

ISSN 0514-7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

Т. LXII, № 4

ЕРЕВАН, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

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

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

т. LXII, № 4



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

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ. Ա. Աբրահամյան, Կ. Գ. Ադամյան, Ա. Վ. Ազնաուրյան, Յու. Թ. Ալեքսանյան, Մ. Բ. Աղաջանով, Հ. Մ. Գալստյան, 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. Խուդավերդյան, Ռ. Ս. Միրզոյան (Ռուսաստան), Ա. Չոբանյան (ԱՄՆ), Մ. Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան), Շ. Ա. Կավարկիլաձե (Ռուսաստան), Ռ. Գ. Օգանով (Ռուսաստան)

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

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян, А.В. Азнаурян, В.П. Акопян, Ю.Т.Алексян, А.М. Галстян, Е.Гарабедян (Франция), А.М.Гржибовский (Россия/Казахстан), А.Дарзи (Великобритания), А.М.Казарян (Норвегия), Л.М. Мкртчян, А.А. Мурадян, М.З. Нариманян, О.В. Саруханян, Г.Н.Тамамян, З.А. Тер-Аветикян

Редакционный совет: В.П. Айвазян, Ш.А. Варданян, Р.С. Мирзоян (Россия), 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. Mkrтчian, A.A. Muradyan, M.Z. Narimanyan, H.V. Sarukhanian, G.N.Tamamyan, Z. A. Ter-Avetikyan

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

The Prevalence of Temporomandibular Disorder and Bruxism During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Survey in Mizoram

Angela Parmawii¹, Anna Vardanyan¹, Armine Chopikyan²

¹*Department of Prosthodontics, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi*

²*Faculty of Public Health and Healthcare Organization Department,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi,
2 Koryun St., Yerevan 0025*

Key words: TMD, COVID-19, sleep bruxism, awake bruxism, orofacial pain, stress, survey questionnaire, statistical analysis.

Introduction

Temporomandibular joints (TMJ) are complex joints, which can acquire dental and non-dental related pain in the maxillofacial region known as temporomandibular disorders (TMD). TMD is a group of conditions that cause pain and dysfunction of the masticatory muscles, the temporomandibular joints (TMJs), and associated structures [18]. Their characteristics include regional pain, limited jaw movements, and acoustic sounds from TMJs during motion. TMD was previously attributed solely to alterations in dental occlusion that affected maxilla-mandibular position and function. Even though it has a complex etiology, there are multiple factors contributing to the development of symptoms such as comorbidity factors, including biological, behavioural, environmental, and cognitive factors, often the actual causative factor may be unclear in many instances [9, 15, 22, 25]. One of the symptoms of TMD which is strain on the jaw is one of the main causative of bruxism. Bruxism is an involuntary habitual grinding of the teeth, it is defined as: “A movement disorder of the masticatory system characterized by teeth-grinding and clenching during sleep as well as wakefulness” [30]. This parafunction has two manifestations, i.e. sleep bruxism (SB) and awake bruxism (AB). SB is defined as the activity of masticatory muscles during sleep, which may be rhythmic (phasic) or non-rhythmic (tonic), and is not a movement disorder or a sleep disorder in otherwise healthy individuals. AB is the activity of the masticatory muscles occurring during wakefulness, which is characterised by sustained or repetitive contact between the teeth or/and stiffening or thrusting of the mandible and is not a movement disorder in otherwise healthy individuals [26]. SB and AB can act as a potential risk factors for several negative consequences

of health such as masticatory muscle pain, oral mucosa damage, mechanical tooth wear, and failures of prosthodontic constructions [13, 27, 32].

TMD and bruxism are correlated with subconscious determinants. According to existing evidence, parafunction, i.e. the impaired or altered functions of the TMJ such as excessive teeth clenching and grinding, are possible risk factors for TMD [7]. Trauma in the head and neck region, malocclusions along with genetics, joint hyperlaxity, and joint hypermobility could act as risk cofactors [7]. Hormones also play an essential role. The signs and symptoms of TMD are four times more among women than men [17]. TMD can have an impact on many aspects of a personal health and well-being which go well beyond the face and jaw [12]. The role of psychological risk factors, including depression and stress, in the physical symptoms of TMD are widely acknowledged [1, 27]. Bruxism acts as an inherent risk factor for infrequent adversarial wellness outcomes, such as masticatory muscle soreness, oral mucosa injury, mechanical tooth damage, and breakdown of prosthodontics format [4]. It is associated with some medical disorders such as Parkinson's disease, torus mandibularis, oromandibular dystonia, Rett syndrome, Down syndrome, trauma and atypical facial pain [20].

Psychological factors (emotional stress), genetics and occlusal interference are risk factors for bruxism. In Italy, the prevalence of SB is estimated at 16% among young adults and 38% among adults. In comparison, the prevalence of AB in the general population is estimated at 22-30% where both forms of bruxism affect men and women equally [19].

The COVID-19 pandemic has caused various psychological effects including tension, fear, and despair, depression, among others [19]. Research demonstrates that TMD indications and predictions after the pandemic are suspected to ensue related to post-traumatic stress disorder [10]. The incidence of oral disorder increased in cases of elevated anxiety. People with unusual anxiety levels were more prone to having a more significant repetition of oral behaviour. Additional pain intensified the corporal body consciousness and gave way to hyper diligence [24]. The prevalence of TMD is about 1.5 times higher in women than men. The most significant risk of the onset of TMD is between the ages of 18-44 years of age [18,29]. Studies among COVID-19 patients indicate adverse effects on subjects' psycho-emotional status, leading to the intensification of TMD and Bruxism symptoms. This increased the orofacial pain among the patients [4]. There is a higher prevalence of TMD symptoms, anxiety and depression among the participants, which is associated with gender and anxiety symptoms. The oral behaviour and TMD symptoms, anxiety symptoms, and depression positively correlate. The studies show that social isolation due to the COVID-19 pandemic has impacted the prevalence of TMD symptoms [10]. A number of people examined in dental clinics were diagnosed with attrition, which is one of the side effects of bruxism, as well as several reports of symptoms that indicated TMD. A study conducted in India, where

one-third of the respondents showed significant psychological impact due to the COVID-19 incidence, showed a higher effect on younger people.

Moreover, the psychological impact among women was higher than that among men [28]. In Mizoram, studies among adolescents within the age range of 15-18 years showed that females have higher stress levels than males [21]. These, among other studies, show a correlation between TMD and bruxism and the high-stress levels during the COVID-19 pandemic, especially among young female individuals. This review examines and evaluates the effect of the COVID-19 pandemic on the prevalence of temporomandibular disorder and bruxism symptoms.

Material and Methods

The study was a cross-sectional one using questionnaires to examine the significance of TMD problems and bruxism among those who met the inclusion criteria for respondents aged 18 years and older from the state of Mizoram, India. To collect data using Google Forms, we used an online survey questionnaire distributed over the Internet (in English and Mizo) via WhatsApp, email, and social media.

A series of questions with demographic and general information, concerns regarding coronavirus, questions commonly used to evaluate TMD Screening [2, 14, 21]. Bruxism screening and Stress screening [5, 8], which is utilized to explore the diagnosis appropriately and assists in determining the cause and related information was used. A consent form along with the following data was collected.

This research uses the positivism paradigm research philosophy to determine the causes and effects of bruxism and TMD disorder especially during COVID-19. It primarily focuses on the impact of bruxism and TMD disorder during COVID-19 in Mizoram, and the influence of gender on these effects. The study uses the quantitative method for data collection and analysis and along with this, the explanatory method is used. The reliability and validity of the research have been ensured. The quantitative approach is used to identify what male and female think and know about the bruxism and TMD during the COVID-19 outbreak. The questionnaire was developed to assess the opinion and understanding of bruxism and TMD.

Results and Discussion

Table 1 below shows the number of males and females affected by the different stress-related dental disorders. The percentage of females affected by these disorders is higher than that of males in all categories.

Table 1

Males and females affected by the different stress-related dental disorders

Dental disorders		Gender			
		Male		Female	
		Count	Column N %	Count	Column N %
Sleep Bruxism Category	No	152	42,3%	267	42,0%
	Yes	207	57,7%	369	58,0%
Awake Bruxism Category	No	326	90,8%	563	88,5%
	Yes	33	9,2%	73	11,5%
TMD Category	NO TMD*	177	49,3%	196	30,8%
	Mild TMD*	130	36,2%	319	50,2%
	Moderate TMD	41	11,4%	101	15,9%
	Severe TMD	11	3,1%	20	3,1%
PSS Category	Low*	88	24,5%	102	16,0%
	Moderate	244	68,0%	450	70,8%
	High*	27	7,5%	84	13,2%

*p<0,05

The table below (table 2) shows the different age groups affected by the various stress-related dental disorders. The population between 18-35 years is overall affected more by awake bruxism, moderate TMD with moderate number of stress than other age groups. The difference is significant for moderate (* p₁₂<0,05).

Table 2

Different ages affected by the stress-related dental disorders

Dental disorders		Age					
		18-35 years		36-55 years		56 and higher	
		Count	Column N %	Count	Column N %	Count	Column N %
Sleep Bruxism Category	No	336	42,7%	79	41,4%	3	18,8%
	Yes	450	57,3%	112	58,6%	13	81,2%
Awake Bruxism Category	No	698	88,8%	174	91,1%	15	93,8%
	Yes	88	11,2%	17	8,9%	1	6,2%
TMD Category	NO TMD	280	35,6%	83	43,5%	9	56,2%
	Mild TMD	352	44,8%	92	48,2%	4	25,0%
	Moderate TMD*	125	15,9%	15	7,9%	2	12,5%
	Severe TMD	29	3,7%	1	0,5%	1	6,2%
PSS Category	Low* **	115	14,6%	69	36,1%	6	37,5%
	Moderate*	570	72,5%	113	59,2%	10	62,5%
	High*	101	12,8%	9	4,7%	0	0,0%

* p₁₂<0,05 , ** p₁₃<0,05

Table 3 compares the PSS totals against COVID-19 Vaccination. The totals are lower for vaccinated individuals than non-vaccinated individuals and those who are against vaccination.

Table 3

TMD and PSS totals against COVID-19 vaccination

Dental disorders	COVID-19 vaccine					
	1st / 2nd dose taken		Not yet vaccinated		Against vaccination	
	Mean	Standard error of mean	Mean	Standard error of mean	Mean	Standard error of mean
TMD total points	25,64	0,61	28,16	2,76	33,08	6,11
PSS total	18,86	0,21	19,65	0,92	18,38	1,58

The results in table 1 show a higher number of females affected by TMD and bruxism overall than males. For instance, only 9,2% of males reported awake bruxism compared to 11,5% of females. 36,2% of males reported mild TMD compared to 50,2% of females. For moderate TMD, the number of females was also higher at 15,9% than the number of males at 11,4%. Both males and females scored at 3,1% for severe TMD (see table 1). The perceived stress score (PSS) for males was statistically significant and higher at 24.5% than for females at 16%. However, females reported a higher PSS score for moderate and high stress. The increased stress score was statistically significant ($p_{12} < 0,05$) at 13,2% for females compared to 7,5% for males. There are studies that match these results. One such study showed a higher frequency of women than men as reporting awake bruxism among the Dutch adult population. Women reported 6,4% while men scored 3,2% for awake bruxism. This difference was statistically significant at ($p = 0,05$) [31]. A study by Bueno et al., 2018 showed that women had a higher prevalence and twice as high a risk of developing TMD than men [6].

The age group of 18-35 years was most affected compared to other ages. Table 2 shows statistically significant results for the high frequency of moderate TMD reported by the 18-35 years group than other age groups at ($p < 0,05$). This younger age group also shows a high prevalence of awake bruxism. The 18-35 age groups had the lowest low perceived stress scores frequency. However, this group's PSS score for moderate and high stress is higher than the rest of the age groups, and this result is statistically significant at $P_{12} < 0,05$. Two studies showed a higher incidence of TMD and bruxism symptoms, respectively, among younger than older people [3, 11].

This survey was carried out during the COVID-19 pandemic. The pandemic has caused concern over the mental health status of people worldwide. Reports of increased mental illness symptoms are linked to the

Coronavirus outbreak. The emergence of COVID-19 has exacerbated anxiety, symptoms of psychosis, anxiety, trauma, suicidal thoughts, and panic attacks, depression, and post-traumatic stress among other effects in populations globally. An analysis reported the prevalences of stress, anxiety, and depression due to the pandemic in the general population as 29, 6; 31,9 and 33,7% respectively [23]. Mental health professionals hypothesise that COVID-19 has had a significant impact on global mental health. For instance, the Indian Psychiatric Society survey showed an increase in mental health conditions by twenty per cent as a result of the outbreak of COVID-19 in India [16].

Results show that 57,8% of the respondents reported distress due to changes in daily activity caused by COVID-19. The above tables show the prevalence of low, moderate, and high-stress levels among the survey respondents. From the data analysis, 184, 683 and 110 individuals were affected by stress during the COVID-19 pandemic. The specific frequency of individuals reporting stress parameters related to dental disorders is also recorded. 57,1% of the respondents reported parameters for sleep bruxism, and 10,5% for awake bruxism. The comparison of TMD frequency and perceived stress scores with COVID-19 vaccination was made. The PSS points are lower for vaccinated respondents but score high for unvaccinated individuals. These results exhibit a relationship between COVID-19 and stress, which contributes to the dental disorders discussed (TMD and bruxism). Similar to the studies mentioned above, there is a link between the outbreak of the pandemic and an increase in mental or stress-related disorders.

Conclusion

From the data above, many respondents experienced distress due to the lifestyle changes that COVID-19 has brought on. This stress brings about many negative consequences. It resulted in an altered state of psycho-emotional changes which affects the population's mental health status. Stress-related oral disorders like bruxism and TMD increase when the population is experiencing high amounts of stress. Therefore, it is possible that the pandemic intensifies the prevalence of TMD and Bruxism in this population. However, this population is not aware of the specific oral diseases discussed: TMD and Bruxism. Therefore, the study used typical symptoms of the disease to carry out the survey and data analysis, such as tooth grinding, jaw pain, clenching, and the presence of a clicking sound. A significant limitation is that there is no documentation regarding TMD and Bruxism within the surveyed population. The population of Mizoram is also not well educated on these disorders. One recommendation would be to create awareness on TMD and bruxism to better understand the impact of these dental diseases and access to treatment.

Accepted 28.09.22

Распространенность дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и бруксизма во время пандемии COVID-19. Опрос в Мизораме

Анжела Пармави, Анна Варданян, Армине Чопикян

Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и бруксизм – состояния, которые снижают качество здоровья полости рта, вызывают боль и нарушение функции ВНЧС и связанных с ними областей.

Бруксизм – непроизвольная привычка, характеризующаяся сдавливанием и стираемостью зубов. Со вспышкой COVID-19 наблюдается высокая распространенность расстройств, связанных со стрессом. Дисфункция ВНЧС и бруксизм связаны с психологическими симптомами, включая стресс, тревоги и депрессии в качестве факторов риска.

Это исследование было направлено на изучение вопроса, влияет ли стресс, спровоцированный пандемией COVID-19, на увеличение распространенности бруксизма и дисфункцию ВНЧС. В нем рассматриваются связь между COVID-19 и психическим здоровьем, связь между стрессом и бруксизмом и дисфункцией ВНЧС.

Данные были собраны методом опроса с помощью вопросника, распространенного через Google Sheets. Нами были разработаны анкеты для респондентов в возрасте 18 лет и старше в штате Мизорам в Индии. Все вопросы в анкете были основаны на разнице степени бруксизма и дисфункции во время COVID-19 между мужчинами и женщинами различных возрастных групп. Статистический анализ проводился с помощью пакета SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA 16, 0). Различия в пропорциях сравнивали с тестом Хи-квадрат или точным тестом Фишера. Модуль t равен 2 (CL = 95%, $p < 0,05$).

Распространенность дисфункции ВНЧС и бруксизма может быть связана со стрессом, который увеличился из-за вспышки COVID-19. Женщины в возрасте 18-35 лет и молодежь в целом более подвержены стрессу. Для подтверждения этих результатов следует провести дополнительные корреляционные исследования.

Քունք-ստործնոտային հոդի հիվանդությունների և բրուքսիզմի տարածվածությունը COVID-19 համաճարակի ժամանակ: Խաչաձև հարցում Միզորամում

Անժելա Պարմավի, Աննա Վարդանյան, Արմինե Չոփիկյան

Քունք-ստործնոտային հոդերի դիսֆունկցիան և բրուքսիզմը այն հիվանդություններն են, որոնք նվազեցնում են բերանի խոռոչի առողջական վիճակը՝ առաջացնելով ցավ և ֆունկցիայի խանգարումներ քունք-ստործնոտային հոդերի և դրանց հարակից տարածքներում:

Բրուքսիզմը ատամների սեղմումով և մաշվածությամբ բնութագրվող սովորույթ է: COVID-19-ի բռնկման հետ մեկտեղ գրանցվել է սթրեսի հետ

կապված տարատեսակ խանգարումների բարձր տարածվածություն: ՔՄՕՀ-ի դիսֆունկցիան և բրուքսիզմը կապված են հոգեբանական ախտանիշների հետ, ներառյալ սթրեսը, անհանգստությունը և դեպրեսիան՝ որպես ռիսկի գործոններ:

Այս ուսումնասիրության նպատակն է հետազոտել, թե արդյո՞ք COVID-19 համաճարակի հետևանքով առաջացած սթրեսը մեծացնում է ինչպես բրուքսիզմի, այնպես էլ ՔՄՕՀ-ի դիսֆունկցիայի տարածվածությունը: Այն ուսումնասիրում է COVID-19-ի և հոգեկան առողջության փոխհարաբերությունները, ինչպես նաև սթրեսի և բրուքսիզմի ու ՔՄՕՀ-ի դիսֆունկցիայի միջև կապը:

Տվյալները հավաքագրվել են հարցման եղանակով՝ օգտագործելով Google Sheets-ի միջոցով բաշխված հարցաթերթիկներ: Մենք մշակել ենք հարցաթերթիկները Հնդկաստանի Միգրամ նահանգում 18 և բարձր տարիքի հարցվողների համար: Հարցաթերթիկի բոլոր հարցերը հիմնված են եղել տարբեր տարիքային խմբերի տղամարդկանց և կանանց միջև COVID-19-ի ընթացքում բրուքսիզմի և դիսֆունկցիայի աստիճանի տարբերության վրա: Վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., ԱՄՆ 16, 0) վիճակագրական փաթեթի միջոցով: Համամասնությունների տարբերությունները համեմատվել են Chi-square թեստի կամ Fisher-ի ճշգրիտ թեստի հետ: Մոդուլ t -ն հավասար է 2-ի ($CL = 95\%$, $p < 0,05$):

ՔՄՕՀ-ի դիսֆունկցիայի և բրուքսիզմի տարածվածությունը կարող է կապված լինել սթրեսի հետ, որն աճել է COVID-19-ի բռնկման պատճառով: Սթրեսի գործոններին ավելի հակված են երիտասարդները և 18-35 տարեկան կանայք:

Այս արդյունքները հաստատելու համար պետք է իրականացվեն լրացուցիչ, այն է՝ հարաբերակցության ուսումնասիրություններ:

References

1. AU Y, KB T, EK C, HH T. Depression and somatization in patients with temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent.* 2002, 88(5):479-484. doi:10.1067/MPR.2002.129375.
2. Akalu T.Y., Gelaye K.A., Bishaw M.A. et al. Depression, anxiety, and stress symptoms and its associated factors among residents of gondar town during the early stage of covid-19 pandemic. *Risk Manag Healthc Policy*, 2021, 14:1073-1083. doi:10.2147/RMHP. S296796.
3. Ali Abdullah B., Yassin Hamed G., in Mosul City Part B. Bruxism in Mosul City Part 2. *Int J Dent Sci Res.*, 2020, 8(3):83-86. doi:10.12691/IJDSR-8-3-6.
4. Alona E-P, Ilana E. One year into the COVID-19 pandemic – temporomandibular disorders and bruxism: What we have learned and what we can do to improve our manner of treatment. *Dent Med Probl.*, 2021, 58(2):0-0. doi:10.17219/dmp/132896.
5. Asquini G., Bianchi A.E., Borromeo G., Locatelli M., Falla D. The impact of Covid-19-related distress on general health, oral behaviour, psychosocial features, disability and pain intensity in a cohort of Italian patients with temporomandibular disorders. *PLoS One.*, 2021, 16(2):e0245999. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0245999.

6. Bueno CH., Pereira DD., Pattussi MP., Grossi PK., Grossi ML. Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil.*, 2018, 45(9):720-729. doi:10.1111/JOOR.12661.
7. Chisnoiu AM., Picos AM., Popa S. et al. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review. *Clujul Med.*, 2015, 88(4):473. doi:10.15386/CJMED-485.
8. D B-G, TC C, AS de O, V M-P. Anamnestic index severity and signs and symptoms of TMD. *Cranio.*, 2006, 24(2):112-118. doi:10.1179/CRN.2006.018.
9. De Rossi SS, Greenberg MS, Liu F, Steinkeler A. Temporomandibular disorders: evaluation and management. *Med Clin North Am.*, 2014, 98(6):1353-1384. doi:10.1016/j.mcna.2014.08.009.
10. De Medeiros RA., Vieira DL., Da Silva EVF, De Rezende LVML, Dos Santos RW., Tabata LF. Prevalence of symptoms of temporomandibular disorders, oral behaviors, anxiety, and depression in dentistry students during the period of social isolation due to COVID-19. *J Appl Oral Sci.*, 2020, 28:1-8. doi:10.1590/1678-7757-2020-0445.
11. De Mello VVC, Barbosa AC da S, Morais MPL de A, Gomes SGF, Vasconcelos MMVB, Caldas Júnior A de F. Temporomandibular disorders in a sample population of the Brazilian northeast. *Braz Dent J.*, 2014, 25(5):442-446. doi:10.1590/0103-6440201302250.
12. Definitions and Scope: What Are TMDs? - Temporomandibular Disorders - NCBI Bookshelf. Accessed June 21, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557995/>
13. Emodi Perlman A., Lobbezoo F., Zar A., Friedman Rubin P., van Selms MKA, Winocur E. Self-Reported bruxism and associated factors in Israeli adolescents. *J Oral Rehabil.*, 2016, 43(6):443-450. doi:https://doi.org/10.1111/joor.12391.
14. Fernandes G., Franco AL., Siqueira JTT, Gonçalves DAG, Camparis CM. Sleep bruxism increases the risk for painful temporomandibular disorder, depression and non-specific physical symptoms. *J Oral Rehabil.*, 2012, 39(7):538-544. doi:10.1111/j.1365-2842.2012.02308.x.
15. Kothari SF., Baad-Hansen L., Svensson P. Psychosocial Profiles of Temporomandibular Disorder Pain Patients: Proposal of a New Approach to Present Complex Data. *J oral facial pain headache.*, 2017, 31(3):199-209. doi:10.11607/ofph.1666.
16. Kumar A., Nayar KR. COVID 19 and its mental health consequences. <https://doi.org/10.1080/0963823720201757052>. Published online 2020:1-2. doi:10.1080/09638237.2020.1757052
17. L F, JT C, CH T. The protective role of testosterone in the development of temporomandibular joint pain. *J pain.*, 2007, 8(5):437-442. doi:10.1016/J.JPAIN.2006.12.007.
18. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: Implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med.*, 1997, 8(3):291-305. doi:10.1177/10454411970080030401.
19. Manfredini D., Colonna A., Bracci A., Lobbezoo F. Bruxism: a summary of current knowledge on aetiology, assessment and management. *Oral Surg.*, 2020, 13(4):358-370. doi:10.1111/ors.12454.
20. Murali R. V., Rangarajan P., Mounissamy A. Bruxism: Conceptual discussion and review. *J Pharm Bioallied Sci.*, 2015, 7(Suppl 1):S265-S270. doi:10.4103/0975-7406.155948.
21. Ralte R., Lalrochami C. Senhri Journal of Multidisciplinary Studies Stress, Self-Esteem and Peer Pressure among Mizo Adolescents. *Senhri J Multidiscip Stud.* 4(2):22-31. doi:10.36110/sjms., 2019, 04.02.003.
22. Rener-Sitar K., John MT., Pusalavidyasagar SS., Bandyopadhyay D., Schiffman EL. Sleep quality in temporomandibular disorder cases. *Sleep Med.*, 2016, 25:105-112. doi:10.1016/j.sleep.2016.06.031.
23. Salari N., Hosseini-Far A., Jalali R., et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Global Health.*, 2020, 16(1):1-11. doi:10.1186/S12992-020-00589-W/TABLES/2.

-
24. *Silva ETC da, Silva AF da, Lourenço AHA, et al.* A relação dos sintomas de bruxismo e disfunção temporomandibular e a ansiedade ocasionada pela pandemia da COVID-19: uma revisão de literatura. *Res Soc Dev.*, 2021, 10(2):e6110212609. doi:10.33448/rsd-v10i2.12609
 25. *Slade GD., Ohrbach R., Greenspan JD., et al.* Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. *J Dent Res.* 2016, 95(10):1084-1092. doi:10.1177/0022034516653743.
 26. *Smardz J., Martynowicz H., Wojakowska A., Michalek-Zrabkowska M., Mazur G., Wieckiewicz M.* Correlation between Sleep Bruxism, Stress, and Depression—A Polysomnographic Study. *J Clin Med.*, 2019, 8(9):1344. doi:10.3390/jcm8091344.
 27. *Van Selms MKA, Visscher CM., Naeije M., Lobbezoo F.* Bruxism and associated factors among Dutch adolescents. *Community Dent Oral Epidemiol.*, 2013, 41(4):353-363. doi:https://doi.org/10.1111/cdoe.12017.
 28. *Varshney M., Parel JT., Raizada N., Sarin SK.* Initial psychological impact of COVID-19 and its correlates in Indian Community: An online (FEEL-COVID) survey. *PLoS One*, 2020, 15(5). doi:10.1371/journal.pone.0233874.
 29. *Von Korff M., Resche L Le., Dworkin SF.* First onset of common pain symptoms: a prospective study of depression as a risk factor. *Pain.*, 1993, 55(2):251-258. doi:10.1016/0304-3959(93)90154-H.
 30. *Wassell R., Naru A., Steele J., Nohl F.* Applied occlusion. :194, 2015.
 31. *Wetselaar P., Vermaire EJH, Lobbezoo F., Schuller AA.* The prevalence of awake bruxism and sleep bruxism in the Dutch adult population. *J Oral Rehabil.*, 2019, 46(7):617. doi:10.1111/JOOR.12787
 32. *Winocur E., Messer T., Eli I et al.* Awake and Sleep Bruxism Among Israeli Adolescents. *Front Neurol.*, 2019, 10:443.
 33. *Yap AUJ, Tan KBC, Chua EK, Tan HH.* Depression and somatization in patients with temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent.*, 2002, 88(5):479-484. doi:10.1067/MPR.2002.129375.

ՀՏԴ 616-006

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.4-13

**Գլիոբլաստոմա: Էթիոլոգիան, դասակարգումը,
կլինիկական պատկերը, ախտորոշումը, պրոգնոստիկ
գործոնները, բուժումը**

Մ. Կ. Առուստամյան

*<<ԻՐԱ Մեդիքլ Գրուպ>> ՓԲԸ,
0052, Երևան, Ֆանարջյան փ., 29*

Բանալի բառեր. ԿՆՀ, գլիոբլաստոմա, ճառագայթային բուժում, քիմիաթերապիա

Ընդհանուր բնութագիր, էթիոլոգիան

Գլիոբլաստոմաները կազմում են կենտրոնական նյարդային համակարգի (ԿՆՀ) չարորակ նորագոյացությունների մոտավոր կեսը [22] և ԿՆՀ բոլոր ուռուցքների (չարորակ և բարորակ) 14.5%-ը [22], ինչպես նաև բոլոր բարձր աստիճանի չարորակության գլիոմաների 75%-ը: Գլիոբլաստոմաների առաջացման ռիսկի գործոնների մեջ միակ հստակ ապացուցված դերն ունի նախկինում գլուխ-պարանոցի շրջանում ստացած իոնիզացնող ճառագայթումը: Ատոպիկ հիվանդությունները՝ ալերգիաները, էկզեմաները, ասթման, նույնպես ռիսկի գործոններ են գլխուղեղի ուռուցքների համար: Որոշ հազվադեպ գենետիկ համախտանիշներ, ինչպիսիք են՝ Լի-Ֆրաուսենի համախտանիշը, Լինչի համախտանիշը, նույնպես ասոցացվում են գլիոբլաստոմաների հետ: Ամեն դեպքում այս հայտնի գործոններով պայմանավորված հիվանդացությունը կազմում է շատ փոքր տոկոս: Շրջակա միջավայրի այլ գործոնների՝ էլեկտրամագնիսական, ռադիոհաճախական ճառագայթման, բջջային հեռախոսների և գլխուղեղի վնասվածքների դերը համոզիչ չէ:

Դասակարգումը

Ըստ 2021թ. Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) դասակարգման, որը հիմնված է IDH գենի մուտացիայի վրա, ուռուցքները, որոնք նախկինում կոչվում էին գլիոբլաս-

տումա, ներկայումս դասակարգվում են որպես 2 առանձին ախտորոշումներ՝ գլիոբլաստոմա, IDH-wildtype, ԱՀԿ Grade IV և աստրոցիտոմա, IDH-mutant, ԱՀԿ Grade IV: IDH-mutant գլիոբլաստոմա ձևակերպումը համարվում է հնացած: Հյուսվածաբանորեն երկու տեսակն էլ բնութագրվում են որպես բարձր աստիճանի չարորակության աստրոցիտիկ ուռուցքներ, որոնք պարունակում են միկրովասկուլյար պրոլիֆերացիայի և/կամ նեկրոզի գոնաներ: Գլիոբլաստոմաները կարող են լինել առաջնային և երկրորդային (վերափոխված ցածր աստիճանի չարորակության գլիոմաներից): Երկրորդային գլիոբլաստոմաները հիմնականում հանդիպում են երիտասարդ հիվանդների մոտ և ունեն համեմատաբար ավելի բարենպաստ պրոգնոզ: Երկրորդային գլիոբլաստոմաներում հիմնականում հանդիպում են IDH1 գենի մուտացիա և հաճախ p53 մուտացիաներ:

Կլինիկական պատկերը և ախտորոշումը

Գլիոբլաստոմաներով հիվանդները սովորաբար ունենում են ենթասուր նյարդաբանական ախտանիշներ, որոնք զարգանում են մի քանի օրվա կամ շաբաթվա ընթացքում և տարբերվում են՝ կախված գլխուղեղում ուռուցքի տեղակայումից ու չափերից: Ամենաշատ հանդիպող ախտանիշներն են՝ գլխացավ (50-60%), ցնցումներ (20-50%), օջախային նյարդաբանական ախտանիշներ (10-40%), (հիշողության կորուստ, շարժողական խանգարումներ, տեսողական ախտանիշներ, խոսքի խանգարում, կոգնիտիվ խանգարումներ): Չափերով մեծ ուռուցքները կարող են առաջացնել զգալի այտուց, ծավալային ազդեցություն և ներզանգային ճնշման բարձրացում:

Ուռուցքի պատկերման համար անհրաժեշտ է կատարել մագնիսառեզոնանսային շերտագրություն (ՄՌՇ) կոնտրաստավորումով (անհնարինության պարագայում համակարգչային շերտագրություն (ՀՇ) կոնտրաստավորումով): ՄՌՇ T1 ռեժիմի պատկերների վրա բարձր աստիճանի չարորակության գլիոմաները հիպոինտենսիվ են և հետերոգեն ուժեղանում են կոնտրաստավորումից հետո: Գլիոբլաստոմաները սովորաբար ունեն եզրային ինտենսիվ կոնտրաստավորման պատկեր՝ կենտրոնական լուսավորումով, ինչը վկայում է նեկրոզի մասին: T1 ռեժիմով պատկերների վրա ուժեղացող ուռուցքը կարելի է տարբերել հիպոինտենսիվ այտուցից:

Հյուսվածաբանական ախտորոշումը կասկածվող բարձր աստիճանի չարորակության գլիոմաների պարագայում ունի կարևոր նշանակություն: Հյուսվածաբանական նյութի ստացումը կատարվում է վիրահատական մասնահատման ժամանակ կամ բիոպսիայի միջոցով:

Միայն բիոպսիա կատարվում է այն իրավիճակներում, երբ ուռուցքը ենթակա չէ մասնահատման, հնարավոր չէ հեռացնել ուռուցքային հյուսվածքի զգալի ծավալ, կամ հիվանդի ընդհանուր վիճակը հնարավորություն չի տալիս իրականացնելու վիրաբուժական միջամտություն:

Պրոգնոստիկ գործոնները

Չնայած գլիոբլաստոմաների բուժման մեջ կիրառվող նորագույն մեթոդներին՝ այս հիվանդների միջին ապրելիությունն ախտորոշման հաստատումից հետո շուրջ 1 տարի է: Որոշ բարենպաստ դեպքերում այն կարող է լինել փոքր-ինչ ավել, բայց ամեն դեպքում հիվանդների մեծ մասի ապրելիությունը կազմում է 2 տարուց քիչ: Ընտրված հիվանդների մոտ այն միջինում կազմում է 14 ամիս: Հիվանդի նախաբուժական ընդհանուր վիճակը և ուռուցքի որոշ առանձնահատկություններ՝ հիվանդի տարիքը, ուռուցքի հյուսվածաբանական բնութագրերը, հիվանդի վիճակը Կառնոֆսկու գնահատման սանդղակով (KPS) արդյունքի լավագույն պրոգնոստիկ գործոններն են: Մասնահատման ծավալը, նյարդաբանական ախտանիշների տևողությունը, ինչպես նաև բուժման նկատմամբ ռադիոգրաֆիկ պատասխանը նույնպես ունեն իրենց պրոգնոստիկ դերը:

Curan -ը և համահեղինակները [8] կատարել են RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 3 կլինիկական հետազոտությունների (RTOG 74-01, RTOG 79-18, RTOG 83-02), [9] մեջ ընդգրկված չարորակ գլիոմաներով 1578 հիվանդների տվյալների ոչ պարամետրիկ ռեկուրսիվ վերլուծություն (nonparametric recursive partitioning analysis). Վիճակագրական գործիք է, որը հնարավորություն է տալիս բացահայտելու նշանակություն ունեցող պրոգնոստիկ գործոնները և հիվանդներին դասակարգելու ըստ նմանատիպ արդյունքների խմբերի: Վերլուծությունը ցույց է տվել, որ տարիքը ապրելիության ամենակարևոր գործոնն է: Մինչև 50 տարեկան հիվանդների մոտ գրանցվել է լավագույն արդյունքը: $KPS \geq 70$ -ը հաջորդ կարևոր պրոգնոստիկ գործոնն է: Պրոգնոստիկ տարբերություն է հայտնաբերվել նաև համակցված թեմոզոլով ստացող հիվանդների մոտ:

Ներկայումս ռիսկի խմբերի մոդելավորման մեջ օգտագործվում է նաև O^6 - մեթիլգլուանիդին-ԴՆԹ մեթիլտրանսֆերազա (MGMT) պրոմոթոր մեթիլացման կարգավիճակը [14,19]: O^6 - մեթիլգլուանիդին-ԴՆԹ մեթիլտրանսֆերազա (MGMT) պրոմոթոր մեթիլացման կարգավիճակի պրոգնոստիկ դերն ապացուցվել է նաև RTOG 0525 և EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3 կլինիկական հետազոտություններում [2,13]:

Ապրելիության կախվածությունն ուռուցքի մասնահատման ծավալից ցույց է տրվել Simpson J. -ի և համահեղինակների վերլուծության մեջ [28]: Վերլուծվել է 645 հիվանդի տվյալ, որոնցից 17%-ին կատարվել է միայն ուռուցքի բիոպսիա, 64%-ին՝ ոչ ամբողջական մասնահատում, 19%-ին՝ ուռուցքի ամբողջական մասնահատում: Ուռուցքը տեղակայված է եղել ճակատային բլթում 43% դեպքերում, քունքային բլթում՝ 28% և գագաթային բլթում՝ 25% դեպքերում: Ուռուցքի առավելագույն չափը՝ որոշված ՀՇ-ով կամ ՄՌՇ-ով, եղել է 5սմ-ից փոքր 38% դեպքերում, 5-10սմ՝ 56% դեպքերում և մեծ 10սմ-ից՝ 6% դեպքերում: Վիրահատության ծավալը նույնն է եղել 5սմ-ից և 10սմ-ից մեծ ուռուցքների պարագայում, մինչդեռ ուռուցքի ամբողջական մասնահատում ավելի հաճախ կատարվել է 5սմ-ից փոքր ուռուցքների դեպքում: Ցույց է տրվել, որ ամբողջական մասնահատում կատարված հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմում է 11,3 ամիս 6,6 ամիս միայն բիոպսիա կատարված հիվանդների համեմատ: Զգալի տարբերություն է հայտնաբերվել նաև ոչ ամբողջական մասնահատում կատարված հիվանդների միջին ապրելիության և միայն բիոպսիա կատարված հիվանդների միջին (10,4 և 6,6 ամիս՝ համապատասխանաբար): Ուռուցքի չափերից կախված ապրելիության տարբերություն չի հայտնաբերվել: Հիվանդների ապրելիությունը ճակատային բլթում տեղակայված ուռուցքի պարագայում եղել է ավել քունքային և գագաթային բլթերի համեմատ (11,4, 9,1 և 9,6 ամիս՝ համապատասխանաբար):

Բուժումը

Ներկայումս գլխորկաստոմանների բուժման ստանդարտը համարվում է առավելագույն անվտանգ մասնահատումը, հետագայում ադյուվանտ ճառագայթային թերապիա (ՋԹ)՝ համակցված թեմոզոլումիդի հետ, և ադյուվանտ թեմոզոլումիդ:

Գլխորկաստոմանների բուժման առաջին փուլը վիրաբուժական հասանելի տեղակայումների պարագայում ուռուցքի մասնահատումն է: Վիրաբուժական մոտեցումը պետք է նախատեսել անհատական յուրաքանչյուր հիվանդի համար՝ հաշվի առնելով ցուցումները, ռիսկ-օգուտ հարաբերակցությունը և պրոգնոզը: Եթե ուռուցքի միկրովիրաբուժական հեռացումը գնահատվում է որպես ռիսկային կապված հիվանդի ընդհանուր վիճակի, գլխուղեղի ախտահարված հատվածի ֆունկցիոնալ/տոպոգրաֆիկ շրջանի հետ, ապա ստերեոտակտիկ կամ ծայրահեղ դեպքում բաց բիոպսիան պետք է քննարկել՝ հյուսվածաբանական նյութ ստանալու համար [33]:

Գլխորվաստումների միկրովիրաբուժական ռադիկալ հեռացումը սահմանափակվում է ուռուցքի բարձր ինվազիվ բնույթով և ուռուցքային բջիջների ինֆիլտրացիայով, որը սովորաբար տարածվում է հիմնական ուռուցքային զանգվածից զգալի տարածության վրա:

Նախավիրահատական ֆունկցիոնալ ՄՌՇ հետազոտությունն անհրաժեշտ է ուռուցքի ծավալի հստակեցման համար, ինչի շնորհիվ հնարավոր է նվազագույնի հասցնել ուղեղի կարևորագույն կենտրոնների (օր. շարժողական կեղև, խոսքի կենտրոն) ներվիրահատական վնասումը:

Արթուն կրանիոտոմիան ներվիրահատական ուղղակի խթանման, լեզվային և նյարդաբանական կրկնակի գնահատումով կարող է օգնել կատարել ավելի ագրեսիվ մասնահատում, նվազագույն հետվիրահատական նյարդաբանական դիսֆունկցիայով՝ ուղեղի կարևորագույն կենտրոնների շրջանում տեղակայված ուռուցքների պարագայում [15,26]:

Վիրահատությունից հետո՝ 24-48 ժամվա ընթացքում, անհրաժեշտ է կատարել ՄՌՇ հետազոտություն՝ մասնահատման ծավալը որոշելու համար:

Վիրահատության և ճառագայթային բուժման միջև եղած օպտիմալ միջակայքը համարվում է 4-8 շաբաթը: 8 շաբաթից ավել ճԹ հետաձգումը կվատթարացնի ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշը ուռուցքի ամբողջական մասնահատում կատարված հիվանդների մոտ: Ոչ ամբողջական մասնահատում կամ բիոպսիա կատարված հիվանդների բուժումը 4 շաբաթից ավել հետաձգելը նույնպես կբերի ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշի վատթարացման [4]:

2005թ. Roger Stupp -ի և համահեղինակների կողմից կատարված կլինիկական հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ճԹ համակցված թեմոզոլումիդով և ադյուվանտ թեմոզոլումիդն ունի ապրելիության ցուցանիշների առավելություն միայն ճԹ-ի համեմատ (14, 6 և 12, 1 ամիս՝ համապատասխանաբար), [29]: 2 տարի ապրելիությունը եղել է 26, 5% և 10,4% համապատասխանաբար [29]: Նշված հետազոտության ընթացքում հիվանդները ճառագայթվել են ստանդարտ բաժնևորման ռեժիմով՝ 2,0Գր, շաբաթական 5-օրյա ռեժիմով՝ ԳՕԴ-60, 0Գր:

Դոզա-արդյունավետություն կախվածությունը հստակ երևում է Walker-ի և համահեղինակների կողմից կատարված հետազոտության մեջ [35]: 621 հիվանդ, վիրահատությունից հետո, ախտահյուսվածաբանորեն հաստատված չարորակ գլխումա ախտորոշումով ընդգրկվել են վերլուծության մեջ: Միջին ապրելիության ցուցանիշը ճԹ չստացած հիվանդների մոտ կազմել է 18 շաբաթ: Հիվանդների, ովքեր ստացել են $\leq 45,0$ Գր, միջին ապրելիությունը կազմել է 13,5 շաբաթ (այս խմբում

ընդգրկված են եղել ցածր պրոզնոստիկ ցուցանիշներով հիվանդները, ում ապրելիությունը բավարար չի եղել ՃԹ ամբողջական դոզան ստանալու համար), 50,0Գր պարագայում՝ 28 շաբաթ, 55Գր՝ 36 շաբաթ և 60Գր ստացած հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմել է 42 շաբաթ: Բարձր դոզայի հետ ասոցացված հիվանդների կյանքի միջին տևողության տարբերությունը 1,3 անգամ ավել է 60Գր ստացած հիվանդների մոտ 50Գր ստացածների համեմատ: Կարևոր գործոնները, ներառյալ ՃԹ պարամետրերը, ախտաբանության տարածվածությունը, կորտիկոստերոիդների կիրառումը, ինչպես նաև տարիքը, սեռը և հիվանդի նախնական վիճակի ազդեցությունը համեմատելի էին տարբեր ենթախմբերում: Կատարվել է եզրակացություն, որ ՃԹ-ն թողնում է զգալի ազդեցություն չարորակ գլիոմաներով հիվանդների ապրելիության վրա, և հաստատվել է հստակ կախվածությունը դոզայից:

Կատարվել են մի շարք հետազոտություններ, որտեղ փորձել են բարելավել տեղային հսկողությունը դոզայի էսկալացիայի հաշվին՝ օգտագործելով տարբեր տեխնոլոգիաներ՝ կարգավորվող ինտենսիվությամբ ճառագայթային թերապիա (IMRT- Intensity Modulated Radiation Therapy), ռադիոլիրաբուժություն: Չնայած նրան, որ դոզան էսկալացվել է մինչև 90Գր, տեղային հսկողության բարելավում չի արձանագրվել [5,6,32]:

Բրախիթերապիայի միջոցով դոզայի էսկալացիան ուռուցքի մահճում, չնայած ընդհանուր նեյրոտոքսիկության ավելացմանը, նույնպես չի բերել ապրելիության ցուցանիշների բարելավման: Ուռուցքի մահճում տեղադրվել են ^{125}I իզոտոպի «սերմեր», և ուռուցքի մահճից 5մմ շառավղով հնարավոր է եղել ստանալ 400Գր (200-600Գր միջակայքում) դոզա: Նույնիսկ այսպիսի բարձր դոզաների պարագայում ընդհանուր ապրելիության և առանց պրոգրեսիայի ապրելիության ցուցանիշները չեն տարբերվել պատմական ստանդարտից, մյուս կողմից եղել է նեյրոտոքսիկոտոքսիկության և ռադիոնեկրոզի դեպքերի պատճառով կրկնակի վիրահատությունների քանակի ավելացում [7]:

Նորագույն մեթոդների ներգրավմամբ, ինչպիսին է պրոտոնային թերապիան, կատարվել են սահմանափակ թվով հետազոտություններ [18,20]: Ցույց է տրվել, որ սահմանափակ ծավալով դոզայի էսկալացիան մինչև 96,6 Co էկվիվալենտ Գր կարող է բարելավել մեղիան ապրելիությունը 21,6 ամիս: Հետագայում այս հիվանդների երկարատև հսկողության արդյունքում գրանցվել են առանց պրոգրեսիայի ռադիոնեկրոզի դեպքեր, որոնց կատարվել է նեկրեկտոմիա, ինչն էլ բերել է հիվանդների ընդհանուր վիճակի վատացման (ըստ Կառնոֆսկու գնահատման սանդղակի՝ 10-30%-ով), [20]:

Կատարվել են նաև տարբեր հետազոտություններ, որտեղ հետազոտողներն օգտագործել են բաժնևորման տարբեր ռեժիմներ՝ գերբաժնևորում (hyperfractionation) կամ արագացված բաժնևորում (accelerated fractionation), [10,24,36]:

Գերբաժնևորման և արագացված բաժնևորման ռեժիմները հնարավորություն են տալիս բարձրացնելու գումարային օջախային դոզան (ԳՕԴ) ուռուցքի շրջանում՝ առանց նորմալ հյուսվածքներում կողմնակի ուշ ազդեցությունների ավելացման: Արագացված հիպերբաժնևորման ճիշդ շնորհիվ հնարավոր է նվազագույնի հասցնել ուռուցքի ռեպոպուլյացիան՝ կարճացնելով բուժման ընդհանուր տևողությունը: Սակայն բաժնևորման նման ռեժիմների կիրառմամբ դոզայի էսկալացիան ցույց չի տվել առավելություն պատմականորեն ստանդարտի համեմատ: Չնայած նրան, որ գերբաժնևորման ռեժիմները չեն բարելավում ապրելիության ցուցանիշները, նրանք զգալիորեն կրճատում են բուժման տևողությունը և կարող են օգտագործվել ամոքիչ (պալիատիվ) բուժման ժամանակ:

Ներկայումս կլինիկական հետազոտություններով հաստատված միակ քիմիաթերապևտիկ միջոցը, որը ցույց է տվել ապրելիության ցուցանիշների հստակ առավելություն, թեմոզոլոմիդն է [2,13,29]: Stupp-ի և համահեղինակների կողմից կատարված կլինիկական հետազոտությունում հիվանդները ճիշդ ընթացքում ստացել են համակցված թեմոզոլոմիդ 75մգ/մ², հետագայում ադյուվանտ թեմոզոլոմիդի 6 կուրս յուրաքանչյուր 28 օրից 5 օրը 150-200մգ/մ²: Հետազոտվող թևի մեդիան ապրելիությունը կազմել է 14,6 ամիս՝ հսկիչ խմբի համեմատ (12,1 ամիս): 2 տարի ապրելիությունը համապատասխանաբար կազմել է 26% և 6%: Քիմիաճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների մոտ եղել է 3-րդ և 4-րդ աստիճանի հեմատոտոքսիկություն ընդամենը 7% դեպքերում: EORTC/NCIC կլինիկական հետազոտության հետահայաց վերլուծությունը ցույց է տվել, որ այն պացիենտները, ում մոտ առկա է մեթիլացված MGMT պրոմոթոր, ունեն ապրելիության ցուցանիշների առավելություն (մեդիան՝ 21,7 ամիս) այն հիվանդների հանդեպ, ում մոտ MGMT պրոմոթորը մեթիլացված չէ (մեդիան՝ 12,7 ամիս), [28]: Այսպիսով, ինչպես արդեն նշել էինք, MGMT պրոմոթոր մեթիլացման կարգավիճակը հաջորդ կարևոր պրոգնոստիկ գործոնն է: Սակայն նույնիսկ MGMT պրոմոթորի չմեթիլացման պարագայում թեմոզոլոմիդի ընդունումն ավելացնում է ընդհանուր ապրելիությունը:

Ուռուցքային բուժման դաշտեր (TTF-Tumor Treating Fields). Ենթադրում է գանգաթաղի մաշկի վրա տեղադրել ոչ ինվազիվ փոխարկիչներ և ուռուցքը հասցնել փոփոխական, ցածր ինտենսիվության (1-3 Վ/սմ), միջանկյալ հաճախականության (100-300 կՀց) էլեկտրական

դաշտերի: Այս մեթոդի արդյունավետության մասին ամենամեծ հետազոտությունը կատարվել է Stupp-ի և համահեղինակների [30] կողմից, որտեղ ցույց է տրվել, որ համակցված քիմիաճառագայթային բուժումից հետո աղյուվանտ թեմոզոլումիդի հետ համակցված TTF-կիրառումն ավելացնում է առանց պրոգրեսիայի մեղիան ապրելիությունը 6,7 ամիս (4,0 ամիս միայն թեմոզոլումիդ խմբում), և ընդհանուր ապրելիությունը՝ 20,9 ամիս (16 ամիս միայն թեմոզոլումիդ խմբում): Բուժման այս մեթոդն արդեն ընդունվել է ԱՄՆ սննդի և դեղերի վարչության (FDA) կողմից և մտել է բուժման ստանդարտի մեջ մի շարք ուղեցույցներում: Նախնական կատարված հետազոտություններով ապացույցներ չեն հայտնաբերվել, որ առողջության հետ կապված կյանքի որակը, մտածողական կամ ֆունկցիոնալ կարգավիճակը բացասականորեն փոխվում են TTF-ի մշտական օգտագործումից [38]:

Իմունոթերապևտիկ միջոցները, որոնք հետազոտվել են գլիոբլաստոմաների բուժման մեջ, լայն իմաստով կարելի է բաժանել հետևյալ խմբերի՝ վակցինաթերապիա, իմուն հսկիչ կետերի բլոկատորներ (immune checkpoint blockade), օնկոլիտիկ վիրուս թերապիա՝ և T-բջջային թերապիա՝ քիմերային անտիգեն ընկալիչներով (CAR-T cell therapy):

Վակցինայի մոտեցումները, որոնք կարող են օգտագործել ադապտիվ իմուն համակարգը, այսօրվա դրությամբ ուսումնասիրված է ռինդոպեպիմուտը՝ պեպտիդ վակցինա, որը թիրախավորում է EGFR III-ին: EGFR-ի այս մուտանտ տարբերակը էքսպրեսվում է գլիոբլաստոմաներով հիվանդների 20%-ի մոտ: Սակայն ռինդոպեպիմուտի կիրառումը գլիոբլաստոմաների աղյուվանտ բուժման և ռեցիդիվների բուժման ժամանակ հավաստի արդյունավետություն ցույց չի տվել [21,27]:

Օնկոլիտիկ վիրուս թերապիան կարող է ակտիվացնել հակաուռուցքային իմուն պատասխանը: Ռեկոմբինանտ օնկոլիտիկ պոլիովիրուսը (PVSRİPO) ԱՄՆ սննդի և դեղերի վարչության կողմից ստացել է բեկումնային բուժման միջոց բնորոշումը: Սա հիմնված է Phase I կլինիկական հետազոտություններից ստացված տվյալների վրա, ըստ որի՝ PVSRİPO-ի կիրառումը կրկնվող գլիոբլաստոմաների դեպքում ցույց է տվել 21% 2 տարի ապրելիություն, ինչը պահպանվել է 3 տարվա ընթացքում:

Իմուն հսկիչ կետերի բլոկատորների հետազոտությունները, որոնք մասնավորապես թիրախավորում են PD-1, PD-L1, CTLA 4 ընկալիչները, ներկայումս շարունակվում են: Սակայն այս խմբի պրեպարատ բնացիզումարի կիրառումն առաջնային բուժման ժամանակ ցույց չի տվել ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների բարելավում:

Սակայն ոչ ռանդոմիզացված Phase II հետազոտությունում ցույց է տվել արդյունավետություն ռեցիդիվների բուժման ժամանակ (այս արդյունքը հնարավոր չի եղել կրկնել Phase III հետազոտություններում):

T-բջջային թերապիան՝ քիմերային անտիգեն ընկալիչներով գենետիկորեն մոդիֆիկացված T բջջերով (CAR-T cell therapy), ևս մեկ արագ զարգացող դաշտ է, որը ցույց է տվել արդյունավետություն անհատական դեպքերում: Վաղ հետազոտությունների սկզբնական արդյունքները ցույց են տալիս, որ թիրախային ակտիվությունը կարող է ավելանալ T բջջերի ինֆիլտրացիայով: Այս ուղղությամբ հետազոտությունները շարունակվում են [3]:

Ապագայում գլխորաստոմաների բուժման արդյունավետության բարձրացման համար ձեռնարկվում են զգալի միջոցներ մասնավորապես իմունոթերապիայի և ճշգրիտ բժշկության ոլորտում: Դա բացատրվում է գլխորաստոմաների մոլեկուլյար կենսաբանության և իմուն համակարգի հետ փոխհարաբերությունների ավելի մանրամասն ուսումնասիրությամբ: Սակայն, ի տարբերություն այլ սոլիդ ուռուցքների, այնպիսի կենսաբանական գործոններ, ինչպիսիք են՝ հեմատոլնեցեֆալիկ պատնեշը, ուռուցքի առանձնահատկությունները և իմուն միկրոմիջավայրը, լուրջ խնդիրներ են բուժման նոր մեթոդների հայտնաբերման համար:

Առանձնահատուկ ուշադրություն է պահանջում տարեց հիվանդների բուժման գործելակերպի ընտրությունը: Ինչպես արդեն նշել ենք, տարիքը պրոգնոստիկ կարևոր գործոններից մեկն է: Վիճակագրորեն գլխորաստոմաներով հիվանդների 1/3-ը կազմում են 65 և ավելի բարձր տարիքի հիվանդները:

Տարեց հիվանդների մոտ ուռուցքի առավելագույն անվտանգ մասնահատումը ցույց է տվել իր արդյունավետությունը, սակայն այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են ուղեկցող հիվանդությունները, ընդհանուր անզգայացման ազդեցությունը, հետվիրահատական բարդությունների հակումը, պետք է հաշվի առնել վիրահատության որոշումը կայացնելիս:

Կատարված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ այս խմբի հիվանդների համար ՃԹ կարճատև կուրսը ապրելիության ցուցանիշների առումով ոչ միայն չի զիջում ստանդարտ բուժման կուրսին, այլև ունի առավելություն նեյրոտոքսիկության նվազման ձևով: Կատարված հետազոտություններով առաջարկվող նախընտրելի դոզան է 40-45Գր 3 շաբաթվա ընթացքում [17]: Թեմոզոլումիդի կիրառումն այս խմբի հիվանդների մոտ պետք է որոշվի՝ հաշվի առնելով Կառնոֆսկու գործակիցը և MGMT պրոմոթորի մեթիլացման կարգավիճակը: Ցածր Կառնոֆսկու գործակից (<70) ունեցող հիվանդների մոտ պետք է

քննարկել առհասարակ անցկացնել⁹ բուժում, թե՞ ապահովել լավագույն աջակցող խնամք: Եթե ընտրություն պետք է կատարվի անցկացնել միայն մոնոթերապիա այս խմբի հիվանդների մոտ, ապա MGMT պրոմոթորի մեթիլացման կարգավիճակ ունեցող հիվանդներին նշանակվում է թեմոզոլումիդ, իսկ բացակայության պարագայում՝ ՃԹ [23]:

Հիվանդության կրկնությունների կամ շարունակական աճի ժամանակ առաջարկված տարբեր միջոցները պայիատիվ միջոցառումներ են, և նրանցից ոչ մեկը կուրատիվ չէ: Որոշ հիվանդների համար պայիատիվ վիրահատությունը՝ ուռուցքի զանգվածի ազդեցությունը վերացնելու համար, կարող է բերել կյանքի որակի բարելավման և երկարացնել տևողությունը 4-6 ամսով [11]: Ոչ ռանդոմիզացված Phase II կլինիկական հետազոտություններով ապացուցվել է բևաքիգումաբի արդյունավետությունը մոնոթերապիայի տեսքով: 6-ամսյա առանց պրոգրեսիայի ապրելիությունը 35% է: Այս արդյունքները հնարավոր է եղել կրկնել նաև այլ հետազոտությունների ժամանակ [12,16]: Սակայն, ինչպես արդեն նշել ենք, այս ցուցանիշները Phase III կլինիկական հետազոտություններում հնարավոր չի եղել կրկնել: Հիվանդության կրկնությունների կամ շարունակական աճի ժամանակ կիրառվում է նաև լամուստին, ինչպես նաև լամուստինը՝ համակցված բևաքիգումաբի հետ: BELOB Phase II կլինիկական հետազոտությունը ցույց է տվել, որ լամուստինի և բևաքիգումաբի համակցումից 9-ամսյա ապրելիության ցուցանիշները գերազանցում են տվյալ դեղորայքի առանձին կիրառությունը: 9-ամսյա ապրելիությունը համակցման դեպքում կազմել է 59%, միայն լամուստինի խմբում՝ 43% և միայն բևաքիգումաբի խմբում՝ 38% [31,34]: Նիվոլումաբի կիրառումը ցույց է տվել նմանատիպ ապրելիության ցուցանիշներ գլիոբլաստոմաների կրկնության դեպքում, ինչ բևաքիգումաբը [25]: ՃԹ կրկնակի կուրսի անցկացումը տարբեր մեթոդների կիրառմամբ (ռադիոլիրաբուժություն, բրախիթերապիա, հեռահար ճառագայթային բուժում) հնարավոր է իրականացնել միայն զգուշորեն ընտրված սահմանափակ թվով հիվանդների համար [1,37]:

Ամփոփում

1. Գլիոբլաստոմաները ԿՆՀ ամենատարածված չարորակ ուռուցքներն են:
2. Նախավիրահատական ՄՌԾ քննությունը կոնտրաստավորումով անհրաժեշտ է ուռուցքի պատկերավորման համար: Հիվանդներին, ովքեր ունեն հակացուցումներ ՄՌԾ քննության, կատարվում է ՀՇ կոնտրաստավորումով:

3. Հիվանդների բուժման տակտիկան ընտրելիս պետք է հաշվի առնել բոլոր հայտնի պրոգնոստիկ գործոնները՝ տարիքը, հիվանդի ընդհանուր վիճակը՝ գնահատված Կառնոֆսկու սանդղակով, վիրահատության ծավալը, MGMT պրոմոթորի մեթիլացման կարգավիճակը:
4. Պետք է կատարվի ուռուցքի առավելագույն անվտանգ հեռացում, անհնարինության դեպքում՝ ստերեոտակտիկ կամ ծայրահեղ դեպքում բաց բիոպսիա՝ հյուսվածաբանական տարբերակման համար:
5. Հետվիրահատական շրջանում՝ 24-48 ժամվա ընթացքում, անհրաժեշտ է կատարել ՄՌՇ քննություն՝ մասնահատման աստիճանը գնահատելու համար:
6. Թեմոզոլումիդը՝ համակցված ՃԹ-ի հետ և ադյուվանտ ռեժիմով ցույց է տվել ապրելիության ցուցանիշների բարելավում, որն ավելի արտահայտված է MGMT պրոմոթորի մեթիլացման կարգավիճակի պարագայում:
7. Ուռուցքային բուժման դաշտեր (TTF-Tumor Treating Fields)՝ համակցված թեմոզոլումիդի հետ, ՃԹ-ից հետո նույնպես ավելացնում են ապրելիությունը:
8. Նորագույն մոտեցումների արդյունավետությունը, ինչպիսիք են՝ վակցինաթերապիան, իմուն հսկիչ կետերի բլոկատորները (immune checkpoint blockade), օնկոլիտիկ վիրուս թերապիան և T -բջջային թերապիան՝ քիմերային անտիգեն ռեցեպտորներով (CAR-T cell therapy), շարունակում են ուսումնասիրել:
9. Տարեց հիվանդների համար վիրահատական միջամտությունը կարող է լինել արդյունավետ, սակայն պետք է հաշվի առնել տարիքի հետ կապված հնարավոր բարդությունների ռիսկը:
10. Տարեց և ցածր Կառնոֆսկու գործակից ունեցող հիվանդների համար ՃԹ կարճ կուրսը կարող է լինել արդյունավետ:

Ընդունված է 28.09.22

Глиобластома. Этиология, классификация, клиническая картина, диагностика, прогностические факторы, лечение

М.К. Арустамян

Глиобластомы составляют почти половину всех первичных злокачественных опухолей ЦНС. Целью данного литературного обзора является обобщение имеющихся данных об этиологии, классификации, прогностических факторах, методах диагностики и лечения глиобластом. Основными прогностическими факторами являются возраст больного (<65), общее состояние больного по шкале

Карновского (>70), гистологическо-молекулярный тип и статус метилирования промотора MGMT. Приведены данные о современных подходах хирургического удаления глиобластомы, а также данные о роли лучевой терапии и зависимости выживаемости от дозы, техники, режимов фракционирования и применения сочетанной химиотерапии. Рассмотрены данные применения химиотерапии, иммунотерапии в сочетании с лучевой терапией, в адъювантном режиме, а также во время рецидивов. Несмотря на современные методы лечения, средняя выживаемость не превышает 14 месяцев.

Glioblastoma: Etiology, Classification, Clinical Findings, Diagnostics, Prognostic Factors, Treatment

M. K. Arustamyan

Glioblastomas account for almost half of all primary malignant tumors of the CNS. The purpose of this literature review is to summarize the available data on etiology, classification, prognostic factors, methods of diagnosis and treatment. The main prognostic factors are the age of the patient (<65), the general condition of the patient according to the Karnofsky scale (>70), histological-molecular type and the MGMT promoter methylation status. Data on modern approaches to surgical removal of glioblastoma are presented. Data on the role of radiation therapy and the dependence of survival on dose, technique, fractionation regimens and the use of combined chemotherapy are also presented. The data on the use of chemotherapy, immunotherapy in combination with radiation therapy in adjuvant mode and also during relapses are considered. Despite modern treatments, the median survival does not exceed 14 months.

Գրականություն

1. Barney C., Shukla G., Bhamidipati D., Palmer J.D. Re-irradiation for recurrent glioblastoma multiforme. *Chinese Clinical Oncology*, 2017, 6(4). doi:10.21037/cco.2017.06.18.
2. Bell EH., Pugh SL., McElroy JP., et al. Molecular-based recursive partitioning analysis model for glioblastoma in the temozolomide era: a correlative analysis based on NRG oncology RTOG 0525. *JAMA Oncology*, 2017, 3(6):784-792. doi:10.1001/jamaoncol.2016.6020.
3. Brown CE., Alizadeh D., Starr R., et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-Cell therapy. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(26):2561-2569. doi:10.1056/nejmoa1610497.
4. Buszek SM., al Feghali KA., Elhalawani H., Chevli N., Allen PK., Chung C. Optimal timing of radiotherapy following gross total or subtotal resection of glioblastoma: A Real-World assessment using the National Cancer Database. *Scientific Reports*, 2020, 10(1). doi:10.1038/s41598-020-61701-z.
5. Cardinale R., Won M., Choucair A., et al. A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme: RTOG 0023. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2006, 65(5):1422-1428. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.02.042.
6. Chan JL., Lee SW., Fraass BA., et al. Survival and failure patterns of High-Grade Gliomas after three-dimensional Conformal radiotherapy. vol 20, 2002.
7. Chen AM., Chang S., Pouliot J. et al. Phase I trial of gross total resection, permanent Iodine-125 Brachytherapy, and hyperfractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2007, 69(3):825-830. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.03.061.

8. *Curran WJ., Scott CB., Horton J. et al.* Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.*, 1993, 85(9):704-710. <http://jnci.oxfordjournals.org/>.
9. *Curran WJ., Scott CB., Nelson J. et al.* A randomized trial of accelerated hyperfractionated radiation therapy and Bis-Chlorethyl Nitrosourea for malignant glioma. A preliminary report of radiation therapy oncology group 83-02. *Cancer*, 1992, 70(12):2909-2917.
10. *Deutsch M., Green SB., Strike TA. et al.* Results of a randomized trial comparing bcnu plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, bcnu plus hyperfractionated radiotherapy, and bcnu following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiation Oncology, Biol Phys.*, 1989, 16:1389-1396.
11. *Djamel-Eddine YC., de Witte O., Mélot C., Lefranc F.* Recurrent glioblastomas: Should we operate a second and even a third time? *Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management*, 2019, 18. doi:10.1016/j.inat.2019.100551.
12. *Friedman HS., Prados MD., Wen PY. et al.* Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(28):4733-4740. doi:10.1200/JCO.2008.19.8721.
13. *Gorlia T., van den Bent MJ., Hegi ME. et al.* Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncology*, 2008, 9:29-38. doi:10.1016/S1470.
14. *Hegi ME., Diserens AC., Gorlia T. et al.* MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 2005, 352(10):997-1003. www.nejm.org.
15. *Hervey-Jumper SL., Li J., Lau D. et al.* Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *J Neurosurg.*, 2015, 123(2):325-339. doi:10.3171/2014.10.JNS141520.
16. *Kreisl TN., Kim L., Moore K., et al.* Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(5):740-745. doi:10.1200/JCO.2008.16.3055.
17. *Malmström A., Grönberg BH., Marosi C. et al.* Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2012, 13(9):916-926. doi:10.1016/S1470-2045(12)70265-6.
18. *Markus M. Fitzek MD, Aftmd et al.* Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *Neurosurgery*, 1999, 91:251-260.
19. *Mirimanoff RO., Gorlia T., Mason W. et al.* Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: Recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(16):2563-2569. doi:10.1200/JCO.2005.04.5963.
20. *Mizumoto M., Yamamoto T., Takano S. et al.* Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy. *Practical Radiation Oncology*, 2015, 5(1):e9-e16. doi:10.1016/j.prro.2014.03.012.
21. *Omuro A., Vlahovic G., Lim M. et al.* Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase 1 cohorts of CheckMate 143. *Neuro Oncology*, 2018, 20(5):674-686. doi:10.1093/neuonc/nox208/4587521.
22. *Ostrom QT., Patil N., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan JS.* CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro-Oncology*, 2020, 22(Supplement_1):IV1-IV96. doi:10.1093/neuonc/noaa200.
23. *Perry JR., Laperriere N., O'Callaghan CJ. et al.* Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 2017, 376(11):1027-1037. doi:10.1056/nejmoa1611977.
24. *Prados MD., Wara WM., Sneed PK. et al.* Phase iii trial of accelerated

- hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (dfmo) versus standard fractionated radiotherapy with or without dfmo for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.*, 2001, 49(1):71-77.
25. Reardon DA., Brandes AA., Omuro A. *et al.* Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, 2020, 6(7):1003-1010. doi:10.1001/jamaoncol. 2020. 1024.
 26. Sanai N., Mirzadeh Z., Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med.*, 2008, 358(1):18-27. doi:10.1056/NEJMoa067819.
 27. Schuster J., Lai RK., Recht LD. *et al.* A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: The ACT III study. *Neuro-Oncology*, 2015, 17(6):854-861. doi:10.1093/neuonc/nou348.
 28. Simpson JR., Horton J., Scott C. *et al.* Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive radiation therapy oncology group (rtog) clinical trials. *Radumon Oncology Biol Phys.*, 1993, 26:239-244.
 29. Stupp R., Mason WP., van den Bent MJ. *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 2005, 352:987-996. www.nejm.org.
 30. Stupp R., Taillibert S., Kanner A. *et al.* Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2017, 318(23):2306-2316. doi:10.1001/jama.2017.18718.
 31. Taal W., Oosterkamp HM., Walenkamp AME. *et al.* Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): A randomised controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(9):943-953. doi:10.1016/S1470-2045(14)70314-6.
 32. Wegner R. E., Abel S., Hasan S., Horne Z.D., Verma V. National trends in the use of stereotactic radiosurgery for glioblastoma. *Applied Radiation Oncology*, 2020, 9(1):28-34.
 33. Weller M., van den Bent M., Tonn JC. *et al.* European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(6):e315-e329. doi:10.1016/S1470-2045(17)30194-8.
 34. Wick W., Gorlia T., Bendszus M. *et al.* Lomustine and Bevacizumab in progressive glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(20):1954-1963. doi: 10.1056/nejmoa1707358.
 35. Walker MD., Strike TA\$, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Rodiation Oncology Biol Phys.*, 1979, 5:1725-1731.
 36. Werner-Wasik M., Scott CB., Nelson DF. *et al.* Final report of a Phase 1/11 trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with Carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas radiation therapy oncology group study 83-02 BACKGROUND. Efforts to improve local control and survival by increasing the dose. *Cancer*, 1996, 77(8):1535-1543.
 37. Yaprak G., Isik N., Gemici C. *et al.* Stereotactic radiotherapy in recurrent glioblastoma: A valid salvage treatment option. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2020, 98(3):167-175. doi:10.1159/000505706.
 38. Zhu JJ., Demireva P., Kanner AA. *et al.* Health-related quality of life, cognitive screening, and functional status in a randomized phase III trial (EF-14) of tumor treating fields with temozolomide compared to temozolomide alone in newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 2017, 135(3):545-552. doi:10.1007/s11060-017-2601-y.

УДК 712.25(479.25)

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.4-27

История создания и современная проблематика зеленой инфраструктуры Еревана

К.К.Варданян, А.А.Мурадян

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра гигиены и экологии, кафедра урологии и андрологии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: зеленые насаждения, здоровье населения, зеленый фонд города, озеленение, инвентаризация зеленых насаждений, состояние озеленения города

Вопросы градостроительства в последние десятилетия находятся в центре внимания не только специалистов, но и всей мировой общест-венности, став одной из важнейших проблем века. Крупный современный город изменяет почти все составные элементы природы, так как в нем происходят наиболее концентрированные техногенные нагрузки на естест-венную среду. К числу основных факторов городской среды, отрицательно влияющих на организм человека, относятся: неблагоприятные природные условия, ухудшенные в результате урбанизации пространства; загрязнен-ность воздушного бассейна, почв и вод города; шумовой дискомфорт; эффекты тепловых островов, электромагнитный и радиационный фоны [5,8].

В деле формирования городского ландшафта и создания необходи-мых санитарно-гигиенических условий для жизни населения решающую роль играют зеленые насаждения. Вопросы озеленения особенно ак-туальны для южных городов, учитывая многостороннее влияние тепло-вого стресса на здоровье населения [4]. Система озеленения в целом и ее отдельные элементы при рациональной организации оказывают сущест-венное влияние на важнейшие показатели качества окружающей среды [2, 25]. Масштабное озеленение территории города смягчает тепловую нагрузку, предохраняет от горячих ветров, несущих пыль, и регулирует микроклимат территории. Растительный покров значимо влияет на аль-бедо поверхности, изменяя интенсивность солнечной радиации, являясь, таким образом, мощным регулятором температурного режима местности.

Центральная Армения с древних времен являлась важнейшим поли-тическим, культурным и хозяйственным центром, с которым связаны важнейшие этапы истории армянского народа. Благодаря оросительным каналам, построенным более чем 2700 лет тому назад урартийцами, населенные пункты Араратской долины были хорошо озеленены еще в

далеком прошлом и в культуру вводились иноземные растения, иными словами, осуществлялась интродукция. Подтверждение этому мы находим уже в урартских клинописях, где указывается, что здесь культивировали платан, кипарис и другие древесные декоративные породы. Город Ереван на протяжении тысячелетий славился не только древнейшими крепостями и протяженными акведуками, но и озеленительными работами. В крепости «Кармир блур» (VIII век до н.э.) во время раскопок обнаружены бутоны декоративного цветочного растения ночной красавицы, косточки каркаса и др. [17].

Как утверждают древнеармянские историки, в Армении существовали специальные душистые сады «бурастаны», оформленные исключительно благоуханными растениями [3]. Запах растений приобретает особенное значение в условиях современного города, отличающегося сильно загрязненной атмосферой.

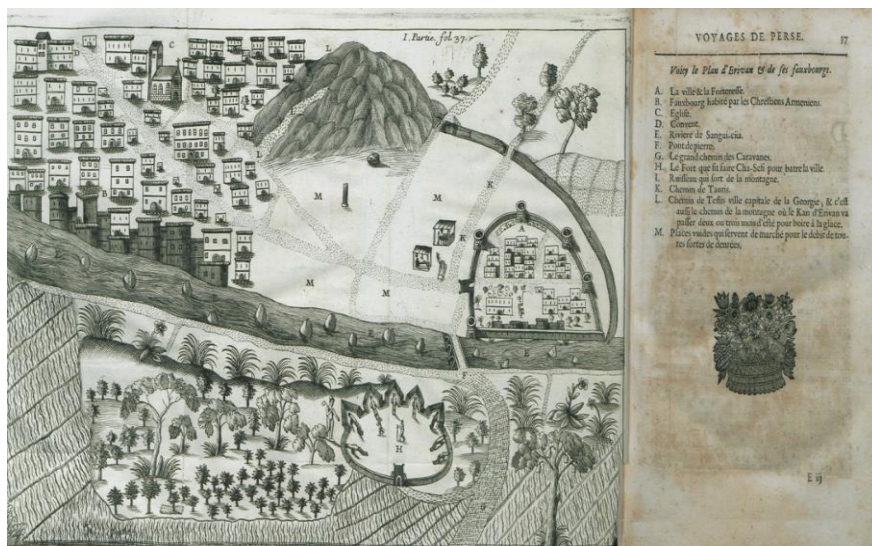


Рис. 1. Ереван глазами Жана Батиста Тавернье (1670)

Исторически основной фон зеленых массивов старого Еревана составляли плодовые сады и приусадебные насаждения. Входы в декоративные парки, созданные сардарами – иранскими правителями Еревана (парк и цветники Хана Эриванского Амиргуна, парк Сардара «Тиглуша Талар»), были закрыты для населения. Французский путешественник Тавернье в 1655г. нарисовал схематический план Еревана, где показано, что город был достаточно зеленым (рис. 1). На плане виден огромный парк вокруг крепости Шах-Сева, где росли декоративные лиственные и хвойные, а также плодовые деревья, кустарники и цветы [23]. Панораму Еревана XVII века представил в своей книге Жак Шарден, где виден город, окруженный со всех сторон холмами (рис. 2) [11, 22].

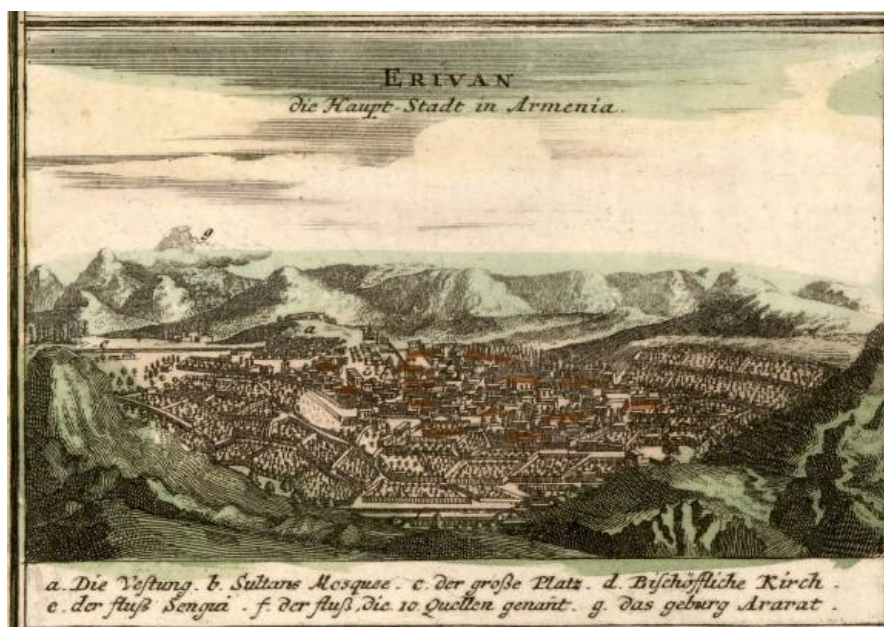


Рис. 2. Панорама Эривани в 1672 году (гравюра из книги Ж. Шардена)

По данным литературных источников, в Ереване XIX века было три категории садов: к первой относились виноградные сады, ко второй – фруктовые, а к третьей – небольшие рощи. Виноградные сады отличались большим разнообразием сортов и исключительным вкусом, размером ягод. Из фруктовых деревьев в Эриване росли почти все плодовые деревья, которые встречались в Южной Европе. В эриванских садах, которых было 692, росли абрикосы, яблоки, груши, айва, слива, алыча, вишня, черешня, миндаль, орехи, инжир, гранат, персики и пр. Особенно славились персики и яблоки. В городских рощах (их было в городе 92) основными породами декоративных деревьев были ива (*Salix alba*), тополь (*Populus alba*), хацик (род ясеня) и карагаджь. Всего было три сорта карагаджей: простой карагаджь, наръ-вандъ (тот, который встречается на площади Республики) и пробковый карагаджь. Несмотря на наличие отмеченных категорий, как в виноградниках, так и в плодовых садах есть смешанные насаждения [20].

В дореволюционном Ереване конца XIX начала XX века почти отсутствовали зеленые насаждения общего пользования. Площадь городской зелени, не считая частных владений, составляла всего 14,2 га. Отмеченную категорию составляли Английский сад, заложенный Астафьевым, который и на момент создания первого Генерального плана Еревана (1856) уже был любимым местом отдыха горожан, Парк Сардара, основанный в XVI веке на правом берегу реки Раздан, напротив Эриванской крепости, в типично восточном стиле, который впоследствии

был преобразован в виноградный совхоз Арарат-треста, а также Городской бульвар, железнодорожный сквер и узкая полоса за городом, около острозаразной больницы [9, 12, 20].

Первый генеральный план Еревана был утвержден в 1924 году. Его автор академик А. Таманян понимал, что архитектуру нового социалистического общества нужно начинать с градостроительства. В соответствии с генеральным планом, территория города занимала 1105 га и была рассчитана на 150 тыс. жителей. Обеспеченность зелеными насаждениями общего пользования составляла всего лишь 2-3% от городской территории, что было меньше нормативного показателя почти в десять раз.

Размещение значительно возрастающего населения предусматривалось как за счет реконструкции старого города, так и нового строительства на незастроенных территориях. По проекту Таманяна, Ереван был задуман, как город-сад с радиально-кольцевой системой планировки основного городского ядра. Фактически, Ереван вписывался в естественный амфитеатр, образованный склонами Норкского, Канакерского и Саритахского плато. В целях улучшения природно-климатических условий Еревана, предусматривалось выделить под зеленые насаждения общего пользования 10-15% территории города. Важно отметить, что гигиенические требования по градостроительству требуют 40% покрытия зелеными насаждениями. С целью благоустройства городской среды и обеспечения лучших санитарно-гигиенических условий для жизни населения намечалось по возможности равномерно распределить зеленые массивы по всей территории города. Наиболее крупные массивы зеленых насаждений планировалось создать в ущелье реки Раздан, у Комсомольского парка, на Канакерском плато. Проектировалась закладка бульвара по оси Главного проспекта, пересекающего центр с северо-запада на юго-восток, а также между кольцевыми улицами, опоясывающими ядро города. Очень важное значение придавалось водным поверхностям, таким как Ереванское озеро, Комсомольское озеро и более мелкие бассейны. Таманян писал: «По соображениям здравоохранения, город должен иметь кольцевые зеленые улицы, без строений, так называемые «легкие города», через которые чистый воздух достигал бы его центра» [7].

Заслуживает внимания тот факт, что в реальности великий архитектор еще в начале прошлого века наметил создание единого водно-зеленого каркаса Еревана, который сегодня на устах у всех специалистов, занимающихся решением градостроительных задач и проектированием систем озеленения современных городов.

Великий зодчий придавал огромное значение связи города с природным окружением, это проявилось в создании композиционной оси север-юг, раскрывающей город на Арарат, и Кольцевого бульвара, опоясывающего основное ядро города, в выбранной системе озеленения улиц, в раскрытии перспектив на Арарат [14, 24]. Кольцевой бульвар изначально

проектировался, как сплошное зеленое кольцо вокруг всего центра, разорванное только на юго-западе, но на практике были внесены коррективы, нарушившие целостность кольца и на одну треть сократившие его протяженность. Тем не менее, своим осуществленным в натуре участком бульвар внес принципиальные изменения в ландшафт всего центрального района Еревана. Это профессиональная работа с рельефом, использование всех возможностей для создания интересных планировочных и пространственных архитектурных и дендрологических композиций (архитекторы Айрапетян М., Акопян Ф., Дарбинян Ф., дендролог Агабабян С.) [8].

Планомерное озеленение города началось в 1924-1928 гг., когда был заложен небольшой древесный питомник на Норкских склонах. За период с 1920 до 1936 гг. включительно на городской территории было создано 29,1 га новых зеленых насаждений (рис. 3). Для изменения микроклиматических параметров полупустынного Еревана и остановки вечерних пылевых бурь очень важным решением было создание трех зеленых поясов – Кольцевого бульвара, который окружал центр города, зеленых склонов и насаждений вокруг города. С этой целью для смягчения неблагоприятных климатических условий и улучшения микроклимата города решением руководства Армянской ССР с 1926 г. начинается процесс по созданию зеленых колец Еревана. Насаждения на склонах Еревана впервые появились в 1927-1928 гг., но посадки не прижились, ввиду отсутствия оросительной сети. Первые результаты появились только после того, как Осипян Л.Г. возглавил Ергорсовет, а впоследствии и Министерство лесного хозяйства. В первую очередь была проведена оросительная система на канакерских, саритахских и советашенских склонах Еревана и только после этого начался процесс массированного озеленения. Работы проводились вручную, ввиду отсутствия возможности применения техники. В первые годы, из-за отсутствия собственного питомника, материал привозился из разных районов АрмССР и других республик Советского Союза. В дальнейшем 90% облесительных работ производилось собственным посадочным материалом, что многократно снизило стоимость работ. 1946-1950 гг. на норкских и канакерских склонах создано 240 га леса. К концу 1950 г. было создано 300 га сомкнутых насаждений и 1000 га молодых посадок [10, 16, 20].

Были завершены работы по созданию вокруг города двух зеленых колец: первого длиной 16 км, шириной 800 м и второго длиной 50 км, шириной 1000 м. Расстояние между кольцами 1-2 км. Однако, как описывали советские дендрологи, роль этой зоны ограничивалась защитой города от северных ветров, эрозии прилегающих к городу склонов и улучшением микроклимата. Население не использовало эти территории ввиду следующих причин:

1. В насаждениях зеленого кольца очень мало посадок паркового типа, нет благоустроенных аллей и дорожек. В результате отсут-

ствия грамотного ведения леса во многих местах образовались заросли из аморфы, облепихи и других кустарников.

2. Отсутствие питьевой воды и условий для массовых мероприятий (читальни, спортплощадки) и пр. [13].

С изменением градостроительной политики все актуальнее становился вопрос о создании организации, отвечающей за единую политику развития зеленой инфраструктуры быстро развивающегося Еревана. В 1932 г. в исполкоме Ереванского горсовета открывается Трест «Озеленение», впоследствии преобразованный в Производственное управление зеленого строительства и оранжерейно-паркового хозяйства [18].

Как видно из представленных данных (табл. 1, 2), масштаб озеленительных работ многократно вырос и основные парки, скверы в черте города созданы в 1937-1941 гг. и в послевоенные годы. В этот же период создается зеленый пояс вокруг Еревана, общей площадью в 1085 га [4].

Таблица 1

Основные парки, сады, скверы и бульвары, по данным Давыдовой И.Г. (1959) на 01.01.1957г.

Название объекта	Год основания	Площадь в га
1. Парк Победы	1935	73,0
2. Детский парк им. Кирова	1932-1935	3,44
3. Парк им. Г. Гукасяна	1932-1935	2,0
4. Парк им. Комитаса	1937	19,5
5. Парк им. Комсомола	1937	14,0
6. Парк Театра оперы и балета	1939	5,6
7. Парк Детской железной дороги	1937	7,0
8. Парк у здания ЦК КПСС	1949	6,0
9. Парк Филармонии	до 1917г.	1,1
10. Парк им. Сталина	1947	4,0
11. Парк моста Победы	1948	5,0
12. Парк Железной дороги	1949	0,9
13. Парк Нор-Ареша	1949	17,0
14. Сад им. 26 комиссаров	до 1917г.	6,0
15. Сад им. Пушкина	1945	10,5
16. Сад, прилегающий к улице Абовяна	1946	0,5
17. Сад Северного Каскада	1954	3,3
18. Сквер на площади Азизбекова	1935	0,15
19. Сквер им. Абовяна	1935	0,2
20. Сквер на улице Туманяна	1949	0,4
21. Сквер Айгестана	1950	0,5
22. Сквер по 5-й улице Арабкир	1956	4,4
23. Городской бульвар	до 1917г.	1,2
24. Кольцевой бульвар	1940	4,5

Исходя из представленных данных, становится очевидным, что у многих быстрорастущих видов (тополь, вяз мелколистный, акация белая, которые живут 60-80 лет, а в условиях города до 40 лет) закончился биологический возраст развития и полным ходом идет процесс естественного отмирания растений.

Таблица 2
Лесопарки и прочие зеленые массивы, по данным Давыдовой И.Г.
(1959) на 01.01.1957г.

Лесопарк им. Шаумяна (Цицернакаберд)	1952г.	13,0 га
Лесопарк холма Паскевича	1955г.	9,0 га
Ботанический сад	1935г.	78,6 га
Зоопарк	1950г.	18,0 га

Анализ литературных источников показал, что городскими службами за период 1924-1957гг. была проведена широкомасштабная работа по созданию насаждений общего пользования и в сравнении с первоначальными данными, 14,2 га, общая площадь зеленых насаждений данной категории к началу 1957 г. увеличилась в 42,2 раза, составив 625 га (рис. 3) [9].

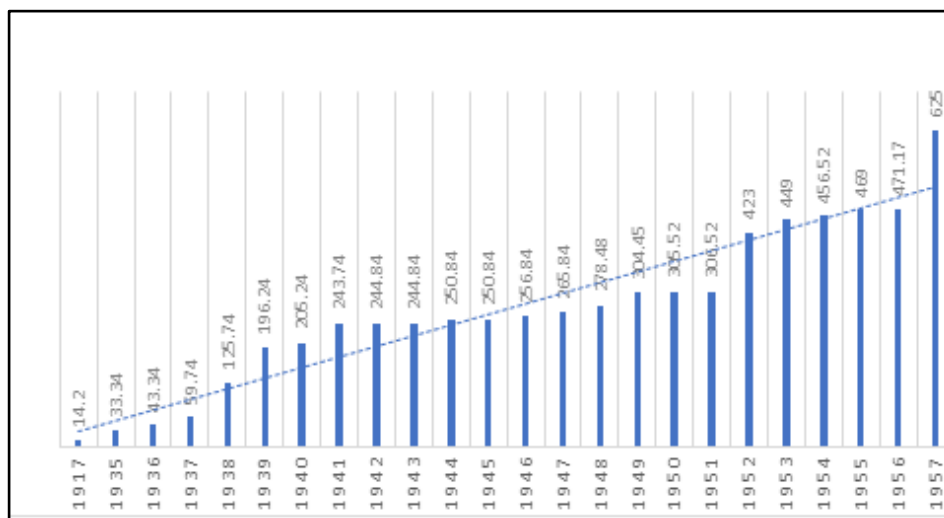


Рис. 3. Площадь зеленых насаждений общего пользования в Ереване за период 1917-1957гг. (по данным Давыдовой И.Г., 1959)

Никогда более в истории Еревана таких серьезных показателей по увеличению зеленого фонда зафиксировано не было. Важно отметить, что, по данным литературных источников, исследования, проведенные сотруд-

никами Ботанического сада в 1958-1961 гг., показали, что по разнообразию использованных в озеленении пород экзотов Ереван занимал одно из первых мест в СССР. В городе имелось 211 видов и разновидностей деревьев и кустарников, происходящих буквально из всех стран умеренного, холодного и субтропического климата [3]. Согласно данным Даниеляна М.Б. (1959), на склонах Еревана от общего числа кустарников 25% составляли цветущие, высокодекоративные виды, а вокруг города был создан плодовый сад на площади в 60 га [10].

По данным инвентаризации «Ергорзеленстроя», по состоянию на 20 декабря 1984 г. зеленые насаждения всех категорий Еревана занимали площадь 22 342 га, общее покрытие составляло 48,1%. Площадь зеленых насаждений общего пользования составляла 1817,24 га или 8,15% от территории города, что было меньше необходимого втрое, а по обеспеченности на одного жителя – 17,18 м², что было ниже нормы в 1,4 раза. Показатель в 2019 г. составил по площади покрытия 4% или в пять раз ниже нормы, а на одного жителя приходится 7,8 м², что ниже требуемого втрое.

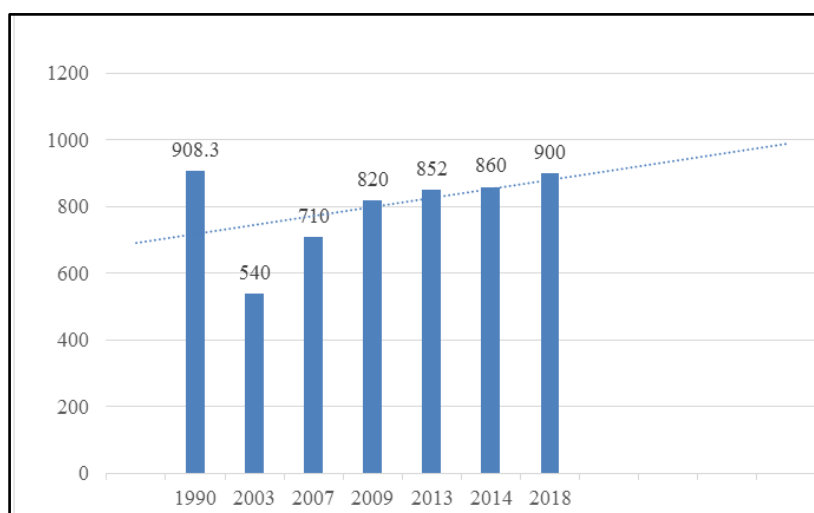


Рис. 4. Площадь зеленых насаждений в Ереване за период 1990-2020 гг. (по данным Департамента природоохраны мэрии Еревана)

За последние три десятилетия в Армении, и особенно в г. Ереване, ярко выражено отрицательное антропогенное влияние на окружающую среду. Бесконтрольные рубки в годы энергетического кризиса в Армении в 1990-2000 гг. и дальнейшая широкомасштабная точечная застройка, в том числе и за счет зеленых территорий города, привели к потере 40% зеленого фонда Еревана (рис. 4).

По данным мэрии Еревана, в начале 90-х годов XX века площадь насаждений общего пользования составляла от 908 га, а к началу 2019

года зеленые территории общего пользования в городе составляли 900 гектаров, т.е. меньше, чем было на начало 1990 года [1, 18, 20]. В Ереване обеспеченность зелеными насаждениями общего пользования на одного человека в 1983 г. составляла 17 м², в 1991 г. коэффициент снизился до 9,5 м², в 2000 г. составил всего 4,9 м², а 2020 – 7,8 м² на одного человека, в то время как для жаркого климата рекомендуемая норма 24 м² на одного жителя, т.е. показатель втрое ниже нормативного.

В советский период в столице Армении г. Ереване и в других крупных городах страны Производственное управление зеленого строительства и оранжерейно-паркового хозяйства становится единой организацией, несущей ответственность за зеленую инфраструктуру города. Структура организации была представлена административной и кадровой службами, проектно-сметной группой, отделом эксплуатации и питомниками декоративных культур. Весь посадочный материал для городских посадок вырабатывался в нескольких питомниковых хозяйствах, расположенных в разных районах города и его окрестностях. Качество материала регламентировалось государственным стандартом СССР и было достаточно высоким, благодаря чему обеспечивалась высокая приживаемость и декоративность растений.

После развала Советского Союза единая организация по ведению зеленого хозяйства при Горсовете Еревана была реструктурирована в Управление Природоохраны мэрии Еревана с переподчинением вопросов создания и содержания зеленых насаждений коммерческим организациям в 12 административных районах города. Департамент Природоохраны проводил озеленение Еревана на тендерной основе с привлечением различных коммерческих структур (закрытыми акционерными обществами). Опыт прошедших лет показал, что такой способ управления зеленой инфраструктурой города привел к многочисленным проблемам различного характера. В числе важнейших необходимо отметить непрофессиональный и нескоординированный подход к формированию целостного ландшафта города, несоответствующий целям озеленения, отбор древесно-кустарниковой растительности, проблемы защиты растений, отсутствие документации по проектированию и ведению объектов зеленого фонда города, несоответствие общепринятым стандартам озеленения городских территорий общего пользования и др. Подобное ведение зеленого хозяйства и отсутствие единой государственной стратегии развития зеленых ресурсов города отрицательно сказались на общем состоянии деревьев и кустарников, отразились на количественных и качественных показателях зеленых насаждений города [15].

Все вышеперечисленное выявило необходимость в изучении состояния зеленого фонда Еревана и разработке путей его восстановления. Для достижения поставленной цели нами была разработана программа реорганизации системы озеленения города, которая включала поиск

научно обоснованных решений и внедрение мероприятий для восстановления зеленого фонда. Основным пунктом программы было создание единой системы управления зелёным фондом города и контроля за содержанием древесно-кустарниковой растительности [6, 26].

Впоследствии вышеупомянутая программа реорганизации системы озеленения города была представлена мэру Еревана А.Г. Марутяну, который нашел решение проблемы в правовом поле: 12 закрытых административных организаций (ЗАО) «Озеленение» были расформированы. В декабре 2019 г. Советом старейшин Еревана была создана муниципальная некоммерческая организация (МНКО) «Озеленение и охрана окружающей среды» при мэрии города [19]. Организация включала 10 территориальных эксплуатационных подразделений, а также специализированные управления и отделы: теплично-питомниковое, ландшафтной архитектуры и дизайна, ИТ-мониторинга и картографирования, агрономическое, технико-транспортное, хозяйственное и пр. Начиная с 2020 г. организация скоординированным образом работает во всех отмеченных направлениях.

В заключение, касаясь перспектив развития озеленения Еревана, считаем необходимым проведение следующих работ:

- внести коррективы в Генеральный план города и разработать научно обоснованную экологическую ландшафтную программу, включающую основные проблемные вопросы благоустройства и озеленения города, проектирования, строительства и содержания зелёных насаждений на различных по своим функциям объектах;
- принять закон о сохранении и содержании городских зелёных насаждений на различных объектах озеленения;
- провести реконструкцию зелёных насаждений на зеленых объектах города: реконструктивные восстановительные посадки деревьев и кустарников должны проводиться исключительно согласно разработанным проектам;
- разработать высокодекоративные композиции из деревьев и кустарников, в сочетании с цветочными травянистыми растениями, для ландшафтных объектов различного функционального назначения;
- увеличить ассортимент вечнозелёных лиственных и хвойных видов в композициях;
- увеличить ассортимент красиво цветущих древесно-кустарниковых растений;
- увеличить ассортимент растений аборигенной флоры;
- особое внимание уделить вертикальному озеленению Еревана (стены зданий, подземные паркинги (стилобаты), перголы) и озеленению крыш.

Поступила 29.09.22

Երևանի կանաչ ենթակառուցվածքների ստեղծման պատմությունը և ժամանակակից խնդիրները

Ք. Կ. Վարդանյան, Ա. Ա. Մուրադյան

Ներկայումս ավելի քան արդիական է մարդու բնակեցման միջավայրի օպտիմալացման հարցը: Մասնագետների կողմից գերուշադրություն են կոլորիստիկական խնդիրներին, ինչպես նաև հետազոտությունների արդյունքները վկայում են մարդու առողջության վրա շրջակա միջավայրի գործոնների ազդեցության մեծացման մասին: Շրջակա միջավայրի առողջացման, ինչպես նաև հոգեմարմնական հիվանդությունների և էսթետոթերապիայի կարևոր տարրերից մեկը կանաչապատումն է:

Կանաչապատման խնդիրներն ավելի արդիական են Երևանի նման շոգ քաղաքների համար, քանզի բնակչության համար բավական դժվար հաղթահարելի է ջերմային սթրեսը:

Աշխատանքում մանրամասնորեն ներկայացված են Երևան քաղաքի կանաչ ենթակառուցվածքների զարգացման պատմությունը, ինչպես նաև արդի խնդիրները և լուծման ճանապարհը:

History of the Creation of Yerevan's Green Infrastructure and Its Current Problems

K. K. Vardanyan, A. A. Muradyan

At present the issue of optimizing the human environment is extremely relevant. The increased attention of specialists to environmental problems, as well as research results, indicate an increased influence of environmental factors on human health. Landscaping is one of the important elements of environmental recovery, as well as treatment of psychophysical diseases and aesthetic therapy.

Greening problems are more relevant for hot cities like Yerevan, because it is quite difficult for the population to overcome heat stress.

The work presents in detail the history of the development of green infrastructures in Yerevan, as well as the current problems and the way to solve them.

Литература

1. Կանաչ տարածքների վերականգնման և կայուն զարգացման ծրագրային հեռանկարները [//https://www.yerevan.am/uploads/media/default/0001/27/3b12c25878d24b06bbf48b2ae3765834bf281264.pdf](https://www.yerevan.am/uploads/media/default/0001/27/3b12c25878d24b06bbf48b2ae3765834bf281264.pdf) (режим доступа 07.09.2022).
2. Авдеева Е.В. Формирование структуры насаждений лиственницы сибирской в условиях городской среды. Хвойные бореальной зоны. Красноярск, 2003, №1, <http://forest-culture.narod.ru/HBZ/2003.html>
3. Арутюнян Л.В. Древесные экзоты Еревана. Бюл. Ботанического сада АН АрмССР, Ереван, 1961, 18, с. 5-14.
4. Арутюнян Л.В. Состояние озеленения и дендрологический ассортимент населенных пунктов Центральной Армении. Бюл. Ботанического сада АН АрмССР, Ереван, 1970, 22, с. 91-126.

5. *Вардanian К.К.* Основы озеленения лечебных учреждений. Ереван. Авторское издание, 2019.
6. *Вардanian К.К.* Подходы к изучению состояния озеленения города Еревана и разработке мер по его улучшению. *Բժշկություն, Գիտություն, Շրջանային*. Երևան, 2018, 26. *Նոյեմբեր*, էջ 88-91.
7. *Григорян А.Г., Товмасьян М.Л.* Архитектура Советской Армении. М., 1986.
8. *Григорян А.Г.* Ландшафт современного города. М., 1986.
9. *Давыдова И.Г.* Некоторые итоги и перспективы озеленения Еревана. Бюл. Ботанического сада АН АрмССР, Ереван, 1959, 17, с. 17-26.
10. *Даниелян М.Б.* Опыт создания зеленых поясов вокруг городов Армянской ССР. Бюл. Ботанического сада АН АрмССР, Ереван, 1959, 17, с. 49-52.
11. Ереван глазами Шардена. <https://www.armmuseum.ru/news-blog/2016/11/16/-188,2016> (режим доступа 29.06.2022).
12. *Казарян Е.С., Ярошенко Г.Д.* Ассортимент пород для садово-паркового строительства Еревана. Бюл. Ботанического сада АН АрмССР, Ереван, 1946, 4, с. 5-18.
13. *Казарян В.О., Григорян А.А., Барсегян А.М., Бозоян А.А., Шакарян А.Г.* О состоянии насаждений норкских склонов Еревана и мероприятиях по их реконструкции. Бюл. Ботанического сада АН АрмССР, Ереван, 1963, 19, с. 71-97.
14. *Леонова В.А., Вардanian К.К., Епремян Л.Б.* Исторический обзор создания улицы Хачатура Абовяна в г. Ереване и современное состояние одноименного сквера. Лесной вестник / Forestry Bulletin, 2021, т. 25, 3, с. 82-92.
15. *Леонова В.А., Чатинян В.Е., Ефремян Н.Т.* Особенности ландшафтного проектирования объектов г. Еревана. Лесной вестник / Forestry Bulletin, 2022, т. 26, 1, с. 69-83. DOI: 10.18698/2542-1468-2022-1-69-83
16. *Осипян Л.Л., Саркисян К.Ш.* История озеленения города Еревана. Биол.журн. Армении, Ереван, 2004, 3-4(56), с. 285-293.
17. *Пиотровский Б.Б.* Ванское царство (Урарту). М., 1959.
18. Постановление от 27 июня 1980 года №37-10-3/4 «О мерах по дальнейшему развитию зеленого строительства и улучшению содержания зеленого хозяйства г. Еревана», 1980.
19. При мэрии Еревана будет создана ГНКО «Озеленение и охрана окружающей среды», 16.12.2019. URL: <https://news.am/rus/news/549997.html> (дата обращения 01.09.2022).
20. *Саркисян К.Ш.* Зеленое кольцо Еревана. История создания и пути восстановления. Ереван, 2007.
21. Сборник материалов для описания местностей и племен Кавказа. Издание Управления Кавказского Учебного Округа. Тифлис, 1881, вып. 1, 234 с.
22. *Тавернье Жан-Батист* «Шесть путешествий в Турцию, Персию и Индию». <https://eng.travelogues.gr/travelogue.php?view=136&creator=895408&tag=10784> (режим доступа 29.06.2022).
23. *Тавернье Жан-Батист* «Шесть путешествий в Турцию, Персию и Индию». <https://www.biodiversitylibrary.org/item/123215#page/284/mode/1up> (режим доступа 29.06.2022).
24. *Теодоронский В.С., Леонова В.А., Вардanian К.К.* Исторически сложившаяся структура системы озеленения центра г. Еревана и современная ее проблематика. Ландшафтная архитектура в эпоху глобализации, М., 2020, 4, с. 5-19; DOI: 10.37770/2712-7656-2020-4-5-19
25. *Vardanyan K.K., Hayrapetyan, A.K.* Hygienic evaluation of microclimate conditions and noise level at the territory of University Hospital complex "Heratsi" //New Armenian Medical Journal - Vol. 5 (2011), № 3. PP. 27-31.
26. *Vardanyan K.K.* Investigation of the greenery planting at hospitals in Yerevan and working out measures for its improvement. Новое направление в ландшафтной архитектуре (дизайн, планирование, управление). Сб. трудов Международной научной конференции, 7-8 июня 2017 года, Санкт-Петербург. СПб., 2017, с. 45-46.

Экспериментальная и профилактическая медицина

UDC 614.449; 343.98

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.4-39

Assessment of Humoral Immune Response to SARS CoV-2 Virus among Work Staff

**A. V. Tsakanyan², T. S. Khachatryan², A. V. Margaryan²,
G. G. Melik-Andreasyan², A. Sh. Keshishyan², S. A. Nikolyan¹,
N. A. Andreasyan¹, S. T. Martirosyan¹**

¹“National Bureau of Expertises” SNPO NAS RA
0004, Yerevan, Admiral Isakov Ave. 24

² “National Center of Disease Control and Prevention” SNCO
Ministry of Health, Republic of Armenia
12 Mkhitar Heratsi str., 0025 Yerevan

Key words: SARS CoV-2, immunity, seroprevalence, antibodies, N antigen

It should be recognized the significant impact of SARS CoV2-2019 not only on the development of healthcare, but also on the welfare and social protection of the world population [11]. By September 2022 the number of infected exceeded 612 million, meanwhile the number of deaths amounted to more than 6 million [12].

Note that until 2002 human coronaviruses were regarded as seasonal acute respiratory viral infections not causing serious complications.

The earliest identified cases of the disease have been found in Guangdong Province since November 2002. The disease is currently referred to as severe acute respiratory syndrome (SARS) with mortality at the level of 11%, caused by coronavirus infection. SARS CoV was later placed in the genus Betacoronavirus, (subgenus Sarbecovirus) [4].

Afterwards, in the Middle East (Saudi Arabia, Oman) with the subsequent drifts among with otherwise countries, began to record the cases of severe respiratory disease with mortality of 30% [4], which has been named Middle East respiratory syndrome coronavirus under the genus Betacoronavirus, (subgenus Merbecovirus) [11].

As far as the last reported outbreaks of the respiratory disease were caused by unknown coronavirus (at the end of November, 2019, city Wuhan, Hubei Province) which was later named COVID-19 (Coronavirus infectious disease) [4, 15].

The first case of COVID-19 infection was confirmed on March 1, 2020 in

the Republic of Armenia in a citizen of Armenia who arrived from Iran, which led to the declaration of a state of emergency by the government of the country.

It should be emphasized that the dynamics of the incidence of COVID-19 infection has been characterized by fluctuations with periods of ups and downs in Armenia as well as in other countries. It should be pointed out that as of September 20, 2022, 443785 cases of COVID-19 infection were recorded, while the total number of deaths were amounted to 8691 cases [1, 19].

As is known, coronaviruses stimulate humeral and cellular immune responses. Similar to the other viral infections, they generate typical dynamics of IgM and IgG production. In addition, immunoglobulin M antibodies (IgM), appearing earlier, produced by immune system in response to SARS CoV-2 infection, are detected within 1-2 weeks since contact with causative agents. However, general period of the potential detection of IgM primarily ranges at least 2-3 months when IgM antibodies are gradually replaced by IgG antibodies.

Nevertheless, detection of IgM indicating the recent infection with SARS CoV-2, cannot be basis for diagnostic reports, since the level of antibodies and dynamics of antibodies response can vary individually.

It is considered that immunoglobulin G (IgG) began to generate within 21-28 days after the exposure to the virus. Their levels grow slowly meanwhile it can persist for quite a long time, sometimes several years. By the presence and level of IgG antibodies in the bloodstream, one can judge on the fact of incidence in the past and define the presence of specific immune response: body's ability to recognize virus on the subsequent exposure to it.

Undoubtedly, depending on levels and dynamics of antibodies in the bloodstream, humeral immune response can vary in relation to individuals and severity of the diseases. It is established that the first 5 days from the onset of the symptoms, the PCR-tests aimed to identify RNA from swabs of nasal and oropharyngeal sites are clinically more sensitive. However, throughout subsequent periods of the disease, the importance of identifying specific antibodies increases.

The highest sensitivity of laboratory examination can be achieved by using the complex of those tests. It is common knowledge that immunogenic proteins (inducing active immune response) of SARS CoV-2 are spike (S) and nucleocapsid (N) proteins.

Antibody-based tests against N protein of SARS CoV-2 by some estimates can possess higher sensitivity in early infection in comparison to antibody –based tests against S protein. The detection of IgG against N protein allows to judge the presence of specific immune response throughout SARS CoV-2 infection, which forms after the transmitted disease in the presence of conditionally healthy virus carriers.

Investigation of the levels of specific IgG antibodies against SARS CoV-2 is pivotal in the evaluation of epidemiological prevalence. In addition, it can

presumably serve as predictive tool to detect the immune protective reactions in the matter of transmitted diseases.

Regrettably, the duration of persistence of SARS CoV-2 S IgG after various forms of infection has not yet been established [3, 5].

Undoubted scientific interest posed surveys, which have been implemented to determine the relationship between the ABO blood group system and various diseases. The effect of the ABO blood group system on susceptibility to COVID-19 was first reported by Zhao J. et al. [16]. Some researchers associate the susceptibility and outcome of many diseases with ABO blood group polymorphism, including cancer, coronary heart disease, viral hepatitis B, diseases caused by *Helicobacter pylori* infection, etc.

As a result of above-mentioned studies of COVID-19 infected people in 3 different hospitals in China, the protective role of O blood type against infection was revealed, meanwhile the A blood type increases the risk of getting infected with COVID-19. Moreover, the studies conducted in the USA, Spain, Denmark, Turkey, Lebanon, and Iraq similarly demonstrated the highest prevalence rates among people with blood type A, and the lowest among group O [2, 7, 9, 10, 17].

Currently, immunity, which is achieved when a large proportion of the population becomes immune, can work against the spread of some diseases, probably with COVID-19 too. Hence, the investigation of immunity throughout COVID-19 pandemic can provide an illustration regarding defensive mechanisms against widespread disease.

The goal of this work was to assess the seroprevalence to SARS CoV-2 N protein among the personnel of one institution.

Material and Methods

The material for the study was venous blood taken in the amount of 3-5 ml in vacutainers with a separating gel. After 30 minutes of settling, the blood was centrifuged for 10 minutes at 40,000 rpm, then the plasma was transferred into special tubes in an amount of 10 μ l and placed in a Cobas e 411 analyzer from «Roche» Diagnostics. Quantitative determination of high-affinity specific total (IgM + IgG) antibodies to SARS CoV-2 nucleocapsid N protein based on the formation of a "sandwich" complex with antibodies present in human blood was carried out by immunochromatographic method.

Quantification of the antibody response can be used to determine the titer of specific antibodies and to monitor the dynamics of the antibody response in individuals. Results were considered positive if the cut-off index (COI) was ≥ 1 . It was believed that a combined test for antibodies to both classes increased the efficiency of the analysis [8].

Results and Discussion

Since the early days of the pandemic, the prevalence of COVID-19 cases increased drastically in the Republic of Armenia.

In order to identify total antibodies to the N protein of the SARS CoV-2 virus, 89 employees of one institution in Yerevan were examined. Among the surveyed, the ratio of women and men was almost the same (47,7% and 46,7%, respectively). The confidence interval (hereinafter referred to as CI) was calculated - in both cases with 95% reliability (for women - CI 46,5-48,9, for men - CI 45,0-48,4) (Please refer to Table).

People aged 24 to 73 years were examined (average age 44,3). Age structure analysis revealed the following: 17,0% (n=15) - 20-29 years old; 29,2% (n=26) - 30-39 years old; 18,0% (n=16) - 40-49 years old; 18,0% (n=16) - 50-59 years old; 13,5% (n=12) - 60-69 years old; 5,0% (n=4) - 70 years and older (Fig. 1).

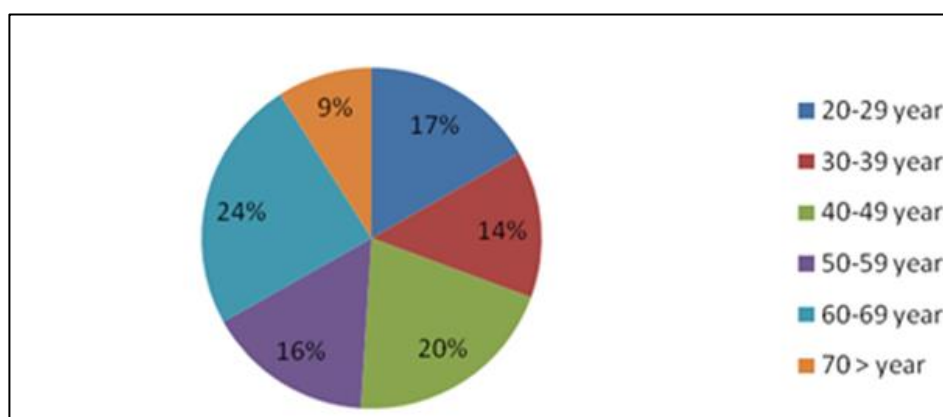


Fig. 1. Age Structure of Examined Individuals

The overall seroprevalence (presence of total antibodies) to SARS CoV-2 among examined was 47,2% (95% CI 46,5-47,98), antibodies were absent in 52,8% of cases (95% CI 52,2- 53,4). The COI level of positive results ranged from 1,35 to 171,8. There was no difference in antibodies detection frequency among both sexes (table).

Table

Seroprevalence of total antibodies to SARS CoV-2 N protein

Researched personnel	Absolute number	Positive result	
		absolute number	%±m
Females	44	21	47,7±5,3
Males	45	21	46,7± 5,28
Total	89	42	47,2±5,3

It is worth mentioning that 16 (38,1%) of 42 seroprevalent individuals had previously undergone PCR test for the presence of SARS CoV-2 virus in nasopharyngeal swab, among which 12 had positive results. COI level of PCR test positive results ranged from 1,35 to 139,5.

In 21,4% of cases, the presence of low values of COI of total antibodies does not exclude new contamination and asymptomatic carriage, as evidenced by the absence of any indication of the fact of disease confirmation or the presence of coronavirus infection symptoms in anamnesis.

Investigation of IgM + IgG antibodies to the SARS CoV-2 virus in various age groups showed the highest COI values among the age groups of 30-39 – 23,8% (95% CI 7,7-39,9) and 40-49 – 21,4% (95% CI 3,0-39,8) years, as well as the smallest values in group over 70 – 2,4% (Fig. 2).

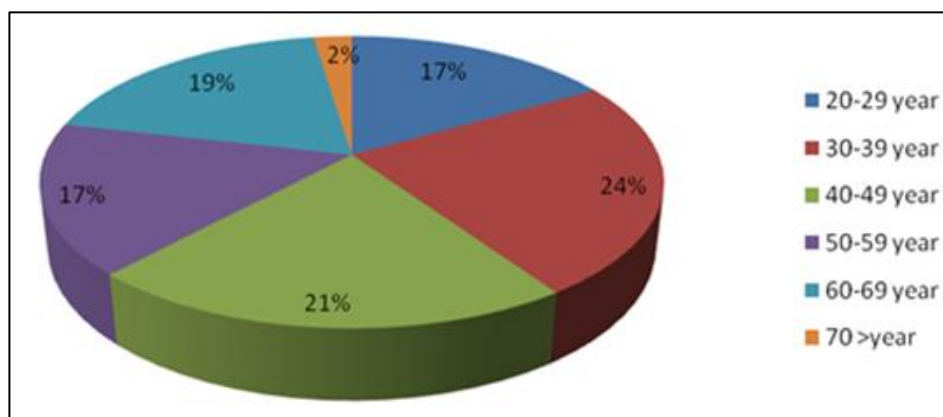


Fig. 2. The Presence of Antibodies of the SAR Virus among Different Age Groups

A comparative analysis of antibodies frequency detection and blood type was carried among 77 participants (42 females and 35 males). The owners of blood type I (O) were 14 people (18.2%), group II (A) - 36 (46.8%), III (B) - 13 (16.9%), and IV (AB) - 14 (18.2%). Total antibodies to the N protein of the

SARS CoV-2 virus were detected among individuals with blood groups O(I), A(II), B(III), AB(IV) at 15.7%; 44.7%; 21.1%; 18.4%, respectively (Fig.3). This may indicate that A(II) blood type individuals are most susceptible to infection with SARS CoV-2 virus, and those with O(I) blood group are the least susceptible, which correlates with the results of studies by foreign authors [4, 7, 8, 10, 18] (Fig. 3).

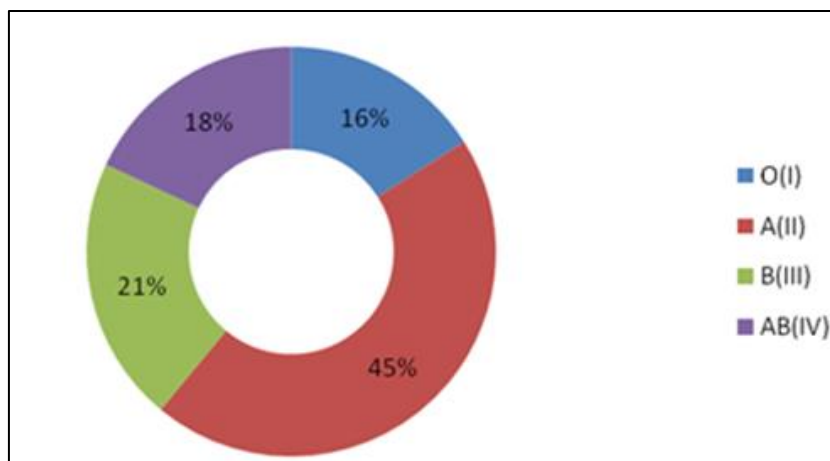


Fig. 3. The Frequency of Detection of Antibodies to the SARS CoV-2 Virus among Individuals with Different Blood Groups

Conclusion

Based on scientific literature, viral agents can primarily be transmitted by animals. The COVID-19 pandemic, as well as otherwise pandemics, is a vivid example of zoonotic disease. To safeguard the public health from zoonotic infections the appropriate proceedings are crucial, since they can emerge epidemiological disasters with severe consequences.

Within this framework, the obtained results revealed insufficient level of collective immunity among the personnel during the examination period amounting to 47.2% (95% CI 46.5-47.9), in accordance with the detection of antibodies to the N protein of the SARS CoV-2 virus. Insufficient immunity can contribute to a spread of a new coronavirus infection.

Our preliminary results can provide a basis on the necessity of implementation of anti-epidemic measures to prevent the spread of infection.

Accepted 01.11.22

Оценка гуморального иммунитета к вирусу SARS CoV-2 среди сотрудников трудового коллектива

**А. В. Цаканян, Т.С. Хачатрян, А.В. Маргарян,
Г.Г. Мелик-Андреасян, А.Ш. Кешишян, С.А. Николян,
Н.А. Андреасян, С.Т. Мартиросян**

Целью статьи является определение наличия антител (IgG+IgM) к нуклео-капсидному (N) белку вируса SARS CoV-2 у обследованных 89 сотрудников коллектива отдельно взятой организации города Еревана. Вместе с этим отмечается, что соотношение обследованных женщин и мужчин составило 44 (47,7%) и 45 (46,7%) соответственно, а средний возраст составил 44,3 года (наивысший возраст 73 года, наименьший 24 года). Авторы приходят к выводу, что общая серопревалентность (наличие комбинированных антител IgG + IgM) к антигенам SARS CoV-2 у обследованных сотрудников составила 47,2% (95% ДИ 45,6-48,8), в то время как антитела отсутствовали у 47 сотрудников 52,8% (95% ДИ 52,2-53,4). На основании изучения наличия антител к вирусу SARS CoV-2 в разных возрастных группах установлено, что самые высокие уровни антител обнаружены среди возрастных групп 30-39 лет (23,8%) и 40-49 лет (21,4%), наименьший – в группе лиц старше 70 лет (2,4%).

В качестве исследовательской задачи авторами выяснена зависимость инфицированности лиц от группы крови. Известны были группы крови 77 из 89 сотрудников организации (42 женщины и 35 мужчин). В результате исследования выяснено, что по группам крови распределение уровня антител имеет следующее соотношение: 0(I), A(II), B(III), AB(IV) – 15,7; 44,7; 21,2; 18,4% соответственно.

Авторы приходят к выводу, что у лиц с группой крови A(II) инфицированность COVID-19 была выше, более чем в 2 раза, а наименьшая инфицированность отмечена у лиц с 0(I) группой крови, что коррелирует с результатами исследований зарубежных коллег.

Աշխատանքային անձնակազմի հումորալ իմունիտետի գնահատումը SARS CoV-2 վիրուսի նկատմամբ

**Ա.Վ.Ցականյան, Տ.Ս.Խաչատրյան, Ա.Վ.Մարգարյան, Գ.Գ. Մելիք-
Անդրեասյան, Ա.Շ.Քեշիշյան, Ս.Ա.Նիկոլյան, Ն.Ա.Անդրեասյան,
Ս.Տ.Մարտիրոսյան**

Հոդվածի նպատակն է պարզել Երևան քաղաքի կազմակերպություններից մեկում հետազոտված 89 աշխատակիցների SARS CoV-2 վիրուսի նուկլեոկապսիդ (N) սպիտակուցի նկատմամբ հակամարմինների (IgG+IgM) առկայությունը:

Հետազոտված տղամարդկանց և կանանց հարաբերակցությունը կազմել է համապատասխանաբար՝ 47,7% (44 տղամարդ) և 46,7% (45 կին), իսկ միջին տարիքը՝ 44,3 տարեկան (առավելագույնը՝ 73 տարեկան, նվազագույնը՝ 24 տարեկան):

Իրականացված ուսումնասիրության արդյունքները վկայում են, որ զննված աշխատակիցների ընդհանուր հակածինների SARS CoV-2 նկատմամբ համակցված IgG + IgM հակամարմիններ առկա են հետազոտվածների 47,2%-ում (95% ՀԳ 45,6-48,8):

Ավելին, հակամարմինների ամենաբարձր մակարդակ դիտվել է 30-39 և 40-49 տարիքային խմբերում՝ համապատասխանաբար 23,8% և 21,4%, իսկ ամենացածր մակարդակ՝ 70 տարեկանից բարձր մարդկանց խմբում՝ 2,4%:

Մեր խմբի գիտական հետաքրքրությունների շրջանակում է եղել նաև վերլուծել արյան խմբերի և հակամարմինների մակարդակների միջև առկա կապը արյան խմբերի պատկանելությունը հայտնի 77 (42 կին և 35 տղամարդ) աշխատակիցների դեպքում:

Հետազոտության արդյունքում պարզվել է, որ հակամարմինների մակարդակի բաշխումը, ըստ արյան խմբերի, ունի հետևյալ հարաբերակցությունը՝ 0(I), A(II), B(III), AB(IV) խմբերում համապատասխանաբար՝ 15,7; 44,7; 21,2; 18,4%:

Կատարված վերլուծության արդյունքները փաստում են, որ արյան A(II) խումբ ունեցող մարդկանց COVID-19-ով վարակվածությունը այլ արյան խմբերի համեմատ եղել է ավելի քան 2 անգամ բարձր: Ամենացածր վարակվածություն գրանցվել է 0(I) արյան խումբ ունեցող աշխատակիցների շրջանում, ինչն էլ հարաբերակցվում է միջազգային գիտական գրականության մեջ բերված օտարերկրյա հետազոտողների կողմից իրականացված ուսումնասիրությունների արդյունքների հետ:

References

1. Armenia – WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard / <https://covid19.who.int>.
2. Behboudi E., Hamidi V., Gholizadeh F., Grala EM, Ghelmani Y., Nakhaie M. et al. Association between ABO blood groups and susceptibility to COVID-19: profile of age and gender in Iraqi patients. Egypt J Med Hum Genet., 2020, 21(1):76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34484798/> 14. Cak{r M. The relationship between blood groups and COVID- 19 patients. Erciyes Med J., 2021, 43(2):142–5. / <https://doi.org/10.14744/etd.2020.27790>.
3. COVID-19: A review on diagnosis, treatment, and prophylaxis /<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
4. Drosten C., Gunther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.R., Becker S. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N. Engl. J. Med., 2003, 348(20): 1967-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>.
5. Diagnostic testing and screening for SARS-CoV-2– ECDC /<https://www.ecdc.europa10>.
6. Emmie de Wit, Neeltje van Doremalen, Darryl Falzarano & Vincent J. Munster. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nature Reviews Microbiology, v. 14, pp. 523–534, 2016, <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>.
7. Khalil A., Feghali R., Hassoun M. The lebanese COVID-19 cohort; a challenge for the ABO blood group system. Front Med., 2020, 7: 813.
8. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet, 2020, 395(10224): 565-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).

9. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 23, 186–193, 2022, <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01122-w>.
10. Solmaz I., Ara S. ABO blood groups in COVID-19 patients; cross-sectional study. *Int J ClinPract.*, 2020, 75(4):e13927. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13927>.
11. United Nations System Comprehensive Response to COVID-19: Saving Lives, Protecting Communities, Building Better / https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/2020/10/un_comprehensive_response_to_covid19_russian.pdf.
12. WHO. COVID-19 coronavirus pandemic-WHO statistics. Secondary COVID-19 Coronavirus Pandemic-WHO Statistics. WHO, 2020, <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
13. Zaki A. M., van Boheemen S., Bestebroer T. M., Osterhaus A. D., Fouchier R. A. *et al.* Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367(19): 1814-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>.
14. Zhou P., Yang X. L., Wang X. G., Hu B., Zhang L., Zhang W. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.*, 2020, 579(7798): 270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
15. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019, *N. Engl. J. Med.*, 2020, 382(8): 727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
16. Zhao J., Yang Y., Huang H. *et al.* Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. *Clin Infect Dis.*, 2021, 73(2):328–31. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1150>.
17. Zietz M., Zucker J., Tatonetti NP. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death *Nat Commun.*, 2020, 11(1):5761. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19623-x>.
18. Армения и Грузия в борьбе с COVID-19 / <https://uic.am>.
19. Armenia – WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard / <https://covid19.who.int>.

УДК 616.831

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.4-48

Нейроны – детекторы движения в экстрастриарной области 21б коры головного мозга кошки

Д.К. Хачванкян, А.А. Меликсетян, А.Л. Казарян,
Б.А. Арутюнян-Козак

*Институт прикладных проблем физики НАН РА,
лаборатория физической медицины
0014, Ереван, ул. Г. Нерсисяна, 25*

Ключевые слова: область 21б, рецептивное поле, детектор движения

Одним из основных вопросов в понимании центрального анализа зрительной информации по-прежнему остается проблема нейронных механизмов, обеспечивающих распознавание и четкую диверсификацию воспринимаемой зрительной информации. На основе ранних классических исследований [12,13,16,17] долгое время превалировала концепция о том, что стационарная пространственная структура классического рецептивного поля (КРП) одиночного зрительного нейрона, определенная неподвижным мерцающим стимулом, играет решающую роль также и в восприятии и дискриминации движущихся зрительных объектов. Однако со временем накапливались экспериментальные данные, которые не укладывались в такое базовое представление. Так, рядом авторов было показано, что ответные реакции нейронов в зрительной коре при стимуляции их КРП могут быть избирательно модулированы стимулами, расположенными в окружающем пространстве, за пределами границ КРП [4,7,8,22,23]. Результаты наших предыдущих исследований свойств нейронов экстрастриарной зрительной коры мозга кошки (область 21а) также подтвердили существование моделирующего воздействия окружающего КРП зрительного пространства на ответы нейронов, приводящего к пространственной реструктуризации КРП нейрона [1,19]. Более того, была обнаружена небольшая группа зрительно-чувствительных нейронов (5,2%), которые не проявляли никакой реакции на неподвижные мерцающие световые стимулы, расположенные в рецептивном поле нейрона, определенном ручным стимулом (РПрс), однако демонстрировали интенсивный ответ на движущиеся через него зрительные стимулы [2]. Как оказалось, при исследовании функциональных характеристик нейронов области 21б, и здесь присутствует группа нейронов (примерно в той же пропорции), не реагирующих на неподвижные мерцающие стимулы, но с выраженными от-

ветами на движущиеся зрительные стимулы. Таким образом, можно предположить, что нейроны с данными свойствами могут присутствовать и в других корковых зрительных областях. В данной работе представлены результаты экспериментов по детальному изучению паттернов ответов таких нейронов корковой области 21б на движущиеся зрительные стимулы с целью выявления функциональной роли этой группы нейронов в центральной обработке информации, связанной с восприятием движущихся объектов.

Материал и методы

Опыты были проведены на кошках массой 2,5–3,5 кг. Предварительные хирургические процедуры – трахеотомия, введение канюли в бедренную артерию и претригеминальное сечение ствола мозга – выполнялись под эфирным наркозом [29]. В течение эксперимента для полного обезболивания дополнительно вводили хлоралозу в дозе 10 мг/кг/час. Голова животного фиксировалась в стереотаксическом аппарате, модифицированном для исследований зрительной системы. Участок черепной кости, расположенный над задней супрасильвиевой извилиной коры, вместе с твердой мозговой оболочкой удалялись, что позволяло осуществлять визуальный контроль исследуемой области. Костное окно заливалось 4% раствором агар-агара в физиологическом растворе. Животное обездвиживалось путем внутримышечного введения миорелаксанта дитилина (7 мг/кг) и переводилось на искусственное дыхание, частота которого составляла 19/мин, объем вдоха – 20–25 мл/кг. Температура тела поддерживалась в пределах 37,5–38°C при помощи согревающего пледа. Зрачки расширялись путем закапывания в глаз 0,1% раствора атропина. Роговицы защищались от высыхания контактными линзами с диоптрической силой “0”. Для обеспечения фокусирования глаз на экране периметра при необходимости применялись коррекционные линзы. Сокращение мигательных перепонок осуществлялось путем введения в конъюнктивальный мешочек 1% раствора неосинефрина. Артериальное давление поддерживалось на уровне 90–100 мм рт. ст. Для мониторинга состояния животного периодически регистрировали ЭЭГ и ЭКГ.

Импульсная активность одиночных нейронов регистрировалась спустя 2–3 ч после прекращения действия эфирного наркоза, применялись вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончика 2–3 мкм. Анализ проводился путем построения постстимульных гистограмм (ПСТГ), с помощью специализированного амплитудно-интервального анализатора. Эпоха анализа составляла 5с, ширина бина – 10мс. Обычно для каждого теста суммировались данные 16 реализаций.

Границы РП нейронов и расположение *area centralis* (AC) относительно зрительных координат определялись на экране периметра, который

находился на расстоянии 1,0 м от нодальных точек глаз и мог перемещаться, перекрывая все поле зрения [3,9]. Зрительная стимуляция осуществлялась путем предъявления темных и светлых стимулов разной формы и размеров, неподвижных мерцающих или движущихся по РП нейрона. Движущиеся стимулы представляли собой пятна и полосы разных контрастов и величин. Освещенность светлых стимулов составляла 12 лк на фоне 2 лк, темных стимулов – 2 лк на фоне 12 лк. Таким образом, контраст стимула относительно фона во всех опытах был постоянным. В конце каждого эксперимента осуществлялась коагуляция точек отведения, посредством пропускания через микроэлектрод электрического тока 10 мА в течение 5 с. Затем производилась перфузия головного мозга и его фиксация в 10 % растворе формалина. Локализацию кончика электрода верифицировали на срезах толщиной 30 мкм.

Результаты и обсуждение

Границы корковой области 21б определялись согласно работам Sprague et al. [26] и Tusa and Palmer [27]. Во избежание путаницы с нейронами смежных областей электрод вводился в центральную часть области. В целом были исследованы ответы 137 зрительно-чувствительных нейронов области 21б коры головного мозга кошки. Рецептивное поле каждого исследуемого нейрона сначала определялось вручную движущимся стимулом (РПрс), а затем оно сканировалось неподвижным мерцающим световым пятном, располагаемым бок о бок поочередно по всей поверхности РПрс и близлежащего зрительного пространства. Такой метод позволял выявить полную карту РП, его форму, размеры, структуру стационарной функциональной организации и расположение в системе зрительных координат. Подавляющее большинство исследованных нейронов проявляло четкие реакции как на неподвижные мерцающие световые пятна, так и на движущиеся зрительные раздражители. Однако небольшая группа нейронов (8 из 137) не обнаруживала никаких ответов на неподвижные мерцающие световые пятна, при этом отвечала интенсивными вспышками разрядов при предъявлении движущихся зрительных стимулов. В данной работе представлены результаты детального изучения качественных и количественных характеристик ответов нейронов этой группы на зрительные стимулы, с целью определения их функционального значения в центральной обработке поступающей зрительной информации. На рис. 1 представлены ответы одного из нейронов этой группы. Нейрон не реагировал на неподвижное мерцающее световое пятно (диаметром 5°), расположенное в РПрс (рис.1 А1,2). Между тем стимуляция светлым и темным пятнами той же величины (5°), движущимися горизонтально в двух противоположных направлениях в том же пространстве, вызывала четкий ответ нейрона (рис. 1 А3,4). Как видно на рисунке, нейрон энергично реагировал на светлое (А3) и темное (А4) пятна, движущиеся вдоль

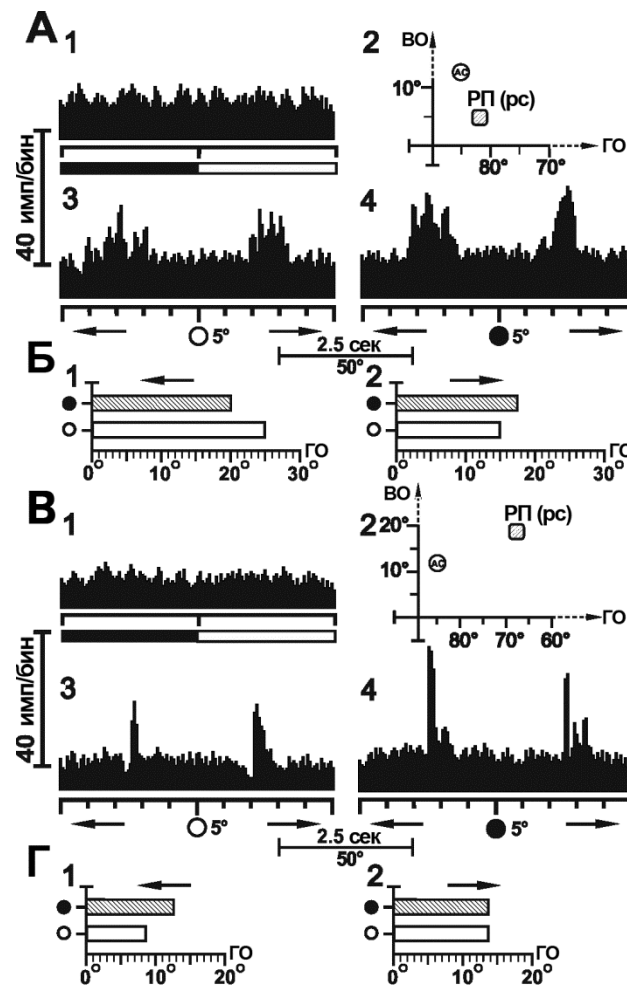


Рис.1. Паттерны ответов двух нейронов области 21б на неподвижные и движущиеся зрительные стимулы.

А1 – постстимульная гистограмма (ПСТГ) ответов нейрона на неподвижное мерцающее светлое пятно (5°), расположенное в центре РПрс, – ответ отсутствует. А2 – расположение РПрс нейрона в системе зрительных координат. А3,4 – ПСТГ ответов нейрона на светлое и темное пятна (5°), движущиеся по горизонтальной оси РПрс в двух противоположных направлениях. Б1,2 – графическое представление размеров «разрядного поля» в градусах для двух противоположных контрастов использованных стимулов. В1 – ПСТГ ответов другого нейрона, не реагирующего на раздражение неподвижным мерцающим пятном, расположенным в центре РПрс. В2 – расположение РПрс нейрона в системе зрительных координат. В3,4 – ПСТГ ответов нейрона на движущиеся светлое и темное пятна (5°) по горизонтальной оси РПрс. Г1,2 – графическое представление размеров «разрядного поля» в градусах. Темная полоска под гистограммами отражает фазу выкл., светлая – фазу вкл. света мерцающего стимула. Стрелки указывают направление движения стимула.

Здесь и в последующих рисунках объяснения аналогичны

горизонтальной оси РПрс. Таким образом, оказалось, что нейрон, не проявлявший никакой реакции на неподвижные зрительные раздражители, отвечал всплесками разрядов при применении движущихся зрительных стимулов. На основе длительности течения ответной реакции нейрона на конкретный стимул, которая переводилась в градусы, оценивалась величина зрительного пространства, оказывающего влияние на активность нейрона, и интерпретировалась как «разрядное поле». У данного нейрона «разрядное поле» составило 25° при движении светлого стимула влево и 15° при движении вправо (рис. 1 Б1,2). При движении темного стимула те же показатели составили 20° влево и $17,5^\circ$ в правом направлении движения (рис. 1 Б1,2). Таким образом, как видим, наблюдаются некоторые различия в величине вовлечённого в формирование ответа нейрона зрительного пространства, окружающего РПрс, в зависимости как от контраста используемых зрительных стимулов, так и от направления движения. Следующий нейрон, представленный на рис.1 В, также не реагировал на раздражение неподвижным мерцающим световым пятном (5°), расположенным в его РПрс (рис. 1В1). Однако, когда тот же стимул двигался в двух противоположных направлениях вдоль горизонтальной оси РПрс, возникали четкие реакции нейрона (рис.1 В3). Длины «разрядного поля» составили $8,7^\circ$ при движении стимула влево и $13,7^\circ$ – вправо (рис. 1 Г1,2). Сходные возбуждающие реакции нейрона вызывало движущееся темное пятно (рис. 1 В4), а длины «разрядного поля» составили $12,5^\circ$ влево и $13,7^\circ$ – вправо для двух противоположных направлений движения (рис.1 Г1,2). Более того, как видно на рис.1 В3,4, при смене контраста стимула (темный на светлом фоне) наблюдается также качественное изменение паттерна ответа нейрона, в реакции нейрона исчезают выявленные изначально тормозные компоненты. Как оказалось, у шести из восьми нейронов этой группы наблюдались как количественные (число разрядов), так и качественные различия в паттернах ответа в зависимости от контраста, направления и ориентации движения применяемых зрительных стимулов. Паттерны ответов другого нейрона из этой группы на зрительные стимулы, движущиеся в горизонтальной и вертикальной ориентациях представлены на рис.2. Неподвижное мерцающее световое пятно (5°), расположенное в РПрс, не вызывало никакой реакции нейрона (рис. 2 А1). Однако световое пятно того же размера, движущееся вдоль горизонтальной оси РПрс, вызывало интенсивные разряды нейрона в обоих направлениях движения (рис. 2 Б1). Изменение контраста стимула на противоположный (темный) вызывало еще более интенсивный ответ (рис. 2 Б2) и, как оказалось, расширение «разрядного поля» более выражено при предъявлении темного стимула, 20° – при движении в левом направлении и $13,7^\circ$ – в правом, по сравнению со светлым стимулом – 10° в обоих направлениях движения (рис. 2 В1,2). Интенсивные разряды нейрона на стимулы обоих контрастов также отмечались при изменении

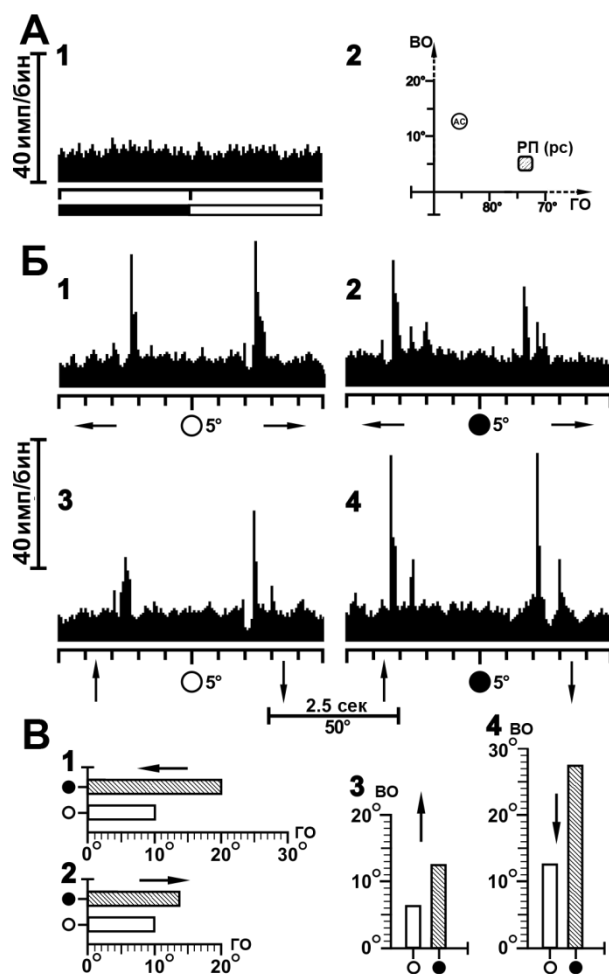


Рис.2. Паттерны ответов нейрона на неподвижный и движущиеся в горизонтальной и вертикальной ориентациях зрительные стимулы.

A1 – ПСТГ ответов нейрона на неподвижное мерцающее световое пятно, расположенное в РПрс, – отсутствие реакции. A2 – расположение РПрс нейрона в системе зрительных координат. Б1,2 – ПСТГ ответов нейрона на светлое и темное пятна, движущиеся вдоль горизонтальной оси РПрс. Б3,4 – ПСТГ ответов нейрона на движение светлых и темных пятен вдоль вертикальной оси РПрс. В1-4 графическое представление размеров «разрядного поля» нейрона в градусах по горизонтальной и вертикальной осям

ориентации движения стимула на вертикальную – вдоль вертикальной оси РПрс (рис. 2 Б3,4). При вертикальном движении светлого пятна размеры «разрядного поля» составили 6,2° при движении стимула вверх и 12,5° – в противоположном направлении (рис. 2 В3,4). Величина «разрядного поля» при движении темного стимула составила 12,5° вверх и 27,5° при движении вниз (рис. 2 В3,4). Ответы этого же нейрона были дополни-

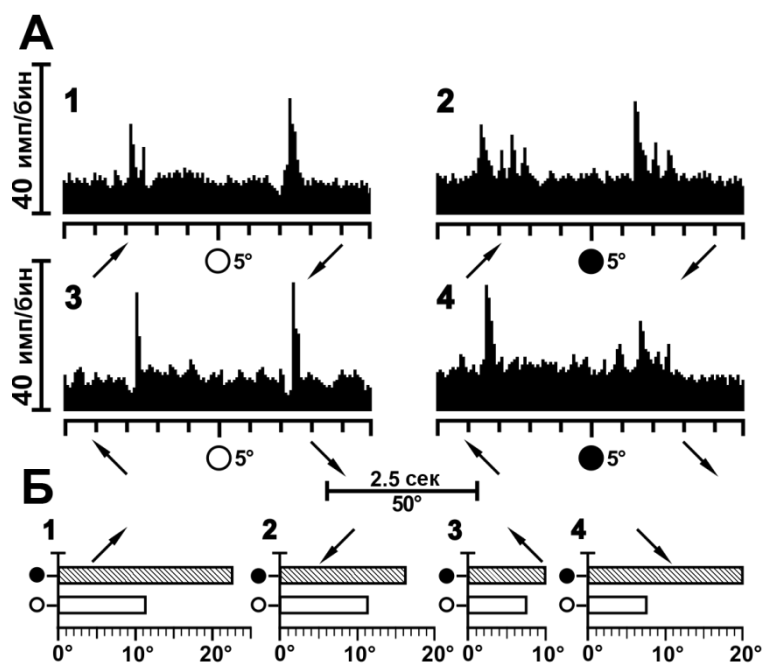


Рис. 3. Паттерны ответов того же нейрона, что и на рис.2, на движение светлого и темного пятен по наклонным ориентациям.

A1,2 – ПСТГ ответов нейрона на движение светлого и темного пятен в ориентации 45° по РПрс. А3,4 ПСТГ ответов нейрона на движение светлого и темного пятен в ориентации 135° по РПрс. Б1-4 – графическое представление размеров «разрядного поля» нейрона в градусах на различные ориентации движения стимулов

тельно исследованы с применением стимулов, движущихся через центр его РПрс в наклонных ориентациях (45° и 135°). На рис. 3 А1–4 представлены паттерны ответов нейрона на светлое и темное пятна, движущиеся в наклонных ориентациях 45° и 135° через РПрс. Как видно из рисунка, при всех ориентациях и направлениях движения (3 Б1-4) размеры «разрядного поля» при применении темного стимула увеличиваются больше ($22,5^\circ$; $16,2^\circ$; 10° ; 20°), по сравнению с движением светлого стимула ($11,2^\circ$; $11,2^\circ$; $7,5^\circ$; $7,5^\circ$). Таким образом, можно отметить, что в ответной реакции нейрона наблюдается диверсификация между двумя противоположными контрастами использованных стимулов. Далее, тот же нейрон был дополнительно исследован на предъявление движущихся стимулов другой формы, светлых и темных полос величиной $1^\circ \times 4^\circ$. На рис. 4 представлены паттерны ответов этого же нейрона на движение светлой и темной полосок в горизонтальной (рис. 4 А1,2) и вертикальной (рис. 4 А3,4) ориентациях по РПрс. Как видим, наблюдаются различия в паттернах ответов нейронов, обусловленные как контрастом использованных зрительных стимулов, так и ориентацией (горизонтальной или вертикальной)

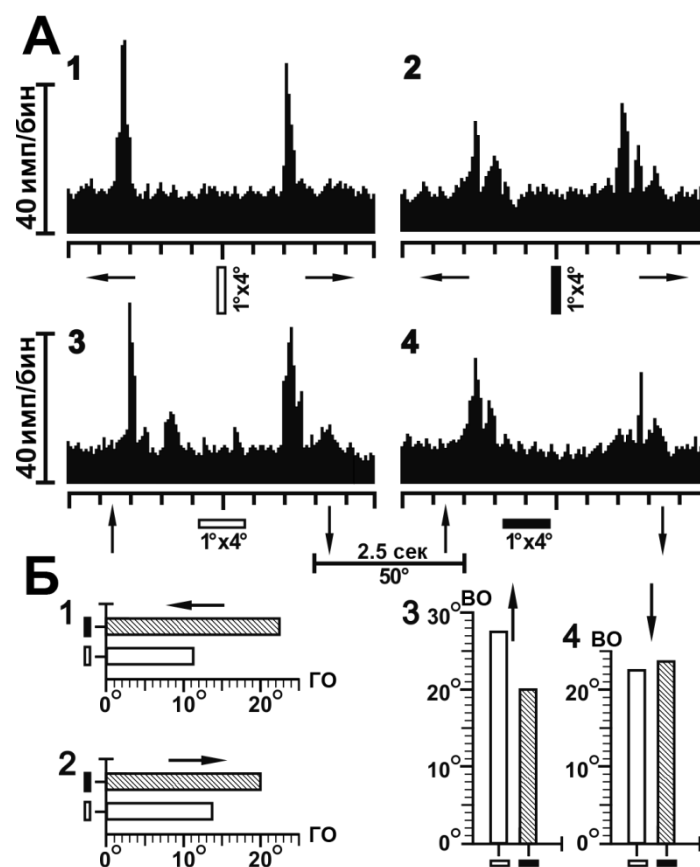


Рис.4. Паттерны ответов того же нейрона на светлую и темную полосы, движущиеся в горизонтальной и вертикальной ориентациях.

A1,2 – ПСТГ ответов нейрона на светлую и темную полосы (1°x4°), движущиеся по горизонтальной оси РПрс. A3,4 – ПСТГ ответов нейрона на движение светлой и темной полосок по вертикальной оси РПрс. Б1,2 – графическое представление размеров «разрядного поля» нейрона в градусах при горизонтальной ориентации движения полосок. Б3,4 – графическое представление размеров «разрядного поля» нейрона в градусах при вертикальной ориентации движения полосок

их движения. При горизонтальной ориентации движения размеры «разрядного поля» нейрона для темной полосы достигали 22,5° влево и 20° в правом направлении движения (рис. 4 Б1,2), в то время как для светлой полосы эти показатели составили 11,2° и 13,7° соответственно (рис. 4 Б1,2). Изменение ориентации движения стимула на вертикальное вызывало еще большее удлинение «разрядного поля» нейрона, и если при движении стимулов вниз «разрядное поле» при обоих контрастах было примерно равным (22,5°; 23,7°), то при движении светлой полосы вверх наблюдалась максимальная величина «разрядного поля» – 27,5° (рис. 4 Б3,4). В качестве следующего шага были протестированы наклонные (45°

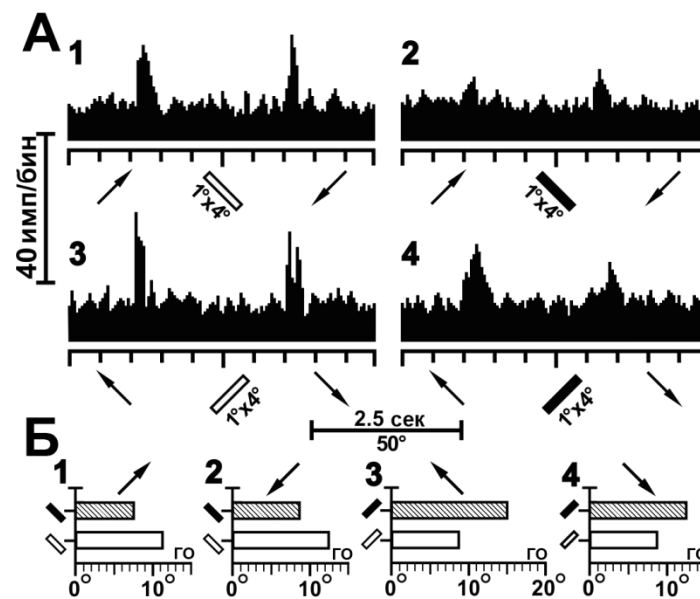


Рис.5. Паттерны ответов того же нейрона на наклонные ориентации движения светлой и темной полосок.

A1,2 – ПСТГ ответов нейрона на движение светлой и темной полосок в ориентации 45° по РПрс. A3,4 – ПСТГ ответов нейрона на движение светлых и темных полос в ориентации 135° по РПрс. B1-4 – графическое представление размеров «разрядного поля» нейрона в градусах на различные ориентации движения стимулов

и 135°) ориентации движения тех же зрительных стимулов. Как видно из рис.5 A1-4, и в данном случае наблюдаются различия в паттернах ответов нейрона, связанные как с контрастом применяемых стимулов, так и с ориентациями их движения. Так, движение светлой полоски при наклонной (45°) ориентации вызывало большее удлинение «разрядного поля» до 11,2° (вверх) и 12,5° (вниз), по сравнению с движением темной полоски, где удлинение «разрядного поля» составило 7,5° и 8,7° соответственно (рис. 5 A, B1,2). При ориентации движения стимула под углом в 135° (рис. 5 A, B3,4) наблюдался обратный эффект, большее увеличение размеров «разрядного поля» при движении темной полоски (15° и 12,5°), по сравнению с таковым при движении светлой полоски (8,7° и 8,7°).

Результаты экспериментов, представленные в данной работе, показали, что в экстрастриарной корковой области 21б присутствует небольшая группа зрительно-чувствительных нейронов (5,8%), которые не реагируют на стационарное мерцающее светлое пятно, расположенное в их РПрс, но при этом демонстрируют четкие и разнообразные реакции на движущиеся зрительные стимулы. Ранее существование таких нейронов было показано Spear et al. [25] в вентральном латеральном колленчатом ядре, а также Debanne et al. [6] в стриарной зрительной коре – поле 17.

Кроме того, недавно нами было показано, что такие нейроны составляют примерно 5% зрительно-чувствительных нейронов в экстрастриарной корковой области 21a [20].

За последние годы накопилось множество экспериментальных данных, полученных при изучении различных зрительных структур, свидетельствующих о том, что окружающее КРП зрительное пространство оказывает значительное влияние на паттерны ответа нейрона [5,10,18, 24,28]. В экстрастриарной области 21a коры головного мозга кошки схожие результаты были получены и нами [14,15,21]. Таким образом, подтверждается мнение, что карта организации стационарной структуры КРП оказывается недостаточна для объяснения характеристик ответов многих нейронов на движущиеся зрительные раздражители [11], и в формировании ответов нейрона на движущиеся в поле зрения объекты задействованы более сложные нейронные механизмы.

Подводя итог представленным данным, можно предположить, что такие нейроны, не имеющие стационарной структуры РП, специализируются на обнаружении и восприятии движущихся зрительных образов, и их реакции обусловлены модулирующим влиянием активности множества взаимосвязанных нейронов, через РП которых проходит движущийся стимул. Ясно, что любое изменение какого-либо параметра стимула (размер, форма, контраст, направление, ориентация и т.д.) и проводит к наблюдаемым как качественным, так и количественным изменениям паттерна ответа. Возможно, именно такой механизм координированной деятельности нейронных сетей и обеспечивает конкретизацию и детализацию поступающей зрительной информации.

Поступила 24.08.22

Նեյրոններ՝ շարժման դետեկտորներ կատվի գլխի կեղևի 21բ էքստրաստրիար դաշտում

**Դ.Կ. Խաչվանքյան, Ա.Ա. Մելիքսեթյան, Ա.Լ. Ղազարյան,
Բ.Ա. Հարությունյան-Կոզակ**

Տեսողական ֆիզիոլոգիայում երկար ժամանակ գերակայում էր այն կարծիքը, որ տեսողական նեյրոնների հատկությունների օրինաչափությունները, ի պատասխան տեսողական դաշտում շարժվող գրգռիչների ներկայության, ձևավորվում են՝ անշարժ գրգռիչներով որոշված նեյրոնի ընկալման դաշտի կառուցվածքով պայմանավորված: Այնուամենայնիվ, այս ուսումնասիրության մեջ ներկայացված փորձերի արդյունքները ցույց են տվել, որ էքստրաստրիար կեղևային 21բ դաշտում գոյություն ունի նեյրոնների փոքր խումբ, որոնք չեն արձագանքում անշարժ գրգռիչներին, մինչդեռ ինտենսիվ

արձագանքում են շարժվող տեսողական գրգռիչներին: Այս նեյրոնների պատասխանների օրինաչափությունների մանրամասն ուսումնասիրությունը՝ տարբեր ձև, կոնտրաստ և շարժման օրինատացիա ունեցող շարժվող գրգռիչների կիրառմամբ, բացահայտեց մուտք գործող տեսողական ինֆորմացիայի դիվերսիֆիկացման շատ բարձր աստիճան: Ենթադրվում է, որ այս նեյրոնները խիստ մասնագիտացված են տեսադաշտում շարժվող օբյեկտների հայտնաբերման և կենտրոնական մշակման գործում:

Motion Detector Neurons in Extrastriate Area 21b of the Cat Cortex

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

In visual physiology, for a long time, the prevailing opinion was that the patterns of properties of visual neurons in response to the presence of moving stimuli in the visual field depend on the structure of the neuron's receptive field determined by stationary stimuli. However, the results of the experiments presented in this study showed that there is a small group of neurons in extrastriate cortical 21b field that do not respond to stationary stimuli, while showing an intense response to moving visual stimuli. A detailed study of the response patterns of these neurons using moving stimuli of different shape, contrast, and motion orientation revealed a very high degree of diversification of incoming visual information. These neurons are thought to be highly specialized in the detection and central processing of moving objects in the visual field.

Литература

1. Aslanian H. R., Khachvankian D. K., Harutiunian-Kozak B. A., Ghazarian A. L. and Kozak J.A. Motion detector neurons in area 21a of the cat cortex. *El. J. Nat. Sci, Nat. Acad. of Sci. of RA* 1, (22), 45-49, 2014.
2. Aslanian H. R., Antonian A. P., Harutiunian-Kozak B. A., Khachatrian A.V., Ghazarian A. L. and Khachvankian D. K. Movement dependent spatial expansion of visual receptive field on neurons of the extrastriate cortex. *Neurophysiology* 49, 47-55, 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 coordinates and optics. *J. Physiol.*, 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. De Angelis G., Ghose G., Ohzawa J., and Freeman R. Spatiotemporal receptive field structure and phase relationships between adjacent simple cells in the cat's striate cortex. *Soc. Neuroscience Abstr.*, 18, 10, 1992.
6. Debanne D., Shulz D. E., and Fregnac J. Activity-dependent regulation of "ON" and "OFF" responses in cat visual cortical receptive fields. *J. Physiol.*, 508, 523-548, 1998.
7. Eisel U. T., Eyding D. and Schweigart G. Receptive field optical stimulation elicits fast receptive field changes in mature visual cortex. *Neuroreport* 9, 949-954, 1998.
8. Eisel U. T., Eyding D. and Schweigart G. Spatiotemporal plasticity of cortical receptive fields in response to repetitive visual stimulation in the adult cat. *Neuroscience* 112, 195-215, 2002.

9. Fernald R. and Chase R. An improved method for plotting retinal landmarks and focusing the eyes. *Vis. Res.*, 11, 95-96, 1971.
10. Fisher T. G., Alitto H. J. and Usrey W. M. Retinal and nonretinal contributions to extraclassical surround suppression in the lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.*, 37, 226-235, 2017.
11. Fries W. and Albus K. Static and dynamic properties of receptive fields of some simple striate cells in the cat's striate cortex. *Vision Res.*, 16, 563-566, 1976.
12. Hartline H. K. Response of single optic nerve fibers of the vertebrate eye to illumination of retina. *Am. J. Physiol.*, 121, 400-415, 1938.
13. Hartline H. K. The receptive field of optic nerve fibers. *Am. J. Physiol.*, 130, 690-699, 1940.
14. Harutiunian-Kozak B. A., Sharanbekian A. B., Ghazarian A. L., Grigorian G. G., Kozak J. A., Sarkisyan G. S. and Khachvankian D. K. Spatial summation processes in the receptive fields of visually driven neurons of the cat's cortical area 21a. *Arch. Ital. Biol.*, 144, 127-144, 2006.
15. 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.
16. Hubel D. H. and Wiesel T. N. Receptive fields of single neurons in the cat's striate cortex. *J. Physiol.*, 148, 574-591, 1959.
17. Hubel D. H. and Wiesel T. N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol.*, 160, 106-154, 1962.
18. Ishida J. N., Scwabe L., Bressloff P. C., and Angelucci A. Response facilitation from the "suppressive" receptive field surround of macaque V1 neurons. *J. Neurophysiol.*, 98, 2168-2181, 2007.
19. Khachvankian D. K., Ghazarian A. L., Aslanian H. R., Meliksetian A. A. and Harutiunian-Kozak B. A. Visual stimulation from beyond the classical receptive field modifies firing properties of 21a neurons of extrastriate area. *El. J. Nat. Acad. of Sci. of RA El. J. of Nat. Sci.*, 1 (28), 39-42, 2017.
20. Khachvankian D. K., Aslanian H. R., Harutiunian-Kozak B. A., Ghazarian A. L. and Kozak J. A. Responses of cortical extrastriate area neurons specialized in motion detection. *Neurophysiology* 47, 191-197, 2015.
21. Khachvankian D. K., Aslanian H. R., Harutiunian-Kozak B. A., Ghazarian A. L. and Kozak J. A. Expansions of visual receptive fields in the extrastriate visual cortex: dependence on the trajectory of a moving stimulus. *Neurophysiology* 49, 122-129, 2017.
22. Pettet J. J. and Gilbert C. D. Dynamic changes in receptive field size in cat primary visual cortex. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 89, 8366-8370, 1992.
23. Piché M., Thomas S. and Casanova C. Spatiotemporal profiles of receptive fields of neurons in the lateral posterior nucleus of the cat LP-pulvinar complex. *J. Neurophysiol.*, 114, 2390-2403, 2015.
24. Rizzolatti G. and Camarda R. Inhibition of visual responses of single units in the cat visual area of the lateral suprasylvian gyrus (Clare-Bishop area) by the introduction of a second visual stimulus. *Brain Res.*, 88, 357-361, 1975.
25. Spear P. D., Smith D. C. and Williams L. L. Visual receptive field properties of single neurons in cat's ventral lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.*, 40, 390-409, 1977.
26. Sprague J. M., Levi J., Di Berardino A. and Berlucchi G. Visual cortical areas mediating form discrimination in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 172, 441-488, 1977.
27. Tusa R. J. and Palmer L. A. Retinotopic organization of areas 20 and 21 in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 193, 147-164, 1980.
28. Walker G. A., Ohzawa J. and Freedman R. D. Suppression outside the classical cortical receptive field. *Vis. Neurosci.*, 17, 369-379, 2000.
29. Zernicki B. Pretrigeminal cat. *Brain Res.*, 9, 1-14, 1968.

УДК 577,112,5;612,8;615,919;616,858
DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.4-60

**Синаптические проявления активности в большом ядре
шва мозга при активации околоводопроводного серого
вещества мозга на модели болезни Паркинсона в условиях
протекции синэстролом**

Л.Ж. Тадевосян

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

*Ключевые слова: Nucleus raphe magnus, Periaqueductal gray matter, ротеноновая
модель болезни Паркинсона, синэстрол*

Несмотря на интенсивные исследования, боль, сопровождающая большинство нейродегенеративных болезней (НБ), остается мало изученной [6]. Она, в значительной степени, представлена в болезни Паркинсона (БП), амиотрофическом латеральном склерозе и хронической наследственной полинейропатии [6]. К тому же, в противоположность моторным симптомам, боль одна из немоторных симптомов БП, нередко неадекватно леченная. Более того, не установлена сложная патофизиология ноцицептивных механизмов при БП с изменениями в вовлекаемых структурах мозга. Необходимы дальнейшие изучения механизмов формирования боли для улучшения управления ею у пациентов с БП [15].

Ноцицептивная информация не передается непосредственно от спинного мозга к высшим центрам [5], так как модулируется нисходящими путями, вовлекающими различные ядра ствола мозга. Показано, что ростромедиальный продолговатый мозг, состоящий из *Nucleus raphe magnus* (RMG) и гигантоклеточного ретикулярного ядра, вовлекается во 2-м периоде БП и роль этого поля важна в нисходящей регуляции антиноцицептивных путей [8]. БП может поразить болевой процесс на множественных уровнях, от периферических структур к высшим центрам до их восприятия и ответной реакции [15]. Некоторые из этих структур поражаются рано при БП, в частности RMG [13]. Среди играющих важную роль в нисходящей регуляции антиноцицептивных путей, торможением ноцицептивных стимулов, следует отметить голубое пятно, RMG, околоводопроводное серое вещество (*Periaqueductal gray matter* – PAG). Вместе с *Locus coeruleus* (LC) RMG вовлекается в аффективное и когнитивно-оценочное измерение боли, болевую память и автономные ответы [15]. Нарушение в этой больтормозящей области может вызвать повы-

шение ощущения боли [16]. К тому же, RMG, будучи важным участком эндогенной болевой тормозной системы, воспринимает проекции от PAG [9].

В настоящем исследовании предпринято изучение соотношения возбудительных и депрессорных ответов одиночных нейронов RMG при стимуляции PAG, структур, управляющих болевым процессом, с целью оценки механизмов их поражения на модели БП, индуцированной односторонним введением ротенона, и успешности протекции синэстролом, в сравнении с нормой.

Материал и методы

Проведены электрофизиологические исследования на 14 крысах линии Альбино (250 г): интактных ($n=3$), на ротеноновой модели БП, индуцированных унилатеральным введением ротенона и выдержанных до опыта 4 нед. ($n=4$) и в условиях протекции синэстролом (по 14 инъекций через день в дозах 1 мг/1 мл) ($n=7$). Введение ротенона осуществляли в условиях нембуталового наркоза (40 мг/кг, в/б) из расчета 12 мкг в 0,5 мкл димексида (со скоростью 1 мкл/мин) в «*medial forebrain bundle*» по координатам стереотаксического атласа [14] ($AP+0,2$; $L\pm 1,8$; $DV+8$ мм). Исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями руководства ARRIVE [11]. В стереотаксическом аппарате производили трепанацию черепа от брегмы до лямбды и вскрывали твердую мозговую оболочку. Стеклообразные микроэлектроды с диаметром кончика 1-2 мкм, заполненные 2М NaCl, вводили в RMG, согласно стереотаксическим координатам ($AP-11,6$; $L\pm 2,0$; $DV+10,3$ мм) для экстраклеточной регистрации спайковой активности одиночных нейронов. Осуществляли высокочастотную стимуляцию (ВЧС) посредством прямоугольных толчков тока длительностью 0,05 мс, амплитудой 0,12–0,18 мВ, силой тока 0,32 мА и частотой 100 Гц в течение 1 сек, PAG согласно стереотаксическим координатам ($AP-4,92$; $L\pm 2,0$; $DV+5,7$ мм) (рис. 1). Операции осуществляли на наркотизированных животных (уретан 1,2 г/кг, в/б), зафиксированных в стереотаксическом аппарате. Активность проявлялась в виде тетанической депрессии (ТД) и потенциации (ТП), сопровождаемых посттетанической депрессией (ПТД) и потенциацией (ПТП). Проводили анализ одиночной спайковой активности 393 нейронов RMG. Постстимульные проявления активности оценивали online регистрацией и программным математическим анализом, позволяющим селекцию спайков амплитудной дискриминацией, с выводом «растеров» перистимульного спайкинга нейронов, построением гистограмм суммы и диаграмм усредненной частоты спайков. Производили далее многоуровневую статистическую обработку для пре- и постстимульного отрезков времени. Для избираемых сравниваемых групп спайкинга строили суммированные и

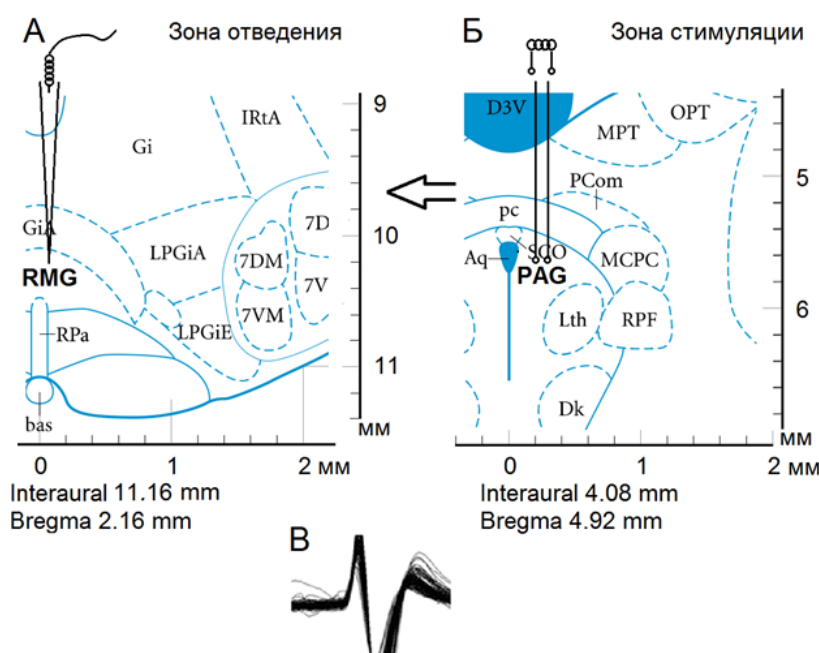


Рис. 1. Схема эксперимента по раздражению PAG и отведению из RMG. Стереотаксическое изображение пункта регистрации нейронной активности – А, зоны стимуляции – Б и характерного потенциала действия – В

усредненные перистимульные (PETH Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average). Анализ полученных данных производили по специально разработанному алгоритму, обеспечивающему достоверность перистимульных изменений межспайковых интервалов. Однородность двух независимых выборок контролировалась t-критерием Стьюдента. С целью повышения статистической достоверности перистимульных изменений межспайковых интервалов использовали также двухвыборочный критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (Wilcoxon-Mann-Whitney test), в качестве непараметрического, оценивающего однородность независимых двух выборок [1]. Использовалась также разновидность указанного теста – z-тест, определяющий его асимптотическую нормальность. Учет критических значений в сравнении с таковыми нормального распределения при уровнях значимости 0,05; 0,01 и 0,001 показывает, что в большинстве случаев спайкинга при ВЧС статистически значимое изменение достигало, как минимум, уровня 0,05.

Результаты и обсуждение

Производили экстраклеточную регистрацию спайковой активности одиночных нейронов RMG в норме (122 нейрона, $n=3$), на модели БП (149

нейронов, $n=4$) и с протекцией синэстролом (122 нейрона, $n=7$). Посредством анализа на основе усредненного количества спайков (PETN), с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average), были обнаружены следующие изменения нейрональной активности.

В нейронах RMG в ответ на ВЧС PAG тетаническая депрессия в обеих последовательностях в норме определялась порядка 1,66- и 2,0-кратного занижения престимульной активности соответственно (рис. 2 А, группы А, Б). ТП, сопровождаемая ПТП и ПТД, выявлялась в пределах 1,10- и 1,14-кратного превышения престимульной активности (рис. 2 Б, группы А, Б). В нейронах RMG при ВЧС PAG ТД на модели БП определялась в пределах 1,8- и 2,0-кратного занижения престимульной активности в обеих последовательностях соответственно (рис. 2 В, группы А, Б), а ТП исчислялась порядка 3,33- и 2,66-кратного превышения престимульной активности в обеих последовательностях (рис. 2 Г, группы А, Б). Что же касается депрессорных постстимульных проявлений активности нейронов RMG, то при наличии почти одинаковых значений, в сравнении с нормой, количество нейронов на ротеноновой модели многократно уменьшилось. Очевидна эксайтотоксичность, содействующая по-

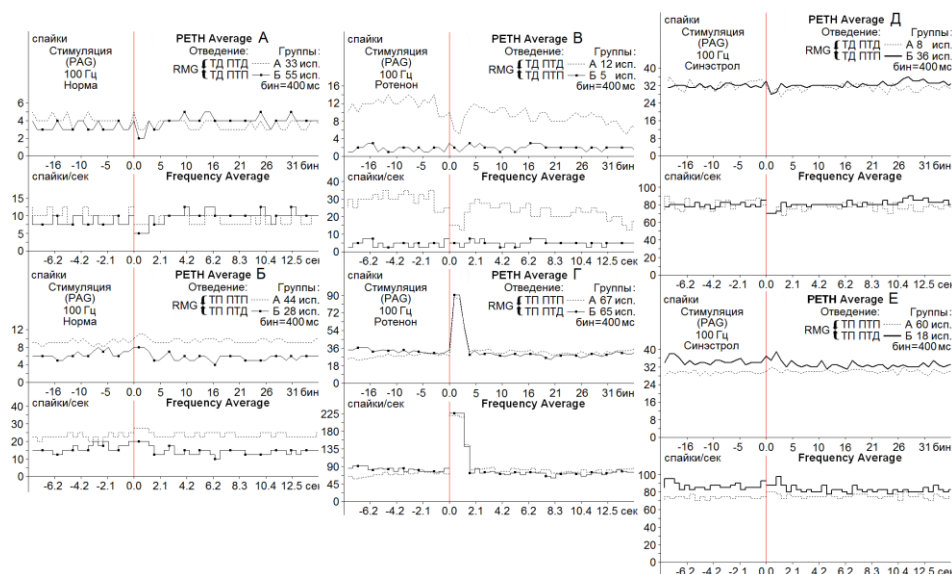


Рис. 2. Усредненные перистимульные (PETN Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average) депрессорных, депрессорно-возбудительных (А, В, Д, группы А, Б) и возбудительных, возбудительно-депрессорных (Б, Г, Е, группы А, Б) постстимульных проявлений активности нейронов RMG при ВЧС PAG (100 Гц, 1 сек) в норме (А, Б), на модели БП (В, Г) и с протекцией синэстролом (Д, Е). Для групп указано количество испытаний (исп.)

вышению постстимульной активности в обеих последовательностях. Таким образом, выявлено нейродегенеративное поражение RMG. Наконец, в нейронах RMG при ВЧС PAG, в условиях воздействия синэстрола, ТД в обеих постстимульных депрессорных последовательностях достигала соответственно 1,14- и 1,21-кратного снижения престимульной активности (рис. 2 Д, группы А, Б), а ТП в обеих возбуждательных последовательностях определялась в пределах 1,06- и 1,05-кратного превышения престимульной активности, при отсутствии таковой возбуждательно-депрессорной (рис. 2 Е, группы А, Б). Следует отметить достаточно высокую частоту активации на модели БП и ее значительное снижение под воздействием синэстрола, что свидетельствует об эксайтотоксичности, неизбежно сопровождающей нейродегенеративную патологию, и успешном противодействии ей используемой протекции. В свою очередь, высокая частота активации сопровождается относительно небольшими значениями постстимульной активации, что связано с ухудшением синаптической активности. Поэтому окончательное заключение будет сделано позже.

При оценке относительной степени выраженности вышеотмеченных депрессорных и возбуждательных эффектов, на примере диаграмм, выведенных на основе растров пре- и постстимульных депрессорных и депрессорно-возбуждательных разнонаправленных проявлений спайковой активности нейронов в норме, на модели БП и в условиях протекции, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС, получены значения, представленные в виде дисковых диаграмм для наглядного представления степени выраженности, в том числе и в частотном отображении (в %) на рис. 4 (на основе рис. 3), которые привели к следующему выводу. Значения тетанической депрессии в депрессорной и депрессорно-возбуждательной последовательностях и уровни тетанической потенциации в возбуждательной и возбуждательно-депрессорной последовательностях нейронов RMG при ВЧС PAG в норме достигали 1,51- и 1,40-кратного снижения, 1,30- и 1,28-кратного превышения (рис. 3 А-Г; 4 А-Г) в сравнении с престимульным уровнем активности соответственно. Как видно, указанные значения отличались незначительно, что свидетельствует о фактическом балансе депрессорных и возбуждательных постстимульных проявлений активности исследуемых нейронов в норме. Значения тетанической депрессии в обеих депрессорных последовательностях и уровни тетанической потенциации в таковых возбуждательных нейронах RMG на ВЧС PAG, в сравнении с престимульным уровнем активности на модели БП, отличались достаточно (2,00- против 3,12- и 1,31- против 2,54-кратного) (рис. 4 Д-З; 4, А-Г), что свидетельствует о превалировании возбуждательных постстимульных проявлений активности над депрессорными (порядка 1,56- и 2,0-кратного), это является результатом выраженной эксайтотоксичности. Наконец, в нейронах RMG на ВЧС PAG значения тетанической депрессии в депрес-

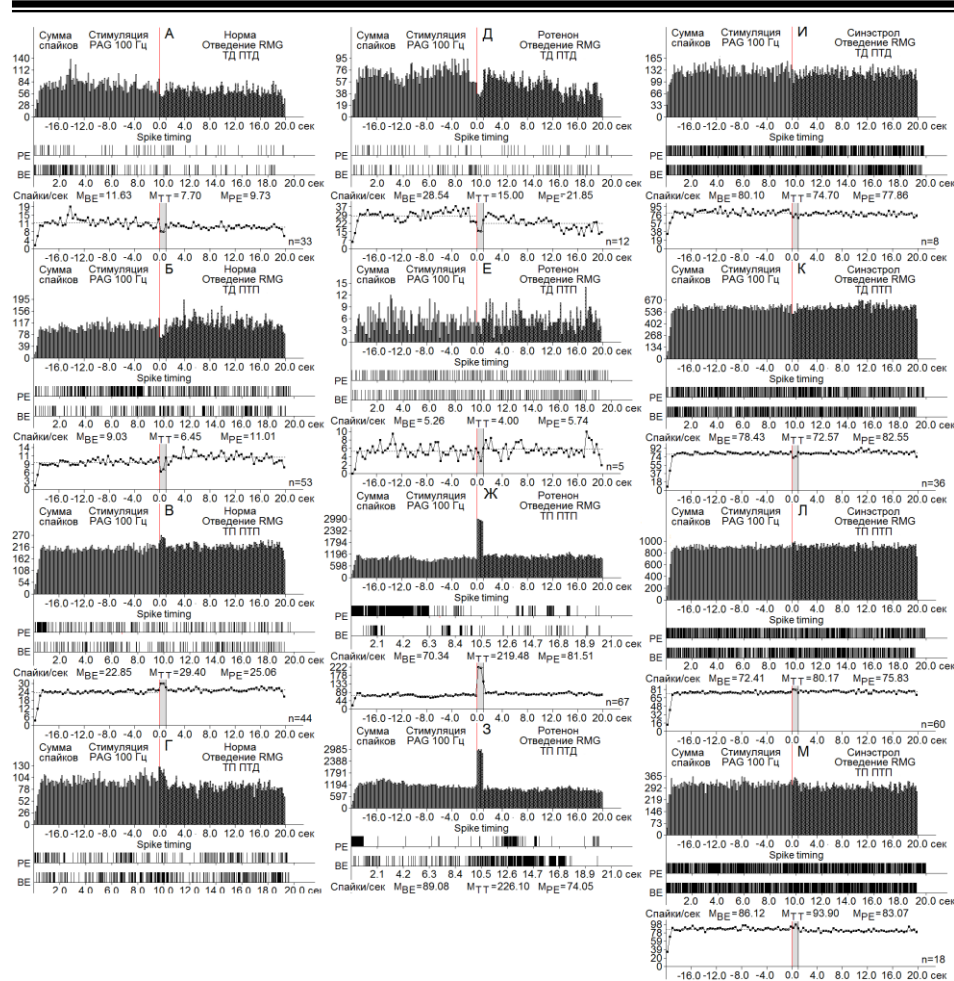


Рис. 3. А-Г – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных тетанических депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А, Д, И), в сочетании с посттетаническими возбудительными – ТД ПТП (Б, Е, К), возбудительными – ТП ПТП (В, Ж, Л), сопровождаемых депрессорными (Г, З, М), нейронах RMG, вызванных ВЧС PAG в норме (А-Г), на модели БП (Д-З) и с протекцией синэстролом (И-М) в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции). Растеры активности на А-Г – детальный анализ произвольно избранных одиночных нейронов из данной группы. Диаграммы частоты спайков, представленных в гистограммах, с усредненными значениями (М) для временных отрезков до (BE – before event), на время тетанизации (TT – time tetanization) и после стимуляции (PE – post event). Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

сорной и депрессорно-возбудительной последовательностях и уровни тетанической потенциации в возбудительной и возбудительно-депрессорной последовательностях, в сравнении с престимульным уровнем активности на модели БП в условиях протекции синэстролом, исчислялись в пределах 1,07- и 1,10-кратного снижения и 1,10- и 1,10-кратного превышения престимульного уровня активности (рис. 3 И-М; 4 А-Г). Иными словами, в усло-

виях протекции в депрессорной последовательности имело место снижение ТД (1,07- и 1,10- против 2,00- и 1,31-кратного на модели БП, т.е. 1,87- и 1,20-кратно и против 1,51- и 1,40-кратного в норме, т.е. 1,41 и 1,27-кратно), уменьшение ТП в возбудительной и в возбудительно-депрессорной последовательностях (1,10- и 1,10-кратного на модели БП с протекцией против 3,12- и 2,54-кратного на модели БП без протекции, т.е. 2,83- и 2,31-кратно) и с реальным приближением к норме (1,10- и 1,10-кратного против 1,30- и 1,28-кратного) (рис. 3 А-М; 4 А-Г).

Интересная картина была выявлена при анализе пре- и постстимульной частоты активности нейронов RMG на ВЧС РАГ в указанных экспериментальных условиях. Престимульная частота активности, предшествующая депрессорным эффектам в норме и на модели БП достигала кратных значений 11,63; 9,03 и 28,54; 5,26 соответственно, а предшествуемая возбудительными последовательностями в норме и патологии 22,85; 16,83 и 70,34; 89,08 соответственно (рис. 3 А-3; 4 Д-3). Престимульная частота активности в нейронах RMG, сопровождаемая депрессорными и возбудительными последовательностями в условиях протекции, исчислялись в пределах 80,10; 78,43; 72,41 и 86,12 соответственно, по сравнению с 11,63; 9,03; 22,85; 16,83 в норме и 28,54; 5,26; 70,34; 89,08 в патологии без протекции (рис. 3 А-М; 4 Д-3). Иными словами, в патологии с протекцией престимульная частота активности, предшествуемая депрессорными постстимульными эффектами, повысилась (2,80- и 15,01-кратно соответственно), отдалившись от нормы в депрессорной последовательности 80,10 против 11,63 и 78,43 против 9,03) (рис. 3; 4, Д, Е). Престимульная частота, предшествуемая возбудительными эффектами, в условиях протекции, фактически не претерпела изменений в сравнении с патологией без протекции в обоих случаях (72,41 и 86,12 против 70,34 и 89,08, также отдалившись от нормы (72,41 и 86,12 против 22,85 и 16,83) (рис. 3; 4, Ж, З).

Что же касается постстимульной частоты активности нейронов RMG, то в норме, будучи сопровождаемой депрессорными и возбудительными постстимульными эффектами, она достигала 7,70; 6,45; 29,40 и 21,52, а на модели БП – 15,00; 4,00; 219,48 и 226,10 (рис. 3; 4, И-М). Иными словами, постстимульная частота активности на модели БП, сопровождаемая депрессорными реакциями, превысила норму 2,05-кратно и снизилась 1,61-кратно, и намного превысилась порядка 7,46- и 10,50-кратно, сопровождаемая возбудительными эффектами. Таким образом, имело место мощное повышение частоты постстимульной активности, свидетельствующее опять-таки, как и в случае престимульной частоты, о громадной эксайтотоксичности. Наконец, в условиях протекции произошло резкое отдаление депрессорной постстимульной активности от нормы (74,70 против 7,70 и 72,57 против 6,45) и резкое снижение постстимульной частоты на модели БП, сопровождаемой возбудительными

эффектами (80,17 против 219,48 и 94,00 против 226,10, т.е. 2,74- и 2,40-кратно), с тенденцией приближения к норме, что уже свидетельствует об успешном протекторном эффекте синэстрола (рис. 3; 4, И-М).

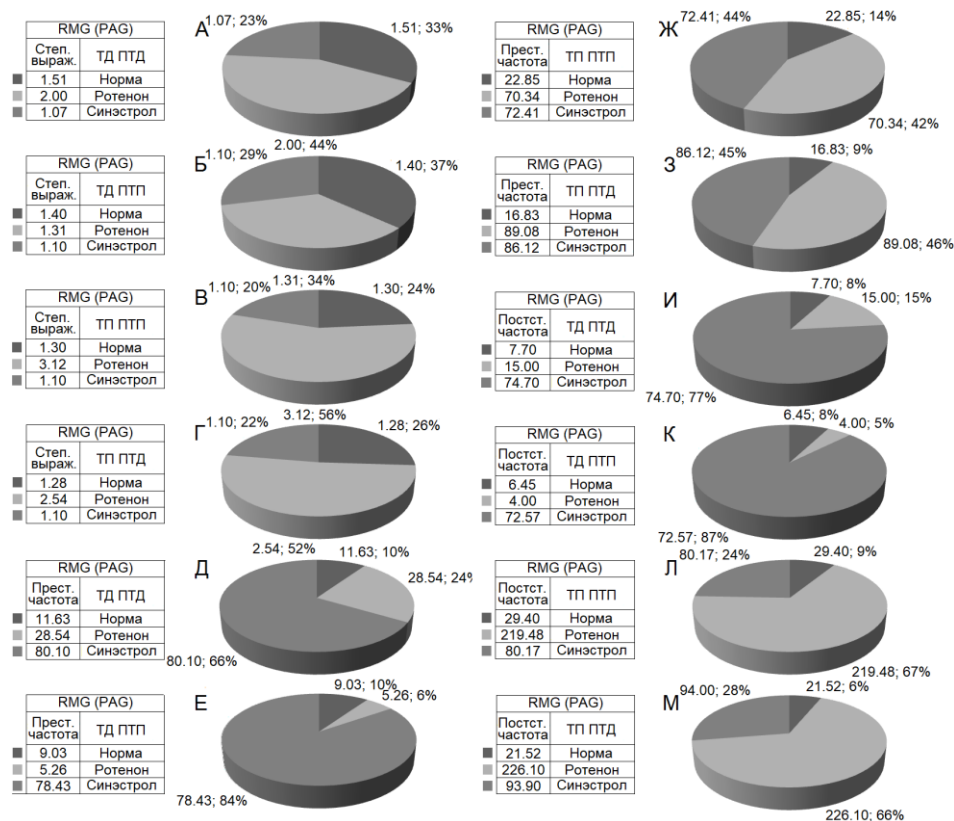


Рис. 4. А-М – процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) (А-Г) депрессорных (ТД ПТД), депрессорно-возбудительных (ТД ПТП), возбудительных (ТП ПТП) и возбудительно-депрессорных (ТП ПТД) постстимульных эффектов в одиночных нейронах RMG при ВЧС PAG, а также частоты пререстимульной (Д-З) и постстимульной (И-М) активности, предшествуемых и сопровождаемых указанными проявлениями постстимульной активации, в норме, на ротеноновой модели БП и в условиях протекции синэстролом. Обозначения: степ. выраж. – степень выраженности, пререст. – пререстимульная, постст. – постстимульная

Тем не менее, отсутствие привычной картины протекции синэстролом на всех уровнях вышеотмеченного анализа, представило интерес, при сравнении с аналогичными экспериментами в условиях обратной проекции, при отведении из нейронов PAG и стимуляции RMG [3]. Следует лишь полагать, в качестве предварительного объяснения, относительно большую успешность протекции из-за меньшей выраженности

нейродегенерации в последней проекции. Это, в свою очередь, свидетельствует об избирательной протекции в реципрокной проекции. Однако указанный факт нуждается в дальнейшем исследовании.

В заключение, эксайтотоксичность содействует нейродегенерации при многих острых болезнях ЦНС, включающих ишемию, травму, эпилепсию и хронические НБ: множественный склероз, БА, амиотрофический латеральный склероз, фибромиалгии, болезни Паркинсона и Гантингтона [4]. Эксайтотоксичность при НБ является результатом сверхактивации глутаматных NMDA и AMPA (2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl) propionate) рецепторов, содействующей серьезному повреждению нейронов [12]. Чрезмерная активация глутаматных рецепторов посредством возбуждающих аминокислот ведет к нарушению кальциевой буферизации [10], генерации свободных радикалов, активации митохондриальной переходной проницаемости и клеточной гибели. Понимание путей, вовлекаемых в эксайтотоксичность, является критическим для будущего клинического лечения многих НБ [7]. С целью их предотвращения необходимо восстановление и углубление депрессорных эффектов протекторного назначения и снижение чрезмерных возбудительных [2].

Поступила 08.07.22

**Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում սինեստրոլի
պաշտպանիչ ազդեցությամբ գլխուղեղի կարի մեծ կորիզում
ակտիվության սինապսիսային դրսևորումներ
պերիակվեդուկտալ գորշ նյութի ակտիվացման ժամանակ**

Լ.Ժ. Թադևոսյան

14 ալբինո առնետների վրա (ինտակտ, n=3) Պարկինսոնի հիվանդության (PD) ռոտենոնային մոդելում, որն առաջացել է ռոտենոնի միակողմանի կիրառմամբ և մինչև փորձը պահվել է 4 շաբաթ (n=4), ինչպես նաև sinestrol-ի պաշտպանության պայմաններում (14 ներարկում ամեն օր 1 մգ/1 մլ չափաբաժիններով), (n=7) իրականացվել են էլեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրություններ RMG նեյրոններում PAG-ի HFS-ի ժամանակ: PD մոդելում և սինեստրոլի ազդեցությամբ RMG նեյրոններում դեպրեսորային և գրգռիչ ազդեցությունները նորմալի համեմատ մեծ տարբերություն չեն ցուցաբերել: RMG նեյրոնների իմպուլսային հաճախականությունը PD մոդելում զգալիորեն ավելացել է նորմալ հաճախականության համեմատ: PD մոդելում սինեստրոլի օգտագործումից հետո RMG նեյրոնների իմպուլսային հաճախականությունը դեպրեսորային էֆեկտներում ավելացել է PD մոդելի հաճախականության համեմատ: Գրգռիչ ազդեցություններում RMG նեյրոնների իմպուլսային հաճախականությունը PD մոդելում սինեստրոլի օգտագոր-

ծումից հետո զգալիորեն նվազել է՝ PD մոդելի հաճախականության համեմատ: Այսպիսով, ռոտենոնով թունավորվելուց հետո ցուցադրվում է էքսայթոթորաբիկության ազդեցությունը: Մինեսոտրոլի օգտագործումից հետո էքսայթոթորաբիկության հետևանքները դեպրեսիվ ազդեցությամբ չեն վերացվել, վերացվել են գրգռիչ ազդեցություններում:

Synaptic Poststimulus Manifestations of Activity in Antinociceptive Raphe Magnus Nucleus of the Brain under Activation of Periaqueductal Gray Matter on the Model of Parkinson's Disease in Condition of Protection by Synoestrole

L. J. Tadevosyan

Electrophysiological studies were carried out in RMG neurons with high frequency stimulation of PAG in 14 Albino rats - intact (n=3), on a rotenone model of Parkinson's disease (PD) induced by unilateral administration of rotenone and sustained before the experiment for 4 weeks (n=4) and under the protection of Synestrol (14 injections every other day at doses of 1 mg/1ml) (n=7). In RMG neurons on the PD model and under the conditions of exposure to synestrol, depressor and excitatory effects did not show much difference compared to the norm. The pulse frequency of RMG neurons in the PD model has greatly increased compared to the normal frequency. The pulse frequency of RMG neurons in the depressive effects on the PD model after the use of synestrol increased compared to the frequency on the PD model. The pulse frequency of RMG neurons in excitatory effects on the PD model after the use of synestrol decreased significantly compared to the frequency on the PD model. Thus, after intoxication with rotenone, the effect of excitotoxicity is shown. After the use of synestrol, the effects of excitotoxicity were not eliminated in depressor effects and were eliminated in excitatory effects.

Литература

1. Орлов А.И. Прикладная статистика, 2004.
2. Саркисян Дж.С., Погосян М.В., Даниелян М.А. и др. Назначение депрессорных синаптических процессов в условиях специфической нейродегенеративной патологии и протекции. LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2018.
3. Тадевосян Л.Ж., Погосян М.В., Даниелян М.А. и др. Синаптические постстимульные процессы в антиноцицептивном околосредоводном сером веществе мозга при активации большого ядра шва на модели болезни Паркинсона в условиях протекции синэстролом, Мед.наука Армении НАН РА, 2021, т. LXI, 3, с. 38-49.
4. Arundine M., Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity, Cell Calcium, 2003, 34(4-5): 325-37.
5. Brefel-Courbon C., Payoux P., Thalamas C., Ory F., Quelven I., Chollet F. et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study, Mov. Disord., 2005, 20: 1557-1563.
6. de Tommaso M., Arendt-Nielsen L., Defrin R., Kunz M., Pickering G., Valeriani M. Pain in neurodegenerative disease: Current knowledge and future perspectives, Behavioural Neurology, 2016, 2016(1): 1-14.

7. *Dong Xiao-xia, Wang Yan and Qin Zheng-hong*. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases, *Acta Pharmacologica Sinica*, 2009, 30: 379–387.
8. *Gebhart G.F.* Descending modulation of pain, *Neurosci Biobehav Rev.*, 2004, 27: 729-737.
9. *Hornung J-P.* in *The Human Nervous System (Third Edition)*, 2012.
10. *Jaiswal M. K., Zech W. D., Goos M., Leutbecher C., Ferri A., Zippelius A., Carri M. T., Nau R., Keller B. U.* Impairment of mitochondrial calcium handling in a mtSOD1 cell culture model of motoneuron disease, *BMC Neurosci.*, 2009, 10: 64.
11. *Kilkenny C., Browne W., Cuthill I. C., Emerson M., Altman D. G.* Animal research: Reporting *in vivo* experiments: The ARRIVE guidelines, 06 July, 2010.
12. *Matthew R. Hynd, Heather L. Scott, Peter R. Dodd* Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease, *NCI*, 2004, 45(Issue 5): 583–595.
13. *Millan M. J.* Descending control of pain, *Prog Neurobiol.*, 2002, 66: 355-474.
14. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates, Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, p. 367.
15. *Ramiro-González M., Fernández-de-las-Peñas C.* Pain in Parkinson disease: A review of the literature, *Parkinsonism & Related Disorders*, 2013, 19(Issue 3): 285-294.
16. *Scherder E., Wolters E., Polman C., Sergeant J., Swaab D.* Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2005, 29: 1047-1056.

UDK 615

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.4-71

Сравнительный анализ токсичности Bis[bis(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)acetato]copper(II) Cu[HC(COO)(pz^{Me2})₂]₂ и Cu(II)₂ (3,5-DIPS)₄(H₂O)₃ Cu-содержащих комплексов

**А.Г. Карапетян¹, К. Сантини², М. Пеллеи², В.С. Григорян^{3,4},
А.М. Даллакян¹, Ж.Г. Петросян¹**

¹Национальный ожоговый центр МЗ РА
0054, Ереван, Давидашен, п/я 25,

²School of Science and Technology, Chemistry Division, University of Camerino
62032, Camerino (MC), Italy,

³Университет традиционной медицины
0040, Ереван, Аван, ул. Маршала Бабаджаняна, 38,

⁴Институт физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул.Бр. Орбели, 22

Ключевые слова: органические комплексы меди, время свертываемости крови, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрита

Целью исследования токсичных веществ является установление характера и выраженности их повреждающего действия на организм экспериментальных животных и оценка безопасности.

Общепринятым является разделение токсикологических исследований на изучение общетоксического действия и исследование специфических видов токсичности (аллергенность, иммунотоксичность, репродуктивная токсичность, мутагенность, канцерогенность) [1].

Задачи при изучении общетоксического действия:

- определение переносимых и токсических доз вещества,
- выявление наиболее чувствительных к изучаемому веществу органов и систем организма, а также исследование обратимости вызываемых повреждений,
- изучение зависимости токсических эффектов от дозы и длительности применения вещества.

Известно, что кроветворная система, как активно пролиферирующая ткань, чрезвычайно чувствительна к действию различных факторов, в том числе токсичных составляющих [3,5]. Поэтому проблема влияния патогенных факторов на систему крови также может рассматриваться как

характеризующая токсичность. Показатели крови могут быть использованы как показатели для выявления токсического эффекта. Весьма существенной является регистрация сроков развития интоксикации и гибели животных.

Цель работы – определение и сравнение токсичности металлокомплексов $\text{Bis}[\text{bis}(3,5\text{-dimethylpyrazol-1-yl)acetato}]\text{copper(II)}$ (complex1), $\text{Cu}[\text{HC}(\text{COO}) (\text{pz}^{\text{Me}_2})_2]_2$ и $\text{Cu(II)}_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ (complex 2) путем определения выживаемости, средней продолжительности жизни и некоторых показателей крови.

Материал и методы

Серию экспериментов *in vivo* проводили на половозрелых крысах. Так как в зависимости от возраста может измениться фармакокинетика и, в связи с этим, токсичность вещества, мы использовали животных одного возраста. Разброс по исходной массе не превышал $\pm 10\%$. Учитывается также, что чувствительность животных к веществу может изменяться под влиянием ряда внешних факторов (температура, влажность, освещенность и др.). Наряду с подопытными животными, получающими исследуемые вещества, в аналогичных условиях должны содержаться и контрольные животные.

Определение токсичности соединений проводилось с целью количественной оценки зависимости «доза-эффект». Животные были разделены на 3 группы (по 8 животных в каждой группе): I группа – с инъекцией complex 1, II – с инъекцией complex 2, III – контрольная (интактные животные).

Для определения токсичности Cu-содержащих комплексов, complex 1 [6,7] и complex 2, поставлены эксперименты на белых, беспородных, половозрелых крысах массой 185г. Крысам подкожно инъецировался раствор (с DMSO) данных соединений объемом 2мл.

Токсичность металлокомплексов обычно характеризуется на основе вычисления показателя $\text{LD}_{50/7}$, т.е. той дозы соединения, при которой наблюдается гибель 50% животных в течение 7 дней после подкожного введения вещества в организм. Для этого металлокомплексы вводятся животным в постепенно возрастающих дозах — от максимально неэффективной до $\text{LD}_{100/7}$, т.е. до той минимальной дозы, абсолютно смертельной для 100% животных в течение 7 дней. С использованием метода интегрирования по Г.Беренсу [2] в опытах на крысах вычисляется средне-летальная доза — $\text{LD}_{50/7}$.

В определенные сроки (3,7,21-е сутки) производился забор крови из хвостовой вены для гематологического анализа.

Гематологические параметры экспериментальных животных, а именно: количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита

и содержание гемоглобина, а также время свертываемости крови определяли с использованием стандартного лабораторного оборудования [4].

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

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ выживаемости и средней продолжительности жизни показал, что наименьшей токсичностью из 2 исследуемых соединений обладает complex 1. Следует отметить, что при подкожном введении крысам complex 1 в диапазоне доз от 480 мг/кг до 965 мг/кг не наблюдалось нарушений поведенческих реакций и гибели животных. В случае введения более высокой дозы (1450 мг/кг) сразу же после инъекции у некоторых животных наблюдались вялость, заторможенность движений, сниженный аппетит, которые прошли через 2-3 дня. Наблюдалась гибель только 1 животного (12,5%) на 4-е сутки мониторинга, а у остальных животных эти явления прошли и до конца эксперимента поведенческие реакции не отличались от интактных животных. Исходя из того, что предыдущие эксперименты на токсичность с низкотоксичными медьсодержащими химическими соединениями дозой 1450 мг/кг показали результат ЛД_{50/7}, а та же доза комплекса complex 1 вызвала только 12,5% гибель животных (ЛД_{12,5/7}), можно заключить, что исследуемое вещество довольно низкотоксично, так как требуется доза примерно в 4 раза превышающая примененную нами для получения ЛД_{50/7}. Таким образом, при дозе 1450 мг/кг мы получили выживаемость в 87,5%, а среднюю продолжительность жизни 26,8 суток.

Согласно результатам тестирования, металлокомплекс Cu(II)₂(3,5-DIPS)₄(H₂O)₃ оказался малотоксичным соединением. Следует отметить, что при подкожном введении в диапазоне доз от 100 мг/кг до 800 мг/кг не наблюдались нарушения поведенческих реакций и гибель животных в течение 24 часов. При дозе 800 мг/кг у животных были отмечены проходящие внешние признаки депрессивного действия complex 2 на локомоторную активность (гиподинамия), которые через 24 часа уже не обнаруживались.

Что касается complex 2 при дозе 1450 мг/кг, выживаемость составила 75%, а средняя продолжительность жизни 22,9 суток. Это свидетельствует о том, что хотя оба вещества обладают очень низкой токсичностью, тем не менее, по сравнению с показателями complex 1, токсичность complex 2 была выше и характеризовалась более низкими величинами тех доз, при которых в течение 7 дней после однократного подкожного введения в организм погибнет 12,5% животных (что характерно для complex 1).

Были получены уравнения логарифмической регрессии: $y_1=97,16-7,78\lg(x)$ и $y_2=86,29-9,29\lg(x)$ (где y_1 – выживаемость группы с введенным complex 1, y_2 – с введенным complex 2, а x – количество дней эксперимента), позволяющие не только описывать динамику выживаемости, но и с помощью экстраполяции прогнозировать изменение процента выживаемости в отдаленных сроках эксперимента.

Был проведен анализ показателей крови на 3-и и 7-е сутки после подкожного введения complex 1 в дозе 1450мг/кг. Результаты гематологического анализа приведены в таблице. На 3-и сутки исследований наблюдалось повышение уровней всех исследуемых показателей крови. Далее следовало понижение и, как видно из таблицы, на 7-е сутки произошла нормализация всех показателей крови кроме количества тромбоцитов. Тем не менее тенденция к нормализации отмечается и у этого показателя.

Иная картина была отмечена в группе с инъекцией complex 2. Согласно приведенным в таблице данным, при подкожном введении complex 2 наблюдалось достоверное понижение уровня гемоглобина, который был восстановлен к 7-м суткам, достоверное снижение ВСК, сохраняющееся до конца исследований. К 7-м суткам отмечено также достоверное уменьшение уровней тромбоцитов и эритроцитов.

Таблица

Результаты гематологического анализа

Показатели		ВСК (sec)	Лейкоциты (N/ μ L)	Тромбоциты (N/ μ L)	Эритроциты (N/ μ L)	Гемоглобин (g/L)	Гематокрит (%)
norm		311,0 $\pm$ 19,00	11500,0 $\pm$ 420,0	522000,0 $\pm$ 10560,0	5823000,0 $\pm$ 278800,0	138,1 $\pm$ 5,82	37,2 $\pm$ 1,75
3-и сутки	(complex 1)	320,0 $\pm$ 16,22	14885,71 $\pm$ 1248,13 (*)	654285,71 $\pm$ 30945,97 (*)	6175714,29 $\pm$ 361497,26	144,44 $\pm$ 3,79	46,28 $\pm$ 2,9 (*)
	(complex 2)	200,8 $\pm$ 9,95 (*)	10233,3 $\pm$ 1178,04	577500,0 $\pm$ 33609,27	4941666,7 $\pm$ 444562,83	102,3 $\pm$ 7,46 (*)	35,6 $\pm$ 3,25
7-е сутки	(complex 1)	283,0 $\pm$ 12,44	13171,43 $\pm$ 1790,15	634285,71 $\pm$ 33263,53 (*)	5235714,29 $\pm$ 270861,56	141,09 $\pm$ 8,06	41,60 $\pm$ 3,02
	(complex 2)	249,0 $\pm$ 12,36 (*)	10600,0 $\pm$ 713,68	425833,3 $\pm$ 20913,18 (*)	4575000,0 $\pm$ 405421,37 (*)	139,5 $\pm$ 3,84	45,4 $\pm$ 4,18

(*) при $p<0,05$ (при сравнении с контрольными значениями, т.е. с группой интактных животных)

Таким образом, металлокомплексы complex 1 и complex 2 оказались низкотоксичными соединениями. Только в случае введения сверхвысоких доз (более 2000 мг/кг) сразу же после инъекции наблюдались вялость и заторможенность движений животных с наступлением гибели через несколько часов.

Меньшей токсичностью обладает complex 1, так как при дозе 1450мг/кг выживаемость составила 87,5% (в отличие от complex 2 – 75%), средняя продолжительность жизни 26,8 суток (complex 2 – 22,9).

Был проведен также мультирегрессионный анализ 3 показателей: уровень эритроцитов, гемоглобина и гематокрита при введении complex 1 (а) и complex 2 (б). Результаты мультирегрессионного анализа приведены на рисунке. В полученных уравнениях z – уровень гематокрита, x – уровень эритроцитов, y – уровень гемоглобина.

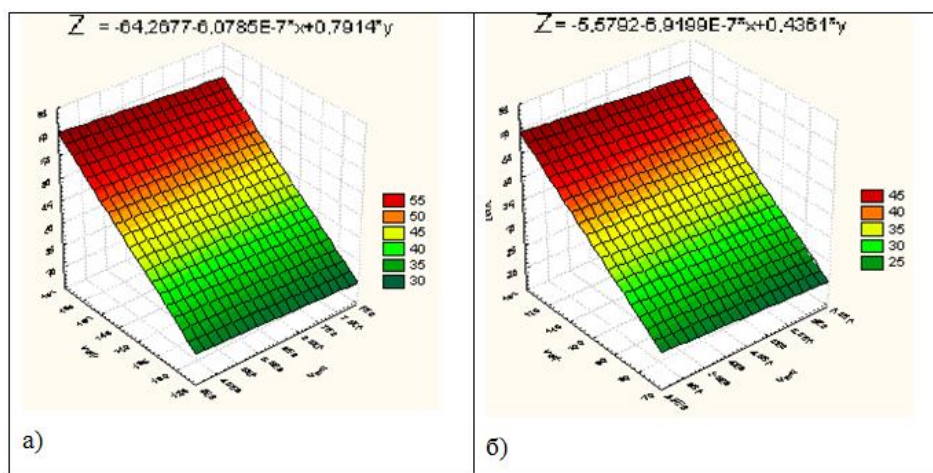


Рисунок. Результаты мультирегрессионного анализа при введении complex 1 (а) и complex 2 (б)

Несмотря на разнонаправленность изменений показателей крови, которую можно расценить как проявление развития интоксикации, наблюдалась тенденция к нормализации у обеих групп с введением комплексов. Различие наблюдается в скорости восстановления. Восстановление показателей крови при применении complex1 происходит вдвое быстрее, чем в группе с применением complex 2.

Результаты гематологических исследований также подтвердили наименьшую токсичность соединения complex1.

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

Поступила 24.06.22

**Bis[bis(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)acetato] copper(II) Cu[HC(COO)(pz^{Me2})₂]₂ և Cu(II)₂(3,5-DIPS)₄(H₂O)₃ Cu - պարունակող
համալիրների թունաբանության համեմատական
վերլուծություն**

**Ա.Գ. Կարապետյան, Կ. Սանտինի, Մ. Պելլեի, Վ.Ս. Գրիգորյան,
Ա.Մ. Դալլաքյան, Ժ.Հ. Պետրոսյան**

Այս աշխատանքի նպատակն է որոշել և համեմատել Bis[bis(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)acetato]copper(II) complex Cu[HC(COO)(pz^{Me2})₂]₂ (complex 1) և Cu(II)₂(3,5-DIPS)₄(H₂O)₃ (complex 2) թունաբանական հատկությունները՝ գնահատելով ապրելունակությունը, կյանքի տևողությունը և արյան որոշ ցուցանիշները:

Ստացված տվյալներով complex1-ը և complex2-ը ցածր թունաբանական հատկություններով միացություններ են: Համաձայն հետազոտությունների արդյունքների՝ complex1 1450 մգ/կգ դոզայով կիրառման դեպքում մենք ստացել ենք 87,5% ապրելունակություն, իսկ complex2-ի դեպքում ապրելունակության մակարդակը կազմել է 75% (այս երկու միացություններից complex2-ը ավելի թունավոր է, քանի որ նույն արդյունքը ձեռք է բերվում ավելի ցածր դոզայով): Complex 1-ի ներարկման դեպքում փորձարկման 3-րդ օրը նկատվել է արյան բոլոր ուսումնասիրված ցուցանիշների մակարդակի բարձրացում: Դրան հաջորդել է նվազումը, և 7-րդ օրը տեղի է ունեցել արյան բոլոր ցուցանիշների նորմալացում, բացառությամբ թրոմբոցիտների քանակի: Այնուամենայնիվ, այս ցուցանիշում նույնպես նկատվել է նորմալացման միտում, ինչը հանգեցրել է թրոմբոցիտների մակարդակի նորմալ արժեքի 21-րդ օրվա դրությամբ:

Complex 2-ի կիրառման դեպքում նկատվեցին հեմոգլոբինի մակարդակի զգալի նվազում, որը վերականգնվեց 7-րդ օրը, արյան մակարդման ժամանակի զգալի նվազում, որը պահպանվեց մինչև հետազոտության ավարտը: Արդեն 7-րդ օրը նշվել է նաև թրոմբոցիտների և էրիթրոցիտների մակարդակի զգալի նվազում:

Արյունաբանական ուսումնասիրությունների արդյունքները նույնպես հաստատեցին complex 1-ի նվազագույն թունաբանական հատկությունները:

Comparative Toxicity Analysis of Bis[bis (3,5-Dimethylpyrazol-1-yl) Acetato]Copper(II) Cu [HC(COO)(pz^{Me2})₂]₂ and Cu(II)₂(3,5-DIPS)₄(H₂O)₃ of Cu-Containing Complexes

**A. G. Karapetyan, C. Santini, M. Pelli, V. S. Grigoryan,
A. M. Dallakyan, J. H. Petrosyan**

The purpose of this work is to determine and compare the toxicity of Bis[bis(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) acetato] copper(II) Cu[HC(COO)(pz^{Me2})₂]₂ (complex 1) and

$\text{Cu(II)}_2 (3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ (complex 2) by evaluating survival, life expectancy and some blood parameters.

According to the obtained data, complex 1 and complex 2 turned out to be low-toxic compounds. According to the test results: in the case of complex 1 at a dose of 1450mg/kg, we received a survival rate of 87,5%, and in the case of complex 2 at the same dose, the survival rate was 75% (of these two compounds, complex 2 has the highest toxicity, since an identical result is achieved with a lower dose).

In complex 1, on the 3rd day of the experiment, an increase in the level of all studied blood parameters was observed. This was followed by a decrease and on the 7th day there was a normalization of all blood parameters except for the number of platelets. Nevertheless, a trend towards normalization was also observed in this indicator, which led to the normal value of platelet levels by the 21st day. When complex 2 was administered subcutaneously, a significant decrease in hemoglobin level was observed, which was restored by the 7th day, a significant decrease in VSC, which persisted until the end of the study. By the 7th day, a significant decrease in the levels of platelets and erythrocytes was also noted. The results of hematological studies also confirmed the lowest toxicity of complex 1.

Литература

1. Арзамасцев Е.В., Гуськова Е.В., Березовская И.В., Любимов Б.И., Либерман С.С., Верстакова О.Л. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005, с.41-54.
2. Беренс Г., Клей П.Д. Микрохимический анализ, ч.1, Научное хим.-техн. Изд. НТУ ВСНХ, 1928.
3. Карапетян А.Г., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г., Арутюнян Н.К., Порция М., Сантини К. Оценка показателей периферической крови и цитогенетических показателей при использовании соединений медь-органических комплексов после ожога. Мед.наука Армении НАН РА, 2020, т. LX, 1, с. 46-54, ISSN: 0514-7484.
4. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М., 2007.
5. Сологуб Т. В., Романцова М. Г., Кремень Н.В. и др. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). М.: Академия Естествознания, 2008, — 162 с., ISBN 978-5-98654-030-6; ISBN 978-5-91327-021-4.
6. Kozlevčar B., Gamez P., de Gelder R., Driessen W. L., Reedijk J. Unprecedented Change of the Jahn-Teller Axis in a Centrosymmetric CuII Complex Induced by Lattice Water Molecules - Crystal and Molecular Structures of Bis[bis(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)acetato]copper(II) and Its Dihydrate. Eur. J. Inorg. Chem. 2003, No. 1, p. 47-50.
7. Pellei M., Gandin V., Marchiò L., Marzano C., Bagnarelli L., Santini C. Syntheses and Biological Studies of Cu(II) Complexes Bearing Bis(pyrazol-1-yl)- and Bis(triazol-1-yl)-acetato Heteroscorpionate Ligands. Molecules 2019, vol. 24, No. 9, p. 1761.

УДК 577.171.55

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.4-78

**Влияние аминокислотного комплекса на
фибринолитический потенциал крови здоровых
и с экспериментальным диабетом крыс**

**З.Х. Паронян, Л.Н. Аракелян, Л.С. Григорян, Р.С. Хачатрян,
А.А. Степанян**

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

Ключевые слова: сахарный диабет, аминокислотный комплекс, фибринолиз, фибриноген, этаноламин –О– сульфат, ГАМК, β-аланин, глутамин

Гипергликемия – фактор риска для сердечно-сосудистых и цереброваскулярных процессов. Независимо от других факторов риска, у больных с сахарным диабетом (СД) отмечается значительный (более чем вдвое) рост частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, увеличение числа ишемической болезни сердца, ишемического инсульта [9]. Для СД характерно увеличение активности плазменных факторов свертывания (фактор VII, фибриноген, тромбин), активация калликреин – кининовой системы, изменение в фибринолизе. Сведения о состоянии фибринолитической активности достаточно противоречивы: в некоторых работах описывается повышенный или неизменный тромболиз, но большинство исследований показывают снижение потенциала фибринолиза [10,11]. Лечение СД1 предполагает пожизненные инъекции инсулина, без чего заболевание прогрессирует до возникновения тяжелых осложнений (диабетическая кардиомиопатия, инсульт, почечная недостаточность, кетоацидоз), приводящих к инвалидности или смерти. С другой стороны, длительный прием инсулина может вызвать ряд осложнений. Очень высок риск гипогликемии, способствующий развитию атеросклероза и артериальной гипертензии. Чтобы избежать таких осложнений, важен поиск новых лекарственных средств, которые смогут избавить больного от ежедневного введения инсулина.

В настоящее время зарегистрирован ряд лекарственных препаратов, состав которых представлен аминокислотами в различных комбинациях [2,5]. Достаточно эффективным аминокислотным комплексом (АК комплекс) является изучаемая нами смесь, состоящая из гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутамина, β-аланина и этаноламин–О–сульфата (ЭОС).

Основной компонент АК комплекса – ГАМК в β -клетках поджелудочной железы индуцирует деполяризацию мембраны и увеличивает секрецию инсулина, оказывает разнонаправленное положительное воздействие на β -клетки, которые стимулируют клеточную пролиферацию и антиапоптоз, что делает ее эффективным средством для лечения диабета. Остальные компоненты АК комплекса способствуют активности ГАМК – известно, что введение ЭОС повышает уровень ГАМК в мозге и поджелудочной железе [4]. ЭОС ингибирует фермент ГАМК – трансаминазу, который предотвращает метаболизм ГАМК. Из глутамина и глутаминовой кислоты под воздействием глутаматдекарбоксилазы синтезируется ГАМК. β -аланин является прямым предшественником биогенного дипептида – карнозина, который в организме выполняет функцию рН-буфера, антиоксиданта, нейропротектора, активного модулятора иммунной системы [6].

При выборе или разработке гипогликемического средства необходимо учитывать те изменения, которые происходят при СД с ключевыми показателями системы гемостаза. Применение данного АК комплекса с целью регуляции уровня глюкозы у животных с экспериментальным аллоксановым диабетом показало, что помимо подавления гипергликемического действия аллоксана происходят количественные изменения плазменных факторов крови, повышение уровня антикоагулянтов и их активация, уменьшение концентрации фибриногена, т.е. АК комплекс проявляет противосвертывающую активность [3].

Целью настоящей работы было исследование влияния АК комплекса на фибринолитический потенциал плазмы крови здоровых крыс, после инициирования аллоксаном СД, и выздоровевших в результате пятидневного введения АК комплекса.

Материал и методы

Эксперименты проведены на нелинейных белых крысах-самцах массой 180–200 г. Животные содержались на обычном рационе вивария. Эксперименты на животных проведены в соответствии с этическими принципами, рекомендованными Европейской конвенцией по защите животных (Страсбург, 1986 г.). Использовано 54 животных, которые были распределены на 4 группы: I – контрольная, внутрибрюшинная инъекция физиологического раствора 0,85% NaCl (0,25 мл/100 г массы тела), II – однократная внутрибрюшинная инъекция аллоксана (150 мг/1 кг массы тела), III – индукция диабета аллоксаном и инъекция АК комплекса, в течение пяти дней (75 мг/1 кг массы тела), IV – здоровые животные разделены на три подгруппы, которым внутривенно вводили разные дозы АК комплекса (5, 10, 15 мг/100 г массы тела). Забор крови для исследования проводили через 30 и 60 мин из той же вены с антикоагулянтом – 3,8% цитратом натрия в соотношении 9:1.

Развитие заболевания СД регистрировали по клинической симптоматике (полиурия, снижение веса и т.д.) и уровню глюкозы в крови. Модель считали полученной, когда уровень глюкозы в крови достигал ≥ 17 ммоль/л. Уровень глюкозы в крови крыс измеряли утром перед кормлением с помощью глюкометра Сателлит (Россия).

Для определения тромболитического потенциала плазмы крови крыс использовали унифицированный метод определения фибринолитической активности путем лизиса эуглобулинов плазмы [1]. В опытах использовали стандартные аминокислоты фирмы Sigma Chemical Company (USA).

Для определения статистической достоверности различий между контролем и опытными выборками использовали непараметрический критерий Манн–Уитни U. Данные представлены $\text{mean} \pm \text{SEM}$. Уровень значимости $p \leq 0,05$ считали достоверным по сравнению с контролем.

Результаты и обсуждение

Исследование влияния АК комплекса на крысах с экспериментальным диабетом показало, что у контрольных животных был зарегистрирован средний уровень глюкозы $6,1 \pm 0,12$ ммоль/л, который при аллоксановом диабете повышается до $17 \pm 0,6$ ммоль/л, а после пятидневного введения АК комплекса падает до $5,9 \pm 0,4$ ммоль/л (таблица). Полученные данные доказывают, что исследуемый комплекс с высокой эффективностью нейтрализует гипергликемическое действие аллоксана.

Таблица

Уровень глюкозы в крови крыс с аллоксановым диабетом до и после введения АК комплекса ($n = 6$)

Уровень глюкозы в крови крыс (ммоль/л)		
Контроль	аллоксановый диабет	АК комплекс
$6,1 \pm 0,12$	$17 \pm 0,6$	$5,9 \pm 0,4$

$p \leq 0,05$

Коагуляционная и фибринолитическая системы строго регулируются и взаимосвязаны посредством механизмов, обеспечивающих сбалансированный гемостаз. Неотъемлемая часть системы гемостаза – фибринолиз, предотвращает закупорку кровеносных сосудов сгустками фибрина, путем его протеолитического расщепления под воздействием основного фермента фибринолиза – пламина. При различных патологических процессах, когда соотношение между про- и антифибринолитическими составляющими крови нарушается, активизируются белки (ферменты), под влиянием которых из пламиногена образуется пламин. Как отмечалось выше, в литературе имеются противоречивые данные об

изменении фибринолитической активности у больных СД. Анализ полученных нами данных по выявлению воздействия сначала аллоксана, затем АК комплекса на время фибринолиза в плазме крови крыс показывает следующие результаты: по сравнению с контролем время тромболиза в первом случае увеличивается на 10 мин (7%), а во втором – уменьшается на 20 мин (14%), а по сравнению с временем фибринолиза при экспериментальном СД на 30 мин (20%) (рис.1).

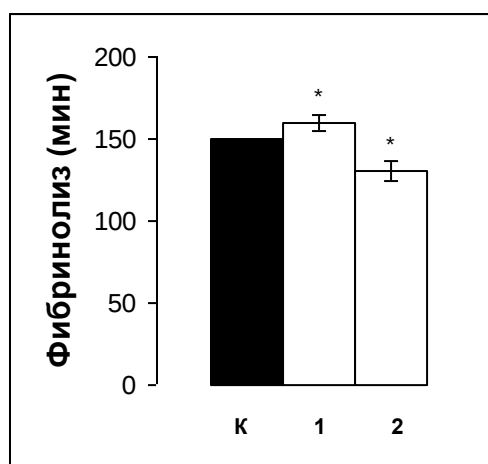


Рис.1. Фибринолитическая активность в плазме крови крыс с аллоксановым СД (1) и после пятидневного введения АК комплекса (2);
*достоверные различия между контролем и опытом ($p \leq 0,05$)

В последние годы большое внимание уделяется значению уровня фибриногена у больных СД, а его повышенный уровень учитывается как самостоятельный прогностический фактор повреждения сосудистой стенки [8]. Ранее нами было показано, что у крыс с аллоксановым диабетом, по сравнению с контрольными животными, в плазме крови уровень фибриногена увеличивается на 26,3%, а пятидневное введение АК комплекса не только нормализует, но и снижает его на 15% [3]. Повышенный уровень фибриногена в плазме (гиперфибриногенемия) коррелирует с риском сердечно-сосудистых заболеваний, артериального и венозного тромбоза. Было показано, что гиперфибриногенемия увеличивает содержание фибрина в тромбе, способствует более быстрому образованию фибрина и повышает устойчивость фибриновой сети, т. е. способствует тромбозу и резистентности к тромболизису [12].

Тот факт, что АК комплекс восстанавливает и ускоряет процесс тромболизиса в крови животных с экспериментальным аллоксановым диабетом, свидетельствует о его фибринолитической активности (рис.1). Чтобы уточнить влияние АК комплекса на фибринолитическую активность в крови здоровых животных, путем предварительных экспериментов были

выбраны три наиболее эффективные дозы АК комплекса (5, 10 и 15 мг/100 г массы тела) и подобраны оптимальные сроки его действия (30 и 60 мин). Как видно из рис.2, АК комплекс обладает хорошо выраженной тромболитической активностью у здоровых животных: при внутривенном введении доз по 5 и 10 мг/100 г после 30 и 60 минут фибринолитическая активность крови возрастает на 35% и 37% (практически одинаково), при более высокой дозе (15 мг/100 г) процесс тромболизиса ускоряется настолько (73–76%), что его можно считать гиперфибринолизом, конкретная причина которого не определяется с помощью этой методики, так как время лизиса эуглобулина используется для общей оценки фибринолитического потенциала крови, что и являлось нашей целью.

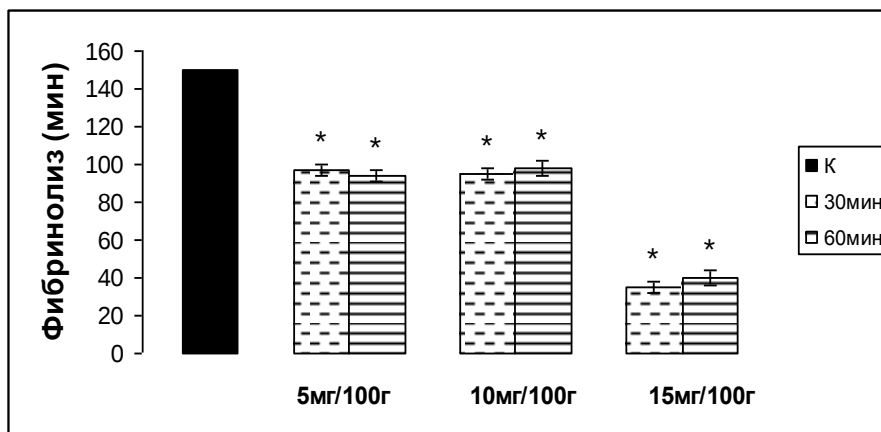


Рис.2. Изменение фибринолитической активности в плазме крови здоровых крыс под действием трех доз АК комплекса;

*достоверные различия между контролем и опытом ($p \leq 0,05$)

Ускорение лизиса фибринового тромба означает, что фибринолитический потенциал плазмы, который зависит от состояния эуглобулиновой фракции, увеличен. Известно, что фибринолитическая активность регулируется или действием прямых ингибиторов, или нарушением связывания фермента с субстратом. Так как в эуглобулиновой фракции плазмы исключается присутствие ингибиторов фибринолиза, скорость эуглобулинового лизиса может зависеть от содержания активаторов плазминогена, плазмина, фибриногена. Одной из причин увеличения фибринолитической активности, возможно, является отклонение содержания фибриногена в плазме в сторону понижения под действием АК комплекса [3]. По литературным данным, фибринолитическая активность зависит не только от активности ферментов, но и от свойств фибринового сгустка: полноты поперечной сшивки под действием фибринстабилизирующего фактора (XIIIa), плотности, толщины, разветвленности волокон и т.д. [13]. Она зависит также от таких физических факторов, какими являются про-

нищаемость ферментов, площадь поверхности фибриновых волокон, адсорбция и десорбция белков [14]. Для преодоления гипофибринолитического состояния и восстановления способности крови растворять тромбы применяются такие фибринолитические препараты (тромболитическая терапия), как препарат рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (t-PA) – альтеплаза и ряд его производных, стрептокиназа, урокиназа и др. [7]. Однако тромболитическая терапия имеет недостатки: кровоточивость, неэффективный тромболизис, быстрая инактивация применяемых препаратов в кровотоке.

Учитывая тот факт, что АК комплекс дозозависимо ускоряет фибринолитическую активность плазмы крови на 35–76%, возникает предположение, что он может быть использован при лечении различных тромболитических состояний, которые поддаются лечению фибринолитическими препаратами.

Поступила 19.07.22

Ամինաթթվային կոմպլեքսի ազդեցությունը առողջ և փորձարարական շաքարախտով հիվանդ առնետների արյան ֆիբրինոլիտիկ պոտենցիալի վրա

**Ջ.Խ. Պարոնյան, Լ.Ն. Առաքելյան, Լ.Ս. Գրիգորյան,
Հ.Ս. Խաչատրյան, Հ.Ա. Ստեփանյան**

Օգտագործելով արյան ֆիբրինոլիտիկ ակտիվության որոշման պլազմային էուզլոբուլինների լիզինի մեթոդը՝ ուսումնասիրվել են արյան մեջ տեղի ունեցող թրոմբոլիտիկ ակտիվության փոփոխությունները փորձարարական ալոքսանային շաքարային դիաբետով (ՇԴ1) առնետների մոտ և ամինաթթվային կոմպլեքսի (ԳԱԿԹ, β-ալանին, գլուտամին և էթանոլամին-Օ-սուլֆատ) ներարկմամբ գլյուկոզի մակարդակը կարգավորելուց հետո: Ըստ ստացված տվյալների՝ ՇԴ-ով առնետների մոտ, ստուգիչ կենդանիների հետ համեմատած, ֆիբրինոլիզի ժամանակը երկարում է 10 րոպեով (7%) և, ընդհակառակը, ամինաթթվային կոմպլեքսի 5-օրյա ներարկումից հետո կրճատվում է 20 րոպեով (14%), իսկ ՇԴ-ով կենդանիների հետ համեմատած այն կրճատվում է 30 րոպեով (20%): Այն փաստը, որ ամինաթթվային համալիրը վերականգնում և արագացնում է թրոմբոլիզի գործընթացը փորձարարական ՇԴ-ով կենդանիների արյան մեջ, վկայում է նրա ֆիբրինոլիտիկ ակտիվության մասին: Ֆիբրինոլիզի գործընթացում ամինաթթվային համալիրի դերը ճշտելու համար հետագա ուսումնասիրությունները կատարվել են առողջ կենդանիների վրա: Ըստ ստացված արդյունքների՝ ամինաթթվային համալիրի 5 և 10 մգ/100 գ չափաբաժինների ներերակային ներարկումներից 30 և 60 րոպե հետո ֆիբրինոլիտիկ ակտիվությունը բարձրանում է համապատասխանաբար՝ 35% և 37%-ով, իսկ ավելի բարձր չափաբաժինը՝ 15 մգ/100 գ, թրոմբոլիզի

պրոցեսն այնքան է արագացնում (73-76%), որ այն կարելի է համարել հիպերֆիբրինոլիզ, որի ճշգրիտ մեխանիզմը հնարավոր չէ պարզաբանել այս մեթոդի միջոցով, քանի որ էուզլոբուլինի լիզիսի ժամանակն օգտագործվում է արյան ֆիբրինոլիտիկ ներուժի վերաբերյալ ընդհանուր գնահատական տալու համար, որը և մեր ուսումնասիրության նպատակն էր:

Հաշվի առնելով այն փաստը, որ ամինաթթվային կոմպլեքսը՝ չափաբաժին-կախյալ, արագացնում է արյան պլազմայի ֆիբրինոլիտիկ ակտիվությունը 35 – 76%-ով, կարելի է ենթադրել, որ այն, ի թիվս այլ դեղամիջոցների, կարող է օգտագործվել տարբեր թրոմբոզային վիճակների թերապիայում:

Effect of the Amino Acid Complex on the Fibrinolytic Potential of Blood in Healthy and Experimental Diabetic Rats

**Z. Kh. Paronyan, L. N. Araqelyan, L. S. Grigoryan, H. S. Khachatryan,
H. A. Stepanyan**

Effect of the amino acid complex (GABA, β -alanine, glutamine amino acids, and ethanolamine-O-sulfate) on the blood thrombolytic activity was studied in rats with the experimental alloxan diabetes mellitus model, as well as in the diabetic rats after a five-day injection of the amino acid complex (AA complex). Method of the plasma euglobulins lysis has been used to determine the blood fibrinolytic activity. According to the data obtained, in rats with diabetes mellitus fibrinolysis time is increased by 10 minutes (7%) compared to control animals. On the contrary, after 5 days of intraperitoneal injection of the amino acid complex, fibrinolysis time is reduced by 20 minutes (14%), and 30 minutes (20%) compared to animals with diabetes. The fact that the AA complex restores and accelerates the process of thrombolysis in the blood of animals with experimental alloxan diabetes mellitus indicates its fibrinolytic activity. Further studies have been performed on the animals to determine the role of the AA complex in fibrinolysis under the normal conditions. Thus, the intravenous injection of the AA complex in 5mg/100g and 10mg/100g doses had a well-pronounced thrombolytic activity in the healthy animals after 30 and 60 minutes, increasing its fibrinolytic activity by 35% and 37%. But at a higher dose (15 mg/100g) of the AA complex, the thrombolysis process was accelerated by 73% -76% which could be considered as a hyperfibrinolysis. In this experiment, the specific cause of hyperfibrinolysis is not determined by the method used, as the time of euglobulin lysis is used to give a general estimate of the blood fibrinolytic potential, which was the goal of our study.

Data on the dose /dependent effect of the amino acid complex on the acceleration of blood plasma fibrinolytic activity suggest that it may be used in therapy with various thrombotic states.

Литература

1. *Карпищенко А.И.* Медицинские лабораторные технологии, М., 2013, т.2, с. 223-224.
2. *Левит Ш.Б.* Комбинация для регенеративной терапии больных сахарным диабетом 1 типа. JD:39270164, номер патента: RU 2694527, 2019, с.1.

3. *Паронян З. Х., Хачатрян Р. С., Степанян А. А., Григорян Л. С., Аракелян Л. Н.* Изменения уровня глюкозы и некоторых показателей свертывания крови у крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом под действием нового аминокислотного комплекса. Мед. наука Армении НАН РА, 2021, т. LXI, 3, с. 64-72.
4. *Хачатрян Н. Х., Варданян А. Г., Тароян С. Г., Хачатрян Р. С., Камалян Р. Г.* Влияние метаноламин -О- сульфата на содержание нейроактивных аминокислот в органах крыс в норме и при экспериментальном аллоксановом диабете. Биол. журн. Армении, 2017, т. 69, 1, с. 68 - 72.
5. *Хачатрян Р. С., Хачатрян Н. Х., Камалян Р. Г.* Антидиабетогенное действие комплекса нейроактивных аминокислот на модели аллоксанового диабета. Биол. журн. Армении, 2019, т. 71, 4, с. 66 - 69.
6. *Чеза М.* Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование карнозиновой добавки, fitness.imperia-br.ru.
7. *Bell W. R.* Present-day thrombolytic therapy: therapeutic agents-pharmacokinetics and pharmacodynamics. Rev. Cardiovasc. Med., 2002, v.3, suppl. 2, pp. 34-44.
8. *Corrado E., Rizzo M., Muratori I.* Association of elevated fibrinogen and CRP levels with carotid lesions in patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes. Arch. Med. Res., 2006, v. 37, №8, pp.1004-1009.
9. *Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V.* 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC, EOK) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD, EACD) II, Российский кардиологический журнал, 2020, 25(4), с.101-160.
10. *Dunn EI, Grant PI.* Type 2 diabetes: an atherothrombotic syndrome, Curr Mol Med 2005, 5, 323-32.
11. *Festa A., Williams K., Tracy RP et al.* Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes. Circulation, 2006, 113, 1753-59.
12. *Keble R. Machlus, Jessika C. Cardenas, Frank C. Church, Alisa S. Wolberg.* Causal relationship between hyperfibrinogenemia, thrombosis, and resistance to thrombolysis in mice, Blood, 2011, 117 (18): 4953-4963.
13. *Weisel J. W.* Structure of fibrin: impact on clot stability, J. Thromb. Haemost. 5, Suppl.1, 2007, pp. 116-124.
14. *Weisel J. W., Litvinov R. I.* The biochemical and physical process of fibrinolysis and effects of clot structure and stability on the lysis rate, Cardiovasc. Hematol. Agents Med Chem., 2008, v. 6, pp. 161-180.

ՀՏԴ 616.9:614.44

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.4-86

**Վարակի կանխարգելման և հսկողության ծրագրերի
գնահատումը Հայաստանի ստացիոնարներում 2019 թ.-ին
միջազգային IPCAF գործիքով**

Գ.Հ. Պալոզյան

*ՀՀ ԱՆ «Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային
կենտրոն» ՊՈԱԿ
0025, Երևան, Հերացի փող.12*

Բանալի բառեր. ՎԿՀ ծրագիր, ստացիոնար, Հայաստան, գնահատում, IPCAF

Ներածություն

Բժշկական միջամտություններով պայմանավորված վարակները (ԲՄՊՎ) առողջության լուրջ սպառնալիքներից են և շարունակում են մարտահրավեր մնալ առողջապահական ծառայություններ մատուցողների համար ողջ աշխարհում, այդ թվում՝ ցածր և միջին եկամուտ ունեցող երկրներում [1,14]: Եվրամիության 28 երկրների ստացիոնարներում իրականացված ԲՄՊՎ-ների կետային տարածվածության հետազոտությունը բացահայտեց, որ վերջիններիս տարածվածությունը հասնում է 6,5%-ի [11]:

Հաշվի առնելով վերը նշվածը՝ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը (ԱՀԿ) և մյուս կառույցները միշտ մեծ ուշադրություն են դարձրել ԲՄՊՎ-ների կանխարգելման ռազմավարությունների մշակմանը և խթանմանը [3,9,10]:

Վարակի կանխարգելման և վերահսկման (IPC) ասպեկտներն ամրապնդելու նպատակով ԱՀԿ-ն հրապարակել է «Վարակների կանխարգելման և վերահսկման ծրագրերի հիմնական բաղադրիչների վերաբերյալ ուղեցույցը» («Guidelines on Core Components of Infection Prevention and Control Programmes»), որը ինչպես երկրներին, այնպես և առանձին ստացիոնարներին առաջարկում է ինչպես ստեղծել և ամրապնդել վարակի կանխարգելման և հսկողության գործընթացը [12]: Հաստատությունների մակարդակում ՎԿՀ ծրագրերի գնահատման համար ԱՀԿ-ն առաջարկում է IPCAF (Infection Prevention and Control Assessment Framework) գործիքը, որը բաղկացած է ութ հիմնական

բաղադրիչներից (CC, Core Components), որոնք վերաբերում են ՎԿՀ տարբեր ասպեկտներին [13]: Դրանք են.

CC1. ՎԿՀ ծրագրերի մշակում և գործադրում,

CC2. Ապացույցների վրա հիմնված ՎԿՀ ուղեցույցների և գործողությունների ստանդարտ ընթացակարգերի մշակում և գործադրում,

CC3. Բժշկական օգնություն և սպասարկում իրականացնող անձանց (այսուհետև՝ բուժանձնակազմ) կրթում և ուսուցում վարակի հսկողության հարցերով,

CC4. ԲՄՊՎ համաճարակաբանական դիտարկում,

CC5. Բազմամոդուլ ռազմավարություն,

CC6. ՎԿՀ ծրագրի գործադրման մշտադիտարկում/աուդիտ և հետադարձ կապ,

CC7. Աշխատանքային ծանրաբեռնվածություն, կադրային ապահովվածություն և մահճակալային զբաղվածություն,

CC8. Անվտանգ շրջակա միջավայր՝ բժշկական կազմակերպությունում ՎԿՀ-ի համար նյութատեխնիկական ապահովվածություն:

Հարցաթերթիկի տեսքով հաստատությունները կարող են պատասխանել IPC-ին վերաբերող հարցերին, ինչը հնարավորություն է ընձեռում որոշելու ուժեղ և թույլ կողմերը:

Հետազոտության նպատակն է գնահատել Հայաստանի Հանրապետության ստացիոնարներում IPC-ի ծրագրերի հիմնական ասպեկտների իրականացման ներկա վիճակը՝ համաձայն ԱՀԿ-ի հիմնական բաղադրիչների՝ կիրառելով IPCAF գործիք-հարցաշարը:

Նյութը և մեթոդները

ՀՀ առողջապահության նախարարության Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային կենտրոնը (ՀՎԿԱԿ) IPCAF գործիք-հարցաշարը թարգմանել է հայերեն: Նշված տարբերակն ուղարկել է Հայաստանի 119 ստացիոնար բժշկական օգնություն և սպասարկում իրականացնող կազմակերպություններ (այսուհետև՝ ստացիոնարներ): Տվյալների մուտքագրումն ու փոխանցումը ՀՎԿԱԿ-ին կատարվել է էլեկտրոնային եղանակով 2019թ.-ի մարտ-դեկտեմբեր ամիսներին:

Ինչպես նշվեց, IPCAF-ը մշակվել էր այնպես, որ ստացիոնարը պատասխաններ ներկայացնի IPC ծրագրի ասպեկտների վերաբերյալ անհատական հարցերին: Հարցի յուրաքանչյուր հնարավոր պատասխանին որոշակի միավորներ են հատկացվում: Յուրաքանչյուր հիմնական բաղադրիչի համար հնարավոր է առավելագույնը 100 միավոր հավաքել: Այսպիսով, IPCAF-ի վերջնական գնահատականը կարող է

կազմել առավելագույնը 800 միավոր: Կախված վերջնական գնահատականից՝ ստացիոնարների IPC ծրագիրը գնահատվում է հետևյալ կերպ.

0–200 միավոր՝ անբավարար,

201–400 միավոր՝ հիմնական,

401–600 միավոր՝ միջին,

601–800 միավոր՝ առաջադեմ:

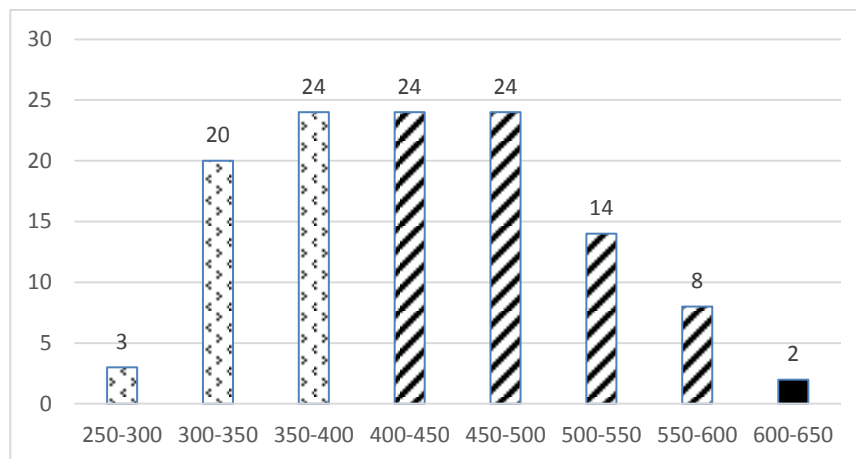
Տվյալներն ստանալուց հետո ՀՎԿԱԿ-ն իրականացրել է IPCAF-ի ընդհանուր գնահատականի, ինչպես նաև համապատասխան հիմնական բաղադրիչների միավորների և առանձնահատուկ հետաքրքրություն ներկայացնող որոշ ընտրված առանձին հարցերի նկարագրական վերլուծություն:

Վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է MS Excell ծրագրի կիրառմամբ:

Արդյունքները և քննարկումը

Բոլոր 119 ստացիոնարներն ամբողջությամբ լրացրել են հարցաշարը: Յուրաքանչյուր ստացիոնարի համար իրականացվել է միավորների հաշվարկ՝ ըստ հիմնական բաղադրիչների: Միջին վերջնական գումարային գնահատականը Հայաստանի բոլոր ստացիոնարների համար կազմել է 430 միավոր:

Նկարում ներկայացված է ստացիոնարների բաշխումը՝ ըստ վերջնական գումարային գնահատականի:



Նկար. Ստացիոնարների բաշխումը՝ ըստ վերջնական գումարային գնահատականի

Նկարից երևում է, որ 2 (1,7%) ստացիոնար գնահատվել է որպես «առաջադեմ», 69 (58%) ստացիոնար՝ որպես «միջին», և 48 (40,3%) ստացիոնար՝ որպես «հիմնական»: Հայաստանի ոչ մի ստացիոնար «անբավարար» չի որակավորվել:

Հայտնաբերվել են տարբերություններ՝ ըստ առանձին հիմնական բաղադրիչների գնահատականների: Աղյուսակ 1-ում ներկայացված են ընդհանուր գնահատականի և յուրաքանչյուր առանձին հիմնական բաղադրիչների (CC-ների) միավորների միջինը, ինչպես նաև 10, 25, 75 և 90-րդ պերցենտիլները:

Աղյուսակ 1

Հիմնական բաղադրիչների բալային գնահատականները

Հիմնական բաղադրիչ	Բալային գնահատական					
	Q10	Q25	Q50	Q75	Q90	M+m
CC1	20	27,5	35	45	52,5	36,1 + 1,0
CC2	62,5	77,5	90	95	100	85,4 + 1,2
CC3	15	20	30	35	55	30,2 + 1,4
CC4	20	25	35	50	67,5	38,8 + 1,6
CC5	15	25	35	50	65	36,5 + 1,6
CC6	32,5	42,5	57,5	67,5	75	54,6 + 1,5
CC7	55	65	75	80	85	71,1 + 1,1
CC8	60	67,5	80	87,5	95	77,0 + 1,3
Ընդամենը	337,5	365	425	487,5	545	430,0 + 7,3

Առավելագույն միջին գնահատական ու մեդիանա ստացվել են ՎԿՀ ազգային ուղեցույցներ CC2 (համապատասխանաբար՝ 85,4 և 90 բալ) և Անվտանգ շրջակա միջավայր և ՎԿՀ-ի համար նյութատեխնիկական ապահովվածություն CC8 (համապատասխանաբար՝ 77,0 և 80 բալ) հիմնական բաղադրիչների համար:

Նվազագույն մեդիանա և նվազագույն միջին գնահատական է ստացվել վարակի հսկողության հարցերով բուժանձնակազմի կրթում և ուսուցում CC3 հիմնական բաղադրիչի համար:

Վերջինից փոքր-ինչ ավել միջին գնահատական է ստացվել հիմնական բաղադրիչների՝ CC1 (ՎԿՀ ծրագրերի մշակում և գործա-

դրում)՝ 36,1 բալ, CC5 (Բազմամոդուլ ռազմավարություն)՝ 36,5 բալ, CC4 (ԲՄՊՎ համաճարակաբանական դիտարկում)՝ 38,8 բալ, համար:

Հասկանալու համար նվազագույն գնահատական ստացած հիմնական բաղադրիչների փոխադրությունն իրար վրա, ինչպես նաև վերջնական գումարային գնահատականի վրա, կիրառվել է կոռելյացիոն վերլուծություն, որի արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 2-ում:

Աղյուսակ 2

Կոռելյացիայի ցուցանիշը ՎԿՀ հիմնական բաղադրիչների և վերջնական գումարային գնահատականների միջև

	CC1	CC2	CC3	CC4	CC5	CC6	CC7	CC8	TOT AL
CC1		0,26	0,65	0,59	0,47	0,42	0,21	0,34	0,74
CC2	0,26		0,23	0,35	-0,02	0,25	0,09	0,24	0,45
CC3	0,65	0,23		0,68	0,48	0,48	0,25	0,37	0,80
CC4	0,59	0,35	0,68		0,52	0,54	0,23	0,26	0,82
CC5	0,47	-0,02	0,48	0,52		0,47	0,20	0,18	0,66
CC6	0,42	0,25	0,48	0,54	0,47		0,14	0,27	0,71
CC7	0,21	0,09	0,25	0,23	0,20	0,14		0,39	0,45
CC8	0,34	0,24	0,37	0,26	0,18	0,27	0,39		0,56

Աղյուսակ 2-ից երևում է, որ վերջնական գնահատականի վրա ամենամեծ ազդեցությունն ունեն հիմնական բաղադրիչներ CC4-ը (ԲՄՊՎ համաճարակաբանական դիտարկում), CC3-ը (կրթում և ուսուցում վարակի հսկողության հարցերով) և CC1-ը (ՎԿՀ ծրագրերի մշակում և գործադրում): Բացի այդ, բացահայտվել է նկատելի դրական կոռելյացիա CC3-CC4, CC3-CC1, CC4-CC1, CC4-CC5, CC4-CC6 հիմնական բաղադրիչների միջև, ինչից կարելի է եզրահանգել, որ առաջնահերթ ուղղիչ միջոցառումները պետք է կիրառվեն ՎԿՀ այդ ուղղություններով:

IPCAF միջազգային գործիքի լայն կիրառման մասին աշխարհի տարբեր երկրներում դեռևս չկան բավականաչափ հետազոտություններ: Այս հետազոտությունը եղել է ստացիոնարներում ՎԿՀ ծրագրերի

գնահատման առաջին փորձը Հայաստանում. գնահատումն իրականացվել է միանգամից, հանրապետության բոլոր ստացիոնարներում:

Արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ հանրապետության ստացիոնարների միջին գումարային գնահատականը կազմել է ընդամենը 430 բալ, ինչը որակավորվում է որպես ընդամենը «միջին»:

Այն հիմնականում պայմանավորված է ստացիոնարների բուժանձնակազմի շրջանում ՎԿՀ-ի վերաբերյալ կրթման և ուսուցանման ցածր մակարդակով, ինչպես նաև դրա հետևանքով համաճարակաբանական դիտարկման բացակայությամբ կամ թերի կազմակերպմամբ, ՎԿՀ ծրագրերի թերի մշակմամբ և ներդրումով, մուլտիմոդալ ռազմավարության ոչ պատշաճ (ոչ լիարժեք) կիրառմամբ:

Մուլտիմոդալ ռազմավարությունները, որոնք հինգերորդ հիմնական բաղադրիչի (CC5) հիմնական թեման են, համեմատաբար նոր հասկացություն են վարակների վերահսկման պրակտիկայում [2, 6, 7]: Այս բաղադրիչում մենք տեսանք ընդամենը 36,5 միջին միավոր, ինչը ցույց է տալիս, որ IPC-ում բավականին նոր այս մոտեցումը դեռևս բավականաչափ չի կիրառվում Հայաստանի ստացիոնարներում և դեռևս բարելավման համապատասխան ներուժ է:

Հսկողության տվյալների ժամանակին և պատշաճ արձագանքը հաջող հսկողություն իրականացնելու հիմնական ասպեկտներից մեկն է [5]: Այնուամենայնիվ, հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվել է, որ ԲՄՊՎ-ների համաճարակաբանական դիտարկումը (CC4), ինչպես նաև ՎՀԿ գործընթացների մոնիթորինգը (մշտադիտարկումը), աուդիտն ու հետադարձ կապը (CC6) դեռևս թերի են ներդրված հաստատանյան ստացիոնարներում:

Ութերորդ հիմնական բաղադրիչն ուսումնասիրում է այնպիսի ասպեկտներ, ինչպիսիք են ջրի և էլեկտրաէներգիայի մատակարարումը: Ակնհայտ է, որ այս բաղադրիչն ավելի շատ ուղղված է ցածր կամ միջին եկամուտ ունեցող տարածաշրջաններին, որտեղ դրանք իսկապես լուրջ մարտահրավեր են: Զարմանալի չէ, որ այս բաղադրիչի միավորները հիմնականում շատ բարձր էին հատկապես մայրաքաղաքում և խոշոր քաղաքներում:

Հայտնի է, որ բուժաշխատակազմի անբավարար քանակը վտանգ է ներկայացնում ԲՄՊՎ-ների առաջացման համար [4, 8]: Հետևաբար, CC7 հիմնական բաղադրիչում ուսումնասիրվող բուժաշխատող-հիվանդ հարաբերակցությունը նույնպես արդիական է Հայաստանի ստացիոնարների համար:

ՎԿՀ բաղադրիչներն ու գործելակարգերը, ցավոք, դեռևս բավականաչափ չեն ներդրվել Հայաստանի ստացիոնարներում: Այս հետա-

գոտությունը հնարավորություն ընձեռեց բացահայտելու բարելավման ներուժ հատկապես համապատասխան մասնագետների վերապատրաստման, ՎԿՀ ծրագրերի մշակման և գործադրման, ԲՄՊՎ-ների մշտադիտարկման և մուլտիմոդալ ռազմավարության ներդրման հարցերում: Իրականացված ուսումնասիրությունը IPCAF գործիքի առաջին կիրառման փորձն էր Հայաստանում: Այն հնարավորություն տվեց ստացիոնարներին իրականացնելու ՎԿՀ-ի ինքնագնահատում: IPCAF գործիքի կրկնակի կիրառումները հնարավորություն կտան բացահայտելու իրականացված բարեփոխումները և զարգացումները:

Ընդունված է 27.07.22

Оценка программ профилактики инфекций и инфекционного контроля в стационарах Армении в 2019 году с помощью международного инструмента IPCAF

Г.О. Палозян

Представлены результаты оценки программ профилактики инфекций и инфекционного контроля (ПИИК) в учреждениях здравоохранения, оказывающих стационарную медицинскую помощь. Средняя суммарная оценка программ ПИИК по стране в 2019 году характеризуется как «средняя». Методом корреляционного анализа установлены основные компоненты, по которым получены наименьшие оценки и которые максимально влияют на результаты остальных компонентов. Работа по указанным направлениям позволит скорее и эффективнее скорректировать ситуацию.

Evaluation of Infection Prevention and Infection Control Programs in Armenian Hospitals in 2019 with the Help of the International IPCAF Tool

G. H. Palozyan

The results of the evaluation of Infection Prevention and Control (IPC) Programs in Armenian hospitals are presented. The average total rate of IPC programs for the whole country in 2019 was estimated as “medium”. Using the method of correlation analysis, the main core components were established, for which the lowest estimates were obtained and those lowest estimates have the maximum effect on the results of the remaining components. Work in these areas will allow us quickly and effectively correct the situation.

Գրականություն

1. *Allegranzi B., Bagheri Nejad S., Combescure C., Graafmans W., Attar H., Donaldson L., et al.* Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet.*, 2011, 377(9761):228–41.
2. *Allegranzi B., Gayet-Ageron A., Damani N., Bengaly L., McLaws ML., Moro ML. et al.* Global implementation of WHO's multimodal strategy for improvement of hand hygiene: a quasi-experimental study. *Lancet Infect Dis.*, 2013, 13(10):843–51.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Infection Control Guidelines Library <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/index.html> (2015). Accessed 27 Feb, 2019.
4. *Fridkin SK., Pear SM., Williamson TH., Galgiani JN., Jarvis WR.* The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.*, 1996, 17(3):150–8
5. *Gastmeier P., Sohr D., Schwab F., Behnke M., Zuschneid I., Brandt C. et al.* Ten years of KISS: the most important requirements for success. *J Hosp Infect.*, 2008, 70(Suppl 1):11–6.
6. *Kritsotakis EI., Astrinaki E., Messaritaki A., Gikas A.* Implementation of multimodal infection control and hand hygiene strategies in acute-care hospitals in Greece: a cross-sectional benchmarking survey. *Am J Infect Control.*, 2018, 46(10):1097–103.
7. *Oliveira AC., Gama CS., Paula AO.* Multimodal strategy to improve the adherence to hand hygiene and self-assessment of the institution for the promotion and practice of hand hygiene. *J Public Health (Oxf)*, 2018, 40(1):163–8.
8. *Schwab F., Meyer E., Geffers C., Gastmeier P.* Understaffing, overcrowding, inappropriate nurse: ventilated patient ratio and nosocomial infections: which parameter is the best reflection of deficits? *J Hosp Infect.*, 2012, 80(2):133–9.
9. *Siegel JD., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L.* Health care Infection control practices advisory C. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control.*, 2007, 35(10 Suppl. 2):S65–164.
10. *Storr J., Twyman A., Zingg W., Damani N., Kilpatrick C., Reilly J. et al.* Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2017, 6:6.
11. *Suetens C., Latour K., Karki T., Ricchizzi E., Kinross P., Moro M. et al.* Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill.*, 2018, 23(46).
12. WHO. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level. World Health Organization, 2016, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251730/9789241549929-eng.pdf?sequence=1>. Accessed 27 Feb 2019.
13. WHO. Infection prevention and control assessment framework. World Health Organization, 2018, <https://www.who.int/infection-prevention/tools/core-components/IPCAF-facility.pdf>. Accessed 27 Feb 2019
14. WHO. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. World Health Organization.

ՀՏԴ 616.981.42(479.25)

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.4-94

**Հայաստանի Հանրապետությունում մարդկանց և
կենդանիների շրջանում բրուցելոզի առաջնակի
արձանագրված դեպքերի համեմատական բնութագիրը
2016-2019 թթ. ժամանակահատվածում**

Լ.Ա. Սարգսյան

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

Բանալի բառեր. զոոնոզ, բրուցելոզ, հատուկ վտանգավոր վարակ

Արդիականություն

Բրուցելոզը համարվում է աշխարհում հայտնի հատուկ վտանգավոր զոոնոզներից մեկը, որն ունի կարևոր բժշկական, սոցիալական և տնտեսական նշանակություն: Այն հանգեցնում է կենդանիների վերարտադրողական օրգանների գործունեության զգալի խանգարումների, որոնք էլ դրանց անկման պատճառ են դառնում [4,5,10]: Աշխարհում մարդկանց շրջանում տարեկան գրանցվում է առաջին անգամ հայտնաբերված բրուցելոզի ավելի քան 500 հազար դեպք [5]: ԱՀԿ-ի տվյալներով բրուցելոզի համար անբարենպաստ շրջաններում իրական հիվանդացությունը տարբերվում է պաշտոնապես գրանցվածից [6,7]: Կենդանուց մարդուն բրուցելոզի փոխանցման շղթայի ճեղքումն առանցքային դեր ունի բրուցելոզի կանխարգելման, վերահսկման և վերացման գործում [9], և դրա լավագույն միջոցը կենդանիների շրջանում վարակի վերահսկումն է [3,7]: Աշխարհում գրանցվող միտումից հետո չի մնում նաև Հայաստանը, որտեղ բրուցելոզը համարվում է էնդեմիկ և ամենատարածված զոոնոզ վարակ: Վերջին տարիներին այստեղ նկատվում է հիվանդացության շեշտակի բարձրացում կենդանիների շրջանում, որն էլ հանգեցնում է մարդկանց մոտ արձանագրվող դեպքերի որոշակի աճի [1,2,8] :

Շեշտագոտության նպատակն է՝ իրականացնել առաջնակի հայտնաբերված բրուցելոզի դեպքերի համեմատական վերլուծություն մարդկանց և կենդանիների շրջանում Հայաստանի Հանրապետությունում 2016-2019 թթ.:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության նյութը ՀՀ ԱՆ «Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային կենտրոն» ՊՈԱԿ-ում առկա վիճակագրական 85 ձևի պաշտոնական, ինչպես նաև կենդանիների առողջության համաշխարհային կազմակերպության Animal Health Information (www.oie.int) կայքում տեղադրված տվյալներն են: Հետազոտության ժամանակագրությունն ընդգրկում է 2016-2019թթ.: Նյութի վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է Microsoft Office Excel for Windows համակարգչային փաթեթի օգնությամբ: Հետազոտության նյութի նկարագրության ընթացքում օգտագործվել են բացարձակ թվեր, էքստենսիվ և ինտենսիվ ցուցանիշներ, մարդկանց և կենդանիների շրջանում բրուցելոզի առաջնակի դեպքերի միջև կապի բնույթի նկարագրության համար կատարվել է կորելացիոն վերլուծություն:

Արդյունքները և քննարկումը

2016-2019 թթ. ժամանակահատվածում բրուցելոզի առաջնակի դեպքեր գրանցվել են հանրապետության բոլոր մարզերում: Իրականացվել է մարդկանց և կենդանիների առաջնակի արձանագրված բրուցելոզի դեպքերի վերլուծություն՝ ըստ ՀՀ-ի և մարզերի:

Աղյուսակ 1

ՀՀ-ում բրուցելոզի առաջնակի դեպքերի ընդհանուր նկարագիրը (2016-2019 թթ.)

Տարեթիվ	Դեպքերի քանակ		Դեպքերի հարաբերակցություն կենդանի/մարդ
	կենդանի	մարդ	
2016	49	276	0,18
2017	140	305	0,46
2018	269	179	1,50
2019	4077	246	16,57

Ընդհանուր առմամբ ՀՀ-ում (աղյուսակ 1) 2016 և 2017 թթ. բրուցելոզով հիվանդ մարդկանց քանակը գերակշռել է հիվանդ կենդանիների քանակի համեմատ, սակայն 2018 և 2019 թթ.-ին հիվանդ կենդանիների քանակը եղել է ավելի շատ, ընդ որում 2018-ին դեպքերը 2017-ի համեմատ աճել են 1,5, իսկ 2019 թ.-ին՝ 29,1 անգամ: 2019 թ.-ին բոլոր մարզերում գրանցվել է հիվանդ կենդանիների քանակի կտրուկ

աճ, որն ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված է կենդանիների շրջանում իրականացվող համաճարակաբանական հսկողության բարելավմամբ, չնայած որ այն ուղեկցվել է նաև մարդկանց շրջանում հիվանդացության ավելացմամբ:

Աղյուսակ 2

Արագածոտնի մարզի՝ բրուցելոզի առաջնակի դեպքերի ընդհանուր նկարագիրը (2016-2019 թթ.)

Տարեթիվ	Դեպքերի քանակ		Դեպքերի հարաբերակցություն կենդանի/մարդ
	կենդանի	մարդ	
2016	5	47	0,11
2017	15	42	0,36
2018	28	0	
2019	862	43	20,05

Արագածոտնի մարզում պատկերը հետևյալն էր (աղյուսակ 2): Կենդանիների շրջանում բրուցելոզի դեպքերի թիվը 2016 թ. եղել է նվազագույնը ($n=5$), իսկ 2018 թ.-ից հետո դիտվել է կտրուկ աճ՝ 2019 թ.-ին հասնելով առավելագույնին՝ 862 դեպք: Միևնույն ժամանակ մարդկանց շրջանում 2016-2017թթ. դեպքերի թիվը եղել է գրեթե նույնը: Չարձանագրվելով 2018թ. վարակը կտրուկ աճել է՝ հասնելով նախորդ երկու տարիների ցուցանիշին:

Աղյուսակ 3

Արարատի մարզի՝ բրուցելոզի առաջնակի դեպքերի ընդհանուր նկարագիրը (2016-2019 թթ.)

Տարեթիվ	Դեպքերի քանակ		Դեպքերի հարաբերակցություն կենդանի/մարդ
	կենդանի	մարդ	
2016	4	32	0,13
2017	9	40	0,23
2018	22	34	0,65
2019	228	30	7,60

Արարատի մարզում բրուցելոզով վարակված կենդանիների թվի կտրուկ աճ է գրանցվել նաև 2019 թ.-ին, երբ դեպքերի թիվը եղել է 228 (աղյուսակ 3): Մարդկանց շրջանում բրուցելոզի դեպքերի շարժընթացում առանձնակի տատանումներ չեն նկատվել. միջին տարեկան ցուցանիշը կազմել է 34 դեպք:

Աղյուսակ 4

Արմավիրի մարզի՝ բրուցելոզի առաջնակի դեպքերի ընդհանուր նկարագիրը
(2016-2019 թթ.)

Տարեթիվ	Դեպքերի քանակ		Դեպքերի հարաբերակցություն կենդանի/մարդ
	կենդանի	մարդ	
2016	2	20	0,10
2017	18	19	0,95
2018	44	23	1,91
2019	449	24	18,71

Ըստ աղյուսակ 4-ի՝ կենդանիների շրջանում բրուցելոզով վարակվածների քանակը Արմավիրում 2016 թ.-ին եղել է 2 դեպք, ապա աստիճանաբար աճել է, իսկ 2019 թ.-ին գրանցվել է կտրուկ աճ՝ հասնելով իր առավելագույն ցուցանիշին՝ 449 դեպք: Մարդկանց շրջանում բրուցելոզով վարակվածների քանակը 2016-2019 թթ.-ին տատանվել է 19-24-ի սահմաններում:

Աղյուսակ 5

Գեղարքունիքի մարզի՝ բրուցելոզի առաջնակի դեպքերի ընդհանուր
նկարագիրը (2016-2019 թթ.)

Տարեթիվ	Դեպքերի քանակ		Դեպքերի հարաբերակցություն կենդանի/մարդ
	կենդանի	մարդ	
2016	9	21	0,43
2017	11	12	0,92
2018	29	18	1,61
2019	532	20	26,60

5-րդ աղյուսակից երևում է, որ կենդանիների շրջանում բրուցելոզով վարակվածների քանակը Գեղարքունիքում 2016 թ.-ին եղել է նվազագույնը՝ 9 դեպք, ապա աստիճանաբար աճել է, իսկ 2018 թ.-ին գրանցվել է կտրուկ աճ՝ հասնելով իր առավելագույն ցուցանիշին՝ 532 դեպք: Մարդկանց շրջանում Գեղարքունիքի մարզում 2016-2019 թթ.-ին գրանցվել է 18-21 դեպք:

Աղյուսակ 6

*Կոտայքի մարզի՝ բրուցելոզի առաջնակի դեպքերի ընդհանուր նկարագիրը
(2016-2019 թթ.)*

Տարեթիվ	Դեպքերի քանակ		Դեպքերի հարաբերակցություն կենդանի/մարդ
	կենդանի	մարդ	
2016	4	35	0,11
2017	32	55	0,58
2018	36	25	1,44
2019	262	14	18,71

6-րդ աղյուսակի տվյալների վերլուծությունից պարզ է դառնում, որ Կոտայքի մարզում 2016 թ.-ին բրուցելոզով վարակվել է 4 կենդանի, իսկ 2019 թ.-ին դեպքերի թիվը հասել է իր առավելագույն արժեքին՝ 262 դեպք: Մարդկանց շրջանում բրուցելոզով վարակվածների քանակը Կոտայքում, ի տարբերություն նախորդ նկարագրված մարզերի, 2019թ.-ին եղել է նվազագույնը՝ 14 դեպք, իսկ 2017 թ.-ին՝ առավելագույնը՝ 55 դեպք:

Աղյուսակ 7

*Լոռու մարզի՝ բրուցելոզի առաջնակի դեպքերի ընդհանուր նկարագիրը
(2016-2019 թթ.)*

Տարեթիվ	Դեպքերի քանակ		Դեպքերի հարաբերակցություն կենդանի/մարդ
	կենդանի	մարդ	
2016	6	3	2,00
2017	5	6	0,83
2018	24	9	2,67
2019	281	11	25,55

7-րդ աղյուսակից երևում է, որ կենդանիների շրջանում բրուցելոզով վարակվածների քանակը Լոռիում 2017 թ.-ին եղել է նվազագույնը՝ 5 դեպք, իսկ 2018 թ.-ից հետո գրանցվել է կտրուկ աճ՝ 2019 թ.-ին՝ հասնելով իր առավելագույն ցուցանիշին՝ 281 դեպք: Մարդկանց շրջանում բրուցելոզով վարակման դեպքերը Լոռիում 2016-2019 թթ.-ին տատանվել է 3-11-ի սահմաններում:

Աղյուսակ 8

Շիրակի մարզի՝ բրուցելոզի առաջնակի դեպքերի ընդհանուր նկարագիրը
(2016-2019 թթ.)

Տարեթիվ	Դեպքերի քանակ		Դեպքերի հարաբերակցություն կենդանի/մարդ
	կենդանի	մարդ	
2016	9	33	0,273
2017	25	57	0,439
2018	28	17	1,647
2019	832	42	19,81

Ըստ 8-րդ աղյուսակի՝ կենդանիների շրջանում բրուցելոզով վարակվածների քանակը Շիրակում 2016 թ.-ին եղել է նվազագույնը՝ 9 դեպք, իսկ 2017 թ.-ից սկսած՝ դիտվել է աճ՝ արդեն 2019 թ.-ին հասնելով իր առավելագույն ցուցանիշին՝ 832 դեպք: Մարդկանց շրջանում 2016-2019 թթ. բրուցելոզի դեպքերի քանակը տատանվել է 17-57-ի սահմաններում:

Աղյուսակ 9

Սյունիքի մարզի՝ բրուցելոզի առաջնակի դեպքերի ընդհանուր նկարագիրը
(2016-2019 թթ.)

Տարեթիվ	Դեպքերի քանակ		Դեպքերի հարաբերակցություն կենդանի/մարդ
	կենդանի	մարդ	
2016	7	69	0,10
2017	10	54	0,19
2018	20	25	0,8
2019	121	39	3,1

9-րդ աղյուսակից երևում է, որ կենդանիների շրջանում բրուցելոզով վարակվածների թիվը Սյունիքում 2016 թ.-ին եղել է նվազագույնը՝ 7 դեպք, իսկ 2017 թ.-ից սկսած՝ գրանցվել է աճ՝ 2019 թ.-ին հասնելով իր առավելագույն ցուցանիշին՝ 121 դեպք: Մարդկանց շրջանում բրուցելոզով վարակվածների քանակը մարզում 2018թ.-ին եղել է նվազագույնը՝ 25 դեպք, 2016թ.-ին՝ առավելագույնը՝ 103 դեպք:

Աղյուսակ 10

Տավուշի մարզի՝ բրուցելոզի առաջնակի դեպքերի ընդհանուր նկարագիրը
(2016-2019 թթ.)

Տարեթիվ	Դեպքերի քանակ		Դեպքերի հարաբերակցություն կենդանի/մարդ
	կենդանի	մարդ	
2016	0	0	
2017	9	2	4,5
2018	11	0	
2019	41	0	

Ըստ 10-րդ աղյուսակի տվյալների՝ կենդանիների շրջանում Տավուշում 2016 թ.-ին բրուցելոզով վարակման դեպքեր չեն գրանցվել, իսկ 2017 թ.-ից սկսած՝ նկատվում է պարբերաբար աճ՝ 2019 թ.-ին հասնելով առավելագույն ցուցանիշին՝ 41 դեպք: Մարդկանց շրջանում Տավուշի մարզում 2016, 2018, 2019 թթ.-ին դեպքեր չեն գրանցվել, իսկ 2017թ.-ին եղել է 2 դեպք:

Աղյուսակ 11

Վայոց Ձորի մարզի՝ բրուցելոզի առաջնակի դեպքերի ընդհանուր նկարագիրը
(2016-2019 թթ.)

Տարեթիվ	Դեպքերի քանակ		Դեպքերի հարաբերակցություն կենդանի/մարդ
	կենդանի	մարդ	
2016	2	5	0,40
2017	12	8	1,50
2018	29	9	3,22
2019	474	12	39,50

11-րդ աղյուսակից երևում է, որ կենդանիների շրջանում բրուցելոզով վարակվածների քանակը Վայոց Ձորում 2016 թ.-ին եղել է նվազագույնը՝ 2 դեպք, իսկ 2019 թ.-ին գրանցվել է կտրուկ աճ՝ հասնելով իր առավելագույն ցուցանիշին՝ 474 դեպք: Մարդկանց շրջանում Վայոց Ձորի մարզում 2016-2019 թթ.-ին գրանցվել է 5-12 դեպք:

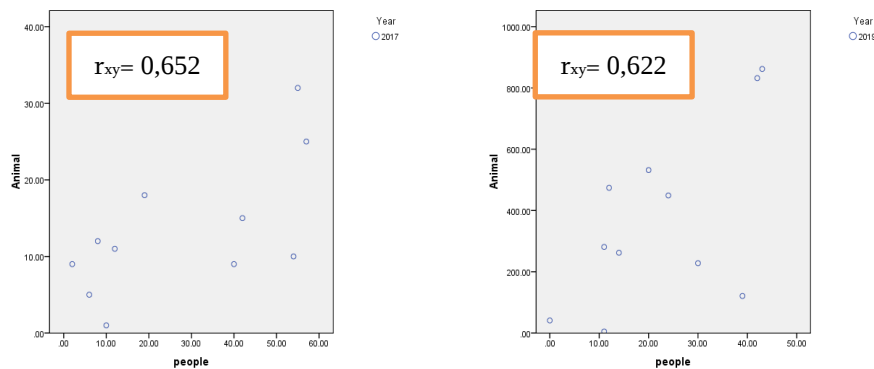
Աղյուսակ 12

Երևանում բրուցելոզի առաջնակի դեպքերի ընդհանուր նկարագիրը
(2016-2019 թթ.)

Տարեթիվ	Դեպքերի քանակ		Դեպքերի հարաբերակցություն կենդանի/մարդ
	կենդանի	մարդ	
2016	1	11	0,09
2017	1	10	0,10
2018	2	19	0,11
2019	5	11	0,45

Ըստ 12-րդ աղյուսակի տվյալների՝ կենդանիների շրջանում բրուցելոզով վարակվածների քանակը Երևանում 2016-2019 թթ. եղել է 1-5 դեպք: Մարդկանց շրջանում բրուցելոզով վարակվածների քանակը Երևանում նույն ժամանակահատվածում տատանվել է 10-19 դեպքի սահմաններում:

Իրականացվել է նաև կորելացիոն վերլուծություն (նկար): Ըստ վերլուծության արդյունքների՝ 2017 ($r_{xy} = 0,622$) և 2019 ($r_{xy} = 0,652$) թվականներին արձանագրվել է դրական միջին ուժգնության կորելացիոն կապ ($p < 0,05$) կենդանիների և մարդկանց շրջանում արձանագրված դեպքերի միջև: Միաժամանակ հարկ է նշել, որ 2017 թ.-ին մեկ հիվանդ կենդանուն համապատասխանել է 2 և ավելի հիվանդ մարդ, իսկ 2019-ին՝ հակառակը (մի քանի հիվանդ կենդանուն՝ մեկ հիվանդ մարդ):



Նկար. Կորելացիոն վերլուծություն

Այսպիսով, կենդանի/մարդ հարաբերակցությանը վերաբերող տվյալներից կարելի է ենթադրել, որ կամ կենդանիների շրջանում հիվանդության հայտնաբերելիությունն է աճել, կամ

նրանց մեջ վարակի տարածումն է բարձր տեմպ դրսևորել, կամ էլ մեկ հիվանդ կենդանին պատճառ է դարձել մեծ թվով մարդկանց վարակման: Վերջնական եզրահանգման գալու համար անհրաժեշտ է մանրակրկիտ բազմաոլորտ հետազոտություններ իրականացնել:

Ընդունված է 29.07.22

Сравнительная характеристика первичных случаев бруцеллеза среди людей и животных в Республике Армения в 2016-2019 гг.

Л.А.Саргсян

Бруцеллез считается одним из самых опасных зоонозов в мире, имеющим важное медицинское, социальное и экономическое значение. Ежегодно в мире впервые регистрируется более 500 000 случаев бруцеллеза.

Цель исследования – провести сравнительный анализ впервые зарегистрированных случаев бруцеллеза у людей и животных в Республике Армения в 2016-2019 гг. Материалом исследования послужили данные официальной статистики Министерства здравоохранения РА, а также данные Всемирной организации охраны здоровья животных. Хронология исследования охватывает 2016-2019 гг. В 2016 и 2017 гг. количество больных бруцеллезом людей превысило количество больных животных, но в 2018 и 2019 гг. количество больных животных было выше, при этом число случаев увеличилось в 2018 г. по сравнению с 2017 г. в 1,5 раза, а в 2019 г. в 29,1 раза по сравнению с 2017 г. В 2019 г. произошел резкий рост заболеваемости животных во всех регионах, что, скорее всего, связано с улучшением эпидемиологического надзора среди животных (выявляемость случаев). В то же время наблюдался рост заболеваемости среди людей.

Comparative Characteristics of the First Registered Cases of Brucellosis in Humans and Animals Between 2016 and 2019

L. A. Sargsyan

Brucellosis is considered to be one of the most dangerous zoonoses in the world, which has a significant medical, social and economic importance. More than 500.000 cases of brucellosis are reported worldwide per year. This study aimed to carry out a comparative analysis of the first registered cases of brucellosis in humans and animals in the Republic of Armenia (RA) between 2016 and 2019. For this research we used data of the official statistics of RA of the Ministry of Health and The World Organization for Animal Health, between the years 2016 and 2019.

In 2016 and 2017 the largest number of brucellosis cases were registered in humans, on the contrary in 2018 and 2019 the number of sick animals was higher, moreover in 2018 by comparison to 2017 the number of cases increased by 1.5 times and in 2019 by 29.1 compared to 2017. In 2019 a sharp increase in the number of sick animals was registered in all regions, which can be due to improvement of epidemiological surveillance among animals (case detection), although it was accompanied by an increase of the incidence of the disease among humans.

Գրականություն

1. Багиян Г. Л., Маркосян Т. А., Ширванян А. Ю., Ширванян Ю. А., Манукян Г. А. Влияние вакцинации на проявление эпизоотического процесса при бруцеллезе крупного и мелкого рогатого скота. Эффективное животноводство, 2019, 2 (150), с. 78-81.
2. Asoyan V., Hovhannisyan A., Mkrtchyan A. et al. Evaluating the burden of brucellosis in hospitalized patients in Armenia, 2016. *Online J Public Health Inform.*, 2018, 10(1):e118. Published 2018, May 30.
3. David O'callaghan. Human brucellosis: recent advances and future challenges. *Infectious diseases of poverty*, BMC, 2020, 9 (1), p. 101, ff10.1186/s40249-020-00715-1ff. fhal-02906930.
4. Franc KA., Krecek RC., Häsler BN., Arenas-Gamboa AM. Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: a call for interdisciplinary action. *BMC Public Health*, 2018 Jan 11, 18(1):125. doi: 10.1186/s12889-017-5016-y. PMID: 29325516; PMCID: PMC5765637.
5. Hayoun MA., Muco E., Shorman M. *Brucellosis*. 2022 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan– PMID: 28722861.
6. Khan MZ., Zahoor M. An overview of brucellosis in cattle and humans, and its serological and molecular diagnosis in control strategies. *Trop Med Infect Dis.*, 2018, 3(2):65.
7. Hull NC., Schumaker BA. Comparisons of brucellosis between human and veterinary medicine. *Infect Ecol Epidemiol.*, 2018, 8(1):1500846.
8. Paronyan L., Zardaryan E., Bakunts V. et al. A retrospective chart review study to describe selected zoonotic and arboviral etiologies in hospitalized febrile patients in the Republic of Armenia. *BMC Infect Dis.*, 2016, 16(1):445.
9. Bamaïyi PH. Prevalence and risk factors of brucellosis in man and domestic animals: A review. *Int J One Health*, 2016, 2:29-34.
10. Shakir R. Brucellosis. *J Neurol Sci.*, 2021 Jan, 15;420:117280.doi:10.1016/j.jns.2020.117280. Epub 2020 Dec 21.

Լյարդի մասնահատումների բարդությունները և նրանց կանխարգելումը

Հ. Ա. Բարսեղյան^{1,2}, Ա. Ա. Ոսկանյան², Հ. Վ. Հարությունյան^{1,2},
Ռ.Մ. Կուրդինյան^{1,2}, Ա.Մ. Վարժապետյան^{1,2}

¹Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ, ընդհանուր վիրաբուժության ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

²«Նատալի Ֆարմ» ՍՊԸ «Աստղիկ» բժշկական կենտրոն
0032, Երևան, Դ. Վարուժան, 28/1

Բանալի բառեր. Լյարդի և լեղուղիների չարորակ ուռուցքներ, Լյարդի մասնահատում, արյունահոսություն, Լյարդային անբավարարություն, դոնորակի նախավիրահատական էմբոլիզացիա

Ներածություն

Լյարդի և լեղուղիների չարորակ ուռուցքների, ծավալուն բարորակ գոյացությունների, պարազիտային հիվանդությունների վիրահատական բուժումը դեռևս արդի վիրաբուժության կարևոր խնդիրներից մեկն է, այն էլ ավելի է կարևորվում, քանի որ վերջին տարիներին նշված հիվանդությունները թոփաքաձև աճում են [6,9,14,19]: Լյարդի առաջնային քաղցկեղի արդիականության մասին է վկայում դրա տարածվածությունն աշխարհում, բոլոր չարորակ ուռուցքների շարքում այն զբաղեցնում է 6-րդ տեղը, իսկ մահացության ցուցանիշով 3-րդ տեղում է ուռուցքաբանական հիվանդությունների շարքում: Լյարդային քաղցկեղով հիվանդների մահացության մակարդակը հասնում է 90%-ի Լյարդի էպիթելային և մեզոդերմային չարորակ բոլոր նորագոյացությունների շրջանում [5,10,15]: Ռուսաստանի Դաշնությունում Լյարդի առաջնային քաղցկեղ հանդիպում է չարորակ ուռուցքների մինչև 5%-ի շրջանում: 2006 թվականից մինչև 2016 թվականն ընկած ժամանակահատվածում ՌԴ-ում Լյարդի առաջնային քաղցկեղի աճ է նկատվել. գրանցված նոր դեպքերը 6183-ից հասել են 8320-ի [22]: 1980-2015 թթ. Լյարդի քաղցկեղի դեպքերը եռապատկվել են, թեև վերջին շրջանում ցուցանիշը կայունացել է: 2013-2017 թթ. կանանց շրջանում հիվանդացության մակարդակն աճել է տարեկան մոտավորապես 2%-ով, մինչդեռ տղամարդկանց շրջանում մնացել է կայուն: Այնուամենայնիվ, հիվանդությունը տղամարդկանց մոտ 3 անգամ ավելի հաճախ

է ախտորոշվում, քան կանանց: 2020 թ. աշխարհում 905 677 մարդու մոտ ախտորոշվել է լյարդի քաղցկեղ [3,4]:

Լյարդի քաղցկեղը տղամարդկանց շրջանում քաղցկեղից մահացության հիմնգերորդ, իսկ կանանց շրջանում յոթերորդ ամենատարածված պատճառն է: Հիվանդությունից մահացության ընդհանուր մակարդակն ավելի քան կրկնապատկվել է 1980-2013 թթ., սակայն այն կայունացել է մինչև 2019 թվականը [11,12,16]: Լյարդի մասնահատումն այն հիմնական մեթոդն է, որը թույլ է տալիս չարորակ ուռուցքի դեպքում զգալիորեն երկարացնել կյանքի տևողությունը, որոշ դեպքերում՝ նաև առողջացնել: Միաժամանակ լյարդի մասնահատումը շարունակում է համարվել բարձր ռիսկի վիրահատություն, որը պայմանավորված է ինչպես ներվիրահատական զանգվածային արյունահոսությամբ, այնպես էլ հետվիրահատական լեղահոսությամբ՝ թարախաբորբոքային բարդություններով և ծանր լյարդային անբավարարության զարգացմամբ [9,16-18]: Նորագույն սարքավորումների կիրառումը զգալիորեն նվազեցրել է արյան կորստի թվերը, սակայն այն շարունակում է մտահոգիչ մնալ և լայնածավալ մասնահատումների ժամանակ կարող է գերազանցել 2000 մլ-ը [2,7,8,20]:

Լյարդային անբավարարությունը ևս պահպանում է իր արդիականությունը, քանի որ հաճախ կարիք է լինում վիրահատելու լյարդի պարենխիմայի ոչ բավարար ծավալով պացիենտի, ավելացել է նաև ցիռոզով, քրոնիկ հեպատիտով, պարենխիմայի ճարպային դիստրոֆիկ փոփոխություններով վիրահատվող պացիենտների քանակը, որոնք նույնիսկ բավարար ծավալի պարենխիմայի դեպքում ունեն գործունեության նվազում, ինչի արդյունքում բարդությունների թիվը հասնում է 14-32%-ի [1,13,21]:

Նյութը և մեթոդները

«Աստղիկ» բժշկական կենտրոնի վիրաբուժական բաժանմունքում 2011-2021 թթ. կատարվել է լյարդի անատոմիական և ատիպիկ 185 մասնահատում: Վիրահատվածների 53%-ը կին է (n=98), 47%-ը տղամարդ (n=87): Պացիենտները եղել են 18-75 տարեկան:

Վիրահատված պացիենտների 61,1%-ն ունեցել է չարորակ ուռուցք (այդ թվում՝ լեղապարկի), 38,9%-ը վիրահատվել է բարորակ ուռուցքների, ավելեոկոկոզի, սնկային ախտահարման, ինչպես նաև տրավմատիկ սեկվեստրացիայի պատճառով: Պացիենտների 20%-ը վիրահատվել է ուղեկցող պաթոլոգիաների (ցիռոզ, մեխանիկական դեղնուկ, քրոնիկ թարախային ինտոքսիկացիա, անեմիա) և որոշ իրավիճակների (ուռուցքի կամ բշտի սպոնտան պատռվածք) պատ-

ճառով: 16 հիվանդի լյարդի մասնահատումը կատարվել է ուղեկցող շնչառական և սիրտ-անոթային պաթոլոգիաների պայմաններում: Պացիենտների ընտրության հարցում հիմք են ընդունվել ինչպես արմատական վիրահատություն կատարելու հնարավորությունը, այնպես էլ օրգանիզմի կողմից նման ծավալի միջամտության տանելիությունը:

Արմատական վիրահատության համար կարևորվել են ուռուցքային պրոցեսի տարածվածությունը, ներ- և արտալյարդային մետաստազների առկայությունը, ինչպես նաև ուռուցքի կոնտակտայնությունը մագիստրալ անոթների և լյարդի դրոնքի տարրերի հետ, որը որոշվել է անգիոգրաֆիկ և ՄՌՏ հետազոտությամբ և համակարգչային շերտագրմամբ: Վիրահատական ծավալի տանելիությունը գնահատվել է՝ հաշվի առնելով պացիենտի ընդհանուր վիճակը, լյարդի ֆունկցիոնալ ցուցանիշները, լյարդի պարենխիմալի մնացորդային ծավալը, որը չպետք է լինի ավելի քիչ, քան ամբողջ ծավալի 20-25%-ը, իսկ դիստրոֆիկ փոփոխությունների դեպքում՝ 35-40%-ը, որը պարտադիր է նաև ուղեկցող պաթոլոգիաների դեպքում՝ շաքարային դիաբետ, սրտի իշեմիկ հիվանդություն, շնչառական համակարգի հիվանդություններ:

Լյարդի ֆունկցիոնալ ռեզերվը գնահատվել է լյարդի՝ սպիտակուց սինթեզելու հնարավորությամբ՝ արտահայտված բիոքիմիական ցուցանիշներով, կոագուլոգրամմայով և արյան պլազմայում C սպիտակուցի գնահատմամբ: Համակարգչային շերտագրման միջոցով հաշվարկվել են մասնահատումից հետո մնացորդային ծավալը և նրա տոկոսային հարաբերակցությունը լյարդի սկզբնական ծավալին: Ծավալային անբավարարության պարագայում կատարվել է դոներակի ճյուղի նախափիրահատական էմբոլիզացիա, և միայն կրկնակի հետազոտմամբ հավաստիանալով, որ մնացորդային ծավալը մեծացել է, կատարվել է լյարդի մասնահատում:

Վիրահատությունների ճնշող մեծամասնությունը եղել է պլանային բնույթի, բայց և այնպես 5 պացիենտ վիրահատվել է անհետաձգելի՝ ուռուցքային և տրավմատիկ պատվածքի ու ներքորովայնային արյունահոսության պատճառով: 8 պացիենտ շտապ վիրահատվել է՝ թարախաբորբոքային պրոցեսի հարաճուն խորացման պատճառով:

Լյարդի ցանկացած մասնահատում կատարելիս հաշվի են առնվել հետևյալ մոտեցումները.

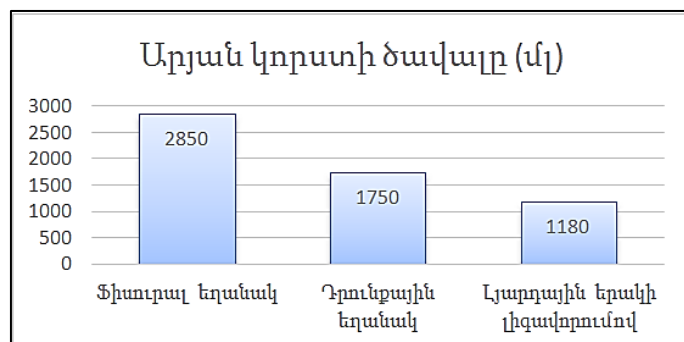
- վիրահատական համարժեք մուտք՝ անհրաժեշտության դեպքում թրաձև ելունի հատումով,
- Սեզալի լայնիչների պարտադիր կիրառում՝ լայն վիրահատական դաշտ ստանալու նպատակով,
- լյարդի լիարժեք մոբիլիզացիա,

- լյարդի պարենխիմայի պրեցիզիոն հատում հարմոնիկ նշտարի կամ պոնձապատ բիպոլյար ունելիի կիրառումով,
- ներվիրահատական սոնոգրաֆիայի կիրառում՝ լյարդի կառուցվածքի իդենտիֆիկացիայի և հատման սահմանը որոշելու նպատակով,
- արգոնային կոագուլյատորի և հեմոստատիկ բամբակի կիրառում՝ լիարժեք հեմոստազի ստացման նպատակով,
- ներվիրահատական արյունահոսության բարձր ռիսկով պացիենտների համար կիրառել «Cell Saver» ապարատը՝ ռեինֆուզիա կատարելու նպատակով:

Լյարդի հյուսվածքի հատումը հիմնականում սկսվել է դրունքի տարրերի և լյարդային երակների մերկացումից հետո, այնուամենայնիվ ուռուցքի չափսերի հետ կապված՝ 17 դեպքում կատարվել են պարենխիմայի հատում, բաժանում, հետո միայն անոթների մերկացում, կարում և հատում:

Արդյունքները և քննարկումը

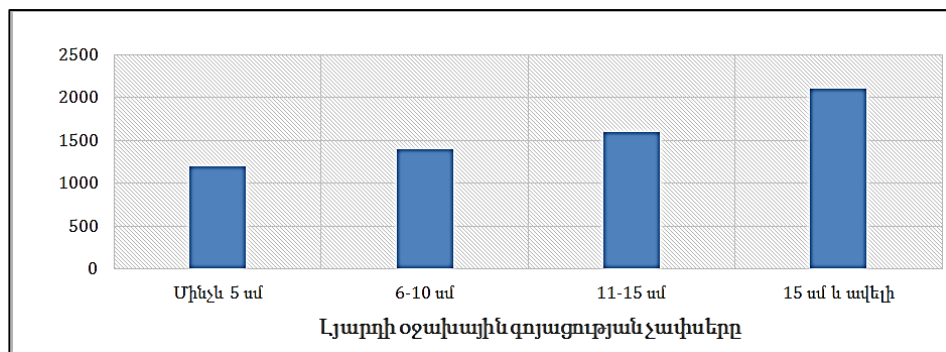
Լյարդի մասնահատման պարագայում արյունահոսության ծավալի վրա ազդող պատճառների վերլուծությունն ընդգրկել է 2 փուլ՝ 2011-2016 թթ. և 2016-2021 թթ. ընկած ժամանակաշրջանը, վերջինիս ընթացքում կիրառվել է լյարդի մասնահատման արդի մոտեցումների ամբողջ արսենալը: Արյան առավելագույն կորուստ արձանագրվել է աջակողմյան և աջակողմյան լայնածավալ հեմիհեպատեկտոմիաների ժամանակ, միջին կորուստը կազմել է 1870 ± 240 մլ: Ձախակողմյան հեմիհեպատեկտոմիայի պարագայում արյան կորուստը, ըստ վիճակագրության, տարբերվում է աջակողմյան հեմիհեպատեկտոմիայից և զգալիորեն պակաս է՝ 1100 ± 150 մլ:



Նկար 1. Արյան կորստի ծավալի կախվածությունը լյարդի մասնահատման մեթոդից

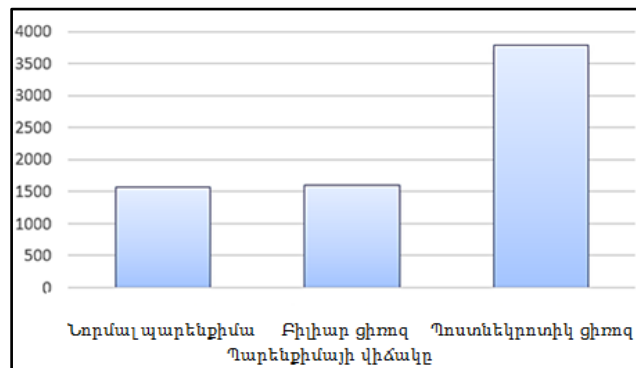
Արյան կորստի ծավալի վրա էական ազդեցություն ունի վիրահատական մեթոդը (նկար 1): Առավելագույն կորուստ դիտվում է ֆիսուրալ հատման ժամանակ՝ 2850 ± 350 մլ, իսկ դրունքային մոտեցումով մեթոդի դեպքում այն զգալիորեն պակաս է՝ 1750 ± 160 մլ ($p < 0,05$): Արյան նվազագույն կորուստ (1180 ± 130 մլ) դիտվել է գլխոնյան ոտիկի և լյարդային երակների պարենքիմալից դուրս կապման, դրանից հետո միայն հյուսվածքի հատման պարագայում:

Լյարդի օջախային գոյացության չափսերը նույնպես անմիջական ազդեցություն են ունեցել արյան կորստի ծավալի վրա (նկար 2): Արյան նվազագույն կորուստ (1200 ± 220 մլ) դիտվել է մինչև 5 սմ, իսկ առավելագույնը՝ 15 սմ և ավելի չափսերի դեպքում (2100 ± 430 մլ):



Նկար 2. Արյան կորստի ծավալի կախվածությունը լյարդի օջախային գոյացության չափսերից

Լյարդի պարենքիմալի ֆունկցիոնալ վիճակից ներմիջահատական արյան կորստի կախվածության հետազոտման ժամանակ պարզվել է, որ առավելագույն կորուստ ունեցել են լյարդի հետնեկրոտիկ ցիռոզով պացիենտները (3800 ± 1240 մլ): Բիլիար ցիռոզով պացիենտների խմբում, նորմալ պարենքիմայով պացիենտների հետ համեմատած, էական շեղումներ չեն արձանագրվել (նկար 3):



Նկար 3. Արյան կորստի ծավալի կապը լյարդի պարենքիմայի վիճակի հետ

Ընդհանուր առմամբ արյան կորուստը 2011-2016 թթ., 2016-2021 թվականների համեմատ, նվազել է երկու անգամ՝ կազմելով հատվածային մասնահատումների համար 100 մլ-ից մինչև առավելագույնը 500 մլ, իսկ լայնածավալ մասնահատումների պարագայում՝ նվազագույնը 500 մլ, առավելագույնը՝ 4200 մլ ($p < 0,05$):

Բոլոր պացիենտները, որոնք ենթարկվել են լյարդի մասնահատման, հետվիրահատական շրջանում ունեցել են տարբեր աստիճանի լյարդային անբավարարության երևույթներ, սակայն 51,4%-ի մոտ դրանք եղել են տրանզիտոր բնույթի՝ արտահայտվելով միայն ֆերմենտների բարձրացմամբ: 26%-ի մոտ գրանցվել է բիլիռուբինի կարճաժամկետ բարձրացում առանց լյարդային անբավարարության կլինիկական նշանների: Պացիենտների 12,4%-ն ունեցել է լյարդային անբավարարության կլինիկական արտահայտվածություն՝ ասցիտ, կալոն բիլիռուբինեմիա, էնցեֆալոպաթիա, դրանցից 4,3%-ի մոտ արձանագրվել է մահ: Հետնեկրոտիկ ցիռոզով պացիենտների խմբում գերակշռել են լյարդային անբավարարության ծանր ձևերը, արձանագրված մահերի 71,4%-ը պայմանավորված է եղել դրանով: Բիլիար ցիռոզով պացիենտների խմբում մահվան դեպք չի արձանագրվել: Լյարդային անբավարարությամբ պայմանավորված՝ հետվիրահատական մահացությունը վերջին տարիներին կազմել է 5,4%:

Լյարդի մասնահատման ժամանակ այնպիսի ծանր բարդությունների կանխարգելումը, ինչպիսիք են ներվիրահատական արյունահոսությունը և հետվիրահատական լյարդային անբավարարությունը, չի կորցրել իր արդիականությունը: Ելնելով մեր փորձից և հետազոտման արդյունքներից՝ կարծում ենք, որ արյան նվազագույն կորուստ ապահովում է անատոմիական մասնահատումը: Հաշվի առնելով գրականության վերլուծությունն ու մեր փորձը՝ առավել նախընտրելի է մասնահատման դրունքային մոտեցումը: Այս դեպքում դրունքի տարրերը կարելի է կապել առանձին-առանձին, ինչը դուրսին է լյարդի «բաց» դրունքի պարագայում: Ստանդարտ մասնահատումների ժամանակ լավագույն մեթոդը հեռացվող հատվածի անոթային լիարժեք մեկուսացումն է, այսինքն՝ դոներակի ճյուղի և լյարդային երակի կապումը, ապա պարենխիմալի հատումը: Մեր հետազոտությունների արդյունքում նմանօրինակ մոտեցման դեպքում արյան միջին կորուստը կազմել է 1500 մլ:

Համադրելով գրականությունն ու կլինիկական տարիների մեր փորձը՝ ներվիրահատական զանգվածային արյունահոսության առաջացման ռիսկի գործոններն են.

- լյարդի լայնածավալ ախտահարումը՝ 15 սմ-ից մեծ գոյացությունները,

- լյարդի ցիռոտիկ (դիստրոֆիկ) ախտահարումը,
- մեխանիկական դեղնուկը,
- լիզավորման նպատակով անոթային կառուցվածքներին նախապես մոտեցման անհնարինությունը:

Պրոֆուզ արյունահոսության առաջացման հիմնական պատճառը լյարդի պարենքիմայի մագիստրալ անոթների վնասումն է: Մեծ գոյացությունների պարագայում արյունահոսության կանխարգելման նպատակով անհրաժեշտ է.

- լյարդի լայնածավալ հեմանգիոմայի դեպքում կատարել սնուցող անոթների նախավիրահատական էմբոլիզացիա, արդյունքում գոյացությունը որոշ չափով կփոքրանա, և արյան կորուստն ավելի քիչ կլինի,
- կիրառել վիրահատական համարժեք մուտք՝ ընդհուպ թորակոաբդոմինալ կտրվածք, կատարել լյարդի լիարժեք մոբիլիզացիա,
- լյարդն ամբողջությամբ անջատել արյան շրջանառությունից, անհնարինության դեպքում դրա ներքևում սեղմել լյարդ-տասներկումասոնյա կապանը և ստորին սիներակը,
- «Cell Sever»-ի օգտագործում,
- լյարդային երակների լիզավորում ոչ թե արտապարենքիմատոզ, այլ հյուսվածքի անջատման ընթացքում:

Ցիռոզով պացիենտների արյան կորստի վրա ազդում են առաջին հերթին պորտալ հիպերտենզիան և կոագուլյացիոն համակարգի խախտումները, ինչպես նաև պարենքիմայի պնդությունը, որը թույլ չի տալիս անվնաս մերկացնել խողովակավոր կառուցվածքները: Այս պարագայում առավել նախընտրելի է հատվածային մասնահատումը, քան լայնածավալ հեմիհեպատէկտոմիաները: Լայնածավալ միջամտություն թույլատրելի է միայն մեծածավալ գոյացությունների դեպքում, երբ հեռացվում է պարենքիմայի համեմատաբար փոքր հատված: Ցիռոզով պացիենտների նախավիրահատական նախապատրաստման ժամանակ անհրաժեշտ է կարգավորել հեմոստազի համակարգը, կատարել անեսթեզիա համեմատաբար ցածր երակային ճնշման պայմաններում, պարտադիր օգտագործել «Cell Sever»:

Մեխանիկական դեղնուկով պացիենտների խմբում անհրաժեշտ է կատարել լեդոլոլինների նախավիրահատական դեկոմպրեսիա և հեմոստազի ցուցանիշների շտկում: Լյարդի մասնահատում կարելի է այն դեպքում, երբ բիլիռուբինի ցուցանիշը ոչ ավելի է, քան 150 մկմոլ/լ:

Սուր լյարդային անբավարարությունն առավել ծանր բարդություն է, ինչով և պայմանավորված է հետվիրահատական վաղ շրջանում մահացության հիմնական տոկոսը: Դրա հիմնական պատճառ-

ներն են լյարդի մնացորդային պարենխիմալի փոքր քանակը և ֆունկցիոնալ անբավարար վիճակը՝ ցիռոզ, դիստրոֆիկ փոփոխություններ: Սուր լյարդային անբավարարություն զարգանալու ռիսկի գործոններից մեկի դեպքում նույնիսկ անհրաժեշտ է կատարել դոնորական լյարդի նախավիրահատական էմբոլիզացիա՝ առողջ հատվածի հիպերտրոֆիա ստանալու նպատակով՝ արդյունքում մեծացնելով մնացորդային հատվածի ֆունկցիոնալ հնարավորությունները: Պացիենտների խմբում, որտեղ կատարվել է դոնորական նախավիրահատական էմբոլիզացիա, մահացություն չի գրանցվել:

Այսպիսով, վիրահատական տեխնիկայի կատարելագործումը և կանխարգելման վերոհիշյալ սկզբունքների կիրառումը վերջին 3 տարում թույլ են տվել լյարդի մասնահատումների ժամանակ արյան կորուստը նվազեցնել մինչև 2 անգամ: Պացիենտների մանրակրկիտ ընտրությունը և դոնորական նախավիրահատական էմբոլիզացիան հնարավորություն են տալիս նվազագույնի հասցնելու հետվիրահատական լյարդային անբավարարության հաճախականությունը:

Ընդունված է 28.07.22

Профилактика осложнений после резекции печени

**А. А. Барсегян, А. А. Восканян, Г. В. Арутюнян, Р. М. Кургиян,
А. М. Варжапетян**

Совершенствование хирургической техники и применение известных принципов профилактики за последние годы позволили снизить кровопотерю при резекции печени в 2 раза. Тщательный отбор пациентов и предоперационная эмболизация воротной вены сводят к минимуму частоту послеоперационной печеночной недостаточности.

Prevention of Postoperative Complications After Liver Resection

**H. A. Barseghyan, A. A. Voskanyan, H. V. Harutyunyan,
R. M. Kurghinyan, A. M. Varzhapetyan**

The improvement of surgical technique and the application of the above mentioned principles of prevention, in recent years, have made it possible to reduce blood loss during liver resections by 2 times. Cautious patient selection and preoperative portal vein embolization minimize the incidence of postoperative renal failure.

Գրականություն

1. *Belghiti J., Regimbeau J. M., Durand F. et al.* Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepato-Gastroenterology*, 2002, № 49, pp. 41-46.
2. *Bismuth H., Houssin D., Ornowski J., Merrigi F.* Liver resections in cirrhotic patients: a Western experience. *World J. Surg.*, 1986, № 10, pp. 311-317.
3. *Bosetti C., Levi F., Boffetta P., Lucchini F., Negri E., La Vecchia C.*, 2008. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004. *Hepatology* 48: 137-145.
4. *Cheung TT., Poon RT., Yuen WK., Chok KS., Jenkins CR., Chan SC., Fan ST., Lo CM.* 2013. Long-term survival analysis of pure laparoscopic versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A single-center experience. *Ann Surg.*, 257: 506-511.
5. EASL-EORTC Clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 2018, 69:182-236.
6. *Feng K., Yan J., Li X., Xia F., Ma K., Wang S., Bie P., Dong J.*, 2012. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.*, 57: 794-802.
7. *Franco D., Capussotti I., Smadja C. et al.* Resection of hepatocellular carcinomas: Results in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 1990, № 98, pp. 733-738.
8. *Lai E., Fan Sh-T., Chu K-M. et al.* Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Ann. Surg.*, 1995, v. 221, № 3, pp. 291-298.
9. NCCN Clinical practice guidelines in oncology, Hepatobiliary Cancers, 2.2018, National Comprehensive Cancer Network. Fort Washington, PA (Update: Jun 2018, Accessed: Sep 2018).
10. *Reinders M. T. M., Mees E., Powerski M. J. et al.* Radioembolisation in Europe: A Survey Amongst CIRSE Members. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 2018, 41:1579. DOI: 10.1007/S00270-018-1982-4.
11. *Schmelzle M., Krenzien F., Schöning W., Pratschke J.* Laparoscopic liver resection: indications, limitations, and economic aspects. *Langenbecks Arch Surg.*, 2020, 405(6):725-735.
12. *Taniai N., Machida T., Yoshida H., Yoshioka M., Kawano Y., Shimizu T. et al.* Role of the anterior fissure vein in ventral or dorsal resection at Segment 8 of liver. *Eur J Surg Oncol.*, 2018, 44(5):664-9.
13. *Taniguchi H., Takahashi T.*, Analysis of 210 Elective Hepatic Resections. *Hepato-Gastroenterology*, 1997, № 44, pp. 1624-1631.
14. *Thomas M. B., Jaffe D., Choti M. M., Belghiti J., Curley S., Fong Y., Gores G., Kerlan R., Merle P., O'Neil B., Poon R., Schwartz L., Tepper J., Yao F., Haller D., Mooney M., Veenook A.* Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28(25):3994-4005.
15. *Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J. M., Meyer T., Nault J.-C., Neumann U., Rieke J., Sangro B., Schirmacher P., Verslype C., Zech C. J., Arnold D., Martinelli E.* ESMO Guidelines Committee, Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.*, 2018, 29(Suppl 4):238–55. DOI: 10.1093/annonc/mdy308.
16. *Xu Y., Chen M., Meng X., Lu P., Wang X., Zhang W. et al.* Laparoscopic anatomical liver resection guided by real-time indocyanine green fluorescence imaging: experience and lessons learned from the initial series in a single center. *Surg Endosc.*, 2020, 34(10):4683-91.
17. *Альперович Б.И., Соловьев М.М., Белобородова Э.И. и др.* Хирургия печени и желчных путей. Под ред. Б.И. Альперовича. Томск: СГМУ, 1997.
18. *Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З.* Операции на печени. М., 2003.

19. Гранов А.М., Давыдов М.И. (ред.). Интервенционная радиология в онкологии. СПб., 2013. (Granov A.M., Davydov M.I. (ed.). Interventional radiology in oncology. St. Petersburg: Foliant, 2013).
20. Журавлев В.А. Радикальные операции у «неоперабельных» больных с очаговыми поражениями печени. Киров, 2000.
21. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. и др., Новые технологии в хирургической гепатологии . Мат. 3-й конф. хирургов-гепатологов, 1995, с. 126-127.
22. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

UDC 616.36-002-053.31-07(479.25)

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.4-114

Impact of HBsAg Serological Testing in Pregnant Women for Improvement of Hepatitis B Vaccinations in Newborns in Armenia

N. S. Melkonyan, H. S. Hovhannisyan, A. R. Badalyan

*Department of Epidemiology, Faculty of Public Health,
Yerevan State Medical University,
2 Koryun St. 0025, Yerevan, Armenia*

Key words: HBsAg serological testing, hepatitis B virus, morbidity, pregnant women, vaccination.

Introduction

Hepatitis B is a life-threatening infection caused by the hepatitis B virus (HBV). It is a major problem for health care systems worldwide due to causing chronic infection which can lead to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) [19]. In 2015, the prevalence of HBV infection among general population globally was estimated at 3.5% with nearly 257 million people living with chronic hepatitis B (CHB) [8]. It is estimated that around 650,000 people worldwide die each year from the complications of CHB [9, 21]. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) is a surface protein of HBV that has an epidemiological significance as detection of its high levels in the serum is an indication of acute or chronic infection and that the individual is infectious [2,4,6,7]. Hepatitis B e-antigen (HBeAg) is a small polypeptide that exists in the serum during early phase of hepatitis B infection, soon after the HBsAg becomes detectable. Infants born to mothers who tested positive for both HBsAg and hepatitis B e-antigen (HBeAg) are at a higher risk of developing the infection (transmission risk 70%–90%), whereas those born to mothers positive only for the HBsAg bear a lower transmission risk of 5%–30% [10,13]. In addition, up to 90% of those perinatal cases become chronic infections [12, 18].

The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommends immunoprophylaxis (using hepatitis B (HepB) vaccine and hepatitis B immune globulin (HBIG)) for infants born to HBsAg positive women within 12 hours of birth, followed by completion of HepB vaccine series and post-vaccination serological testing for vaccine induced antibody and HBV infection [4, 16]. When used alone, HepB vaccine is effective only in preventing perinatal HBV transmission by 71-75%, whereas the combined efficacy of HepB vaccine

and HBIG usage is higher (up to 94%), including for infants born to HBsAg positive women [1, 5, 16].

Timely birth dose vaccination (within 24 hours after birth) against HBV is a key intervention for preventing the transmission of the virus from mother to infant at birth, which could be enhanced by antenatal testing [19, 20].

In Armenia, hepatitis B vaccine has been offered to children since 1999. It is currently administered to appropriate target group of children according to the national schedule of immunization, that is through 4-dose schedule: hepatitis B vaccine monovalent birth dose followed by three doses of combination of vaccines for diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B virus, Haemophilus influenzae b, poliomyelitis (DTP-HBV-HIB-IPV) [14].

The aim of this study was to assess the effectiveness of HBsAg serological testing offered to pregnant women in order to improve the HepB vaccinations in infants in Armenia.

Material and Methods

HBsAg serological testing of pregnant women

The retrospective cohort study included information from a pilot program conducted between July 2010 and July 2013, as a part of which a new epidemiological surveillance system was introduced to report and monitor HBV infections in pregnant women, (including HBsAg serological testing of pregnant women) in seven antenatal clinics in Yerevan, Armenia. In all clinics involved in the pilot program at the time, the HBsAg serological testing was offered to pregnant women as a part of antenatal care. We studied the impact of the HBsAg serological testing on the HepB birth dose vaccinations in newborns in Armenia from 2008 to 2015.

Coverage of hepatitis B vaccination in infants

The coverage of the total birth dose and timely birth dose of the hepatitis B vaccination (within 24 hours of birth) in newborns both in Yerevan and in other regions (provinces) of Armenia was calculated by the following ratios:

$$ov = \frac{(V_{total} \cdot 100)}{P}, \quad ov = \frac{(V_{timely} \cdot 100)}{P},$$
 Cov- is the coverage of the hepatitis B vaccination, V_{total} – is the number of total vaccinated newborns, V_{timely} – is the number of timely vaccinated newborns, P-is the number of appropriate target group of newborns.

Information of 12,9621 newborns in Yerevan and 19,5173 newborns in other provinces of Armenia was analysed.

Statistical analysis

The median (Me) age of pregnant women infected with HBV, mean (M) of cases of HBV infections in pregnant women, and standard deviation (SD) by years were calculated. The prevalence of hepatitis B in pregnant women in Yerevan was determined using the 95% confidence interval (CI) method.

To assess the effectiveness of HBsAg serological testing offered to pregnant women, data were analyzed using Chi square test (χ^2). The total number of vaccinated infants and the number of timely vaccinated infants during 2008-2010 and 2010-2013 were compared using actual and predicted numbers, p-values less than 0.05 were considered statistically significant.

We also studied the prevalence of HBV infection (between 2008 and 2018) and HBV carrier state (between 2016 and 2018) in general population and among women per 100 000 of people in Armenia. Morbidity rates (MR) was calculated by the following ratio: $MR = \frac{n}{p} \times 100\,000$, n- is the number of cases of HBV infection, or number of carriers of HBV, P- is the number of total population, or number of women in Armenia

We used the database of the National Centre for Disease Control (NCDCP) of Armenia

Results and Discussion

The prevalence of HBV infection in pregnant women in Yerevan

We investigated the retrospective data of the cohort of 6,789 pregnant women that were tested for HBsAg during 2010-2013. 70 (1.03%) out of 6789 women (M=17,5), (95% CI 15-20) were HBsAg positive. The prevalence of the cases of HBV infection in pregnant women by years in Yerevan during 2010-2013 were as follows: 2010: n=14, M=2,3 (95% CI 1,51-3,09); 2011: n=33, M=2,75 (95% CI 2,19-3,31); 2012: n=10, M=0,85 (95% CI 0,092-1,57); 2013: n=13, M=1,86 (95% CI 0,5-3,22) in 2013 (Table 1).

Table 1
The HBsAg positive cases among pregnant women in Yerevan

Year	Examined pregnant women	HBsAg positive cases(n)	M $\pm$ SD	95% CI
2010	1035	14	2,3 $\pm$ 1.5	1,51 – 3,09
2011	2486	33	2,75 $\pm$ 1.65	2,19 – 3,31
2012	1928	10	0,85 $\pm$ 1.19	0,092 – 1,57
2013	1340	13	1,86 $\pm$ 2.5	0,5 – 3,32
Total	6789	70	17,5 $\pm$ 10.5	15 – 20

Dynamics of the total and timely coverage indicators at birth dose of the hepatitis B vaccine in newborns

In the study, the retrospective data of coverage indicators of total and timely birth dose of the hepatitis B vaccine among newborns in Yerevan and in other provinces of Armenia were analyzed for the period between 2008 and 2015.

In provinces of Armenia, in 2008, the number of total and timely vaccinated newborns was 25,764 and 23,579 respectively; in 2009: 26,927 and 25,107; in 2010: 26,336 and 25,785; in 2011: 25,219 and 25,144; in 2012: 25,640 and 25,539; in 2013: 20,285 and 20,285; in 2014: 20,280 and 19,480 and in 2015: 18,676 and 18,039.

In Yerevan, in 2008, the number of total and timely vaccinated newborns was 12,342 and 10,936 respectively; in 2009: 13,163 and 12,096; in 2010: 12,683 and 12,435; in 2011: 13,100 and 13,085; in 2012: 12,519 and 12,513; in 2013: 16,265 and 15,327; in 2014: 20,571 and 18,526; in 2015: 20,388 and 19,384.

Our analysis showed that in Yerevan, the coverage indicator of total birth dose of the hepatitis B vaccine decreased between 2009 and 2010 (from 99% to 95%), but increased between 2010 and 2012, (from 95% to 100%), it decreased again in 2013 (to 83%), then increased again in 2014 and in 2015 (92% and 91%) (Fig. 2).

In provinces of Armenia the coverage indicator of total birth dose of the hepatitis B vaccine decreased between 2009 and 2012 (from 99% to 93%), it increased in 2013 (100%), then again decreased in 2014 and in 2015 (97%) (Fig. 1).

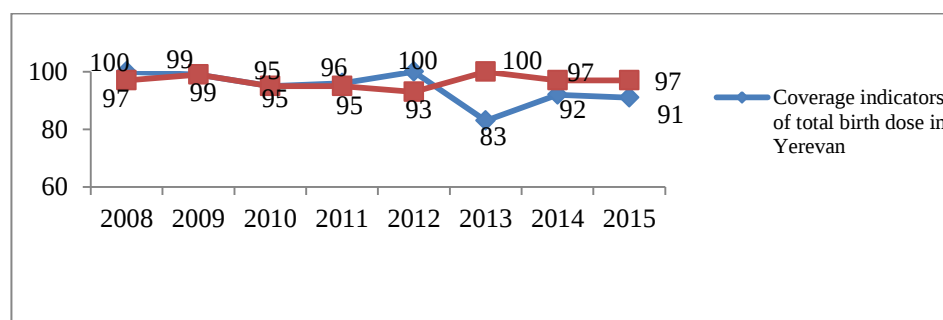


Fig. 1. Total coverage indicators (%) of birth dose of the hepatitis B vaccine in newborns in Yerevan and provinces of Armenia.

In Yerevan the coverage indicator of timely birth dose of the hepatitis B vaccine increased between 2008 and 2012 (from 89% to 100%); then decreased in 2013 (80%), then increased again in 2014 and 2015 (83% and 86%) (Fig. 2).

Whereas in provinces of Armenia, the coverage indicator of total birth dose of the hepatitis B vaccine increased between 2008 and 2010 (from 88% to 94%), decreased in 2011 and 2012 (93% and 92%), it increased in 2013 (100%), and then again decreased in 2014 and 2015 (94%) (Fig. 2).

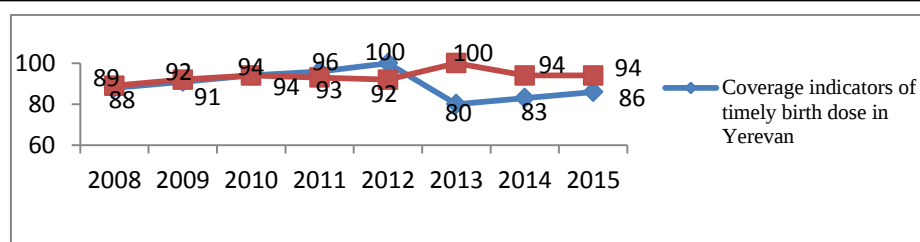


Fig. 2. Timely coverage indicators (%) of birth dose of the hepatitis B vaccine in newborns in Yerevan and provinces of Armenia.

Effectiveness of HBsAg serological testing of pregnant women on hepatitis B vaccination in newborns

A Chi-Square Test was used to determine the statistical significance of the effectiveness of the HBsAg serological testing offered to pregnant women as a part of antenatal care to improve vaccinations of birth dose of HepB vaccine in Yerevan. We compared the number of total vaccinated infants with the number of timely vaccinated infants during 2008-2010 and 2010-2013 in Yerevan (Table 2).

Table 2
The number of total and timely vaccinated newborns to hepatitis B in Yerevan 2008-2010 and 2011-2013

Years	Total vaccinated	Timely vaccinated	χ^2	p
2008-2010	38319	35467	29,9	<0,001
2011-2013	41884	40925		

Data analysis showed statistical significance of increase of the number of timely vaccinated newborns as a result of pregnant women being offered a HBsAg serological testing during 2010-2013 in Yerevan ($p < 0.001$).

The incidences of HBV infection and carriers of HBV among the general population and women in Armenia

The incidences of HBV infection (2008-2018) and carriers of HBV (2016-2018) in general population in Armenia were studied.

The cases of HBV infection included acute and initial diagnosis of chronic HBV. Of the 772 total cases, 276 (36%) were women.

Between 2016 and 2018, a total of 1,460 cases of carriers of HBV were recorded, of which 697 (48%) were women. We observed that the rates of carriers of HBV increased from 10.8 to 21.7 and from 9.9 to 19.4 (per 100,000 people) respectively during 2016-2018 in total general population and in women, in both cases, HBV carriers' rate have doubled (Fig. 3).

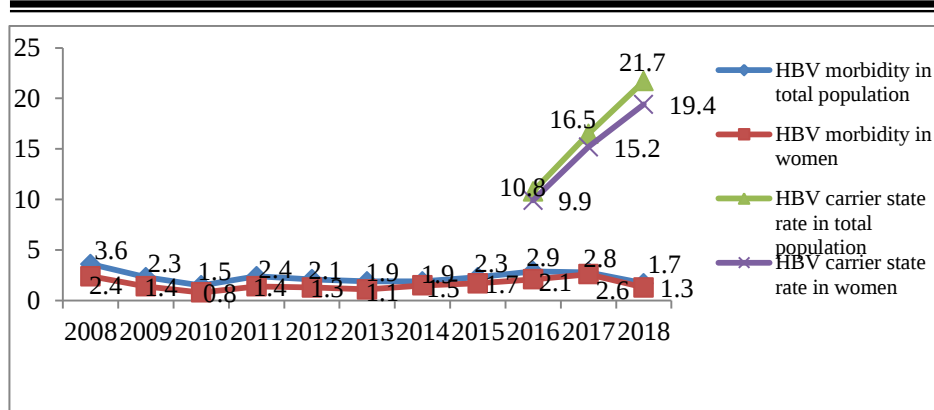


Fig. 3. The incidences of HBV infection (2008-2018) and carriers of HBV (2016-2018) among the total population and in women in Armenia (per 100,000 people).

Our data indicate 1.03% prevalence of HBV infection among pregnant women in Yerevan ($n=70$, $M \pm SD = 17.5 \pm 10.5$, 95% CI 15-20) demonstrated by the data analysis of the HBsAg serological testing of pregnant women in antenatal clinics conducted in Yerevan from July 2010 to July 2013.

In this study, we also provided insights into prevalence of HBV infections in Armenia among the total population and among women between 2008 and 2018 to demonstrate burden and importance of prevention of HBV infection.

We observed high incidences of HBV infection and its carrier rates among the total population and among women in Armenia. Although universal vaccination has reduced the incidence of HBV infection between 2008 and 2018, cases are still common (Fig. 3). An alarming finding was the significant increase of HBV carriers rate during 2016-2018; from 10.8 to 21.7 among the total population and from 9.9 to 19.4 among women, 48% ($n=697$) out of HBV carriers ($n=1,460$) were women.

The similar findings were presented in the previous studies. **Of the 134 women, HBsAg screening test positive results was 4.5% (95% CI 0.99%–8.01%)** in South Africa in 2014 [3]. Of the 3,238 women enrolled, 7.4% ($n=241$, 95% CI 6.6% to 8.4%) were HBsAg positive in Nigeria in 2017 [11]. In Spain, HBsAg prevalence in pregnant women was 0.42% (95% CI 0.33-0.50) in 2015 [15].

HBsAg prevalence among general population and among pregnant women were estimated in Italy and in Greece between 2005 and 2015. In Italy, HBsAg prevalence in general population was 0.8% (95% CI 0.4-1.0), in pregnant women was 0.8% (95% CI 0.7-1.0). In Greece, in general population was 3.3% (95% CI 2.2-4.7), in pregnant women was 2.9% (95% CI 2.4-3.5) [17].

It was previously described that timely birth dose (within 24 hours after birth) of the hepatitis B vaccine is important factor for prevention of hepatitis B infection from mother to infant at birth [19,20]. In order to assess the effectiveness of HBsAg serological testing offered to pregnant women for improvement of hepatitis B vaccinations in newborns in Armenia, we studied dynamics of total and timely coverage indicators in birth dose of the hepatitis B vaccine of infants in Yerevan and in provinces of Armenia during 2008-2015 (during HBsAg testing, before and after) to compare the rates of birth dose vaccinations. As HBsAg testing among pregnant women conducted only in Yerevan, we showed that the coverage indicator of total and timely birth dose of the hepatitis B vaccine increased on the whole during 2010-2013 in Yerevan, in comparison with provinces (Fig. 1, Fig. 2).

Epidemiological surveillance of HBV infections in pregnant women, including reporting and monitoring of cases was improved in Yerevan during 2010-2013. It provided much useful information of HBV infections in pregnant women and measures undertaken by the antenatal clinics for prevention of mother to child transmission. These measures contributed to the improvement of the total and timely infants' vaccinations for hepatitis B in maternity clinics in Yerevan ($p < 0.001$).

The improvement of vaccinations against hepatitis B in Yerevan was largely related to the introduction of epidemiological surveillance system of HBV infections, HBsAg serological testing of pregnant women and appropriate reporting, and monitoring in antenatal clinics.

There is an urgent need to implement effective prevention strategies to lessen the HBV burden among pregnant women and to prevent HBV infection in infants.

Conclusions

The results of our study suggest recommendations to improve epidemiological surveillance system of hepatitis B among pregnant women in Armenia, including HBsAg serological testing of pregnant women in the last trimester of pregnancy, recording, reporting and monitoring of cases of hepatitis B infections due to the importance of timely vaccinations of infants by HepB vaccine and combined efficacy using of the HepB vaccine and HBIG for immunoprophylaxis of hepatitis B in infants born to HBsAg positive women. It is also vital to conduct awareness campaigns among pregnant women to educate them the importance of serological testing (for prevention of mother to child transmission) and vaccination against HBV in antenatal clinics. These measures will enable to better assess the prevalence of HBV infection in pregnant women nationally and will improve the hepatitis B vaccinations in newborns.

Conflicts of Interest:

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and publication of this article.

Acknowledgment:

We thank the National Center for Disease Control and Prevention of Ministry of Health of RA for provision of data.

Accepted 07.07.22

Влияние серологического тестирования беременных на HBsAg для улучшения вакцинации новорожденных против гепатита В в Армении

Н.С.Мелконян, А.С.Оганесян, А.Р.Бадалян

Результаты проведенного исследования массового серологического тестирования на носительство HBsAg вирусного гепатита среди 6789 беременных женщин, за период с июля 2010г. по июль 2013г., выявили наличие HBsAg в 1,03% ($n=70$, $M\pm SD=17,5\pm 10,5$, 95% CI 15–20).

Полная и своевременная вакцинация новорожденных первой дозой вакцины против гепатита В в г.Ереване за 2010-2013гг. достоверно улучшилась ($p<0,001$). Распространенность гепатита В среди всего населения и среди женщин в Армении за 2016-2018 гг. все еще продолжается. Показатели носительства гепатита В среди всего населения увеличились с 10,8 до 21,7, а среди женщин – с 9,9 до 19,4.

Հայաստանում հղիների HBsAg-ի շճաբանական թեստավորման ազդեցությունը նորածինների հեպատիտ Բ-ի պատվաստումների բարելավման համար

Ն.Ս. Մելքոնյան, Հ.Ս. Հովհաննիսյան, Ա.Ռ. Բադալյան

Հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ Երևանում 2010-2013թթ. ընթացքում 6789 հղիների զանգվածային սքրինինգի արդյունքում HBsAg-վիրուսակրության տարածվածությունը կազմել է 1,03% ($n=70$, $M\pm SD=17,5\pm 10,5$, 95% CI 15–20): Երևանում նորածինների շրջանում կատարված հեպատիտ Բ-ի ընդհանուր և ժամանակին պատվաստումները բարելավվել են 2010-2013թթ. ընթացքում, որը սերտորեն կապված է հղիների զանգվածային սքրինինգի հետ ($p<0,001$): Հեպատիտ Բ-ի տարածվածությունը դեռևս շարունակվում է ազգաբնակչության և կանանց շրջանում, 2016-2018թթ. բնակչության շրջանում հեպատիտ Բ-ի վիրուսակրության ցուցանիշն ավելացել է 10,8-ից մինչև 21,7, իսկ կանանց շրջանում՝ 9,9-ից մինչև 19,4:

References

1. Abara W. E., Qaseem A., Schillie S. et al. Hepatitis B Vaccination, Screening, and Linkage to Care: Best Practice Advice From the American College of Physicians and

- the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.*, 2017 Dec 5, 167(11):794-804. doi: 10.7326/M17-1106. Epub 2017 Nov 21.
2. CDCP, Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR, Recommendations and Reports/January 12, 2018/67 (1); 1–31.*
3. Chotun N., Preiser W., Van Rensburg C. J. *et al.* Point-of-care screening for hepatitis B virus infection in pregnant women at an antenatal clinic: A South African experience. *Plos One.* 2017, 12(7), pp. 1-11.
4. EASL 2017, Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 2017 vol. 67:370–398
5. Gerlich W. H. Prophylactic vaccination against hepatitis B: achievements, challenges and perspectives. *Med Microbiol Immunol.*, 2015 Feb, 204(1):39-55. doi: 10.1007/s00430-014-0373-y. Epub 2014 Dec 19.
6. Gerlich W.H. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now. *Virol J.* 2013 Jul 20;10:239. doi: 10.1186/1743-422X-10-239.
7. Glebe D., Bremer C.M. The Molecular Virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis.*, 2013 May, 33(2):103-12. doi: 10.1055/s-0033-1345717. Epub 2013 Jun 8.
8. Global Hepatitis Report, WHO, Geneva, 2017. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>.
9. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, WHO, Geneva, March 2015. Available at: <https://www.who.int/hepatitis/hepatitis-b-guidelines>
10. Keane E., Funk A. L., Shimakawa Y. Systematic review with meta-analysis: the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa. *Aliment Pharmacol Ther*, 44:1005-1017.
11. Magaji F. A., Okolo M. O. *et al.* Prevalence of Hepatitis B Virus Infection among Pregnant Women in Jos, Nigeria. *Ann Afr Med.* 2020 Jul-Sep, 19(3): 176–181, doi: 10.4103/aam.aam_20_19.
12. Nelson N. P., Easterbrook P. J., McMahon B. J., Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis.*, 2016 Nov, 20(4):607-628. doi: 10.1016/j.cld.2016.06.006.
13. Nelson N. P., Jamieson D. J., Murphy T. V. Prevention of Perinatal Hepatitis B Virus Transmission. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014 Sep;3 Suppl 1:S7-S12. doi: 10.1093/jpids/piu064.
14. Republic of Armenia Government protocol decision, Session N2129-N, 2020 Desember. Appendix N 1, National program of immunization 2021-2025.
15. Ruiz-Extremera A., Di'az-Alca'zar M.M. *et al.* Seroprevalence and epidemiology of hepatitis B and C viruses in pregnant women in Spain. Risk factors for vertical transmission. (2020) appropriate.
16. Schillie S., Walker T., Veselsky S. *et al.* Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. , 2015 May, 135(5):e1141-7. doi: 10.1542/peds.2014-3213. Epub 2015 Apr 20.
17. S. H. I., Falla A. M. *et al.* Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. *Epidemiol. Infect.*, 2017, 145, 2873–2885 doi:10.1017/S0950268817001947.
18. Shimakawa Y. *et al.* Birth order and risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: a case-control study in The Gambia. *Liver Int.*, 2015 Oct, 35(10):2318-26. doi: 10.1111/liv.12814. Epub 2015 Mar 11.
19. Weekly Epidemiological Record. Hepatitis B vaccines: WHO position paper - July 2017, No. 27, 2017, 92, 369-392.
20. WHO, Global Health Sector Strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. Geneva, June 2016.
21. WHO Global health estimates 2015: Estimated deaths by cause, age, sex, by country and region, 2000-2015. Available at: www.who.int/healthinfo/global_disease/GHE2015_Deaths_Global_2000_2015.xls?ua...

УДК 616-056.7/2.612.015.36

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.4-123

Роль здорового образа жизни и правильного питания в лечении ожирения

А.Г. Петросян, З.Т. Джндоян

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра внутренних болезней и пропедевтики
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: ожирение, жировая ткань, осложнения ожирения, профилактика, лечение, низкокалорийные диеты, физическая активность

Ожирение – это избыточное накопление жировой ткани в организме. За несколько прошедших десятилетий в большинстве стран мира распространенность ожирения стремительно растет [1].

Избыточный вес влияет на состояние всех органов и систем, многие последствия ожирения представляют угрозу жизни человека. Ожирение приводит к развитию таких патологий, как:

- заболевания сердечно-сосудистой системы – артериальная гипертония (АГ), атеросклероз, которые, в свою очередь, приводят к инфарктам миокарда, инсультам, ретинопатиям, нефропатиям;
- эндокринные нарушения – сахарный диабет 2-го типа (СД), стероидный диабет, синдром Иценко-Кушинга;
- синдром ночного апноэ (СНА);
- заболевания костно-суставной системы – остеоартрозы, остеоартриты, грыжи межпозвоночных дисков;
- онкологические заболевания – рак толстой кишки, печени, желчного пузыря, гормонозависимые виды опухолей.

Последствия банального ожирения приводят к существенным ограничениям качества жизни, инвалидизации и даже смерти. Их гораздо легче предотвратить, чем вылечить [13].

В связи с этим во всех развитых странах мира ведется активный поиск новых высокоэффективных способов профилактики и лечения ожирения, в большинстве случаев самым безопасным и эффективным методом считается здоровый образ жизни.

Диагностика ожирения

Для диагностики ожирения используется показатель – индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кетле: текущий вес (кг)/рост (м²). Нормальное значение ИМТ от 18 до 25.

Степень ожирения оценивается так:

- ИМТ 25-30 – пограничное значение, наличие лишнего веса;
- ИМТ 30-35 – ожирение I степени;
- ИМТ 35-40 – ожирение II степени;
- ИМТ 40 и больше – ожирение III степени.

Кроме массы тела также учитывают толщину кожной складки под лопаткой, которую можно взять щипком (в норме до 2 см), величину обхвата живота (в талии и по наиболее выступающему месту).

Основными признаками ожирения являются:

- увеличение массы и объема тела;
- одышка при незначительных физических нагрузках, у людей с III степенью дыхание затруднено даже в покое;
- повышенное артериальное давление (АД), головные боли, «мушки» перед глазами при смене положения тела, боли за грудиной;
- боли в суставах и спине, затрудненные движения из-за высокой нагрузки на костно-мышечную систему;
- расстройства пищеварения;
- снижение либидо;
- нарушения менструального цикла, чаще нерегулярные менструации или полное отсутствие;
- быстрая утомляемость, слабость, эмоциональная нестабильность [2].

Такие проявления чаще всего игнорируются, люди не считают их серьезным поводом обратиться к врачу, это еще одна проблема ожирения. Часто меры по приведению массы тела в норму начинают приниматься, когда уже есть проблемы со здоровьем, угрожающие его нормальной жизнедеятельности.

Основными факторами, приводящими к накоплению излишков жира, являются переедание и недостаток физической активности. Именно с этим связаны около 90% случаев ожирения. Условия, которые ведут к развитию ожирения: большое количество высококалорийной пищи, богатой простыми углеводами и животными жирами (сладости и газированные напитки, хлебобулочные изделия, фастфуд, колбасы, копченые и жареные блюда). Такие продукты в большом количестве присутствуют в рационе среднестатистического человека. Работа при этом становится все менее энергозатратной и сидячей, малоактивный труд приводит к тому, что потребление калорий превышает расход. Незатраченные калории «откладываются» под кожей, во внутренних органах и между ними.

Набор веса может происходить при нарушении в работе следующих органов:

- гипоталамус-гипофиз – дефицит тропных гормонов (соматотропина, тиреотропина, адренокортикотропина), эти вещества оказы-

вают стимулирующее действие на щитовидную железу, надпочечники, ускоряют энергетический обмен;

- щитовидная железа – гормоны щитовидной железы – тироксин и трийодтиронин, напрямую регулируют обмен основных нутриентов, стимулируют расщепление жировой ткани и синтез белков. Дефицит этих гормонов приводит к увеличению массы тела;
- поджелудочная железа – избыток инсулина способствует ожирению;
- надпочечники – гиперкортицизм, синдром Иценко-Кушинга, избыток кортикостероидов (гормонов надпочечников) в крови стимулирует расщепление жиров в печени, но в то же время стимулирует их отложение в области живота, плеч и лица;
- половые органы – дефицит тестостерона у мужчин и эстрогенов у женщин способствует ожирению.

В конце прошлого века был открыт еще один влияющий на набор веса гормон – лептин. Это вещество синтезируется в пищеварительном тракте и жировой ткани. Лептин с током крови проникает в гипоталамус, где стимулирует центр насыщения (угнетает аппетит). Повышенное количество этого гормона снижает аппетит, пониженное – повышает аппетит.

Существуют генетические нарушения выработки лептина и снижение чувствительности тканей к нему. Это приводит к систематическому перееданию, которое трудно контролировать. Кроме лептина в регуляции центров голода и насыщения участвуют другие вещества, преимущественно синтезируемые клетками желудка и тонкой кишки.

Возможен ятрогенный тип ожирения, вызванный нерациональным приемом гормональных препаратов по причине неправильного назначения или самолечения.

Ожирение на фоне нарушений синтеза гормонов встречается реже, чем пищевое (переедание), но процесс похудения при гормональном сбое происходит гораздо сложнее.

Профилактика ожирения

Несмотря на широкие научные изыскания в этой области, медицина пока не может предложить убедительного метода избавления от лишнего веса медикаментозным путем. В большинстве случаев действенным методом профилактики и лечения ожирения остается здоровый образ жизни.

Для профилактики ожирения по причине эндокринных заболеваний показаны консультации эндокринолога и обследования для определения уровня гормонов раз в год.

Рекомендации по питанию

- оптимальная калорийность с учетом индивидуальных параметров и физической активности;

- достаточное количество чистой воды (30 мл на кг в сутки);
- отдавать предпочтение нежирным видам мяса;
- хотя бы раз в неделю включать в рацион рыбу и морепродукты;
- каждый день употреблять свежие сезонные овощи и фрукты;
- ограничить потребление соли до 4 г в день;
- ограничить алкоголь.

Не стоит экспериментировать с диетами и голоданием при ожирении, они малоэффективны и даже опасны [7]. Нужно обращаться к грамотному врачу с целью расчета нормы калорийности и составления рациона.

Минимальная физическая активность должна присутствовать в жизни ежедневно – ходьба пешком, подъем по лестнице, утренняя зарядка, разминка при долгой сидячей работе и т.п. [3]; 2-3 раза в неделю стоит выделить час для занятий физкультурой. При появлении тревожных симптомов: беспричинный набор веса, нарушения менструального цикла, нужно обратиться за консультацией к эндокринологу.

Современные подходы к лечению ожирения

Общепринятая стратегия лечения ожирения заключается в применении в отношении всех больных программы немедикаментозной терапии, которая при необходимости может быть дополнена методами медикаментозного и (или) хирургического лечения ожирения [20].

При выборе тактики лечения ожирения обязательно учитываются такие осложнения этого заболевания и анамнестические данные, которые увеличивают риск смерти [11, 17, 21]. Их принято обозначать термином «факторы риска ожирения». К таким факторам относят синдром гипергликемии (СД 2-го типа, нарушение толерантности к глюкозе, высокая гликемия натощак), АГ, ИБС, атеросклероз любых сосудов, СНА, дислипидемию, раннюю менопаузу, курение, раннее возникновение инфаркта миокарда или фибрилляции желудочков у родителей, возраст старше 44 лет для мужчин и старше 54 лет для женщин.

Программа немедикаментозного лечения ожирения включает диетотерапию, дозированные физические нагрузки и поведенческую терапию [4]. Такое лечение проводится у всех больных с ожирением, а также у части пациентов с избыточной массой тела. Об избыточной массе тела свидетельствует увеличение ИМТ от 24 у женщин и 25 у мужчин до 29,9. Более высокие значения ИМТ указывают на наличие ожирения. При избыточной массе тела программа немедикаментозного лечения ожирения в полном объеме назначается пациентам, у которых имеются, как минимум, два фактора риска или высокий объем талии. Объем талии оценивается как высокий, если его величина у женщин превышает 88 см, а у мужчин – 102 см. Остальным пациентам с избыточной массой тела достаточно просто соблюдать здоровый образ жизни. Медикаментозное лечение ожирения выполняется в случае недостаточной эффективности

немедикаментозной терапии у всех больных с ожирением, а также у тех пациентов, у которых ИМТ составляет не менее 27 и при этом имеется не менее двух факторов риска или высокий объем талии.

Хирургическое лечение ожирения применяют у пациентов с ИМТ, равным или превышающим 40 (в случае неэффективности неинвазивного лечения), а также у больных с ИМТ не меньше 35, если у них имеется серьезная сопутствующая патология – АГ, ИБС, недостаточность кровообращения, тяжелая гиперлипидемия, СД 2-го типа, СНА. Хирургическое лечение разрешено только взрослым пациентам с давностью ожирения не менее 5 лет – при отсутствии у них алкоголизма и психических заболеваний [9,10,13,15].

При проведении немедикаментозного лечения в большинстве случаев применяют методику умеренного поэтапного снижения веса, в рамках которой выделяют три основных этапа. На первом этапе, который продолжается с 1 по 6 мес. лечения, добиваются снижения веса примерно на 10% от исходной величины. С 7 по 12 мес. (второй этап лечения) поддерживают массу на таком уровне, чтобы она была на 5–10% ниже исходной. На этом этапе не следует стремиться к дальнейшему снижению массы тела в связи со снижением основного обмена, которое происходит через 6 мес. с момента начала лечения ожирения. Попытка форсировать снижение веса на этом этапе вызывает столь значимое уменьшение основного обмена, что у пациентов развивается рецидив ожирения. Основной обмен стабилизируется на новом уровне только через 1 год с момента начала лечения. С этого времени начинается третий этап снижения веса, на котором добиваются дальнейшего уменьшения массы тела.

Методика умеренного поэтапного снижения веса предусматривает соблюдение низкокалорийной диеты (НКД), при которой суточный калораж пищи у женщин составляет 1200–1400 ккал, а у мужчин – 1400 – 1600 ккал. У пациентов, соблюдающих НКД, количество употребляемых с пищей жиров не должно превышать 29% от суточного калоража пищи. Потребляемые жиры на 30–50% должны состоять из полиненасыщенных жирных кислот. Количество насыщенных жирных кислот ограничивают – их энергетическая ценность не должна превышать 10% от суточного калоража. Источником животных жиров могут быть нежирная рыба, птица (без кожи), изредка допускается употребление постной говяжьей вырезки. Содержание холестерина в пище не должно превышать 300 мг в сутки. Энергетическая ценность белка при НКД составляет около 15% от суточного калоража пищи. Рекомендуется 1/3 от суточного количества белка употреблять в виде соевых продуктов. На долю углеводов приходится 50–60% от количества употребляемых ежедневно килокалорий. Углеводы должны быть представлены преимущественно клетчаткой (овощи, фрукты, несладкие ягоды) и растворимыми пищевыми волокнами (хлеб из муки грубого помола, отруби, цельный овес и ячмень, бобовые продукты).

Допускается ограниченное употребление макаронных изделий, приготовленных из пшеницы твердых сортов. Для обогащения пищи кальцием в рацион питания вводят молоко или кефир 0,5–1% жирности и полностью обезжиренный творог. Поваренную соль ограничивают до 4,5 г в сутки. Количество потребляемой ежедневно жидкости составляет 1,5–2 л. Рекомендуется использовать зеленый чай, содержащий значительное количество катехинов, повышающих уровень основного обмена и стимулирующих постпрандиальный термогенез. Употребление трех порций зеленого чая в день перед основными приемами пищи позволяет увеличить энерготраты на 80 ккал в сутки. Следует, по возможности, ограничить употребление алкоголя. Желательно ежедневно принимать поливитамины. Соблюдать НКД следует пожизненно.

Существует также методика быстрого снижения массы тела, при которой за 3 мес. лечения добиваются уменьшения массы тела на 15–20%. Быстрое снижение веса проводят только по строгим показаниям – у пациентов с ИМТ не ниже 40, если у них одновременно имеет место рефрактерное к лечению течение таких заболеваний, как АГ, ИБС, недостаточность кровообращения, СД 2-го типа, СНА или тяжелая гиперлипидемия, которые не удастся компенсировать без быстрого уменьшения массы тела. В рамках этой методики применяют очень низкокалорийную диету (ОНКД) [6]. Следует иметь в виду, что ОНКД противопоказана при болезнях почек, печени, холецистите, желчнокаменной болезни, бронхиальной астме, раковых заболеваниях, СД 1-го типа, нарушениях ритма сердца, в восстановительном периоде инсульта или инфаркта миокарда, при инфекционных заболеваниях, алкоголизме, лекарственной зависимости. Ее нельзя назначать детям и пациентам старше 65 лет. Продолжительность соблюдения ОНКД не должна превышать 16 нед. Суточный калораж пищи при ОНКД не превышает 800 ккал. Пропорция общего количества жиров, белков и углеводов у больных, соблюдающих ОНКД и НКД, бывает одинаковой. Однако при ОНКД энергетическая ценность насыщенных жирных кислот не должна превышать 7% от суточного калоража, а потребление холестерина ограничивают до 200 мг в сутки. В связи с этим в качестве продуктов животного происхождения допускается использование только филе холодноводной морской рыбы, белого мяса птицы без кожи, яичного белка, 0,5% молока или кефира, творога с нулевой жирностью. Для предотвращения кахексии полноценного белка при ОНКД следует употреблять не менее 1 г на 1 кг массы тела в сутки. Углеводов же должно быть не меньше 100 г в сутки – во избежание развития кетоацидоза. Пищевой рацион при ОНКД обогащают не только кальцием, но также калием и магнием. Обязательным является ежедневное употребление качественных поливитаминов. Применение ОНКД приводит к быстрому и выраженному снижению основного обмена, что может способствовать рецидиву ожирения. Для предотвращения рецидива прибавки

веса пациентам, прекратившим соблюдать ОНКД, в течение 2–3 мес. рекомендуют принимать *сибутрамин*. В ряде случаев на фоне ОНКД появляются депрессивные расстройства, называемые «диетической» депрессией. Таким пациентам вместо сибутрамина может быть назначен *флуоксетин*.

Как НКД, так и ОНКД продемонстрировали свою эффективность в лечении ожирения при проведении многоцентровых клинических исследований.

Существуют также другие рекомендации по диетотерапии при ожирении: диета Эткинса, белковая диета (Zone), вегетарианская диета Орниша и даже диета, предусматривающая питание пациента в зависимости от его группы крови. Недостатком всех этих видов диетотерапии является то, что они не были опробованы в многоцентровых клинических исследованиях, а при их соблюдении наблюдались существенные побочные эффекты.

Оптимальным видом физической нагрузки, применяемой для лечения ожирения, является динамическая аэробная нагрузка. Пациентам с ИМТ до 40 рекомендуют начинать физические тренировки с ходьбы в среднем темпе – 100 шагов в минуту. Продолжительность таких тренировок составляет 30 мин, а их периодичность 3–4 раза в неделю. Постепенно интенсивность нагрузки увеличивают: темп ходьбы доводят до высокого (160 шагов в минуту), продолжительность до 45–60 мин, периодичность до 1 раза в день. Такой объем физической активности позволяет увеличить энерготраты на 200–300 ккал в сутки.

У пациентов с ИМТ 40 и более физические тренировки начинают с ходьбы в медленном темпе (65 шагов в минуту) в течение 10 мин 3 раза в неделю. Постепенно интенсивность нагрузки увеличивают до среднего уровня – 100 шагов в минуту в течение 30–45 мин 4–7 раз в неделю.

Немедикаментозное лечение ожирения не может быть успешным без адекватной поведенческой терапии. Последняя предусматривает создание у пациента мотивации на снижение веса, ориентацию больного на пожизненное выполнение программы борьбы с ожирением, самоконтроль с ведением дневника веса, питания и режима физической активности, ограничение приема препаратов, способствующих повышению веса, лечение половой дисфункции и депрессивных нарушений, борьбу со стрессом, «седентарным» образом жизни, соблюдение правил приема пищи и другие мероприятия.

Медикаментозная терапия ожирения позволяет добиться хорошего результата почти у всех больных, резистентных к немедикаментозному лечению (за исключением пациентов с морбидным ожирением) [5,14]. Существует большое количество медикаментов, способных уменьшать массу тела, однако на сегодняшний день лишь три препарата официально рекомендованы для лечения ожирения – сибутрамин, орлистат и фентер-

мин [16,18]. Сибутрамин и орлистат являются препаратами первого ряда, а фентермин – препаратом второго ряда. Преимущества сибутрамина и орлистата заключаются в том, что они более эффективно снижают вес, уменьшают выраженность некоторых осложнений ожирения, могут назначаться в течение длительного времени (до 2 лет) и при этом не вызывают серьезных нежелательных явлений. Только в отношении этих двух препаратов в многоцентровых клинических исследованиях доказано, что они не приводят к развитию таких тяжелых побочных эффектов, как легочная гипертензия и клапанные пороки сердца [12,19].

Сибутрамин (меридиа) относится к препаратам центрального действия. Он подавляет аппетит за счет усиления действия нейромедиаторов (норадреналина, дофамина и серотонина) на центры насыщения в вентромедиальной области гипоталамуса. Этот препарат также повышает основной обмен в среднем на 100 ккал в сутки и стимулирует термогенез, что увеличивает способность сибутрамина снижать вес. Эффективность и безопасность сибутрамина подтверждены в большом количестве многоцентровых исследований, в которых в общей сложности принимали участие более 3 млн пациентов (в том числе, пациенты с СД 2-го типа). Наиболее длительным из них является исследование STORM, в рамках которого непрерывный прием сибутрамина продолжался в течение 2 лет. Сибутрамин снизил массу тела более чем на 10% у 70% пациентов. Он снизил вес и уменьшил объем талии, соответственно в 3 и 1,9 раза эффективней, чем плацебо. Препарат достоверно снижал вес даже у пациентов, нарушавших диету. Под влиянием меридии количество висцерального жира уменьшилось на 22%, что было доказано при проведении магнитно-резонансной томографии. Сибутрамин позволяет эффективно лечить ожирение у пациентов с депрессивными нарушениями, протекающими с компульсивным типом пищевого поведения, для которого характерны эпизоды выраженной булимии. Лечение сибутрамином начинают с 10 мг в сутки, всю дозу препарата принимают перед завтраком. Через 4 нед. оценивают эффект препарата: если снижение веса составило менее 2 кг, дозу меридии увеличивают до 15 мг.

В ходе исследования STORM удалось доказать, что эффект сибутрамина сохраняется даже после его отмены. Это же исследование показало, что данный препарат улучшает метаболические показатели: достоверно снизился уровень триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, увеличилось количество антиатерогенных липопротеидов высокой плотности, уменьшилось содержание мочевой кислоты в плазме крови, снизился гликированный гемоглобин. Сибутрамин, как и остальные аноректические препараты центрального действия, может вызывать бессонницу, сухость во рту, запоры, учащение пульса на 4–5 ударов в минуту, незначительное повышение АД – систолическое в среднем повысилось на 1,6 мм рт. ст., диастолическое – на 1,8 мм рт. ст.

Препарат противопоказан при рефрактерной АГ, тяжелой ИБС, клинически значимых аритмиях, застойной недостаточности кровообращения, хронической почечной недостаточности, тяжелой печеночной недостаточности, эпилепсии.

Механизм действия *орлистата* (ксеникал) основан на его способности ингибировать желудочную и панкреатическую липазы, что нарушает гидролиз пищевых жиров и уменьшает их всасывание на одну треть. У 60% пациентов с ожирением орлистат снижал вес более чем на 10%, достоверно уменьшал объем талии. Достоверное уменьшение массы тела было достигнуто как у пациентов с нормальным состоянием углеводного обмена, так и у больных с СД 2-го типа. Орлистат подтвердил свою высокую эффективность и безопасность в большом количестве рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, самым продолжительным из которых было исследование XENDOS (4 года непрерывного лечения ксеникалом). Препарат назначают по 120 мг 3 раза в день во время еды или в течение 1 ч после приема пищи. При проведении 3-й фазы клинических испытаний орлистата установлено, что он снижает уровень триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, гликированного гемоглобина, снижает АД. Описаны такие побочные эффекты данного препарата, как боль в животе, обильная дефекация, жирный кал, оксалатурия, у некоторых пациентов отмечалось недержание кала. Орлистат противопоказан при синдроме мальабсорбции и при мочекаменной болезни с оксалатными камнями.

Фентермин (ионамин, адипекс, фастин) у 60% больных снижал вес более чем на 5%, что было подтверждено в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. При лечении этим препаратом не получено достоверных данных о возможности его благоприятного влияния на выраженность дислипидемии, гипергликемии и других осложнений ожирения. Короткодействующие формы фентермина назначают 3 раза в день за 30 мин до еды. Ретардные формы фентермина принимают 1 раз в день перед завтраком. Фентермин является препаратом центрального действия. По этой причине его назначение может сопровождаться такими же нежелательными явлениями, как и прием сибутрамина. Помимо этого, длительный прием фентермина может приводить к развитию лекарственной зависимости, повышению давления в системе легочной артерии, усиливать симпатoadреналовые проявления при «панических атаках» у пациентов с тревожными расстройствами. Фентермин, в отличие от сибутрамина и орлистата, относится к группе сильнодействующих препаратов, отпускается только по рецепту врача, а длительность его назначения не должна превышать 3 мес.

Не рекомендуется применять при ожирении сборы лекарственных растений и пищевые добавки [8]. Многие лекарственные сборы, используемые для снижения веса, содержат нефротоксичные растения (стефа-

нию, магнолию), гепатотоксичную траву германдер, а также эфедру, которая оказывает токсическое действие на почки, печень и перевозбуждает сердечно-сосудистую и нервную системы. При использовании сборов, содержащих эфедру, зарегистрированы случаи возникновения острого инфаркта миокарда, инсульта, острой печеночной и почечной недостаточности. В составе лекарственных сборов и в виде пищевых добавок для снижения веса используют такие компоненты, как кофеин, пиколинат хрома, хитозан, волокна клетчатки, растворимые пищевые волокна. Их способность влиять на выраженность ожирения оценивалась в различных исследованиях. Оказалось, что из всех перечисленных выше средств только растворимые волокна (гуар-гумми) достоверно снижали массу тела, но это снижение составило лишь 5%. При использовании гуар-гумми у части пациентов развивались кишечная непроходимость и обструкция пищевода.

Таким образом, хотя за несколько последних десятилетий ожирение приобрело характер пандемии, охватившей население большинства стран нашей планеты, тем не менее можно утверждать, что в арсенале современной медицины имеются эффективные способы профилактики и лечения этого заболевания, которые позволяют не только улучшить качество жизни пациентов, но и существенно снизить смертность от осложнений ожирения.

Статья написана не только с научной целью, но и с целью ознакомить население Армении с правильными, грамотными методами снижения веса, а также планируется внедрение здорового образа жизни в нашей стране.

Поступила 11.05.22

Առողջ ապրելակերպի և ճիշտ սննդակարգի դերը ճարպակալման բուժման հարցում

Ա.Հ.Պետրոսյան, Զ.Տ.Զնորյան

Վերջին տասնամյակներում ճարպակալումը համաճարակային բնույթ է ստացել և լուրջ առողջական խնդիր է, որը լուծում է պահանջում և հետևողական աշխատանք: Կիրառվում են ճարպակալմանն ուղղված արդյունավետ բուժման մեթոդներ, որոնք ոչ միայն լավացնում են կյանքի որակը, այլև կանխում են այս հիվանդության բազմաթիվ դրսևորումների և բարդությունների առաջացումը:

Հաճախ կանխարգելման նպատակով խորհուրդ է տրվում վարել առողջ ապրելակերպ, դրսևորել ամենօրյա ֆիզիկական ակտիվություն, զբոսանք, ինչպես նաև օգտվել քայլ առ քայլ, դանդաղ նիհարելուն ուղղված ցածր կամ շատ ցածր կալորիականությամբ սննդակարգերից, որոնց ընտրությունը կախ-

ված է հիվանդի մոտ առկա հարակից հիվանդություններից: Մեթոդի ընտրությունը պետք է կատարի բժիշկը:

Դեղորայքային բուժումը թույլ է տալիս հասնել լավ արդյունքի այն հիվանդների մոտ, որոնք ոչ դեղորայքային մեթոդների հանդեպ կայուն են: Մարմնի քաշը նվազեցնող մեծաթիվ դեղամիջոցներ կան, սակայն դրանցից թույլատրված է նշանակել միայն 3-ը: Դրանք են սիբուտրամինը, օրլիստատը և ֆենստերմինը: Վերջիններիս ընտրությունը և նշանակումը պետք է կատարվեն միայն բժշկի կողմից: Խորհուրդ չի տրվում կիրառել նիհարեցնող ազդեցություն ունեցող բուսական ծագման հավելումները՝ վերջիններիս զանազան կողմնակի ազդեցությունների պատճառով:

Այս հոդվածը գրվել է ոչ միայն գիտական նպատակով, այլ նաև այն նպատակ ունի իրազեկելու հայ հանրությանը քաշի նվազեցմանն ուղղված գրագետ, ճիշտ մեթոդներին, որոնք կարելի է կիրառել բժշկի հետ խորհրդակցելուց հետո միայն:

The Role of Healthy Lifestyle and Correct Diets in Treatment of Obesity

A. H. Petrosyan, Z. T. Jndoyan

During last decades obesity got a pandemic character, which is a big problem all over the world and it demands a solution and follow up of these patients. There are effective methods to treat obesity, which not only improve quality of life, but also prevent many manifestations and complications of this disease.

In most of the cases, for preventive purposes, it is recommended to lead a healthy lifestyle, practice daily physical activity, go for walks, as well as to use low-calorie or very-low-calorie diets for gradual and slow weight loss the choice of which depends on presence of comorbidities. The doctor should make the choice of the method.

Medicamentouse therapy of obesity helps to achieve good results among those patients who are resistant against non medicamentouse methods of weight loss. There are great many medicaments, which can decrease body weight, but only 3 medicaments are officially recommended to prescribe. These are sibutramine, orlistat and phentermine which can be chosen and prescribed only by a doctor. Weight loss supplements are not advised to use because of many side effects they can have.

This article is written for not only scientific purposes, but also aims to inform the Armenian public about competent, correct weight loss methods that can be applied only after consulting a doctor.

Литература

1. *Бутрова С. А.* Терапия ожирения. Ожирение. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М., 2004, гл. 14, с. 378-406.

2. *Вознесенская Т. Г.* Типология нарушений пищевого поведения и эмоционально-личностные расстройства при первичном ожирении и их коррекция. Ожирение. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М., 2004, гл. 9, с. 234-271.
3. *Джакистик Дж. М., Галлагер К. И.* Физические нагрузки для коррекции массы тела. Избыточный вес и ожирение. Под ред. Д. Г. Бессесен, Р. Кушнер. М., 2004, гл. 12, с. 98-114.
4. *Джексон Д., Балтес А., Кушнер Р.* Диеты. Избыточный вес и ожирение. Под ред. Д. Г. Бессесен, Р. Кушнер. М., 2004, гл. 7, с. 61-68.
5. *Кушнер Р.* Лекарственная терапия. Избыточный вес и ожирение. Под ред. Д. Г. Бессесен, Р. Кушнер. М., 2004, гл. 16, с. 145-156.
6. *Кушнер Р.* Очень низкокалорийные диеты. Избыточный вес и ожирение. Под ред. Д. Г. Бессесен, Р. Кушнер. М., 2004, гл. 11, с. 95-97.
7. *Старостина Е. Г.* Расстройства приема пищи: клинко-эпидемиологические аспекты и связь с ожирением. Врач. 2005, 2, с. 28-31.
8. *Хербер Д.* Безрецептурные препараты для снижения массы тела. Избыточный вес и ожирение. Под ред. Д. Г. Бессесен, Р. Кушнер. М., 2004, гл. 13, с. 115-124.
9. *Яшков Ю. И.* Хирургические методы лечения ожирения. Ожирение. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М., 2004, гл. 15, с. 407-430.
10. *Angrisani L., Furbetta F., Doldi S. B. et al.* Results of Italian Multicenter Study on 239 super-obese patients treated by adjustable gastric banding. *Obes. Surg.*, 2002, 12: 846-850.
11. *Apollinario J. C., Bueno J. R., Coutinho W.* Psychotropic drugs in the treatment obesity. What promise? *CNS Drugs.*, 2004, 18(10): 629-651.
12. *Berube-Parent S., Prud'homme D., St-Pierre S. et al.* Obesity treatment with a progressive clinical tri-therapy combining sibutramin and supervised diet-exercise intervention. *Int. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2001, 25: 1144-1153.
13. *Buchwald H., Buchwald J. N.* Evaluation of operative procedures for the management of morbid obesity. *Obes. Surg.*, 2002, 12: 705-717.
14. *Collins P., Williams G.* Drug treatment of obesity: from past failures to future successes? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 51: 13-25.
15. *Fisher B. L., Schauer P.* Medical and surgical options in the treatment of severe obesity. *Am. J. Surg.*, 2002, 184: 9-16.
16. *Mc Elroy S. L., Shapira N. A.* Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity. *Am. J. Psychiatry*, 2003, 160: 255-261.
17. *Orzano A. J.* Diagnosis and treatment of adult obesity: evidence-based review. *J. Am. Board. Fam. Pract.*, 2004, 17(5): 359-369.
18. *Poston W. S. C., Foreyt J. P.* Sibutramin and the management of obesity. *Expert. Opin. Pharmacoter.*, 2004, 5: 633-642.
19. *Ryan D. H.* Clinical use of sibutramin. *Drugs Today*, 2004, 40(1): 41-54.
20. *Waine C.* Obesity and weight management in primary care. Blackwell science LTD, 2002, 434.
21. *Wing R. R., Hill J. O.* Successful weight loss maintenance. *Annu. Rev. Nutr.*, 2001, 21: 323-341.

ՀՏԴ 613:378

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.4-135

Ուսանողների կենսակերպի բնութագիրը

Հ.Վ. Եղիազարյան, Ա.Ա. Պողոսյան, Շ.Ա.Բախշեցյան

*Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարան,
0009, Երևան, Տերյանի փ. 74*

Բանալի բառեր. ապրելակերպ, սննդագիտություն, սննդակարգ, ջրային հավասարակշռություն, վնասակար սովորություններ, ֆիզիկական ակտիվություն

Մարդու ապրելակերպն առանցքային գործոն է՝ նրա առողջությունը որոշելու համար: Անձի առողջության պահպանման խնդիրը պետության ռազմավարության ու մարտավարության արդիական գործառույթն է: Կյանքի ու առողջության պահպանումը մարդու առաջնային անհրաժեշտությունն է և անփոխարինելի պայման է անձի բազմակողմանի զարգացման, առողջ և լիարժեք կենսագործունեության հարցում:

Առողջ ապրելակերպը նախապայման է՝ մարդու կենսագործունեության տարբեր կողմերի զարգացման, նրա ակտիվ երկարակեցության և սոցիալական գործառույթների լիարժեք կատարման, կյանքի աշխատանքային, հասարակական, ընտանեկան-կենցաղային, ժամանցային ոլորտներին ակտիվ մասնակցելու համար: Առողջ կենսակերպի արդիականությունը պայմանավորված է մարդու օրգանիզմի վրա ազդող ծանրաբեռնվածության աճով ու նրա բնույթի փոփոխությամբ, ինչը կապված է հասարակական կյանքի բարդացման, տեխնածին, էկոլոգիական, հոգեբանական, քաղաքական ու ռազմական բնույթի ռիսկերի մեծացման հետ, որոնք բացասաբար են ազդում մարդու առողջական վիճակի վրա:

Հնդկական հին աստղագիտության և արևելյան հոգեբանության խորհրդատու Ռամի Բլեքտը գրում է. «Ապրել ոչ թե ուտելու համար, այլ ուտել՝ ապրելու համար»: Պետք է միշտ հիշել, որ «Մենք այն ենք, ինչ ուտում ենք», և հիվանդությունների 80-90%-ը կախված է սննդակարգից: 21-րդ դարը համարվում է տեղեկատվական դար, բայց մարդկանց մեծ մասը շարունակում է վնասակար սովորություններն ու օգտագործում է մեծ քանակությամբ վտանգավոր սնունդ [5, 7, 18]:

ՄԱԿ-ի տվյալներով տարեկան 36 մլն մարդ մահանում է վնասակար ուտելիքից [5]:

Սնունդն առողջ ապրելակերպի կարևոր ու անփոխարինելի բաղադրիչն է:

Սննդամթերքի օգտագործումն առաջնային անհրաժեշտություն է մարդու լիարժեք կենսագործունեությունն ապահովելու համար: Այսինքն՝ ճիշտ ու գրագետ սնվելն ուղղակիորեն ազդում է մեր կենսակերպի վրա, ինչն էլ կյանքի որակի հիմնական բաղադրիչն է [11]:

Ներկայումս մեր սնունդը կարգավորված չէ: Ժամանակակից մարդը կտրվել է բնությունից և օգտագործում է անորակ՝ առավելապես ոչ բնական, զտված ու վերամշակված սնունդ: Սննդակարգում գերիշխում են շաքարավազը, աղը, ածխաջրերը, ԳՁՕ-ներով հարուստ մթերքները, նիտրատները, պեստիցիդներն ու հորմոնները: Եվ նկատվում է սպիտակուցների, ջրի, վիտամինների, հանքային նյութերի, բույսերի ու մանրաթելերի զգալի պակաս: Նման սննդային անհավասարակշռության արդյունքը բազմաթիվ առողջական խնդիրներն են [10]:

Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարանում (ՀԱԱՀ) 2019-2022թթ. ուսումնական տարիների ընթացքում դասավանդվում է «Սննդագիտություն» առարկան: Սննդագիտության ու առողջագիտության նպատակն է ուսումնասիրել սննդի, սննդամթերքի, սնուցիչների ու սննդաբար տարրերի ազդեցությունն օրգանիզմի վրա:

Հաշվի առնելով ապրելակերպի անմիջական կապը սննդի հետ՝ հատուկ մշակվել է «Կենսակերպի հետազոտման քարտ»:

Մեր հետազոտության նպատակն է ապրելակերպը բնութագրող բաղադրիչների ուսումնասիրումն ուսանողների շրջանում, մասնավորապես սննդային վարքագծի առանձնահատկությունները, սննդի մշակույթի տարրերը, առողջական խնդիրները, վնասակար սովորությունների օգտագործումն ու ֆիզիկական ակտիվության մակարդակը:

Հետազոտությանը մասնակցել են ՀԱԱՀ-ի պարենամթերքի տեխնոլոգիաների ֆակուլտետի՝ 2019-2022թթ. ուսումնական տարվա բակալավրիատի առկա ուսուցման ուսանողները՝ նախքան առարկայի անցնելը և դասընթացների ավարտից հետո: Հարցմանը մասնակցել են ֆակուլտետի 1-ից 3-րդ կուրսերի 309 ուսանողներից 196-ը: Կատարվել է հարցում. հարցաթերթիկների տեսքով ներկայացված «Կենսակերպի հետազոտման քարտ»-ը ներառում է.

ա) անձնագրային տվյալները՝ տարիք, մասնագիտություն, սեռ, կոնտակտային տվյալներ,

բ) ապրելակերպը, մասնավորապես սննդառության ձևերն ու նախասիրությունը ըստ սննդատեսակների՝ մրգեր, բանջարեղեն, կա-

նաչեղեն, սպիտակուցային սննդատեսակներ՝ մսեղեն, ձկնեղեն, կաթ-նամթերք,

զ) ջրային սնուցման տարրերը,

դ) վնասակար սովորությունների (ծխախոտի և ալկոհոլի), քաղցր ու զազավորված ըմպելիքների և արագ սննդի օգտագործման չափը,

ե) ֆիզիկական ակտիվության կիրառման աստիճանն ու կյանքի որակը բնութագրող առողջական խնդիրների սեփական գնահատականը:

Ջուրը կյանքի սկզբնաղբյուրն է, անփոխարինելի է օրգանիզմի համար, մակրոսնուցիչ է և կազմում է առողջ սննդակարգի բաղադրիչ տարրը: Ջուրն օժտված է բազմաթիվ հատկություններով. ապահովում է օրգանիզմի ջրային սնուցումը, կարգավորում է մարմնի ջերմաստիճանը, նպաստում է օրգանիզմում նյութափոխանակության գործընթացի արագացմանը, խթանում է ուղեղի և նյարդային համակարգի աշխատանքը, կարգավորում է մարսողությունն ու դանդաղեցնում է ծերացման գործընթացը: Ջուրը մատակարարում է բջիջներին թթվածին ու սննդանյութեր և ապահովում է լավ ինքնազգացողություն, պաշտպանում է բազմաթիվ հիվանդություններից: Ապացուցված է, որ ջուրը էներգիայի կարևոր աղբյուր է, հետևաբար՝ ջրի պակասը նվազեցնում է մարդու ակտիվությունն ու աշխատունակությունը:

Հարցմանը մասնակցած 196 ուսանողներից ջուր խմում են 59 հոգի (30,1%), չեն խմում 137 հոգի (69,9%), քիչ՝ 123 (89,8%), և 14-ը ընդհանրապես ջուր չեն օգտագործում (10,2%):

Ջրի պահանջը և օգտագործումը խիստ անհատական է: Կան ուսանողներ, որոնք օրական մեկ կամ երկու բաժակի չափով են օգտագործում (89,7%) կամ խմում են նույնիսկ իրենց չափաքանակից ավելի (5,1%), բայց սխալ: Սակայն ջրի անհրաժեշտ օրական քանակն անհատական է՝ կախված մարմնի զանգվածից, ինչպես նաև գոյություն ունեն ջրի ճիշտ օգտագործման կանոններ: Շատերը զազավորված ըմպելիքները, քաղցր հյութերն ու սուրճը դիտարկում են որպես ջուր. մինչդեռ խոսքը մաքուր ջրի մասին է, և նշված ըմպելիքները ջուր չեն համարվում:

Ջրի անբավարարությունը կամ պակաս օգտագործումն օրգանիզմում առաջացնում է ջրազրկում, որը կարող է հանգեցնել մի շարք ախտաբանական վիճակների՝ զարգացման՝ ինքնազգացողության վատթարացում՝ հոգնածություն՝ 87 հոգի (44,4%) և թուլություն՝ 53-ը (27,0%), գլխացավ՝ 80-ը (40,8%), գլխապտույտ՝ 34-ը (17,3%), ալերգիաներ՝ 53 ուսանող (26,5%), ստամոքսի ցավ՝ 41 հոգի (20,9%), աղիների խնդիրներ՝ 52-ը (26,5%): Ուսանողների մեծ մասը նշել են մի քանի առողջական խնդիր համատեղ: Դիմադրողականության անկում

նկատվում է 151-ի մոտ (77,0%), որոնցից գրիպով հիվանդանում են տարեկան 1-2 անգամ՝ 96-ը (63,6%), 3-4 անգամ՝ 30-ը (19,9%) և 4 անգամից ավելի՝ 25-ը (16,5%): Ուսանողների 16,8%-ը (33 հոգի) նշել են նաև այլ գանգատներ՝ մեջքի ցավ, տեսողական խնդիրներ, առիթմիա, զարկերակային ճնշման բարձրացում և տատանումներ, հոդացավեր, ողնաշարի ախտահարումներ և հոգեբանական խնդիրներ:

Այստեղից կարող ենք հետևություն անել, որ ուսանողների վատ ինքնագագացողությունը, առողջական որոշակի խնդիրների առկայությունը մեծ մասով կապված են անբավարար քանակով ջուր օգտագործելու և ընդհանրապես չօգտագործելու հետ:

Արագ սննդի՝ ցածր սննդային արժեքով և բարձր գլիկեմիկ ինդեքսով մթերքների օգտագործումը գերիշխող է:

«Արագ սնունդ» սիրում է 159 հոգի (81,2%), անտարբեր է 23-ը (11,7%), չի սիրում 14-ը (7,1%): «Արագ սնունդ» օգտագործողների 33,3%-ը (53 հոգի) ուտում է գրեթե ամեն օր կամ շաբաթական 3-4 անգամ:

Խմորեղեն ու հացաբուլկեղեն սիրում է 167 հոգի (85,2%), անտարբեր է 22-ը (11,2%) և չի սիրում 7-ը (3,6%): Արագ սննդի և շաքարի ամենօրյա և հաճախակի օգտագործումը կարող է հանգեցնել նյութափոխանակության խանգարումների [7, 11, 14]:

Վնասակար ըմպելիքներից գազավորված հյութեր խմում է 164 հոգի (83,7%), չի խմում 32 հոգի (16,3%): Գազավորված ըմպելիքները, պեպսին, կոկա-կոլան առաջացնում են ջրազրկում և հեռացնում են կալցիումն օրգանիզմից, ինչի հետևանքով և խանգարվում է նյութափոխանակությունը [16]:

Քաղցր հյութերի օգտագործումը կազմում է 81,6% (160 ուսանող), 18,4%-ը չի խմում (32-ը): Շաքար պարունակող բոլոր ըմպելիքներն ունեն նվազագույն սննդային արժեք:

Սուրճի սպառումը նկատվել է ուսանողների 74,5%-ի մոտ (146 հոգի), իսկ 25,5%-ը չի օգտագործում (50 հոգի): Օրական 1-3 բաժակ սուրճ են խմում 97-ը (66,4%), 3-5 բաժակ՝ 39-ը (26,7%) և 5 բաժակից ավելի՝ 10-ը (6,9%): Սուրճի մշտական օգտագործումը հանգեցնում է օրգանիզմի ջրազրկման, իսկ չարաշահումը կարող է տղամարդկանց մոտ առաջացնել անպտղություն [12]: Սուրճը, գազավորված և քաղցր հյութերը, ինչպես նաև արագ սնունդը, չիպսերն ու մայոնեզն ընդգրկված են վնասակար ու վտանգավոր մթերքների առաջին տասնյակում:

Վնասակար սովորություններից հարցաթերթիկում նշված են ծխախոտն ու ակոհոլը:

Այն, որ ծխելը վնասակար է առողջությանը, գիտի յուրաքանչյուրը, և քննարկման ենթակա չէ: Եվ չնայած իմացությանը՝ ծխելու սովորությունը շատերի ապրելակերպն է և չի խանգարում մարդկանց վարել անառողջ կենսակերպ (սկսել կամ շարունակել ծխելը): Վտանգ է սեփական առողջությունն ու վերարտադրողականության հնարավորությունը, կասկածի տակ դնել սերունդների առողջությունը, թե՛ շարունակել անվիճելի վնասակար սովորությունը՝ յուրաքանչյուրի ընտրությունն է:

Ծխախոտ օգտագործում է 116 արական սեռի ուսանողներից 89-ը (76,7%): Ընդ որում օրական 5-10 գլանակ սպառում են 20-ը (22,5%), 1 տուփ՝ 45-ը (50,6%), 2 տուփ՝ 22-ը (24,7%), և 2-ը օգտագործում են օրական 2 տուփից ավելի (2,2%):

Ըստ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) տվյալների՝ ծխելու հետ կապված հիվանդություններից յուրաքանչյուր 8 վայրկյանում մահանում է 1 մարդ, տարեկան՝ 6 միլիոն, որոնցից 600 000-ը չծխողներն են, ովքեր ենթարկվում են ծխախոտի երկրորդային ծխի ազդեցությանը (պասիվ ծխելու գոհերն են), [3]:

Ծխախոտի դեմ պայքարը համաշխարհային հիմնախնդիր է: 20-րդ դարում ծխախոտը դարձել է 100 մլն մարդու մահվան պատճառ, իսկ յուրաքանչյուր ծխած ծխախոտը միջինում կրճատում է կյանքը 11 րոպեով [18]: Ծխախոտի օգտագործումը հանգեցնում է սիրտ-անոթային, շնչառական և մարսողական համակարգերի հիվանդությունների առաջացման: Ծխախոտի օգտագործումն ամենավտանգավոր գործոններից է առողջության դեմ, և եթե ծխելու ներկայիս տեմպերը շարունակվեն և պահպանվեն, ապա 21-րդ դարում ծխախոտը կսպանի մոտ 1 միլիարդ մարդու [15]:

Ալկոհոլային խմիչքների չարաշահումը զանազան հիվանդությունների, հասարակության սոցիալական և տնտեսական խնդիրների պատճառ է: Աշխարհում վաղաժամ մահվան և հաշմանդամության ռիսկային գործոնների շարքում ալկոհոլի վնասակար սպառումը հինգերորդն է [4]: Ալկոհոլն ունի քաղցկեղածին ազդեցություն և ներագրում է սիրտ-անոթային, մարսողական, նյարդային, էնդոկրին ու սեռական համակարգերի վրա [13]:

Չարցմանը մասնակցած 196 ուսանողներից ալկոհոլ օգտագործում է 151 հոգի (77,0%), որոնցից 31-ը՝ հաճախակի (20,5%), իսկ 79,5%-ը՝ հազվադեպ կամ առիթից առիթ:

Չարցաթերթիկ լրացրածներից (հարցվողներից) 107-ը կիրառում է ֆիզիկական ակտիվություն (54,6%), որոնցից 48-ը քայլում է (24,5%): Ֆիզիկական պասիվությունը գրանցվել է ուսանողների 45,5%-ի մոտ: Սպորտով զբաղվում են ամեն օր կամ շաբաթական 2-3 անգամ ըն-

դամենը 44 հոգի (22,4%), մինչդեռ ֆիզիկական ակտիվությունը լիարժեք սննդի հետ համատեղ առողջ ապրելակերպի բաղադրիչը և անհրաժեշտ մասն է [2, 8, 9]:

Ըստ ԱՀԿ-ի՝ ֆիզիկական ակտիվությունն ունի շատ կարևոր առողջապահական նշանակություն [6]:

Մարդու օրակարգում կանոնավոր ֆիզիկական ակտիվության կիրառումը տարբեր ձևերով նպաստում է առողջական վիճակի բարելավմանը [1, 17].

- ապահովում է լավ ինքնազգացողություն, բարձրացնում է աշխատունակությունը,
- ամրացնում է մկանները, հոդերն ու ոսկրերը,
- բարենպաստ է անդրադառնում մարսողական, սիրտ-անոթային և նյարդային համակարգերի վրա,
- նպաստում է հոգեբանական և հուզական վիճակների բարեփոխմանը,
- կանխում է վաղաժամ ծերացումը:

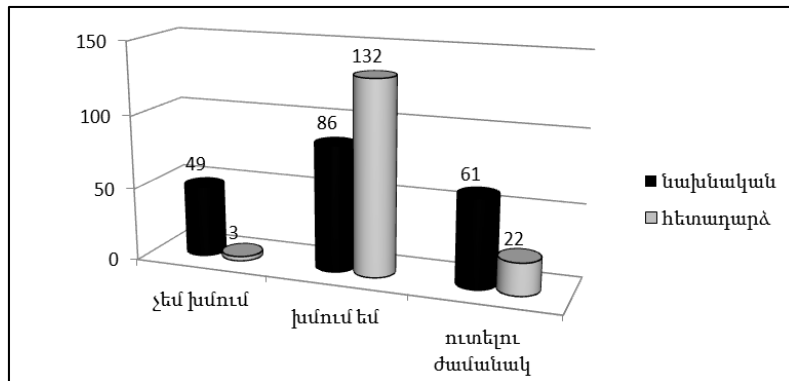
Ամփոփելով վերը նշված տվյալներն ու ստացված արդյունքները՝ կարող ենք եզրակացնել, որ ուսանողների մեծ մասը հակված է վտանգավոր մթերքներ, ըմպելիքներ օգտագործելուն և ունի վնասակար սովորություններ, վարում է անառողջ ապրելակերպ, ինչի մասին վկայում է բազմաթիվ առողջական խնդիրների առկայությունը:

Կենսակերպի հետազոտությունները կատարվել են սկզբնական (դասընթացից առաջ) և հետադարձ (դասընթացի ավարտից հետո) դիտարկումներով՝ «Մենդազիտություն» առարկայի դասավանդման արդյունավետության և ուսանողների ապրելակերպի մեջ կատարված փոփոխություններն արձանագրելու նպատակով:

Կենսակերպի բարեփոխումներն ուսումնասիրվել են ՊՄՏ ֆակուլտետի 2-րդ և 3-րդ կուրսի բակալավրիատի ուսանողների շրջանում՝ 135 հոգի:

Ջրային սնուցման բարելավման արդյունքները ներկայացված են թիվ 1 նկարում:

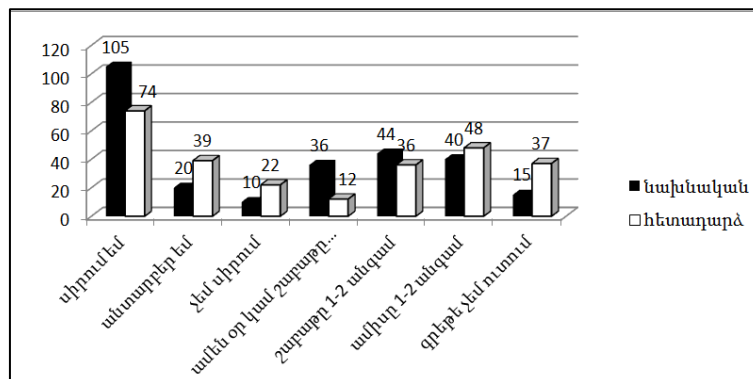
Ջուր չխմող 49 ուսանողից սովորել և սկսել են ջուր օգտագործել 46-ը (93,8%): Մնվելու ընթացքում ջուր խմողների քանակը պակասել է 2,8 անգամ: Ջուր խմողների շրջանում կարգավորել են ջրի ընդունման ժամերը և հնարավորինս փորձում են պահպանել ջրի օգտագործման ճիշտ կանոնները 132-ը (97,8%): Ջրային հավասարակշռությունն օր-



Նկար 1. Ջրային սնուցման համեմատական արդյունքները

զանիզմում և անհատական չափաքանակին համապատասխան ջրի օգտագործումը հաջողվել է քչերին՝ 9,6% (13 հոգի)։

Ուսանողների կողմից սննդակարգում կատարված փոփոխությունները ողջունելի են և արժանի են բարձր գնահատման մասնավորապես արագ սննդի և քաղցր մթերքների (խմորեղենի և թխվածքաբլիթների) օգտագործման հարցում։



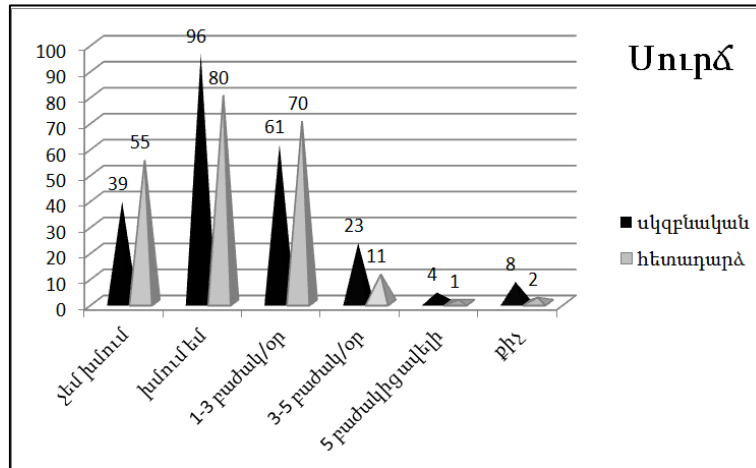
Նկար 2. Արագ սննդի օգտագործման համեմատական բնութագիրը

Ինչպես երևում է թիվ 2 նկարից, արագ սնունդ սիրողների տեսակարար կշիռը կրճատվել է 23%-ով, անտարբեր են՝ պակասել է 1,9 և չեն սիրում՝ 2,2 անգամ։ Ուշագրավ է, որ ամեն օր կամ շաբաթական 3-4 անգամ և հազվադեպ արագ սնունդ սպառողների քանակը նվազել է 3,0 և 2,5 անգամ՝ համապատասխանաբար։

Խմորեղենի և հացաբուլկեղենի օգտագործումը պակասեցրել են, կրճատել են ամենօրյա սննդակարգում և գրեթե չեն օգտագործում 16, 27 և 14 հոգի՝ համապատասխանաբար։

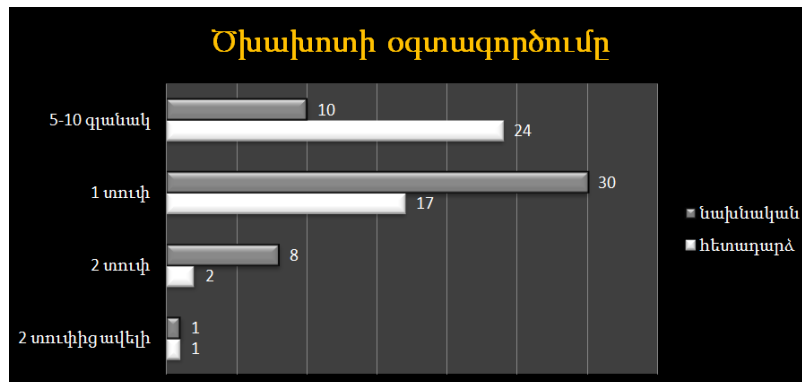
Գազավորված ըմպելիքների և քաղցր հյութերի օգտագործման հարցում գրանցվել է գերազանց արդյունք։ Վնասակար ըմպելիքներ

սպառողների տեսակարար կշիռը կրճատվել է 1,5 անգամ, իսկ ամեն օր օգտագործողներինը՝ 6,5 անգամ: Վնասակար ըմպելիքներ չօգտագործող ուսանողների քանակն ավելացել է 2,3 անգամ:



Նկար 3. Սուրճի սպառման համեմատական արդյունքները

Թիվ 3 նկարից երևում է, որ սուրճ չօգտագործողների քանակն ավելացել է 1,4 անգամ, իսկ 3-ից - 5 և 5 բաժակից ավելի սուրճ խմողների քանակը պակասել է 2,1 և 4 անգամ՝ համապատասխանաբար (նկ. 3):



Նկար 4. Ծխողների համեմատական բնութագիրը

Ողջունելի է նաև ծխախոտի օգտագործումը բնութագրող տվյալների վերջնարդյունքը:

Օրական 2 տուփ ծխողների տեսակարար կշիռը կրճատվել է 4 անգամ, 1 տուփ ծխողներինը՝ 1,8 անգամ, իսկ 5-10 գլանակ ծխողներինն ավելացել է 2,4 անգամ: Օրական 2 տուփից ավելի ծխող 1 ուսանողի տվյալները մնացել են անփոփոխ: 5 հոգի հրաժարվել է ծխա-

խոտից, անցել է չծխողների շարքերը և սկսել է վարել առողջ ապրելակերպ, ինչը չափազանց գովելի է (նկ. 4):

Վնասակար սովորություններից հրաժարվելն առողջ կենսակերպի կարևորագույն մասն է: Ծխախոտի դեմ պայքարի նպատակն է ներկա և ապագա սերունդներին պաշտպանել մարդկանց առողջության համար ծխախոտի օգտագործման և ծխախոտի ծխի ազդեցության քայքայիչ հետևանքներից:

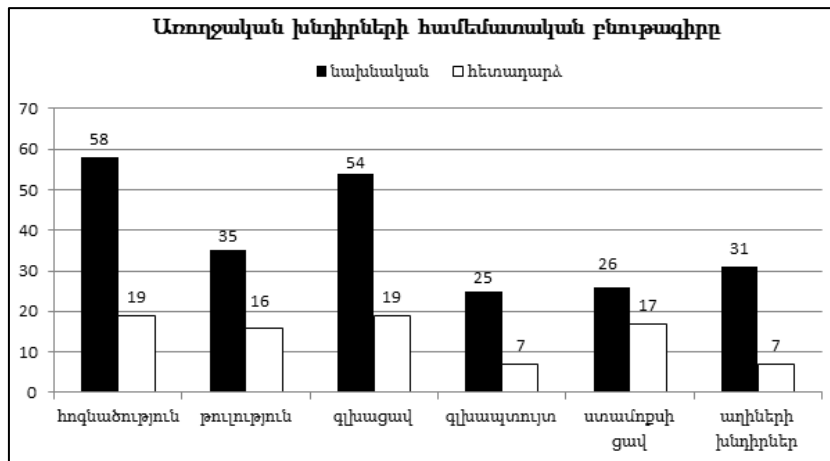
Ալկոհոլի օգտագործման հարցում էական փոփոխություններ չեն գրանցվել (չօգտագործողների քանակն ավելացել է 1,3 անգամ):

Ֆիզիկական ակտիվության համեմատական արդյունքներն առավել հետաքրքիր են:

Ֆիզիկական ակտիվությունն առողջ կենսակերպի ձևավորման կարևոր նշանակություն ունեցող մի մասն է, որի իրականացումը և կայուն պահպանումը պայմանավորված են մի շարք անհատական, սոցիալ-հոգեբանական և իրավիճակային գործոններով:

Տվյալների քննարկման արդյունքում պարզ է դառնում, որ ուսանողների 14,8%-ը սկսել է զբաղվել սպորտով, և 2,2 անգամ ավելացել է քայլողների թիվը: Ֆիզիկական ակտիվության կիրառումն առողջ ապրելակերպի բաղադրիչն է: Չափավոր կամ բարձր ինտենսիվության ֆիզիկական ակտիվությունն օգտակար է առողջության համար:

Առողջական խնդիրների բարելավման արդյունքներն ակնհայտ են և ներկայացված են թիվ 5 նկարում:



Նկար 5. Առողջական խնդիրների համեմատական բնութագիրը

Ինչպես տեսնում ենք թիվ 5 նկարում, ախտանիշները բնութագրող գրեթե բոլոր ցուցանիշները նվազել են 2,2-ից 3,6 անգամ (աղիների խնդիր ունեցողներինը՝ 4,4 անգամ):

Առողջական վիճակի բարելավումը կարևոր գործոն է կյանքի որակի բարձրացման և կենսակերպի բարեփոխման գործում և նպաստում է ուսանողների առաջադիմության, աշխատունակության և ուսուցման որակի բարձրացմանը, ինչպես նաև ուսումնական գործընթացին ակտիվ մասնակցության դրսևորմանը:

Առողջ ապրելակերպի հիմունքների տիրապետումը, սննդի մշակույթի կանոնների օգտագործումը, ջրային սնուցման բնույթի ձևափոխումը, սննդային վարքագծի բարելավումը, ինչպես նաև դասընթացից ձեռք բերված տեսագործնական գիտելիքների և հմտությունների կիրառումը սեփական օրինակի ցուցադրումով կարևոր նշանակություն ունեն կենսակերպի գնահատման, արժևորման ու առողջության պահպանման գործընթացում և նպաստում են ուսանողության կյանքի որակի բարեփոխմանը:

Ուսանողների կողմից կենսակերպի բարելավումը, սննդի մշակույթի տարրերի ուսուցանումն ու գրագետ կիրառումը, վտանգավոր մթերքների տարբերակումը, վնասակար սովորությունների գիտակցված մերժումը և ֆիզիկական ակտիվության աստիճանի բարձրացումը հիմնավորում են «Սննդագիտություն» առարկայի դասավանդման անհրաժեշտությունն ու արդյունավետությունը:

Ընդունված է 03.06.22

Характеристика образа жизни студентов

А.В.Егiazарян, А.А.Погосян, Ш.А.Бахшецян

Здоровый образ жизни является ключевым фактором в вопросе обеспечения полноценной жизнедеятельности.

Целью нашего исследования является изучение компонентов, характеризующих образ жизни студентов. В исследовании приняли участие студенты бакалавриата факультета технологий продовольствия НАУА за 2019-2022 уч. годы.

Для изучения образа жизни студентов была разработана «Карта обследования образа жизни». Из 309 студентов факультета в анкетировании приняли участие 196 с 1-го по 3-й курсы. В результате обработки данных установлено, что 69,9% учащихся не употребляют воду, пьют очень мало 89,8%. Фаст-фуд употребляют 81,2% студентов, выпечку – 85,2%, потребление вредных напитков – 83,7%. Процент курящих студентов мужского пола составляет 76,7. Алкоголь употребляют 77,0%, из них часто – 20,5%, а кофе – 74,5% студентов. Физически малоактивны 45,5% респондентов.

По итогам раздела анкеты «Самооценка проблем со здоровьем» выявлено, что у большинства студентов отмечаются: утомляемость, слабость, головная боль и головокружение, проблемы пищеварительной системы, аллергия и снижение иммунитета.

Исследования образа жизни были проведены до занятий и после курса обучения с целью подтверждения эффективности обучения нутрициологии.

Улучшение образа жизни изучалось среди 135 студентов второго и третьего курсов. Произведенные студентами изменения в питании приветствуются и высоко ценятся, в частности потребление фаст-фуда, сладостей, вредных напитков, кофе, табака, алкоголя сократилось с 1,3 до 6,5 раза.

Овладение основами здорового образа жизни, применение правил культуры питания, изменение характера водного питания, улучшение пищевого поведения, а также применение практических знаний и навыков будут способствовать улучшению качества жизни студенчества.

Characteristics of the Students' Lifestyle

H. V. Yeghiazaryan, A. A. Poghosyan, Sh. A. Bakhshetsyan

A healthy lifestyle is a key factor of full life activity.

The aim of our research is to study the components that characterize lifestyle among students. The research was attended by 2019-2022 current year undergraduate students of ANAU Faculty of Food Technologies.

A "Lifestyle Survey Card" has been developed to study lifestyle. Out of 309 students of the faculty from the 1st to the 3rd year, 196 students took part in the survey. As a result of data processing, it was found that 69,9% of students don't drink water 89,8% of which drink less. Fast food is consumed by 81,2% of students, bakery by 85,2%. The consumption of harmful beverages is for carbonated – 83,7%. The percentage of male students who smoke is 76,7%. Alcohol is consumed by 77,0%, of which 20,5% use it frequently and coffee by 74,5% of students. 45,5% of respondents were physically inactive.

The summary of the "Self-assessment of health problems" section of the questionnaire revealed that the most students have: fatigue, weakness, headache and dizziness, problems of the digestive system, allergies and decreased immunity.

Lifestyle surveys were conducted before and after the course to confirm the effectiveness of teaching Nutritiology. Lifestyle improvements were studied among 135 second- and third-year undergraduate students.

Changes in students' diets are welcome and highly appreciated, particularly changes of fast food, sweets, harmful beverages, coffee, tobacco, and alcohol consumption (reduced from 1,3 to 6,5 times).

Mastering the basics of a healthy lifestyle, applying the rules of food culture, changing the nature of water nutrition, improving eating behaviors, as well as applying the practical knowledge and skills will ensure the improvement of students' life quality.

Գրականություն

1. *Аброськина О. В., Силина Е.В., Орлова А.С.* Приверженность к здоровому образу жизни среди интернов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов. *Ж. Медицинское образование и вузовская наука.* 2017, вып. 2, 10, с. 63-67.
2. *Александр Дж., Райхлен Д.* Зачем мозгу физические упражнения? В мире науки, 2018, 3, с. 4-11.
3. Всемирная Организация Здравоохранения и Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака. *Выбирай здоровье, а не табак,* 2019.

4. Всемирная Организация Здравоохранения. Здоровое питание. Информ.бюл. №349. Основные сведения об употреблении алкоголя. ВОЗ (январь 2015). Дата обращения: 11 октября 2015.
5. Всемирная Организация Здравоохранения. Здоровое питание. Информ.бюл. №394. Сентябрь 2015 г.
6. ВОЗ. Физическая активность и взрослые люди. WHO. Дата обращения: 4 августа 2019.
7. Максимов С.А., Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Эмпирические модели питания и их влияние на состояние здоровья в эпидемиологических исследованиях. Вопросы питания, 2020, т. 89, 1, с. 6-18.
8. Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков. Метод.реком. М., ФГБУ "НМИЦ эндокринологии", 2017.
9. Понцер Г. Эволюция и тренировки. В мире науки, 2019, 3, с. 5-13.
10. Семенова В. Н., Рябухин В. Г., Галузо Н. А. и др. Питание как фактор сохранения и укрепления здоровья: Учебное пособие. Новосибирск, 2010.
11. Betancourt-Nunez A., Marquez-Sandoval F., Gonzalez-Zapata L. I. et al. Unhealthy dietary patterns among healthcare professionals and students in Mexico. BMC Public Health, 2018, vol. 18, N 1. p. 1246.
12. Elena Ricci, Paola Viganò, Sonia Cipriani, Edgardo Somigliana, Francesca Chiaffarino. Coffee and caffeine intake and male infertility: a systematic review. Nutrition Journal, 2017, T. 16, N 1, pp. 6-24.
13. Jennie Connor. Alcohol consumption as a cause of cancer. Addiction, 2016-07-21, T. 112, вып. 2. С. 222—228.
14. Papier K., Jordan S., D'Este C., Banwell C., Yiengprugsawan V., Seubsman S. A. et al. Social demography of transitional dietary patterns in Thailand: prospective evidence from the Thai Cohort Study. Nutrients, 2017, vol. 9, N 11, p. E1173.
15. Prabhat Jha, Chinthanie Ramasundarahettige, Victoria Landsman, Brian Rostron, Michael Thun. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. New England Journal of Medicine. 2013-01-24, T. 368, вып. 4. pp. 341—350.
16. Siener R., Seidler A., Voss S., Hesse A. The oxalate content of fruit and vegetable juices, nectars and drinks. J. Food Comp. Anal., 2016, v. 45, pp. 108-112.
17. World Health Organization, Physical activity. Fact sheets. 23 February, 2018/) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity> (Վերջին այցի ժամկետ՝ 05.04.2018).
18. World Health Organization. Tobacco. Fact sheets. 26 July, 2019 <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/tobacco> (Վերջին այցի ժամկետ՝ 10.10.2019).

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

<i>Պարմավիի Անժելա, Վարդանյան Աննա, Չոփիկյան Արմինե</i> Քունք-ստործնոտային հոդի հիվանդությունների և բրուքսիզմի տարածվածությունը COVID-19 համաճարակի ժամանակ: Խաչաձև հարցում Միգրանում	3
<i>Առուստամյան Մ. Կ.</i> Գլխորխաստումա: Էթիոլոգիան, դասակարգումը, կլինիկական պատկերը, ախտորոշումը, պրոգնոստիկ գործոնները, բուժումը	13
<i>Վարդանյան Ք. Կ., Մուրադյան Ա. Ա.</i> Երևանի կանաչ ենթակառուցվածքների ստեղծման պատմությունը և ժամանակակից խնդիրները	27
Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն	
<i>Յականյան Ա. Վ., Խաչատրյան Տ. Ս., Մարգարյան Ա. Վ., Մելիք-Անդրեասյան Գ. Գ., Քեշիշյան Ա. Շ., Նիկոլյան Ս. Ա., Անդրեասյան Ն. Ա., Մարտիրոսյան Ս. Տ.</i> Աշխատանքային անձնակազմի հումորալ իմունիտետի գնահատումը SARS CoV-2 վիրուսի նկատմամբ	39
<i>Խաչվանքյան Դ. Կ., Մելիքսեթյան Ա. Ա., Ղազարյան Ա. Լ.,</i> <u><i>Հարությունյան-Գոգակ Բ. Ա.</i></u> Նեյրոններ շարժման դետեկտորներ կատվի գլխի կեղևի 21բ էքստրաստրիար դաշտում	48
<i>Թադևոսյան Լ. Շ.</i> Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում սինեստրոլի պաշտպանիչ ազդեցությամբ գլխուղեղի կարի մեծ կորիզում ակտիվության սինապսիսային դրսևորումներ պերիակվելոկտալ գորշ նյութի ակտիվացման ժամանակ	60
<i>Կարապետյան Ա. Գ., Սանտինի Կ., Պելլեի Մ., Գրիգորյան Վ. Ս., Դավլաթյան Ա. Ս., Պետրոսյան Շ. Հ.</i> Bis[bis(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)acetato] copper(II) Cu[HC(COO) (pz ^{Me2}) ₂] ₂ և Cu(II) ₂ (3,5-DIPS) ₄ (H ₂ O) ₃ Cu - պարունակող համալիրների թունաբանության համեմատական վերլուծություն	71
<i>Պարոնյան Ջ. Խ., Առաքելյան Լ. Ն., Գրիգորյան Լ. Ս., Խաչատրյան Հ. Ս., Ստեփանյան Հ. Ա.</i> Ամինաթթվային կոմպլեքսի ազդեցությունը առողջ և փորձարարական շաքարախտով հիվանդ առնետների արյան ֆիբրինոլիտիկ պոտենցիալի վրա	78
<i>Պալոգյան Գ. Հ.</i> Վարակի կանխարգելման և հսկողության ծրագրերի գնահատումը Հայաստանի ստացիոնարներում 2019 թ.-ին միջազգային IPCAF գործիքով	86
<i>Մարգարյան Լ. Ա.</i> Հայաստանի Հանրապետությունում մարդկանց և կենդանիների շրջանում բրուքսիզմի առաջնակի արձանագրված դեպքերի համեմատական բնութագիրը 2016-2019 թթ. ժամանակահատվածում	94

Կլինիկական բժշկություն

<i>Բարսեղյան Հ. Ա., Ոսկանյան Ա. Ա., Հարությունյան Հ. Վ., Կուրդիյան Ռ. Մ., Վարժապետյան Ա. Մ.</i>	
Լյարդի մասնահատումների բարդությունները և նրանց կանխարգելումը ..	104
<i>Մելքոնյան Ն. Մ., Հովհաննիսյան Հ. Մ., Բադալյան Ա. Ռ.</i>	
Հայաստանում հղիների HBsAg-ի շճաբանական թեստավորման ազդեցությունը նորածինների հեպատիտ Բ-ի պատվաստումների բարելավման համար	114
<i>Պետրոսյան Ա. Հ., Ջնդրյան Ջ. Տ.</i>	
Առողջ ապրելակերպի և ճիշտ սննդակարգի դերը ճարպակալման բուժման հարցում	123
<i>Եղիազարյան Հ. Վ., Պողոսյան Ա. Ա., Բախչեցյան Շ. Ա.</i>	
Ուսանողների կենսակերպի բնութագիրը	135

СОДЕРЖАНИЕ**Обзоры**

<i>Փարմաիսի Անջելա, Վարդանյան Աննա, Չոփյան Արմինե</i>	
Распространенность дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и бруксизма во время пандемии COVID-19. Опрос в Мизораме	3
<i>Արուստամյան Մ. Կ.</i>	
Глиобластома. Этиология, классификация, клиническая картина, диагностика, прогностические факторы, лечение	13
<i>Վարդանյան Կ. Կ., Մուրադյան Ա. Ա.</i>	
История создания и современная проблематика зеленой инфраструктуры Еревана	27

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Շահանյան Ա. Վ., Խաչատրյան Դ. Ս., Մարգարյան Ա. Վ., Մելիկ-Անդրեասյան Գ. Գ., Կեփիսյան Ա. Ս., Նիկոլյան Ս. Ա., Անդրեասյան Ն. Ա., Մարտիրոսյան Ս. Դ.</i>	
Оценка гуморального иммунитета к вирусу SARS CoV-2 среди сотрудников трудового коллектива	39
<i>Խաչվանյան Դ. Կ., Մելիկսեթյան Ա. Ա., Կազարյան Ա. Լ., Արությունյան-Կոզակ Բ. Ա.</i>	
Нейроны – детекторы движения в экстрастриарной области 21б коры головного мозга кошки	48
<i>Թադևոսյան Լ. Զ.</i>	
Синаптические проявления активности в большом ядре шва мозга при активации околоводопроводного серого вещества мозга на модели болезни Паркинсона в условиях протекции синэстроном	60
<i>Կարապետյան Ա. Գ., Տանտինի Կ., Սելլեյ Մ., Գրիգորյան Վ. Ս., Դալլակյան Ա. Մ., Սեմսոնյան Զ. Գ.</i>	
Сравнительный анализ токсичности Bis[bis(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)acetato]copper(II) Cu[HC(COO) (pz ^{Me2}) ₂] ₂ и Cu(II) ₂ (3,5-DIPS) ₄ (H ₂ O) ₃ Cu-содержащих комплексов	71
<i>Փարոնյան Յ. Խ., Արաքելյան Լ. Ն., Գրիգորյան Լ. Ս., Խաչատրյան Բ. Ս., Տեփանյան Ա. Ա.</i>	
Влияние аминокислотного комплекса на фибринолитический потенциал крови здоровых и с экспериментальным диабетом крыс	78

<i>Палоян Г.О.</i> Оценка программ профилактики инфекций и инфекционного контроля в стационарах Армении в 2019 году с помощью международного инструмента IPCAF	86
<i>Саргсян Л.А.</i> Сравнительная характеристика первичных случаев бруцеллеза среди людей и животных в Республике Армения в 2016-2019 гг.	94
Клиническая медицина	
<i>Барсегян А. А., Восканян А. А., Арутюнян Г. В., Кургиян Р. М., Варжапетян А. М.</i> Профилактика осложнений после резекции печени	104
<i>Мелконян Н.С., Оганесян А.С., Бадалян А.Р.</i> Влияние серологического тестирования беременных на HBsAg для улучшения вакцинации новорожденных против гепатита В в Армении	114
<i>Петросян А.Г., Джандоян З.Т.</i> Роль здорового образа жизни и правильного питания в лечении ожирения	123
<i>Егизарян А.В., Погосян А.А., Бахшеян Ш.А.</i> Характеристика образа жизни студентов	135

CONTENTS

Reviews

<i>Parmawii Angela, Vardanyan Anna, Chopikyan Armine</i> The Prevalence of Temporomandibular Disorder and Bruxism During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Survey in Mizoram	3
<i>Arustamyan M. K.</i> Glioblastoma. Etiology, Classification, Clinical Findings, Diagnostics, Prognostic Factors, Treatment	13
<i>Vardanyan K. K., Muradyan A. A.</i> History of the Creation of Yerevan's Green Infrastructure and Its Current Problems .	27

Experimental and Preventive Medicine

<i>Tsakanyan A. V., Khachatryan T. S., Margaryan A. V., Melik-Andreasyan G. G., Keshishyan A. Sh., Nikolyan S. A., Andreasyan N. A., Martirosyan S. T.</i> Assessment of Humoral Immune Response to SARS CoV-2 Virus among Work Staff	39
<i>Khachvankian D. K., Meliksetian A. A., Ghazarian A. L., Harutiunian-Kozak B.A.</i> Motion Detector Neurons in Extrastriate Area 21b of the Cat Cortex	48
<i>Tadevosyan L. J.</i> Synaptic Poststimulus Manifestations of Activity in Antinociceptive Raphe Magnus Nucleus of the Brain under Activation of Periaqueductal Gray Matter on the Model of Parkinson's Disease in Condition of Protection by Synoestrole	60
<i>Karapetyan A. G., Santini C., Pellei M., Grigoryan V. S., Dallakyan A. M., Petrosyan J. H.</i> Comparative Toxicity Analysis of Bis[bis(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl)Acetato]Copper(II) Cu [HC(COO)(pz ^{Me2}) ₂] ₂ and Cu(II) ₂ (3,5-DIPS) ₄ (H ₂ O) ₃ of Cu-Containing Complexes	71

<i>Paronyan Z. Kh., Araqelyan L. N., Grigoryan L. S., Khachatryan H. S., Stepanyan H. A.</i>	
Effect of the Amino Acid Complex on the Fibrinolytic Potential of Blood in Healthy and Experimental Diabetic Rats	78
<i>Palozyan G. H.</i>	
Evaluation of Infection Prevention and Infection Control Programs in Armenian Hospitals in 2019 with the Help of the International IPCAF Tool	86
<i>Sargsyan L. A.</i>	
Comparative Characteristics of the First Registered Cases of Brucellosis in Humans and Animals Between 2016 and 2019	94
Clinical Medicine	
<i>Barseghyan H. A., Voskanyan A. A., Harutyunyan H. V., Kurghinyan R. M., Varzhapetyan A. M.</i>	
Prevention of Postoperative Complications After Liver Resection	104
<i>Melkonyan N. S., Hovhannisyan H. S., Badalyan A. R.</i>	
Impact of HBsAg Serological Testing in Pregnant Women for Improvement of Hepatitis B Vaccinations in Newborns in Armenia	114
<i>Petrosyan A. H., Jndoyan Z. T.</i>	
The Role of Healthy Lifestyle and Correct Diets in Treatment of Obesity	123
<i>Yeghiazaryan H. V., Poghosyan A. A., Bakhshetsyan Sh.A.</i>	
Characteristics of the Students' Lifestyle	135

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

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

Հոդվածների ձևավորումը

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

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

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

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

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

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

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

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

Профиль журнала

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

Оформление статей

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

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

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

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

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

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

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

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

Profile of the journal

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

Design of the articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редактирование и корректирование

И.Г. Апкарян, Ш.С. Геворгян

Компьютерная верстка В.Х. Папян

Изд. заказ N 1205

Сдано в производство 30.11.2022г.

Формат 70x100¹/₁₆. 9.5 печ. лист

Тираж 150

Цена договорная

0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24/4. Тел.: 560831,

E-mail: veraparyanxoreni@mail.ru, www.flib.sci.am, <https://medical.sci.am/>:

Типография НАН РА