-old male presented to the endocrine surgery department of our clinic in February 2020 with a complaint of cough and sternal pressure with swallowing that had given him discomfort for the last 3-4 years. The patient had no previous medical history. Esophagogastroduodenoscopy results did not reveal oesophageal pathologies. Neck ultrasound demonstrated a hypoechoic

well-defined right thyroid nodule with multiple microcalcifications and irregular margins. The examination also revealed lymphadenopathy of the central and right lateral compartments of the neck. The results of fine needle aspiration from thyroid lesions and neck lymph nodes showed features of papillary carcinoma. Thyroidectomy with central right lateral neck dissection was planned and performed. A preoperative chest CT scan revealed an aberrant right subclavian artery (ARSA) (Figs. 1 and 2), which was the last left branch of the aortic arch and passed from left to right behind the oesophagus, slightly constricting its lumen (Fig.3).

This fact changed the steps of thyroidectomy and neck dissection. During procedures on the right side, to avoid inferior laryngeal nerve (ILN) damage, we reached the vagus nerve first before dissecting the region between the carotid artery and trachea to open the junction point of the inferior laryngeal and vagus nerves. A non-recurrent laryngeal nerve (NRLN) was diagnosed; it started cranially at the cricothyroid joint, passed caudally under the sharp angle and had an extent of approximately 2,5 cm (Fig.4).

The left laryngeal nerve had a traditional recurrent course. The postoperative period was uneventful, and during laryngoscopy, no paresis of the vocal cords was found. The patient was discharged on the 4th day after the surgery. Conclusion of histological examination: papillary carcinoma of the thyroid gland with metastases in the central and right lateral neck compartments.

Discussion

The possibility of iatrogenic injury of the inferior laryngeal nerve (ILN) is of deep concern among surgeons and is involved in the treatment of thyroid diseases, as trauma of this nerve can become a reason for voice disorders and respiratory failure with a decrease in patient quality of life in the postoperative period. The possible presence of a non-recurrent inferior laryngeal nerve (NRILN) increases the risk of intraoperative injury. Comprehension of the stages and mechanisms of embryogenesis allows surgeons to foresee the possibility of the existence of a non-recurrent laryngeal nerve (NRLN). In the early stages of embryogenesis, the inferior laryngeal nerve (ILN) branches out from the vagus nerve, which develops from the sixth pair of the brachial arch. Normally, by the end of embryogenesis, only the 4th pair of the brachial arch is left, from which the right subclavian artery is formed. Ultimately, the right laryngeal nerve branches out from the vagus nerve, circumflexes the subclavian artery, is directed upwards and takes a recurrent course. Absorption disorder of the 4th right brachial arch gives rise to an aberrant right subclavian artery (ARSA). Consequently, this vessel fails to drag the inferior laryngeal nerve caudally when the heart descends, and the neck elongates during embryonic development. The aberrant subclavian artery acts as the leftmost branch and

passes the middle line of the body from left to right behind the oesophagus or the trachea. This fact often leads to swallowing disorders, which in 1794, Bayford described as dysphagia lusoria [4]. In our clinical case, the cause of mild dysphagia, most likely, was precisely the aberrant subclavian artery, as the complaint also remained in the postoperative period.

The right non-recurrent laryngeal nerve (NRLN) can branch out from the vagus nerve at any level in its cervical region. In 1998, Avisse and co-authors classified two types of non-recurrent laryngeal nerves (NRLNs). According to this classification, the following types of non-recurrent laryngeal nerves are distinguished: type I nerves, which branch out caudally and have a short passage; and type II nerves, which branch out from the vagus nerve lower, at the laryngo-tracheal junction level [1]. Later, Toniato modified this classification, and type II nerves were divided into IIA nerves, which passes along the inferior thyroid artery, and IIB nerves, which descend below the level of the inferior thyroid artery before passing cranially to enter the larynx [5]. In the case we are describing, the first nerve type was observed.

In our clinical case, an aberrant right subclavian artery (ARSA) was diagnosed before the surgery, and thus, we predicted the existence of a non-recurrent laryngeal nerve (NRLN). To avoid nerve injury, we changed the steps of surgery and primarily approached the carotid sheath, identifying the proximal section of the vagus nerve with the non-recurrent laryngeal nerve (NRLN). Subsequently, tissue dissection was performed under visual nerve control.

Conclusion

Thus, suspicion of the presence of a non-recurrent laryngeal nerve (NRLN) in the patient emerged in the preoperative period and significantly facilitated the performance of surgical intervention. Special intraoperative tactics should be applied in such cases to increase safety.

Accepted 12.05.22

Диагностированная aberrантная правая подключичная артерия как предикативный анатомический сигнал. Описание клинического случая у пациента с распространенным папиллярным раком щитовидной железы

А.М. Варжапетян, Л.А. Варжапетян, А.А. Читчян, Д.И. Петросян

Интраоперационная травма нижнего гортанного нерва (НГН) является одним из тяжелых осложнений в эндокринной хирургии. Несмотря на то, что в медицинской литературе данный нерв именуется как возвратный ларингеальный, в 0,6-1,0% случаев он может иметь невозвратный

ход. Эта редкая аномалия эмбриологически связана с аберрантной правой подключичной артерией. Нами описывается редкий клинический случай невозвратного гортанного нерва у мужчины с распространенным папиллярным раком щитовидной железы, где кроме тиреоидэктомии показана центральная шейная лимфодиссекция. Предоперационная компьютерная томография грудной клетки выявила аберрантную правую подключичную артерию, которая была последней левой ветвью дуги аорты и проходила слева направо позади пищевода. Этот факт дал повод заподозрить возможность невозвратного хода нижнего гортанного нерва, и мы изменили тактику при хирургическом вмешательстве при лимфодиссекции справа, чтобы избежать повреждения НГН. Сначала была достигнута точка соединения нижнего гортанного и блуждающего нервов. Только после этого, уже под визуальным контролем, была выполнена правосторонняя лимфодиссекция шеи. Данный случай показал, что прогнозируемый невозвратный гортанный нерв может повысить безопасность тиреоидэктомии и диссекции шеи.

**Նախավիրահատական ախտորոշված աջ ենթաանրակային
զարկերակի շեղումը որպես կանխատեսող անատոմիական
ազդանշան: Դեպքի գեկույց վահանաձև գեղձի պապիլյար
քաղցկեղով տղամարդու մոտ**

**Ա.Մ. Վարժապետյան, Լ.Ա. Վարժապետյան, Ա.Ա. Զիրջյան,
Դ.Բ. Պետրոսյան**

Ստորին կոկորդային նյարդի ներվիրահատական վնասումը էնդոկրին վիրաբուժության ծանր բարդություններից է: Չնայած բժշկական գրականության մեջ այս նյարդն անվանվում է հետադարձ կոկորդային նյարդ, 0,6-1,0% դեպքերում այն ունենում է ոչ հետադարձ ընթացք: Այս հազվագյուտ անոմալիան սաղմնաբանորեն կապված է աբերանտ աջ ենթաանրակային զարկերակի հետ: Ներկայացվող աշխատանքում մեր կողմից նկարագրվում է վահանաձև գեղձի պապիլյար քաղցկեղ ունեցող տղամարդու մոտ ոչ հետադարձ կոկորդային նյարդի հազվագյուտ կլինիկական դեպք, որտեղ, բացի թիրեոիդէկտոմիայից, ցուցված էր նաև պարանոցային լիմֆոդիսեկցիա: Կրճավանդակի նախավիրահատական կոնտրաստ համակարգչային շերտագրման ժամանակ հայտնաբերվեց աբերանտ աջ ենթաանրակային զարկերակը, որը աորտայի աղեղի վերջին ձախ ճյուղն էր և անցնում էր կերակրափողի հետևով՝ ձախից աջ: Այս փաստը հիմք դարձավ ենթադրելու, որ կոկորդային նյարդը կարող է ունենալ ոչ հետադարձ

ընթացք, որի արդյունքում փոխվեց վիրահատության ընթացքում աջից լիմֆոդիսեկցիայի տակտիկան՝ ստորին կոկորդային նյարդի վնասումից խուսափելու համար: Սկզբում հայտնաբերվեց թափառող և ստորին կոկորդային նյարդերի միացման կետը: Դրանից հետո միայն նյարդի ընթացքի վիզուալ հսկողության տակ կատարվել է աջակողմյան կենտրոնական լիմֆոդիսեկցիա: Տվյալ դեպքը ցույց տվեց, որ նախավիրահատական շրջանում ախտորոշված աբերանտ աջ ենթաանրակային զարկերակը հնարավորություն է տալիս կանխագուշակելու ոչ հետադարձ կոկորդային նյարդի առկայությունը և դրանով իսկ բարձրացնելու թիրեոիդեկտոմիայի և պարանոցային լիմֆոդիսեկցիայի անվտանգությունը:

References

1. Avisse C., Marcus C., Delattre JF., Marcus C., Cailliez-Tomasi JP., Palot JP., Ladam-Marcus V., Menanteau B., Flament JB. (1998) Right nonrecurrent inferior laryngeal nerve and arteria lusoria: the diagnostic and therapeutic implications of an anatomic anomaly. *Surg Radiol Anat* 20:227-232. <https://doi.org/10.1007/BF01628900>.
2. Coady MA., Adler F., Davila JJ., Gahtan V. (2000) Nonrecurrent laryngeal nerve during carotid artery surgery: case report and literature review. *J Vasc Surg* 32:192-196. <https://doi.org/10.1067/mva.2000.105680>.
3. Henry BM., Sanna S., Graves MJ., Vikse J., Sanna B., Tomaszewska IM., Tubbs RS., Walocha JA., Tomaszewski KA. (2017) The non-recurrent laryngeal nerve: a meta-analysis and clinical considerations. *PeerJ* 5:e3012. <https://doi.org/10.7717/peerj.3012>.
4. Randolph GW. (2016) The recurrent and superior laryngeal nerves. Springer, Boston.
5. Toniato A., Mazzarotto R., Piotto A., Bernante P., Pagetta C., Pelizzo MR. (2004) Identification of the nonrecurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: 20-year experience. *World J Surg* 28:659-661. <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7197-7>.
6. Watanabe A., Taniguchi M., Kimura Y., Ito S., Hosokawa M., Sasaki S. (2016) Efficient, effective, safe procedure to identify nonrecurrent inferior laryngeal nerve during thyroid surgery. *Head Neck* 38:573-577. <https://doi.org/10.1002/hed.23932>.

УДК 616-002.78

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-144

Результаты применения «Бальзама от подагры» при острых приступах микрокристаллического артрита (подагры)

Е.А.Меликян¹, А.К.Оганесян², К.А. Оганесян², Л.А.Оганесян²

¹ НИИ кардиологии им. Л.А. Оганесяна,

² ООО «А.К.Л.Оганесяны»

0014, Ереван, ул. Паруйра Севака, 5

Ключевые слова: болевой синдром, суставной синдром, микрокристаллический артрит, подагра, локальная терапия

Микрокристаллические артриты – метаболические заболевания, которые характеризуются отложениями кристаллов, уратов, в форме моноурата натрия или мочевой кислоты в суставах и мягких тканях периартикулярно, вследствие гиперурикемии, в связи с уменьшением ее выведения почками, что сопровождается выраженным болевым синдромом с признаками острого воспаления, приводящего к деструкции хряща, склерозирующим изменениям в органах [6, 9].

Клинически подагра проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов – тофусов. Поражение почек также является одним из основных клинических проявлений подагры наряду с артритом [1- 3, 7,8, 10-12].

Гиперурикемия выявляется у 4 -12 % населения, подагрой страдают в США и Европе 2 % жителей [5, 13]. В Армении – чаще, то есть имеется генетическая предрасположенность к нарушению пуринового обмена [14]. Высокий процент заболеваемости делает поиск новых средств лечения весьма актуальным.

Традиционно в таких случаях применяются нестероидные противовоспалительные средства как внутрь, так и местно, в виде кремов или гелей [3-5]. Тем не менее, требуются новые подходы, средства с минимальными побочными последствиями, каковым и является экологически чистый «Бальзам от подагры», на основе растительного сырья.

Настоящее исследование посвящено изучению возможной эффективности «Бальзама от подагры» при острых приступах подагры.

Актуальность. Нестерпимая боль, сопровождающая заболевания при острых приступах микрокристаллического артрита, резко снижает

качество жизни больного, приводит к временной потере трудоспособности, часто к инвалидности [3, 5]. Длительное применение сильнодействующих анальгетиков, нестероидных препаратов несет в себе риски повреждения желудочно-кишечного тракта и печени, что значительно сужает как сроки их назначения, так и, иногда, делает невозможным их применение, тем более, если боль носит локальный характер [5], поэтому, во избежание побочных эффектов системных препаратов, желательно назначение локальных лечебных средств [4].

Цель исследования – оценить возможную полезность и эффективность «Бальзама от подагры» при острых приступах подагры, с учетом также применяемого принятого медикаментозного лечения.

Материал и методы

В исследовании участвовали 40 пациентов, которые были разделены на 2 группы: I группа использовала «Бальзам от подагры», а II – плацебо. Из них 33 – мужчины и 7 – женщины в возрасте от 33 до 65 лет. При исследовании определяли также уровень в крови С-реактивного протеина, мочевой кислоты и СОЭ (скорость оседания эритроцитов). Тяжесть болевого синдрома оценивалась по визуальной аналоговой шкале боли (0 – отсутствие боли, 10 – нестерпимая боль).

Результаты и обсуждение

При сравнении исследуемой группы и группы контроля (плацебо) до и после лечения были получены следующие результаты (таблица).

Таблица

I группа, использующая «Бальзам от подагры»

Показатели	До	После
С-реактивный белок, г/л	21,6	18,4
Мочевая к-та, ммоль/л	9	7
СОЭ, мм/ч	24	22
Боль по визуальной шкале	7	2
Отечность, к-во больных	20	12

II группа, использующая плацебо

Показатели	До	После
С-реактивный белок, г/л	20	18,8
Мочевая к-та, ммоль/л	7	6
СОЭ, мм/ч	28	24
Боль по визуальной шкале	8	7
Отечность, к-во больных	20	18

Как видно из полученных результатов исследования, биохимические показатели не претерпели существенных изменений. В I группе, где использовался «Бальзам от подагры», выявлено статистически достоверное различие выраженности болевого синдрома до и после лечения (t-критерий Стьюдента = 0,01), что показывает высокую эффективность «Бальзама от подагры» при купировании болевого синдрома у пациентов с острым приступом микрокристаллического артрита (подагры) и что не наблюдалось во II группе с плацебо. Отмечалось также уменьшение отечности воспаленных суставов.

В I группе, где использовался «Бальзам от подагры», выявлено статистически достоверное различие отечности пораженных суставов до и после лечения (t-критерий Стьюдента = 0,01), что показывает статистически достоверную разницу до и после лечения и не наблюдалось во II группе с плацебо.

Исходя из объективных данных, полученных при изучении возможного благоприятного влияния натурального «Бальзама от подагры», при болевых и воспалительных проблемах во время острых приступов микрокристаллического артрита (подагры), он оказался весьма эффективным средством при болевом синдроме. Исходя из этого, можно заключить, что представленный «Бальзам от подагры», с учетом его безопасности, может быть с успехом применен в качестве полезного средства при лечении острых приступов микрокристаллического артрита (подагры).

Желательно проведение дополнительных исследований на большем объеме у больных рандомизировано.

Поступила 15.04.22

**«Բալզամ հոդատապի համար». օգտագործման արդյունքները
միկրոբյուրեղային արթրիտի սուր նոպաների ժամանակ
(հոդատապ)**

**Ե.Ա.Մելիքյան, Ա.Կ.Հովհաննիսյան, Կ.Ա. Հովհաննիսյան,
Լ.Ա. Հովհաննիսյան**

Ցավը, որն ուղեկցում է միկրոբյուրեղային արթրիտի սուր նոպաներին, կտրուկ նվազեցնում է հիվանդի կյանքի որակը, հաճախ հանգեցնում հաշմանդամության: Ցավազրկողների երկարատև օգտագործումը միշտ չէ, որ արդարացված է, հատկապես եթե ցավը տեղային է: Կատարվել է հետազոտություն՝ գնահատելու բալզամի հնարավոր օգտակարությունն ու արդյունավետությունը հոդատապի սուր ցավային նոպաների ժամանակ:

Results of the Use of "Balm for Gout" in Acute Attacks of Microcrystalline Arthritis (Gout)

E. A. Melikyan, A. K. Hovhannisyan, K. A. Hovhannisyan,
L. A. Hovhannisyan

The pain that accompanies acute attacks of microcrystalline arthritis dramatically reduces the patient's quality of life, often leading to disability. Prolonged use of powerful analgesics is not always justified, especially if the pain is local. Research has been done to evaluate the possible benefits and effectiveness of "Balm for Gout" in the case of gout pain attacks.

Литература

1. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г. Факторы риска подагры: половые различия. Научно-практ. ревматология, 2011, (6), с.28 - 31.
2. Елисеев М.С., Владимиров С.А. Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом. Научно-практ. ревматология, 2015, (4), с. 375 - 378.
3. Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). Научно-практ. ревматология, 2015, (6), с.581 - 585.
4. Ивашкин В. К., Султанов В.К. Болезни суставов. М., 2005.
5. Ревматология. Под ред. Е.Л.Насонова, 2010.
6. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры - научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практ. ревматология, 2004, (1), с. 5 - 7.
7. Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. Механизмы развития подагрического воспаления. Тер. архив, 2006, 78(6), с. 77 - 84.
8. Секреты ревматологии. Под ред. Стерлинга Дж. Уэста, 2021.
9. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А., Насонов Е.Л. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть II. Сравнение эффективности различных лекарственных форм. Научно-практ. ревматология, 2008, (5), с. 72 - 75.
10. Bardin T., S., Clerson P., et al. Prevalence of gout in the Adult Population of France. Arthritis Care Res. (Hoboken), 2016, (68): 261 – 266.
11. Current Rheumatology/Sestion V. Degenerative Joint Disease and Crystal-Indused Artritis Chapter 44.
12. Khanna D., Fitzgerald J. D., Khanna P. P. et al., 2012, American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res. (Hoboken), 2012, 64(10): 1431 – 1446.
13. Rosental A. K, Ryan L. M. Calciumpyrophosphate cristal deposition disease pseudogout and articular chondrocalcinosis. Arthritis and Allied condicions-15 ed./Ed:W/ Koopman L.W., 2005, p. 2373.
14. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recomendation for gout ectio. Part 2 Management. Ann. Rheumatic Dis., 2006, v. 10, p. 1312-1324.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

<i>Վլադիմիր Մ. Հարությունյան</i>	
Նանոմասնիկների օգտագործումը քաղցկեղով հիվանդների թերանոստիկայի և շնչառական վերլուծության համար	3
<i>Ավագինյան Ա.Ա., Կակտուրսկի Լ.Վ., Գոգիաշվիլի Լ.Ե., Երանոսյան Հ.Վ.</i>	
Տրիմետազոլին. սրտի և անոթների արդյունավետ պաշտպան	14
<i>Գրիգորյան Հ.Ա., Հակոբյան Լ.Ս., Քրմոյան Լ.Ս., Դանելյան Ս.Հ., Վադարշակյան Լ.Հ.</i>	
Թալասեմիաների ընդհանուր բնութագիրը	20
<i>Մինասյան Մ.Վ., Զախարյան Ա.Հ., Քրմոյան Լ.Ս., Գիժարյան Մ.Ս., Դանելյան Ս.Հ., Վադարշակյան Լ.Հ.</i>	
Լ-ասպարագինազ	31
<i>Համիրովա Ֆ.Ս., Բամախլով Ջ.Ս.</i>	
Բրոնխիալ խեցուկների զարգացման փուլերը և մորֆոֆունկցիոնալ բնութագրերը նախածննդյան օնտոգենեզում և մանուկների թոքերի ախտաբանության մեջ	38
<i>Քեշիշյան Ա.Ա., Թովչյան Ա.Պ., Խաչիկյան Խ.Ս.</i>	
Արտաքին և ներքին միջավայրային անբարենպաստ գործոնների (էքսպոզիցիան) դերը կորյակային հիվանդության ախտաձագման մեջ	47

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Հովսեփյան Լ.Ս., Ղազարյան Գ.Ս., Զանգինյան Հ.Վ., Պողոսյան Լ.Գ., Հակոբյան Շ.Բ.</i>	
Փորձարարական կենդանիների մոտ շաքարային դիաբետի զարգացման դեպքում օքսիդային գործընթացների ուսումնասիրություն	54
<i>Խաչվանդյան Դ.Գ., Ղազարյան Ա.Լ., Մելիքսեթյան Ա.Ա., Սարգսյան Վ.Է., Հարությունյան-Կոզակ Բ.Ա.</i>	
Ընկալման դաշտերի չափերի տարածական փոփոխությունները կատվի ուղեղի կեղևի էքստրաստրիար 21բ շրջանում	63
<i>Կարապետյան Ա.Գ., Դավթյան Ա.Ս., Պետրոսյան Շ.Հ., Գրիգորյան Վ.Ս.</i>	
Պիրիդին-2-կարբոքսալդեհիդ և նանոարծաթ «Արգիտոս» նյութերի համեմատական վերլուծությունը	75
<i>Կարապետյան Ա.Գ., Դավթյան Ա.Ս., Գրիգորյան Վ.Ս.</i>	
Պղնձե որոշ համալիրների ռադիոպաշտպանիչ հատկությունների ուսումնասիրություն	85
<i>Ղուկասյան Գ.Վ.</i>	
Արյան խմբերի դերը թունաբանության և թթվածնի ռեակտիվ տեսակների գեներացիայի ժամանակ	92
<i>Սարգսյան Լ.Ա., Պարոնյան Լ.Վ., Մելիք-Անդրեասյան Գ.Գ.</i>	
Համաճարակաբանական ռիսկերի գնահատումը ըստ առաջնակի արձանագրված բրուցելովի դեպքերի 2004-2019թթ. ժամանակահատվածում	101

<i>Աղամյան Ն.Հ.</i>	
Ներդրաթիվ ցավի կանխումը պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ դիպեպտիդով	109
<i>Բեգլարյան Մ.Հ., Նազարյան Լ.Գ., Բարսեղյան Ա.Բ.</i>	
Հակավիրուսային դեղերի նկատմամբ սպառողների նախընտրությունների վերլուծությունը	118

Կլինիկական բժշկություն

<i>Խանդանյան Գ. Լ., Պետրոսյան Գ. Բ., Շուրբյան Ա. Ջ., Բալասանյան Մ. Վ., Անանյան Գ. Գ., Շուրբյան Ա. Կ.</i>	
Քթի միջնապատի ուղղումը մանկական տարիքում	127
<i>Վարժապետյան Ա.Մ., Վարժապետյան Լ.Ա., Չիթյան Ա.Ա., Պետրոսյան Դ.Բ.</i>	
Նախավիրահատական ախտորոշված աջ ենթաանրակային զարկերակի շեղումը որպես կանխատեսող անատոմիական ազդանշան: Դեպքի զեկույց վահանաձև գեղձի պապիլյար քաղցկեղով տղամարդու մոտ	139
<i>Մելիքյան Ե.Ա., Հովհաննիսյան Ա.Կ., Հովհաննիսյան Կ.Ա., Հովհաննիսյան Լ.Ա.</i>	
«Բալզամ հողատապի համար». օգտագործման արդյունքները միկրոբյուրեղային արթրիտի սուր նոպաների ժամանակ (հողատապ)	144

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Владимир М. Арутюнян</i>	
Использование наночастиц в тераностике и дыхательном анализе онкологических больных	3
<i>Авагимян А.А., Кактурский Л.В., Гогиашивили Л.Е., Ераносян А.В.</i>	
Триметагидин: эффективный протектор сердца и сосудов	14
<i>Григорян Г.А., Акопян Л.С., Крмоян Л.М., Данелян С.О., Вагаршакаյн Л.А.</i>	
Диагностика и лечение талассемии	20
<i>Минасян М.В., Закарян А.Г., Крмоян Л.М., Гижларян М.С., Данелян С.О., Вагаршакаյн Л.А.</i>	
Լ-аспарагиназа	31
<i>Хамидова Ф. М., Исмаилов Ж. М.</i>	
Этапы развития и морфофункциональная характеристика бронхиальных желез в пренатальном онтогенезе и при патологии легких у детей	38
<i>Кешишян А.А., Топчян А.П., Хачикян Х.М.</i>	
Роль внешних и внутренних факторов окружающей среды (экспозом) в патогенезе угревой болезни	47

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Овсепян Л.М., Казарян Г.С., Зангинян А.В., Погосян Л.Г., [Акопян Ж. И.]</i>	
Изучение окислительных процессов при развитии сахарного диабета у экспериментальных животных	54
<i>Хачванкян Д.К., Казарян А.Л., Меликсетян А.А., Саркисян В.Е., [Арутюнян-Козак Б.А.]</i>	
Пространственные модуляции размеров рецептивных полей в экстрастриар-	

ной области 216 коры мозга кошки	63
<i>Карапетян А.Г., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г., Григорян В.С.</i> Сравнительный анализ веществ пиридин-2-карбоксальдегид и наносеребро «Аргитос»	75
<i>Карапетян А.Г., Даллакян А.М., Григорян В.С.</i> Изучение радиопротекторных свойств некоторых комплексов меди	85
<i>Лукасян Г.В.</i> Роль группы крови в токсикологии и генерации реактивных форм кислорода ..	92
<i>Саргсян Л.А., Паронян Л.В., Мелик-Андреасян Г.Г.</i> Оценка эпидемиологических рисков, по данным впервые зарегистрированных случаев бруцеллеза в 2004-2019 гг.	101
<i>Адамян Н.А.</i> Предотвращение нейропатической боли пироглутамилГАМК дипептидом	109
<i>Бегларян М.Г., Назарян Л.Г., Барсегян А.Б.</i> Анализ потребительских предпочтений при выборе противовирусных лекарств	118

Клиническая медицина

<i>Ханданян Г. Л., Петросянц Г. И., Шукрян А. Дж., Баласанян С. В., Ананян Г. Г., Шукурян А. К.</i> Коррекция перегородки носа в детском возрасте	127
<i>Варжапетян А.М., Варжапетян Л.А., Читчан А.А., Петросян Д.И.</i> Диагностированная аберрантная правая подключичная артерия как предиктивный анатомический сигнал. Описание клинического случая у пациента с распространенным папиллярным раком щитовидной железы	139
<i>Меликян Е.А., Оганесян А.К., Оганесян К.А., Оганесян Л.А.</i> Результаты применения «Бальзама от подагры» при острых приступах микрокристаллического артрита (подагры)	144

CONTENTS

Reviews

<i>Vladimir M. Aroutiounian</i> Use of Nanoparticles in Theranostics and Breath Analysis of Patients with Cancer ...	3
<i>Avagimyan A.A., Kakturskiy L.V., Gogiashvili L.E., Eranosyan H.V.</i> Trimeatazidine: Effective Protector of Heart and Vessels	14
<i>Grigoryan H.A., Hakobyan L.S., Krmoyan L.M., Danelyan S.H., Vagharshakyan L.H.</i> Diagnosis and Treatment of Thalassemia	20
<i>Minasyan M.V., Zakharyan A.H., Krmoyan L.M., Gizhlaryan M.S., Danelyan S.H., Vagharshakyan L.H.</i> L-Asparaginase	31
<i>Khamidova F.M., Ismailov J.M.</i> The Development and Morphofunctional Characteristics of Bronchial Glands in Prenatal Ontogenesis and Pediatric Lung Pathology	38
<i>Keshishyan A.A., Topchyan A.P., Khachikyan Kh.M.</i> Role of the External and Internal Environmental Factors (exposome) in the Pathogenesis of Acne Vulgaris	47

Experimental and Preventive Medicine

<i>Hovsepyan L.M., Ghazaryan G.S., Zanginyan H.V., Poghosyan L.G., Akopian J. I.</i>	
Study of Oxidative Processes with the Development of Diabetes Mellitus in Experimental Animals	57
<i>Khachvankian D.K., Ghazarian A.L., Meliksetian A.A., Sargisian V.E., Harutiunian-Kozak B.A.</i>	
Spatial Modulations of Receptive Field Sizes in Extrastriate Area 21b of the Cat Brain Cortex	63
<i>Karapetyan A.G., Dallakyan A.M., Petrosyan Zh.H., Grigoryan V.S.</i>	
Comparative Analysis of Substances: Pyridine-2-carboxaldehyde and Nanosilver «Argitos»	75
<i>Karapetyan A.G., Dallakyan A.M., Grigoryan V.S.</i>	
Studying the Radioprotector Properties of Some Copper Complexes	85
<i>Ghukasyan G.V.</i>	
Blood Groups in Toxinology and Reactive Oxygen Species Generation	92
<i>Sargsyan L.A., Paronyan L.V., Melik-Andreasyan G.G.</i>	
Epidemiological Risks Assessment Based on the First Registered Cases of Brucellosis Between the Years 2004 – 2019	101
<i>Adamyanyan N.H.</i>	
Prevention of Neuropathic Pain by PyroglutamylGABA Dipeptide	109
<i>Beglaryan M.H., Nazaryan L.G., Barseghyan A.B.</i>	
Analysis of Consumer Preferences for Antiviral Drugs	118

Clinical Medicine

<i>Khandanyan G. L., Petrosyants G. I., Shukryan A. J., Balasanyan S. V., Ananyan G. G., Shukuiryan A. K.</i>	
Septoplasty in the Pediatric age	127
<i>Varzhapetyan A.M., Varzhapetyan L.A., Chitchyan A.A., Petrosyan D.I.</i>	
Preoperatively Diagnosed Aberrant Right Subclavian Artery (ARSA) as a Predictive Anatomical Signal: Case Report in a Man with Advanced Papillary Thyroid Cancer ..	139
<i>Melikian E.A., Hovhannisyan A.K., Hovhannisyan K.A., Hovhannisyan L.A.</i>	
Results of the use of "Balm for gout" in Acute Attacks of Microcrystalline Arthritis (gout)	144

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

Изд. заказ N 1168
Сдано в производство 03.06.2022г.
Формат 70x100¹/₁₆. 9,5 печ. лист
Тираж 150
Цена договорная

0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24г. Тел.: 560831,
E-mail: veraparyanxoreni@mail.ru, www.flib.sci.am
Типография НАН РА