

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN
2024

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. LXIV, № 2



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿԶՈՒԹՅՈՒՆ
ЕРЕВАН•ԵՐԵՎԱՆ•YEREVAN
2024

Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием “Экспериментальная и клиническая медицина”.

Периодичность издания 4 номера в год

Գլխավոր խմբագիր՝ Ս.Կ. Շուքրյան
Գլխավոր խմբագրի տեղակալ՝ Գ.Ն. Թամամյան
Պատասխանատու քարտուղար՝ Ի.Գ. Ապկարյան

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Աբրահամյան, Կ.Գ. Ադամյան,
Ս.Բ. Աղաջանով, Հ.Մ. Գալստյան, Ե. Գարաբեդյան (Ֆրանսիա), Ա.Մ. Գրժիբովսկի
(ՌԴ/Ղազախստան), Ա. Դարզի (Մեծ Բրիտանիա), Գ.Ն. Թամամյան,
Վ.Պ. Հակոբյան, Հ.Մ. Ղազարյան (Նորվեգիա), Լ.Մ. Մկրտչյան, Ա.Ա. Մուրադյան,
Մ.Զ. Նարիմանյան, Զ.Ա. Տեր-Ավետիքյան

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

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

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян,
В.П. Акопян, 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, Г.Н.Тамамян, З.А. Тер-Аветикян

Редакционный совет: В.П. Айвазян, Ш.А. Варданын,
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. N. Tamamyan
Secretary-in-Chief I.G.Apkaryan

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. Agajanov,
A.Darzi (Great Britain), H.M. Galstyan, E.Garabedian (France), A.M.Grjibovski
(Russia/Kazakhstan), V.P. Hakopian, A.M.Kazaryan (Norway), L.M. Mkrtchian, A.A. Muradyan,
M.Z. Narimanyan, 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
2024г.

Artificial Intelligence and Hearing Disorders

**M. A. Shukuryan¹, H. M. A. Diab², L. A. Shukuryan⁴,
S.V. Levin³, A. K. Shukuryan¹**

¹ENT Department, Yerevan State Medical University,
Koryun str.2, 0025, Yerevan, Armenia

²Ear diseases and Skull Base Surgery Department, Russian Federal Research Clinical
Centre of Otorhinolaryngology,

Volokolamskoe shosse 30, b.2, 123182, Moscow, Russia

³St.Peterburg ENT and Speech Research Institute,
Bronnitskaja str.9, 190013, St.-Petersburg, Russia

⁴KIND-Art, Sajat-Nova str.15, ap.64, 0001, Yerevan, Armenia

Keywords: artificial intelligence, hearing disorders, hearing aids, auditory system, cochlear implantation

Currently, artificial intelligence (AI) is actually classified as various software systems and the methods and algorithms used in them, the main feature of which is the ability to solve intellectual problems tasks the way a person thinking about their solution would do it.

Among the many important applications of the technology landscapes of the AI, it is necessary to highlight neural networks, machine and deep learning, which are most often used in medical practice (Fig.1).

AI has the potential to significantly improve the listening experience for individuals with hearing loss [4, 22, 28, 31, 36].

The global digital transformation enables computational audiology for advanced clinical applications that can reduce the global burden of hearing loss. It's important to describe the emerging hearing-related artificial intelligence applications and argue for their potential to improve access, precision, and efficiency of hearing health care services [1, 6, 13,16,18, 24].

More than 5 percent (466 million) of the world's population is affected by hearing loss (432 million adults, 34 million children). It is predicted that over 900 million people, or one out of ten, will experience hearing loss by 2050 [3,7,14,15, 25, 30].

According to WHO, by 2030 the number of patients with deafness will exceed more than the 40%.

Up to 70% of all violations of the hearing disorders are due to the sensorineural hearing loss.

Out of 1000 newborns, 1 child is born with complete deafness [2, 12, 20, 24, 31].

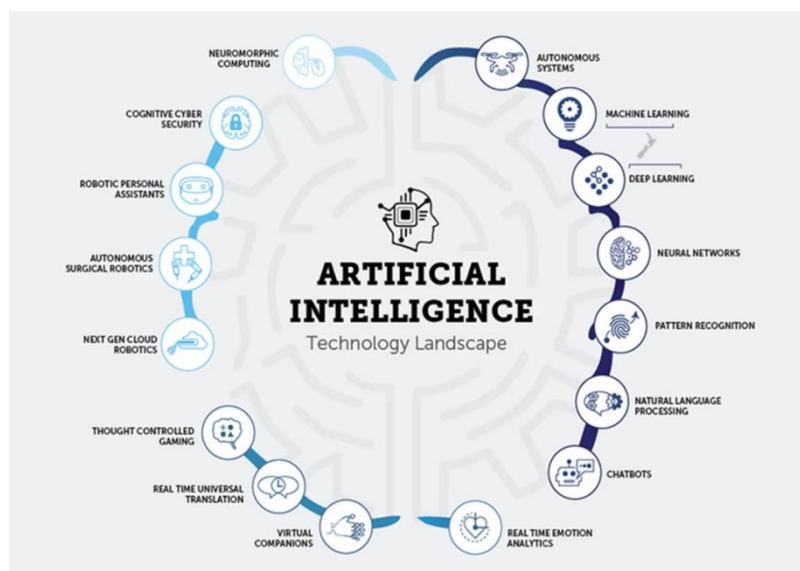


Fig.1. Technology Landscape

The late recognition of hearing disorders identification might delay the development of speech, language, cognitive functions of the child.

Such procedures include five steps followed by an order, which include a collection of patient case history, otoscopy, audiometric hearing tests, tympanometry and acoustic reflex [8, 23, 29, 33, 35].

Hearing loss is among the most prominent diseases harming children as well as younger and older adults, and can contribute to impairment if they are not properly diagnosed earlier [5, 9, 11, 19, 26, 32, 36].

An otorhinolaryngologist categorizes the symptoms of a patient according to his/her expertise and after the specific evaluation of the symptoms of hearing loss (Fig.2).

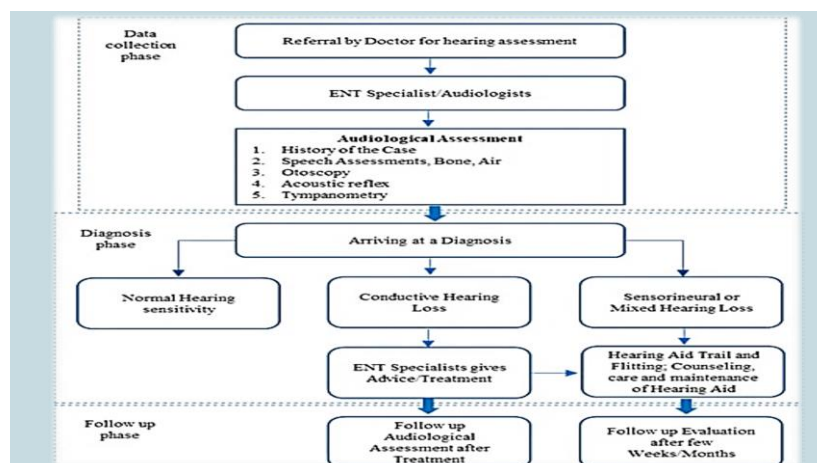


Fig.2. The main steps to diagnose the hearing disorders

The hearing-loss symptoms diagnostic procedures included following steps (Fig.3):

- case history
- air, bone, speech assessment
- tympanometry
- acoustic reflex

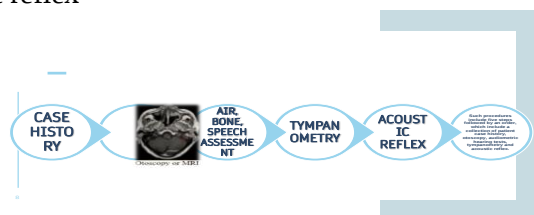


Fig.3. Hearing-loss symptoms diagnostic procedure

Physicians depend on their insight and experience and on a fundamentally indicative or symptomatic approach to decide on the possible ailment of a patient. However, numerous phases of problem identification and longer strategies can prompt a longer time for consulting.

The major processing stages of the auditory system (Fig. 4, 5) are the following- sound that enters the ear canal causes vibrations of the ear drum. These vibrations are transmitted by the ossicle bones in the middle ear to the fluid-filled cochlea in the inner ear. Hair cells in the inner ear amplify and transduce motion of the cochlear fluid into electrical signals that are sent to the brain. Several specialized pathways in the brainstem process these signals, and the resulting information is integrated in the cortex to produce a coherent auditory experience [6, 10, 19, 25, 30, 34].

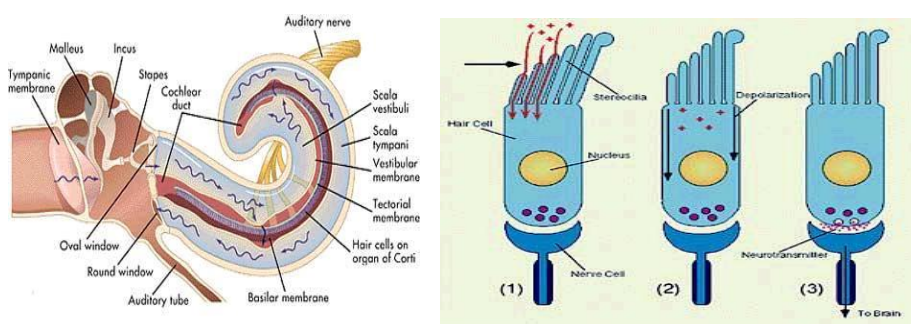


Fig.4. The major processing stages of the auditory system

The auditory system is a marvel of signal processing. Its combination of microsecond temporal precision, sensitivity over more than five orders of sound magnitude and flexibility to support tasks ranging from sound localization to music appreciation is still without parallel in other natural or artificial systems [1, 5, 10, 17, 21, 27, 30].

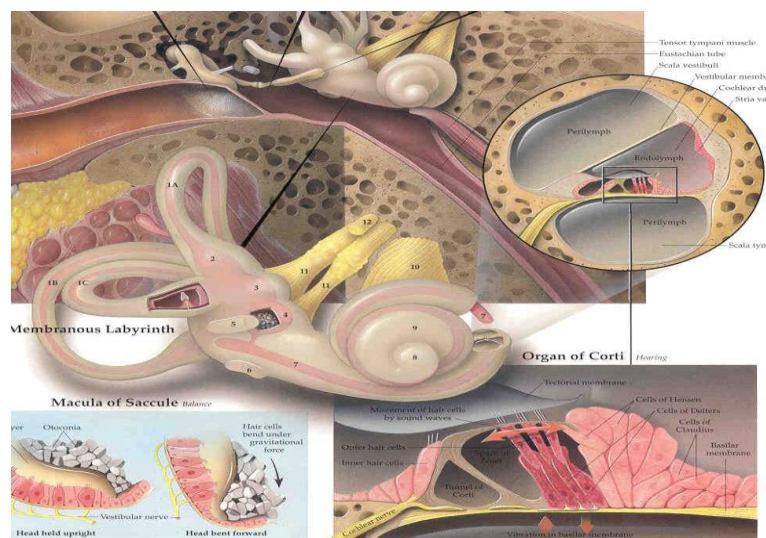


Fig.5. The anatomy of the auditory system indicated its structural complexity

The complexity of the auditory system is reflected in its disorders [1, 2, 6, 11, 17, 26, 31, 35]. The system is susceptible to disruption at any of its stages, resulting in a variety of perceptual impairments such as deafness (a loss of sensitivity to sounds), hyperacusis (an increase in sensitivity that causes sounds to become uncomfortable or painful) or tinnitus (the constant perception of a phantom sound, often a ringing or whistling). To help identify the underlying causes of a perceptual impairment, hearing assessments are designed to provide clinicians with a wide range of data reflecting the status of the different processing stages, including:

- mechanical and acoustic measurements of the ear; electrophysiological and imaging measurements of the ear and brain;
- psychoacoustic and cognitive measurements of perception.

Fortunately, many of the most common services in hearing healthcare can be readily automated or controlled remotely through telemedicine. One current method of them is audiometry [4, 6, 8, 19, 27, 29, 32].

Auditory function studies are carried out using two groups of methods:

Subjective (psychoacoustic):

- hearing testing using speech with noise;
- hearing testing using tuning forks;
- subjective audiometry.

Objective:

- objective (computer) audiometry;
- acoustic reflexometry;
- tympanometry;

- otoacoustic emissions;
- unconditioned reflex reactions;
- conditioned reactions to sound.

With all subjective methods of hearing research, the subject himself evaluates whether he hears the sound or not and in some other way reports this to the specialist. With objective examination methods, the results obtained do not depend on the patient's wishes; in most cases, they are recorded using special equipment.

Hearing was once at the forefront of technological innovation [4, 8, 13, 17, 22, 27, 32]. Current hearing devices use a microphone to pick up sound, which is amplified and filtered before being digitized for signal processing. The processing parameters are fixed after fitting by an audiologist and the processed digital signals are converted to either an analogue signal delivered to a speaker in a hearing aid (HA) or an electrical signal delivered to electrodes in a cochlear implant (CI).

The cochlear implant, which restores hearing through direct electrical stimulation of the auditory nerve, was a revolutionary advance and remains the most successful neural prosthetic in terms of both performance and penetration (Fig.6).

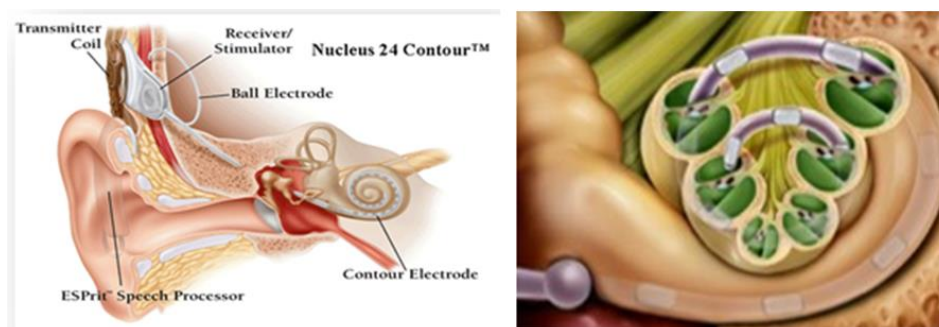


Fig.6. Cochlear implantation

Recent advances in AI have the potential to transform hearing. Machines have already achieved human-like performance in important hearing-related tasks such as automatic speech recognition (ASR) and natural language processing.

AI in hearing aids has the potential to significantly improve the listening experience for individuals with hearing loss. For hearing aids to be successful, they need to do a good job of adapting to the wearer's hearing needs, as well as sorting out challenges such as background noise.

In the digital hearing aids, AI helps the devices to function better. For instance, you are drinking coffee with a friend in a busy coffee shop, but you

also like the music they play. Your hearing aids automatically adjust to only focusing on speech, but you'd also like to hear the music more as well.

In noisy environments, hearing aids can work very poorly because they are unable to separate speech sounds from others and instead amplify everything at once. Researchers using an artificial intelligence system were able to find a solution to this problem. The new AI system helps focus the device's attention on what's important to the user by analyzing their brain waves.

Your hearing aids have essentially made the decision for you and sacrificed one for the other. Speech is clear, but your spatial awareness and feeling a part of your surroundings have been disregarded.

In addition to improving the listening experience, AI can also be used to monitor and track the user's hearing health. This information can be used to optimize the hearing aid settings for the user or to alert the user or their healthcare provider if there are any changes in their hearing health.

AI can also be used to improve the usability and functionality of hearing aids [5, 6, 12, 14, 20, 21, 26, 32, 36]. For example, some hearing aids use AI to recognise and respond to voice commands, allowing users to easily control their hearing aids without the need for buttons or physical controls.

An AI technology that creates hearing programs developed on your typical soundscape with how often you manipulate the volume and settings in commonplace environments.

Typical environments such as the sounds of your commute, office space and favourite restaurant will be enriched automatically. Alternatively, you can keep it simple and take the reins by controlling your hearing aids yourself; it's all down to what you want.

There are also the Oticon More hearing aids, which include Deep Neural Network technology - an AI system that mirrors the way your brain functions. The idea here is that instead of using a sound processor built upon theory and guesstimation - your hearing is enhanced in the most natural way [3, 11, 16, 23, 28, 31, 34]. The DNN is trained to understand and recognise all common sounds down to the finest detail and how they should be heard, as well as supporting your brain.

Today's WIDEX EVOKE hearing aids are equipped with automatic features that help you forget about your hearing aid and focus on hearing.

SOUNDSENSE LEARN is AI technology powered by machine learning algorithms that helps you tailor the sound of your hearing aid to the listening situation that matters to you by listening to sound profiles offered on your smartphone [3, 5, 10, 22, 24, 31, 36].

Hearing devices pick up the sound in the environment of the user, process it and deliver processed sound to the user by different means of stimulation, depending on the type of hearing loss:

- acoustic (hearing aids and hearables),
- electric (cochlear implants) or

-mechanic (bone-conduction devices or devices with direct stimulation of the temporal bone). For the most common case of mild or moderate sensorineural hearing loss, hearing aids are mainly placed behind the ear.

AI could also break the bounds of traditional fine-tuning methods.

Among the benefits of using the AI enabled hearing aid applications are:

1. Immediate Solutions: Users get immediate solutions to problems they face in various listening situations, at any time. This responsiveness goes beyond what is feasible with traditional fine-tuning, giving users a higher level of control and flexibility.
2. Continuous Improvement: The system utilizes machine learning to formulate solutions based on each user's unique needs. This allows for continuous improvement over time as the AI learns more about the user's preferences and usage patterns.
3. Transparent System: audioprosthodontists gain access to real-time user preferences, enabling them to provide better counseling and more precise adjustments during follow-up visits. This seamless integration of technology and professional expertise enhances the overall service and care for the user.

Innovative new noise reduction features can assess and reduce incoming sounds, such as background noise and nearby conversations to help users hear better. For instance, wind noise reduction allows people with hearing aids to enjoy outdoor hobbies – including gardening, fishing, hiking, and running – without the wind impacting their ability to hear properly. The technology on modern hearing aids can detect wind blowing and automatically reduce the volume of that sound. As a result, the hearing aid user can focus on conversations, even in very busy settings with abundant background noise.

AI powered noise reduction systems used for dynamic listening environments and to analyze sounds in the environment and differentiate between speech and other noise.

These intelligent algorithms constantly adapt to changes in the audio environment, making real-time adjustments to suppress unwanted noise and improve speech clarity [2, 7, 9, 13, 17, 20, 26, 33].

Hearing aid manufacturers are collaborating with audiologists and smartphone manufacturers to develop hearing aids compatible with Apple and Android products.

These hearing aids connect wirelessly to smartphones and tablets without the need for a separate “hang-on” or “remote” accessory.

AI help to make audiological management. The goals of this way are:

- to assure access to sound adequate for auditory development
- programming or “mapping” of the cochlear implant system
- assessments at regular intervals to track auditory development
- age-appropriate techniques & materials.

First of all, we will understand that there are two main approaches and options for treating the hearing disorders: hearing aids and cochlear implantation (Fig.7).



Fig.7.Hearing aid and cochlear implant

How does a cochlear implant work?

Sound waves enter through the microphone. The sound processor converts the sound into a distinctive digital code.

The electrically coded signal is transmitted across the skin through the headpiece to the implant. The implant delivers the sound to the electrodes. The electrodes stimulate the hearing nerve. The hearing nerve sends the signal to the brain where it is perceived as sound (Fig.8).

Hearing Aid	Cochlear Implant
Acoustically amplify sound.	Convert sound into electrical signals.
Rely on the responsiveness of healthy inner ear sensory cells.	Bypass the inner ear sensory cells and stimulate the hearing nerve directly.

Fig.8. How does a Cochlear Implant differ from a Hearing Aid?

Cochlear implantation is no longer experimental. It is the treatment of choice for children and adults with severe-to-profound hearing loss. Significant gains in open-set speech recognition have been demonstrated by most of those who undergo implantation. Early implantation, whether in pre- or post-lingual patients, has shown to be effective at moving an otherwise marginalized segment of society into the mainstream. Implantation is cost-effective and results in high patient satisfaction. Although cochlear implants are still a rough and awkward imitation of our natural sense, they offer hope to thousands who must otherwise live in a silent world.

Currently we have possibility to use the new equipment for clinical examinations and intraoperative measurements (Fig.9,10).

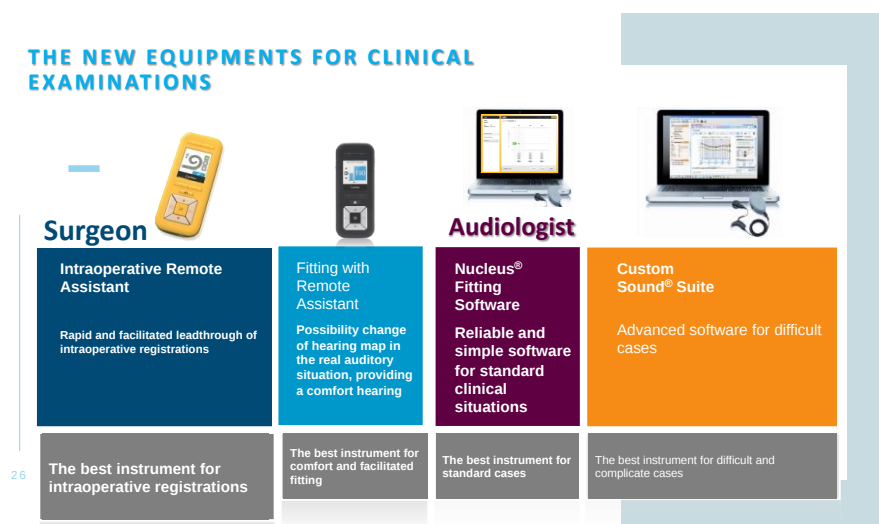


Fig.9. The new equipment for clinical examinations

The intraoperative measurement system CR120/220 provide:

- Auto NRT
- Impedant measurement
- Using sound processor
- Wireless
- Simple and easy operating by surgical staff.
- Minimises computer equipment required in the operating theatre

With the development of the state of the art in the field of technologies used for diagnostic purposes of various profiles, including testing the quality of hearing, speech recognition and audiometry, the need to automate all key functions that can be accessed by the end user without the need to resort to services of specialized specialists, as well as simplifying the obtaining of a primary picture of the condition of the hearing organs, which allows solving the

problem of obtaining assistance to the population in regions where there is no opportunity to contact a specialized specialist as such.



Fig.10.The new intraoperative measurement system CR120/220

Luxury hearing aids now offer real-time language translation capabilities thanks to built-in artificial intelligence systems.

This feature allows users to receive translations of foreign languages directly into their ears, making it easier to communicate and understand conversations when traveling or communicating with people with different language backgrounds.

A prototype of a device has been created in Armenia that will help deaf and mute people study and work.

A special glove (Fig.11) reads sign language and translates it into regular language through a mobile application (a version for the Armenian language has already been prepared). In the new model, reading will be accelerated and will be carried out almost synchronously. The Armenian startup 5Yet has created a device that will help people with hearing and speech impairments to fully communicate with the outside world, study and work.

To do this, the development team created a glove with sensors that read words and phrases in sign language from the phalanges of the fingers and hand and simultaneously translate them into any of the languages (Armenian was included in the original model). The mobile application displays ready-made

text on the screen. A prototype of the device was presented at the Sevan Startup Summit 2023 forum.

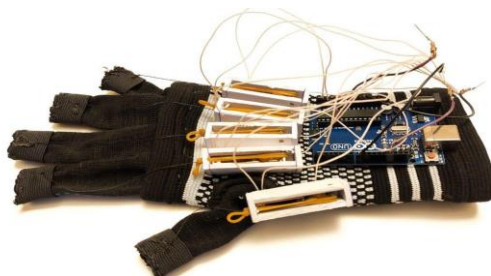


Fig.11. A special glove for reading sign language

Another new development from Vibrosonic is the so-called “acoustic lens”. It is installed directly on the eardrum, and its operation is based on piezoelectric microdynamics - Vibrosonic- Aktor (Fig.12). According to the company, it is the first and only hearing aid speaker of its kind that was developed using MCT (Micro System Technology) technology.

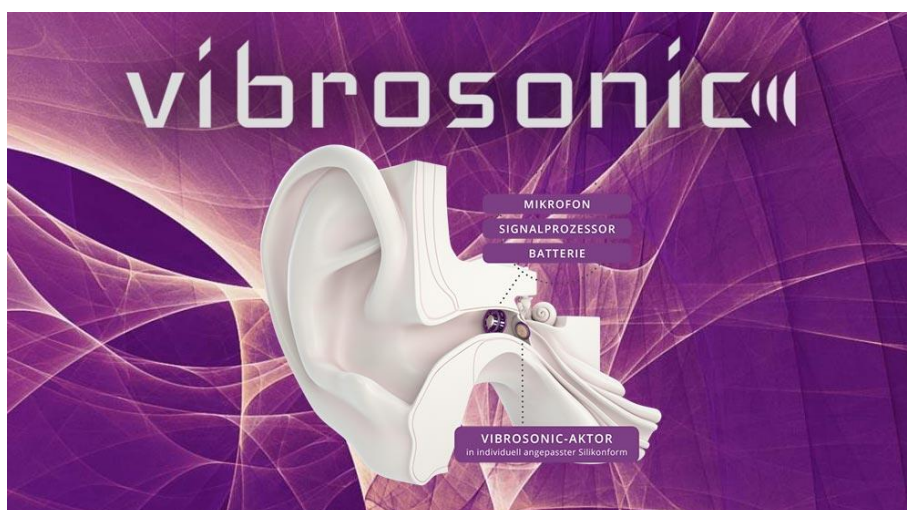


Fig.12. “Acoustic lens”-Vibrosonic-Aktor

Overall, one thing is already becoming clear now - AI in the future will play a leading role in the global development of science, technology, medicine, education, where it will become an indispensable assistant in all spheres of life for people of the future. The main thing for the people of the future to remember is that AI does not move from the local system with the performance of local tasks to the global level, where it can influence their lives and fertility.

AI has the potential to significantly improve the listening experience and hearing health of individuals with hearing loss. By adapting to the user's

environment and needs in real-time, AI can help to optimise the performance of hearing aids and improve the overall quality of life for users.

Ultimately, the decision to use hearing devices with AI technology should be based on individual needs and preferences.

Accepted 29.03.23

Искусственный интеллект и нарушения слуха

**М.А.Шукурян, Х.М.Диаб, Л.А.Шукурян,
С.В.Левин, А.К.Шукурян**

Искусственный интеллект (ИИ) сегодня используется во многих целях и присутствует практически в каждом доме, и мы постепенно становимся поколением автоматизированного ИИ.

Как отмечается в статье, ИИ в слуховых аппаратах может значительно улучшить качество прослушивания для людей с потерей слуха. Автоматизация слуховых аппаратов совершает скачок, и чтобы слуховые аппараты были успешными, они должны хорошо адаптироваться к потребностям слуха пользователя, а также решать такие проблемы, как фоновый шум.

Автоматизированные функции слуховых аппаратов действительно помогли владельцам получить доступ к лучшему звуку. Слуховые аппараты с возможностями ИИ могут анализировать и адаптироваться к среде прослушивания пользователя в режиме реального времени, автоматически регулируя громкость и частоту звука для оптимизации восприятия звука. Это может быть особенно полезно в шумной обстановке, где традиционные слуховые аппараты могут с трудом различать важные звуки и фоновый шум.

В некоторых слуховых аппаратах используются датчики для сбора данных о привычках пользователя в окружающей среде, которые могут быть проанализированы алгоритмами ИИ для выявления закономерностей и тенденций. Эту информацию можно использовать для оптимизации настроек слухового аппарата для пользователя или оповещения пользователя и его поставщика медицинских услуг о любых изменениях в состоянии его слуха.

Таким образом, слуховые аппараты с ИИ открывают путь к улучшению качества слуха и, возможно, к другим революционным прорывам, поскольку они перенимают процессы существующих потребительских технологий.

Несомненно, что в конечном счете, решение об использовании слухового аппарата с технологией искусственного интеллекта должно основываться на индивидуальных потребностях и предпочтениях.

Արհեստական բանականությունը և լսողության խանգարումներ

Մ.Ա.Շուքուրյան, Խ.Մ.Դիար, Լ.Ա.Շուքուրյան, Ս.Վ.Լևին,
Ա.Կ.Շուքուրյան

Արհեստական բանականությունը (ԱԲ) այսօր օգտագործվում է տարբեր նպատակներով և առկա է գրեթե յուրաքանչյուրի տանը, և մենք աստիճանաբար դառնում ենք ավտոմատացված ԱԲ-ի սերունդ:

Ինչպես նշվում է հոդվածում, ԱԲ-ն լսողական սարքերում կարող է զգալիորեն բարելավվել լսողության ընկալումը լսողության կորուստ ունեցող մարդկանց համար: Լսողական ապարատի ավտոմատացումը թոնիչ է կատարում, և որպեսզի լսողական սարքերն արդյունավետ լինեն, դրանք պետք է լավ հարմարվեն կրողի լսողության կարիքներին, ինչպես նաև լուծեն այնպիսի խնդիրներ, ինչպիսին է ֆոնային աղմուկը:

Լսողական սարքերի ավտոմատացված գործառնություններն իսկապես օգնել են կրողներին ավելի լավ ձայն ընկալել: ԱԲ-ի հնարավորություններով լսողական սարքերը կարող են իրատեսական ժամանակում վերլուծել և հարմարվել օգտատիրոջ լսողական միջավայրին՝ ավտոմատ կարգավորելով ձայնը և հաճախականությունը՝ լսելու փորձն օպտիմալացնելու համար: Սա կարող է հատկապես օգտակար լինել աղմկոտ միջավայրերում, որտեղ ավանդական լսողական սարքերը կարող են դժվարությամբ տարբերել կարևոր ձայները ֆոնային աղմուկից:

ԱԲ-ն կարող է օգտագործվել նաև խոսքի ճանաչման և ըմբռնման բարելավման համար, հատկապես աղմկոտ միջավայրերում: Որոշ լսողական սարքեր օգտագործում են արհեստական ինտելեկտ օգտատիրոջ սեփական ձայնը նույնացնելու և ուժեղացնելու համար, իսկ մյուսները կարող են օգտագործվել որպես մեքենայական ուսուցման ալգորիթմներ՝ ճանաչելու և առաջնահերթություն տալու կարևոր ձայների, ինչպիսիք են խոսակցությունները կամ ահազանգերը:

Որոշ լսողական սարքեր օգտագործում են սենսորներ՝ կրողի սովորությունների և շրջակա միջավայրի մասին տվյալներ հավաքելու համար, որոնք կարող են վերլուծել արհեստական ինտելեկտի ալգորիթմների միջոցով՝ օրինաչափություններն ու միտումները բացահայտելու համար: Այս տեղեկատվությունը կարող է օգտագործվել՝ օգտատիրոջ համար լսողական ապարատի կարգավորումներն օպտիմալացնելու կամ օգտագործողին և նրա առողջապահական ծառայություններ մատուցողին իրենց լսողության կարգավիճակի ցանկացած փոփոխության մասին զգուշացնելու համար:

Այսպիսով, ԱԲ-ով աշխատող լսողական սարքերը ճանապարհ են հարթում լսողության որակի բարելավման և հավանաբար այլ հեղափոխական առաջընթացի համար, երբ նրանք ընդունում են առկա սպառողական տեխնոլոգիայի գործընթացները:

References

1. Корнеев А.А., Вяземская Е.А., Левин С.В., Скрипичников И.Н. Пространственный кластерный анализ в моделировании доступности медицинской помощи пожилым пациентам с нарушениями слуха. *Российская оториноларингология*. 2021, 20,6(11500), с. 8-19.
2. Левин С.В., Лиленко А.С., Левина Е.А., Кузовков В.Е., Шукурян М.А. Топографическая настройка слухового процессора кохлеарного импланта при нормальной анатомии улитки. 2023, 17(17), с.124-130.
3. Левин С.В., Наркевич А.Н., Янов Ю.К., Вахрушев С.Г., Кузовков В.Е., Левина Е.А. и др. Настройка речевых процессоров с применением алгоритмов нейросетевой системы. *Consilium Medicum*. 2018, vol.20(3), 73-76.
4. Al-Dhief F.T., Latiff N.M.A., Malik N.N.N.A., Salim N.S., Baki M.M., Albadr M.A.A., Mohammed M.A. A Survey of Voice Pathology Surveillance Systems Based on Internet of Things and Machine Learning Algorithms. *IEEE Access* 2020, 8, 64514–64533.
5. Anwar M.N., Oakes M.P. Data mining of audiology patient records: Factors influencing the choice of hearing aid type. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, 2012, 12, S6.
6. Bing D., Ying J., Miao J., Lan L., Wang D., Zhao L., Yin Z., Yu L., Guan J., Wang Q. Predicting the hearing outcome in sudden sensorineural hearing loss via machine learning models. *Clin. Otolaryngol.*, 2018, 43, 868–874.
7. Cabanillas R., Diñeiro M., Cifuentes G.A., Castillo D., Pruneda P.C., Álvarez R., Sánchez-Durán N., Capín R., Plasencia A., Viejo-Díaz M. et al. Comprehensive genomic diagnosis of non-syndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients. *BMC Med. Genom.* 2018, 11, 58.
8. Cai, Y., Li, J., Chen, Y., Chen, W., Dang, C., Zhao, F., Li, W., Chen, G., Chen, S., Liang, M., et al. Inhibition of Brain Area and Functional Connectivity in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss with Tinnitus Based on Resting-state EEG. *Front. Neurosci.* 2019, 13, 851.
9. Cai Y., Chen S., Chen Y., Li J., Wang C.-D., Zhao F., Dang C.-P., Liang J., He N., Liang M. et al. Altered Resting-State EEG Microstate in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss Patients With Tinnitus. *Front. Neurosci.*, 2019, 13, 443.
10. Cárdenas E.M., José P., Lobo L.M.A., Ruiz G.O. Automatic Detection and Classification of Hearing Loss Conditions Using an Artificial Neural Network Approach. In *Mexican Conference on Pattern Recognition*, Springer: Cham, Switzerland, 2019, pp. 227–237.
11. Cha D., Shin S.H., Kim S.H., Choi J.Y., Moon I.S. Machine learning approach for prediction of hearing preservation in vestibular schwannoma surgery. *Sci. Rep.*, 2020, 10, 1–6.
12. Contrera K.J., Wallhagen M.I., Mamo S.K., Oh E.S., Lin F.R. Hearing Loss Health Care for Older Adults. *J. Am. Board Fam. Med.*, 2016, 29, 394–403.
13. Elhoseny M., Mohammed M.A., Mostafa S.A., Abdulkareem K.H., Maashi M.S., Garcia-Zapirain B., Mutlag A.A., Maashi M.S. A New Multi-Agent Feature Wrapper Machine Learning Approach for Heart Disease Diagnosis. *Comput. Mater. Contin.*, 2021, 67, 51–71.
14. Eslami M., Shareef H., Mohamed A. Application of artificial intelligent techniques in pss design: a survey of the state-of-the-art methods. *Prz.Elektrotech.*, 2011, vol.87, 188-197.
15. Dixon P.R., Feeny D., Tomlinson G., Cushing S., Chen J.M., Krahn M.D. Health-Related Quality of Life Changes Associated With Hearing Loss. *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.*, 2020, 146, 630.

15. Hayakawa Y., Oonuma T., Kobayashi H., Takahashi A., Chiba S., Fujiki N.M. Feature Extraction of Video Using Artificial Neural Network. In *Deep Learning and Neural Networks: Concepts, Methodologies, Tools, and Applications*, IGI Global: Yokohama, Japan, 2020, pp. 767–783.
16. Kuzovkov V., Yanov Y., Levin S., Bovo R., Rosignoli M., Eskilsson et al. Remote programming of MED-El cochlear implants: users' and professionals' evaluation of the remote programming experience. *Acta oto-laryngologica*, 2014, 134(7), 709–716.
17. Lakhan A., Mastoi Q.-U.-A., Elhoseny M., Memon M.S., Mohammed M.A. Deep neural network-based application partitioning and scheduling for hospitals and medical enterprises using IoT assisted mobile fog cloud. *Enterp. Inf. Syst.*, 2021, 1–23.
18. Lee C.-Y., Hwang J.-H., Hou S.-J., Liu T.-C. Using cluster analysis to classify audiogram shapes. *Int. J. Audiol.*, 2010, 49, 628–633.
19. Liu Y.-C.C., Ibekwe T., Kelso J.M., Klein N.P., Shehu N., Steuerwald W., Aneja S., Dudley M.Z., Garry R., Munoz F.M. Sensorineural hearing loss (SNHL) as an adverse event following immunization (AEFI): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2020, 38, 4717–4731.
20. Liu Y.W., Kao S.L., Wu H.T., Liu T.C., Fang T.Y., Wang P.C. Transient-evoked otoacoustic emission signals predicting outcomes of acute sensorineural hearing loss in patients with Ménière's disease. *Acta Oto-Laryngol.*, 2020, 140, 230–235.
21. Mehrabi N., Morstatter F., Saxena N., Lerman K., Galstyan A. A survey on bias and fairness in machine learning. *arXiv* 2019, arXiv:1908.09635.
22. Moein M., Davarpanah M., Montazeri M.A., Ataie M. Classifying ear disorders using support vector machines. In *Proceedings of the 2010 Second International Conference on Computational Intelligence and Natural Computing*, Wuhan, China, 13–14 September 2010, v. 1, pp. 321–324.
23. Mutlag A.A., Khanapi Abd Ghani M., Mohammed M.A., Maashi M.S., Mohd O., Mostafa S.A., Abdulkareem K.H., Marques G., de la Torre Díez I. MAFC: Multi-Agent Fog Computing Model for Healthcare Critical Tasks Management. *Sensors*, 2020, 20, 1853.
24. Nicolas A., Lesica M., Nishchay M., Manjaly J. et al. Harnessing the power of artificial intelligence to transform hearing healthcare and research. *Nature Machine*, 2021, v.3, 840–849.
25. Nisar S., Tariq M., Adeel A., Gogate M., Hussain A. Cognitively inspired feature extraction and speech recognition for automated hearing loss testing. *Cogn. Comput.*, 2019, 11, 489–502.
26. Noma N.G., Ghani M.K.A. Discovering pattern in medical audiology data with FP-growth algorithm. In *Proceedings of the 2012 IEEE-EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences*, Langkawi, Malaysia, 17–19 December 2012, pp. 17–22.
27. Noma N.G., Ghani M.K.A. Predicting Hearing Loss Symptoms from Audiometry Data Using Machine Learning Algorithms. In *Proceedings of the Software Engineering Postgraduates Workshop (SEPoW)*, Penang, Malaysia, 19 November 2013, p. 86.
28. Noma N.G., Ghani M.K.A., Abdullah M.K. Identifying Relationship between Hearing loss Symptoms and Pure-tone Audiometry Thresholds with FP-Growth Algorithm. *Int. J. Comput. Appl.*, 2013, 65, 24–29.
29. Pannu A. Artificial intelligence and its application in different areas. *Artif. Intell.*, Apr. 2015, v.4, N10, 79–84.
30. Park K.V., Oh K.H., Jeong Y.J., Rhee J., Han M.S., Han S.W., Choi J. Machine Learning Models for Predicting Hearing Prognosis in Unilateral Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.*, 2020, 13, 148–156.
31. Schatzer R., Koroleva I., Griessner A., Levin S., Kuzovkov V., Yanov Y. Speech perception with interaction-compensated simultaneous stimulation and long pulse durations in cochlear implant users. *Hearing Research*, 2015, 322, 99–106.

32. Shearer A.E., Hildebrand M.S., Smith R.J. Hereditary hearing loss and deafness overview. In *GeneReviews®* [Internet], University of Washington: Seattle, WA, USA, 2017.
33. Shew M., Staecker H. Using Machine Learning to Predict Sensorineural Hearing Loss. *Hear. J.*, 2019, 72, 8–9.
34. Thompson P., Zhang X., Jiang W., Ras Z.W. From Mining Tinnitus Database to Tinnitus Decision-Support System, Initial Study. In Proceedings of the 2007 IEEE/WIC/ACM International Conference on Intelligent Agent Technology (IAT'07), Fremont, CA, USA, 2–5 November 2007, pp. 203–206.
35. Varpa K., Iltanen K., Juhola M. Machine learning method for knowledge discovery experimented with otoneurological data. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 2008, 91, 154–164.

ՀՏԴ 614.2:616-007

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.2-19

Կանանց միզասեռական տրիխոմոնիազի առանձնահատկությունները

Ռ. Ա. Աբրահամյան^{1,2}, Գ. Կ. Ղարոյան^{1,2}, Լ.Ռ. Աբրահամյան^{1,2},
Ս. Ն. Աբրահամյան^{1,2}, Կ.Ս. Ջուլիակյան³

¹ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2,

²Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության
և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ
0078, Երևան, Մարգարյան փ., 6/2,

³<<Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ>> բժշկական կենտրոնի ծննդատուն
0056, Երևան, Գյուրջյան փ., 10

Բանալի բառեր. միզասեռական տրիխոմոնիազ, <<ելականման>> արգանդի
պարանոց, վաղաժամ ծննդաբերություն, *Trichomonas*
vaginalis virus, *Mycoplasma hominis*, դեղակայունություն

Տրիխոմոնիազը համարվում է երկրորդ ամենատարածված, ոչ վիրուսային սեռավարակը և ստորին սեռական տրակտի վարակային ախտահարման երկրորդ առավել հաճախ հանդիպող պատճառն ամբողջ աշխարհում: Այս սեռավարակի հստակ համաճարակաբանական տվյալների հավաքագրումը ներկայումս դժվարացած է, քանի որ տրիխոմոնիազը գլոբալ չզեկուցվող է: Սա նշանակում է, որ վարակի տարածվածության մակարդակը պետք է գնահատել տեղային ուսումնասիրությունների հիման վրա [43]: Ըստ վերջին՝ 2008թ.-ի ԱՀԿ հավաքագրած տվյալների՝ հայտնաբերվում է տարեկան մոտ 276,4 միլիոն նոր դեպք: Սա սեռավարակների ավելի մեծ թիվ է, քան հաջորդ երկու տարածված վարակները՝ խլամիդիան՝ 105,7 միլիոն և գոնորեան՝ 106,1 միլիոն միասին: Տրիխոմոնիազի ամենաբարձր տարածվածությունը հայտնաբերվել է Աֆրիկայում (կանանց՝ 20,2%, տղամարդկանց՝ 2%) և Ամերիկայում (կանանց՝ 22%, տղամարդկանց՝ 2,2%), [61]:

Աշխատանքի նպատակն է միջազգային մասնագիտական գրականության ուսումնասիրության արդյունքում ստացված տվյալների հիման վրա մանրամասն ներկայացնել կանանց միզասեռական տրի-

խումոնիազը, նրա արդիականությունը, վիրուլենտության վրա ազդող հիմնական գործոնները, կնոջ սեռական օրգանների վրա ունեցած ազդեցությունը, ախտանշանաբանությունը: Աշխատանքում ակնարկ է կատարվել նաև վերջերս հայտնաբերված էնդոսիմբիոտիկ տրիխոմոնաս վագինալիս վիրուսներին (TVV), միկոպլազմներին՝ որպես տրիխոմոնիազի պաթոգենների, կլինիկական ընթացքի, մանկաբարձական և գինեկոլոգիական բարդությունների, բուժման և դեղակայունության վրա ազդող գործոն:

Համաձայն ՀՄԴ 10-րդ վերանայման՝ տրիխոմոնիազ անվանում են տրիխոմոնադներով ախտահարումը:

Մարդու մոտ հայտնաբերված է տրիխոմոնադների 4 տեսակ՝ *T. hominis*, *T. tenax*, *T. vaginalis* և *Pentatricomonas hominis*: *T. hominis*-ը և *Pentatricomonas hominis*-ը հանդիպում են աղիներում, *T. tenax*-ը՝ բերանի խոռոչում, իսկ *T. vaginalis*-ը՝ հեշտոցում և միզուկում:

Միզասեռական տրիխոմոնիազի հարուցիչը հեշտոցային տրիխոմոնադն է (*Trichomonas vaginalis*, TV): Այն առաջին անգամ նկարագրել է ֆրանսիացի բժիշկ-մանրէաբան Ալֆրեդ Ֆ. Դոննեն 1836թ.-ին, որը երկար ժամանակ համարվել է հեշտոցի նորմալ բիոցենոզի բաղադրիչ, ինչի պատճառով էլ հարուցիչն անվանվել է հեշտոցային տրիխոմոնադ (*Trichomonas vaginalis*): Միայն 1912 թ.-ին Հոյենն ապացուցեց նրա՝ որպես թարախային վագինիտի պատճառագիտական գործոն լինելը, իսկ 1927թ.-ին՝ սեռական ճանապարհով փոխանցվելու փաստը:

Այն պատկանում է միաբջջիների, մտրակավորների դասին, *Trichomonadidae* ընտանիքին, տրիխոմոնադների ցեղին. շարժուն, 12-20 մկմ մեծության տանձաձև կամ ամեոբաձև բջիջ է: Մտրակներից չորսը տեղակայված են հարուցչի առջևի մասում, իսկ հետին՝ հետադարձ մտրակը՝ ալիքանման թաղանթի ներսում: Այս մտրակները և ալիքանման թաղանթն ապահովում են հարուցչի շարժողական բարձր ակտիվությունը: Ցիտոպլազման փրփրուն է, ցիանոֆիլ (PAP քսուկի վրա ներկվում է կանաչամոխրավուն) կարմիր հատիկներով, սովորաբար էքսցենտրիկ կարմիր կորիզով [23]:

Սեռական ճանապարհով փոխանցման հետ մեկտեղ հնարավոր է փոխանցման ուղղահայաց ուղին (2-17 % դեպքերում)՝ վարակված մորից երեխային՝ հղիության և ծննդաբերության ժամանակ, այս դեպքում տրիխոմոնիազը կարող է անախտանիշ լինել, պերսիստել երեխայի սեռական օրգաններում և ակտիվանալ միայն նրա սեռական հասունացման շրջանում: Չնայած սրան՝ նորածինների մոտ գործընթացը կարող է ուղեկցվել նաև հեշտոցային արտադրությամբ, քանի որ նորածնի արյան մեջ առկա մայրական էստրոգեններն ուժեղացնում են տրիխոմոնադների տրոպիզմը: Սակայն արդեն մեկ ամիս անց ար-

տադրությունը դադարում է մայրական էստրոգենների քայքայման պատճառով: Հետագայում հեշտոցային էպիթելը եղջերանյութ կուտակելու հաշվին տրիխոմոնադի նկատմամբ հարաբերական կայունություն է ձեռք բերում, որն առավել զգալի է դառնում պատանեկան տարիքում՝ նախապուրֆերտալ հակատրիխոմոնադային կայունություն: Կան տվյալներ, որոնք վկայում են նաև կենցաղ-կոնտակտային վարակման ուղու մասին՝ ոչ ստերիլ գինեկոլոգիական գործիքների, սրբիչների, լողազգեստի միջոցով [50]:

Կանանց մոտ տրիխոմոնիազի տարածվածությունը մոտ 10 անգամ ավելի բարձր է, քան տղամարդկանց մոտ՝ անկախ աշխարհագրական դիրքից: Սա վկայում է տղամարդկանց մոտ վարակի ինքնամաքման մասին: Ըստ գրականության տվյալների՝ կանանց սեռական ուղիներում հարուցչին դիմակայելու ավելի մեծ հավանականությունը կապված է երկաթի բարձր քանակի հետ, ինչի քանակը խիստ մեծանում է դաշտանի ընթացքում՝ ապահովելով հարուցչի աճի և գոյատևման համար անհրաժեշտ պայմանները [59]:

Անկախ փոխանցման եղանակից՝ ներհեշտոցային ինոկույացիան կանանց 75%-ի մոտ հանգեցնում է վարակման: Վարակված կանանց 50%-ը կազմում են սիմպտոմատիկ դեպքերը, իսկ անատանիշ դեպքերում 30%-ի մոտ զանգատներն ի հայտ են գալիս առաջին վեց ամսվա ընթացքում [45]:

Ախտահարում առաջացնելու համար հեշտոցային տրիխոմոնադը, անցնելով կնոջ սեռական ուղիներ, անհրաժեշտ է, որ դիմակայի մի շարք սթրեսթենների ազդեցությանը՝ միզասեռական տրակտի ֆիզիոլոգիական, պարբերաշրջանային փոփոխություններ (դեսկվամացիա), pH, երկաթի և այլ սննդանյութերի քանակական փոփոխություններ և այլն: Վերը նշված գործոնների ազդեցությամբ հարուցիչը կարող է անցնել միզուկ և մշտակայել այնտեղ, որտեղից նորից անցնել սեռական ուղիներ և վարակել արգանդի վզիկ - հեշտոցային հատվածը՝ pH-ի բարձրացման դեպքում: Երբ լակտոբացիլները վերականգնվում են, հեշտոցային pH-ը դառնում է թթվային, մակաբույծի քանակը խիստ նվազում է: Որոշ մասնագետներ հենց սրա հետ էլ կապում են ինքնուրույն բուժման դեպքերը: Փաստորեն միզուկում առկա մակաբույծը ներխուժում է հեշտոց դաշտանից առաջ և դրա ընթացքում, երբ pH-ը բարձրանում է մինչև 7,5, իսկ դաշտանից հետո, երբ pH-ը կրկին նվազում է մինչև 4,0-4,5, տրիխոմոնադները նորից հետ են շարժվում դեպի միզուկ: Այսպիսով, կայուն թերապիայի բացակայության դեպքում տեղի է ունենում կրկնավարակում [51, 57]:

Բացի այդ, գոյատևելու համար մակաբույծը շատ քիչ էներգիա է պահանջում, տրիխոմոնադները սնվում են հիմնականում գլիկոգենով,

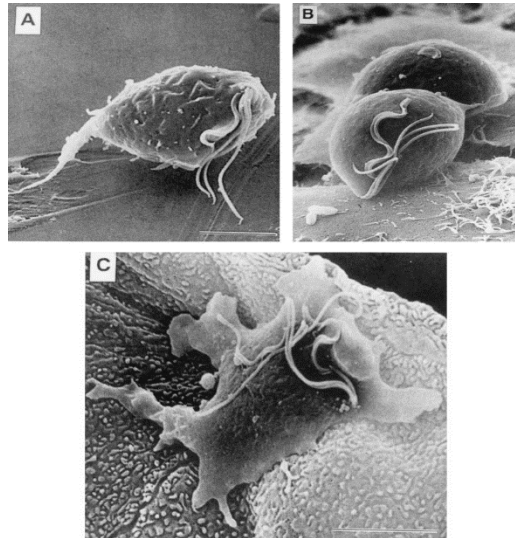
որը, ինչպես հայտնի է, սինթեզվում է հեշտոցի էպիթելում՝ էստրոգենի ազդեցության տակ, ուստի և տրիխոմոնիազն ավելի հաճախ հայտնաբերվում է վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ: Այսպիսով, դաշտանադադարի շրջանում հարուցչի աճի համար հեշտոցային միջավայրը բարենպաստ չէ [38]:

Չնայած *T. vaginalis*-ը ամենաշատ ուսումնասիրված տրիխոմոնադն է, միզասեռական տրիխոմոնիազի պաթոգենեզը լիովին ուսումնասիրված չէ: Ներկայումս կարևորվում են բջիջ-բջիջ հադորդակցության մեջ ներառված մեխանիզմները, հեմոլիզը, ինչպես նաև հարուցչի կողմից մի շարք լուծելի գործոնների արտազատումը՝ արտաբջջային պրոտեազներ և իմունոգեն սպիտակուցներ [2, 11, 41]:

Ինչպես բոլոր բնական բացվածքները, այնպես էլ կնոջ ստորին սեռական ուղիները պատված են հյուսվածքային ֆիզիոլոգիական պատնեշներով, որոնք, ինչպես հայտնի է, առաջնային ձևով դիմադրություն են ցույց տալիս ներխուժած պաթոգենին: Լորձաթաղանթի պատնեշային շերտի առկայությունը և ամբողջականությունը շատ կարևոր են՝ ցանկացած բորբոքային հիվանդության հետ կապված խանգարումների առաջացումից խուսափելու համար, որոնց դեպքում էպիթելային պատնեշի խախտումը հանգեցնում է լորձաթաղանթի ծալքերում և ստորադիր հյուսվածքներում բորբոքային օջախների ձևավորման: Ծածկող էպիթելի պատնեշային ֆունկցիան պահպանվում է հարակից բջիջների միջև առկա ամուր կապերով՝ ամբողջականությամբ: Այս բջջային շերտը պատասխանատու է հեշտոցի լուսանցքում մշտապես առկա պայմանական ախտածին պարունակությունը ստորադիր հյուսվածքներից առանձնացնելու համար [4]:

Հեշտոցային տրիխոմոնադն արտաբջջային պարազիտ է, և որպես արտաբջջային մակաբույծ գոյատևելու համար անհրաժեշտ է, որ, քայքայելով մակերեսային լորձային շերտը, ադիեզիվ մակերեսային էպիթելային բջիջներին կամ արտաբջջային մատրիքսի այլ բջջային և ոչ բջջային բաղադրիչների: Բջիջների, միկրոօրգանիզմների կամ այլ մակերեսների վրա ադիեզիան հանգեցնում է ձվաձև ազատ լողացող մակաբույծի անցման ամեոբաձևի, որն ավելի շարժուն և կաշուն է [21], (նկ.): Էպիթելիոցիտներին ամրանալու համար հարուցիչն օգտագործում է մի շարք ադիեզիվ մոլեկուլներ, որոնց ակտիվությունը պայմանավորված է երկաթի իոններով [34]: Առաջին նկարագրված ադիեզիվները մակերեսային թաղանթային սպիտակուցներ են՝ AP23, AP33, AP51, AP65, AP120 [19]: Սրանցից AP65-ը համարվում է ամենակարևորը. հակա-AP65 շիճուկային IgG հակամարմիններն արգելակում են տրիխոմոնադի բջջային ադիեզիան, որը չի առաջանում, երբ նույնը կիրառվում է այլ ադիեզիվների վրա [20]: Կայելուց հետո *T. vaginalis*

բջջները կուտակվում են՝ ձևավորելով ամեոբաձև բջջների զգալի ագրեգատներ էպիթելի մակերեսի վրա [5]:



Նկար. **A** - *T. vaginalis*-ը սննդային միջավայրում, **B** - էպիթելիոցիտին ադիեզված *T. vaginalis*-ը **C**- ամեոբաձև փոխակերպված *T.vaginalis*:
Petrin D., Delgaty K., Bhatt R., Garber G. "Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*"

Բջջային ադիեզիայի մյուս կարևոր միջնորդը մակերեսային լիպոֆոսֆոզիկանն է, որը կապվում է էպիթելիոցիտների վրա առկա galectin-1 սպիտակուցի հետ [14, 48]: Փորձարարական պայմաններում կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ *T. vaginalis* բջջները, որոնք էքսպրեսում են լիպոֆոսֆոզիկանի մոլեկուլը փոփոխված մակերեսային մնացորդներով, զգալիորեն նվազեցնում են նրանց կաշոնությունը և ցիտոտոքսիկությունը մարդու հեշտոցային էպիթելի բջջների վրա [8]: Գլիցերալդեհիդ-3-ֆոսֆատ դեհիդրոգենազը՝ GAPDH, *T. vaginalis*-ի մակերեսին էքսպրեսված ևս մեկ սպիտակուց է, որը նույնպես ներգրավված է ադիեզիայի պրոցեսում [30]:

Էպիթելային բջջների մակերեսին ադիեզիան վճռորոշ գործոն է պաթոգենեզում: Մակաբույծի ամրացումը ցիտոտոքսիկ է և սովորաբար հանգեցնում է թիրախ բջջի լիզիսի և էպիթելային շերտի էրոզիայի: Պարազիտի ցիտոտոքսիկությանը նպաստում են նրա արտազատված տարբեր գործոններ, ինչպիսիք են կաթնաթթուն, հիդրոլիտիկ ֆերմենտները՝ հիալուրոնիդազան, գլիկոզիդազները, մուցինազները, ադիեզինները, թթու ֆոսֆատազը և այլն: Այս գործընթացները հրահրում են նաև բորբոքային պատասխանը՝ քեմոկինների արտազա-

տումը և իմունոցիտների միգրացիան [14]: Սովորաբար բջիջների ոչնչացումը չի ներառում ֆագոցիտոզը. ադիզվելուց հետո տարածվում են լորձաթաղանթի երկայնքով և միջբջջային տարածություններով, քայքայում էպիթելային միջբջջային կապերը, բազալ թաղանթը՝ թափանցելով ենթաէպիթելային հյուսվածք [28]: Էպիթելիոցիտների վնասումը պայմանավորված է նաև էպիթելային բջիջների մակաբույծ միջնորդավորված ապոպտոզով, որը կախված է CP30 ցիստեին պրոտեազների արտազատումից [29]:

Փորձարարական ճանապարհով ապացուցված է նաև տրիխոմոնադների ավշային ուղիներով տեղաշարժման և ավշային հանգույցներում պերսիստելու հավանականությունը նույնպես [9]:

Ներկայումս բջջային ֆագոցիտոզի և ցիտոլիզի համար բջիջներին ճանաչելու գործում մեծ դեր է տրվում մակաբույծի մակերեսին տեղակայված ոչ սպեցիֆիկ մանոզային ընկալիչներին: Մանոզը տեղակայված է էպիթելային բջիջների, լեյկոցիտների, էրիթրոցիտների մակերեսին [39]: Պարազիտի կենսագործունեության համար կարևորվում է հատկապես էրիթրոցիտների քայքայումը: Քանի որ *T. vaginalis*-ում բացակայում է լիպիդներ սինթեզելու ունակությունը, էրիթրոցիտները կարող են լինել ճարպաթթուների հիմնական աղբյուրը, բացի լիպիդներից երկաթը ևս խիստ կարևոր սննդանյութ է և ինչպես նշվեց վերևում, անհրաժեշտ է ադիզվի մոլեկուլների ակտիվության համար [16, 49]:

Ինչպես նշվեց վերևում, հիվանդության պաթոգենեզում կարևորվում են նաև հարուցչի կողմից արտազատված մի շարք լուծելի գործոններ՝ ցիստեին պրոտեազներ և P270 իմունոգեն սպիտակուցներ [1, 24]:

Ցիստեին պրոտեազները ֆերմենտներ են, որոնք մասնակցում են սպիտակուցների քայքայմանը: Տրիխոմոնադային այս ֆերմենտները քայքայում են հեշտոցային էպիթելի բազալ թաղանթը և էպիթելիոցիտների այլ բաղադրիչներ, ներառյալ հեմոգլոբինը, ֆիբրոնեկտինը և կոլագեն IV-ը [18]: Հատկապես կարևորվում է սեկրետոր IgA -ի քայքայումը, որը, ինչպես հայտնի է, տեղային հումորալ իմուն համակարգի կարևոր գործոն է: Այս լուծելի ֆերմենտների էքսպրեսիան նպաստում է TV-ի ադիզիվայի և ցիտոտոքսիկության առաջընթացին, որն էլ իր հերթին նպաստում է տիրոջ օրգանիզմի իմուն համակարգից խուսափելուն [42]:

Այս վիրուլենտ գործոնների մեծ մասն արտազատվում է դասական էնդոպլազմատիկ ցանց - Գոլջիի համալիր արտազատական մեխանիզմով, բացի այս դասական ուղուց, ապացուցված է, որ հեշտոցային տրիխոմոնասն օժտված է նաև վիրուլենտ սպիտակուցների

արտադրման ոչ սովորական ուղիներից՝ լիզոսոմալ ուղի և արտաբջջային վեզիկուլներ: Վերջիններս մեծ դեր ունեն բջիջ-բջիջ հաղորդակցման մեջ (տրիխոմոնադ - այլ մակաբույծ, տրիխոմոնադ - էպիթելային բջիջ), [56]: Վեզիկուլները (էկզոսոմ) պարունակում են ավելի քան 200 սպիտակուցներ և քիչ քանակով գենետիկական նյութ (dsRNA), [6]: In vitro և փորձարարական կենդանիների վրա կատարված հետազոտության տվյալներով հաստատված է, որ վեզիկուլները փոխազդում են թիրախ բջջի թաղանթային գլիկոգամինոգլիկանների հետ և էնդոցիտոզի ճանապարհով հայտնվում թիրախ բջջի ներսում՝ առաջ բերելով դրանց դիսֆունկցիան: Վերջինիս շնորհիվ տրիխոմոնադները նաև հեշտությամբ շրջանցում են մակրոօրգանիզմի իմունաբանական-պաշտպանական այս կամ այն պատնեշը, ավելին՝ կազմալուծելով այն: Օրինակ՝ նրանց ագրեսիան կոմպլեմենտի համակարգում հանգեցնում է կոմպլեմենտային իմպոտենցիայի՝ բացառելով տրիխոմոնադների կոմպլեմենտի սպիտակուցների կոդմից լիզիսի ենթարկվելու գործընթացը [36, 44]:

Վերը նշված վիրուլենտ գործոնները հյուսվածքներում բերում են մորֆոլոգիական մի շարք փոփոխությունների, որոնք արտահայտվում են դեգեներացիայով, դեսկվամացիայով, պրոլիֆերացիայով, մետապլազիայով, լիմֆոիդ տարրեր, հիստիոցիտներ, պլազմատիկ բջիջներ և լեյկոցիտներ պարունակող բորբոքային ներսփռանքի ձևավորումով: Որոշ հեղինակներ նշել են, որ կա հեշտոցի և արգանդի վզիկի ենթաէպիթելային նեոանգիոգենեզ [62]:

Մակաբույծի մակերեսին, բացի ադիեզիներից, էքսպրեսված են նաև մի շարք իմունոգեն գլիկոպրոտեիդներ՝ P270 և P230: Սովորաբար կնոջ սեռական ուղիներում սրանք ենթարկվում են կոնֆորմացիոն փոփոխությունների, որով և խուսափում են իմուն համակարգից: Բարձր իմունոգեն այս անտիգենների շարունակական արտազատումը կարող է չեզոքացնել հակամարմինները կամ ցիտոտոքսիկ T լիմֆոցիտները [3]: Բացի այդ *T. vaginalis*-ը կարող է պատվել տիրոջ տարբեր սպիտակուցներով, ինչի արդյունքում իմուն համակարգը մակաբույծին չի ճանաչում որպես օտար [40]:

Տարբերում են տրիխոմոնիազի թարմ (մինչև 2 ամիս վաղեմության) և քրոնիկ (ավելի քան 2 ամիս) ձևերը: Թարմ տրիխոմոնիազն ըստ ընթացքի լինում է սուր (չբարդացած և բարդացած), ենթասուր, ձգձգված և անախտանիշ (թաքնված, տրիխոմոնադակրություն), ըստ ծանրության աստիճանի՝ թեթև, միջին, ծանր:

Ըստ բորբոքային գործընթացի ընդհանուր տեղագրության՝ տարբերում են սեռական և արտասեռական տրիխոմոնիազ, իսկ ըստ մասնակի տեղադրության՝ միզասեռական համակարգի ստորին հատվածի

(վուլվիտ, կոլպիտ, էկտո-և էնդոցերվիցիտ, ուրեթրին, պարաուրեթրիտ, բարտոլինիտ), փոքր կոնքի օրգանների (էնդոմետրիտ, սալպինգիտ, օօֆորիտ, ցիստիտ), ինչպես նաև այլ տեղագրության տրիխոմոնիազ (ֆարինգիտ, տոնզիլիտ, պրոկտիտ և այլն): Պրոցեսը բնորոշվում է բազմաօջախայնությամբ: Միզասեռական համակարգը կարող է ախտահարվել ամբողջ երկարությամբ միզուկից մինչև երիկամների պարենխիմալ և վուլվայից մինչև ձվարաններ, ավելին՝ մինչև որովայնամիզ, սակայն գործընթացը սովորաբար սահմանափակվում է հեշտոցով և միզուկով (ուրեթրիտ), նաև արգանդի վզիկի և վզիկային խողովակի լորձաթաղանթով (էկզոցերվիցիտ, էնդոցերվիցիտ): Տրիխոմոնադները, ի տարբերություն գոնորեայի, գերազանցապես ախտահարում են տափակ էպիթելային հյուսվածքը, որով էլ պայմանավորված է կանանց մոտ հիմնականում հեշտոցի, արգանդի վզիկի հեշտոցային մասի, ստորին միզուղիների ախտահարմամբ [22]:

Տրիխոմոնիազը տիպիկ հեշտոցային վարակ է, որի տրիխոմոնադային ախտահարումը սովորաբար զարգանում է առաջնայնորեն: Հեշտոցի լորձաթաղանթին զարգանում են հեշտ արյունահոսող էրոզիվ-խոցային մակերեսներ, որին սովորաբար միանում է երկրորդային միկրոֆլորա: Շատ բնորոշ են վառ կարմիր գույնի անկանոն բծերը (*colpitis maculosa*) և լորձաթաղանթի մակերևույթից փոքր-ինչ բարձր հատիկավորումները (*colpitis granulosa*): *Colpitis macularis* կամ ելականման արգանդի պարանոցը (կետային արյունազեղումներ) նկատվում է մոտ 2-5%-ի մոտ, թեև կոլպոսկոպիայի դեպքում սա բարձրանում է մինչև մոտ 50%: Հեշտոցի հետին կամարների շրջանում սովորաբար կուտակվում է թարախալորձային արտադրուկ [58]:

Սիմպտոմատիկ ձևերի ժամանակ սովորաբար առաջին դասական ախտանիշը հեշտոցային արտադրությունն է, որը դրսևորվում է դեպքերի ավելի քան 50 %-ում և պայմանավորված է սեռական տրակտում ինտենսիվ լեյկոցիտային ինֆիլտրացիայից՝ էպիթելի բջիջների մահվան պատճառով, ինչը նպաստում է բորբոքմանը և հանգեցնում հեշտոցային հեղուկում բազմաձև կորիզային լեյկոցիտների ավելացման: Կարևոր է նշել, որ վարակի ախտանիշները ցիկլային են և ավելի ինտենսիվ դաշտանային շրջանում, քանի որ երկաթն ազդեցություն ունի մակաբույծների պաթոգենեզի վրա: Սովորաբար կլինիկական պատկերում ավելանում են քորը և դիզուրիան [46]:

Հաստատված փաստ է, որ հղիների մոտ տրիխոմոնիազն ազդում է հղիության ընթացքի և ելքի վրա՝ հանգեցնելով ցածր քաշով նորածինների ծնվելուն, պտղաթաղանթների վաղաժամ պատռման և վաղաժամ ծննդաբերության: Անգամ Mann et al. ցույց են տվել կապ մայրական տրիխոմոնադային վարակի և երեխաների ինտելեկտուալ

խանգարումների միջև [27]: Կողմնակի ազդեցություն է համարվում նաև նորածնի սեռական օրգանների և քթմազանի վարակումը ծննդաբերական ուղիներով անցնելու ժամանակ [54]:

Տրիխոմոնիազի ընթացքի և բարդությունների մեջ կարևորվում են նաև հեշտոցային միկրոֆլորայի փոփոխությունը և այլ վարակների հետ զուգակցման դեպքերը, որոնք շատ դեպքերում անբարենպաստ ազդեցություն են թողնում հիվանդության ելքի վրա [13]:

Հայտնի է, որ առողջ կնոջ մոտ հեշտոցի բիոցենոզում գերակշռում են կաթնաթթու արտադրող *Lactobacillus sp.* բակտերիաները, որոնք էլ ապահովում են հեշտոցի թթվային pH 2,8-4,2 միջավայրում: Տրիխոմոնազներով վարակումը բերում է վերը նշված բակտերիաների քանակի խիստ նվազեցման՝ նպաստելով հեշտոցի հիմնայնացմանը (pH- 6 – 6,3): Լակտոբացիլները պայքարում են նաև հեշտոց անցած ախտածին միկրոօրգանիզմների դեմ՝ մրցակցելով ընդհանուր սննդանյութերի համար, ինչպես նաև ջրածնի պերօքսիդի արտազատման միջոցով, որը թունավոր է մի շարք բակտերիալ վազինոզ առաջացնող միկրոօրգանիզմների համար, ինչպիսին է *Gardnerella vaginalis*-ը [10]:

Հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ բակտերիալ վազինոզի և տրիխոմոնազային վարակի միաժամանակյա առկայությունն ուժեղացնում է իմուն պատասխանը քեմոկինների արտազատման ուժեղացման միջոցով, ինչպես նաև նվազեցնում է SLPI-ն (*secretory leukocyte peptidase inhibitor*), որը պաշտպանում է էպիթելը սերինային պրոտեազներից [13]: SLPI-ն ունի հակավիրուսային ազդեցություն, և այս ֆերմենտի մակարդակի իջեցումը տրիխոմոնազի առաջացրած էպիթելի վնասման հետ մեկտեղ խիստ բարձրացնում է ՄԻԱՎ և ՄՂՎ վարակվելու ռիսկը:

Հստակ մոլեկուլյար մեխանիզմները, որով տրիխոմոնազը մեծացնում է ՄԻԱՎ-ով վարակման ռիսկը, դեռևս անհայտ են, թեև առաջարկված և փորձարկված են դրանցից մի քանիսը: Ինչպես նշվեց վերևում, տրիխոմոնազները լորձաթաղանթում հրահրում են ուժեղ իմուն ռեակցիա, որը ներառում է տեղային բորբոքումը և լիմֆոցիտների ու մակրոֆագերի միգրացիան: Այս փաստը մեծացնում է այն բջիջների թիվը, որոնցում սովորաբար զարգանում է ՄԻԱՎ-ի էնդոցիտոբիոզը և տարածվում օրգանիզմում: Բացի այդ, տրիխոմոնիազին բնորոշ հեշտոցային արտադրությունն իր հերթին ավելի է մեծացնում զուգընկերոջ վարակման ռիսկը [33]:

Գրականությունից ստացված տվյալներով Նիլսենի կողմից առաջին անգամ նկարագրվել է մարդու համար երկու պարտադիր մակարույծ՝ *Mycoplasma hominis*-ի և *Trichomonas vaginalis*-ի ասոցիացիան [35]: *M. hominis*-ը շատ հաճախ հանդես է գալիս էնդոսիմ-

բիոտիկ ձևով և in vitro պայմաններում բարձրացնում է բորբոքամետ ցիտոկինների արտազատումը [15]:

Ներկայումս տրիխոմոնիազի ժամանակ խիստ կարևոր գործոն է համարվում տրիխոմոնադների վարակվածությունը էնդոսիմբիոտիկ տրիխոմոնաս վիրուսներով: *Trichomonas vaginalis virus* (TVV)-ը երկշղթա ՌՆԹ պարունակող վիրուս է [37]: Կատարված վիրուսաբանական հետազոտություններով տրիխոմոնաս վագինալիսի վարակվածությունը TVV-ով տատանվում է լայն շրջանակներում: Մի քանի ուսումնասիրություններ (Կորեա, Իրան, Եգիպտոս, Ֆիլիպիններ) արձանագրել են ցածր վարակվածություն՝ մոտ 14-20 % [12]: Այնուամենայնիվ, բազմաթիվ այլ հետազոտություններ արձանագրել են վարակվածության բարձր մակարդակ՝ 40-100 % ամբողջ աշխարհում [32]: Այս տոկոսային տարբերությունները կարող են պայմանավորված լինել տեխնիկական և կլինիկական մի շարք գործոններով:

Տրիխոմոնաս վիրուսները համարվում են լավ հարմարեցված տրիխոմոնադներին այնպես, որ նրանք առաջացնում են քիչ վնասակար ազդեցություն նախակենդանիների վրա և պահպանում են հիմնականում ոչ ցիտոպաթիկ և մշտական վարակ [60]:

Ապացուցված է, որ այս TVV-ի առկայությունը մեծացնում է *T. vaginalis* վիրուլենտությունը, մասնավորապես վիրուսները ճանաչվում են TLR3-ի (toll-like receptors-3) հետ փոխազդեցության արդյունքում, որը, ինչպես հայտնի է, ակտիվացնում է ցիտոկինային պրոբորբոքային կասկադը: Տրիխոմոնիազի ժամանակ TVV առկայությունը կարող է առաջացնել իմունային պատասխանի մինչև 30 անգամ ուժեղացում՝ բարձրացնելով վարակի ծանրությունը և ավելի լուրջ բարդությունների ռիսկը, ինչպիսիք են պտղաթաղանթների պատռումը և վաղաժամ ծննդաբերությունը: Ապացուցված է նաև, որ այս ազդեցությունը հատկապես արտահայտված է բակտերիալ վագինոզի միաժամանակյա առկայության դեպքում [13]:

TVV - վարակվածությունը վերակարգավորում է նաև բարձր իմունոգենությամբ օժտված P270 սպիտակուցի ցիտոպլազմատիկ ու թաղանթային էքսպրեսիան և ցիտոտեխնագների որակական ու քանակական էքսպրեսիան [42]:

Տրիխոմոնիազային վարակի ախտորոշման համար առաջարկվող մեթոդները հիմնականում ներառում են մանրադիտակային, մանրէաբանական, իմունաբանական, իմունաֆլյուորեսցենտային և մոլեկուլային-կենսաբանական (ՊՇՌ-հետազոտություն, ԴՆԹ հիբրիդիզացիա) մեթոդները: Թաց քսուկը՝ մանրադիտակով մակաբույծի շարժունակության հայտնաբերմամբ, ունի մինչև 65% զգայունություն: *T. vaginalis*-ի ցանքսն ունի բարձր սպեցիֆիկություն, սակայն ցածր է

ախտորոշման զգայունությունը: Համեմատության համար կարելի է նշել, որ ՊՇՌ հետազոտությունը, որով գնահատվում է բետա տուրբուլին գենի նուկլեոտիդային հաջորդականությունը, ունի 97% զգայունություն և 98% յուրահատկություն (մանրէաբանական՝ 70%, մանրադիտակային՝ 36%): Բացի այդ մոլեկուլային-կենսաբանական հետազոտության մեթոդների կիրառումը հնարավորություն է տալիս հայտնաբերելու տրիխոմոնադների վարակվածությունը տրիխոմոնաս վիրուսներով, կատարելու դրանց տիպավորումը [7, 17, 38, 53]:

Տրիխոմոնիազի բուժման համար որպես ընտրության դեղամիջոցներ ներկայումս առաջարկվում են 5-նիտրոիմիդազոլային շարքի հակապարազիտար դեղամիջոցները [52]: Հակապարազիտար ազդեցությունը կայանում է մակաբույծի ռեդօքս համակարգի վրա ունեցած ճնշմամբ, մասնավորապես կապելով թիոռեդօքսին սպիտակուցը և արգելակելով թիոռեդօքսին ռեդուկտազը [31]: Մասնագիտական գրականության ուսումնասիրության տվյալներով տարբեր երկրներում տրիխոմոնիազի բուժման համար հիմնականում կիրառվող մետրոնիդազոլի նկատմամբ դիտվում է կայունության բարձրացում [26, 47]:

Դեղակայունությունից զատ հաճախադեպ են դարձել տրիխոմոնիազի բարդությունները և՛ մանկաբարձական, և՛ գինեկոլոգիական պրակտիկայում, անգամ վարակի ուղեցուցային վարման և օրգանիզմից վարակի էլիմինացիայի դեպքում [55]: Սա հաճախ բացատրվում է մակաբույծի քայքայման դեպքում՝ էնդոսիմբիոտիկ միկրոօրգանիզմների՝ տրիխոմոնասվիրուս, միկոպլազմա, արտաքին միջավայրում հայտնվելով և տեղային իմունաբանական տեղաշարժերի ավելացմամբ [25]:

Կարելի է եզրակացնել, որ չնայած կանանց միզասեռական տրիխոմոնիազի մասին առկա գիտական մեծ տեղեկատվությանը՝ շատ հարցեր դեռևս կարիք ունեն ավելի խորացված հետազոտությունների: Հատկապես անհրաժեշտ է թերապևտիկ նոր ռազմավարությունների մշակում՝ կիրառելով տարբեր հակաբորբոքային մեթոդների համադրություններ և թիրախային թերապիա՝ ոչ միայն պարազիտի, այլև նրա սիմբիոնտների դեմ, քանի որ վերջիններս էականորեն ազդում են հիվանդության պաթոգենեզի, կլինիկական ընթացքի, բարդությունների և ելքի վրա:

Ընդունված է 02.04.24

Особенности мочеполового трихомониаза у женщин

Р. А. Абрамян, Г. К. Гардян, Л. Р. Абрамян, С. О. Абрамян,
К. С. Джулакян

Представлен обзор литературы и результаты последних исследований по женскому мочеполовому трихомониазу. Всем мире мочеполовой трихомониаз является второй по распространенности инфекцией, передающейся половым путем и, поскольку чаще встречается среди сексуальноактивного населения, в настоящее время он приобретает все большее значение как важный этиологический фактор репродуктивных заболеваний и явно связан с серьезными проблемами общественного здравоохранения. У большинства женщин и значительного числа мужчин трихомониаз протекает бессимптомно, вследствие чего часто упускается возможность диагностики и лечения. Растущее количество данных о том, что эндосимбиотические микроорганизмы влияют на вирулентность патогена, клиническое течение инфекции и развитие осложнений, требует дальнейшего изучения.

Features of female urogenital trichomoniasis

R. A. Abrahamyan, G. K. Ghardyan, L.R. Abrahamyan,
S. H. Abrahamyan, K. S. Julhakyan

A review of the literature on female genitourinary trichomoniasis, results from recent studies on it is presented. Genitourinary trichomoniasis is the second most common sexually transmitted infection worldwide, and because it is more common in the sexually active population, it is now gaining importance as an important etiologic factor in reproductive diseases and is clearly associated with serious public health problems. Most women and a significant number of men with trichomoniasis are asymptomatic, which often misses diagnosis and treatment. The growing evidence that endosymbiotic microorganisms influence the virulence of the pathogen, the clinical course of the infection and the occurrence of complications warrants further studies.

Գրականություն

1. Alderete, J. F. 1988. Alternating phenotypic expression of two classes of *Trichomonas vaginalis* surface markers. Rev. Infect. Dis. 10(Suppl. 2):S408–S412.
2. Alderete J F, Arroyo R, Leher M W. Identification of fibronectin as a receptor for bacterial cytoadherence. Methods Enzymol. 1994;236:318–333.
3. Alderete J F, Demes P, Gombosova A, Valent M, Yanoska A, Fabusova H, Garza G E, Metcalfe E C. Phenotypes and protein-epitope phenotypic variation among fresh isolates of *Trichomonas vaginalis*. Infect Immun. 1987;55:1037–1041
4. Alderete J F, Pearlman E. Pathogenic *Trichomonas vaginalis* cytotoxicity to cell culture monolayers. Br J Vener Dis. 1984;60:99–105.
5. Arroyo, R., Engbring, J. & Alderete, J. F. (1992). Molecular basis of host epithelial cell recognition by *Trichomonas vaginalis*. Mol Microbiol, 6, 853-62.
6. Artuyants A., Campos T. L., Rai A. K., Johnson P. J., Dauros-Singorenko P., Phillips A., et al. (2020). Extracellular vesicles produced by the protozoan parasite *Trichomonas*

- vaginalis* contain a preferential cargo of tRNA-derived small RNAs. *Int. J. Parasitol.* 50:1145–1155. 10.1016/J.IJPARA.2020.07.003
7. Bachmann, L. H., Hobbs, M. M., Sena, A. C., Sobel, J. D., Schwebke, J. R., Krieger, J. N., McClelland, R. S. & Workowski, K. A. (2011). *Trichomonas vaginalis* genital infections: progress and challenges. *Clin Infect Dis*, 53, Suppl 3, S160-72.
8. Bastida-Corcuera, F. D., Okumura, C. Y., Colocoussi, A. & Johnson, P. J. (2005). *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan mutants have reduced adherence and cytotoxicity to human ectocervical cells. *Eukaryot Cell*, 4, 1951-8
9. Costa R. F., de Souza, W., Benchimol, M., Alderete, J. F. & Morgado-Diaz, J. A. (2005). *Trichomonas vaginalis* perturbs the junctional complex in epithelial cells. *Cell Res*, 15, 704- 16.
10. Cudmore, S. L., Delgaty, K. L., Hayward-McClelland, S. F., Petrin, D. P. & Garber, G. E. (2004). Treatment of Infections Caused by Metronidazole-Resistant *Trichomonas vaginalis*. *Clin Microbiol Rev*, 17, 783-793.
11. Dailey D C, Chang T H, Alderete J F. Characterization of *Trichomonas vaginalis* haemolysis. *Parasitology*. 1990;101:171–175.
12. El-Gayar EK, Mokhtar AB, Hassan WA. Molecular characterization of double-stranded RNA virus in *Trichomonas vaginalis* Egyptian isolates and its association with pathogenicity. *Parasitol Res* 2016;115(10): 4027e36
13. Fichorova, R. N., Buck, O. R., et al. (2013). The villain team-up or how *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis alter innate immunity in concert. *Sex Transm Infect*, 89, 460-6.
14. Fichorova, R. N., Trifonova, R. T., Gilbert, R. O., Costello, C. E., Hayes, G. R., Lucas, J. J. & Singh, B. N. (2006). *Trichomonas vaginalis* Lipophosphoglycan Triggers a Selective Upregulation of Cytokines by Human Female Reproductive Tract Epithelial Cells. *Infect Immun*, 74, 5773- 5779.
15. Fiori, P. L., Diaz, N., Cocco, A. R., Rappelli, P. & Dessi, D. (2013). Association of *Trichomonas vaginalis* with its symbiont *Mycoplasma hominis* synergistically upregulates the in vitro proinflammatory response of human monocytes. *Sex Transm Infect*, 89, 449-54.
16. Fiori, P. L., Rappelli, P., Rocchigiani, A. M. & Cappuccinelli, P. (2013). *Trichomonas vaginalis* haemolysis: evidence of functional pores formation on red cell membranes. *FEMS Microbiol Lett*, 109, 13-8.
17. Garber, G. (2005). The laboratory diagnosis of *Trichomonas vaginalis*. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 16, 35 - 38.
18. Garber G E, Lemchuk-Favel L T. Analysis of the extracellular proteases of *Trichomonas vaginalis*. *Parasitol Res*. 1994;80:361–365.
19. Garcia, A. & Alderete, J. (2007). Characterization of the *Trichomonas vaginalis* surface-associated AP65 and binding domain interacting with trichomonads and host cells. *BMC Microbiol*, 7, 116.
20. Garcia, A. F., Chang, T. H., Benchimol, M., Klumpp, D. J., Lehker, M. W. & Alderete, J. F. (2003). Iron and contact with host cells induce expression of adhesins on surface of *Trichomonas vaginalis*. *Mol Microbiol*, 47, 1207-24.
21. Gould, S. B., Woehle, C., Kusdian, G., Landan, G., Tachezy, J., Zimorski, V. & Martin, W.F. (2013). Deep sequencing of *Trichomonas vaginalis* during the early infection of vaginal epithelial cells and amoeboid transition. *Int J Parasitol*, 43, 707-19.
22. Heine, P. & McGregor, J. A. (1993). *Trichomonas vaginalis*: a reemerging pathogen. *Clin Obstet Gynecol*, 36, 137-44.
23. Honigberg B M, King V M. Structure of *Trichomonas vaginalis* Donne. *J Parasitol*. 1964;50:345–364.
24. Irvine J W, Coombs G H, North M J. Purification of cysteine proteinases from trichomonads using bacitracin-Sepharose. *FEMS Microbiol Lett*. 1993;110:113–119.
25. Jehee I, van der Veer C, Himschoot M, et al. Direct detection of *Trichomonas vaginalis* virus in *Trichomonas vaginalis* positive clinical samples from the Netherlands. *J Virol Methods* 2017; 250: 1–5.

26. Kirkcaldy, R. D., Augostini, P. et al. (2012). *Trichomonas vaginalis* antimicrobial drug resistance in 6 US cities, STD Surveillance Network, 2009-2010. *Emerg Infect Dis*, 18, 939-43.
27. Klebanoff M. A. et al. (2001). Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med*, 345, 487-93.
28. Krieger, J. N., Ravdin, J. I. & Rein, M. F. (1985). Contact-dependent cytopathogenic mechanisms of *Trichomonas vaginalis*. *Infect Immun*, 50, 778-86.
29. Kummer, S., Hayes, G. R., Gilbert, R. O., Beach, D. H., Lucas, J. J. & Singh, B. N. (2008). Induction of human host cell apoptosis by *Trichomonas vaginalis* cysteine proteases is modulated by parasite exposure to iron. *Microb Pathog*, 44, 197-203.
30. Lama, A., Kucknoor, A., Mundodi, V. & Alderete, J. F. (2009). Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is a surface-associated, fibronectin-binding protein of *Trichomonas vaginalis*. *Infect Immun*, 77, 2703-11.
31. Leitsch, D., Kolarich, D., Binder, M., Stadlmann, J., Altmann, F. & Duchene, M. (2009). *Trichomonas vaginalis*: metronidazole and other nitroimidazole drugs are reduced by the flavin enzyme thioredoxin reductase and disrupt the cellular redox system. Implications for nitroimidazole toxicity and resistance. *Mol Microbiol*, 72, 518-36.
32. Luz Becker D, dos Santos O, Frasson AP, de Vargas Rigo G, Macedo AJ, et al. High rates of double-stranded RNA viruses and *Mycoplasma hominis* in *Trichomonas vaginalis* clinical isolates in South Brazil. *Infect Genet Evol* 2015;34:181e7
33. Mavedzenge, S. N., Pol, B. V., Cheng, H., Montgomery, E. T., Blanchard, K., de Bruyn, G., Ramjee, G. & Straten, A. (2010). Epidemiological synergy of *Trichomonas vaginalis* and HIV in Zimbabwean and South African women. *Sex Transm Dis*, 37, 460-6.
34. Munoz, C., Perez et al. (2012). A protein phosphatase 1 gamma (PP1gamma) of the human protozoan parasite *Trichomonas vaginalis* is involved in proliferation and cell attachment to the host cell. *Int J Parasitol*, 42, 715-27.
35. Nielsen, M. H. (1975). The ultrastructure of *Trichomonas vaginalis* donné before and after transfer from vaginal secretion to Diamonds Media. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 83B, 581-589.
36. Olmos-Ortiz L. M., Barajas-Mendiola M. A., Barrios-Rodiles M., Castellano L. E., Arias-Negrete S., Avila E. E., et al. (2017). *Trichomonas vaginalis* exosome-like vesicles modify the cytokine profile and reduce inflammation in parasite-infected mice. *Parasite Immunol*.39:e12426. 10.1111/PIM.12426
37. Parent, K. N., Takagi, Y., et al. (2013). Structure of a protozoan virus from the human genitourinary parasite *Trichomonas vaginalis*. *MBio*, 4.
38. Patil, M., Nagamoti, J. & Metgud, S. (2012). Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* from vaginal specimens by wet mount microscopy, in pouch TV culture system, and PCR. *J Global Infect Dis*, 4, 22-25.
39. Pereira-Neves, A. & Benchimol, M. (2007). Phagocytosis by *Trichomonas vaginalis*: new insights. *Biol Cell*, 99, 87-101..
40. Peterson K M, Alderete J F. Host plasma proteins on the surface of pathogenic *Trichomonas vaginalis*. *Infect Immun*. 1982;37:755–762.
41. Pindak F F, Gardner W A, Jr, Mora de Pindak M. Growth and cytopathogenicity of *Trichomonas vaginalis* in tissue cultures. *J Clin Microbiol*. 1986;23:672–678.
42. Provenzano D, Alderete J F. Analysis of human immunoglobulin-degrading cysteine proteinases of *Trichomonas vaginalis*. *Infect Immun*. 1995;63:3388–3395
43. Poole, D. N. & McClelland, R. S. (2013). Global epidemiology of *Trichomonas vaginalis*. *Sex Transm Infect*, 89, 418-22
44. Rai A. K., Johnson P. J. (2019). *Trichomonas vaginalis* extracellular vesicles are internalized by host cells using proteoglycans and caveolin-dependent endocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 116 21354–21360. 10.1073/pnas.1912356116
45. Rein, M. (1990). Clinical Manifestations of Urogenital Trichomoniasis in Women. In: Honigberg, B. M. (ed.) *Trichomonads Parasitic in Humans*. Springer New York.

46. Rein M F. Clinical manifestations of urogenital trichomoniasis in women. In: Honigberg B M, editor. Trichomonads parasitic in humans. New York, N.Y: Springer-Verlag; 1991. pp. 225–234.
47. Rukasha, I., Ehlers, M. M. & Kock, M. M. (2013). Metronidazole Antimicrobial Drug Resistance Testing of Trichomonas Vaginalis Collected from Women Attending an Anti-Retroviral Clinic, Pretoria, South Africa. Sex Transm Infect, 89, A366.
48. Ryan, C. M., Mehlert, A., Richardson, J. M., Ferguson, M. A. & Johnson, P. J. (2011). Chemical structure of Trichomonas vaginalis surface lipoglycan: a role for short galactose (beta1-4/3) N-acetylglucosamine repeats in host cell interaction. J Biol Chem, 286, 40494-508
49. Ryu, J. S., Choi, H. K., Min, D. Y., Ha, S. E. & Ahn, M. H. (2001). Effect of iron on the virulence of Trichomonas vaginalis. J Parasitol, 87, 457-60.
50. Schwebke, J. R. & Burgess, D. (2004). Trichomoniasis. Clin Microbiol Rev, 17, 794-803.
51. Sehgal, R., Goyal, K. & Sehgal, A. (2012). Trichomoniasis and lactoferrin: future prospects. Infect Dis Obstet Gynecol, 2012, 536037.
52. Sherrard, J., Ison, C., Moody, J., Wainwright, E., Wilson, J. & Sullivan, A. (2014). United Kingdom National Guideline on the Management of Trichomonas vaginalis 2014. Int J STD AIDS, 25, 541-549.
53. Simpson, P., Higgins, G., Qiao, M., Waddell, R. & Kok, T. (2007). Real-time PCRs for detection of Trichomonas vaginalis beta-tubulin and 18S rRNA genes in female genital specimens. J Med Microbiol, 56, 772-7
54. Smith, L. M., Wang, M., Zangwill, K. & Yeh, S. (2002). Trichomonas vaginalis infection in a premature newborn. J Perinatol, 22, 502-3.
55. Snipes LJ, Gamard PM, Narcisi EM, et al. Molecular epidemiology of metronidazole resistance in a population of Trichomonas vaginalis clinical isolates. J Clin Microbiol 2000; 38: 3004–3009.
56. Stáfková J., Rada P., Meloni D., Zárský V., Smutná T., Zimmann N., et al. (2018). Dynamic secretome of Trichomonas vaginalis: case study of β -amylases. Mol. Cell. Proteomics 17 304–320. 10.1074/MCP.RA117.000434
57. Stoner, K. A., Rabe, L. K., Meyn, L. A. & Hillier, S. L. (2013). Survival of Trichomonas vaginalis in wet preparation and on wet mount. Sex Transm Infect
58. Swygard, H., Sena, A. C., Hobbs, M. M. & Cohen, M. S. (2004). Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management. Sex Transm Infect, 80, 91-5.
59. Van Der Pol, B. (2007). Trichomonas vaginalis Infection: The Most Prevalent Nonviral Sexually Transmitted Infection Receives the Least Public Health Attention. Clin Infect Dis, 44, 23-25.
60. Wang AL, Wang CC. Viruses of parasitic protozoa. Parasitol.Today 1991;7:76–80.
61. World Health Organisation (WHO). (2012). Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. Geneva, Switzerland, World Health Organisation. Available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/2008_STI_estimates.pdf. Accessed on 2 May 2014
62. Zhang, Z. F., Graham, S., Yu, S. Z., Marshall, J., Zielezny, M., Chen, Y. X., Sun, M., Tang, S. L., Liao, C. S., Xu, J. L. & et al. (1995). Trichomonas vaginalis and cervical cancer. A prospective study in China. Ann Epidemiol, 5, 325-32.

УДК 618.06:615.35

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.2-34

Витамин D и беременность: современное состояние вопроса

Д.М. Амбарцумян¹, Г.Г. Окоев², А.П. Погосян¹

¹Медицинский центр «Эребуни»

0087, Ереван, ул. Титоградян, 14

²ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра акушерства и гинекологии факультета
постдипломного и непрерывного образования

0002, Ереван, пр. Маштоца, 22

Ключевые слова: витамин D, беременность, осложнения беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, задержка роста плода

В эндокринной системе человека витамин D играет определяющую роль в гомеостазе кальция, минерализации костей. Кроме того, он участвует в регуляции иммунной системы, влияет на пролиферацию клеток. Необходимо отметить, что витамин D не является «истинным» витамином, так как он может быть получен экзогенно (с пищей), так и эндогенно [1]. Витамин D представлен группой жирорастворимых биологически активных веществ, из которых наиболее значимыми служат эргокальциферол (витамин D₂) и холекальциферол (витамин D₃) [8].

Витамин D циркулирует в связанном виде с витамин D-связывающим белком (Vitamin D-binding protein – DBP), который гидроксилируется в печени по 25-гидроксивитамину D (25(OH)D), а затем в почках с помощью 1-альфа-гидроксилазы по 1-25-дигидроксивитамину D (1 - 25(OH)₂D₃), который является активным метаболитом [15].

Определен ряд факторов, влияющих на уровень витамина D. К факторам риска следует относить время года, этническую принадлежность, индекс массы тела [27, 36].

Помимо отмеченного, беременных и кормящих женщин следует относить к группе риска по развитию недостаточности или дефицита витамина D. В этот период организм женщины претерпевает ряд серьезных физических и физиологических изменений, обусловленных потребностями ребенка. Эти изменения и приводят к повышению риска дефицита витаминов и минералов [30, 52].

Исследования в США показали, что низкий уровень витамина D – распространенное явление во время беременности, особенно в первом

триместре: 50 % матерей и 65 % новорожденных имели значительный дефицит витамина D при рождении, несмотря на то, что женщины ежедневно во время беременности принимали витамин D (400 МЕ в одной дозе) и выпивали два стакана молока, обогащенного витамином D [53].

В обсервационном исследовании, проведенном в Южной Корее, установлено, что 89% женщин детородного возраста имели низкие концентрации витамина D [42], а обсервационное исследование беременных женщин в Иране позволило установить дефицит витамина D у 58% женщин [12]. 56% египетских женщин детородного возраста имели дефицит или недостаточность витамина D [26]. В Швеции более трети беременных женщин имели низкий уровень витамина D [37].

Приведенные факты свидетельствуют о высокой распространенности недостаточности или дефицита витамина D у беременных.

За последнее десятилетие проведены исследования, доказывающие влияние дефицита витамина D во время беременности на частоту неблагоприятных перинатальных, фетальных и неонатальных исходов: артериальная гипертензия, преэклампсия (ПЭ), бактериальный вагиноз (БВ), гестационный сахарный диабет (ГСД), выкидыши в первом триместре, синдром задержки роста плода, преждевременные роды (ПР), низкая масса тела при рождении, нарушение эмбрионального скелетного формирования, снижение костной массы [4, 13, 18, 46].

У женщин с выраженным дефицитом витамина D в 3 раза чаще в анамнезе отмечено привычное невынашивание, а нарушение функции щитовидной железы диагностировано у каждой второй. Среди осложнений беременности в I триместре у 86% выявлена угроза прерывания. При этом частота и выраженность симптомов напрямую коррелирует с уровнем витамина D [5]. Установлены более низкие уровни витамина D в первом триместре у женщин с невынашиванием беременности (86,1 нмоль/л), чем у беременных с физиологическим течением беременности (123 нмоль/л) [32].

Механизм участия витамина D в самопроизвольном прерывании беременности, вероятно, может быть объяснен экспрессией фермента CYP27B1, активирующего витамин D, в децидуальной оболочке матери и трофобласте плода на ранних сроках беременности [54]. Плацента является ключевой тканью для накопления как 25(OH)D, так и активного 1,25(OH)₂D, что оказывает влияние на инвазию трофобласта, ремоделирование плацентарных спиральных артерий и функцию иммунных клеток. Возможно, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке способствует патофизиологии невынашивания беременности за счет сопутствующего снижения плацентарного 1,25(OH)₂D и, как следствие, нарушения процессов плацентации. Тем не менее остается неясным, является ли дефицит витамина D более распространенным у женщин с невынашиванием беременности и ПР [17, 25].

Дефицит витамина D связывают с возрастанием частоты БВ во время беременности. Витамин D играет непосредственную роль в производстве антимикробных пептидов, таких как кателицидин, и может играть важную роль в предотвращении инфекции во время беременности и неонатальном периоде [47].

Дефицит витамина D может обуславливать такие осложнения беременности, как вторичная гипертензия и ПЭ. Установлено, что дефицит витамина D в первой половине беременности является независимым фактором риска развития ПЭ. Неполноценная инвазия трофобласта общепризнана как ключевой фактор патогенеза ПЭ. Возможную роль в этом процессе играет дефицит витамина D в силу того, что активная форма витамина D—1,25(OH)2D регулирует транскрипцию и функцию генов, связанных с инвазией трофобласта, нормальной имплантацией и ангиогенезом [16].

Современные исследователи считают доказанным фактом участия витамина D в качестве иммунного регулятора во время имплантации. Активированные Т- и В-лимфоциты имеют рецепторы витамина D, а потому 1,25(OH)2D является эффективным модулятором иммунной системы: ингибирует пролиферацию Т-хелперов 1-го типа и ограничивает продукцию цитокинов (IFN- γ), IL-2, TNF- α , индуцирует цитокины Т-хелперов 2-го типа, обладающих протективным действием при беременности [8].

Установлено, что уровни 25(OH)D менее 20 нг/мл связаны с возрастанием риска ПЭ [11, 22], а высокие уровни 25(OH)D связаны со снижением риска ПЭ [33].

Витамин D, выступая в роли эндокринного супрессора биосинтеза ренина, способен предотвращать гипертонию путем угнетения через подавление ренин-ангиотензиновой системы [6, 38].

В свою очередь, нарушение регуляции роста плаценты может приводить к сосудистой недостаточности в ней и развитию воспалительных реакций, что служит дополнительным фактором риска развития ПЭ. Это происходит вследствие дисрегуляции провоспалительных цитокинов, в том числе экспрессируемых рецепторами витамина D [3].

Высокие уровни 25(OH)D обуславливали значительное снижение рисков не только ПЭ (ОР: 0,74, 95% ДИ: 0,60–0,60–0,87), но и ГСД (ОР: 0,76, 95% ДИ: 0,66–0,87) [55].

В то же время в другом исследовании не было выявлено связи между риском развития ГСД и уровнем 25(OH)D матери как в первой, так и во второй половине беременности. Частота дефицита витамина D составляла 49,4% и 45,8% в первой половине беременности и 26,2% против 22,1% во второй половине беременности у женщин с развившимся ГСД и без такового [50].

Опубликованы результаты исследования, в котором наблюдались 90 беременных женщин, имевших, по крайней мере, один фактор риска развития ГСД. В основной группе женщины получали 5 000 единиц витамина D ежедневно до 26 недель беременности, в группе контроля получали плацебо. В результате у женщин, принимавших плацебо, развитие ГСД было статистически выше, чем в основной группе (35,9% против 10,9%, $p < 0,005$), что указывает на эффективность назначения витамина D в профилактике ГСД в первом и втором триместрах беременности [14].

Установлено, что недостаточность 25(OH)D у беременной связана с повышенным риском ПР, а прием витамина D во время беременности может снизить риск преждевременных родов [13].

В проспективном когортном исследовании у 1683 беременных женщин была исследована взаимосвязь между концентрацией 25-гидроксивитамина D в материнской сыворотке и риском последующего выкидыша, который произошел у 58 пациенток. Выявлен риск выкидыша в первом триместре беременности при дефиците витамина D, но при высоких концентрациях витамина D (больше 20 нг/мл) выкидышей не наблюдалось. Эти данные подтверждают целесообразность приема витамина D в период прегравидарной подготовки для профилактики выкидышей [47].

Во время беременности витамин D играет большую роль в регуляции системы мать–плацента–плод, обеспечивая нормальный рост, массу тела и развитие плода, снижая риски развития гипокальциемии, судорог, инфекций дыхательных путей. Снижение уровней витамина D у беременной оказывает значительное влияние на развитие костной ткани и врожденный иммунитет у плода, что имеет большое значение для формирования хронических заболеваний вскоре после рождения, а также в более позднем возрасте [35, 38].

На ранних сроках беременности 25(OH)D проникает через плаценту от матери к плоду, а его концентрация в пуповинной крови при рождении составляет в среднем 80% от материнской [41].

При дефиците витамина D в первом триместре беременности риск рождения ребенка с дефицитом роста и массы тела возрастает в два раза. При дефиците витамина D в плаценте снижается уровень D-рецепторов, что приводит к преждевременному неконтролируемому апоптозу клеток плаценты, развитию плацентарной недостаточности, задержке роста плода и низкой оценке по шкале Апгар у новорожденных. Тесная взаимосвязь между матерью и плодом приводит к тому, что материнский дефицит витамина D во время беременности создает дефицитное состояние у ребенка с периода внутриутробного развития [16, 56].

Классическими последствиями дефицита витамина D во время беременности и у новорожденных являются поздняя гипокальциемия и

алиментарный рахит. Известно, что витамин D повышает врожденный иммунитет, регулируя выработку антимикробных пептидов. Несколько исследований показали, что пренатальный статус витамина D играет роль в предрасположенности потомства к развитию астмы в более позднем возрасте [30]. Он также может способствовать разрушению бета-клеток поджелудочной железы из-за его действия на хелперные лимфоциты 1-го типа и цитокины [34]. Дефицит витамина D во время беременности матери также может быть фактором риска рассеянного склероза во взрослой жизни, поскольку он влияет на раннее развитие мозга, играя важную роль в дифференцировке нейронов и синаптических функциях [43].

К отрицательным неблагоприятным перинатальным исходам относятся ухудшение антропометрических показателей новорожденного (масса тела при рождении, длина тела, окружность головы) [39], высокий риск развития экземы, пародонита, алиментарного рахита, тяжелая гипокальциемия и другие ортопедические осложнения у новорожденных и детей [23].

Отмечены значительно более высокие баллы по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни у новорожденных от матерей, получавших витамин D при беременности, по сравнению с младенцами от матерей, не получавших его ($p=0,03$ и $p=0,05$ соответственно). В случаях, когда с первого триместра уровень витамина D был не ниже 30 нг/мл, на 40 % возростали шансы рождения детей с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте не ниже 7 баллов [31].

Содержание 25(OH)D в сыворотке крови матери и рожденного младенца имеет высокую прямую корреляционную зависимость ($r=0,64$). Известно, что в молозиве и грудном молоке содержание витамина D очень мало – около 16 МЕ/л. Отмеченная особенность позволяет заключить, что младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, имеют высокий риск рахита, но верна и обратная ситуация, что симптомы рахита у ребенка являются четким индикатором дефицита витамина D у матери [29].

Витамин D легко проходит в грудное молоко, но уровень витамина D быстро падает после беременности и в период лактации. Исключительно грудное вскармливание в течение 6 месяцев приводит в среднем к снижению уровней кальция в 4 раза больше, чем во время беременности. Однако постоянный прием даже небольших доз витамина D до и после родов может благоприятно сказаться на обеспеченности витамином матерей и младенцев при исключительно грудном вскармливании [31].

Таким образом, витамин D участвует в программировании развития плода и новорожденного. Низкий уровень витамина D в организме беременной женщины способствует повышению частоты осложнений здоровья как у матери, так и у новорожденного. Дети, рожденные на фоне дефицита витамина D, имеют более низкую массу тела при рождении. Дефицит витамина D во время беременности не только нарушает состояние скелетной

системы матери и формирование скелета плода, но и имеет определенное влияние на восприимчивость ребенка к болезням сразу после рождения, а также в более позднем возрасте [2].

Женщины, имеющие риск ПЭ, ГСД, преждевременных родов, привычного невынашивания, плацентарной недостаточности, должны принимать на этапе прегравидарной подготовки и с ранних сроков беременности не менее 4000 МЕ витамина D. Для здоровых женщин с уровнем витамина D 25-30 нг/мл возможно использование 2000 МЕ, более 30 нг/мл – рекомендуемые в настоящее время 1000 МЕ [7].

Дополнительный прием витамина D при беременности снижает частоту рождения детей с пониженной массой тела, ПР, а также показателей антенатальной и неонатальной смертности. Прием витамина D матерью во время беременности или его назначение ребенку в первые месяцы после рождения снижает впоследствии риск развития сахарного диабета первого типа, астмы, аллергического ринита, а также кожной экземы у ребенка [10].

Исходя из отмеченного, диагностику дефицита витамина D в сыворотке крови следует проводить у всех беременных и кормящих женщин [45]. При этом следует учитывать, что потребление витамина D небеременными, беременными и кормящими женщинами, согласно «Справочнику величин потребления питательных веществ» (Dietary Reference Intakes, DRI), составляет 5 мкг/день, а допустимая граница установлена на уровне 50 мкг/день [48].

В разных странах существуют свои национальные рекомендации, касающиеся назначения витамина D с целью профилактики его дефицита. Такие рекомендации разработаны и для беременных женщин. В клинических рекомендациях Эндокринного общества по профилактике и лечению дефицита витамина D от 2011 г. всем беременным женщинам рекомендовался прием колекальциферола 600 МЕ/сут, с верхним пределом 4000 МЕ/сут, а беременным женщинам, имеющим риск развития дефицита витамина D – прием 1500–2000 МЕ/сут, с верхним пределом 10 000 МЕ/сут. Недостаточность и избыток витамина D при этом определялись как уровни 25(OH)D <50 нмоль/л, 50–75 и >75 нмоль/л соответственно, с записью сведений о методе анализа [28].

Некоторые авторы предлагают считать дефицит витамина D тяжелым (менее 25 нмоль/л) и умеренным (25–50 нмоль/л) [24]. Отмеченные градации применены и другими исследователями. Использована альтернативная классификация недостаточности витамина D: тяжелая (менее 25 нмоль/л), легкая (25–50 нмоль/л), достаточные уровни (более 50 нмоль/л) [19].

Рассмотрены и следующие пороговые значения: дефицит витамина D – менее 20,9 нг/мл (52,3 нмоль/л), недостаточность – 21–29,9 нг/мл, нормативные уровни – более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [49]. Предложена

простая классификация: недостаточность – менее 75 нмоль/л и норма – более 75 нмоль/л [40].

У новорождённых уровень витамина D определяется в пуповинной крови. Обеспеченность витамином D оценивают исходя из рекомендаций, предложенных Американской академией педиатрии в 2010 г.: нормальное содержание в крови – 30-35 нг/мл, недостаток – 10-20 нг/мл, дефицит – ниже 10 нг/мл [38].

Таким образом, на сегодняшний день имеется широкая вариабельность пороговых значений, используемых для классификации дефицита и недостаточности витамина D, что демонстрирует важность стандартизации пороговых значений для облегчения сравнения между исследованиями и получения точной и воспроизводимой информации о распространенности дефицита и недостаточности витамина D [21].

Для получения достоверных данных необходимы прямые сравнения различных исследований. Однако возникают ситуации, когда у пациентов, включенных в один метаанализ, уровень витамина D оценивался как достаточный, а в альтернативных исследованиях данная концентрация считалась недостаточной. Сравнительный анализ, ввиду неоднородности сравниваемых клинических групп, также не позволяет получить достоверные результаты. И хотя нет единого мнения об оптимальном уровне дефицита витамина D, он преимущественно характеризуется концентрациями 25(ОН)D в сыворотке ниже 25–30 нмоль/л (10–12 нг/мл) [44].

Необходимы дальнейшие исследования по оценке обеспеченности беременных витамином D в регионах, различных по климатическим данным, а также в зависимости от особенностей питания и приема препаратов витамина D [9].

На сегодняшний день необходимы новые исследования, посвященные влиянию уровней витамина D на риск самопроизвольного прерывания беременности [20]. Должны быть выполнены работы по оптимизации лечения витамином D в первом триместре беременности у женщин с дефицитом витамина D, так как в настоящее время отсутствуют стандартизированные протоколы исследования и лечения витамина D у беременных женщин [51].

Поступила 28.02.24

Վիտամին D և հղիություն. խնդրի ներկայիս իրավիճակը

Դ.Մ. Համբարձումյան, Գ.Գ. Օկոև, Ա.Պ. Պողոսյան

Հղի կանայք պետք է դիտարկվեն վիտամին D-ի անբավարարության կամ անբավարարության զարգացման ռիսկի խմբում: Բազմաթիվ ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ վիտամին D-ի ցածր մակարդակը տարածված երևույթ է հղիության ընթացքում:

Ապացուցված է հղիության ընթացքում վիտամին D-ի անբավարարության անբարենպաստ ազդեցությունը պերինատալ շրջանում, ինչպես նաև պտղի և նորածնի առողջության վրա՝ առաջացնելով զարկերակային հիպերտենզիա, պրեէկլամպսիա, բակտերիալ վագինոզ, հղիության շաքարային դիաբետ, վիժումներ առաջին եռամսյակում, պտղի ներարգանդային աճի հապաղման համախտանիշ, վաղաժամ ծննդաբերություն, պտղի ոչ բավարար քաշով ծնվելիս, սաղմնային կմախքի ձևավորման խանգարումներ և ոսկրային զանգվածի նվազում:

Այնուամենայնիվ, այսօր չկա հղիության ընթացքի և բարդությունների հաճախականության վրա վիտամին D-ի մակարդակի ազդեցության վերաբերյալ միասնական կարծիք: Վիտամին D-ի անբավարարության դասակարգման համար գոյություն ունի սահմանային մակարդակների լայն փոփոխականություն, որը ցույց է տալիս սահմանային մակարդակների ստանդարտացման կարևորությունը: Վիտամին D-ի պակասի օպտիմալ մակարդակի վերաբերյալ միասնական կարծիք չկա:

Անհրաժեշտ են նոր հետազոտություններ, որոնց նպատակն է հղի կանանց մոտ վիտամին D-ի անբավարարության որոշումը և բուժման արձանագրությունների ստանդարտացումը:

Vitamin D and Pregnancy: Present State of the Problem

D.M. Ambartsumyan, G.G. Okoev, A.P. Poghosyan

Pregnant women should be considered at risk for developing vitamin D insufficiency or deficiency. A wide range of studies have shown that the low level of vitamin D is a common phenomenon during pregnancy.

It has been scientifically proven that the deficiency of vitamin D during pregnancy cause the incidence of adverse perinatal, fetal and neonatal outcomes: arterial hypertension, preeclampsia, bacterial vaginosis, gestational diabetes mellitus, miscarriages in the first trimester, fetal growth restriction syndrome, premature birth, low birth weight, disorder embryonic skeletal formation and decreased bone mass.

However, today there is no consensus on the effect of vitamin D levels on the nature of pregnancy and the frequency of its complications. There is wide variability in the threshold values used to classify vitamin D deficiency and insufficiency, demonstrating the importance of standardizing thresholds. There is no consensus on the optimal level of vitamin D deficiency.

New research is needed to standardize protocols for testing and treating vitamin D deficiency in pregnant women.

Литература

1. Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Беспалова О.Н., Коган И.Ю. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины. Журнал акушерства и женских болезней, 2018, т. 67, 3, с. 4-19.
2. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Особенности состояния здоровья новорождённых в зависимости от обеспеченности их матерей витамином D во время беременности. Казанский медицинский журнал, 2017, т. 98, 5, с. 691-696.
3. Доброхотова Ю.Э., Борокова Е.И., Залеская С.А. и соавт. Витамин D3 и здоровье женщины. Гинекология, 2019, т. 21, 1, с. 44–51.
4. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. Терапевтический архив, 2018, 10, с. 115–127.
5. Ковалева И.В., Баклейчева М.О., Беспалова О.Н. Оценка влияния уровня витамина D на течение беременности I триместра. Медицинский совет, 2021, т. 21, 2, с. 131-137.
6. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Витамин D и преэклампсия. Рос. вестник акушера-гинеколога, 2016, т. 16, 1, с. 79–83.
7. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности. Практическая медицина, 2017, т. 106, 5, с. 18-21.
8. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гарифуллова Ю.В. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин. Практическая медицина, 2020, т. 18, 2, с. 12-20.
9. Платонова Н.М., Рыбакова А.А., Никанкина Л.В. и соавт. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ. Проблемы эндокринологии, 2020, т. 66, 6, с. 81-87.
10. Ялошевская А.О. Недостаточность витамина D при беременности. Forcipe. 2020, т. 3, S, с. 135-136.
11. Akbari S., Khodadadi B., Ahmadi S.A.Y. et al. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018, vol. 57, 2, p. 241-247.
12. Amouzegar A., Azizi F., Ashrafiand S. et al. Prevalence of calcium and vitamin D deficiency and their association with fetomaternal outcomes in a sample of Iranian pregnant women. Human Antibodies. 2020, vol. 28, 4, p. 305-312.
13. Andersen L.B., Jorgensen J.S., Jensen T.K. et al. Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. American Journal of Clinical Nutrition. 2015, vol. 102, 3, p. 633–638.
14. Bärebring L., Schoenmakers I., Glantz A. et al. Vitamin D status during pregnancy in a multi-ethnic population-representative Swedish cohort. Nutrients. 2016, vol. 8, 10, p. 655.
15. Bikle D.D. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. Journal of the Endocrine Society. 2020, vol. 4, iss. 2, p. 1–20.
16. Bodnar L.M., Platt R.W., Simhan H.N. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. Obstet. Gynecol. 2015, vol. 125, 2, p. 439-447.
17. Chan S.Y., Susarla R., Canovas D. et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. Placenta. 2015, vol. 36, 4, p. 403-409.
18. Chen H.Y., Zhang H.P., Yang J. et al. The relationship between maternal vitamin D deficiency and glycolipid metabolism and adverse pregnancy outcome. Clinical Endocrinology. 2020, vol. 93, 6, p. 713-720.

19. *Christoph P., Challande P., Raio L., Surbek D.* High prevalence of severe vitamin D deficiency during the first trimester in pregnant women in Switzerland and its potential contributions to adverse outcomes in the pregnancy. *Swiss medical weekly.* 2020, vol.150, w.20238.
20. *Coomarasamy A., Dhillon-Smith R.K., Papadopoulou A. et al.* Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *The Lancet.* 2021, vol. 397(10285), p. 1675-1682.
21. *da Silveira E.A., Moura L.D.A.N.E., Castro M.C.R. et al.* Prevalence of vitamin D and calcium deficiency and insufficiency in women of childbearing age and associated risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2022, vol. 14, 20, p. 4351.
22. *Dahma G., Neamtu R., Nitu R. et al.* The influence of maternal vitamin D supplementation in pregnancies associated with preeclampsia: A case-control study. *Nutrients.* 2022, vol. 14, 15, p. 3008.
23. *Elsori D.H., Hammoud M.S.* Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2018, vol. 175, p. 195-199.
24. *Flood-Nichols S.K., Tinnemore D., Huang R.R. et al.* Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS One.* 2015, vol. 10, 4, e.0123763.
25. *Ganguly A., Tamblyn J.A., Finn-Sell S. et al.* Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *Journal Endocrinol.* 2018, vol. 236, 2, p. 93–103.
26. *Gerges M.E.S., Amin G.E.A., Andraous F. et al.* Vitamin D level in a sample of Egyptian females of childbearing age attending a family medicine center. *International Journal of Clinical Practice.* 2021, vol. 75, 4, e.13738.
27. *Hauta-Alus H.H., Holmlund-Suila E.M., Rita H.J. et al.* Season, dietary factors, and physical activity modify 25-hydroxyvitamin D concentration during pregnancy. *European journal of nutrition.* 2018, vol. 57, 4, p. 1369-1379.
28. *Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2011, vol. 96, 7, p. 1911-1930.
29. *Hollis B.W., Wagner C.L.* Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *The American journal of clinical nutrition.* 2004, vol. 80, 6. - 1752S-1758S.
30. *Hollis B.W., Wagner C.L.* New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone research.* 2017, vol. 5, 1, p. 1-16.
31. *Hossain N., Kanani F.H., Ramzan S. et al.* Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014, vol. 99, 7, p. 2448-2455.
32. *Hou W., Yan X.T., Bai C.M. et al.* Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss. *European journal of clinical nutrition.* 2016, vol. 70, 9, p. 1004-1008.
33. *Hu K.L., Zhang C.X., Chen P. et al.* Vitamin D levels in early and middle pregnancy and preeclampsia, a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2022, vol. 14, 5, p. 999.
34. *Infante M., Ricordi C., Sanchez J. et al.* Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients.* 2019, vol. 11, 9, p. 2185.
35. *Kılıcaslan A.Ö., Kutlu R., Kilinc I., Ozberk D.I.* The effects of vitamin D supplementation during pregnancy and maternal vitamin D levels on neonatal vitamin D levels and birth parameters. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2018, vol. 31, 13, p. 1727-1734.
36. *Kramer C.K., Ye C., Swaminathan B. et al.* The persistence of maternal vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy and lactation irrespective of season and supplementation. *Clinical endocrinology.* 2016, vol. 84, 5, p. 680-686.
37. *Lundqvist A., Sandström H., Stenlund H. et al.* Vitamin D status during pregnancy: a longitudinal study in Swedish women from early pregnancy to seven months postpartum. *PloS one.* 2016, vol. 11, 3, e.0150385.

38. *Mirzakhani H., Litonjua A.A., McElrath T.F. et al.* Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*. 2016, vol. 126, 12, p. 4702-4715.
39. *Mosavat M., Arabiat D., Smyth A. et al.* Second-trimester maternal serum vitamin D and pregnancy outcome: The Western Australian Raine cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021, vol. 175, p. 108779.
40. *Mumford S.L., Garbose R.A., Kim K. et al.* Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *The lancet Diabetes and endocrinology*. 2018, vol. 6, 9, p. 725-732.
41. *Ortigosa Gómez S., García-Algar O., Mur Sierra A. et al.* Concentraciones plasmáticas de 25-OH vitamina D y parathormona en sangre de cordón umbilical [Sociodemographic Factors Related to Plasma Concentrations of 25-OH Vitamin D and PTH in Cord Blood]. *Rev. Esp. Salud. Publica*. 2015, vol. 89, 1, p. 75-83.
42. *Pang Y., Kim O., Choi J.A. et al.* Vitamin D deficiency and associated factors in south Korean childbearing women: A cross-sectional study. *BMC nursing*. 2021, vol. 20, 1, p. 1-8.
43. *Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.C.* Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2017, vol. 14, p. 35-45.
44. *Pilz S., Zittermann A., Trummer C. et al.* Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocrine connections*. 2019, vol. 8, 2, R27-R43.
45. *Reid I.R., Bolland M.J.* Calcium and/or vitamin D supplementation for the prevention of fragility fractures: who needs it? *Nutrients*. 2020, vol. 12, 4, p. 1011.
46. *Shen Q., Xu Q., Li G. et al.* Joint effect of 25-hydroxyvitamin D and secondhand smoke exposure on hypertension in non-smoking women of childbearing age: NHANES 2007-2014. *Environmental Health*. 2021, vol. 20, 1, p. 1-10.
47. *Taheri M., Baheiraei A., Foroushani A.R. et al.* Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *The Indian Journal of Medical Research*. 2015, vol. 141, 6, p. 799-806.
48. The Vitamin D Society. Vitamin D Health Benefits. [cited 5 Jun 2018] Available from: <http://www.vitamindociety.org/benefits.php>.
49. *Thiele D.K., Erickson E.N., Snowden J.M.* High prevalence of maternal serum 25-hydroxyvitamin D deficiency is not associated with poor birth outcomes among healthy white women in the Pacific Northwest. *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing*. 2019, vol. 48, 2, p. 163-175.
50. *Tkachuk A.S., Vasukova E.A., Anopova A.D. et al.* Vitamin D Status and Gestational Diabetes in Russian Pregnant Women in the Period between 2012 and 2021: A Nested Case-Control Study. *Nutrients*, 2022, 14, p. 2157.
51. *Uday S., Fratzl-Zelman N., Roschger P. et al.* Cardiac, bone and growth plate manifestations in hypocalcemic infants: revealing the hidden body of the vitamin D deficiency iceberg. *BMC pediatrics*. 2018, vol. 18, 1, p. 1-9.
52. *Van der Pligt P., Willcox J., Szymlek-Gay E.A. et al.* Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review. *Nutrients*, 2018, vol. 10, 5, p. 640.
53. *Wang Y., Li H., Zheng M.* Maternal vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in the Chinese population: A prospective cohort study. *PloS ONE*. 2018, vol. 13, 4, e.0195700.
54. *Zehnder D., Evans K.N., Kilby M.D. et al.* The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase expression in human placenta and decidua. *The American journal of pathology*. 2002, vol. 161, 1, p. 105-114.
55. *Zhao R., Zhou L., Wang S. et al.* Association between Maternal Vitamin D Levels and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Food & Function*, 2022, 13, p.14-37.
56. *Zhou J., Su L., Liu M. et al.* Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014, vol. 68, 8, p. 925-930.

UDC 616.43–056.52:616.092.9

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.2-45

The Peripheral and Central Effects of Reward-Associated Adipokines

H. S. Harutyunyan

*Department of Biochemistry, COBRAIN Center,
Yerevan State Medical University after M. Heratsi
2 Koryun Str., 0025, Yerevan, Armenia*

Keywords: adipokines, obesity, brain reward system, leptin, adiponectin, hunger, satiety

Introduction

Obesity has notably increased in the last few decades, associated with a disbalance in diet, overconsumption of calories, artificial additions, hypodynamic lifestyle, etc. [1]. Increased adipose tissue mass is a major cause of low-rate chronic inflammation [15].

Adipose tissue was long considered a storage for triglycerides, hence recently with the massive increase in obesity rate, it has been approved as a large endocrine gland implicated in several aspects of hunger and satiety regulation. Adipose tissue produces a wide variety of pro- and anti-inflammatory adipokines. Altered production or release of adipokines leads to disbalance in hunger and satiety mechanisms, which is tightly associated with obesity and its complications. Among these insulin and leptin resistance, hormonal dysbalance, and overload with the musculoskeletal system, cause pain and discomfort [6].

The reward system is a brain network comprising a mesolimbic dopaminergic system and interconnected cortical and subcortical structures. Among the main functions of the reward system are mediating a feeling of pleasure from expecting and receiving a reward, motivation, reward-associated learning, thus adapting to the environment, predicting reward and aversion, etc. [2]. According to the latest research, dysfunction in the reward system is among the major causes of uncontrollable eating, leading to overweight and obesity [20].

Interestingly, adipokines are major players in regulating reward circuits. Many of them such as leptin, adiponectin, and resistin have receptors in homeostatic and hedonic areas of the brain [33]. As the mass of adipose tissue increases, the production and release of adipokines are altered, hence leading to the impaired functioning of reward circuits, causing overeating, anhedonia, neuroinflammation, causing loss of the neurons [24].

This work aims to review the central effects of reward-associated adipokines in the development of obesity.

Role of adipokines in energy balance

Adipose tissue is heterogenic and is composed of adipocytes, stem cells, fibroblasts, vascular cells, macrophages, and T cells. The oxygen supply is maintained through a dense network of blood vessels [7]. Adipocytes primarily store fat as a long-term energy source, hence recently their role as endocrine system regulators was highlighted. Adipokines are hormones or hormone-like compounds, which are largely involved in maintaining a balance between food consumption and energy expenditure [41]. Adipose tissue produces several adipokines, some of which are represented below:

Leptin is considered a satiety hormone and is involved in the regulation of appetite and energy balance [12]. Leptin signals the brain about the amount of fat stores and its level under normal physiological conditions corresponds to the fat stores [31]. Leptin receptors are found in areas of the brain responsible for homeostatic and hedonic aspects of food intake. Leptin production, transport, and signaling impairments are observed in obesity [11].

Adiponectin is involved in the regulation of the level of glucose, as well as the oxidation of fatty acids. It has well-expressed anti-inflammatory properties and improves insulin sensitivity [16]. Altered levels of adiponectin are associated with impairments in reward processing, causing psychiatric conditions, such as depression, addiction, and mood disorders. Adiponectin receptors were identified in the areas responsible for reward processing [36].

Resistin is a pro-inflammatory adipokine. High levels of resistin contribute to insulin resistance and inflammation, metabolic disorders, and impairments in glucose metabolism [3]. Resistin receptors were identified in the brain areas responsible for homeostatic and hedonic food intake, suggesting the possible effect of resistin on brain areas [43].

Visfatin, also known as nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) is a modulator for glucose metabolism and inflammation [46]. It increases insulin sensitivity and was identified as a potential insulin-mimetic, due to its ability to bind to the insulin receptor and facilitate glucose intake by adipocytes. Visfatin is also synthesized by skeletal muscles and the liver. Visfatin contributes to NAD⁺ biosynthesis, involved in energy metabolism, repair system, antioxidant protection, and stress response [9].

Apelin exerts its effects through APJ receptors. It is implicated in fluid homeostasis, cardiovascular regulation, and normal maintenance of metabolism. Regulates blood pressure and cardiovascular health, modulating the effects of angiotensin II [17].

Chemerin is involved in the differentiation of adipose stem cells into adipocytes – adipogenesis and regulates the immune system. It acts as a chemoattractant recruiting inflammatory cells to the inflammation sites and modulating inflammatory responses. It is also involved in glucose and lipid metabolism and contributes to insulin sensitivity [37].

Omentin facilitates anti-inflammatory responses and improves insulin sensitivity [38]. It has well-expressed antioxidant, anti-inflammatory, anti-atherosclerotic, anti-tumor, and anti-apoptotic functions [47]. It is a metabolic regulator and improves cardiovascular health [26].

Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is involved in the regulation of glucose and lipid metabolism [28]. It affects energy expenditure and may affect insulin sensitivity [26].

The interplay of adipokines contributes to the maintenance of homeostasis of the organism's energy balance and physiological environment.

Peripheral and central effects of reward-associated adipokines

Some adipokine receptors are expressed in homeostatic and hedonic areas of the brain, suggesting the possible involvement of adipokines in energetic metabolism and modulation of reward pathways.

Leptin: In healthy-weight individuals, food consumption holds a dynamic balance with energy expenditure. Leptin is among the adipokines substantially involved in the regulation of this process [39]. It is synthesized primarily from the adipose tissue and “informs” higher brain centers about the amount of the fat stored. Obese individuals were found to have higher leptin levels, compared to lean people [44]. Leptin has a wide distribution of Ob-R receptors in the central nervous system and in the periphery, hence homeostatic and hedonic aspects of leptin are exerted when it binds to its receptors in the hypothalamus and reward pathways. On the hypothalamic level, leptin has a wide density of receptors in the hypothalamic arcuate nucleus and has a key role in regulating appetite and balance of the calories consumed and energy expended. Outside the hypothalamus, leptin receptors were found in the hippocampus, nucleus accumbens, amygdala, and cortex [34].

After a meal, in response to the increased glucose, insulin is released into the blood. On the level of adipose tissue, insulin contributes to the synthesis of fat [14]. It has long been proposed that insulin has a direct effect on leptin production, hence these data were not approved. It was found that insulin levels are in positive correlation with blood levels of leptin. It was proposed that insulin may affect the release of leptin from the adipose tissue. In the blood, leptin crosses the blood-brain and binds to its receptors primarily in the arcuate nucleus of the hypothalamus [40].

Arcuate nucleus has two major subpopulations of neurons, implicated in hunger and satiety regulation: proopiomelanocortin (POMC) / Cocaine-amphetamine regulated transcript (CART) expressing neurons, which exert anorexigenic effect, suppressing appetite and inducing feeling of satiety and Neuropeptide Y (NPY) and Agouti-related Protein (AgRP) expressing neurons, which exert orexigenic effect, inducing appetite and feeding behaviour [30]. Central injection of POMC processing products, such as α -melanocyte

stimulating hormone and NPY or AgRP will suppress and induce food intake correspondingly. Genetic deletion of POMC leads to severe obese phenotype [25]. Deletion of leptin receptors also leads to the expression of obese phenotype, hence it is milder compared with POMC [4].

In the arcuate nucleus, leptin binds to its receptor (cytokine type 1 receptor) and activates the JAK-STAT (Janus Kinase – Signal Transducer Activator of Transcription) signaling pathway, which functions in both neuronal subpopulations of POMC [42].

Obesity has a direct link with leptin resistance. Evidence suggests that circulating levels of leptin in obese individuals exceed physiological norms several times. Main mechanisms include genetical and environmental factors, defective leptin transport through the blood-brain barrier, and dysfunction of the leptin receptor caused by downregulation and/or alterations. The JAK-STAT pathway disruption at different points or improper feedback mechanism also may cause leptin resistance. Another cause of impaired leptin signaling can be considered inflammation, which is common for many chronic diseases, including obesity [21]. Leptin resistance is tightly associated with insulin resistance, considering common pathways activated in the signaling of both hormones, such as the insulin receptor substrate (IRS) / phosphoinositide-3-kinase (PI3K) pathway. The next step is the activation of Akt or Protein kinase B [48]. Despite similarities, the outcome for insulin and leptin differs. Insulin effects are exerted primarily on the level of insulin-sensitive tissues, hence leptin signaling provides neuroendocrine control and activates neural circuits responsible for maintaining energy balance and appetite suppression. Interestingly, type 1 diabetic patients, if leptin signaling is working properly, are in better conditions than diabetic patients with leptin resistance [29].

Leptin effects are not limited to suppression of food intake: it also has a significant effect on the level of reward circuits [18]. The reward circuits are tightly interconnected with the homeostatic systems of the brain. This interconnection balances the motivation to receive a reward in a hypoenergetic state and reversely lowers the motivation for food intake when an organism has no deficiency in energy [11]. Leptin directly affects mesolimbic dopaminergic system structures, such as the Ventral Tegmental Area (VTA), modulating dopaminergic neurons, which causes suppression of food intake. There is a negative correlation between leptin levels and response to food cues. Simultaneously, leptin affects the hippocampus and amygdala which also show altered functioning, reducing retrieval of memories concerning receiving a food reward and lowering the emotional value of the food reward, respectively [19].

Along with all the mentioned effects, leptin also has a significant role in cell protection. Leptin production is increased in the expansion of adipose tissue, which happens in obesity. Adipose tissue experiences the development of a hypoxic state in adipocytes. Hypoxia induces increased leptin synthesis and causes the development of a mild inflammatory state [23]. Expansion of adipose

tissue leads to the expression of caveolin-1. Simultaneously, leptin suppresses on transcriptional and translational level expression of perilipin, a protein present on the surface of lipid droplets, thus suppressing accumulation of the fat in the adipocytes [35]. The active expansion of adipose tissue leads to the death of the adipocytes, which express chemoattractant, thus recruiting immune cells, such as monocytes to the adipose tissue [23].

Leptin has a modulatory role in inflammation. This unique hormone exerts pro- and anti-inflammatory properties under different circumstances. The anti-inflammatory effect of leptin is exerted predominantly on the adipose tissue level, suppressing the production of pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , simultaneously promoting the production of anti-inflammatory molecules, such as IL-10 [24]. But in the abnormally high levels of leptin, which is common for obesity, leptin exerts pro-inflammatory properties, causing low-grade inflammation. In such a situation, it activates adipose tissue and immune cell inflammatory pathways, causing the development of systemic inflammation [32].

Depending on the concentration of leptin, it exerts either anti-inflammatory or pro-inflammatory effects on the central nervous system. In physiological levels and healthy body mass index, leptin reduces the release of pro-inflammatory cytokines and promotes the production of anti-inflammatory cytokines from brain macrophages, thus protecting neurons against inflammatory damage. It shows neuroprotective effects, suppressing apoptotic signals and oxidative stress in neurons. Leptin enhances synaptic plasticity contributing to cognition [10]. In abnormally high levels, or in disrupted transport or signaling leptin can stimulate microglial activation with subsequent production and release of pro-inflammatory cytokines, thus contributing to the neuroinflammation. High levels of leptin are associated with potential damage to the blood-brain barrier, which facilitates the entry of diverse pathogens and inflammatory molecules into the brain, contributing to neuroinflammation [5].

Adiponectin is another adipokine secreted solely by the adipose tissue. It is in a negative correlation with the amount of adipose tissue. In the periphery, adiponectin has a key role in enhancing insulin sensitivity in adipose tissue, liver, and skeletal muscles, thus contributing to glucose uptake and maintaining physiological levels of glucose in the blood. It induces lipolysis and oxidation of fatty acids. Lean individuals have higher levels of circulating adiponectin and reversely, obese individuals show reduced levels of this adipokine [8]. Adiponectin has well-expressed anti-inflammatory properties, which have a key role in reducing adipose tissue inflammation and suppressing pro-inflammatory cytokines in adipose tissue. In the adipose tissue it is involved in differentiation and adipogenesis, thus maintaining balance between mature adipocytes and precursor cells. Outside adipose tissue, adiponectin exerts a regulatory effect on blood vessels, showing anti-atherogenic effects and contributing to cardiovascular health [45]. Circulating adiponectin also crosses the blood-brain

barrier, and binds to two types of receptors: AdipoR1 and AdipoR2. The exact effects of adiponectin in the brain are not studied well yet, hence, AdipoR1 shows wide distribution over the brain, and AdipoR2 is expressed only in the hippocampus and hypothalamus. Hence, an expression of AdipoR1 is found in the VTA neurons, suggesting the role of adiponectin in modulating dopaminergic neuron activity [27].

Resistin is a small adipokine, which is primarily associated with insulin resistance. Increased levels of resistin impair insulin sensitivity in peripheral tissues and may lead to type 2 diabetes development [13]. More research is required to understand the exact mechanism of resistin-induced insulin resistance. It has well-expressed pro-inflammatory properties and increases the production of pro-inflammatory cytokines, as well as stimulates the expression of adhesion molecules in endothelial cells. The resistin-induced inflammation is mediated through the binding of resistin to Toll-like receptor 4 (TLR4). Resistin has been reported to be involved in the pathophysiological mechanisms of many inflammation-associated diseases. In adipose tissue, resistin maintains a balance between lipogenesis and lipolysis. Dysregulation of resistin functioning may serve as a cause for the development of obesity and cardiovascular diseases [22]. Resistin effects are not limited to the periphery: it might also affect the central nervous system. Studies with the application of animal models show wide expression of resistin receptors in brain regions involved in energy homeostasis, appetite regulation, and reward-associated areas [49].

Conclusion

The peripheral and central effects of reward-associated adipokines highlight the interplay between metabolic signaling and neural circuits implicated in reward and motivation. These adipokines, primarily secreted by adipose tissue and involved in metabolic regulation, exhibit multifaceted roles in both peripheral tissues and the central nervous system.

Peripherally, adipokines such as adiponectin, visfatin, and chemerin exert significant influence on metabolic homeostasis. Adiponectin, known for its insulin-sensitizing properties, enhances glucose metabolism, promotes fatty acid oxidation, and modulates inflammation, contributing to homeostasis. Visfatin, functioning in NAD⁺ biosynthesis, holds implications for cellular resilience and metabolic processes. Chemerin, involved in immune responses and adipogenesis, links metabolic regulation with inflammatory and adipose tissue functions.

Centrally, the exploration of these adipokines in reward circuits is an emerging area of research. While their direct impact on reward-associated neural pathways remains less understood, preliminary evidence suggests potential connections between adipokines and neural processes underlying reward, motivation, and mood regulation. Adiponectin, visfatin, and chemerin

might indirectly influence brain function, impacting behaviors related to reward processing, addiction, and mood disorders. However, further investigation is necessary to understand precise actions and signaling mechanisms within the brain's reward circuits.

The convergence of metabolic signaling pathways with neural mechanisms controlling reward suggests a complex bidirectional communication system between peripheral tissues and the brain. Understanding the crosstalk between adipokines and reward-related neural networks holds promise for unveiling novel therapeutic approaches targeting both metabolic disorders and neuropsychiatric conditions linked to reward dysregulation. Further research elucidating the peripheral and central effects of these adipokines in the context of reward-associated behaviors will illuminate their potential roles in maintaining metabolic health and modulating brain functions related to reward and motivation.

Accepted 28.12.23

Периферические и центральные эффекты адипокинов, ассоциированных с вознаграждением

А.С. Арутюнян

Уровень ожирения значительно вырос за последние несколько десятилетий, вызывая существенные проблемы для системы здравоохранения, такие как нарушение опорно-двигательного аппарата, неприятные ощущения и боль во время движения и выполнения повседневной деятельности, гормональный дисбаланс, инсулинорезистентность, снижение скорости обмена веществ и, наконец, проблемы социального и психологического характера. Этот факт подчеркивает важность исследований, сфокусированных на причинах ожирения. Одной из основных причин ожирения считается нарушение функционирования системы вознаграждения мозга, ответственной за гедонический аспект получения, обработки и формирования ответа на вознаграждение. Жировая ткань является игроком в регулировании голода и сытости, производя и выпуская гормоны, которые транспортируются через гематоэнцефалический барьер и связываются с их рецепторами в гомеостатических и гедонических областях мозга.

Ожирение характеризуется повышенным производством висцеральной и подкожной жировой ткани, что связано с изменением уровней адипокинов, таких как лептин, адипонектин и т.д. Различные адипокины имеют про- или противовоспалительные эффекты. Перепроизводство провоспалительных адипокинов вызывает хроническое воспаление, которое является одной из основных характеристик ожирения.

Целью данного исследования является рассмотрение основных адипокинов, которые вовлечены в процесс обработки вознаграждения на уровне центральной нервной системы.

Պարզևատրման մեջ ներգրավված ադիպոկինների ծայրամասային և կենտրոնական ազդեցությունները

Հ.Ս. Հարությունյան

Ճարպակալումը զգալի աճ է գրանցել վերջին մի քանի տասնամյակների ընթացքում՝ առաջացնելով մի շարք մարտահրավերներ առողջապահական համակարգի համար, ինչպիսիք են հենաշարժիչ համակարգի գործունեության խանգարումը, տհաճ զգացողությունները և ցավը շարժման և առօրյա գործունեության ընթացքում, հորմոնալ խանգարումները, ինսուլինային ռեզիստենտությունը, նյութափոխանակային, ինչպես նաև սոցիալական և հոգեբանական բնույթի խնդիրներ: Այս փաստն ընդգծում է ճարպակալման պատճառների ուսումնասիրության նշանակալիությունը: Ճարպակալման ընդհանուր պատճառներից մեկը համարվում է ուղեղի պարզևատրման ուղիների աշխատանքի խանգարումը, որը պատասխանատու է պարզևատրում ստանալու, մշակելու և դրա նկատմամբ պատասխան ձևավորելու հեղունիկ ասպեկտների համար: Սովի և հագեցման կարգավորման նշանակալի մասնակից է ճարպային հյուսվածքը: Այն արտադրում և արտազատում է մի շարք հորմոններ (ադիպոկիններ), որոնք տեղափոխվում են արյուն-ուղեղային պատնեշով և կապվում իրենց ընկալիչների հետ ուղեղի հոմեոստատիկ և հեղունիկ կենտրոններում:

Ճարպակալումը բնութագրվում է ներքին օրգանների և ենթամաշկային ճարպային հյուսվածքների ավելացմամբ, որի արդյունքում դիտվում են մի շարք ադիպոկինների քանակական փոփոխություններ, որոնց թվում են լեպտինը, ադիպոնեկտինը և այլն: Տարբեր ադիպոկիններ ունեն պրո- կամ հակաբորբոքային ազդեցություն: Պրոբորբոքային ադիպոկինների գերարտադրությունն առաջացնում է քրոնիկական բորբոքում, որը ճարպակալման հիմնական բնութագրիչներից է:

Այս աշխատանքի նպատակն է լուսաբանել կենտրոնական նյարդային համակարգի մակարդակում պարզևատրման գործընթացում ներգրավված հիմնական ադիպոկինները:

References

1. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. Am J Manag Care, 2016 Jun, 22(7 Suppl):s176-85. PMID: 27356115.
2. Arias-Carrión O., Stamelou M., Murillo-Rodríguez E., Menéndez-González M., Pöppel E. Dopaminergic reward system: a short integrative review. Int Arch Med., 2010 Oct 6, 3:24. doi: 10.1186/1755-7682-3-24. PMID: 20925949; PMCID: PMC2958859.
3. Badoer E., Kosari S., Stebbing MJ. Resistin, an Adipokine with Non-Generalized Actions on Sympathetic Nerve Activity. Front Physiol., 2015 Nov 10, 6:321. doi: 10.3389/fphys.2015.00321. PMID: 26617526; PMCID: PMC4639629.
4. Balthasar N., Coppari R., McMinn J., Liu SM., Lee CE., Tang V., Kenny CD., McGovern RA., Chua SC., Jr, Elmquist JK., Lowell BB. Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. Neuron., 2004, 42:983-991.

5. Banks WA. Leptin and the Blood-Brain Barrier: Curiosities and Controversies. *Compr Physiol.*, 2021 Sep 23,11(4):2351-2369. doi: 10.1002/cphy.c200017. PMID: 34558673.
6. Blüher, Matthias. (2013). Importance of adipokines in glucose homeostasis. *Diabetes Management*, 3. 389-400. 10.2217/dmt.13.35.
7. Corvera S. Cellular Heterogeneity in Adipose Tissues. *Annu Rev Physiol.*, 2021 Feb 10, 83:257-278. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-095446. PMID: 33566675; PMCID: PMC8091658.
8. da Silva Rosa SC., Liu M., Sweeney G. Adiponectin Synthesis, Secretion and Extravasation from Circulation to Interstitial Space. *Physiology (Bethesda)*, 2021 May 1, 36(3):134-149. doi: 10.1152/physiol.00031.2020. PMID: 33904786; PMCID: PMC8461789.
9. Dakroub A., A. Nasser S., Younis N., Bhagani H., Al-Dhaheeri Y., Pintus G., Eid AA., El-Yazbi AF., Eid AH. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells*. 2020, 9(11):2444. <https://doi.org/10.3390/cells9112444>.
10. Davis C., Mudd J., Hawkins M. Neuroprotective effects of leptin in the context of obesity and metabolic disorders. *Neurobiol Dis.*, 2014 Dec, 72 Pt A:61-71. doi: 10.1016/j.nbd.2014.04.012. Epub 2014 Apr 26. PMID: 24780498.
11. Davis JF., Choi DL., Benoit SC. Insulin, leptin and reward. *Trends Endocrinol Metab.*, 2010 Feb, 21(2):68-74. doi: 10.1016/j.tem.2009.08.004. Epub 2009 Oct 7. PMID: 19818643; PMCID: PMC2822063.
12. Davis JF., Choi DL., Schurdak JD., Fitzgerald MF., Clegg DJ., Lipton JW., Figlewicz DP., Benoit SC. Leptin regulates energy balance and motivation through action at distinct neural circuits. *Biol Psychiatry.*, 2011 Apr 1, 69(7):668-74. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.028. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21035790; PMCID: PMC3058141.
13. Deb A., Deshmukh B., Ramteke P., Bhati FK., Bhat MK. Resistin: A journey from metabolism to cancer. *Transl Oncol.*, 2021 Oct, 14(10):101178. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101178. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34293684; PMCID: PMC8319804.
14. Dimitriadis GD., Maratou E., Kountouri A., Board M., Lambadiari V. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients*, 2021 Jan 6,13(1):159. doi: 10.3390/nu13010159. PMID: 33419065; PMCID: PMC7825450.
15. Ellulu MS., Patimah I., Khaza'a H., Rahmat A., Abed Y.. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.*, 2017 Jun,13(4):851-863. doi: 10.5114/aoms.2016.58928. Epub 2016 Mar 31. PMID: 28721154; PMCID: PMC5507106.
16. Fang H., Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol.*, 2018 Jun 18, 8(3):1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046. PMID: 29978896.
17. Folino A., Montarolo PG., Samaja M., Rastaldo R. Effects of apelin on the cardiovascular system. *Heart Fail Rev.*, 2015 Jul, 20(4):505-18. doi: 10.1007/s10741-015-9475-x. PMID: 25652330.
18. Friedman JM. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nat Metab.*, 2019 Aug, 1(8):754-764. doi: 10.1038/s42255-019-0095-y. Epub 2019 Aug 12. PMID: 32694767.
19. Guo M., Huang TY., Garza JC., Chua SC., Lu XY. Selective deletion of leptin receptors in adult hippocampus induces depression-related behaviours. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 2013 May, 16(4):857-67. doi: 10.1017/S1461145712000703. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22932068; PMCID: PMC3612133., Liu J., Perez SM., Zhang W., Lodge DJ. et al. Selective deletion of the leptin receptor in dopamine neurons produces anxiogenic-like behavior and increases dopaminergic activity in amygdala. *Molecular psychiatry.*, 2011, 16(10):1024-1038.
20. Hanssen, Ruth & Schiweck, Carmen & Aichholzer, Mareike & Reif, Andreas & Edwin Tharanajah, Sharmili. (2022). Food reward and its aberrations in obesity. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 48. 101224. 10.1016/j.cobeha.2022.101224.

21. Izquierdo AG., Crujeiras AB., Casanueva FF., Carreira MC.. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients.*, 2019 Nov 8, 11(11):2704. doi: 10.3390/nu11112704. PMID: 31717265; PMCID: PMC6893721.
22. Jamaluddin MS., Weakley SM., Yao Q., Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.*, 2012 Feb, 165(3):622-32. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x. PMID: 21545576; PMCID: PMC3315035.
23. Kawai T., Autieri MV., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.*, 2021 Mar 1, 320(3):C375-C391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33356944; PMCID: PMC8294624.
24. Kirichenko TV., Markina YV., Bogatyreva AI., Tolstik TV., Varaeva YR., Starodubova AV. The Role of Adipokines in Inflammatory Mechanisms of Obesity. *Int J Mol Sci.*, 2022 Nov 29, 23(23):14982. doi: 10.3390/ijms232314982. PMID: 36499312; PMCID: PMC9740598.
25. Krude H., Biebermann H., Luck W., Horn R., Brabant G., Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet.*, 1998, 19:155–157.
26. Lee DV., Li D., Yan Q., Zhu Y., Goodwin B., Calle R. et al. (2014) Fibroblast Growth Factor 21 Improves Insulin Sensitivity and Synergizes with Insulin in Human Adipose Stem Cell-Derived (hASC) Adipocytes. *PLoS ONE* 9(11): e111767. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111767>.
27. Lee MH., Klein RL., El-Shewy HM., Luttrell DK., Luttrell LM. The adiponectin receptors AdipoR1 and AdipoR2 activate ERK1/2 through a Src/Ras-dependent pathway and stimulate cell growth. *Biochemistry*, 2008 Nov 4, 47(44):11682-92. doi: 10.1021/bi801451f. Epub 2008 Oct 9, PMID: 18842004; PMCID: PMC2665882.
28. Li S., Chen J., Wei P., Zou T., You J. Fibroblast Growth Factor 21: A Fascinating Perspective on the Regulation of Muscle Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(23):16951. <https://doi.org/10.3390/ijms242316951>.
29. Meek TH., Morton GJ. The role of leptin in diabetes: metabolic effects. *Diabetologia*, 2016 May, 59(5):928-32. doi: 10.1007/s00125-016-3898-3. Epub 2016 Mar 11, PMID: 26969486.
30. Morrison CD. Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta.*, 2009 May, 1792(5):401-8. doi: 10.1016/j.bbadis.2008.12.004. Epub 2008 Dec 24, PMID: 19130879; PMCID: PMC2670357.
31. Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S., Essack M., Arya S., Stewart AJ., Gojobori T., Isenovic ER. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021 May 18, 12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887. PMID: 34084149; PMCID: PMC8167040.
32. Pérez-Pérez A., Sánchez-Jiménez F., Vilariño-García T., Sánchez-Margalet V. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *Int J Mol Sci.*, 2020 Aug 16, 21(16):5887. doi: 10.3390/ijms21165887. PMID: 32824322; PMCID: PMC7460646.
33. Recinella L., Orlando G., Ferrante C., Chiavaroli A., Brunetti L., Leone S. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol.*, 2020 Oct 30, 11:578966. doi: 10.3389/fphys.2020.578966. PMID: 33192583; PMCID: PMC7662468.
34. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol.*, 2003 Dec, 24(4):225-53. doi: 10.1016/j.yfrne.2003.10.001. PMID: 14726256.
35. Singh P., Peterson TE., Sert-Kunoyoshi FH., Glenn JA., Davison DE., Romero-Corral A, Pusalavidyasagar S., Jensen MD., Somers VK. Leptin signaling in adipose tissue: role in lipid accumulation and weight gain. *Circ Res.*, 2012 Aug 17, 111(5):599-603. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273656. Epub 2012 Jun 22. PMID: 22730441; PMCID: PMC3482005.

36. Sun F., Lei Y., You J. et al. Adiponectin modulates ventral tegmental area dopamine neuron activity and anxiety-related behavior through AdipoR1. *Mol Psychiatry*, 24, 126–144 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0102-9>.
37. Tan L., Lu X., Danser AHJ., Verdonk K. The Role of Chemerin in Metabolic and Cardiovascular Disease: A Literature Review of Its Physiology and Pathology from a Nutritional Perspective. *Nutrients*, 2023, 15(13):2878. <https://doi.org/10.3390/nu15132878>.
38. Tan YL., Zheng XL., Tang CK. The protective functions of omentin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta.*, 2015 Aug 25, 448:98-106. doi: 10.1016/j.cca.2015.05.019. Epub 2015 Jun 14, PMID: 26079253.
39. Triantafyllou GA., Paschou SA., Mantzoros CS. Leptin and Hormones: Energy Homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 2016 Sep, 45(3):633-45. doi: 10.1016/j.ecl.2016.04.012, PMID: 27519135.
40. Wada N., Hirako S., Takenoya F., Kageyama H., Okabe M., Shioda S. Leptin and its receptors. *J Chem Neuroanat.*, 2014 Nov, 61-62:191-9. doi: 10.1016/j.jchemneu.2014.09.002. Epub 2014 Sep 16, PMID: 25218975.
41. Wang X., Zhang S., Li Z. Adipokines in glucose and lipid metabolism. *Adipocyte*. 2023 Dec, 12(1):2202976. doi: 10.1080/21623945.2023.2202976. PMID: 37077042; PMCID: PMC10120571.
42. White DW., Kuropatwinski KK., Devos R., Baumann H., Tartaglia LA. Leptin receptor (OB-R) signaling. Cytoplasmic domain mutational analysis and evidence for receptor homo-oligomerization. *J Biol Chem.*, 1997, 272(7):4065–4071.
43. Wilkinson M., Wilkinson D., Wiesner G., Morash B., Ur E. (2005). Hypothalamic resistin immunoreactivity is reduced by obesity in the mouse: co-localization with alpha-melanocyte stimulating hormone. *Neuroendocrinology* 81, 19–30. 10.1159/000084871.
44. Xu L. Leptin action in the midbrain: From reward to stress. *J Chem Neuroanat.*, 2014 Nov, 61-62:256-65. doi: 10.1016/j.jchemneu.2014.06.007. Epub 2014 Jul 5, PMID: 25007718.
45. Yanai H., Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int J Mol Sci.*, 2019 Mar 8, 20(5):1190. doi: 10.3390/ijms20051190. PMID: 30857216; PMCID: PMC6429491.
46. Zhang Z., Xiao K., Wang S., Ansari AR., Niu X., Yang W., Lu M., Yang Z., Rehman ZU., Zou W., Bei W., Song H. Visfatin is a multifaceted molecule that exerts regulation effects on inflammation and apoptosis in RAW264.7 cells and mice immune organs. *Front Immunol.*, 2022 Dec 1, 13:1018973. doi: 10.3389/fimmu.2022.1018973. PMID: 36532047; PMCID: PMC9753570.
47. Zhao A., Xiao H., Zhu Y., Liu S., Zhang S., Yang Z., Du L., Li X., Niu X., Wang C., Yang Y., Tian Y. Omentin-1: a newly discovered warrior against metabolic related diseases. *Expert Opin Ther Targets.* 2022 Mar, 26(3):275-289. doi: 10.1080/14728222.2022.2037556. Epub 2022 Feb 10, PMID: 35107051.
48. Zhou Y., Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med.*, 2013 Jun, 7(2):207-22. doi: 10.1007/s11684-013-0263-5. Epub 2013 Apr 12, PMID: 23580174; PMCID: PMC4069066.
49. Zieba DA., Biernat W., Barć J. Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction, and leptin resistance. *Domest Anim Endocrinol.*, 2020 Oct, 73:106472. doi: 10.1016/j.domaniend.2020.106472. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32265081.

УДК 616.896

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.2-56

Вальпроат-индуцированная модель расстройств аутистического спектра

К. С. Ферешетян

*Лаборатория Нейронауки, КоБрейн центр,
ЕГМУ, им. М.Гераци, кафедра биохимии,
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, вальпроевая кислота, пренатальная модель, фенотип

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) — это расстройства развития нервной системы, характеризующиеся особыми поведенческими нарушениями [33]. Клинические проявления РАС включают нарушения социального взаимодействия, дефицит вербальной и невербальной социальной коммуникации и познания, стереотипное повторяющееся поведение, а также другие сенсорные и двигательные сложности [58]. Большинство симптомов возникают в раннем периоде развития. По данным Национальной ассоциации аутизма, около 1% населения земного шара страдает аутизмом, причем показатель распространенности среди мальчиков выше, чем среди девочек. В США почти у 1 из 54 детей выявлен РАС, по оценкам центра по контролю и профилактике заболеваний [31, 35]. РАС является серьезным заболеванием, влияющим на индивидуальное и общественное здоровье из-за значительных трудностей, таких как финансовые требования и эмоциональное воздействие на семьи больных. К сожалению, несмотря на то, что некоторые симптомы, например бессонница, могут быть улучшены после раннего вмешательства, лекарства от РАС до сих пор не существует [32, 53]. Таким образом, исследования, направленные на обеспечение эффективного лечения РАС, в настоящий момент крайне актуальны.

Факторы риска развития РАС

Имеющиеся на данный момент научные данные свидетельствуют о сложном и многофакторном происхождении РАС, включающем как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [57]. В результате многочисленных генетических исследований пациентов с РАС и их семей была доказана гетерогенная природа аутизма. Большинство белков, кодируемых аутизм-ассоциированными генами, участвуют в формировании

синапсов и ремоделировании хроматина [50]. Гены риска РАС кодируют синаптические белки клеточной адгезии, такие как нейролигин, нейрексин и кадгерин, Shank [23]; белки синаптических везикул синапсин-1 (SYN1) и синапсин-2 (SYN2); натриевые транспортные белки, потенциалзависимые кальциевые каналы, сигнальные белки рецептора глутамата, гамма-субъединицы GABA рецептора [15, 17, 20]. В регуляции процессов развития участвуют такие гены, как хромодомен геликазы ДНК-связывающий белок (Chromodomain helicase DNA-binding protein, CHD8), Т-бокс белок (T-box protein, TBR1), хрупкая X-хромосома (Fragile X mental retardation, FMR1) [17]. Помимо мутаций указанных генов важную роль играют эпигенетические факторы. Гены с эпигенетическими модулирующими функциями кодируют белки метилирования, ремоделирования хроматина (MeCP2), сплайсинга РНК (FMRP), посттрансляционных модификаций (UBE3A). Важно отметить, что ЦНС подвержена воздействию факторов окружающей среды, которые, вероятно, действуют через эпигенетическую регуляцию, на всем протяжении своего развития. Среди пренатальных факторов риска выделяют вирусные инфекции (вирус краснухи, цитомегаловирус), лекарственные средства с тератогенным эффектом (талидомид, вальпроевая кислота), алкоголь, возраст родителей и т.д. [40]. Преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, родовая асфиксия, гипотермия, гипогликемия являются важными перинатальными факторами риска нарушения развития ЦНС, в том числе с проявлением аутизма [40]. Вирусные инфекции, аутоиммунные болезни [1], синдром повышенной проницаемости кишечника [16], оксидативный стресс [28], недостаточность витамина D [5], действие тяжелых металлов [48] в период раннего постнатального развития могут повысить риск развития аутизма.

Вальпроат-индуцированные РАС. Животные модели РАС

Вальпроевая кислота (ВК) широко используется в клинической практике в качестве антиэпилептического препарата, а также для лечения биполярного расстройства [47]. Тератогенность вальпроевой кислоты является одним из основных рисков применения, особенно в период первого триместра беременности [48]. Многочисленные исследования показали связь вальпроевой кислоты и дефектов эмбрионального развития нервной трубки, а также ряда конгенитальных нарушений, в частности дефекта межпредсердной перегородки, хейлосхизиса (расщелина верхней губы), краниостинотоза, полидактилии. Более того, применение вальпроевой кислоты в период беременности повышает риск развития когнитивных нарушений [10, 11]. Исследования США и Великобритании (Meador et al., 2009) показали, что дети матерей, принимавших монотерапию вальпроевой кислоты в течение беременности, имеют гораздо низкий уровень IQ по сравнению с теми, чьи матери принимали другие антиэпилептические препараты [13]. Ряд других исследований показали повреждающее пренатальное воздействие вальпроевой кислоты на

умственные и вербальные способности детей школьного возраста. Также были выявлены нарушения социальных навыков и невербальных способностей в возрасте трех лет [13]. Многочисленные исследования показали вальпроат-ассоциированный риск развития аутизма или синдрома Аспергера. Результаты датского крупномасштабного исследования показали, что пренатальное применение вальпроевой кислоты повысило риск развития аутизма у родившихся детей на 4,4% [10]. Данные другого проспективного исследования на протяжении 11 лет выявили десятикратное повышение риска развития аутизма и других расстройств развития ЦНС после пренатальной политерапии, включая вальпроат.

Исходя из вышесказанного, введение вальпроевой кислоты беременным крысам на 12-й день беременности стало одной из валидированных и широко используемых животных моделей РАС [34,52]. Однако до сих пор есть много вопросов касательно этой модели. Ряд работ показали зависимость проявляющихся симптомов РАС от времени (эмбриональные дни – 7-19-й), дозы (200-800 мг/кг) и частоты введения вальпроевой кислоты [49]. Таким образом, вопрос точной дозы и времени введения вальпроевой кислоты с целью моделирования РАС остается открытым. В данном контексте важно выделить временные различия развития мозга у людей и крыс. Доказано, что с точки зрения развития мозга первые 10 дней постнатального развития крыс соответствуют 3-му триместру беременности у людей, а 12-13-е дни – дню рождения ребенка [24]. В течение первых двух недель постнатального развития мозг крыс претерпевает такие важные процессы созревания и формирования, как «сбрасывание» синапсов, очищение нейрональных связей [24] и глиогенез [6, 29]. Подобные пластические изменения в раннем постнатальном периоде развития особенно важны в регионах мозга, ответственных за высшие когнитивные функции, например социальное поведение. Еще одним крайне важным процессом, происходящим в указанном временном промежутке, является переход возбуждающего эффекта гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на ингибирующий [2, 42]. Известно воздействие вальпроевой кислоты на метаболизм ГАМК путем ингибирования ГАМК трансаминазы и активирования глутамат декарбоксилазы, в результате чего повышается количество ГАМК [8]. Таким образом, предполагается, что повышение ГАМК в критический период развития может нарушить переход от возбуждающего нейротрансмиттера в ингибирующий и привести к функциональному дисбалансу. Данное предположение объясняет возможность функциональных нарушений в целевых для аутизма структурах мозга на протяжении раннего постнатального развития [9]. Так, параллельно с пренатальной моделью некоторые научные группы также протестировали постнатальную модель РАС. Исследованы разные схемы введения вальпроевой кислоты: хронические инъекции на постнатальные дни – 2-4-й, 6-12-й, единичные инъекции на 7-

или 14-й день [38, 44, 56]. На животных моделях вальпроат-индуцированного РАС были выявлены модулирующий эффект вальпроата на нейротрансмиссию, а также эпигенетическая регуляция генной экспрессии, путем ремоделирования хроматина. Результаты многих независимых исследований указывают на гиперметилирование H3 и H4 гистонов в мозге мышей, после воздействия вальпроевой кислоты в период эмбрионального развития и аутоподобные поведенческие изменения [27, 37]. Выявлено ингибирующее действие вальпроевой кислоты на гистоновую деацетилазу. В то же время вальпроамид – аналог вальпроевой кислоты без указанного ингибирующего воздействия, не вызывает поведенческие изменения. Эти данные доказывают вовлеченность ингибирования гистоновой деацетилазы в период эмбрионального развития в патогенезе РАС. Другим механизмом действия вальпроевой кислоты является активирование Wnt сигнального пути, который задействован в регуляции дифференциации промежуточных прогениторных клеток в зрелые нейроны. ВК индуцированное активирование β -катенин-Ras-Erk-p21 пути стимулирует дифференциацию прогениторов и ингибирует их пролиферацию [25].

Молекулярно-клеточные и функциональные нарушения вальпроат-индуцированной модели РАС

Многие исследования, направленные на изучение клеточных и молекулярных изменений, сопровождающихся аутистическими чертами поведения после пренатального воздействия ВК, показали морфологические нарушения клеток и синаптических сетей нейронов. Исследования показали меньшую плотность дендритных шипов у детей с аутизмом, сравнительно со здоровыми детьми, в то время как у подростков с аутизмом наблюдается обратная закономерность. Также характерна повышенная плотность дендритных шипов специфических нейронов верхнего V слоя коры у пациентов с аутизмом. Это указывает на то, что арборизация дендритных шипов уменьшается у пациентов с аутизмом [55].

Морфологические исследования мозга мышей, подвергшихся воздействию ВК в пренатальном периоде, выявили уменьшение Нисль-позитивных нейронов в средних (II-III) и нижнем (V) слоях префронтальной коры и в нижних (IV-V) слоях соматосенсорной коры [27]. Клеточные и электрофизиологические исследования подтверждают перестройки нейронных связей после пренатального воздействия ВК. Так, например, у крыс, подвергшихся воздействию ВК, наблюдается более разветвленная дендритная система пирамидных клеток двигательной коры, чем у контрольной группы, предполагая, что ВК замедляет процесс обрезки нейронов [39]. Кроме того, Bringas et al. показали уменьшение плотности дендритных шипиков в префронтальной коре, но увеличение числа шипиков в вентральном гиппокампе крыс, подвергшихся воздействию ВК, что предполагает дистальную гипоконнективность и

локальную гиперконнективность [4]. Примечательно, что это доказательство согласуется с выводами Rinaldi et al. согласно которым, дистальные области «аутистического мозга» недостаточно связаны, а локальные области чрезмерно связаны [45].

На молекулярном уровне Rouillet et al. показали более низкую экспрессию мРНК нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в соматосенсорной коре мышей, подвергшихся воздействию ВК [49]. BDNF — это белок, необходимый для развития мозга. В некоторых исследованиях сообщалось о повышенной иммунореактивности BDNF в тканях головного мозга, сыворотке и плазме пациентов с аутизмом [14, 18]. Это связано с повышенным уровнем proBDNF в результате снижения процессинга предшественника BDNF, т.к. не выявлены изменения уровней мРНК BDNF. Также было выявлено снижение уровня рецептора BDNF TrkB и компонентов сигнального пути, опосредованных PI3K, регулирующих функцию и морфологию дендритных шипов, в веретенообразной извилине [18]. В частности, снижение общего белка и фосфорилированных компонентов PI3K регулируемого пути, Akt, mTOR были обнаружены в височно-теменной коре головного мозга крыс, подвергшихся воздействию ВК [41].

Дисбаланс между возбуждающей и тормозящей синаптической передачей в головном мозге связан с РАС. Исследования показывают, что дисфункция рецепторов NMDA в возбуждающих синапсах связана с аутистическим поведением у животных. Введение ВК в пренатальном периоде развития приводит к изменениям активности синаптических связей медиальной префронтальной коры. В частности снижается возбудимость и увеличиваются локальные связи из-за повышения экспрессии рецептора NMDA. Rinaldi et al. обнаружили, что изменения NMDA глутаматергических рецепторов и кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) связаны с гиперпластичностью, наблюдаемой в соматосенсорной коре головного мозга крыс, подвергшихся воздействию ВК [46]. Было показано, что повышенные экспрессии субъединиц рецептора NMDA (NR2A и NR2B) и CaMKII усиливают передачу, опосредованную рецептором NMDA, и увеличивают постсинаптическую долговременную потенцию в соматосенсорной коре головного мозга крыс, подвергшихся воздействию ВК [46].

Поведенческое фенотипирование вальпроат-индуцированной модели РАС

Валидация животных моделей требует выполнения следующих критериев: поведенческая (face validity), фармакологическая (construct validity) и предсказательная (predictive validity). Поведенческая валидность отражает степень схожести симптоматики и внешних проявлений расстройств. Многие исследования показали сильную поведенческую валидность вальпроат-индуцированной модели РАС. Так, после пренатального

воздействия вальпроевой кислоты отмечается стереотипное и повторяющееся поведение, снижение социальной активности, нарушение чувства страха и повышенная тревожность [21, 47]. Важно отметить, что социальные проявления зависят от ряда факторов: возраста, пола, окружающей среды. Результаты исследований с размерами выборки, превышающими 40, как правило, свидетельствуют об умеренном снижении социального дефицита с увеличением возраста [48]. Аналогичным образом результаты исследований с участием 40 или более участников, в которых использовалась социальная сфера шкал адаптивного поведения Вайнленда [49], предполагают, что адаптивные социальные способности увеличиваются с возрастом. Однако улучшения редко приводят к выходу из спектра аутизма. У детей с типичным развитием социальная активность повышается к подростковому периоду и является максимальной по сравнению с другими периодами жизни. Подобная закономерность наблюдается также у крыс. Так, например, игровая активность у крыс максимально проявляется на 30-35-е дни постнатального развития.

Основными поведенческими тестами, используемыми для оценки социальной активности животных, являются тест трех камер, тест социальной взаимосвязи, ультразвуковая вокализация. Тест трех камер позволяет оценить как общую социальную активность, так и степень социальной новизны — проявление предпочтения незнакомым животным. По данным метаанализа, результаты 51 исследования показали снижение социальной новизны после воздействия вальпроевой кислотой в дозе 300-600 мг/кг в промежутке 10-13 дней эмбрионального развития. Около восьмидесяти исследований посвящено оценке социального предпочтения на вальпроат-индуцированной модели РАС. Среднестатистически результаты всех работ выявили пониженную заинтересованность живым объектом и большее предпочтение неодушевленному объекту или пустому сектору после введения вальпроевой кислоты в дозе 300-600 мг/кг в периоде 9,5-15 дни беременности. Сорок четыре исследования выявили влияния вальпроевой кислоты на социальное поведение. После пренатального введения вальпроевой кислоты в дозе 400-600 мг/кг в периоде 11,5-12,5 дней уровень социального взаимодействия между животными был понижен. Ряд других исследований показали снижение ультразвуковой вокализации после изоляции детенышей от матерей в возрасте до 2 недель. Наблюдалось как понижение частоты «криков», так и уменьшение их количества за тестируемое время. Некоторые исследования также обнаружили изменение типа «крика» с пониженной амплитудой и с преобладанием плоских, сложных и нисходящих, с уменьшением двух-сложных криков.

Еще одним тестом для фенотипической валидации животной модели РАС является тест открытого поля. Результаты многочисленных исследований, в которых применяли 400–600 мг/кг ВК в период беременности

крыс, показали, что стереотипное поведение грызунов усиливается [48, 52]. Также наблюдается понижение исследовательского поведения. Данные локомоторной активности показывают смешанные результаты: у некоторых наблюдается усиление локомоции (гиперлокомоция), у других – снижение локомоции. Результаты исследования поведения крыс на Y-/T-образных тестах после введения 400–600 мг/кг ВК между 11,5 и 13 днями беременности показывают уменьшение спонтанной альтернации [52].

Ограничения вальпроат-индуцированной модели РАС

С момента создания первой модели на грызунах в 1970-х годах ВК широко используется для изучения этиологии и патогенеза РАС. Основным преимуществом данных моделей является то, что у животных, подвергшихся воздействию ВК, развивается устойчивый фенотип, напоминающий основные симптомы пациентов с РАС. Простые экспериментальные протоколы позволяют широко использовать данную модель для изучения патофизиологии РАС от молекулярно-клеточного до поведенческого уровней на протяжении десятилетий. Более того, поскольку ВК является ингибитором гистоновой деацетилазы, животные модели ВК могут помочь понять эпигенетическую основу этиологии РАС. Однако данная модель также имеет некоторые ограничения: во-первых, воздействие ВК является одним из многих экологических факторов риска РАС, во-вторых, пациенты с РАС, подвергшиеся воздействию ВК по материнской линии, представляют собой небольшую популяцию пациентов с РАС. Таким образом, патофизиология, вызванная ВК, может составлять часть целостной картины РАС. Тем не менее, поскольку патофизиология, вызванная ВК, имеет некоторое сходство с генетическими моделями РАС, например, синаптопатией [53], данные, полученные на этой модели, могут быть использованы для тестирования и скрининга фармакологических препаратов [54].

Поступила 28.12.23

ԱՌՆԻՔԻ սպեկտրի խանգարումների վաղադրությամբ մակաձված մոդել

Կ. Ս. Ֆերեշեյան

ԱՌՆԻՔԻ սպեկտրի խանգարումը նյարդային համակարգի զարգացման խանգարում է, որը բնութագրվում է սոցիալական հաղորդակցության և փոխազդեցության խանգարումներով, ինչպես նաև կրկնվող և կարծրատիպային վարքագծով: Ի լրումն ուժեղ գենետիկ բաղադրիչի, շրջակա միջավայրի գործոնները, ներառյալ տոքսինները, վարակները և դեղամիջոցները, հայտնի

են որպես ռիսկի գործոններ՝ հավանաբար առաջացնելով էպիգենետիկ փոփոխություններ: Մասնավորապես ապացուցվել է, որ հղիության ընթացքում վալպրոյաթթվի օգտագործումը մեծացնում է երեխաների մոտ աուտիզմի վտանգը: Վալպրոյաթթվի կիրառումը հղի կենդանիների մոտ աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների հաստատված կենդանական մոդել է: Այս մոդելը կարող է ավելի լավ ներկայացնել իդիոպաթիկ աուտիզմի բազմաթիվ դեպքեր, քան տրանսգենային մոդելները, որոնք կրում են աուտիզմի հետ կապված առանձին գեների մուտացիաներ: Կենդանական մոդելը կարևոր է աուտիստիկ վարքագծի հիմքում ընկած նյարդակենսաբանական խանգարումների ուսումնասիրության և նոր թերապևտիկ նյութերի գնահատման համար: Այս հոդվածը վերանայում է վալպրոյաթթվով մակածված աուտիզմի կենդանական մոդելը՝ ընդգծելով դրա կարևորությունն ու հուսալիությունը՝ որպես աուտիզմի ոչ տրանսգենային մոդել:

Valproic acid induced model of autism spectrum disorders

K.S. Fereshetyan

Autism is a neurodevelopmental disorder characterized by impairments in social communication and interaction and by repetitive patterns of behavior. While autism has a strong genetic component, environmental factors including toxins, infection and drugs are known to confer autism susceptibility, likely by inducing epigenetic changes. In particular, exposure to valproic acid (VPA) during pregnancy has been demonstrated to increase the risk of autism in children. Prenatal administration of valproic acid has become an accepted animal model of ASD. This model might better represent the many cases of idiopathic autism which are of environmental/epigenetic origins than do transgenic models carrying mutations in single autism-associated genes. The VPA model provides a valuable tool to investigate the neurobiology underlying autistic behavior and to screen for novel therapeutics. Here we review the VPA-induced rodent model of autism, highlighting its importance and reliability as an environmentally induced animal model of autism.

Литература

1. Ashwood, P., & van de Water, J. (2004). Is autism an autoimmune disease? *Autoimmunity Reviews*, 3(7–8), 557–562. <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2004.07.036>
2. Ben-Ari, Y., Gaiarsa, J.-L., Tyzio, R., & Khazipov, R. (2007). GABA: A Pioneer Transmitter That Excites Immature Neurons and Generates Primitive Oscillations. *Physiological Reviews*, 87(4), 1215–1284. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2006>
3. Bourgeron, T. (2007). The Possible Interplay of Synaptic and Clock Genes in Autism Spectrum Disorders. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 72(1), 645–654. <https://doi.org/10.1101/sqb.2007.72.020>
4. Bringas, M. E., Carvajal-Flores, F. N., López-Ramírez, T. A., Atzori, M., & Flores, G. (2013). Rearrangement of the dendritic morphology in limbic regions and altered exploratory behavior in a rat model of autism spectrum disorder. *Neuroscience*, 241, 170–187. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2013.03.030>

5. *Cannell, J. J.* (2008). Autism and vitamin D. *Medical Hypotheses*, 70(4), 750–759. <https://doi.org/10.1016/J.MEHY.2007.08.016>
6. *Catalani, A., Sabbatini, M., Consoli, C., Cinque, C., Tomassoni, D., Azmitia, E., Angelucci, L., & Amenta, F.* (2002). Glial fibrillary acidic protein immunoreactive astrocytes in developing rat hippocampus. *Mechanisms of Ageing and Development*, 123(5), 481–490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796133>
7. *Chaliha, D., Albrecht, M., Vaccarezza, M., Takechi, R., Lam, V., Al-Salami, H., & Mamo, J.* (2020). A Systematic Review of the Valproic-Acid-Induced Rodent Model of Autism. *Developmental Neuroscience*, 42(1), 12–48. <https://doi.org/10.1159/000509109>
8. *Chapman, A. G., Riley, K., Evans, M. C., & Meldrum, B. S.* (1982). Acute effects of sodium valproate and gamma-vinyl GABA on regional amino acid metabolism in the rat brain: incorporation of 2-[14C] glucose into amino acids. *Neurochemical Research*, 7(9), 1089–1105. <https://doi.org/10.1007/bf00964888>
9. *Chomiak, T., Karnik, V., Block, E., & Hu, B.* (2010). Altering the trajectory of early postnatal cortical development can lead to structural and behavioural features of autism. *BMC Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-102>
10. *Christensen, J., Grønberg, T. K., Sørensen, M. J., Schendel, D., Parner, E. T., Pedersen, L. H., & Vestergaard, M.* (2013a). Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*, 309(16), 1696. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270>
11. *Christensen, J., Pedersen, L., Sun, Y., Dreier, J. W., Brikell, I., & Dalsgaard, S.* (2019). Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Network Open*, 2(1), e186606. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.6606>
12. *Clancy, B., Finlay, B. L., Darlington, R. B., & Anand, K. J. S.* (2007). Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology*, 28(5), 931–937. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.01.014>
13. *Cohen, M. J., Meador, K. J., Browning, N., Baker, G. A., Clayton-Smith, J., Kalayjian, L. A., Kanner, A., Liporace, J. D., Pennell, P. B., Privitera, M., & Loring, D. W.* (2011). Fetal antiepileptic drug exposure: Motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy & Behavior*, 22(2), 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.06.014>
14. *Connolly, A. M., Chez, M., Streif, E. M., Keeling, R. M., Golumbek, P. T., Kwon, J. M., Riviello, J. J., Robinson, R. G., Neuman, R. J., & Deuel, R. M. K.* (2006). Brain-Derived Neurotrophic Factor and Autoantibodies to Neural Antigens in Sera of Children with Autistic Spectrum Disorders, Landau-Kleffner Syndrome, and Epilepsy. *Biological Psychiatry*, 59(4), 354–363. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.004>
15. *Durand, C. M., Perroy, J., Loll, F., Perrais, D., Fagni, L., Bourgeron, T., Montcouquiol, M., & Sans, N.* (2012). SHANK3 mutations identified in autism lead to modification of dendritic spine morphology via an actin-dependent mechanism. *Molecular Psychiatry*, 17(1), 71–84. <https://doi.org/10.1038/MP.2011.57>
16. *Fouquier, J., Huizar, N. M., Donnelly, J., Glickman, C., Kang, D.-W., Maldonado, J., Jones, R. A., Johnson, K., Adams, J. B., Krajmalnik-Brown, R., & Lozupone, C.* (2021). The Gut Microbiome in Autism: Study-Site Effects and Longitudinal Analysis of Behavior Change. *MSystems*, 6(2). <https://doi.org/10.1128/MSYSTEMS.00848-20>
17. *Freitag, C. M.* (2007). The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Molecular Psychiatry*, 12(1), 2–22. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001896>
18. *Garcia, K. L. P., Yu, G., Nicolini, C., Michalski, B., Garzon, D. J., Chiu, V. S., Tongiorgi, E., Szatmari, P., & Fahnestock, M.* (2012). Altered Balance of Proteolytic Isoforms of Pro-Brain-Derived Neurotrophic Factor in Autism. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 71(4), 289–297. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31824b27e4>
19. *Gottfried, C., Bambini-Junior, V., Baronio, D., Zanatta, G., Silvestrin, R. B., Vaccaro, T., & Riesgo, R.* (n.d.). Valproic Acid in Autism Spectrum Disorder: From an Environmental Risk Factor to a Reliable Animal Model. <https://doi.org/10.5772/54824>

20. Guang, S., Pang, N., Deng, X., Yang, L., He, F., Wu, L., Chen, C., Yin, F., & Peng, J. (2018). Synaptopathology involved in autism spectrum disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 470. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2018.00470/BIBTEX>
21. Harden, C. L. (2013). In utero valproate exposure and autism: long suspected, finally proven. *Epilepsy Currents*, 13(6), 282–284. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-13.6.282>
22. Hashimoto, K., Iwata, Y., Nakamura, K., Tsujii, M., Tsuchiya, K. J., Sekine, Y., Suzuki, K., Minabe, Y., Takei, N., Iyo, M., & Mori, N. (2006). Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(8), 1529–1531. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.06.018>
23. Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I. C., Soderstrom, H., Giros, B., Leboyer, M., Gillberg, C., & Bourgeron, T. (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature Genetics*, 34(1), 27–29. <https://doi.org/10.1038/ng1136>
24. Johnston, M. v. (2004). Clinical disorders of brain plasticity. *Brain and Development*, 26(2), 73–80. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)00102-5](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00102-5)
25. Jung, G. A., Yoon, J. Y., Moon, B. S., Yang, D. H., Kim, H. Y., Lee, S. H., Bryja, V., Arenas, E., & Choi, K. Y. (2008). Valproic acid induces differentiation and inhibition of proliferation in neural progenitor cells via the beta-catenin-Ras-ERK-p21Cip/WAF1 pathway. *BMC Cell Biology*, 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-9-66>
26. Kang, J., & Kim, E. (2015). Suppression of NMDA receptor function in mice prenatally exposed to valproic acid improves social deficits and repetitive behaviors. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 8(MAY), 17. <https://doi.org/10.3389/FNMOL.2015.00017/ABSTRACT>
27. Kataoka, S., Takuma, K., Hara, Y., Maeda, Y., Ago, Y., & Matsuda, T. (2013). Autism-like behaviours with transient histone hyperacetylation in mice treated prenatally with valproic acid. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(1), 91–103. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001714>
28. Kern, J. K., & Jones, A. M. (2006). Evidence of Toxicity, Oxidative Stress, and Neuronal Insult in Autism. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 9(6), 485–499. <https://doi.org/10.1080/10937400600882079>
29. Kriegstein, A., & Alvarez-Buylla, A. (2009). The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 149–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135600>
30. Kuo, H. Y., & Liu, F. C. (2018). Molecular pathology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder-like phenotypes using rodent models. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 422. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2018.00422/BIBTEX>
31. Li, Q., Li, Y., Liu, B., Chen, Q., Xing, X., Xu, G., & Yang, W. (2022). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children and Adolescents in the United States From 2019 to 2020. *JAMA Pediatrics*, 176(9), 943–945. <https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2022.1846>
32. Livingston, L. A., & Happé, F. (2017). Conceptualising compensation in neurodevelopmental disorders: Reflections from autism spectrum disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 729–742. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2017.06.005>
33. Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., & Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *The Lancet*, 392(10146), 508–520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
34. Mabunga, D. F. N., Gonzales, E. L. T., Kim, J.-W., Kim, K. C., & Shin, C. Y. (2015). Exploring the Validity of Valproic Acid Animal Model of Autism. *Experimental Neurobiology*, 24(4), 285–300. <https://doi.org/10.5607/en.2015.24.4.285>
35. Maenner, M. J., Shaw, K. A., Baio, J., Washington, A., Patrick, M., DiRienzo, M., Christensen, D. L., Wiggins, L. D., Pettygrove, S., Andrews, J. G., Lopez, M., Hudson, A., Baroud, T., Schwenk, Y., White, T., Rosenberg, C. R., Lee, L. C., Harrington, R. A., Huston, M., ... Dietz, P. M. (2020). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network,

- 11 Sites, United States, 2016. MMWR. Surveillance Summaries, 69(4), 1–12. <https://doi.org/10.15585/MMWR.SS6904A1>
36. Miyazaki, C., Matsuyama, K., Goto, S., & Ichikawa, M. (1988). Effect of Sodium Valproate (VPA) on Cerebral Amino Acids: Mechanism of γ -Aminobutyric Acid (GABA) Elevation and Possible Causal Relation of VPA-Induced Encephalopathy and Glutamine Level. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 36(9), 3589–3594. <https://doi.org/10.1248/cpb.36.3589>
37. Moldrich, R. X., Leanage, G., She, D., Dolan-Evans, E., Nelson, M., Reza, N., & Reutens, D. C. (2013). Inhibition of histone deacetylase in utero causes sociability deficits in postnatal mice. *Behavioural Brain Research*, 257, 253–264. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2013.09.049>
38. Morakotsriwan, N., Wattanathorn, J., Kirsattayakul, W., & Chaisiwamongkol, K. (2016). Autistic-Like Behaviors, Oxidative Stress Status, and Histopathological Changes in Cerebellum of Valproic Acid Rat Model of Autism Are Improved by the Combined Extract of Purple Rice and Silkworm Pupae. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3206561>
39. Mychasiuk, R., Richards, S., Nakahashi, A., Kolb, B., & Gibb, R. (2012). Effects of Rat Prenatal Exposure to Valproic Acid on Behaviour and Neuro-Anatomy. *Developmental Neuroscience*, 34(2–3), 268–276. <https://doi.org/10.1159/000341786>
40. Ng, M., de Montigny, J. G., Ofner, M., & Do, M. T. (2017). Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003–2013. *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada: Research, Policy and Practice*, 37(1), 1. <https://doi.org/10.24095/HPCDP.37.1.01>
41. Nicolini C., Ahn Y., Michalski B., Rho J.M., Fahnestock M. (2015). “Decreased mTOR signaling pathway in human idiopathic autism and in rats exposed to valproic acid” *Acta neuropathologica communications*, vol.3, no.1, p. 3. doi: 10.1186/S40478-015-0184-4/TABLES/3
42. Pizzarelli, R., & Cherubini, E. (2011). Alterations of GABAergic signaling in autism spectrum disorders. *Neural Plasticity*, 2011, 297153. <https://doi.org/10.1155/2011/297153>
43. Raza, S., Harker, A., Richards, S., Kolb, B., & Gibb, R. (2015). Tactile stimulation improves neuroanatomical pathology but not behavior in rats prenatally exposed to valproic acid. *Behavioural Brain Research*, 282, 25–36. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2014.12.055>
44. Reynolds, S., Millette, A., & Devine, D. P. (2012). Sensory and motor characterization in the postnatal valproate rat model of autism. *Developmental Neuroscience*, 34(2–3), 258–267. <https://doi.org/10.1159/000336646>
45. Rinaldi, T. (2008). Hyper-connectivity and hyper-plasticity in the medial prefrontal cortex in the valproic acid animal model of autism. *Frontiers in Neural Circuits*, 2(OCT), 4. <https://doi.org/10.3389/neuro.04.004.2008>
46. Rinaldi, T., Kulangara, K., Antonello, K., & Markram, H. (2007). Elevated NMDA receptor levels and enhanced postsynaptic long-term potentiation induced by prenatal exposure to valproic acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(33), 13501–13506. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704391104>
47. Romoli, M., Mazzocchi, P., D'Alonzo, R., Siliquini, S., Rinaldi, V. E., Verrotti, A., Calabresi, P., & Costa, C. (2019). Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Current Neuropharmacology*, 17(10), 926–946. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666181227165722>
48. Rossignol, D. A., Genuis, S. J., & Frye, R. E. (2014). Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Translational Psychiatry*, 4(2), e360. <https://doi.org/10.1038/TP.2014.4>
49. Roulet, F. I., Lai, J. K. Y., & Foster, J. A. (2013). In utero exposure to valproic acid and autism - A current review of clinical and animal studies. In *Neurotoxicology and Teratology* (Vol. 36, pp. 47–56). <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2013.01.004>

50. Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., de Rubeis, S., An, J. Y., Peng, M., Collins, R., Grove, J., Klei, L., Stevens, C., Reichert, J., Mulhern, M. S., Artomov, M., Gerges, S., Sheppard, B., Xu, X., Bhaduri, A., Norman, U., ... Buxbaum, J. D. (2020). Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*, 180(3), 568-584.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036>
51. Schmunk, G., & Gargus, J. J. (2013). Channelopathy pathogenesis in autism spectrum disorders. *Frontiers in Genetics*, 4(NOV). <https://doi.org/10.3389/FGENE.2013.00222>
52. Schneider, T., & Przewlocki, R. (2005). Behavioral alterations in rats prenatally to valproic acid: Animal model of autism. *Neuropsychopharmacology*, 30(1), 80–89. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300518>
53. Sharma, S. R., Gonda, X., & Tarazi, F. I. (2018). Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 190, 91–104. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2018.05.007>
54. Taleb, A., Lin, W., Xu, X., Zhang, G., Zhou, Q. G., Naveed, M., Meng, F., Fukunaga, K., & Han, F. (2021). Emerging mechanisms of valproic acid-induced neurotoxic events in autism and its implications for pharmacological treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111322. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2021.111322>
55. Tang, G., Gudsnek, K., Kuo, S. H., Cotrina, M. L., Rosoklija, G., Sosunov, A., Sonders, M. S., Kanter, E., Castagna, C., Yamamoto, A., Yue, Z., Arancio, O., Peterson, B. S., Champagne, F., Dwork, A. J., Goldman, J., & Sulzer, D. (2014). Loss of mTOR-Dependent Macroautophagy Causes Autistic-like Synaptic Pruning Deficits. *Neuron*, 83(6), 1482. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2014.09.001>
56. Wagner, G. C., Reuhl, K. R., Cheh, M., McRae, P., & Halladay, A. K. (2006). A new neurobehavioral model of autism in mice: Pre- and postnatal exposure to sodium valproate. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(6), 779–793. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0117-y>
57. Watts, T. J. (2008). The Pathogenesis of Autism. *Clinical Medicine. Pathology*, 1, 99. <https://doi.org/10.4137/CPATH.S1143>
58. Yenkovyan, K., Grigoryan, A., Fereshetyan, K., & Yepremyan, D. (2017). Advances in understanding the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Behavioural Brain Research*, 331, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.04.038>

Экспериментальная и профилактическая медицина

UDC 614 (479.25)

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.2-68

**Assessment of Household Coverage of Iodized Salt
and Measurement of Salt Iodine Content****H. Ts. Aslanyan¹, A. A. Bazarchyan¹, I. Parvanta²,
E. A. Sargsyan¹, A. G. Torosyan¹**

¹ National Institute of Health after Acad. S. Avdalbekyan, Ministry of Health (MoH);
0010, Yerevan, 49/4 Komitas Ave.

² Public Health Nutrition Consultant, Iodine Global Network (IGN), 17027-1937
Portobello Blvd Orleans, Ontario, Canada K4A 4W8.

Keywords: universal salt iodization (USI), monitoring, household coverage, adequately iodized salt, iodized salt standard, iodine deficiency disorders, FORTIMAS methodology

Introduction

Salt iodization is globally accepted as the primary intervention to ensure adequate iodine status among populations [7, 9, 15, 17-19]. Currently 124 countries require iodization of at least some form of edible salt [9], especially household salt, and since 1993, the number of countries considered iodine deficient has been reduced from 133 to 23 [8].

In Armenia, over the last two decades, there has been remarkable progress towards eliminating iodine deficiency disorders (IDD) and sustaining optimum iodine nutrition, largely attributed to the introduction (2004) and scale-up of the mandatory universal salt iodization (USI) strategy in the country [3, 5, 6, 10, 16]. The Iodine Nutrition Survey of 2005 showed that 97.2% of household salt in Armenia was adequately iodized and the national median urinary iodine concentration among 8-10 years old children was slightly above WHO-recommended upper limit [10, 16]. The national regulation was modified to reduce iodine content in salt from 50 ± 10 mg/kg to 40 ± 15 mg/kg. The success in attaining the goal of elimination of iodine deficiency in Armenia was acknowledged in 2006 by the Network for Sustained Elimination of Iodine Deficiency [17].

The widespread use of iodized salt was documented by the 2015 Armenia Demographic and Health Survey, which found that >99% of households in the country used salt containing >5 mg/kg iodine [12]. Another national survey

(2016-17) showed that the iodine concentration in 93,4% of household salt samples was within the national standard (mean iodine content of 35.5 mg/kg), and mUIC among school-age children was 243 µg/L, also well within the recommended range [4, 5].

The MoH had been conducting external monitoring of iodized salt on the retail and household levels. In principle, throughout 2000-2009, the IDD elimination programme in Armenia was approached as a MoH-led intervention. Its success was attributed to dedicated effort of the Multidisciplinary Working Group, responsible to the government for the national programme oversight. Avan Salt Plant, the country's single salt producer, as a strong proponent of USI in Armenia, continued supplying quality iodized salt for optimum iodine nutrition in the population.

After 2009, based on provisions of the RA Law "On Food Safety" (2006), the overall responsibility for food monitoring was assigned to the State Food Safety Service (SFSS) of the Ministry of Agriculture¹. The National Centres for Disease Control (NCDC) continued monitoring the iodine content in salt on household level, only. The salt sampling was linked to staff visits to foci of communicable diseases (MoH Order No 405 of 1997). Throughout subsequent years, the Armenian NIH had been periodically requesting the NCDC regular monitoring data to review the National IDD elimination programme [13], as well as to develop report on assessment of the contribution of industrially processed food salt to population iodine intake in Armenia [1].

The NCDC data on monitoring of household coverage of iodized salt, for the whole 15-year period (2009 – 2023) are consolidated in the below Table 1. It is shown, that within the period of 2009-2013, only 22 salt samples (0,04% of total 53136 samples tested) did not comply with the national iodine standard; further, in 2014-2016, none of 44818 samples was non-iodized or inadequately iodized. The NCDC data were in contrast with data from parallel DHS [14], which revealed at least 102 households using non-iodized or inadequately iodized salt. The survey on iodine nutrition by N. Hutchings et al. [4, 5] also revealed certain amount (6,6%) of inadequately iodized salt samples. The NCDC detected a few more non-standard salt samples in 2017-2018, but throughout subsequent 4 years again none of samples was non-iodized or inadequately iodized and up to 2017, the overall national monitoring system did not cover salt retail and manufactured food.

¹ In July 2019, the Ministry of Agriculture was abolished; the Ministry of Economic Development and Investments was transformed into Ministry of Economy with the agricultural sector in its structure. The SFSS was transformed into **Food Safety Inspection Body (FSIB)** under Government of the Republic of Armenia.

Table 1

*NCDC data on monitoring of edible salt for iodine content in households,
2009 – 2023*

n/n	Year	Total number of samples (per year)	Salt samples classified as outside standard*
1.	2009	8073	10
2.	2010	6154	4
3.	2011	6107	2
4.	2012	12025	3
5.	2013	20777	3
6.	2014	14816	0
7.	2015	16449	0
8.	2016	13553	0
9.	2017	7659	0
10.	2018	3807	39
11.	2019	3678	75
12.	2020	1132	0
13.	2021	1391	0
14.	2022	1271	0
15	2023	797	0

* based on national standard of 25 - 55 mg/kg (data for 2017-2023 are presented for the first time).

An important milestone for Armenia's IDD elimination programme became UNICEF/IGN USI sustainability workshop for countries of Eastern Europe and Central Asia, September 24–25, 2015, Almaty [17]. Welcoming speech to the workshop was delivered by Prof. Turegeldy Sharmanov, famous public health specialist and scientist, former Minister of Health of the Kazakh SSR (1971-1982), the President of the Kazakh Academy of Nutrition (Photo 1). The workshop was attended by 50 participants from 10 countries: the participants included government officials, health nutrition experts, salt industry, in addition to UNICEF and IGN representatives (Photo 2).



In the photo (L-R): Frits van der Haar, IGN Senior Advisor; Gregory Gerasimov, IGN Regional Coordinator for Eastern Europe/Central Asia; Yuri Oksamitny, UNICEF Kazakhstan; and Prof. Turegeldy Sharmanov, president of the Kazakh Academy of Nutrition (welcome speech)².



In the photo: Participants of the USI Sustainability Workshop, Almaty 24-25 September 2015

² **Note.** In 1978, under Prof. Sharmanov's leadership, the International Conference on Primary Health Care was held in Almaty under the auspices of the WHO and UNICEF. This conference, known as the "Great Charter of Health for the 20th Century," resulted in the adoption of the Almaty Declaration, which laid out the concept of primary health care system. The conference was attended by delegations from 146 countries.

The workshop aimed to review country progress, share key experiences and lessons learnt, and develop country-specific plans to ensure sustained IDD elimination. Subsequently, in Armenia, upon the RA Prime-Minister's Instruction 02/14.7/17487-15 of 12 October 2015 and in accordance with the MoH Order 3688-A of 23 December 2015, a working group of experts from the health and agriculture sectors was established that developed "The order of the state control and implementation of monitoring over the content of iodine in food-grade salt, information exchange and public communication". This package was then adopted through the Joint Order of the MoH (No 829-A of 23.03.2016) and the Ministry of Agriculture (No 74-A of 18.03.2016). The Joint Order defines procedures for monitoring of iodine content in salt: a) imported batches, retail market, catering facilities, and processed food manufacturing entities - by SFSS, the authorized body in the area of food security (Decree No 218-N of 21.02.2013); b) in households – by NCDC, with its routine investigations of foci of communicable diseases; c) methodology for analysis of iodine content in food-grade salt, d) forms for data exchange and public communication.

Many countries primarily rely on nationally representative surveys to assess household coverage of iodized salt and iodine status of their populations. The WHO recommends to conduct national iodine surveys every 3-5 years, though the high cost and complicated logistics of such surveys are significant barriers to their implementation. A recent assessment carried out in 63 countries in Africa, South Asia, Eastern Europe and Central Asia, found that only 49% of the countries had less than 5-years old data on household coverage of iodized salt. Furthermore, only 22% of the countries had less than 5-years old data on mUIC³. In contrast, 51% of the countries had population level mUIC data that were more than a decade old [14].

Experience has shown that it is unrealistic to expect that there will be sufficient commitment to support costly statistically representative national surveys more frequently, to overcome the gaps in data availability. Recognizing the need for less complex and costly data collection approaches, the IGN⁴ has developed an on-going programme monitoring and surveillance (M&S) methodology (called USI FORTIMAS⁵), using sentinel site data collection, that could allow for reliable analysis and interpretation of data on coverage of iodized salt [11] and mUIC among target population groups at a much lower cost, than "statistically representative" cross-sectional surveys.

The FORTIMAS approach includes secondary analysis of data on production, imports and distribution of iodized salt. Such data may be provided by domestic producers and importers and/or available through relevant

³ mUIC - Median urinary iodine concentration (mcg/l) - indicator, used to assess iodine status of a population [19]

⁴ <https://ign.org/>; accessed 27 March, 2024.

⁵ <https://www.smarterfutures.net/fortimas>; accessed 27 March, 2024.

government authorities, such as the Food Control Agency, Ministry of Economy, etc. That information is then “triangulated” with findings of primary data on household coverage of adequately iodized (containing >15 mg/kg iodine [18]) and iodine status among 1st trimester pregnant women, collected using **sentinel site**⁶ and purposive (non-probabilistic) data collection methods. To assess the feasibility and utility of that approach in Armenia, the IGN supported its “pilot” implementation in the country in 2023-24. Such trials of the FORTIMAS approach have also been recently supported by IGN in Sri Lanka and Tanzania. This article presents findings of secondary data on “expected” national population coverage of (any) iodized salt, and primary data on the rate of household coverage of adequately iodized salt in Armenia.

Material and Methods

The design of the non-probabilistic FORTIMAS data collection approach to assess the coverage of iodized salt and iodine status of 1st trimester pregnant women in Armenia, first included the calculation of expected annual rate of population coverage of iodized salt in the country based on the:

- 1) Total annual quantity of iodized salt available in the country (for use by households, commercial food catering businesses (e.g., public restaurants and canteens), and processed food production facilities (e.g., bakeries, snack food producers, etc.).
- 2) Estimated average per capita salt consumption of 12.5 g/day⁷.
- 3) Annual population size of the country⁸.

As illustrated in Fig. 1, data provided by the Avan Salt Plant and the Ministry of Economy, show that annual trends in the overall quantity of domestically produced and imported iodized salt has been stable in Armenia during the past decade, and decreases in domestic production have been offset by increased imports. Thus, the annual rate of expected population coverage of iodized salt has remained stable over the same time period (Fig. 2). It should be noted that the consistently higher than 100% “expected” population coverage of iodized salt in Armenia over time may in part, be due to an actual higher per capita intake of salt than 12.5 g/day, some inaccuracies in the annual quantities of iodized salt production and imports, and/or unknown amounts of the iodized salt that is not consumed during a given year.

⁶ “Sentinel site” refers to a community (a large town or a district) within a region, purposively selected, based on its “expected” rate of population coverage of (adequately) iodized salt, where household salt samples and urine samples of (1st trimester) pregnant women could be feasibly collected for testing to “confirm” adequate (or inadequate) rate of household coverage of adequately iodized salt and median urinary iodine concentration among pregnant women.

⁷ https://fortificationdata.org/country-fortification-dashboard/?alpha3_code=ARM&lang=en; (Global Fortification Data Exchange (GFDx), accessed March 10, 2024

⁸ Source: <https://www.macrotrends.net/global-metrics/countries/ARM/armenia/population>; accessed 5 March 2024.

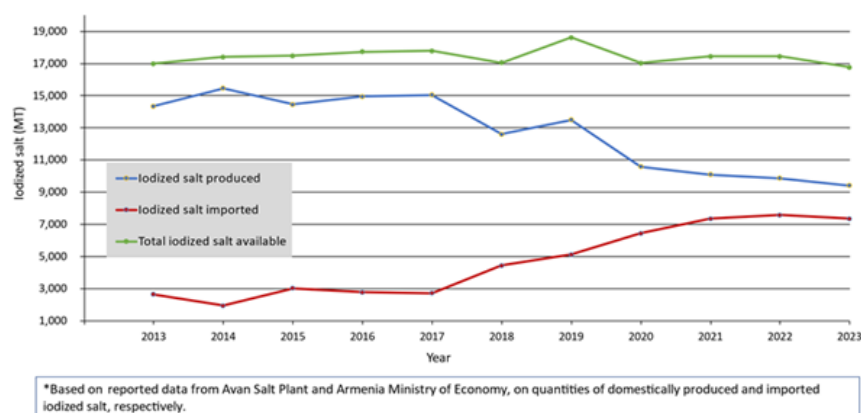


Figure 1. Trends in annual quantities of domestic vs. imported vs. total iodized* salt available in Armenia from 2013 to 2023.

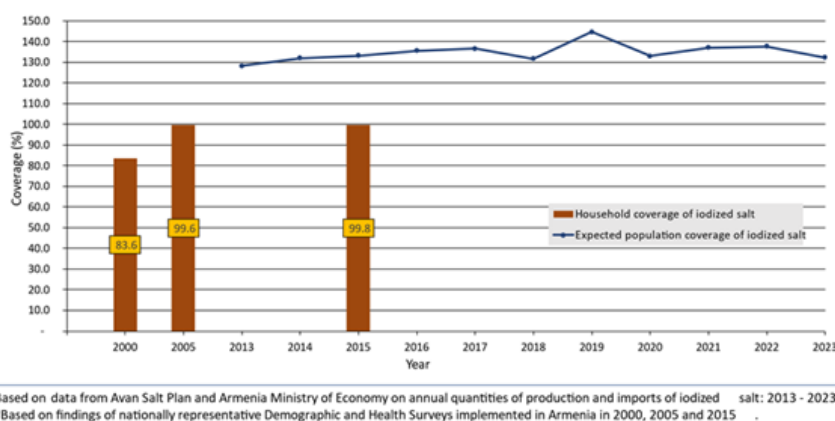


Figure 2. Trends in annual rates of expected population coverage* vs. assessed household coverage** of iodized salt in Armenia: 2000 through 2023.

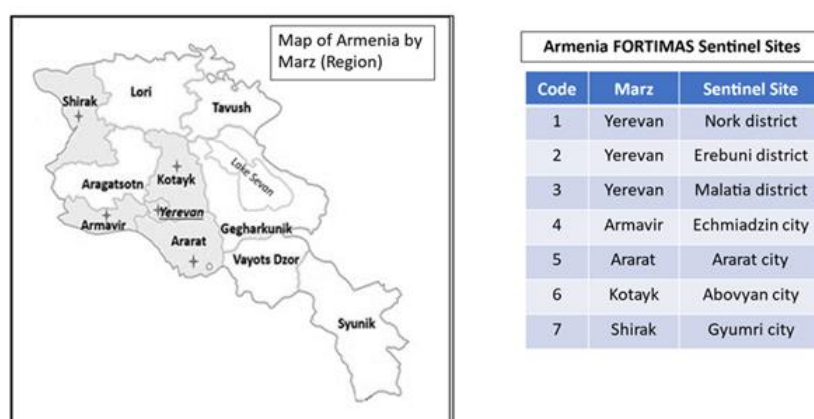


Figure 3. Marzes (Regions) in Armenia (in grey shade) where sentinel site data on household coverage of iodized salt were collected through elementary schools as "data collection points".

Household coverage of iodized salt, as a “proxy” measure of the population’s overall access to, and intake of, dietary iodized salt in Armenia, has been assessed through nationally representative surveys, including three rounds of DHS, the last two of which were conducted after iodization was mandated in 2004 (Fig.2). The 2015 DHS found that that 99 to 100 percent of households in each region (or Marz) of the country used iodized salt [12].

Based on the totality of the above information, and the feasibility to fairly quickly recruit the needed number of 1st trimester pregnant women through their largest antenatal care facilities, Nor-Nork, Erebuni, and Malatia districts in Yerevan, and cities of Echmiadzin, Ararat, Abovyan and Gyumri located in Armavir, Ararat, Kotayk and Shirak regions respectively, were purposively selected as sentinel sites for primary data collection (Figure 3). Then, a secondary school (located within the catchment area of the selected antenatal care facility) was selected in each of those communities (i.e. a total of 7 schools) for data collection on household use of iodized salt.

To estimate the overall household coverage of iodized salt in the country in 2023, a total of 210 students, 30 sixth graders from each of the selected elementary schools, were recruited to bring 30 – 40 gm of table/kitchen salt from their homes (i.e. herein referred to as household salt). Each student was provided a small (5 x 7 cm) zip-lock plastic bag labelled with the predesignated identification codes of the selected school (i.e., data collection point) and student who brought the household salt sample. Upon collection of the household salt samples at the school, the relevant information was recorded in a formal reporting form, which together with the samples, were transported to the Salt Testing Laboratory of the ASP for testing of iodine content. That laboratory routinely determines iodine levels in food-grade salt, using a validated quantitative assessment tool - iodometric titration (GOST R 51575). In addition, a copy of the household salt collection form was kept at the “FORTMAS Central Office” in the National Institute of Health in Yerevan.

Results and Discussion

Each of the 210 household salt samples were tested for iodine content within 8 to 14 days of collection; about 41% of the samples were tested in less than 10 days, while the rest were tested within 10-14 days. As shown in Table 2, nearly 5.7% of the salt samples were non-iodized, and of those, 11 were from households in Shirak, while one was from a household in Yerevan (data not shown). Although the total of 30 household salt samples collected in Shirak were not enough to adequately estimate household coverage in that region, the finding that 11 of 30 salt samples collected in its largest district, is nevertheless of concern because only 1 of the 199 other salt samples from the other 6 sentinel sites was found to contain no iodine. Further assessment of iodized salt

marketed in Shirak may be warranted to better understand the reason for the unusually high rate of non-iodized salt that was found.

In contrast, only 2% of all the household salt samples from the 7 sentinel sites contained <15 mg/kg iodine, while over 92% were found to be adequately iodized (containing >15 mg/kg iodine) (Table 2). Furthermore, among the 198 salt samples found to be iodized, a mean iodine concentration of 32.8 mg/kg was within the national standard of 40 ± 15 mg/kg (data not shown).

Table 2

Ranges of iodine level in household salt in Armenia in 2023

Salt iodine level (mg/kg)	Salt samples (N)	Prevalence (%)
0.0	12	5.7
10 – 14.9	4	2.0
≥15	194	92.4
Total samples tested	210	100.0

Using the categories of edible salt falling “within” vs. “outside” the national iodization standard, as used by the FSIB for regulatory monitoring of food-grade salt in the commercial sector in Armenia, nearly 23% of the household salt samples from the sentinel sites fell “outside standard” (Table 3). Furthermore, among the “outside standard” salt samples, only 1% contained >55 mg/kg iodine, while about 17% contained <25 mg/kg iodine (data not shown). In comparison, a recent analysis of data on iodine content of salt samples collected from various market sources in Armenia and tested by the FSIB in 2023, found that the iodine content of about 31% of those salt samples fell “outside standard” [2].

Table 3

*The proportion of household salt samples with iodine content “outside standard” *, Armenia, 2023*

Salt iodine level	Salt samples (N)	Prevalence (%)
Outside standard	48	22.9
Within standard	162	77.1
Total samples tested	210	100.0

*Defined as salt with 40 ± 15 mg/kg iodine content.

In summary, given the findings of complementary information that indicate consistently high expected population coverage of iodized salt, and its

assessed household coverage via statistically representative surveys, during the past decade (Figures 1 and 2), our finding of about 92% household coverage of adequately iodized salt (containing >15 mg/kg iodine) in Armenia in 2023 appears to be quite reliable. The learning is particularly important because the cost of this “pilot” implementation of the FORTIMAS approach as an initial round of “annual” iodized salt program monitoring and surveillance in Armenia, was only a fraction of that of a typical nationally representative salt iodization/population iodine status survey. Furthermore, because the overall framework of a potential “Armenia FORTIMAS System” has been developed under this project, it may be estimated that about 10 annual rounds of salt iodization program monitoring and surveillance may be carried out in Armenia into the future, at about the same cost as one nationally representative salt iodization program survey.

Accepted 03.04.24

Оценка охвата домохозяйств йодированной солью и измерение содержания йода в соли

**Г. Ц.Асланян, А.А.Базарчян, И. Парванта,
Э.А.Саргсян, А.Г.Торосян**

Сравнительный анализ «ожидаемого» охвата населения йодированной солью (вторичные данные) и фактического охвата домохозяйств (первичные данные) показал, что ежегодный ожидаемый охват населения йодированной солью оставался стабильным в течение последнего десятилетия, при этом снижение внутреннего производства компенсировалось ростом импорта.

Только 5,7% всех проб поваренной соли, взятых в 210 домохозяйствах на 7 полевых участках, были нейодированными и только 2% содержали <15 мг/кг йода, в то время как более 92% были адекватно йодированы (>15 мг/кг йода). Средняя концентрация йода в 198 пробах соли составила 32,8 мг/кг, то есть находилась в пределах национального стандарта. Принимая во внимание полученные на основе дополнительной информации данные, согласно которым наблюдается стабильно высокий «ожидаемый» охват населения йодированной солью, а также результаты статистически репрезентативных обследований охвата домохозяйств йодированной солью, можно сделать вывод, что установление факта охвата домохозяйств адекватно йодированной солью в Армении в 2023 году на уровне 92,3% является достаточно надежным результатом.

Стоимость «пилотного» внедрения подхода FORTIMAS в качестве начального этапа «ежегодного» мониторинга и эпиднадзора за программой йодированной соли в Армении составила лишь часть стоимости общенационального репрезентативного исследования йодирования соли и статуса йодного питания населения. Поскольку в рамках этого проекта была разработана общая структура потенциальной «Системы FORTIMAS Армении», можно предположить, что в будущем в Армении можно будет проводить около 10 ежегодных раундов мониторинга и эпиднадзора за программой йодирования соли, за ту же стоимость, что и одно национально репрезентативное исследование программы йодирования соли.

Յոդացված աղով տնային տնտեսությունների ծածկույթի և աղում յոդի պարունակության գնահատումը

Հ.Յ.Ասլանյան, Ա.Ա.Բազարյան, Ի.Պարվանտա,
Է.Ա.Սարգսյան, Ա.Գ.Թորոսյան

Յոդացված աղով բնակչության «սպասվող» ծածկույթի (երկրորդային տվյալներ) և տնային տնտեսությունների փաստացի ընդգրկվածության (առաջնային տվյալներ) համեմատական վերլուծությունը ցույց է տվել, որ յոդացված աղով բնակչության սպասվող ծածկույթի տարեկան ցուցանիշը վերջին տասնամյակում մնացել է կայուն. ներքին արտադրության նվազումը փոխհատուցվել է ներկրման ավելացմամբ:

7 դետքային տեղամասերի 210 տնային տնտեսություններից վերցրած կերակրի աղի բոլոր նմուշների միայն 5,7%-ն է եղել յոդացված, և միայն 2%-ն է պարունակել <15 մգ/կգ յոդ, մինչդեռ 92%-ից ավելին եղել է համարժեք յոդացված (>15 մգ/կգ յոդ): Աղի 198 նմուշներում յոդի միջին խտությունը կազմել է 32,8 մգ/կգ, այսինքն՝ գտնվել է ազգային ստանդարտի սահմաններում: Հաշվի առնելով լրացուցիչ ինֆորմացիայից ստացված տվյալները՝ համաձայն որոնց հետևողականորեն առկա է յոդացված աղով բնակչության «սպասվող» բարձր ծածկույթ, նկատի ունենալով նաև յոդացված աղով տնային տնտեսությունների ընդգրկվածության վիճակագրորեն ներկայացուցչական հետազոտությունների արդյունքները՝ կարելի է եզրակացնել, որ 2023 թվականին Հայաստանում որակյալ յոդացված աղով տնային տնտեսությունների 92,3% ընդգրկվածության բացահայտումը բավականին վստահելի արդյունք է:

ՖՈՐՏԻՄԱՍ մոտեցման «պիլոտային» իրականացման արժեքը՝ որպես Հայաստանում յոդացված աղի ծրագրի «տարեկան» մոնիթորինգի և էպիդեմիոլոգիայի սկզբնական փուլ, կազմել է աղի յոդացման և բնակչության յոդային սնուցման կարգավիճակի ազգային ներկայացուցչական հետազոտության արժեքի միայն մի մասը: Քանի որ «Հայաստանի ՖՈՐՏԻՄԱՍ համակարգի» ընդհանուր շրջանակը մշակվել է այս նախագծի շրջանակներում, կարելի է կանխատեսել, որ ապագայում Հայաստանում կարող է իրականացվել աղի յոդացման ծրագրի մոնիթորինգի և էպիդեմիոլոգիայի առնվազն 10 տարեկան փուլ մոտավորապես նույն գնով, ինչ աղի յոդացման ծրագրի ազգային ներկայացուցչական հետազոտությունը:

References

1. Aslanyan H. Assessment of the actual or potential contribution of industrially processed food salt to population iodine intake (Final National Report: Republic of Armenia), 2020, National Institute of Health, MoH, RA, 2020, p. 26. (<https://nih.am/assets/pdf/atvk/b3f06f006d1098a05156ab9ded11a445.pdf>).
2. Aslanyan H. Ts., Vardanyan G. G., Gevorgyan A. K., Parvanta I., Sargsyan E. A. Rationale for the Importance of Revising the Strategy for Monitoring the Use of Iodised Salt in Armenia. vol. 64, 2024, N1, pp. 68-76.

- <https://arar.sci.am/dlibra/publication/401113/edition/371204/content>.
3. Gerasimov GA., Hutchings N., Aslanyan H., Tovmasyan I. Armenia's experience in achieving an adequate iodine status of the population. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020,16(2):25-30. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12525>.
 4. Hutchings N., Aghajanova E., Baghdasaryan S. et al. (2017) Iodine nutrition in Armenia: a model of representative surveillance. 87th Annual Meeting of Amer. Thyr. Assoc. *Thyroid* 27, Suppl. 1, P-1-A-156.
 5. Hutchings N., Aghajanova E., et al. Constituent analysis of iodine intake in Armenia. *Public Health Nutr.*, 2018, N 21(16), pp. 2982-2988
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30189914>.
 6. Hutchings N., Gerasimov G. Salt iodization in Armenia: A model of sustained success. *IDD NL*, NOV, 2017, 45 (4), p. 2-3,
https://www.ign.org/newsletter/idd_nov17_armenia_alternative.pdf.
 7. Guidance on the Monitoring of Salt Iodization Programmes and Determination of Population Iodine Status. IGN/UNICEF, 2018.
 8. IGN. https://www.ign.org/document.cfm?page_id=142003621. Accessed 30 March 2022.
 9. IGN. Program guidance on the use of iodized salt in industrially processed foods (October 2020). <https://ign.org/latest/stories/program-guidance-on-the-use-of-iodized-salt-in-industrially-processed-foods/>.
 10. Ministry of Health of Armenia, National Statistical Service of RA. Gerasimov G. Report on results of a national representative survey of iodine nutrition and implementation of universal salt iodization program in Armenia. Yerevan: UNICEF, 2005.
 11. Parvanta I., Gerasimov G. Assessment of pilot round of Turkmenistan FORTIMAS System data; (consultancy report). Sep. 13, 2019.
 12. Statistical Service [Armenia], Ministry of Health [Armenia], and ICF. 2017. Armenia Demographic and Health Survey 2015-16. Rockville, Maryland, USA: National Stat. Service, Ministry of Health & ICF.
 13. Technical report on assessment of implementation status of various components of the National IDD elimination programme in Armenia, 2018, H.Aslanyan, National Institute of Health, Ministry of Health, Armenia, 2018. p 33.
<http://nih.am/assets/pdf/atvk/8e9eafad1ec95f16d9781709857ee062.pdf>.
 14. Timmer A., Maurel M. Outlook and priorities for salt iodization programs: Based on landscape analysis and processed food assessments 2019 to 2021. IGN; 16 November 2021.
 15. United Nations Children's Fund & World Health Organization (1994) World Summit for Children- Mid-Decade Goal: Iodine Defic. Disorders. Geneva: UNICEF-WHO Joint Committee on Health Policy.
 16. Van der Haar F., G. Gerasimov, Tyler V. Q. et al. Universal salt iodization in the Central and Eastern Europe, Commonwealth of Independent States (CEE/CIS) Region during the decade 2000–09. *Food and Nutrition Bulletin*, vol. 32, no. 4 (Supplement), 2011, p. 124 .
 17. Van der Haar F. Strengthening IDD prevention in Eastern Europe and Central Asia. *IDD NL*. 2015, 43(4):6-7.
 18. WHO Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. Geneva: World Health Organization, 2014.
 19. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for program managers (3rd edit), World Health Organization, Geneva, 2007.

Acknowledgements: The authors gratefully acknowledge Mrs. Arevik S. Manucharyan, Chemist, Head of Salt Testing Laboratory, Avan Salt Plant, Republic of Armenia, who conducted analysis to determine iodine content in salt samples collected through students from their households. Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

UDC 576.895.121.56

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.2-80

Human Echinococcosis in Armenia: an Old and Neglected Challenge

A.H. Manukyan¹, R. R. Danielyan¹, K. M. Gevorgyan¹,
G. F. Sahakyan¹, A. V. Vanyan¹, D. M. Andreasyan²,
G. G. Melik-Andreasyan¹

¹ “National Center for Disease Control and Prevention” SNCO,
0025, Yerevan, 12 Mkhitar Heratsi St.

² “National Institute of Health” CJSC,
0051, Yerevan, 49/4 Komitas St.

Keywords: human echinococcosis, cystic echinococcosis, alveolar echinococcosis, epidemiology.

Introduction

Human echinococcosis is a parasitic disease caused by the larval stages of cestodes belonging to the genus *Echinococcus*. The World Health Organization (WHO) classifies echinococcosis as one of 20 neglected tropical diseases and includes *Echinococcus granulosus sensu lato* (*E. granulosus*) and *Echinococcus multilocularis* (*E. multilocularis*) among food-borne parasites with global public health importance. The two most common clinical types of echinococcosis, cystic echinococcosis (CE) and alveolar echinococcosis (AE), impose a significant health and financial burden, particularly in low-income countries [15]. *E. granulosus* is well known as a parasite of concern in domestic animals, while *E. multilocularis* is a wildlife parasite. The life-cycle of the echinococcosis parasites involves carnivores (canids or felids) as definitive hosts, which hold the adult egg-producing stage in the intestine, and intermediate host animals (herbivores, e.g., sheep, goats, cattle) in which the infective metacestode stage develops after peroral infection with eggs. Humans are accidental (aberrant) intermediate hosts and the dead-end of the life cycle. Except Antarctica continent, *E. granulosus* can be found all over the world (especially in certain rural settings). The causative agent of AE, *E. multilocularis*, is widely distributed in the northern hemisphere and central regions of Asia [3, 4, 15]. Human CE and AE are both chronic diseases: CE is a disabling disease with a low fatality rate, on the other hand, AE is often a life-threatening disease due to tumor-like progression. CE and AE do not cause symptoms in the early stages, and CE cysts and AE lesions can remain

asymptomatic for 10 to 15 years [15]. The most reliable diagnosis is generally obtained by parallel testing using diagnostic imaging methods (ultrasonography (US), computed tomography, and magnetic resonance imaging) and immunodiagnosis (ELISA-based serological tests). One of the most serious issues with human CE and AE is the frequent occurrence of relapses [3, 4, 15].

CE is common among ruminants and nearly the whole territory of Armenia is affected, however, the proportion of livestock species and infection rates vary by area. The most common mode of parasite transmission is the feeding of shepherd dogs with infected offal [8]. The Molecular Parasitology research group of the Scientific Center for Zoology and Hydroecology NAS RA investigated the epidemiological status of *Echinococcus* spp. in free-ranging dogs and wild animals in target regions of Armenia. The following parasite species were identified based on the results of egg DNA sequencing: in dogs, *E. multilocularis*; in lynx, *Echinococcus canadensis* [12]. The aim of this study was to analyze the epidemiological features, high-risk areas and mortality data of human echinococcosis in Armenia from 2014 to 2022.

Material and Methods

A retrospective study was designed. The database at the National Center for Disease Control and Prevention (passive surveillance system) includes CE surgical cases from hospital discharge records. The database containing human CE and AE cases identified during active epidemiological observation was analyzed with a descriptive analysis, according to region, age, gender of patients and cyst localization. The annual incidence and mortality rates of CE and AE were calculated using population denominators given by the National Institute of Statistics. The Healthcare Information and Analysis Center of the National Institute of Health named after academician S. Avdalkbekyan provided population-based mortality data for *Echinococcus* spp. Echinococcosis-related deaths are classified in the system using the International Classification of Diseases (ICD-10) codes: B67.0-B67.9. Cases were mapped using ArcGIS 10.7 software.

Results and Discussion

Over the study period, 752 CE surgical cases were reported. CE surgical incidence increased between 2012 and 2019 (Fig. 1).

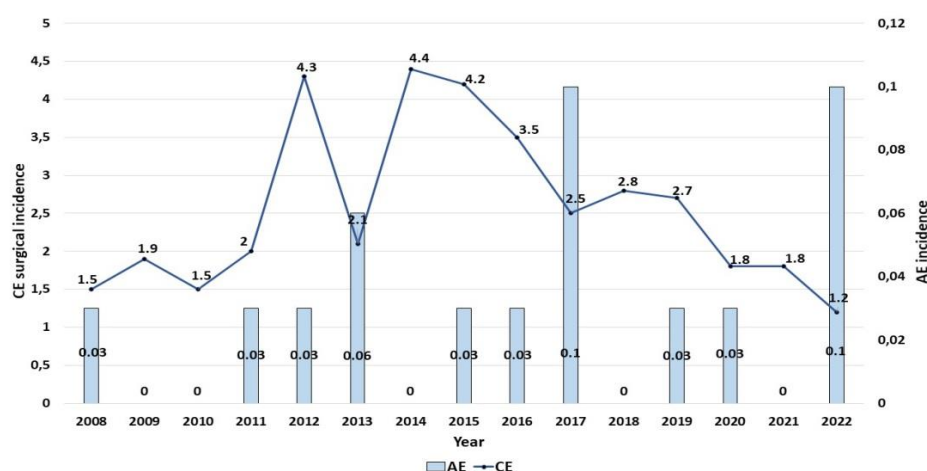


Fig. 1. Incidence of *Echinococcus spp.* per 100 000 population, Armenia 2008-2022

A majority of CE patients were females (55%), from rural communities (58%). Age ranged from 4 to 90 years, with a median of 37 years, mean age was 38.8 ± 18.6 years. Higher annual incidence was observed among younger and older age groups (Fig. 2).

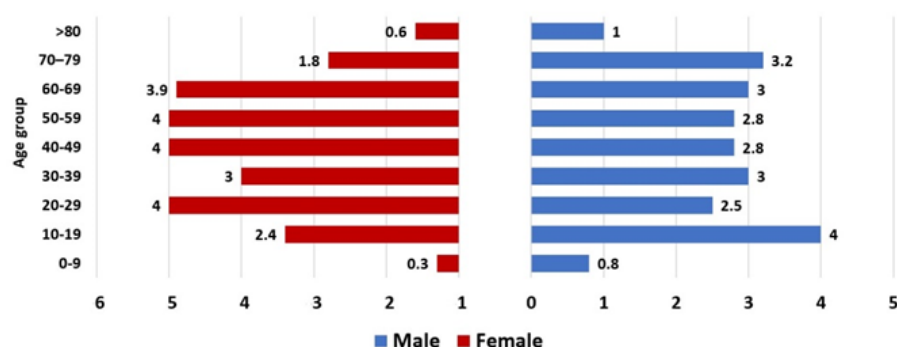


Fig. 2. Age- and sex-specific annual average incidence of *Echinococcus spp.* per 100 000 population, Armenia, 2014-2022

The highest average incidence was found in Aragatsotn, Ararat, Armavir, Gegharkunik regions (Fig. 3). Cysts were identified in the liver (81%), lungs (11%), unusual locations (6%) and involvement of two organs simultaneously (2%).

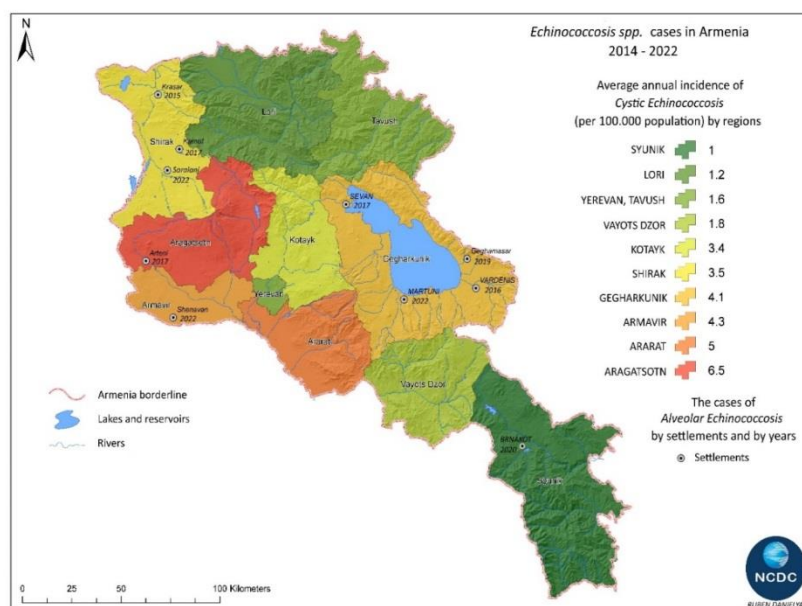


Fig. 3. Geographical distribution of CE average annual incidence per 100 000 population and AE cases, Armenia, 2014-2022

As for AE, 10 cases were identified. AE incidence per 100,000 population varied between 0.032 in 2008, and 0.1 in 2017 and 2022, the years with the highest AE annual incidence. Age ranged from 21 to 52 years with a median of 41 years, mean age was 38 ± 12 years. Patients were mostly females (62.5%) and from Gegharkunik region ($n=4$, 50%). All patients had liver involvement.

During 2014-2022, 108 deaths of human echinococcosis were registered. After 2015 mortality rate of *Echinococcus spp.* in Armenia dropped considerably (Fig. 4).

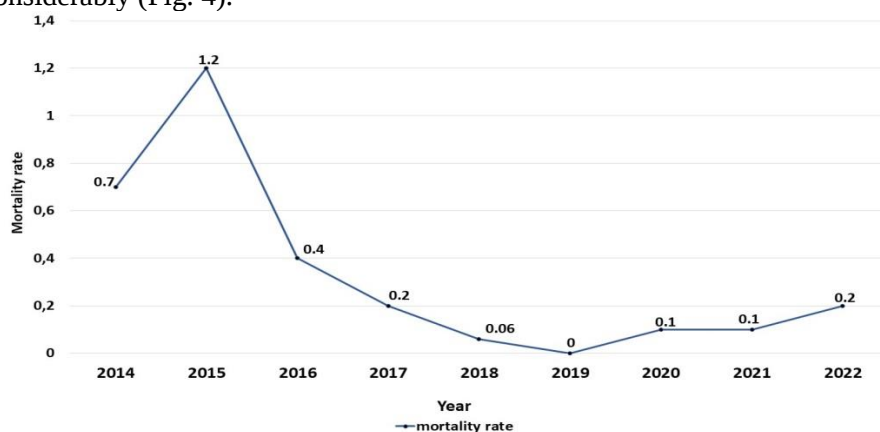


Fig. 4. Mortality rate of *Echinococcus spp.* per 100 000 population, Armenia, 2014-2022

More than half (55%) were female, and during the period 2014-2022, the male/female ratio of the deaths occurring was 0.83. Most deaths were registered among ≥ 80 age group (54%), following by 70-79 age group (20%) (Fig. 5).

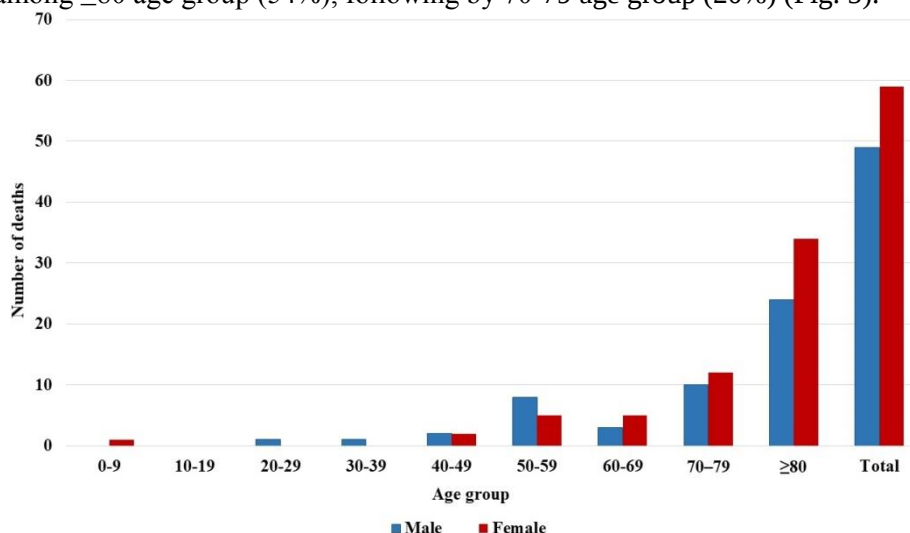


Fig. 5. Echinococcosis-related deaths by age group, Armenia, 2014-2022

The highest number of echinococcosis-related deaths was in Yerevan (44%), Ararat (17%) and Kotayk (13%) regions. The liver was the most often affected organ and 2 deaths were AE-related (Table).

Table

Echinococcosis-related deaths by ICD-10 codes, Armenia, 2014-2022

ICD-10	n
B67.0	43
B67.1	1
B67.2	1
B67.3	1
B67.5	2
B67.8	55
B67.9	5
Total	108

The current study shows the trend of *Echinococcus* spp. incidence in Armenia. In endemic areas, the annual CE incidence varies from 1 to 200 per 100,000 population [15]. The presence of *E. granulosus* tapeworm has been widely recorded throughout the Mediterranean basin, including France, Spain, Italy, Greece and all Middle Eastern countries. The annual average incidence of surgically treated CE cases was 2,7/100 000 population which is higher than in

Iran (0,74/100 000 population) and in Lebanon (1,23/100 000 population) [5, 10]. Kyrgyzstan remains one of the highly endemic foci of echinococcosis. From 2004 to 2015, the incidence rate increased from 9,2 to 19,2 per 100 000 population [1]. The highest annual surgical incidence of AE was in Kyrgyzstan (3,02/ 100 000 population) [14]. The surgical incidence of CE in Uzbekistan was 4,4 per 100,000 population in 2011 and 2,3 per 100 000 population in 2018 [7]. For the years 2017–2021, the incidence rate of CE in the Russian Federation ranged from 0,16 in 2020 to 0.33 per 100 000 population in 2018, and the incidence rate of AE in the Russian Federation was an average 0.03 per 100 000 population. During 2020–2021, there was a significant decrease in incidence rates of CE due to the limited availability of routine medical care to patients during the COVID-19 pandemic [2].

Echinococcosis mainly affected the female population, which is consistent with findings from other countries [2, 5, 10, 14]. Paediatric cases were also reported, indicating an active transmission of the parasite in the environment [13]. There is an increase in the incidence of echinococcosis among children, and recently severe forms and cases were recorded more frequently [1]. Regarding cyst localization, the results showed that the liver was the most frequently affected organ, followed by the lungs, which is similar to findings from other countries (Russia, Kyrgyzstan, Iran, Lebanon) [2, 10, 11, 14]. The annual average AE incidence in Europe is quite low, with 0.03 to <1 case per 100,000 population, with a few endemic areas reaching slightly more cases (France, southern Germany, Switzerland, western Austria). *E. multilocularis* is found across northern Asia, with China accounting for around 90% of all reported human AE cases [9].

During the 17-year period (1990-2007), 41 people died from echinococcosis in the United States [6]. According to this official data, the lethality among patients with AE in the Russian Federation ranges from 2.08 to 6.25% [2].

However, the true incidence and prevalence of the disease in humans and animals remain unknown, there is likely an underreporting of cases. Since CE is asymptomatic in up to 70% of patients, many cases were probably excluded from the database [5, 7]. Human echinococcosis is a neglected but essential public health problem in Armenia that requires an adaptation of the “One Health” approach into the national control program, which should improve disease surveillance system in the country and involve prevention and control measures for both human and animal sectors. Priority should be given to regular dog deworming, a strict policy for stray dogs, an improved slaughter surveillance system, strong veterinary control to avoid home slaughtering of sheep and other livestock, awareness campaigns among health care providers, health education and a systematic search for asymptomatic carriers through community-based screenings. It is required to address knowledge gaps and conduct research on various aspects of the disease, including identifying the key

sources of infection and habits that may raise the risk of exposure. An international classification of US images for CE and for AE a PNM classification system (P=parasitic mass in the liver, N=involvement of neighbouring organs, and M=metastasis) is not utilized in Armenia in order to classify each patient according to clinical status [4]. Echinococcosis should be considered in the differential diagnosis of a liver or lung cyst.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest. This research received no funding.

Ethical approval

Approval was not required.

Accepted 09.02.24

Эхинококкоз человека в Армении: старая и забытая проблема

**А. Г. Манукян, Р. Р. Даниелян, К. М. Геворкян, Г. Ф. Саакян,
А. В. Ванян, Д. М. Андреасян, Г. Г. Мелик-Андреасян**

Два наиболее распространенных клинических типа эхинококкоза – кистозный эхинококкоз (КЭ) и альвеолярный эхинококкоз, вызывают значительное медицинское и финансовое бремя. Целью данного исследования было проанализировать эпидемиологическую характеристику, зоны повышенного риска и данные о смертности от эхинококкоза человека в Армении за 2014-2022 годы. Среднегодовая хирургическая заболеваемость диагностированных случаев КЭ составила 2, 7/100 000 населения, что выше, чем в Иране (0, 74/100 000 населения) и Ливане (1, 23/100 000 населения). Зарегистрированные детские случаи свидетельствуют о широком распространении паразита в окружающей среде. Однако истинная распространенность заболеваемости у людей и животных остается неизвестной и, вероятно, имеются неполные сообщения о подтвержденных случаях. Эхинококкоз человека является забытой, но серьезной проблемой общественного здравоохранения в Армении, которая требует адаптации подхода к национальной программе «Единое здоровье» по профилактике и контролю эхинококкоза, включая соответствующие меры как для людей, так и для животных.

Մարդու էխինակոկոզը Հայաստանում. հին և մոռացված խնդիր

**Ա.Հ. Մանուկյան, Ռ.Ռ. Դանիելյան, Կ.Մ. Գևորգյան,
Գ.Ֆ. Սահակյան, Ա.Վ. Վանյան, Դ.Մ. Անդրեասյան,
Գ.Գ. Մելիք-Անդրեասյան**

Էխինակոկոզի երկու ամենատարածված կլինիկական տեսակները՝ բշտային էխինակոկոզը (ԲԷ) և ալվեոլյար էխինակոկոզը, առաջացնում են զգալի առողջապահական և ֆինանսական բեռ: Այս հետազոտության նպատակն է անալիզ անել Հայաստանում 2014-2022 թվականներին օպերատիվորեն բժշկված և փոխադրված քաղցրահամ շատերի մահվան պատճառներից մեկը համարվող էխինակոկոզի դերի մասին:

տակն էր վերլուծել Հայաստանում մարդու էխինակոկոզի՝ 2014-2022 թվականների ընթացքում համաճարակաբանական առանձնահատկությունները, բարձր ռիսկային գոտիները և մահացության տվյալները: ԲԷ-ի ախտորոշված դեպքերի տարեկան միջին վիրահատական հիվանդացությունը կազմել է 2, 7/100 000 բնակչի հաշվով, ինչն ավելի բարձր է, քան Իրանում (0, 74/100 000 բնակչի հաշվով) և Լիբանանում (1, 23/100 000 բնակչի հաշվով): Արձանագրվել են նաև մանկական դեպքեր, որը վկայում է շրջակա միջավայրում մակաբույծի լայն տարածվածության մասին: Այնուամենայնիվ, մարդկանց և կենդանիների մոտ հիվանդության իրական դեպքերն ու տարածվածությունը մնում են անհայտ, և հավանաբար կա հաստատված դեպքերի թերի հաշորդում: Մարդու էխինակոկոզը Հայաստանում մոռացված, բայց էական հանրային առողջության խնդիր է, որը պահանջում է ազգային կանխարգելման և վերահսկողության ծրագրում «Մեկ առողջություն» մոտեցման ադապտացումը՝ ներառելով համապատասխան միջոցառումներ ինչպես մարդկանց, այնպես էլ կենդանիների շրջանում:

References

1. Баширов Р. М. Ретроспективный анализ заболеваемости эхинококкозом населения Кыргызской Республики. Вестник науки и образования. 2016, 12 (24), с.109-112.
2. Ермакова Я. А., Думбадзе О. С., Черникова М. П., Димидова Я. Я., Твердохлебова Т. И. Анализ заболеваемости эхинококкозами в Российской Федерации. Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2023, 24, с.177-183.
3. Agudelo Higueta NI., Brunetti E., McCloskey C. Cystic Echinococcosis. J Clin Microbiol., 2016 Mar, 54(3):518-23. doi: 10.1128/JCM.02420-15.
4. Barnes TS., Deplazes P., Gottstein B., Jenkins DJ., Mathis A., Siles-Lucas M., Torgerson PR., Ziadinov I., Heath DD. Challenges for diagnosis and control of cystic hydatid disease. Acta Trop., 2012 Jul, 123(1):1-7. doi: 10.1016/j.actatropica.2012.02.066.
5. Borhani M., Fathi S., Darabi E., Jalousian F., Simsek S., Ahmed H., Kesik HK., Hosseini SH., Romig T., Harandi MF., Mobedi I. Echinococcoses in Iran, Turkey, and Pakistan: Old Diseases in the New Millennium. Clin Microbiol Rev., 2021 Jun 16, 34(3):e0029020. doi: 10.1128/CMR.00290-20.
6. Bristow BN., Lee S., Shafir S., Sorvillo F. Human echinococcosis mortality in the United States, 1990-2007. PLoS Negl Trop Dis., 2012, 6(2):e1524. doi: 10.1371/journal.pntd.0001524.
7. Colpani A., Achilova O., D'Alessandro GL., Budke CM., Mariconti M., Muratov T., Vola A., Mamedov A., Giordani MT., Urukov X., De Silvestri A., Suvonkulov U., Brunetti E., Manciuilli T. Trends in the Surgical Incidence of Cystic Echinococcosis in Uzbekistan from 2011 to 2018. Am J Trop Med Hyg., 2021 Dec 13, 106(2):724-728. doi: 10.4269/ajtmh.21-0261.
8. Gevorgyan H., Aghayan S., Grigoryan G., Sagoyan J., Romig T. Prevalence of Cystic Echinococcosis Among Ruminants in Armenia. March 2016. FEBS Advanced Lecture Course "Current Advances in Pathogen Research". Conference Paper. Yerevan, Armenia.
9. Gottstein B., Deplazes P. Alveolar echinococcosis: what triggers emergence in North America, Central Europe and Asia? Curr Opin Infect Dis., 2021 Oct 1, 34(5):440-446. doi: 10.1097/QCO.0000000000000765.
10. Joanny G., Cappai MG., Nonnis F., Tamponi C., Dessi G., Mehmood N, Dahdah J., Hosri C., Scala A., Varcasia A. Human Cystic Echinococcosis in Lebanon: A

- Retrospective Study and Molecular Epidemiology. *Acta Parasitol.*, 2022 Mar, 67(1):186-195. doi: 10.1007/s11686-021-00453-w.
11. Mahmoudi S., Mamishi S., Banar M., Pourakbari B., Keshavarz H. Epidemiology of echinococcosis in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.*, 2019 Nov 4, 19(1):929. doi: 10.1186/s12879-019-4458-5.
 12. Manukyan A., Avetisyan L., Sahakyan G., Jimenez AP., Paronyan L., Gevorgyan K., Vanyan A. A review of human alveolar echinococcosis in the Republic of Armenia from 2008 to 2020. *Parasite Epidemiol Control.*, 2022 Feb 26, 17:e00246. doi: 10.1016/j.parepi.2022.e00246.
 13. Manukyan A. Young Age of Alveolar Echinococcosis Patient in Armenia: A Case Report. *Iran J Parasitol.*, 2023 Oct-Dec, 18(4):568-572. doi: 10.18502/ijpa.v18i4.14266.
 14. Paternoster G., Boo G., Wang C., Minbaeva G., Usualieva J., Raimkulov KM., Zhoroiev A., Abdykerimov KK., Kronenberg PA., Müllhaupt B., Furrer R., Deplazes P., Torgerson PR. Epidemic cystic and alveolar echinococcosis in Kyrgyzstan: an analysis of national surveillance data. *Lancet Glob Health*, 2020 Apr, 8(4):e603-e611. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30038-3.
 15. Wen H., Vuitton L., Tuxun T., Li J., Vuitton DA., Zhang W., McManus DP. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev.*, 2019 Feb 13, 32(2):e00075-18. doi: 10.1128/CMR.00075-18.

ՀՏԴ 616.12-008.24.275.1(575.2)

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.2-89

Օրգանիզմի վրա տարբեր հակահիպոքսիկ դեղաբույսերի ազդեցության համեմատական վերլուծությունը

Ն.Յու. Ադամյան

*ԵՊՀ, կենսաբանության ֆակուլտետ, մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Չարենցի, 8*

Բանալի բառեր. հիպոքսիա, ինտեգրատիվ ազդանշան, հակահիպոքսիկ դեղաբույսեր

Ներածություն

Կյանքի տեղեկատվական ոլորտը տարեցտարի զրավում է ավելի շատ հետազոտողների ուշադրությունը: Աստիճանաբար ձևավորվում է բժշկության նոր ուղղություն՝ «տեղեկատվական բժշկություն»[11,13]: Կենդանի օրգանիզմում տեղեկույթն արտացոլում է մոլեկուլների, բջիջների, հյուսվածքների, օրգանների և օրգան-համակարգերի փոխազդեցությունը, որը դրսևորվում է ինտեգրատիվ (գումարային) դաշտի ցուցանիշներում: Ինչպես ցույց են տվել հետազոտությունները, օրգանիզմում միջհամակարգային տեղեկատվական կապերն առավել զգայուն են սթրեսների, մասնավորապես հիպոքսիայի նկատմամբ [8,10]:

Ուսումնասիրվել է օրգանիզմի ընդհանուր ֆիզիոլոգիական վիճակի փոփոխությունը թթվածնային անբավարարության և հակահիպոքսիկ դեղաբույսերի օգտագործման պայմաններում: Որպես ընդհանուր վիճակի ցուցանիշ՝ ուսումնասիրվել է կազմավորման տարբեր մակարդակների ֆունկցիոնալ համակարգերի փոխազդեցության արդյունքում ձևավորվող օրգանիզմի ինտեգրատիվ ազդանշանը, որը «բիոսկոպի» միջոցով գրանցվում է մարմնի մակերևույթից: Հիպոքսիան հավաստիորեն ճնշում է ինտեգրատիվ ազդանշանի ուսումնասիրվող ցուցանիշները: Այս հետազոտությունը հնարավորություն է տալիս պարզաբանելու հիպոքսիայի և հակահիպոքսիկ դեղաբույսերի՝ կարմիր երեքնուկի (*Trifolium pratense*), ալոճենու ծաղիկների (*Grateus*

levengata), կծվիչի արմատների և տերևների (*Armoracia rusticana*) ազդեցությունն օրգանիզմի մակարդակով:

Նյութը և մեթոդները

Փորձերը կատարվել են 150-200գր քաշ ունեցող սպիտակ առնետների վրա: Առնետների ֆիզիոլոգիական վիճակը գնահատվել է «բիոսկոպի» միջոցով օրգանիզմի մակերեսից արտածվող կենսաաղաչ-տի ցուցանիշներով: Համաձայն մշակված ծրագրի՝ գրանցվող տվյալները հիշվում են ЭВМ-ում հետագա վերլուծության համար: Առնետի և «բիոսկոպի» միջև անփոփոխ հեռավորությունը (10-15 մմ) պահպանելու համար առնետները տեղադրվել են հատուկ վանդակում, իսկ հետո՝ լաբորատոր ճնշախցում: Գրանցվող ազդակների վերլուծությունն իրականացվել է «Origin-8» ծրագրային փաթեթի կիրառմամբ [16,19,20]:

Փորձերը կատարվել են մի քանի խմբերում՝ յուրաքանչյուր խմբում նախքան դեղաբույսով կերակրելը և առանձին դեղաբույսով 10 օր կենդանուն կերակրելուց հետո: Յուրաքանչյուր փորձի սկզբում անցկացվել է կենդանու ֆունկցիոնալ վիճակի երկժամյա ստուգիչ գրանցում, որից հետո առնետը 30 րոպե ենթարկվել է հիպօքսիկ ազդեցության: Ճնշախցում թթվածնաքաղցը ստեղծվել է պոմպի միջոցով օդը դուրս մղելու ճանապարհով: Ուսումնասիրվող ցուցանիշների գրանցումը կատարվել է մինչև կենդանիների «բարձրացումը» նորմօքսիայի պայմաններում ($PO_2 = 142$ մմ սն. սյ.), չափավոր հիպօքսիայի պայմաններում՝ 4000մ «բարձրության» վրա ($PO_2 = 95-85$ մմ սն.սյ.), սուր հիպօքսիայի պայմաններում՝ 7000մ «բարձրության» վրա ($PO_2 = 64-58$ մմ սն.սյ.) և «իջեցումից» հետո՝ նորմալ մթնոլորտային ճնշման պայմաններում: Ճնշախցում կենդանիների «բարձրացումը» և «իջեցումը» կատարվել են 15-20 մ/վ արագությամբ: Դրանից հետո՝ երկու ժամվա ընթացքում, շարունակվել է կենդանու վրա հիպօքսիայի հետազդեցության գրանցումը:

Արդյունքները և քննարկումը

Թթվածնաքաղցի պայմաններում փոխվում են օրգանիզմի բոլոր ֆունկցիաները [1-3,6,7,15]: Բնականաբար այդ պայմաններում փոխվում է նաև օրգանիզմի ընդհանուր վիճակը: Օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական ցուցանիշները գումարային ձևով արտահայտվում են «բիոսկոպի» գրանցած ազդանշաններում և ցույց են տալիս օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական ակտիվության մակարդակը դեղաբույսերով կերակրելուց

առաջ և հետո: «Բիոսկոպի» միջոցով գրանցվել են 11 առաջնային և 5 երկրորդային ցուցանիշներ և համապատասխան համակարգչային ծրագրով ենթարկվել վերլուծության: Քանի որ հիպոքսիայի և դեղաբույսերի համակցված ազդեցությունն ավելի ցայտուն էր հիպոքսիայի ծանր փուլում, ուստի ներկայացնում ենք միայն այդ տվյալները: Ցուցանիշների բացատրությունը և թվային արժեքներն ամփոփված են աղ. 1-3-ում: Սուր հիպոքսիայի (7000մ) պայմաններում ինտեգրատիվ դաշտի ցուցանիշները կրում են որոշակի փոփոխություններ, որոնց թվային արժեքները ներկայացված են աղ. 2-ում: Այս փորձերում

Աղյուսակ 1

«Բիոսկոպի» գրանցած ազդանշանների վիճակագրական ցուցանիշներ

N	Հապավումներ	Պարզաբանում
Առաջնային ցուցանիշներ		
1	<BB> (րոպե)	BB միջակայքերի միջին արժեքը
2	Std_BB (րոպե)	BB միջակայքերի տարաբաժանում(դիսպերսիա)
3	CV (%)	BB միջակայքերի վարիացիաների ցուցիչ
4	RMSDD_BB (րոպե)	քառակուսի արմատ BB միջակայքերի հաջորդական զույգերի տարբերության քառակուսիների գումարից
5	Max-Min (րոպե)	BB միջակայքերի առավելագույն և նվազագույն արժեքների տարբերությունը
6	Max/Min	BB միջակայքերի առավելագույն և նվազագույն արժեքների հարաբերությունը
7	AMo (%)	BB միջակայքերի հիստոգրերի մոդայի տատանասահմանը
8	Mo (րոպե)	BB միջակայքերի հիստոգրերի մոդան
9	F_BB=1/<BB>	ազդանշանների տատանման միջին հաճախությունը
10	FFT	«Բիոսկոպի» ազդանշանների հզորության սպեկտրային խտությունը
11	FFT_BB	BB միջակայքերի հզորության սպեկտրային խտությունը
Երկրորդային ցուցանիշներ		
12	A=AMo/(Max-Min)	
13	B=1/(Mo*(Max-Min))	
14	C=AMo/(2*Mo*(Max-Min))	
15	D-Amo-ի նկատմամբ BB միջակայքերի ընդհանուր քանակը	
16	E=AMo/Mo	

գրանցված ինտեգրատիվ դաշտը, հանդիսանալով գումարային ցուցանիշ, արտահայտում է օրգանիզմի ընդհանուր ֆիզիոլոգիական վիճակը: Սակայն այս դաշտի վարքագիծը թթվածնային անբավարարության պայմաններում էապես տարբերվում է օրգանիզմի բջջային և համակարգային մակարդակներում գրանցված ցուցանիշներից: Եթե վերջիններս (առանձին նեյրոնների էլեկտրական ակտիվությունը, սրտի աշխատանքի ու շնչառության հաճախությունն ու խորությունը) հիպօքսիայի ազդեցությունից մի քանի րոպեի (15րոպե) ընթացքում վերականգնում են իրենց ելակետային ցուցանիշները, ապա ինտեգրատիվ դաշտի որոշ ցուցանիշների վրա դեռ երկար ժամանակ նկատվում է հիպօքսիայի հետազդեցություն, այսինքն՝ ունեն մեծ իներցիոնություն [17,18]:

Աղյուսակ 2

Առնետների վրա կատարած փորձերի ցուցանիշների միջինացված բացարձակ արժեքները սուր հիպօքսիայի(7000մ) պայմաններում

N	Ցուցանիշներ	Նորմօքսիա	7000մ	«Իջեցում»
1	<BB> (րոպե)	0,30±0,02	0,27±0,02	0,28±0,02
2	Std_BB (րոպե)	0,20±0,01	0,16±0,01	0,18±0,02
3	CV (%)	69,6±5,7	59,6±4,0	74,1±5,8*
4	RMSDD_BB (րոպե)	0,23±0,01	0,19±0,02	0,22±0,01
5	Max-Min (րոպե)	1,6±0,07	1,3±0,08	1,2±0,15
6	Max/Min	16,2±1,2	13,8±1,1	18,1±1,5*
7	AMo (%)	5,9±0,3	3,5±0,8	3,1±0,3
8	Mo (րոպե)	0,10±0,02	0,9±0,02	0,7±0,02
9	F_BB=1/<BB>	5,2±0,6	2,6±1,3	6,1±1,1*
10	FFT	0,08±0,01	0,07±0,02	0,07±0,03
11	FFT_BB	0,06±0,002	0,04±0,002	0,05±0,014
12	A	5,6±1,6	4,9±1,8	3,8±0,8
13	B	17,7±1,5	11,0±0,4	19,0±1,3*
14	C	25,7±1,2	21,3±0,9	27,3±1,2*
15	D	30,6±1,6	26,6±1,1	32,5±1,3*
16	E	49,4±2,8	40,2±1,4	51,1±2,6*

*p≤0,05

Աղյուսակ 3

Առնետների վրա կատարած փորձերի ցուցանիշների միջինացված բացարձակ արժեքները սուր հիպոքսիայի (7000մ) և դեղաբույսի համակցված ազդեցության պայմաններում

N	Ցուցանիշներ	Նորմոքսիա	7000մ	«Իջեցում»
1	<BB> (րոպե)	0,27±0,06	0,22±0,03	0,22±0,03
2	Std_BB (րոպե)	0,22±0,06	0,14±0,03	0,21±0,03
3	CV (%)	77,1±5,9	61,2±4,3	97,7±6,1*
4	RMSDD_BB (րոպե)	0,27±0,09	0,18±0,04	0,26±0,06
5	Max-Min (րոպե)	1,1±0,2	0,9±0,2	1,2±0,1
6	Max/Min	24,9±1,8	17,1±1,1	28,7±2,1*
7	AMo (%)	5,3±1,4	3,6±0,6	4,2±0,4
8	Mo (րոպե)	0,13±0,05	0,10±0,02	0,09±0,01
9	F_BB=1/<BB>	4,1±0,7	4,8±0,9	4,7±0,7
10	FFT	0,07±0,02	0,08±0,01	0,09±0,01
11	FFT_BB	0,057±0,025	0,031±0,019	0,058±0,031
12	A	5,0±1,0	2,8±1,1	3,4±0,1*
13	B	11,5±0,7	19,6±1,1	9,4±0,5*
14	C	24,9±1,3	30,7±1,4	19,2±1,5*
15	D	23,9±1,5	33,0±1,7	25,8±1,4*
16	E	47,4±2,2	37,9±2,1	46,1±2,6*

*p<0,05

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ կենդանիների ֆիզիոլոգիական վիճակը դեղաբույսով 10 օր կերակրելուց հետո բավական բարելավվում է: Ըստ գիտական տվյալների՝ նման շտկող ազդեցությունը պայմանավորված է մեր կողմից ուսումնասիրված հակահիպոքսիկ դեղաբույսերում առկա բաղադրիչներով: Ըստ գրականության մեջ առկա տվյալների՝ այդ բաղադրիչներն ավելի շատ են ալոճենու ծաղիկներում, որն էլ պայմանավորում է նրա հակահիպոքսիկ մեծ ազդեցությունը[4,5,9]: Այսպես, ցիտոքրոմ C-ն տարբեր ծագում ունեցող թթվածնաքաղցի ժամանակ արագացնում է հյուսվածքների կողմից թթվածնի յուրացումը և նպաստում բջիջների շնչառությանը՝ հատկապես սրտի և շնչառական համակարգի հիվանդությունների ժամանակ[12,14]: Բնական ծագման հակաօքսիդիչներից են նաև մի շարք վիտամիններ (վիտամին C և E, Բ- կարոտինը), որոշ հանքային նյութեր, ինչպես նաև սննդի մի շարք բաղադրամասեր՝ ֆլավոնոիդներ, ֆենոլներ[12]: Թթվածնի զարգացման գլխավոր մեխանիզմներից է կենսաէներգիական գործընթացների խանգարումը: Պարզվել է, որ վիտամին E-ն օժտված է ոչ միայն հակաօքսիդիչ ազդեցությամբ, այլև կարգավորում է հյուսվածքային էներգիական փոփոխությունը: Բացահայտվել է վիտամին E-ի կայունացնող ազդեցու-

թյունն էրիթրոցիտների բջիջների և ներբջջային օրգանոիդների թաղանթի վրա: Հակաօքսիդային տեսության համաձայն՝ վիտամին E-ն կասեցնում է լիպիդների օքսիդացումը՝ հակազդելով գերօքսիդների թունավոր ազդեցությանը[12,14]: Վիտամին C-ն (ասկորբինաթթուն) ունի մազանոթներն ամրացնող, արյունաստեղծումը խթանող, ինչպես նաև իոնացնող ճառագայթահարումից պաշտպանող հատկություն: Այն դրական դեր է կատարում օրգանիզմի իմունային ռեակցիաների ձևավորման ժամանակ, նպաստում է հակամարմինների առաջացմանը, բարձրացնում արյան լեյկոցիտների ֆագոցիտային ակտիվությունը: Վիտամին C-ն ապահովում է նաև օրգանիզմի առավել բարձր կայունությունը թթվածնային անբավարարության նկատմամբ, որը պայմանավորված է օրգանիզմի օքսիդավերականգնման ռեակցիաներում նրա մասնակցությամբ: Կենսաբանական առավել ակտիվությամբ է օժտված Բ-կարոտինը, որն ակտիվ մասնակցում է բջիջներում ընթացող օքսիդավերականգնման ռեակցիաներին, ածխաջրատային, ճարպային, սպիտակուցային փոխանակությանը[4,5]: Պարզվել է, որ վիտամին A-ն և Բ-կարոտինը բնական արգելակիչներ են, նրանք ընդունակ են հյուսվածքներում կանխելու ուռուցքառաջացումը[12]: Դա հատկապես վերաբերում է նյութափոխանակային մեծ ակտիվություն ունեցող նյարդային և մկանային բջիջներին, որոնք խիստ առանձնանում են թթվածնի յուրացման մեծ արագությամբ, ինչպես հանգիստ, այնպես էլ մեծ ծանրաբեռնվածության ժամանակ:

Կենդանիների տարբեր խմբերում տարբեր դեղաբույսեր օգտագործելուց հետո ստացված արդյունքների համեմատական վերլուծությամբ բացահայտվել է ալոճենու ծաղիկների ավելի արտահայտված հակահիպոքսիկ ազդեցությունը «բիոսկոպի» գրանցած ցուցանիշներում:

Ստացված տվյալները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ հակահիպոքսիկ դեղաբույսերը կարևոր կանխարգելիչ նշանակություն ունեն թթվածնաքաղցի պայմաններում: Դեղաբույսերի բաղադրիչները դրական ազդեցություն են ունենում նաև «բիոսկոպի» գրանցած ինտեգրատիվ ազդանշանի ցուցանիշներում: Հետևաբար՝ բիոսկոպի կիրառումը կարևոր դեր ունի օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական գործընթացների ուսումնասիրության համար [19,20]:

Ընդունված է 19.01.24

Сравнительный анализ действия разных антигипоксических лекарственных трав на организм

Н. Ю. Адамян

В патологическом развитии ряда заболеваний, обусловленных влиянием экстремальных факторов окружающей среды, важное место занимает дефицит кислорода в атмосфере – гипоксия. В этих условиях нарушается нормальная жизнедеятельность организма: кровообращение, дыхание, биохимические процессы. В развитии патологических процессов главную роль играют свободные радикалы, образующиеся перекислением жирных кислот. Гипоксия влияет и на интегративное поле, которое является суммарным результатом взаимодействия функциональных систем на разных уровнях организма (молекулярном, клеточном, тканевом, организменном). Показатели этого поля визуализируются с помощью специального устройства – «Биоскопа». Чтобы предотвратить развитие патологических процессов в организме, в медицине применяются природные и искусственные антиоксидантные препараты, связывающие свободные радикалы и нейтрализующие их негативное воздействие. Ряд растений, используемых в народной медицине, обладают естественным антиоксидантным эффектом, механизмы действия которых нуждаются в научном объяснении.

Цель исследования – изучить и провести сравнительный анализ влияния ряда антигипоксических трав, используемых в народной медицине, клевер красный (*Trifolium pratense*), цветки боярышника (*Grateus levengata*), корни и листья хрена (*Armoracia rusticana*), на общее состояние организма в условиях кислородной недостаточности.

Comparative Analysis of the Effects of Different Antihypoxic Herbs on the Organism

N. Yu. Adamyan

In the pathological development of a number of diseases caused by the influence of extreme environmental factors, an important place is occupied by oxygen deficiency in the atmosphere - hypoxia. Under these conditions, the normal functioning of the body is disrupted: blood circulation, breathing, biochemical processes. Free radicals formed by the overoxidation of fatty acids play a major role in the development of pathological processes. Hypoxia also affects the integrative field, which is the total result of the interaction of functional systems at different levels of the body (molecular, cellular, tissue, organismal). The indicators of this field are visualized using a special "bioscope" device. To prevent the development of pathological processes in the body, natural and artificial antioxidant drugs are used in medicine to bind free radicals and neutralize their negative effects. A number of plants used in folk medicine have natural antioxidant effects, the mechanisms of action of which require scientific explanation. The purpose of the study is to study and conduct a comparative analysis of the influence of a number of antihypoxic herbs used in folk medicine - red clover (*Trifolium pratense*), hawthorn flowers (*Grateus levengata*), roots and leaves of horseradish (*Armoracia rusticana*) on the general condition of the body in conditions of oxygen deficiency.

Գրականություն

1. Агаджанян Н. А. , Баевский Р. М. Гипоксические и гиперкапнические состояния. В кн.: Горный климат, спорт и здоровье. М., 2005.
2. Агаджанян Н. А. и др. Проблемы адаптации и учение о здоровье. М., Унив. дружбы народов, 2006.
3. Бобылева О.В., Глазачев О.С. Динамика показателей вегетативной реактивности и устойчивости к острой дозированной гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки . Физиология человека, 2007, т.33, 2, с. 81-89.
4. Врублевская Н.А. Валериана, пустырник, боярышник для здоровья и красоты. М., 2007.
5. Заботина Н. Боярышник, исцеляющий сердце. М., 2005.
6. Законщиков К. Ф. Адаптация. Гипоксия. М., 1996.
7. Лукянова Л.Д. Митохондриальная дисфункция, типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские объекты. Под. ред. Лукяновой Л.Д. и Н.Б. Ушакова, М., 2004, с. 8.
8. Нагапетян Х.О., Арутюнян Р. А., Матинян Л.А., Арутюнян К.Р., Нурбекян Л. В. Изменение температуры у молодых и взрослых крыс в условиях воздействия эмоционально- звукового и фиксационного стрессов. Онтогенез, М.,2001, т. 32, 2, с.154-156.
9. Нестерова А. Шиповник, боярышник, калина в очищении и восстановлении организма. М., 2011.
10. Саркисян Р.Ш., Нагапетян Х. О., Саркисян В.Р., Арутюнян Р.А., Вартамян В. Т., Манукян А.М. Влияние эмоционального стресса на физиологическое состояние бодрствующих крыс в норме и после использования для питья омагниченной воды. Биол. журнал Армении, 2011, т. LXIII, 1, с.46-50.
11. Судаков К.В. Голографические свойства системной организации головного мозга. В кн.: Мозг: теоретические и клинические аспекты. М., 2003, с. 12-51.
12. Тембатова И.И. Действие биоантиоксидантов облепихи крушиновидной на физиологические показатели сердечно-сосудистой системы человека. Канд. дис., Нальчик, 2005.
13. Чернавский Д. С. Проблема происхождения жизни и мышления с точки зрения современной физики. Успехи физических наук, 2000, 170(2), с.157-183.
14. Шаов М.Т., Пишкова О. В. Адаптационные изменения сердечно-сосудистой системы человека под влиянием природных антиоксидантов. Рос.физиол.журн. им. И.М. Сеченова, 2004, т. 90, 8.
15. Шевченко Ю. Л. (под. ред.). Гипоксия, адаптация, патогенез , клиника. СПб, 2000.
16. Draayer J. P., Grigoryan J. R., Sargsyan R. Sh., Ter-Grigoryan S.A. Systems and Methods For Investigation of Living Systems . // United States Patent Application Publication US 2007-0149866 A1, Pub. Date :June 28, 2007.
17. Karapetyan M. A, Adamyan N.Yu, Sahakyan S.G.The reaction of various functional systems of the body inthe dynamics of oxygen deficiency. American Journal of BioScience. 2022; 10(2), pp. 89-93.
18. Karapetyan M.A., Adamyan N.Yu., Shushanyan R.A., Karapetyan A.F. Antioxidant effects of Crataegus laevigata on rat's brain under hypobaric hypoxia-induced oxygen deficiency. Neurochemical Journal, 2023, 17(3), pp. 477-481
19. Sargsyan R. Sh., Karamyan G. G., Mkrtich N. Avagyan M. N., Noninvasive Assesment of Physilogic State of Living Systems. The Journal of Alternative and Complementary Medicine . 2010, V. 16, N 11, pp. 1-8.
20. Sargsyan R. Sh., Ter-Grigoryan S. A., Grigoryan H. R., Draayer J. P. Systems and Methods For Investigation of Living Systems –Provisional Patent (in the USA), Serial No.: 60/606, 800, 2004.

Клиническая медицина

ՀՏԴ 618.3-06:616.98:578.834

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.2-97

Հղիության ելքերը COVID-19 վարակակիրների շրջանում

Ռ.Ա. Աբրահամյան^{1,2}, Գ.Կ. Ղարոյան^{1,2}, Լ.Ռ.Աբրահամյան^{1,2},
Տ.Գ. Ավագյան³, Ա.Ա.Շարբատյան^{1,2}, Ս.Հ.Աբրահամյան^{1,2},
Վ.Ֆ.Գրիգորյան^{1,2}

¹ Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի,
մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ
0078, Երևան, Մարգարյան փ., 6/2

² ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն

³ ԵՊԲՀ, հյուսվածաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

Բանալի բառեր. հղիություն, COVID-19, պրեէկլամպսիա, վաղաժամ ծննդաբերություն, մեռելածնություն, կեսարյան հատում

Ինչպես հայտնի է, 2019 թ. վերջին Չինաստանի Ուհան նահանգում առաջին անգամ հայտնաբերվեց կորոնավիրուսի նոր տեսակ, որն անվանվեց SARS-Cov-2, իսկ հարուցված հիվանդությունը կոչվեց COVID-19: 2023թ. տվյալներով աշխարհում գրանցվել է COVID-19-ի 659 միլիոն վարակվածության և 6,6 միլիոն մահվան դեպք [8]:

SARS-Cov-2-ը, ինչպես մնացած սուր շնչառական վարակները, տարածվում է օդակաթիլային ճանապարհով: Անհատները կարող են վարակվել կարճ և երկար տարածությունների վրա՝ օդակաթիլային փոխանցման միջոցով, ինչպես նաև կոնտակտային եղանակով (վիրուսով կոնտամինացված մակերեսից աչքերին, քթին, բերանին հըպվելու արդյունքում), [4]:

COVID-19 վարակը կլինիկորեն արտահայտվում է բազմաթիվ ախտանիշներով: Հաճախ հանդիպող ախտանիշներն են թուլությունը, գլխացավը, մկանացավը, քթահոսությունը, տենդը, չոր հազը, համի և հոտառության կորուստը, նյարդային և աղեստամոքսային ախտանիշները: Առավել ծանր դեպքերում ի հայտ են գալիս թոքաբորբ, դժվարաշնչություն, արյան թթվածնով հագեցվածության անկում, շնչառական և բազմաօրգանային անբավարարություն[6,7]:

Համավարակի սկզբում առաջարկվում էր հղի կանանց չդիտարկել որպես COVID-19-ի բարդությունների զարգացման բարձր ռիսկի խումբ: Հետագայում ստացված տվյալները ցույց տվեցին, որ հղի կանանց մոտ նույնպես նկատվում է ախտանիշների լայն սպեկտր՝ միջինից մինչև կրիտիկական ծանր, որոնք կարող են հանգեցնել սուր շնչառական դիսթրես համախտանիշի և այնպիսի բարդությունների, ինչպիսիք են թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիան և սուր կորոնար համախտանիշը [9]: Հղի կանանց շրջանում հիմնական ախտանիշներն են տենդը, հազը և շնչարգելությունը: Ամենահաճախ հանդիպող բարդությունը հղիների շրջանում թոքաբորբն է [10]: COVID-19 հիվանդության ծանր հետևանքներն արտահայտվում են հղիների հոսպիտալացման բարձր ցուցանիշներով: 2020թ. հունիսին ԱՄՆ-ի հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնը հաղորդեց, որ COVID-19 դրական ոչ հղի կանանց հոսպիտալացման ցուցանիշը կազմել է 5,8 %, իսկ հղիների շրջանում այդ ցուցանիշը կազմել է 31,5 %: Հաղորդվում է նաև հղիների ինտենսիվ բուժման և թոքերի արհեստական օդափոխության բարձր հաճախականության մասին [3]:

COVID-19 ծանր կամ ծայրահեղ ծանր ընթացքով հղիության 3-րդ եռամսյակում գտնվող հղիներն ունեն վաղաժամ ծննդաբերության, մեռելաձնության և կեսարյան հատման բարձր ռիսկ: Ըստ միջազգային հետազոտությունների տվյալների՝ COVID-19 վարակակիր հղիները նույնիսկ անախտանիշ ընթացքի դեպքում ունեն պրեէկլամպսիայի բարձր ռիսկ: COVID-19 վարակակիր մայրերից ծնված նորածինների 5%-ի մոտ վաղ նեոնատալ շրջանում դիտվել են վարակի մեղմ ախտանիշներ: Նշված դեպքերի մեծամասնությունը պայմանավորված է հետծննդյան շրջանում վարակի փոխանցմամբ մորից կամ այլ վարակակիր խնամակալից [1, 2, 5]:

Հետազոտության նպատակը և խնդիրները

COVID-19 մարտահրավեր էր ինչպես ամբողջ աշխարհի, այնպես էլ ՀՀ առողջապահական համակարգի համար: Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ վարակակիր կանանց շրջանում նկատվում է բարդությունների բարձր ռիսկ՝ նպատակ ունեինք հետազոտելու COVID-19 վարակի ազդեցությունը հղիության ընթացքի և ելքի վրա ՀՀ-ում:

Հետազոտության խնդիրն է՝ գնահատել հղիության ընթացքում հիպերտենզիվ խանգարումների (պրեէկլամպսիա, որը բազմաօրգանային ախտահարմամբ ուղեկցվող հղիության հիպերտենզիվ խանգարում է), մեռելաձնության (պտղի մահն է ծննդաբերությունից առաջ

կամ ընթացքում), վաղաժամ ծննդաբերության (երեխայի ծնունդն է մինչև հղիության 37 շաբաթականը), կեսարյան հատումների և մորից երեխային վարակի փոխանցման հաճախականությունը:

Նյութը և մեթոդները

Ըստ ՀՀ ԱՆ 10.04.2020 N1241-Ա հրամանի՝ COVID-19 հաստատված վարակակիր հղիներն ու ծննդկանները, ըստ տեսակավորման և ուղղորդման ընթացակարգի, հոսպիտալիզացվել են Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտում (ՎԱՊՄԳՀԻ):

Իրականացվել է ռետրոսպեկտիվ նկարագրողական հետազոտություն ՎԱՊՄԳՀԻ-ում 2020-2022թթ. ստացիոնար բուժում ստացած COVID-19 վարակակիր հղի կանանց պատմագրերի ուսումնասիրությամբ: Հետազոտության փոփոխականներն են՝ պրեէկլամպսիա, վաղաժամ ծննդաբերություն, մեռելաձնություն, կեսարյան հատում:

Արդյունքները և քննարկումը

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 1764 մասնակից, որոնցից ծննդալուծվել են 872-ը (49,43%), դուրս են գրվել զարգացող հղիությամբ 892-ը (50,57%): Բնական ճանապարհով ավարտվել է 563 (64,6%) հղիություն, իսկ կեսարյան հատման ճանապարհով՝ 309 (35,4%) հղիություն: Բնական ճանապարհով ավարտված ծննդաբերություններից 485-ը (86,14%) կազմել են ժամկետային ծննդաբերությունները, իսկ վաղաժամ ծննդաբերությունների քանակը կազմել է 59 (10,48%): Մեռելաձինների թիվը կազմել է 19 (2,2%):

Ստացիոնար բուժում ստացող 1764 մասնակիցներից հիպերտենզիվ խանգարումներ ախտորոշվել են 153 (8,67%) մասնակցի շրջանում, այդ թվում՝ պրեէկլամպսիա ախտորոշվել է 109 (6,2%): Բնական ճանապարհով ծննդալուծված 27 (4,8%) կանանց մոտ ախտորոշվել է պրեէկլամպսիա, իսկ կեսարյան հատման ճանապարհով ծննդալուծված 48 (15,5%) կանանց շրջանում: Զարգացող հղիությամբ դուրս գրված հղիների շրջանում պրեէկլամպսիան կազմել է 34 (3,9%) դեպք:

Իրականացված հետազոտության արդյունքում պարզ է դառնում, որ պրեէկլամպսիա ախտորոշում ունեցող COVID-19 վարակակիր 109 հղիներից 24,8 %-ը ծննդալուծվել է բնական ճանապարհով, 44%-ը՝ կեսարյան հատման ճանապարհով, իսկ 31,2 %-ը դուրս է գրվել զարգացող հղիությամբ:

COVID-19 վարակակիր կանանցից ծնված երեխաներից 20-ի (2,3%) մոտ պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (ՊՇՌ) հետազոտությամբ ստացվել է դրական արդյունք: Ըստ ՀՀ ԱՆ հրամանի՝ նշված բոլոր 20 նորածինների շրջանում 48-72 ժամ անց իրականացվել է COVID-19 կրկնակի ՊՇՌ թեստավորում: COVID-19 դրական նորածիններից միայն 3-ի մոտ է կրկնակի թեստավորման արդյունքը եղել դրական:

Վերլուծություն

Հետազոտությունը նպատակ ունի գնահատելու ՀՀ-ում COVID-19 վարակակիր կանանց շրջանում հղիության ընթացքում հիպերտենզիվ խանգարումների, մեռելաճնության, վաղաժամ ծննդաբերության, կեսարյան հատման հաճախականությունը, ինչպես նաև նորածինների շրջանում վարակի փոխանցումը: Ըստ հետազոտության արդյունքների՝ COVID-19 վարակակիր կանանց շրջանում կեսարյան հատումները կազմել են 35,4 %: Այն, 2021 թ.-ի՝ ՀՀ-ում գրանցված նույն ցուցանիշի համեմատ, 37,54%, ավելի ցածր է: Արդյունքը համեմատվել է 2020թ. նույն ցուցանիշի հետ (35,94%) և գերազանցում է COVID-19 համավարակին նախորդած 2019թ. ցուցանիշը (34,39%):

Ըստ հետազոտության արդյունքների՝ վաղաժամ ծննդաբերությունները կազմել են 10,48%, ինչը գերազանցում է 2021 թ. նույն ցուցանիշը (8,43%): Նշված ցուցանիշը 2019 և 2020 թվականներին կազմել է համապատասխանաբար 8,64% և 7,9%: Այս ցուցանիշի ավելացումը համահունչ է միջազգային հետազոտությունների արդյունքներին:

Ստացված արդյունքների համաձայն՝ մեռելաճնության ցուցանիշը COVID-19 վարակակիրների շրջանում կազմել է 2,2%, այն դեպքում, երբ այս ցուցանիշը 2021 թ.-ին կազմել է 0,6 %, 2020-ին՝ 0,55 % և 2019-ին՝ 0,57 %: Այս ցուցանիշի բարձրացումը ևս համահունչ է համաշխարհային տվյալներին:

Հղիության հիպերտենզիվ խանգարումների համամասնությունը COVID-19 վարակակիր հղիների շրջանում կազմել է 8,64 %, ինչը 2021թ. նույն ցուցանիշի համեմատ՝ 4%, ավելի բարձր է: Ըստ միջազգային վիճակագրության՝ հղիությունների 2-8 %-ը բարդանում է պրե-էկլամպսիայով, զարգացող երկրներում այս ցուցանիշը 4-18 % է: Մեր հետազոտության արդյունքում ստացված ցուցանիշը կազմում է 6,2%:

COVID-19 վարակակիր կանանցից ծնված նորածինների շրջանում COVID-19 ՊՇՌ դրական արդյունքների համամասնությունն առաջին թեստավորման դեպքում կազմել է 2,3 %, իսկ ծնվելուց 48-72 ժամ անց կրկնակի թեստավորման արդյունքում ցուցանիշը կազմել է

0,34 %: Ամերիկյան մանկաբույժների ակադեմիայի հետազոտությունների համաձայն՝ COVID-19 վարակակիր կանանցից ծնված նորածինների 2,2%-ն ծնվելուց 24-96 ժամ անց ունեցել է հետազոտության դրական արդյունք:

COVID-19 վարակով պայմանավորված մայրական մահացության դեպքեր ՎԱՊՄԳՀԻ-ում չեն գրանցվել:

Եզրակացություն

Հետազոտության արդյունքների համեմատությունը ցույց է տվել, որ կեսարյան հատման ցուցանիշը ՀՀ-ում COVID-19 համավարակի ընթացքում նշանակալի փոփոխությունների չի ենթարկվել: Նկատվել է վաղաժամ ծննդաբերության հաճախականության, մեռելաձնության ցուցանիշի զգալի, հղիության հիպերտենզիվ խանգարումների հաճախականության բարձրացում, սակայն հղիությունների պրեեկլամպսիայով բարդացման հաճախականությունը փոփոխություն չի կրել: COVID-19 դրական հղիներից նորածիններին վարակի փոխանցման հաճախականությունը համապատասխանում է միջազգային հետազոտությունների տվյալներին:

Ընդունված է 02.04.24

Исходы беременности среди носителей COVID-19

**Р.А. Абрамян, Г.К. Гардян, Л.Р. Абрамян, Т.Г. Авакян,
А.А. Шарбатян, С.О. Абрамян, В.Ф. Григорян**

Учитывая тот факт, что среди беременных, инфицированных COVID-19, существует высокий риск осложнений, было проведено ретроспективное описательное исследование, цель которого – изучить влияние этого вируса на течение и исход беременности. В Республиканском институте репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства, гинекологии проведено описательное исследование путем изучения историй болезни беременных, зараженных COVID-19, находящихся на стационарном лечении с 2020-2022 гг. По результатам исследования было выявлено увеличение частоты преждевременных родов, достоверное увеличение мертворождения, увеличение гипертензивных нарушений беременности, однако, частота осложнений беременности гестозом не изменилась. Частота передачи инфекции от зараженных COVID-19 беременных новорожденным соответствует данным международных исследований.

Pregnancy Outcomes Among Carriers of COVID-19

R.A. Abrahamyan, G.K. Ghardyan, L.R. Abrahamyan, T.G. Avagyan,
A.A. Sharbatyan, S.H. Abrahamyan, V.F. Grigoryan

Taking into account the fact that there is a high risk of complications among pregnant women infected with COVID-19, a retrospective descriptive study was performed, the purpose of which was to investigate the effect of this infection on the course and outcome of pregnancy. An observational study was conducted by studying the medical records of pregnant women infected with COVID-19 who received inpatient treatment from 2020 to 2022 in Republican Institute of Reproductive health, perinatology, obstetrics and gynecology. According to the results of the research, there was an increase in the frequency of premature birth, a significant increase in the rate of stillbirth, an increase in the frequency of hypertensive disorders of pregnancy, but the frequency of complications of pregnancies with preeclampsia did not change. The frequency of transmission of infection from COVID-19 positive pregnant women to newborns is in line with the data of international studies.

Գրականություն

1. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al.. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320.
2. Been JV, Ochoa LB, Bertens LCM, et al.. Impact of COVID-19 mitigation measures on the incidence of preterm birth: a national quasi-experimental study. *Lancet Public Health* 2020;5:e604–11.
3. Dashraath P, Wong JJJ, Lim MXK, et al.. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222:521–31.
4. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
5. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, et al.. Preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG* 2020;127: 1374–80.
6. Perrotta F., Corbi G., Mazzeo G., et al. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(8):1599–1608.
7. Wang T., Du Z., Zhu F., et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10228):e52.
8. WHO Coronavirus disease (COVID-19), 2023, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
9. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943.
10. Yin Y., Wunderink R.G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23(2):130–137.

Antiphospholipid Syndrom and Its Association with Reproductive Losses and Placenta-Mediated Complications: A Comprehensive Study

A. S. Soghoyan

*«Beglaryan» Medical Center
0025, Yerevan, Abovyan Str., 56 Building*

Keywords: antiphospholipid syndrome, obstetric APS, antiphospholipid antibodies, pregnancy, obstetric morbidity, fetal loss, thrombosis

Introduction

Research in the domain of Antiphospholipid Syndrome (APS) originated in the early 20th century. Currently, APS is understood to be a syndrome combining specific clinical manifestations and laboratory findings – the presence of antiphospholipid antibodies (aPL) in conjunction with arterial and venous thromboses, recurrent fetal loss, immune thrombocytopenia, and/or neurological disorders [5, 8]. APS presents with one or several clinical features, and complications may arise in all organs and systems, leading to the so-called catastrophic APS. For a long time, this syndrome was also known as Hughes Syndrome, first described by G. Hughes et al. in 1986 [19].

S.S. Barkagan et al. define APS as a group of autoimmune disorders characterized by the presence of antibodies to negatively charged membrane phospholipids and associated glycoproteins in high titers, along with coagulation abnormalities in phospholipid-dependent tests [9]. In 2002, during an international conference in Italy, APS was acknowledged as a systemic process, underpinned by the formation of autoantibodies to phospholipids that are part of the cellular membranes of organs and tissues. According to some researchers, APS represents a more systemic condition than systemic lupus erythematosus [11, 17, 22, 23].

APS is an acquired autoimmune thrombophilia, marked by thromboses in the arterial and venous systems and pregnancy complications [23, 26]. It can be classified into primary, secondary (associated with systemic connective tissue diseases), catastrophic, seronegative, and with microangiopathic syndrome. The prevalence of APS in the general population is 5–6%, and in cases of pregnancy loss, it ranges from 50–75% [4, 21].

Women that fulfil the Sydney criteria who did not have previous thrombotic events are identified as obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) patients [1, 16, 18].

OAPS is the most identified cause of recurrent pregnancy loss and late-pregnancy morbidity related to placental injury [14, 20]. Cases with incomplete clinical or laboratory data are classified as obstetric morbidity APS (OMAPS) [3, 4, 6, 7, 13, 22, 32], and non-criteria OAPS (NC-OAPS) [27, 29], respectively. Inflammatory and thrombotic mechanisms are involved in the pathophysiology of OAPS. Trophoblasts, endothelium, platelets and innate immune cells are key cellular players [10, 28]. Complement activation plays a crucial pathogenic role [12]. Secondary placental thrombosis appears by clot formation in response to tissue factor activation. [25, 26, 27]. New risk assessment tools could improve the prediction of obstetric complication recurrences or thromboses.

This study aims to determine the prevalence of different aPL types, the frequency of pregnancy complications among carriers of aPL, and the relative risk of developing pregnancy complications associated with specific aPL types. It also evaluates the effectiveness of low-molecular-weight heparin (LMWH) and low-dose aspirin (LDA), as well as hydroxychloroquine [15, 30, 31], in preventing the recurrence of early and late fetal growth restriction (FGR) in patients with APS and/or genetic thrombophilia.

Materials and Methods

Study Design

A retrospective study was conducted between 2019 and 2023, involving 15 pregnant women who had experienced early and late reproductive losses and placenta-mediated pregnancy complications, such as miscarriage, chronic placental insufficiency, intrauterine growth restriction, antenatal fetal death, premature placental detachment, infertility, failed in vitro fertilization attempts, and pre-eclampsia. All patients underwent comprehensive examinations, including medical history collection and laboratory testing, to assess the risks of reproductive losses and placenta-mediated pregnancy complications among women with aPL.

Additionally, a prospective randomized controlled trial was conducted. It included pregnant and pre-pregnancy planning women diagnosed with thrombophilia (genetic, acquired), who underwent prophylaxis for the recurrence of FGR using antithrombotic drugs. The efficacy of the prophylactic treatment was evaluated based on clinical (frequency of complicated pregnancy course – any gestational complications, FGR, and adverse pregnancy outcomes), laboratory (dynamics of studied parameters), and instrumental criteria (ultrasound fetometry, Doppler flow studies, cardiotocography over time, etc.).

Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria: a history of obstetric and gynecological complications (early and late reproductive losses, chronic placental insufficiency, intrauterine growth restriction, antenatal fetal death, premature placental detachment, infertility, failed IVF attempts, pre-eclampsia), confirmed diagnosis of thrombophilia (genetic and APS-induced), hyperhomocysteinemia, and complicated FGR of pregnancy of I and II degree; provision of written informed consent to participate in the study. Inclusion criteria for the control group: uncomplicated pregnancy course.

Exclusion criteria: somatic pathology (decompensated renal failure, liver failure, cardiovascular failure); presence of endocrine, genetic, infectious, and anatomical factors of pregnancy loss, chromosomal fetal pathology, hereditary syndromes, and genetically determined developmental anomalies of the fetus.

Study Groups

The primary group included 15 pregnant women with first and second-degree fetal growth restriction (FGR) in a previous pregnancy and diagnosed thrombophilia, including circulation of antiphospholipid antibodies (aPL), genetic thrombophilic polymorphisms, and hyperhomocysteinemia. Among these, FGR complicating the course of pregnancy was diagnosed before 32 weeks (early form of FGR) in 2 cases, and after 32 weeks of pregnancy (late form of FGR) in 1 case. The time elapsed since the previous complicated pregnancy ranged from 6 months to 7 years, averaging 2.3 years. The age of the patients ranged from 22 to 47 years, with an average of 29.0 ± 6.34 years. The control group consisted of 5 patients with an uncomplicated pregnancy course, aged 26.3 ± 5.12 years.

Study Methods

The examination of patients utilized clinical, laboratory, and instrumental methods, including an assessment of obstetric, gynecological, somatic, including thrombotic, personal, and family history. Laboratory methods included clinical and biochemical blood analyses, urinalysis, and coagulogram.

aPL were determined according to the Sydney criteria for APS using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on the Elisa - Demediatech device (Germany) and Anthos 2020 (Biochrom Ltd, UK) for antibodies to cardiolipin and β 2-glycoprotein I, among others. Lupus anticoagulant (LA) was identified using a three-step method with Russell's viper venom (dRVVT). Levels of antithrombin III and protein C were measured using a chromogenic method. Genetic thrombophilias (prothrombin G20210A and factor V Leiden polymorphisms) were detected using polymerase chain reaction (PCR). Homocysteine levels in blood plasma were assessed using ELISA. Mild, moderate, and severe hyperhomocysteinemia were diagnosed at levels of 11–30 $\mu\text{mol/L}$, 31–100 $\mu\text{mol/L}$, and over 100 $\mu\text{mol/L}$, respectively. FGR was

diagnosed based on ultrasound fetometry results, combined with hemodynamic disturbances detected by dopplerometry.

Results and Discussion

Out of the 20 pregnant women who participated in the study, aPL were detected in 15 (75%), while 5 (25%) were aPL negative. The average age of the patients was 29.0 ± 6.34 years. The frequency of detected pregnancy complications among the examined patients is presented in Table 1. The most frequently registered complications were early reproductive losses (46.6%), chronic placental insufficiency with fetal malnutrition (13.3%), and late pregnancy losses (12–20 weeks) (13.3%).

Table 1
Pattern of pregnancy complications found in 15 patients with burdened obstetric history

Pregnancy complication	n (%)
Failed in vitro fertilization attempts	1 (6.6%)
Early reproductive losses	7 (46,6%)
Late spontaneous miscarriage (12–20 weeks)	2 (13.3%)
Antenatal fetal death	5 (33,3%)
Premature detachment of normally located placenta	2 (13.3%)
Chronic placental insufficiency without fetal malnutrition	–
Chronic placental insufficiency with fetal malnutrition	2 (13.3%)
Preeclampsia	2 (13.3%)

- The t-statistic is approximately 0.140.14.
- The p-value is approximately 0.890.89.

Interpretation:

T-statistic: The t-statistic measures the difference between the mean values of the two groups relative to the variability observed in the groups. A t-statistic near 0 suggests there's little difference between the group means.

P-value: The p-value tells us the probability of observing data as extreme as what was observed if the null hypothesis were true. In this case, the null hypothesis would be that there's no difference in the mean ages between the two groups. A p-value of 0.890.89 is much higher than the typical significance level ($\alpha=0.05$), indicating that we do not have sufficient evidence to reject the null hypothesis. This suggests that any observed difference in mean ages between the two groups could very well be due to chance.

According to the analysis of the circulation of different types of aPL (Table 2), it can be concluded that antibodies to β 2-glycoprotein were found in all patients, to cardiolipin in 2 (13.3%), and LA only in 1 pregnant woman (6.66%).

Table 2

Name of Table Classes of serum antiphospholipid antibodies in 15 women examined

Type of antiphospholipid antibodies	n (%)
Anti- β 2 -glycoprotein IgG/IgM/IgA	15 (100%)
Anti-cardiolipin IgG/IgM/IgA	2 (13.13 %)
Lupus anticoagulant	1 (6,66)

Based on the hypothetical data and our t-test calculation:

- The t-statistic is approximately 4.414.41.
- The p-value is approximately 0.000140.00014.

Interpretation:

T-statistic: A t-statistic of 4.414.41 indicates a substantial difference between the mean levels of anti- β 2-glycoprotein IgG in the two groups, with the patients' group having higher levels on average compared to the control group.

P-value: The p-value of 0.000140.00014 is significantly below the common alpha level of 0.050.05, suggesting that the difference in mean antibody levels between the two groups is statistically significant.

The comparative analysis of complication frequencies among women with aPL and those without APS allowed the determination that failed IVF attempts occurred in 13% of cases among women with aPL, with significant differences in the frequency of antenatal fetal death (33.3% and 1.82%, respectively), and early reproductive losses (46.6% and 20.52%, respectively).

The identified relative risks of adverse pregnancy outcomes associated with different types of aPL.

Given data points:

Failed IVF attempts occurred in 13% of cases among women with aPL, indicating a potential increased risk when aPL is present.

Significant differences in the frequency of antenatal fetal death (33.3% vs. 1.82%) and early reproductive losses (46.6% vs. 20.52%) between groups with and without aPL, respectively.

For Anti- β 2-glycoproteins antibodies and Anti-cardiolipin antibodies, we'd typically use logistic regression or another statistical model to calculate

Odds Ratios (OR), Confidence Intervals (CI), and p-values based on the comparative risks between those with and without these antibodies. Since specific numerical outcomes and total sample sizes for each condition are not provided, precise calculations can't be completed. However, we can discuss the intended meaning behind each column:

OR (Odds Ratio): This measures the odds of a certain event occurring (e.g., a pregnancy complication) in one group versus another. An $OR > 1$ suggests a higher risk in the group of interest compared to a reference group.

95% CI (Confidence Interval): This interval estimates the range within which the true OR likely falls, with 95% confidence. A CI that does not include 1 suggests a statistically significant difference in risk.

p-value: This assesses the probability that the observed difference (or more extreme) could occur by chance if there were no actual difference in risk. A p-value < 0.05 is typically considered statistically significant.

Based on the hypothetical scenario and our t-test:

The t-statistic is approximately 6.186.18, indicating a significant difference in the means of the two groups.

The p-value is approximately 0.000001130.00000113, which is far below the standard threshold of 0.050.05 for statistical significance.

Interpretation:

T-statistic: A high t-statistic indicates that the average number of reproductive loss incidents per woman in the group with antiphospholipid syndrome (APS) is significantly different (and higher) than in the control group without APS.

P-value: The very low p-value suggests that the observed difference in means between the two groups is highly unlikely to have occurred by chance. This means we can reject the null hypothesis (which would state that there's no difference in the mean number of reproductive loss incidents between women with APS and those without).

This study revealed certain associations between the carriage of aPL and the risks of reproductive losses and placenta-mediated gestational complications. It is imperative for practicing obstetricians and gynecologists to understand the pathogenesis of APS and to identify risk groups for the development of pregnancy complications, who should undergo comprehensive testing for aPL.

Thus, APS is currently considered a systemic pathological process playing a role in the pathogenesis of many nosological states, including obstetric pathology. Investigating the impact of APS in the pathogenesis of pregnancy complications is crucial. Precisely defining the relative risks of adverse pregnancy outcomes associated with various types of aPL will allow the

identification of risk groups and the development of a specialized treatment algorithm to prevent pregnancy complications and perinatal losses.

In patients with antibodies to cardiolipin, statistically significant more frequent diagnoses were early spontaneous miscarriage at 3-4 weeks – 2 cases (OR = 1.30; 95% CI = 1.05–3.60; $p < 0.05$).

Accepted 21.03.24

Антифосфолипидный синдром и его связь с репродуктивными потерями и плацента-ассоциированными осложнениями

А.С. Согоян

Данное исследование посвящено антифосфолипидному синдрому (АФС), аутоиммунному заболеванию, характеризующемуся наличием антифосфолипидных антител (АФА) и связанному с различными осложнениями беременности и тромботическими событиями. Исследование охватывает историческую перспективу АФС, освещая его эволюцию с начала XX века до настоящего времени, как значительного системного патологического процесса, влияющего на исходы беременности и тромбофилии.

С использованием ретроспективного дизайна исследования были проанализированы истории болезни 15 беременных женщин, перенесших ранние и поздние репродуктивные потери и плацента-ассоциированные осложнения. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование оценивало эффективность антитромботической профилактики у беременных женщин с диагностированной тромбофилией. Исследование подчеркивает комплексные осмотры, включая клиническую оценку, лабораторные тесты и инструментальные критерии, для определения влияния АФА на исходы беременности.

Результаты подчеркивают распространенность АФА среди 75% участников исследования, с наиболее частыми осложнениями, такими как ранние репродуктивные потери, хроническая плацентарная недостаточность с развитием гипотрофии плода, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Исследование устанавливает значительную ассоциацию между наличием АФА и повышенным риском антенатальной смерти плода и ранних репродуктивных потерь по сравнению с отсутствием АФС. Далее, исследование определяет относительные риски неблагоприятных исходов беременности, ассоциированных с конкретными типами АФА, особенно демонстрируя повышенный риск неудач при экстракорпоральном оплодотворении и ранних спонтанных выкидышей у пациентов с антителами к кардиолипину.

Исследование отмечает критическую роль АФС в патогенезе акушерской патологии, выделяя необходимость для акушеров-гинекологов идентифицировать группы риска для развития осложнений беременности, ассоциированных с АФС. Результаты выступают за комплексное тестирование на АФА у женщин, предъявляющих акушерскую морбидность, облегчая разработку специализированных алгоритмов лечения, направленных на предотвращение осложнений беременности и перинатальных потерь.

Данное исследование вносит вклад в глубокое понимание АФС как системного патологического процесса, подчеркивая его значимость в акушерской

патологии. Оно призывает к повышенному вниманию и диагностической бдительности среди медицинских специалистов, выступая за целевые вмешательства по снижению рисков, связанных с АФС во время беременности.

Հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշ և նրա կապը ռեպրոդուկտիվ կորուստների և պլացենտա - զուգորդված բարդությունների հետ

Ա. Ս. Սողոյան

Այս հետազոտությունը նվիրված է հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշին (APS), որն աուտոիմուն հիվանդություն է, բնութագրվում է հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմինների (APA) առկայությամբ և նրա հետ կապված հղիության տարբեր բարդությունների և թրոմբոզային պատահարների առաջացմամբ: Հետազոտությունը ներկայացնում է APS-ի պատմությունը՝ ընդգրկելով նրա էվոլյուցիան 20-րդ դարի սկզբից մինչև մեր օրերը և համարվելով նշանակալի համակարգային հիվանդություն՝ ցույց է տալիս, թե ինչպես է ազդում հղիության ելքերի վրա:

Ռեպրոդուկտիվ ուսումնասիրության նախագծման միջոցով վերլուծվել են 15 հղի կանանց բժշկական պատմություններ, ովքեր ունեցել են վաղ և ուշ վերարտադրողական կորուստներ և պլացենտա-զուգորդված բարդություններ: Պրոսպեկտիվ պատահականացված վերահսկվող հետազոտությունը գնահատել է թրոմբոֆիլիա ախտորոշված հղի կանանց մոտ հակաթրոմբոզային պրոֆիլակտիկայի արդյունավետությունը: Հետազոտության մեջ շեշտը դրվել է համապարփակ գնահատումների վրա՝ ներառյալ կլինիկական գնահատումը, լաբորատոր թեստերը և գործիքային չափորոշիչները, որպեսզի որոշվի APA-ի ազդեցությամբ հղիության ելքը:

Արդյունքներն ընդգծում են հետազոտության մասնակիցների 75%-ի շրջանում APA-ի տարածվածությունն առավել հաճախակի բարդություններով, ինչպիսիք են վերարտադրողականության վաղ կորուստները, քրոնիկական պլացենտար անբավարարությունը՝ պտղի հիպոտրոֆիայի զարգացմամբ, պրեէկլամպսիան և նորմալ տեղակայված պլացենտայի վաղաժամ շերտազատումը:

Հետազոտությունը զգալի կապ է հաստատում APS-ի առկայության, պտղի անտենատալ մահվան և վաղ վերարտադրողական կորստի միջև՝ համեմատած APS-ի բացակայության հետ: Ավելին, հետազոտությունը բացահայտում է հղիության անբարենպաստ ելքերի հարաբերական ռիսկերը կապված APA-ի կոնկրետ տիպերի հետ, մասնավորապես ցույց տալով արտամարմնային բեղմնավորման ձախողման և վաղ ինքնաբեր վիժման ռիսկը հակակարդիոլիպինային հակամարմիններով բուժառուների մոտ:

Հետազոտությունը կարևորում է APS-ի վճռորոշ դերը մանկաբարձական ախտաբանական ախտաձագման մեջ՝ ընդգծելով մանկաբարձ-գինե-

կոլոգների համար հղիության բարդությունների զարգացման առումով ռիսկի խմբերի առանձնացումը, որոնք զուգորդված են APS -ի հետ :

Համաձայն արդյունքների՝ անհրաժեշտ է իրականացնել APA-ի համալիր թեստավորում մանկաբարձական մորբիդության կանանց շրջանում՝ յուրացնելով բուժման մասնագիտացված ակտիվների մշակումը, որոնք ուղղված են հղիության բարդությունների և պերինատալ կորուստների կանխարգելմանը:

Վերոնշյալ հետազոտությունը մեծ ներդրում ունի APS-ի՝ որպես համակարգային ախտաբանական գործընթացի ճանաչման մեջ, կարևորում է նրա նշանակությունը մանկաբարձական ախտաբանության զարգացման գործընթացում: Այն հրավիրում է բժիշկների ուշադրությունն ախտորոշման անհրաժեշտության առումով՝ նպատակ ունենալով նվազեցնելու APS-ով պայմանավորված ռիսկերը հղիության ընթացքում:

References

1. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Ferrer-Oliveras R., Sáez-Comet L., Lefkou E., Mekinian A., Belizna C., Ruffatti A., Hoxha A., Tincani A., et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): Report of 1640 cases from the EUROAPS registry. *Rheumatology*, 2019, 59, 1306–1314. [CrossRef]
2. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Ferrer-Oliveras R., Sáez-Comet L., Lefkou E., Mekinian A., Belizna C., Ruffatti A., Hoxha A., Tincani A., et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): Report of 1640 cases from the EUROAPS registry. *Rheumatology*, 2019, 59, 1306–1314. [CrossRef]
3. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Ferrer-Oliveras R., LLurba E., Ruffatti A., Tincani A., Lefkou E., Bertero M.T., Espinosa G., de Carolis S., et al. Comparative study between obstetric antiphospholipid syndrome and obstetric morbidity related with antiphospholipid antibodies. *Med. Clin.*, 2018, 151, 215–222. [CrossRef]
4. Andreoli L., Bertias G.K., Agmon-Levin N. et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.*, 2017, 76(3):476–85. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>.
5. APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with Ischemic Stroke. *JAMA*, 2004, 291: 576–584.
6. Arachchillage D.R.J., Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br. J. Haematol.* 2017, 178, 181–195. [CrossRef] [PubMed]
7. Arachchillage D.R.J., Machin S.J., Mackie I.J., Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb. Haemost.*, 2015, 113, 13–19.
8. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. The antiphospholipid syndrome II. Autoimmune thrombosis. Netherlands. 2002, p. 457.
9. Bargakan Z. S., Momot A. P., Tsyvkin L. P. et al. The principles of laboratory diagnosis of "antiphospholipid syndrome". [Osnovy laboratornoj diagnostiki "antifosfolipidnogo sindroma"]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2000, (3):13–6. (In Russ.).
10. Capozzi A., Riitano G., Recalchi S., Manganelli V., Costi R., Saccoliti F., Pulcinelli F., Garofalo T., Misasi R., Longo A. et al. Effect of heparanase inhibitor on tissue

- factor overexpression in platelets and endothelial cells induced by anti- β 2-GPI antibodies. *J. Thromb. Haemost.*, 2021, 19, 2302–2313. [CrossRef]
11. *Chapaeva N. N., Trifonova M. A.* The role of family anamnesis investigation in antiphospholipid syndrome. [Znachenie issledovaniya semejnogo anamneza pri antifosfolipidnom syndrome]. *Byulleten' sibirskoj mediciny*, 2009, 8(2):61–8. (In Russ.).
 12. *Chaturvedi S., Braunstein E.M., Yuan X., Yu J., Alexander, A., Chen H., Gavrilaki E., Alluri R., Streiff M.B., Petri M. et al.* Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*, 2020, 135, 239–251. [CrossRef]
 13. *Conti F., Capozzi A., Truglia S., Lococo E., Longo A., Misasi R., Alessandri C., Valesini G., Sorice M.* The mosaic of “seronegative” antiphospholipid syndrome. *J. Immunol. Res.*, 2014, 2014, 389601. [CrossRef]
 14. *Da Silva Santos T., Ieque A. L., de Carvalho H. C. et al.* Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.*, 2017, 123:78–87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.007>
 15. *Dos Reis Neto E. T., Kakehasi A. M., de Medeiros Pinheiro M., Ferreira G. A., Lopes Marques C.D., da Mota L. M. H., dos Santos Paiva E., Salviato Pileggi G. C., Sato E.L., Gomides Reis A. P. M. et al.* Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Adv. Rheumatol.*, 2020, 60, 32. [CrossRef] [PubMed]
 16. *Esteve-Valverde E., Ferrer-Oliveras R., Alijotas-Reig J.* Obstetric antiphospholipid syndrome. *Rev. Clin. Esp.*, 2016, 216, 135–145. [CrossRef]
 17. *Fischer-Betz R., Specker C.* Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*, 2017, 31(3):397–414. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.011>.
 18. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 675. <https://doi.org/10.3390/jcm11030675>.
 19. *Hughes G. R.* Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1983, 287(6399):1088–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.287.6399.1088>.
 20. *Kaneko K., Mishima S., Goto M. et al.* Clinical feature and antiphospholipid antibody profiles of pregnancy failure in young women with antiphospholipid antibody syndrome treated with conventional therapy. *Mod Rheumatol.*, 2018, 28(4):670–5. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1386845>.
 21. *Keragala C. B., Draxler D. F., Mc Quilten K. Z., Medcalf R. L.* Haemostasis and innate immunity – a complementary relationship: A review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. *Br J Haematol.*, 2018, 180(6):782–98. <https://doi.org/10.1111/bjh.15062>.
 22. *Makatsariya A. D., Bitsadze V. O., Khizroeva D. Kh. et al.* Pathogenetic significance of antiphospholipid antibodies. [Patogeneticheskoe znachenie antifosfolipidnyh antitel]. *Prakticheskaya medicina*, 2012, (5):9–21. (In Russ.).
 23. *Matveeva E. S.* Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. [Techenie beremennosti pri sistemnoj krasnoj volchanke s antifosfolipidnym sindromom]. *Byulleten' medicinskih internet-konferencij*, 2013, 3(2):126. (In Russ.).
 24. *Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Derksen R.H.W.M., De Groot P.G., Koike T., Meroni P. L. et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.*, 2006, 4, 295–306. [CrossRef]
 25. *Motak-Pochrzest H., Malinowski A.* Does autoimmunity play a role in the risk of implantation failures? *Neuro Endocrinol Lett.* 2018;38(8):575–8.
 26. *Navarro-Carpentieri D., Del Carmen Castillo-Hernandez M., Majluf-Cruz K. et al.* Impact of classical risk factors for arterial or venous thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.*, 2018, 24(5):834–40. <https://doi.org/10.1177/1076029617727859>.

27. *Pires da Rosa G., Bettencourt P., Rodríguez-Pintó I., Cervera R., Espinosa G.* “Non-criteria” antiphospholipid syndrome: A nomenclature proposal. *Autoimmun. Rev.*, 2020, 19, 102689. [CrossRef]
28. *Radic M., Pattanaik D.* Cellular and molecular mechanisms of anti-phospholipid syndrome. *Front. Immunol.*, 2018, 9, 969. [CrossRef]
29. *Roggenbuck D., Borghi M. O., Somma V., Büttner T., Schierack P., Hanack K., Grossi C., Bodio C., Macor P., von Landenberg P. et al.* Antiphospholipid antibodies detected by line immunoassay differentiate among patients with antiphospholipid syndrome, with infections and asymptomatic carriers. *Arthritis Res. Ther.*, 2016, 18, 1–14. [CrossRef]
30. *Ruffatti A., Tonello M., Favaro M., Del Ross T., Calligaro A., Ruffatti A.T., Gervasi M. T., Hoxha A.* The efficacy and safety of second-line treatments of refractory and/or high risk pregnant antiphospholipid syndrome patients. A systematic literature review analyzing 313 pregnancies. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2021, 51, 28–35. [CrossRef]
31. *Sciascia S., Branch D. W., Levy R. A., Middeldorp S., Pavord S., Roccatello D., Ruiz-Irastorza G., Tincani A., Khamashta M., Schreiber K. et al.* The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. *Thromb. Haemost.*, 2016, 115, 285–290. [CrossRef]
32. *Zohoury N., Bertolaccini M.L., Rodriguez-Garcia J. L., Shums Z., Ateka-Barrutia O., Sorice M., Norman G. L., Khamashta M.* Closing the Serological Gap in the Antiphospholipid Syndrome: The Value of “Non-criteria” Antiphospholipid Antibodies. *J. Rheumatol.*, 2017, 44, 1597–1602. [CrossRef]

ՀՏԴ 614.2:616-007

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.2-114

**Ստամոքսի երկայնակի մասնահատման ազդեցությունը
3-րդ աստիճանի ճարպակալմամբ հիվանդների
կոմորբիդության ցուցանիշների վրա:
Համեմատական վերլուծություն**

Ս.Ս. Շահբազյան^{1,2}, Ժ.Է. Բադալովա²

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

*²«Շենգավիթ» բժշկական կենտրոն
0006, Երևան, Մանանդյան փող., 9*

Բանալի բառեր. մարմնի զանգվածի ինդեքս (ՄԶԻ), 3-րդ աստիճանի ճարպակալում, կոմորբիդ հիվանդություններ, ստամոքսի երկայնակի մասնահատում

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Ներկայումս ճարպակալման դեպքում կիրառվող բարիատրիկ վիրաբուժական միջամտությունները լայն կիրառություն գտած վիրահատական մոտեցումներից միակն են, որոնց արդյունավետությունն ապացուցվել է ավելի քան 10 տարի ժամկետով հիվանդների մարմնի քաշի նվազումով [4,7]:

Միևնույն ժամանակ բուժման այս մեթոդների կիրառումը միշտ չէ, որ ապահովում է ակնկալվող արդյունքները: Վիրահատության արդյունավետությունը որոշվում է ոչ միայն քաշի կորուստը բնութագրող ցուցանիշներով, այլ նաև գիրության հետ համակցված հիվանդությունների ընթացքի և հիվանդների կյանքի որակի փոփոխությամբ, ինչը փոխկապակցված է վիրահատության տեսակի, կատարման տեխնիկայի և հետվիրահատական վարման հետ: Վերոնշյալն անհրաժեշտ է դարձնում այս խնդրի լուծումների այլ ուղիների որոնումը:

Գիրությունը բազմագործոն ախտաբանություն է, որը կապված է մարդու օրգանիզմի վրա գենետիկական, շրջակա միջավայրի և նյութափոխանակության գործոնների ազդեցության հետ [11]: Հանրային առողջության տեսանկյունից գիրությունը մեծ ռիսկի գործոն է բազմաթիվ համակցված հիվանդությունների և բարդությունների համար, որը բարձրացնում է բժշկական օգնության ծախսերը և վատթա-

բացնում հիվանդների կյանքի որակը: Հավելյալ քաշը և գիրությունը դասվում են հաշմանդամության և մահվան հանգեցնող ռիսկի գործոնների շարքում: Ստամոքսի լապարասկոպիկ երկայնակի մասնահատումն (ՄԼԵՄ) իր աճող տարածվածությամբ ներկայումս դարձել է ամենաշատ կատարվող բարիատրիկ միջամտությունն ամբողջ աշխարհում [3]:

Սկզբնապես բարձր աստիճանի գիրություն ունեցող հիվանդների մոտ որպես առաջին փուլի մի մաս կիրառվող ՄԼԵՄ-ը այժմ լայնորեն ընդունված է որպես ինքնուրույն պրոցեդուրա՝ դրա անվտանգությունն ու արդյունավետությունը, տեխնիկական պարզությունը, ուսուցման կարճ տևողությունը, վիրահատության կրճատված ժամանակը, իրագործելիությունը նույնիսկ չափազանց գեր հիվանդների մոտ և կրկնակի վիրահատությունների ցածր հավանականությունը [1]:

Տվյալ ուսումնասիրությունը նպատակ ունի համեմատական վերլուծության միջոցով գնահատելու 50>ՄՁԻ>40 և ՄՁԻ>50 ունեցող հիվանդների համակցված հիվանդությունների հետզարգացումը մոդիֆիկացված ՄԼԵՄ-ից 24 ամիս անց:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության վերաբերյալ ստացվել է դրական եզրակացություն Երևանի Մ.Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի էթիկայի կոմիտեի կողմից: Հետազոտության մեջ ընդգրկված բոլոր պացիենտները տվել են գրավոր տեղեկացված համաձայնություն՝ մասնակցելու համար:

Բոլոր հիվանդները, ովքեր մասնակցել են այս հետազոտությանը, մանրամասն տեղեկացվել են ՄԼԵՄ-ի ընթացակարգի ռիսկերի և օգուտների մասին: Հետազոտության մեջ ընդգրկված բոլոր մասնակիցներից ստացվել է տեղեկացված համաձայնություն: Հիվանդի ընտրության չափանիշները՝ տարիքը >20 և ՄՁԻ>40:

Հետազոտության բացառման չափանիշները՝ ակտիվ *Helicobacter pylori* վարակ, ստամոքսի չսպիացած խոց, նախկինում ստամոքսի հեռացում կամ ֆոնդոպիկացիա, թմրամիջոցների կամ ալկոհոլի չարաշահում, հոգեկան առողջության խանգարումներ, տարիք <20, ՄՁԻ<40:

Վիրահատությունները կատարվել են նույն վիրաբուժական խմբի կողմից լապարասկոպիկ մեթոդով:

Հետազոտությանը մասնակցելու համար պատահականության սկզբունքով ընտրվել է 197 հիվանդ: Մասնակիցները բաժանվել են 2 խմբի՝ ըստ իրենց ՄՁԻ-ի: Առաջին խումբը ($n = 98$) եղել են 40<ՄՁԻ<50

ունեցող հիվանդները, երկրորդ խումբը ($n = 99$) > 50 ՄՁԻ ունեցող հիվանդներն են:

Հիվանդների **մարմնի զանգվածի ինդեքսի** հաշվարկը կատարվել է ստանդարտ բանաձևի համաձայն [17]:

Շաքարային դիաբետի ծանրությունը գնահատվում էր համաձայն Г. Шахбазиди [16]:

Զարկերակային զերձնշում: 2017 թվականին Ամերիկյան սրտաբանության քոլեջը և Ամերիկյան սրտաբանների ասոցիացիան հրապարակեցին հիպերտոնիայի կառավարման նոր ուղեցույցներ և սահմանեցին հիպերտոնիան՝ որպես արյան ճնշման բարձրացում՝ 130/80 և ավելի մմ սս: 2-րդ փուլի հիպերտոնիան սահմանվում է որպես արյան ճնշման ցուցանիշ՝ 140/90 մմ սս և ավելի [15]:

Ապոէ-հիպոպոէայի ինդեքսը (AHI) ապոէների և հիպոպոէների համակցված միջին քանակն է, որոնք առաջանում են քնի մեկ ժամում: Համաձայն Քնի բժշկության ամերիկյան ակադեմիայի (AASM)՝ այն դասակարգվում է մեղմ (5-15 դեպք/ժամ), չափավոր (15-30 դեպք/ժամ) և ծանր (> 30 դեպք/ժամ), [2]:

Լիմֆոստագ: 1-ին փուլը վերջույթների վաղ այտուցն է, որը բարելավվում է վերջույթների բարձրացմամբ: 2-րդ փուլը փոսային այտուցն է, որը չի վերանում վերջույթները բարձրացնելով: Երրորդ փուլը բնութագրվում է շարակցաճարպային կուտակումով և մաշկի փոփոխություններով: Լիմֆոէմայի ծանրությունը դասակարգվում է որպես մեղմ ($< 20\%$ վերջույթի ծավալի ավելացում), չափավոր (20-40%) կամ խիստ ($> 40\%$), [8]:

Արթրոզի ռադիոգրաֆիկ գնահատման սանդղակն ըստ Կելլ-գրեն-Լաուրենսի [13]:

Վարիկոզ: Համաձայն վարիկոզի դասակարգման CEAP (Clinical manifestations, Etiology, Anatomical Distribution, Pathophysiology) սկզբունքի՝ դասակարգման հիմք են ծառայել հետևյալ 4՝ կլինիկական, պատճառագիտական, անատոմիական, ախտաբանաֆիզիոլոգիական չափանիշները [10]:

Համաձայն National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP) չափանիշների՝ **մետաբոլիկ համախտանիշն** առկա է, եթե հայտնաբերվում են հետևյալ 5 չափանիշներից ցանկացած 3-ը և ավելին [9]:

Սրտային անբավարարությունը (ՍԱ) սովորաբար դասակարգվում է ըստ հիվանդի ախտանիշների ծանրության: Ամենատարածված դասակարգման համակարգը Նյու Յորքի սրտի ասոցիացիայի (NYHA) ֆունկցիոնալ դասակարգումն է, համաձայն որի՝ առկա է կլինիկական դասակարգման չորս մակարդակ (I-II-III-IV դաս)՝

կախված հիվանդի ֆիզիկական ակտիվությունից և ուղեկցող ախտանիշներից [5]:

Հետազոտված հիվանդների համար հաշվարկվել է մեր կողմից առաջարկված սոմատիկ ծանրաբեռնվածության ցուցանիշը (ՄՕՑ), որի հիման վրա կատարվում է ախտաբանական ճարպակալմամբ (ԱՃ) պայմանավորված հիվանդությունների կամ համակցված գործոնների ծանրության (տե՛ս աղ.4) դինամիկական փոփոխությունների ընդհանրացված վերլուծություն: ՆախաՎիրահատական տվյալների, ինչպես նաև վիրահատությունից 24 ամիս անց փոփոխությունների հաշվարկը կատարվել է՝ հաշվի առնելով փոխկապակցված հիվանդությունների առկայությունը և դրանց արտահայտման աստիճանը (տե՛ս աղ. 1): Յուրաքանչյուր փոխկապակցված հիվանդության համապատասխան աստիճանի համար տրվել է 0,1,2 կամ 3 միավոր: Միավորների առավելագույն քանակը 3-ն է, նվազագույնը՝ 0 (Հեղինակի կողմից առաջարկված մեթոդն արտոնագրվել է ՀՀ ԷՆ մտավոր սեփականության (գյուտերի և արդյունաբերական դիզայնի փորձաքննության բաժին), որոշման հ. AM 2024 0008Y):

Աղյուսակ 1

ԱՃ-ի հետ փոխկապակցված ախտաբանական վիճակների արտահայտման աստիճանի սանդղակ

Միավորներ	Փոխկապակցված ախտաբանական վիճակների արտահայտման աստիճան
0	նորմոգլիկեմիա, ագլյուկոզուրիա
0	նորմալ զարկերակային ճնշում
0	նորմալ սրտ
0	լիմֆոստագի բացակայություն
0	0 աստիճանի արթրոզ
0	վարիկոզ C 0
0	մետաբոլիկ համախտանիշ՝ 1-2 չափանիշով
0	սրտային անբավարարության I աստիճան
0	տարիքը՝ 18-29
0	ծխախոտ չի օգտագործում
1	շաքարային դիաբետ թեթև աստիճանի
1	նախահիպերտենզիա
1	ապոնե մեղմ
1	լիմֆոստագ մեղմ
1	I-II աստիճանի արթրոզ
1	վարիկոզ C 1-2
1	մետաբոլիկ համախտանիշ՝ 3 չափանիշով
1	սրտային անբավարարության II աստիճան
1	տարիքը՝ 30-39
1	ծխախոտամոլություն՝ ամսական մինչև 99 սիգարետ

2	շաքարային դիաբետ՝ միջին ծանրության
2	հիպերտոնիա՝ 1-ին փուլ
2	ապնոէ՝ չափավոր
2	լիմֆոստագ՝ չափավոր
2	III աստիճանի արթրոզ
2	վարիկոզ C ₃₋₄
2	մետաբոլիկ սինդրոմ՝ 4 չափանիշով
2	սրտային անբավարարության II աստիճան
2	տարիքը՝ 40-59
2	ծխախոտամոլություն՝ ամսական 100-ից 599 սիգարետ
3	շաքարային դիաբետ՝ ծանր աստիճանի
3	հիպերտոնիա՝ 2-րդ փուլ
3	ապնոէ՝ ծանր
3	լիմֆոստագ՝ ծանր
3	IV աստիճանի արթրոզ
2	Վարիկոզ՝ C ₅₋₆
3	մետաբոլիկ համախտանիշ՝ 5 չափանիշով
3	սրտային անբավարարության IV աստիճան
3	տարիքը՝ 60 և բարձր
3	ծխախոտամոլություն՝ ամսական 600 և ավելի սիգարետ

Վիրահատության նկարագիրը

Վիրահատությունը կատարվում է ըստ ստանդարտ ընթացակարգի՝ մեր մոդիֆիկացիայով [12,14]: Ընդհանուր անզգայացման պայմաններում ձախ թուլակողում ստեղծվում է կարբոքսիպերիտոնեում մինչև 15-16 մմ.սս. տեղադրվում են տրոակարները և օպտիկական սարքերը: Կատարվում է նախնական որովայնադիտում, որից հետո մոբիլիզացվում է ստամոքսի մեծ կորությունը՝ պիլորիկ հատվածից 2,5սմ պրոքսիմալ մինչև կարդիալ հատված: Տեղադրվում է օրոգաստրալ տրամաչափիչ զոնդը՝ 28Fr: Ստամոքսի հյուսվածքի կարումն իրականացվում է կարող-կտրող Eshelon 60mm սարքի կիրառմամբ (օգտագործվում է 4-6 հատ քարթրիջ). անտրալ հատվածը մշտապես կարվում է 2, 0-4,1մմ բարձրություն ունեցող ստեպլերներով (առաջին երկու հատը), իսկ մնացյալ հատվածը՝ 1,5-3,5 մմ բարձրություն ունեցող ստեպլերներով, որոնց քանակը որոշվում է ըստ ծայրատի երկարության: Գնահատվում և կարգավորվում է հեմոստագը: Մեկ դրենաժ դրվում է ստամոքսի ծայրատի երկարությամբ: Ստամոքսի հեռացվող հատվածը դուրս է բերվում աջ կողմնային կտրվածքից, և վերքը կարվում է շերտ առ շերտ հանգույցակարով՝ ներծծվող թելով: Ստամոքսի մնացորդային ծավալը 110-120 մլ է: Կատարվում է դետուֆլյացիա, հեռացվում են տրոակարները և գործիքները: Վերքերը խուլ կարվում են:

Հետվիրահատական վարում

1. Վիրահատությունից 8-12 ժամ հետո իրականացվելու է բոլոր հիվանդների վաղ մոբիլիզացիա, սակայն ֆիզիկական վարժանքները չափավորում են՝ ելնելով նրանց տարիքից, ճարպակալման աստիճանից և փոխկապակցված հիվանդություններից:

2. Սննդակարգը նշանակվում է համաձայն ուղեցույցների, սակայն ենթարկվում է մոդիֆիկացիայի հիվանդների ենթախմբերում՝ կախված նրանց տարիքից, ճարպակալման աստիճանից և փոխկապակցված հիվանդություններից:

Հեղուկների ընդունումը՝ ըստ ժամանակացույցի՝ հիվանդների սոմատիկ կարգավիճակին, տարիքին, ճարպակալման աստիճանին և փոխկապակցված հիվանդությունների ծանրությանը համապատասխան:

Ստացված արդյունքների համեմատական վերլուծությունը կատարվել է ոչ միայն խմբերի միջև համապատասխան ժամկետներում (համեմատվել են նախավիրահատական և հետվիրահատական՝ 24 ամիս անց տվյալները), այլև խմբի ներսում նույնպես՝ վիրահատությունից առաջ և հետո:

Հեղինակի կողմից առաջարկված մեթոդ արտոնագրվել է ՀՀ ԷՆ մտավոր սեփականության գրասենյակի կողմից (գյուտերի և արդյունաբերական դիզայնի փորձաքննության բաժին), որոշում հ. 2024 0008Y, www.

Վիճակագրություն

Կատարված վիրահատությունից առաջ և հետո քանակական ցուցանիշների, ինչպես նաև խմբերի միջև համապատասխան ցուցանիշների համեմատության նպատակով կիրառվել է Ստյուդենտի պարամետրական t-թեսթը: $P\text{-value} < 0.05$ դեպքում ստացված տարբերությունները համարվել են վիճակագրորեն հավաստի: Վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է SPSS 23 (Statistical Package For Social Science 23) ծրագրային փաթեթի միջոցով:

Արդյունքները և քննարկումը

Ստամոքսի երկայնակի մասնահատումից առաջ և հետո տարբեր ՄՁԻ-ներով հիվանդների ԱՃ-ի հետ համակցված հիվանդությունների ծանրության ցուցանիշների վիճակագրական վերլուծության տվյալները ներկայացված են աղյուսակ 2-ում և 3-ում:

Աղյուսակ 2

Ստամոքսի երկայնակի մասնահատում տարած ախտաբանական ճարպակալումով հիվանդների կոմորբիդության փոփոխությունը՝ ըստ նկարագրական վիճակագրության տվյալների

	Ցուցանիշ	Խումբ I 40<ՄՋԻ <50 n=98		Խումբ II ՄՋԻ >50 n=99	
		մինչև վիրահատությունը	վիրահատությունից 24 ամիս անց	մինչև վիրահատությունը	վիրահատությունից 24 ամիս անց
1	Շաքարային դիաբետ	1,81±0,137	0,92±0,124	2,48±0,283	1,68±0,322
2	Հիպերտոնիա	1,28±0,121	1,01±0,124	1,63±0,312	1,34±0,216
3	Ապոնե	1,47±0,239	0,94±0,128	2,01±0,247	1,48±0,134
4	Լիմֆոստազ	1,39±0,121	0,89±0,187	2,14±0	1,34±0,210
5	Արթրոզ	1,21±0,22	0,84±0,203	2,77±0,31	1,47±0,19
6	Վարիկոզ	1,59±0,141	1,15±0,169	1,85±0,090	1,67±0,177
7	Դիսլիպիդեմիա	1,82±0,57	1,11±0,44	2,21±0,71	1,63±1,01
8	Սրտային անբավարարության	1,72±0,78	1,32±0,93	2,19±1,23	1,61±1,04
9	Տարիքային խմբին պատկանելություն	2,01±0,14	2,12±0,17	2,78±0,11	2,78±0,13
10	Օխսխտամություն	2,21±0,24	2,41±0,23	2,74±0,20	2,32±0,29
11	Կոմորբիդ ծանրաբեռնվածության ընդհանուր միավոր	16,51±1,84	12,71±1,74	22,8±2,22	17,32±1,62

Ինչպես երևում է աղյուսակներից, 1-ին և 2-րդ կլինիկական խմբերի հիվանդների սոմատիկ ծանրաբեռնվածության ցուցանիշի նախնական մակարդակների միջև էական տարբերություն է հայտնաբերվել ($p=4,18966E-86$, CI 95% (0,213; 0,264), Sig.Dev.=38,10%): Կոմորբիդության առանձին ցուցանիշների սկզբնական մակարդակներում առաջին և երկրորդ կլինիկական խմբերի հիվանդների մոտ նույնպես գրանցվեցին հավաստի տարբերություններ: Մասնավորապես առավել արտահայտված են այս տարբերությունները շաքարային դիաբետի ($p=8,448E-73$, CI 95% (0,016; 0,033), Sig.dev.=37,113%), ապոնեի ($p=1,584E-74$, CI 95% (0,026; 0,027), Sig.dev.=37,20) և լիմֆոստազի ($p=323E-87$, CI 95% (0,014; 0,028), Sig.dev.=54,36) ցուցանիշներում:

I խմբի հիվանդների մոտ կոմորբիդության գումարային ցուցանիշը ի սկզբանե կազմում էր 16,51 և կատարված վիրահատությունից 24 ամիս անց հավաստիորեն նվազել է ($p=2,253E-61$, $CI95\%$ (0,213;0,207), $Sig.Dev.=23,02\%$: Ընդ որում դրա առանձին բաղադրիչների նվազումը նույնպես բնութագրվում է որպես հավաստի (ելակետային ցուցանիշների համեմատությամբ առավել արտահայտված շեղումներ են գրանցվել՝ $p=4,512E-152$, $CI95\%$ (0,016; 0,014), $Sig.Dev.=49,19\%$ - շաքարային դիաբետի, $Sig.Dev.=36,54\%$, $CI95\%$ (0,026; 0,015), $p=5,349E-83$ - ապնոէի և $p=9,421E-56$, $CI95\%$ (0,024;0,023), $Sig.Dev.=31,37\%$ - արթրոզի պարագայում):

Իր հերթին 2-րդ խմբի հիվանդների համապատասխան ցուցանիշները ենթարկվել են ավելի քիչ արտահայտված փոփոխությունների: Բուժման արդյունավետությունն արտահայտվել է մասնավորապես կոմորբիդության ընդհանուր ցուցանիշի մակարդակի տեղաշարժով՝ սկզբնական արժեքի համեմատ հավաստի նվազմամբ ($p=3,512E-83$, $CI95\%$ (0,264; 0,177), $Sig.Dev.=24,04\%$) և դրա բաղադրիչներով: Մեր կարծիքով այստեղ կարևոր է այն փաստը, որ 2-րդ կլինիկական խմբի հիվանդների մոտ վիրահատությունից 24 ամիս անց սոմատիկ ծանրաբեռնվածության առանձին բաղադրիչների ցուցանիշների տեղաշարժերը թեև պայմանավորված էին առավել արտահայտված ճարպակալմամբ, սակայն, այդուհանդերձ հավաստի փոփոխված էին սկզբնական արժեքների համեմատ: 24 ամիսների ընթացքում ցուցանիշների մեծ մասը գերազանցեցին 20%-անոց շեղման պատճենը՝ վիրահատությունից առաջ համապատասխան ցուցանիշների համեմատությամբ: Երկրորդ կլինիկական խմբում վիրահատությունից առաջ և վիրահատությունից 24 ամիս անց առանձին ախտաբանությունների ցուցանիշների համար տարբերությունների հավաստիություն չի արձանագրվել միայն հիպերտենզիայի, երակների վարիկոզ հիվանդության և սրտային անբավարարության դեպքում ($p=0,318$, $p=0,412$ և $p=0,229$) համապատասխանաբար՝ զարկերակային հիպերտենզիայի, երակների վարիկոզ հիվանդության և սրտային անբավարարության համար:

Վիրահատությունից 24 ամիս անց ասոցիատիվ կոմորբիդության ընդհանուր ցուցանիշների համեմատությունը նաև հավաստի տարբերություններ է հայտնաբերել 1-ին և 2-րդ կլինիկական խմբերի միջև ($Sig.Dev.36,27\%$, $p=3,616E-83$, $CI95\%$ (0,207;0,177)): Հարկ է նշել, որ սոմատիկ ծանրաբեռնվածության բոլոր բաղադրիչներից վստահելի չի եղել միայն լիմֆոստազի ցուցանիշների տարբերությունը ($p=0,092$): 1-ին և 2-րդ կլինիկական խմբերի հիվանդների կոմորբիդ ծանրաբեռնվածության բոլոր այլ ցուցանիշների մակարդակները նշանա-

կալիորեն տարբերվում էին միմյանցից (առավել արտահայտված են շաքարային դիաբետի (Sig.Dev.= 83,21%, $p=9,079E-78$, CI 95% (0,014; 0,035)), ապնոէի (Sig.Dev.= 57,41%, $p=2,179E-108$, CI 95% (0,015;0,015), արթրոզի (Sig.Dev.= 75,32%, $p=3,268E-96$, CI 95%(0,023;0,021) և դիալիպիդեմիայի (Sig.Dev.=46,85%, $p=6,97E-12$, CI 95% (0,048;0,110) պարագայում:

Ինչ վերաբերում է ծխախոտամոլության և տարիքային միջակայքին պատկանելության ցուցանիշներին, ապա նրանք սոմատիկ վիճակի ծանրությունը բնութագրող ոչ պակաս կարևոր գործոններ են, քանզի ունեն վատթարացնող ազդեցություն սոմատիկ ախտաբանությունների արտահայտվածության վրա (ինչը հաստատվում է նաև միջխմբային հավաստի տարբերություններով նախնական ցուցանիշների միջև և վիրահատությունից 24 ամիս անց գրանցված ցուցանիշների միջև): Սակայն այս ցուցանիշների ներխմբային փոփոխությունների ոչ հավաստի բնույթը կանխատեսելի է և չի նվազեցնում ընդհանուր կոմորբիդության ցուցանիշների շեղումների աստիճանը և հավաստիությունը:

Բարիատրիկ վիրաբուժությունը՝ որպես վիրաբուժության ճյուղ, բացի քաշի կորստից, նպատակ ունի շտկելու հիվանդի սոմատիկ կարգավիճակը: Բազմաթիվ ուսումնասիրություններ ցույց են տվել տարբեր բարիատրիկ վիրահատությունների արդյունավետությունը առանձին ցուցանիշների վրա՝ արյան մեջ գլիկոլիզացված հեմոգլոբինի մակարդակի, արյան գերձնշման, շնչառական ֆունկցիայի և այլնի վրա դրանց ազդեցության առումով: Այս հետազոտությունը ներկայացնում է հեղինակի կողմից փոփոխության ենթարկված տեխնիկայով ՍԼԵՄ-ի կատարումից, ինչպես նաև 24 ամիսների ընթացքում տարբերակված հետվիրահատական վարումից հետո ԱՃ-ի համակցված ախտաբանական վիճակները բնութագրող ցուցանիշների գնահատման արդյունքները և դրանց վերլուծությունը:

N2 և N3 աղյուսակներում ներկայացված տվյալներից տեսանելի է, որ հետազոտված հիվանդների երկու խմբերի մոտ կոմորբիդ ախտաբանությունների կլինիկական դրսևորումները որոշակի չափով հետ են զարգացել կատարված վիրահատական միջամտությունների և հետվիրահատական վարման արդյունքում: Սակայն մի քանի համակցված ախտաբանությունների նախավիրահատական և հետվիրահատական ցուցանիշների տարբերությունները հավաստի չեն կլինիկական խմբերի ներսում ($p=0,061$, CI95% (0,026;0,032), Sig.Dev.=28,23% և $p=0,412$, CI95% (0,073; 0,026), Sig.Dev.=10,37%, համապատասխանաբար առաջին և երկրորդ խմբերում երակների վարիկոզ ախտահարման, $p=0,318$, CI95% (0,048;0,036), Sig.Dev.=18,73%, երկրորդ

խմբում՝ հիպերտենզիայի ցուցանիշի համար, ինչպես նաև $p=0,230$, $CI95\%$ (0,013;0,13), $Sig.Dev.=26,6\%$, երկրորդ խմբում՝ սրտային անբավարարության ցուցանիշի համար): Միևնույն ժամանակ բոլոր նշված ցուցանիշների միջխմբային տարբերությունները կրում են հավաստի բնույթ ($p<0,05$): Ինչպես ներխմբային, այնպես էլ միջխմբային գրանցված տեղաշարժերն արտացոլում են իրականացված մոտեցումների բարձր արդյունավետությունը 40-ից - 50-ի միջակայքում գտնվող, ինչպես նաև 50-ից բարձր ՄՁԻ ունեցող պացիենտների համար: Տվյալ հետազոտության արդյունքները նաև ոչ անմիջականորեն արտացոլում են ՍԼԵՄ-ի կատարման և հետվիրահատական տարբերակված վարման կլինիկական արդյունավետությամբ միջնորդված պացիենտների կյանքի որակի բարելավում: Միևնույն ժամանակ մեր կողմից կարևորվում է ՍԼԵՄ-ի հեղինակային տեխնիկայի կիրառման արդյունքների համեմատությունը դասական ՍԼԵՄ-ի կատարման արդյունքների հետ, թե՛ ՄՁԻ-ի դինամիկական փոփոխությունների և թե՛ հետվիրահատական կարճաժամկետ և երկարաժամկետ բարդությունների համեմատական վերլուծության տեսանկյունից, որն էլ նախատեսվում է ներկայացնել հաջորդ հրապարակվելիք աշխատանքում:

Աղյուսակ 3

Ստամոքսի երկայնակի մասնահատում տարած ախտաբանական ճարպակալումով հիվանդների կոմորբիդության փոփոխության վիճակագրական արդյունքների ամփոփում

Փոխկապակցված հիվանդություն	Վիճակագրական ցուցանիշ	Ցուցանիշների միջխմբային և ներխմբային համեմատությունը վիրահատությունից առաջ և հետո			
		մինչև վիրահատությունը խումբ I vs մինչև վիրահատությունը խումբ II	մինչև վիրահատությունը vs վիրահատությունից 24 ամիս անց խումբ I	մինչև վիրահատությունը vs վիրահատությունից 24 ամիս անց խումբ II	վիրահատությունից 24 ամիս անց խումբ I vs վիրահատությունից 24 ամիս անց խումբ II
Շաքարային դիաբետ	t value	35,90	81,55	31,29	41,92
	p value	8,448E-73	4,511E-152	3,803E-78	9,079E-78
	95%CI	0,016 0,033	0,016 0,014	0,033 0,035	0,014 0,35

	Sig.Dev., %	37,13	49,19	0,32	83,2
Ապնո՛ւ	<i>t</i> value	29,80	33,69	35,43	47,04
	<i>p</i> value	1,584E-74	5,349E-83	3,833E-87	2,179E-108
	95%CI	0,026 0,027	0,026 0,015	0,027 0,015	0,015 0,015
	Sig.Dev., %	37,21	36,54	26,19	57,41
Հիպերտոնիա	<i>t</i> value	9,69	28,06	1,00	24,96
	<i>p</i> value	1,468E-16	3,236E-70	0,318	8,057E-51
	95%CI	0,014 0,048	0,014 0,014	0,048 0,036	0,014 0,036
	Sig.Dev., %	27,23	21,54	18,31	33,26
Արթրոզ	<i>t</i> value	70,28	22,42	61,35	40,62
	<i>p</i> value	3,816E-129	9,421E-56	6,896E-130	3,268E-96
	95%CI	0,024 0,036	0,024 0,023	0,036 0,021	0,023 0,021
	Sig.Dev., %	29,12	31,37	47,80	75,32
Վարիկոզ	<i>t</i> value	9,47	1,88	0,82	18,07
	<i>p</i> value	2,44535E-16	0,0613	0,412	7,1585E-43
	95%CI	0,026 0,072	0,026 0,032	0,073 0,026	0,032 0,026
	Sig.Dev., %	16,23	28,11	10,61	45,90
Սրտային անբավարարություն	<i>t</i> value	2,56	4,72	1,21	4,97
	<i>p</i> value	0,011	4,476E-06	0,2295	1,513E-06
	95%CI	0,088 0,128	0,089 0,108	0,0128 0,129	0,108 0,129
	Sig.Dev., %	27,16	23,44	26,61	22,48
Լիմֆոստազ	<i>t</i> value	46,02	12,74	31,10	1,70
	<i>p</i> value	3,230E-87	2,132E-27	1,0271E-77	0,092
	95%CI	0,014 0,028	0,014 0,035	0,0128 0,051	0,035 0,051
	Sig.Dev., %	54,36	36	0,37	51,74
Դիսլիպիդեմիա	<i>t</i> value	8,16	17,86	9,71	7,52
	<i>p</i> value	5,59E-14	7,83132E-43	1,86E-18	6,97E-12
	95%CI	0,062 0,083	0,062 0,048	0,083 0,110	0,048 0,110
	Sig.Dev., %	21,43	39,01	26,24	46,85
Ծխախոտամոլություն	<i>t</i> value	28,97	11,32	20,39	3,66
	<i>p</i> value	2,205E-72	3,966E-23	2,536E-50	3,316E-4
	95%CI	0,028 0,026	0,028 0,026	0,026 0,032	0,026 0,032
	Sig.Dev., %	23,98	9,04	15,33	3,73

Տարիքային խմբին պատկանելություն	t value	77,26	10,05	1,58	57,38
	p value	9,8141E-143	2,137E-19	0,116	1,583E-121
	95%CI	0,015 0,012	0,015 0,017	0,012 0,014	0,017 0,014
	Sig.Dev., %	38,30	5,4	24,02	31,13
Կոմորբիդ ծանրաբեռնվածության ընդհանուր միավոր	t value	36,04	24,53	34,22	34,22
	p value	4,190E-86	2,253E-61	3,512E-83	3,616E-83
	95%CI	0,213 0,264	0,213 0,207	0,264 0,177	0,207 0,177
	Sig.Dev., %	38,10	23,02	24,04	36,27

Աղյուսակ 4-ում ներկայացված է ախտաբանական ճարպակալումով (ԱՃ) պացիենտների հետազոտության արդյունքում ստացված լաբորատոր ցուցանիշների թվային արժեքների և ճշգրտության ինտերվալների համեմատական պատկերը

Աղյուսակ 4

ԱՃ-ի հետ փոխկապակցված ախտաբանական վիճակների ծանրության գնահատում՝ ըստ աստիճանների

Փոխկապակցված ախտաբանական վիճակներ	Ցուցանիշ	Ծանրության աստիճան		
		I (n=74)	II (n=66)	III (n=57)
Շաքարային դիաբետ	գլիկեմիա անոթի վիճակում, մմոլ/լ	6,8±0,71	13,0±1,64	19,0±1,87
	գլյուկոզուրիա օրվա ընթացքում, գ/լ	15,7±1,78	32,1±2,98	59,4±6,89
	ինսուլինի օրվա դոզան, ԱՄ/կգ	-	0,6±0,062	1,1±0,16
	գլիկոլիզացված հեմոգլոբին, %	3,9±0,64	6,8±0,74	10,9±2,06
Ապտե	էպիզոդների քանակ	11,8±1,09	20,7±1,64	39,5±4,64
Լիմֆոստագ	վերջույթի ծավալի ավելացում	18,5±2,02	34,9±4,02	58,1±6,32

Ընդհանուր ընդգրկված թվով 10 գործոնների շարքում պատահական ընտրանքով թվով 3 ցուցանիշների համադրության արդյունքում պարզ է դառնում ԱՃ-ով պայմանավորված հարակից հիվանդությունների կամ համակցված գործոնների համալիր գնահատման արժեքը՝

ըստ 1, 2 և 3 բալերի՝ ծանրության աստիճանն ընդհանրացված բալային նիշերով գնահատելու համար:

Եզրակացություն

Մեր ուսումնասիրությունների արդյունքում ձեռք բերված տվյալների համաձայն՝ բարիատրիկ հիվանդների ընդհանուր սոմատիկ ծանրաբեռնվածության ցուցանիշը (ՄՕՑ), (ախտաբանական ճարպակալման կոմորբիդ ծանրաբեռնվածության ընդհանրացված բնութագրիչ), ինչպես նաև դրա առանձին բաղադրիչները հետազոտված հիվանդների երկու խմբերում էական փոփոխություններ են կրել վիրահատությունից 24 ամիս անց:

Միևնույն ժամանակ սկզբնական բարձր կոմորբիդ ծանրաբեռնվածությամբ ՄՁԻ> 50-ով հիվանդների մոտ այս տեղաշարժերն ունեցել են նույն ուղղվածությունը 40<ՄՁԻ<50 ունեցող հիվանդների մոտ գրանցված նման տեղաշարժերի հետ, սակայն ակնհայտորեն տարբեր ամպլիտուդներով: 50 > ՄՁԻ ունեցող հիվանդների մոտ սոմատիկ ծանրաբեռնվածության ցուցանիշների տեղաշարժերն ավելի քիչ էին արտահայտված՝ համեմատած 40<ՄՁԻ<50 ունեցող հիվանդների հետ:

ՍԼԵՄ-ից 24 ամիս անց 1-ին և 2-րդ կլինիկական խմբերի հիվանդների մոտ ՄՕՑ ցուցիչների և նրա առանձին բաղադրիչների մակարդակների միջև պահպանվել են հավաստի միջխմբային տարբերությունները, բացառությամբ լիմֆոստազի ցուցանիշի:

Տվյալ հետազոտության առավելագույն նշանակալի արդյունք համարում ենք ՄՁԻ>50 պացիենտների մոտ ՍԼԵՄ-ի և հետվիրահատական վարման հեղինակային մոդիֆիկացիայի կիրառման ապացուցված արդյունավետությունը: Վերջինս դրսևորվել է սոմատիկ ծանրաբեռնվածության ցուցանիշի, ինչպես նաև գիրության հետ փոխկապակցված հիվանդությունների ծանրության աստիճանի հավաստի նվազմամբ:

Ընդունված է 28.02.24

**Воздействие продольной резекции желудка на показатели
коморбидности у пациентов с III степенью ожирения.
Сравнительный анализ**

С.С.Шахбазян, Ж.Э.Бадалова

Целью настоящего исследования явилась оценка степени тяжести патологий, связанных с морбидным ожирением, у пациентов с $40 < \text{ИМТ} < 50$ и $\text{ИМТ} > 50$ до и через 24 месяца после модифицированной продольной резекции желудка (ПРЖ).

Для участия в исследовании было случайным образом отобрано 197 пациентов. Участники были разделены на 2 группы в зависимости от ИМТ. I группу ($n=98$) составили пациенты с $40 < \text{ИМТ} < 50$, II ($n=99$) — пациенты с $\text{ИМТ} > 50$.

Сравнительный анализ полученных результатов проводился между группами (сравнивались данные до операции и через 24 месяца после операции между группами), а также внутри каждой группы до и через 24 месяца после ПРЖ.

Согласно полученным данным, общий индекс соматической нагрузки у бариатрических больных, а также его отдельные компоненты претерпели существенные изменения в обеих группах обследованных больных через 24 месяца после операции. У пациентов с $\text{ИМТ} > 50$ наблюдалась большая выраженность сопутствующих патологий по сравнению с пациентами с $40 < \text{ИМТ} < 50$ до и через 24 месяца после операции.

Через 24 месяца после ПРЖ межгрупповое сравнение выявило существенную разницу между уровнями показателя соматической нагрузки. В показателях степеней тяжести заболеваний, ассоциированных с морбидным ожирением, у пациентов I и II клинических групп зарегистрировано достоверное снижение, за исключением показателя лимфостаза.

Наиболее значимым результатом настоящего исследования мы считаем доказанную эффективность авторской модификации ПРЖ и послеоперационного ведения пациентов с $\text{ИМТ} > 50$. О последнем свидетельствовало достоверное снижение индекса соматической нагрузки, а также достоверное снижение показателей степени тяжести, ассоциированных с ожирением заболеваний в данной клинической группе.

**The Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Comorbidity
Indicators in Patients with 3rd degree of Morbid Obesity.
Comparative Analysis**

S.S.Shahbazyan, Zh. E. Badalova

The study aims to evaluate the morbid obesity associated comorbidity in patients with $50 > \text{BMI} > 40$ and $\text{BMI} > 50$ 24 months after modified LSG.

197 patients were randomly selected to participate in the study. Participants were divided into 2 groups according to their BMI. The first group (n = 98) included the patients with $40 < \text{BMI} < 50$, the second group (n = 99) included the patients whose BMI was > 50 .

The comparative analysis of the results obtained was performed between the groups (before and 24 months after operation data were compared) as well as within every intervention group, before and 24 months after modified LSG.

According to the data obtained, the bariatric patients' total somatic burden index as well as its compounds underwent significant changes in both groups of examined patients 24 months after surgery. Patients with BMI > 50 experienced more expressed comorbidity compared to patients with $40 < \text{BMI} < 50$ before and 24 months after operation.

24 months after modified LSG, the inter-group comparison revealed strong difference between the levels of somatic burden indicator. Morbid obesity associated diseases in patients of the 1st and 2nd clinical groups are reliable, except for the index of lymphostasis.

The most significant result of this research we consider the proven effectiveness of authors' modification of LSG technique and the of postoperative management in patients with BMI > 50 . The latter was demonstrated by a reliable decrease of the somatic burden index, as well as by essential decrease of obesity associated diseases' severity indicators in this clinical group.

Գրականություն

1. Angrisani, A. Santonicola, P. Iovino, G. Formisano, H. Buchwald, and N. Scopinaro, "Bariatric surgery worldwide 2013," *Obesity Surgery*, vol. 25, no. 10, pp. 1822–1832, 2015.
2. Asghari A, Mohammadi F. Is Apnea-Hypopnea Index a proper measure for Obstructive Sleep Apnea severity? *Med J Islam Repub Iran*. 2013 Aug;27(3):161-2. PMID: 24791128; PMCID: PMC3917481
3. Bariatric-Surgery-Numbers <https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>, 2021
4. Bhandari M, Fobi MAL, Buchwald JN; Bariatric Metabolic Surgery Standardization (BMSS) Working Group;. Standardization of Bariatric Metabolic Procedures: World Consensus Meeting Statement. *Obes Surg*. 2019 Jul;29(Suppl 4):309-345. doi: 10.1007/s11695-019-04032-x. PMID: 31297742.
5. Classes of Heart Failure. Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>
6. Esteban Varela J. Nguyen N. T., "Laparoscopic sleeve gastrectomy leads the U.S. utilization of bariatric surgery at academic medical centers," *Surgery for Obesity and Related Diseases*, vol. 11, no. 5, pp. 987–990, 2015.
7. Fleming Ng M. Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 2014; 384: 766–781,
8. Greene AK, Goss JA. Diagnosis and Staging of Lymphedema. *Semin Plast Surg*. 2018 Feb;32(1):12-16. doi: 10.1055/s-0038-1635117. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29636648; PMCID: PMC5891654
9. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112 (17): 2735- 2752. doi: 10.1161/circulationaha.105.169404

10. JVS-VL Journal of Vascular Surgery-Venous and Lymphatic Disorders, Lurie et al J Vasc Surg Venous Lymphat Disord May 2020 [https://www.jvsvenous.org/article/S2213-333X\(20\)30063-9/fulltext](https://www.jvsvenous.org/article/S2213-333X(20)30063-9/fulltext)
11. Qasim A, Turcotte M, de Souza RJ et al (2018) On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obes Rev.* <https://doi.org/10.1111/obr.12625>
12. Ramos AC, Bastos EL, Ramos MG, Bertin NT, Galvão TD, de Lucena RT, Campos JM. TECHNICAL ASPECTS OF LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY. *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28 Suppl 1(Suppl 1):65-8. doi: 10.1590/S0102-6720201500S100018. PMID: 26537278; PMCID: PMC4795311 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4795311/>
13. Schiphof D, Boers M, Bierma-Zeinstra SM. Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):1034-6. Epub 2008 Jan 15
14. Tognoni V, Benavoli D, Bianciardi E, Perrone F, Ippoliti S, Gaspari A, Gentileschi P. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy versus Laparoscopic Banded Sleeve Gastrectomy: First Prospective Pilot Randomized Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:6419603. doi: 10.1155/2016/6419603. Epub 2016 Apr 10. PMID: 27143964; PMCID: PMC4842065. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143964/>
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al, 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.000000000000066. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):e136-e139. Erratum in: *Hypertension.* 2018 Sep;72(3):e33. PMID: 29133354.
16. Шахбазиди Г., Дунаева Д.Д., Гордеева Г.И. Сахарный диабет. Диагностика, классификация, критерии компенсации. КТЖ, 2006, N2; <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-diagnostika-klassifikatsiya-kriterii-kompensatsii/viewer>
17. https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/bmitools.htm

ՀՏԴ 616.212.5_089_072.1

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.2-130

Քթի միջնապատի թափածակումների փակում էնդոսկոպիկ եղանակով

Յ.Օ. Ղուկասյան, Ա.Ս. Կոշտոյան, Հ.Լ. Վալոյան,
Լ.Ա. Պետրոսյան, Հ.Ա. Զարգարյան, Ն.Ռ. Նահապետյան

*«Աստղիկ» բժշկական կենտրոն
0032, Երևան, Դ.Վարուժանի փ., 28/1
Երևանի պետական բժշկական համալսարան,
ԼՕՌ հիվանդությունների ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր. քթի միջնապատի թափածակում, թափածակման փակում,
տեղային լորձաթաղանթային լաթ*

Քթի միջնապատի թափածակումը ոչ միայն անատոմիական և ֆիզիոլոգիական, այլ նաև սոցիալական խնդիր է, որը զգալիորեն նվազեցնում է հիվանդի կյանքի որակը: Վերջին տարիներին էնդոսկոպիկ վիրահատությունների ներդրումը ռինովիրաբուժության մեջ պայմանավորեց ակնհայտ առաջընթաց քթի միջնապատի թափածակումների փակման համար:

Հոդվածում նկարագրված են քթի միջնապատի թափածակումների փակման մի քանի տարբերակներ, ինչպես նաև 7 դեպքի կլինիկական արտահայտություն, ախտորոշում, վիրահատական բուժման նկարագրություն՝ համապատասխան մոտեցումներով և բուժման արդյունքներով:

Ներածություն

Քթի միջնապատի թափածակումը (ՔՄԹ) միջնապատի դեֆեկտ է, որը կապ է ստեղծում քթի աջ և ձախ կեսերի միջև: Այն բավականին տարածված պաթոլոգիա է, հանդիպում է ընդհանուր պոպուլյացիայի 0,9%-ի մոտ [35]: Քթի միջնապատը եռաշերտ է. առջևի հատվածում՝ այն կազմված է քառանկյուն աճառից՝ երկու կողմից ծածկված մուկոպերիտոնդրեալ լաթերով, հետևի հատվածում՝ խոփից և մաղոսկրի ուղղահայաց թերթիկից՝ ծածկված մուկոպերիտոստեալ լաթերով: ՔՄԹ

առաջանում է, երբ ունենք այս երեք շերտերի ամբողջ հաստությամբ դեֆեկտ: ՔՄԹ-ն 92% դեպքերում տեղակայվում է քթի միջնապատի առջևի հատվածում, 8% դեպքերում՝ հետևի հատվածում [9]: Քթի միջնապատն ունի առատ արյունամատակարարում ինչպես ներքին, այնպես էլ արտաքին քնային զարկերակի համակարգից, և ցանկացած էթիոլոգիական գործոն, որը կարող է նվազեցնել արյունամատակարարումը, կարող է առաջացնել քթի միջնապատի իշեմիկ նեկրոզ և թափածակում [32]: Թափածակում առաջանում է, երբ արյունամատակարարումը խախտվում է միջնապատի երկու կողմից, գրեթե նույն հատվածում՝ հանդիպակաց:

Էթիոլոգիական գործոնները բազմաթիվ են, որոնք կարող են առաջացնել ՔՄԹ: Տարբերում են տրավմատիկ, բորբոքային, ինֆեկցիոն, ուռուցքային և այլ պատճառներ: Տրավմատիկ պատճառներն ամենատարածվածն են՝ քթի միջնապատի վրա կատարվող վիրահատություններ[40], քթային արյունահոսությունը դադարեցնելու նպատակով կատարված էլեկտրակոագուլյացիա, քթի խոռոչի օտար մարմիններ [13,19,26], պիրսինգներ, նագոգաստրալ խողովակ և այլն: Մեպտոպլաստիկայից հետո 1-8% դեպքերում որպես բարդություն կարող է առաջանալ ՔՄԹ, ընդ որում ավելի հաճախ թափածակում առաջանում է, երբ սեպտոպլաստիկան կատարվում է Կիլիանի մեթոդով, այն է՝ աճառի ենթալորձաթաղանթային ռեզեկցիա՝ առանց անդրադառնալու միջնապատի կառույցի հատվածին, մինչդեռ Քոթլիի տեխնիկայի ժամանակ ավելի քիչ է թափածակում առաջացնելու հավանականությունը, սակայն այս դեպքում ավելի հաճախ առաջանում են քթի ծայրի տեղաշարժեր և անկանոնություններ: ՔՄԹ կարող է առաջանալ մի շարք համակարգային հիվանդությունների՝ սարկոիդոզի[14], Վեգեների գրանուլեմատոզի [28], համակարգային կարմիր գայլախտի[30] ժամանակ: Տարբեր ինֆեկցիոն հիվանդություններ՝ պալարախտ, սիֆիլիս, դիֆթերիա, լեշմանյոզ, ՁԻԱՀ [38], նույնպես կարող են առաջացնել ՔՄԹ: ՔՄԹ հաճախ առաջանում է ներքթային կաթիլների՝ անոթասեղմիչների և ստերոիդների չարաշահումից [1,5,7,8,17,18,27,33]:

Կլինիկական դրսևորումները հիմնականում պայմանավորված են թափածակման տեղակայումով և չափերով: Ավելի արտահայտված կլինիկական ախտանիշներ դիտվում են քթի միջնապատի առջևի հատվածում տեղակայված լինելու և մեծ չափերի դեպքում: Ըստ չափերի՝ թափածակումները լինում են՝ փոքր (մինչև 1 սմ), միջին(1-2 սմ) և մեծ (2սմ և ավելի): Պացիենտները 58% դեպքերում զանգատվում են քթային արյունահոսությունից, դրան հաջորդում են քթի չորությունը և կեղևների առաջացումը՝ 43%, քթի փակվածությունը՝ 39%,

ցավը՝ 17%, սուլոցը՝ աղմկոտ շնչառությունը՝ 10%: Պացիենտների 15%-ի մոտ ՔՄՊ-ն կարող է լինել ասիմպտոմ [2,22,23]:

Ախտորոշման համար կատարվում են առաջնային ռինոսկոպիկա, վիդեոֆիբրոսկոպիա, քթի և հարակից խոռոչների համակարգչային շերտագրություն (նկ. 1-3): Հիմնականում սովորական ռինոսկոպիայի ժամանակ հնարավոր է տեսնել ՔՄԹ-ն: Վիդեոֆիբրոսկոպիան հնարավորություն է տալիս որոշելու ՔՄԹ-ի հստակ տեղակայումը, թափածակման եզրերի և լորձաթաղանթի վիճակը, կեղևների առկայությունը և այլն: Էնդոսկոպիկ հետազոտության առավելություններից են վիդեոտեսանկարահանման հնարավորությունը և հետագա ֆոտոփաստաթղթավորումը: Քթի և հարակից ծոցերի ՀՇ քննությունը հնարավորություն է տալիս հստակ, միլիմետրերի ճշգրտությամբ որոշելու թափածակման չափերը, տեղակայումը, ոսկրաաճառային դեֆեկտի բնույթը, մի քանի պրոյեկցիաներով՝ ակսիալ, սագիտալ և կորոնալ: ՀՇ-ն հնարավորություն է տալիս որոշելու մնացած ոսկրաաճառային կմախքի վիճակը և ընտրելու թափածակման բուժման օպտիմալ տարբերակ:

Ոչ մեծ դեֆեկտի առկայության դեպքում բուժումը կատարվում է կոնսերվատիվ եղանակով՝ քթի խոռոչի ակտիվ սանացիա, ոռոգում, փափկեցնող և խոնավացնող սպրեյների օտազործում: Ոչ վիրահատական բուժման եղանակներից հետաքրքրություն է առաջացնում քթի միջնապատի կոճակների (septal button) կիրառումը [34,36,42]: Դրանք բժշկական սիլիկոնից պատրաստված հարմարանքներ են, որոնք տեղային անզգայացման պայմաններում հեշտությամբ տեղադրվում են թափածակման տեղում: Երկարատև հետազոտությունները հաստատել են բուժման այս ձևի արդյունավետությունը: Դրանք էականորեն նվազեցնում են սուլոցի, կեղևների և քթային արյունահոսությունների առաջացումը: Մեծ չափերի և բուժման կոնսերվատիվ եղանակներին չենթարկվող թափածակումների դեպքում ցուցված է վիրահատական բուժում: Կան վիրահատական բուժման բազմաթիվ եղանակներ, սակայն մինչև այժմ չկա մի եղանակ, որը հանդիսանա ոսկե ստանդարտ: Կիրառվում են բազմաթիվ եղանակներ՝ տարբեր մոդիֆիկացիաներով: Դրանց մեծ մասը տեխնիկապես դժվար են և պահանջում են փորձառու վիրաբույժներ, ինչպես նաև առկա են թափածակումների փակման համեմատաբար ցածր մակարդակ և կրկնակի թափածակումներ առաջանալու մեծ հավանականություն: Վիրահատական բուժման բոլոր եղանակները, որոնք ուղղված են ՔՄԹ-ի փակմանը, բաժանվում են 2 խմբի: Առաջին խմբին են պատկանում այն վիրահատությունները, երբ թափածակումը փակվում է տեղային լորձաթաղանթավերնաճառային մուկոպերիխոնդրեալ

և/կամ լորձաթաղանթավերնոսկրային՝ մուկոպերիոստեալ լաթերով: Երկրորդ խմբին են պատկանում այն վիրահատությունները, որոնց ժամանակ կիրառվում են տարբեր աուտոտրանսպլանտատներ, որոնք տեղադրվում են լորձաթաղանթային լաթերի միջև: Որպես տրանսպլանտատ կարող են օգտագործվել՝ ականջախեցու աճառ, քունքամկանի փակեղ, ազդրի լայն փակեղ և այլն: Վերջին տարիներին էնդոսկոպիկ վիրահատությունների ներդրումը ռինովիրաբուժության մեջ պայմանավորեց ականհայտ առաջընթաց այս եղանակով ՔՄԹ-ի փակման համար [3,4,6,10-12,15,16,20,21,24,25,29,31,37,41,43] :

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտական աշխատանքը կլինիկական է, պրոսպեկտիվ, կատարվել է «Աստղիկ» բազմապրոֆիլային բժշկական կենտրոնի քիթ-կոկորդ-ականջաբանության բաժանմունքում 2021 թվականի նոյեմբերից մինչև 2023 թվականի օգոստոս ամիսը:

Հետազոտությունը կատարելիս ընդգրկվել են հետևյալ տվյալները՝ սեռը, տարիքը, թափածակման չափերը, քթի խոռոչի վիդիոֆիբրոսկոպիկ և ՀՇ հետազոտության տվյալները:

Թափածակման չափսը որոշվել է հետևյալ կերպ. մինչև 1 սմ՝ փոքր, 1-2 սմ՝ միջին, 2սմ և ավելի՝ մեծ:

Վիրահատության եղանակն ընտրվել է ըստ թափածակման տեղակայման, դեֆեկտի չափերի, եզրերի վիճակի, քթի խոռոչում ախտաբանության բացակայության (քթի միջնապատի դեֆորմացիա, քրոնիկ հիպերտրոֆիկ ռինիտ, կպումներ), քթի խոռոչի վիդեոֆիբրոսկոպիկ և ՀՇ քննությունների արդյունքների:



Նկ. 1-3. Քթի և հարակից խոռոչների ՀՇ՝ քթի միջնապատի թափածակում

Մեր հետազոտության պարագայում կիրառվել է ՔՄԹ-ի փակման էնդոսկոպիկ եղանակը: Որպես տրանսպլանտատ կիրառվել է

քթի խոռոչի ստորին և կողմնային պատերից ձևավորված ոտիկի վրա լորձաթաղանթային լաթը: Նախապես 0° էնդոսկոպի հսկողությամբ կատարվել է ինֆիլտրացիա 20 մլ 1% լիդոկաինի լուծույթով (էպինեֆրինով) քթի միջնապատի թափածակման շրջանում: Այնուհետև կատարվել է դեֆեկտի եզրերի թարմացում, որից հետո միջնապատի թափածակման հատվածում զգուշորեն լորձաթաղանթի լաթերն անջատվել են միմյանցից, և ձևավորվել է գրպանիկ: Որից հետո քթի խոռոչի ստորին և կողմնային պատի լորձաթաղանթը շերտազատվել է, հետին հատվածում՝ մինչև միջին երրորդական, ձևավորվել է ոտիկի վրա լորձաթաղանթային լաթ: Այնուհետև լաթը տեղադրվել է թափածակման եզրերից ձևավորված գրպանիկի մեջ և ֆիքսվել միջանցիկ կարերով (5,0 վիկրիլ): Քթի խոռոչում երկու կողմից տեղադրվել են սիլիկոնային ներդիրներ, որոնք հեռացվել են 14-21 օր անց (սկ. 4-12):

Հետվիրահատական շրջանում բոլոր վիրահատվածները հսկվել են մինչև 6 ամիս: Յուրաքանչյուր այցի ժամանակ վիրահատող բժշկի կողմից կատարվել է քթի խոռոչի վիդեոֆիբրոսկոպիկ հետազոտություն, գնահատվել են լաթի վիճակը և լորձաթաղանթի սնուցումը:

Հետազոտվել են 7 հիվանդ: Ըստ սեռի՝ 4 կին, 3 տղամարդ, ըստ տարիքի՝ 21-49 տարեկան, միջին տարիքը կազմել է 40,1 տարեկան (աղյուսակ):

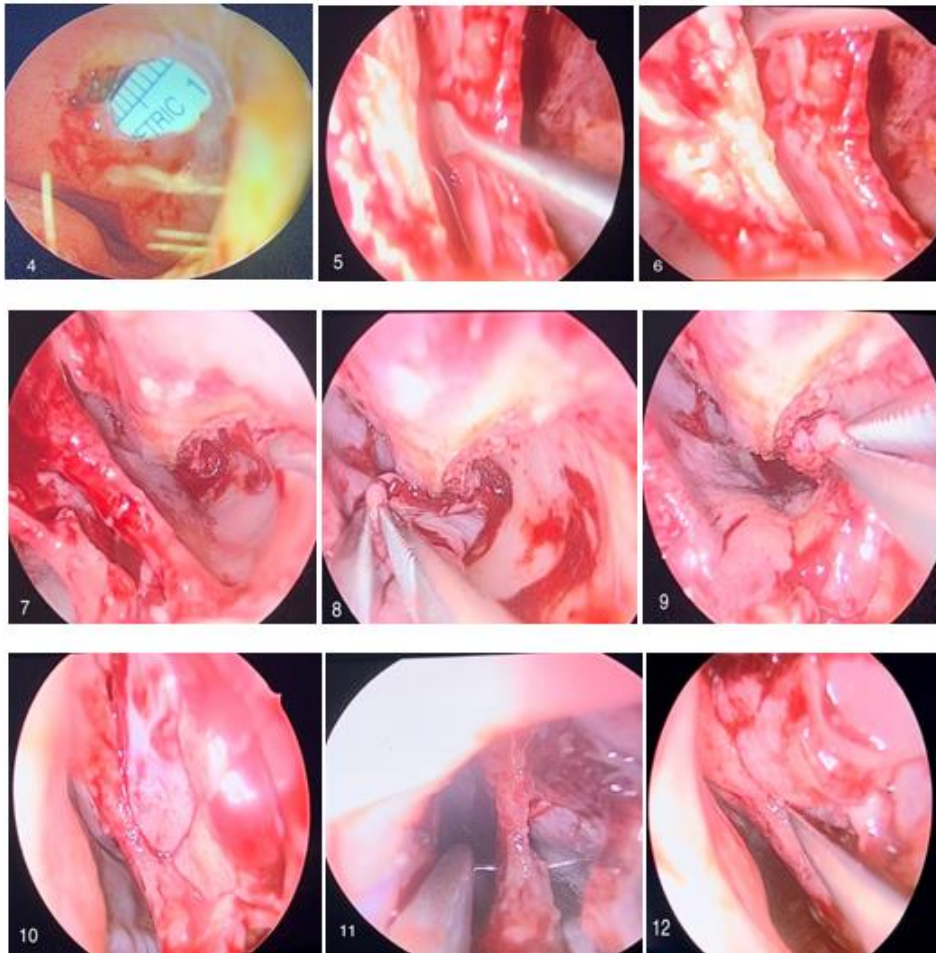
Աղյուսակ

Հիվանդների բաշխումն ըստ տարիքի

Տարիք	21-35	36-49	Ընդամենը
Հիվանդների քանակ	2	5	7

7 պացիենտներից 1-ի(14,28%) մոտ առկա էր փոքր, 5-ի (71,44%) մոտ՝ միջին, իսկ 1-ի (14,28%) մոտ՝ մեծ չափսի թափածակում: Ըստ տեղակայման՝ բոլոր թափածակումները միջնապատի առաջային հատվածում էին :

Պացիենտների մեծ մասը գանգատվում էր քթային դժվարաշնչությունից, քթի խոռոչում կեղևների առկայությունից և պարբերաբար կրկնվող քթային արյունահոսությունից: Բոլոր այն դեպքերում, երբ առկա էր ստորին խեցիների հիպերտրոֆիա, վիրահատության ժամանակ կատարվել է նաև երկկողմանի մասնակի կոնխոտոմիա:



Նկ. 4-12. Քթի միջնապատի թափածակման փակում էնդոսկոպիկ եղանակով

Արդյունքները և քննարկումը

ՔՄԹ-ի լրիվ փակում դիտվել է 6 (85,7%) դեպքում: Մեկ պացիենտի մոտ դիտվել է կրկնակի թափածակում՝ պայմանավորված թափածակման վերնի եզրի բարձր տեղակայմամբ: Հետվիրահատական լուրջ բարդություններ չեն դիտվել: Թափածակման փակման արդյունքները գնահատվել են հետվիրահատական 1 ամիս (մոտակա արդյունքներ), 3 և ավելի ամիսներ անց (հեռակա արդյունքներ): Թափածակման չափերի յաթրոգեն մեծացման ոչ մի դեպք չի դիտարկվել:

Ամբողջ աշխարհում էնդոսկոպիկ եղանակով ՔՄԹ-ի փակման հաջողությունը հետևյալն է. Հայդելբերգի համալսարանում պրոֆեսոր Շուլց Կուլոնի կողմից կատարված հետազոտության արդյունքում

կամուրջ-լաթ տեխնիկայով ՔՄԹ-ի փակման 550-ից ավելի կլինիկական դեպքերի 90%-ը [39] ավարտվել է հաջողությամբ: Մեր հետազոտության պարագայում հաջողությունը կազմել է 85,7%: Ի տարբերություն բաց եղանակով ՔՄԹ-ի փակման՝ սա ավելի քիչ ինվազիվ և քիչ տրավմատիկ մեթոդ է, այն կրճատում է վիրահատության ընթացքը, պակասեցնում է հետվիրահատական ընթացքում դիսկոմֆորտն ու ցավը, իսկ պացիենտները դուրս են գրվում վիրահատության հաջորդ օրը, ինչը նվազեցնում է նաև ներհիվանդանոցային վարակների ռիսկը, միևնույն ժամանակ բարձրացնում է կատարված տրանսպլանտացիայի արդյունավետությունը: Ավելացնելով էնդոսկոպիկ եղանակով քթի միջնապատի թափածակումների եղանակով կատարվող վիրահատությունների քանակը՝ մենք նպատակ ունենք առաջիկայում ստանալու ավելի հստակ վիճակագրություն:

Ընդունված է 07.03.24

Закрытие перфорации носовой перегородки эндоскопическим методом

**Ю.О. Гукасян, А.С. Коштоян, Г.Л. Валоян, Л.А. Петросян,
Э.А. Заргарян, Н.Р. Нагапетян**

Перфорация носовой перегородки – это дефект, соединяющий левую и правую половины носа. Это не только анатомо-физиологическая проблема, но и социальная, существенно снижающая качество жизни. В последние годы внедрение эндоскопической хирургии в ринохирургию ознаменовало явный прогресс в закрытии перфораций перегородки.

В статье описано несколько вариантов закрытия перфораций перегородки носа, а также клиническая картина, диагностика и хирургическое лечение 7 случаев с соответствующими подходами и результатами лечения.

Endoscopic Repair of Nasal Septal Perforation

**Y.O. Ghukasyan, A.S. Koshtoyan, H.L. Valoyan, L.A. Petrosyan,
H.A. Zargaryan, N.R. Nahapetyan**

A nasal septal perforation is a defect of nasal septum, which makes communication between right and left parts of the nasal cavity. Septal perforation is not only anatomical and physiological problem, but also a social problem, that lowers the quality of life a lot. In last few years, investment of endoscopic surgeries in rhinosurgery made a huge progress in repairing septal perforation by this method.

Methods available in literature are described in this article, and also seven clinical cases reported, with clinical presentation, diagnosis, description of surgical treatment with appropriate approaches and treatment outcome.

Գրականություն

1. Berg OH, Lie K, Steinsvag SK. The effects of topical nasal steroids on rat respiratory mucosa in vivo, with special reference to benzalkonium chloride. *Allergy*. 1997;52:627–632.
2. Brain D. Septo-rhinoplasty: closure of septal perforation. *J Laryngol Otol*. 1980;13:53–57.
3. Cassano M. Endoscopic repair of nasal septal perforation with “slide and patch” technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:176-8.
4. Castelnovo P, Ferrelli F, Khodaei I, et al. Anterior ethmoidal artery septal flap for the management of septal perforation. *Arch Facial Plast Surg* 2011;13:411-4.
5. Cervin A, Hansson C, Greiff L, Andersson M. Nasal septal perforations during treatment with topical nasal glucocorticosteroids are generally not associated with contact allergy to steroids
6. Chen FH, Rui X, Deng J, et al. Endoscopic sandwich technique for moderate nasal septal perforations. *Laryngoscope* 2012;122:2367-72.
7. Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol*. 1989;121:27–34
8. Dexacort NDA #014242. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>. Accessed April 9, 2007.
9. Diamantopoulos II, Jones NS. The investigation of nasal septal perforations and ulcers. *J Laryngol Otol*. 2001;115:541–544.
10. Dosen LK, Haye R. Surgical closure of nasal septal perforation. Early and long term observations. *Rhinology* 2011;49:486-91.
11. Giacomini PG, Ferraro S, Di Girolamo S, et al. Large nasal septal perforation repair by closed endoscopically assisted approach. *Ann Plast Surg* 2011;66:633-6.
12. Goh AY, Hussain SS. Different surgical treatments for nasal septal perforation and their outcomes. *J Laryngol Otol* 2007;121:419-26.
13. Greenberg M, Magit A. Magnetic nasal foreign bodies in a 9-year-old male: opposites attract when it comes to nasal foreign bodies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69:981–982
14. Hammond BL, Kataria YP. Nasal sarcoidosis with septal perforation. *J Otolaryngol*. 1980;9:31–34.
15. Hanci D, Altun H. Repair of nasal septal perforation using middle turbinate flap (monopedicled superiory based bone included conchal flap): a new unilateral middle turbinate mucosal flap technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272:1707-12.
16. Hier MP, Yoskovitch A, Panje WR. Endoscopic repair of a nasal septal perforation. *J Otolaryngol* 2002;31:323-6.
17. Isaksson M, Bruze M, Wihl JA. Contact allergy to budesonide and perforation of the nasal septum. *Contact Derm*. 1997;37: 133
18. Jorro G, Rochina A, Morales C, et al. Contact allergy to topical budesonide in nasal spray. *Contact Dermatitis*. 1993;28:254.
19. Karkos PD, Karagama YG, Manivasagam A, El Badawey MR. Magnetic nasal foreign bodies: a result of fashion mania. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67:1343–1345
20. Kaya E, Cingi C, Olgun Y, et al. Three layer interlocking: a novel technique for repairing a nasal septum perforation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015;124:212-5.
21. Kazkayasi M, Yalcinozan ET. Uncinate process in the repair of nasoseptal perforation. *Aesthetic Plast Surg* 2011;35:878-81.
22. Kridel RW. Considerations in the etiology, treatment, and repair of septal perforations. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2004; 12:435–450.

23. *Kuriloff DB*. Nasal septal perforations and nasal obstruction. *Otolaryngol Clin North Am*. 1989;22:333–350.
24. *Lee HR, Ahn DB, Park JH, et al*. Endoscopic repairment of septal perforation with using a unilateral nasal mucosal flap. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2008;1:154-7.
25. *Lee DH, Yoon TM, Lee JK, et al*. Clinical utility of the inferior turbinate flaps in the reconstruction of the nasal septum and skull base. *J Craniofac Surg* 2012;23:322-6.
26. *Lehman DA, Roy S*. Septal perforation caused by nasal magnetic foreign bodies. *Ear Nose Throat J*. 2005;84:266–267.
27. *Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goossens A*. Studies in patients with corticosteroid contact allergy: understanding crossreactivity among different steroids. *Arch Dermatol*. 1995;131: 31–37.
28. *Loke YK, Tan MH*. An unusual case of Wegener's granulomatosis. *Med J Malaysia*. 1998;53:107–109
29. *Mansour HA*. Repair of nasal septal perforation using inferior turbinate graft. *J Laryngol Otol* 2011;125:474-8.
30. *Mascarenhas R, Tellechea O, Oliveira H, Reis JP, Cordeiro M, Migueis J*. Nasal septum perforation as the presenting sign of lupus erythematosus. *Dermatol Online J*. 2005;11:12
31. *Meghachi AS, Jankowski R, Védrine PO, et al*. Endoscopic closure of septal perforations by mucosal rotation flaps. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2004;121:222-8.
32. *Mercurio GA Jr*. Anatomic considerations of nasal blood supply. *Ear Nose Throat J*. 1981;60:443–446.
33. *Miller FF*. Occurrence of nasal septal perforation with use of intranasal dexamethasone aerosol. *Ann Allergy*. 1975;34: 107–109.
34. *Mullace M, Gorini E, Sbrocca M, et al*. Management of nasal septal perforation using silicone nasal septal button. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006;26:216-8.
35. *Oberg D, Akerlund A, Johansson L, et al*. Prevalence of nasal septal perforation: the Skövde population-based study. *Rhinology* 2003;41(2):72–5
36. *Osma U, Cüreöđlu S, Akbulut N, et al*. The results of septal button insertion in the management of nasal septal perforation. *J Laryngol Otol* 1999;113:823-4.
37. *Presutti L, Alicandri Ciufelli M, et al*. Nasal septal perforations: our surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:369-72.
38. *Rejali SD, Simo R, Saeed AM, de Carpentier J*. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) presenting as a nasal septal perforation. *Rhinology*. 1999;37:93–95
39. *Schulz-Coulon HJ*. Experiences with the bridge flap technique for the repair of large nasal septal perforations. *Rhinology*. 1994;32:25–33.
40. *Stoksted P, Vase P*. Perforations of the nasal septum following operative procedures. *Rhinology*. 1978;16:123–138.
41. *Tastan E, Aydogan F, Aydin E, et al*. Inferior turbinate composite graft for repair of nasal septal perforation. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:237-42.
42. *Teschner M, Willenborg K, Lenarz T*. Preliminary results of the new individual made magnet-based nasal septal button. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:861-5.
43. *Watson D, Barkdull G*. Surgical management of the septal perforation. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42:483-93.

УДК 615.15

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.2-139

Выявление и исследование проблем взаимоотношений в системе «врач–провизор» в Республике Армения

Р.М. Анисян¹, А.С. Григорян², А.М. Бахтиярян²

¹*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра управления фармации
0025, Ереван, ул. Корюна, 2,*

²*Российско-Армянский университет,
Институт биомедицины и фармации
0051, Ереван, ул. Овсепя Эмина, 123*

Ключевые слова: врач, провизор, взаимоотношения, лекарства, фармацевтический работник, пациент

Введение

Основная цель фармацевтической отрасли – это обеспечение населения эффективными, безопасными и доступными препаратами для поддержания и улучшения здоровья. Следовательно, данную отрасль можно отнести к категории жизненно важных отраслей [1].

Потенциальную роль в улучшении здоровья пациентов играют врачи. Необходимо отметить, что во всем мире за последние годы отмечают также немаловажную роль фармацевтического работника [8]. Соответственно, потенциальную роль в улучшении здоровья и обеспечении безопасности пациентов играют врачи и провизоры на основе доверительного взаимоотношения и признания профессиональной компетентности в системе «врач – провизор».

Сотрудничество между врачом и провизором является обязательным для обеспечения высокого качества медицинской помощи, в том числе в отношении развития обучения и обмена информацией друг с другом и с пациентами, а также для поддержания открытого и постоянного диалога [6].

Согласно Всемирному Альянсу работников (WHPA) здравоохранения, врачи и провизоры играют решающую роль и имеют одинаковый приоритет в выявлении, расследовании и ликвидации поддельных лекарств [5].

Врачи и провизоры должны предоставлять своим пациентам качественные услуги и обеспечивать безопасное использование лекарств. Поэтому сотрудничество между представителями этих профессий является обязательным, в том числе в отношении развития обучения и обмена

информацией друг с другом и с пациентами, а также для поддержания открытого и постоянного диалога для обеспечения оптимального использования лекарств в интересах пациентов.

Однако существующие профессиональные и моральные проблемы, которые возникают при взаимодействии с врачом, не позволяют провизору полностью использовать свой практический опыт [2, 3]. Для обеспечения высоких стандартов качества услуг, для решения существующих проблем надлежащим образом и для снижения риска ошибок, врачам и провизорам необходимо тесно сотрудничать друг с другом. Грамотное взаимоотношение между врачом и провизором является актуальным, в частности в Армении, так как в РА существуют определенные проблемы в данной сфере.

Цель работы – исследование и выявление проблем во взаимодействии в системе «врач – провизор» в РА. Для достижения поставленной цели были выделены следующие задачи: исследовать проблемы в сотрудничестве провизоров с врачами; исследовать мнение врачей о специальности провизор-информатор, для предоставления надлежащей информации о лекарствах. На основе данной работы можно сформировать дальнейшие перспективы развития в концепции взаимоотношения между врачом, провизором и пациентом в РА.

Материал и методы

Для выявления проблем взаимодействия в системе «врач – провизор» в РА, был использован метод письменного анкетирования. Опрос проводился среди врачей (78) и провизоров из 169 аптек г. Еревана на добровольной основе в третьем квартале 2023 года. Опросники для врачей включали следующие вопросы: есть ли необходимость в сотрудничестве врача с провизором; информированы ли врачи о реестре зарегистрированных лекарств в РА; считают ли врачи, что специальность провизор-информатор может предоставить надлежащую информацию о лекарствах (препаратов, вышедших из регистрации, на какие препараты необходимо выписывать рецепт и т.д.). Основным вопросом для работников аптек был следующий: есть ли необходимость в сотрудничестве провизоров с врачами.

Математическую обработку данного исследования проводили с использованием современных компьютерных технологий и методов описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Как было изложено выше, в РА существуют определенные проблемы в сфере взаимодействия в системе «врач – провизор».

Участвующие в опросе 78 медицинских работников (врачи) г. Еревана на вопрос есть ли необходимость в сотрудничестве между врачом и провизором, дали положительный ответ, –44,87%, а почти 55% ответили, что иногда, при определенных случаях (рис. 1).

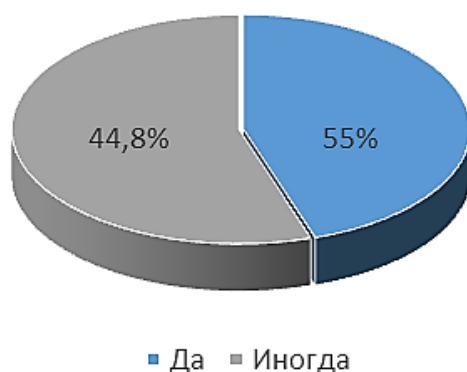


Рис. 1. Необходимость сотрудничества между врачом и провизором

На вопрос информированы ли врачи о реестре зарегистрированных лекарств в РА, почти 52,5% отметили графу – да, а 45,3% отметили, что не информированы о данном реестре (рис. 2).

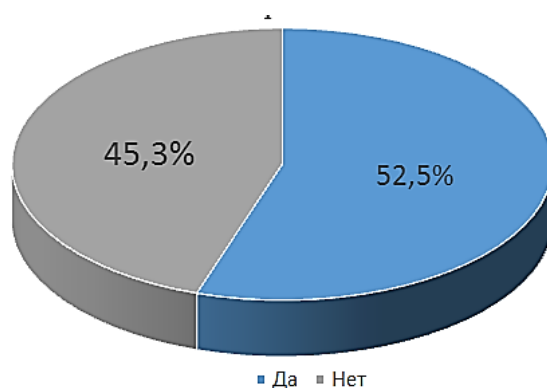


Рис. 2. Информированность врачей о реестре зарегистрированных лекарств в РА

71,7% среди опрошенных врачей однозначно считают, что специальность провизора-информатора может предоставить надлежащую информацию об ОТС и Rx лекарствах, а также о наименованиях тех препаратов, которые вышли из регистрации по определенным причинам, и наоборот. А 28,2% отметили, что нет необходимости в специальности провизора-информатора (рис. 3).

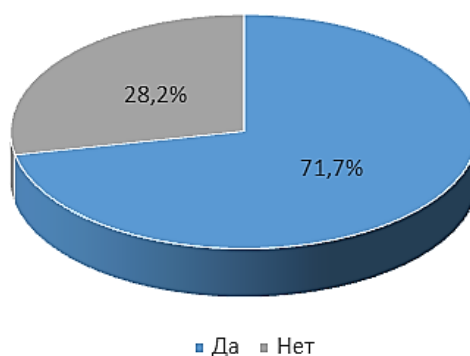


Рис. 3. Мнение врачей о специальности провизор-информатор

Работники аптек, участвующие в опросе, на вопрос есть ли необходимость в сотрудничестве с врачами – 74,7% дали положительный ответ, а 24,8% отметили графу иногда, при определенных случаях (рис. 4).

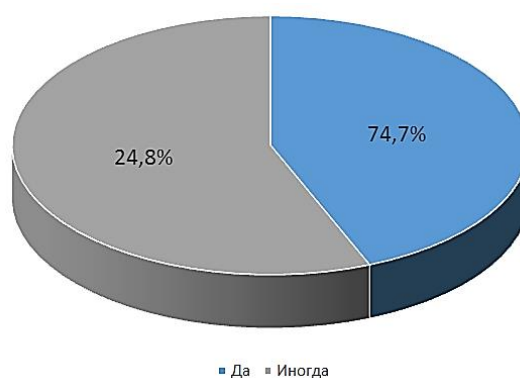


Рис. 4. Необходимость в сотрудничестве с врачами

Заключение

Врач отвечает за диагностику и назначение лекарств, а провизор – за выдачу лекарств. Следовательно, на врачей ложится огромная нагрузка. Поэтому провизоры являются очевидным выбором для того, чтобы попытаться разделить и уменьшить эту нагрузку. Таким образом, и врачи, и фармацевтические работники, благодаря качественному сотрудничеству, должны преодолеть ряд проблем. Эффективное сотрудничество между врачом и провизором основано на нескольких факторах: координация индивидуальных действий; сотрудничество в планировании и совместной работе; разделение целей и решение проблем [4].

Однако существует ряд проблем, в частности профессиональные и моральные, которые возникают при взаимодействии с врачом и не позволяют провизору полностью использовать свой практический опыт [3].

Таким образом, взаимодействие в системе врач – провизор имеет большое значение для достижения и сохранения успехов в медицине. Для обеспечения высокого качества медицинской помощи необходимо межпрофессиональное сотрудничество между врачами и провизорами. Профессиональное сотрудничество уже много лет хорошо известно во многих странах, так как оно является ключевым средством поддержки оптимизированного ухода за пациентами. Анализ проблем и подходов может привести к более качественному медицинскому обслуживанию [7].

В РА многие работники аптек и медицинские работники (врачи) считают, что есть необходимость в сотрудничестве. По мнению более 70% опрошенных врачей существует необходимость в специальности провизор-информатор, который может предоставить надлежащую информацию о лекарствах на основе реестра зарегистрированных лекарств в РА, так как многие врачи из-за нехватки времени не информированы о ежемесячно обновленных данных этого реестра. Результаты исследования показали, что врачи и провизоры согласны с тем, что существуют определенные препятствия для сотрудничества, например, нехватка времени и т.д.

Проведенные исследования подтвердили ряд проблем и, следовательно, есть необходимость налаживания межпрофессиональных связей между врачами и фармацевтическими работниками (провизор/фармацевт). Необходимо отметить, что почти 60% населения предпочитают обращаться к провизорам в аптеку за советом и консультацией, так как для посещения аптеки, нет необходимости предварительной записи, можно сэкономить деньги, избегая дорогостоящих посещений кабинетов врачей, а остальные 40% – к врачу [1].

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что только эффективное общение (передача-обмен информацией) между врачом и фармработником, а также совместное принятие решений и доверие между участниками этой системы, могут играть решающую роль в оказании надлежащей медицинской и фармацевтической помощи [4]. Необходимо также сформировать дальнейшие перспективы и пути для совершенствования развития в концепции взаимоотношения между врачом и провизором, а также введение определенных изменений в действующие законы для решения проблем в РА, в частности, рассмотреть новую позицию специальности провизора-информатора, который предоставит надлежащую информацию об ОТС и Rx препаратах, а также о наименованиях тех лекарств, которые вышли из регистрации по определенным причинам, и наоборот.

В целом, эффективное взаимодействие между врачом и провизором способствует оптимальному использованию лекарственных препаратов и улучшению результатов лечения. Это требует от каждого участника системы активных действий, открытой коммуникации и непрерывного обучения, взаимного уважения и доверия.

Поступила 01.03.24

Հայաստանի Հանրապետությունում «բժիշկ-դեղագետ» համակարգում փոխհարաբերությունների ուսումնասիրություն և խնդիրների բացահայտում

Ռ.Մ. Հանիսյան, Ա.Ս. Գրիգորյան, Ա.Մ. Բախտիարյան

Բժշկի և դեղագետի միջև հարաբերությունները պահանջում են հարգանք, վստահություն և մասնագիտական իրավասության փոխադարձ ճանաչում՝ հիվանդներին հակասական տեղեկատվություն տրամադրելուց խուսափելու համար: Հայաստանի Հանրապետությունում «բժիշկ-դեղագետ» համակարգում փոխհարաբերությունների որոշակի խնդիրներ կան: Գործնականում չկա կառուցվածքային փոխազդեցություն, բժշկությունն ու դեղագործությունը մեծ մասամբ զարգանում են միմյանցից առանձին: Ուսումնասիրության նպատակը, որն իրականացվել է 2023 թվականի երրորդ եռամսյակում գրավոր հարցաշարի միջոցով, Հայաստանի Հանրապետությունում բժշկի և դեղագետի փոխազդեցության հետ կապված խնդիրների բացահայտումն էր: Հարցմանը մասնակցել են Երևան քաղաքի բժիշկներ և դեղագետներ:

Արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ բժիշկներն ու դեղագետները համակարծիք են, որ համագործակցության համար կան որոշակի խոչընդոտներ, օրինակ՝ բժշկի և դեղագետի միջև արդյունավետ հաղորդակցության բացակայությունը:

Հետևաբար՝ անհրաժեշտ է ձևակերպել բժշկի և դեղագետի միջև հարաբերությունների հայեցակարգի զարգացման հետագա հեռանկարներն ու ուղիները, ինչպես նաև ՀՀ-ում խնդիրների լուծման համար գործող օրենքներում որոշակի փոփոխություններ մտցնել, մասնավորապես դիտարկել նոր պաշտոն դեղագետ-տեղեկատուի մասնագիտության համար, ով կտրամադրի համապատասխան տեղեկատվություն Դ և ԱԴ դեղերի մասին:

Identification and Study of Relationship Problems in the “Physician-Pharmacist” System in the Republic of Armenia

R. M. Hanisyan, A. S. Grigoryan, A.M. Bakhtiaryan

The relationship between physician and pharmacist requires respect, trust and mutual recognition of professional competence to avoid providing patients with conflicting information. In the Republic of Armenia, there are certain problems in the

relationship in the “physician-pharmacist” system. There is virtually no structural interaction; medicine and pharmaceuticals for the most part develop separately from each other. The purpose of the study, which was conducted in the third quarter of 2023 using a written questionnaire, was to identify problems in the interaction between physician and pharmacist in the Republic of Armenia. The survey involved pharmacists and physicians in Yerevan. Analysis of the results showed that physicians and pharmacists agree that there are certain obstacles to cooperation, for example, the lack of effective communication between the physician and the pharmacist. Therefore, it is necessary to formulate further prospects and ways to improve development in the concept of the relationship between a physician and a pharmacist, as well as introduce certain changes to existing laws to solve problems in the Republic of Armenia, in particular, consider a new position for the specialty of a pharmacist-informant who will provide appropriate information about OTC and Rx medicines.

Литература

1. Алова Н.Н. Оценка удовлетворенности трудом и мотивации аптечных работников. Новая аптека, 2003, 3, с.25-30.
2. Кострюкова И.Н. Профессионально значимые качества работника первого стола. Экономический вестник фармации, 2005, 6, с. 19-21.
3. Крупнова И.В. Методическое обоснование оптимизации требований к фармацевтическому персоналу аптечных организаций. Автореф. дис... канд. фарм. Наук. Пермь, 2009.
4. America’s PHARMACIST//March 2016. Building pharmacist-physician partnerships requires common values and trust by Chris Linville photos by Mike DE Filippo
5. Statement on the relationship between physicians and pharmacists in medicinal therapy adopted by the 51st World Medical Assembly, Tel Aviv, Israel, October, 1999, - revised by the 61st WMA General Assembly, Vancouver, Canada, October 2010
6. The Kaiser Family Foundation, statehealthfacts.org. Data Source: United States Prescription Drugs, Retail Prescription Drugs Filled at Pharmacies (Annual per capita by age) 2009, SDI Health, L.L.C.: Special Data Request
7. Waszyk-Nowaczyk M. W. Guzenda, K. Kamasa, K. Pawlak, N. Baltrusiewicz, K. Artyszuk, A. Białoszewski, P. Merks. Cooperation Between Pharmacists and Physicians //J. MultidiscipHealthc. – Whether It Was Before and is It Still Ongoing During the Pandemic? 2021; 14: 2101–2110.Published online 2021 Aug 7. Doi: 10.2147/JMDH.S318480
8. Wiedenmayer K. et al. Developing Pharmacy Practice. A Focus on Patient CareHandbook, Geneva: World Health Organization and International Pharmaceutical Federation, 2006. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js14094e/> (accessed 18 May 2011).

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

<i>Մ. Ա. Շուքուրյան, Խ Մ. Դիար, Լ. Ա. Շուքուրյան, Մ. Վ. Լևին, Ա. Կ. Շուքուրյան</i> Արհեստական բանականություն և լսողության խանգարումներ	3
<i>Ռ. Ա. Աբրահամյան, Գ. Կ. Ղարդյան, Լ. Ռ. Աբրահամյան, Ս. Հ. Աբրահամյան, Կ. Ս. Ջուլիակյան</i> Կանանց միզասեռական տրիխոմոնիազի առանձնահատկությունները	19
<i>Դ. Մ. Համբարձումյան, Գ. Գ. Օկոն, Ա. Պ. Պողոսյան</i> Վիտամին D և հղիություն. խնդրի ներկայիս իրավիճակը	34
<i>Հ. Ս. Հարությունյան</i> Պարզևատրման մեջ ներգրավված ադիպոկինների ծայրամասային և կենտրոնական ազդեցությունները	45
<i>Կ. Ս. Ֆերեշետյան</i> Աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների վաղադրությունները մակաձված մոդել	56

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Հ. Յ. Ասլանյան, Ա. Ա. Բազարյան, Ի. Պարվանտա, Է. Ա. Սարգսյան, Ա. Գ. Թորոսյան</i> Յոդացված աղով տնային տնտեսությունների ծածկույթի և աղում յոդի պարունակության գնահատումը	68
<i>Ա. Հ. Մանուկյան, Ռ. Ռ. Դանիելյան, Կ. Մ. Գևորգյան, Գ. Ֆ. Սահակյան, Ա. Վ. Վանյան, Դ. Մ. Անդրեասյան, Գ. Գ. Մելիք-Անդրեասյան</i> Մարդու էլիմնակոկոզը Հայաստանում. հին և մոռացված խնդիր	80
<i>Ն. Յու. Ադամյան</i> Օրգանիզմի վրա տարբեր հակահիպոթսիկ դեղաբույսերի ազդեցության համեմատական վերլուծությունը	89

Կլինիկական բժշկություն

<i>Ռ. Ա. Աբրահամյան, Գ. Կ. Ղարդյան, Լ. Ռ. Աբրահամյան, Տ. Գ. Ավագյան, Ա. Ա. Շարբատյան, Ս. Հ. Աբրահամյան, Վ. Ֆ. Գրիգորյան</i> Հղիության ելքերը COVID-19 վարակակիրների շրջանում	97
<i>Ա. Ս. Սողոմյան</i> Հակաֆոսֆոլիլիդային համախտանիշ և նրա կապը ռեպրոդուկտիվ կոռուսիոնների և պլացենտա - զուգորդված բարդությունների հետ	103
<i>Ս. Ս. Շահբազյան^{1,2}, Ժ. Է. Բադալովա²</i> Ստամոքսի երկայնակի մասնահատման ազդեցությունը 3-րդ աստիճանի ճարպակալմամբ հիվանդների կոմորբիդության ցուցանիշների վրա: Համեմատական վերլուծություն	114
<i>Յ. Օ. Ղուկասյան, Ա. Ս. Կոչտոյան, Հ. Լ. Վալդյան, Լ. Ա. Պետրոսյան, Հ. Ա. Զարգարյան, Ն. Ռ. Նահապետյան</i> Քթի միջնապատի թափածակումների փակում էնդոսկոպիկ եղանակով ..	130
<i>Ռ. Մ. Հանիսյան, Ա. Ս. Գրիգորյան, Ա. Ս. Բախտիարյան</i> Հայաստանի Հանրապետությունում «բժիշկ-դեղագետ» համակարգում փոխհարաբերությունների ուսումնասիրություն և խնդիրների բացահայտում	139

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>М.А.Шукурян, Х.М.Диаб, Л.А.Шукурян, С.В.Левин, А.К.Шукурян</i> Искусственный интеллект и нарушения слуха	3
<i>Р. А. Абрамян, Г. К. Гардян, Л. Р. Абрамян, С. О. Абрамян, К. С. Джулакан</i> Особенности мочеполювого трихомониаза у женщин	19
<i>Д.М. Амбарцумян, Г.Г. Окоев, А.П. Погосян</i> Витамин D и беременность: современное состояние вопроса	34
<i>А.С. Арутюнян</i> Периферические и центральные эффекты адипокинов, ассоциированных с вознаграждением	45
<i>К. С. Ферешетян</i> Вальпроат-индуцированная модель расстройств аутистического спектра	56

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Г. Ц.Асланян, А.А.Базарчян, И. Парванта, Э.А.Саргсян, А.Г.Торосян</i> Оценка охвата домохозяйств йодированной солью и измерение содержания йода в соли	68
<i>А. Г. Манукян, Р.Р. Даниелян, К.М. Геворкян, Г.Ф. Саакян, А.В. Ваян, Д.М. Андреасян, Г.Г. Мелик-Андреасян</i> Эхинококкоз человека в Армении: старая и забытая проблема	80
<i>Н. Ю. Адамян</i> Сравнительный анализ действия разных антигипоксических лекарственных трав на организм	89

Клиническая медицина

<i>Р.А. Абрамян, Г.К. Гардян, Л.Р. Абрамян, Т.Г. Авакян, А.А. Шарбатян, С.О. Абрамян, В.Ф. Григорян</i> Исходы беременности среди носителей COVID-19	97
<i>А.С. Согоян</i> Антифосфолипидный синдром и его связь с репродуктивными потерями и плацента-ассоциированными осложнениями	103
<i>С.С.Шахбазян, Ж.Э.Бадалова</i> Воздействие продольной резекции желудка на показатели коморбидности у пациентов с III степенью ожирения. Сравнительный анализ	114
<i>Ю.О. Гукасян, А.С. Коштоян, Г.Л. Валоян, Л.А. Петросян, Э.А. Заргарян, Н.Р. Нагапетян</i> Закрытие перфорации носовой перегородки эндоскопическим методом	130
<i>Р.М. Анисян, А.С. Григорян, А.М. Бахтиярян</i> Выявление и исследование проблем взаимоотношений в системе «врач—провизор» в Республике Армения	139

CONTENTS

	Reviews
<i>M. A. Shukuryan¹, H. M. A. Diab², L. A. Shukuryan⁴, S.V. Levin³, A. K. Shukuryan¹</i> Artificial Intelligence and Hearing Disorders	3
<i>R. A. Abrahamyan, G. K. Ghardyan, L.R. Abrahamyan, S. H. Abrahamyan, K. S. Julhakyan</i> Features of female urogenital trichomoniasis	19
<i>D.M. Ambartsumyan, G.G. Okoev, A.P. Poghosyan</i> Vitamin D and Pregnancy: Present State of the Problem	34
<i>H. S. Harutyunyan</i> The Peripheral and Central Effects of Reward-Associated Adipokines	45
<i>K.S. Fereshetyan</i> Valproic acid induced model of autism spectrum disorders	56
Experimental and Preventive Medicine	
<i>H. Ts. Aslanyan, A. A. Bazarchyan, I. Parvanta, E. A. Sargsyan, A. G. Torosya¹</i> Assessment of Household Coverage of Iodized Salt and Measurement of Salt Iodine Content	68
<i>A.H. Manukyan, R. R. Danielyan, K. M. Gevorgyan, G. F. Sahakyan, A. V. Vanyan, D. M. Andreasyan, G. G. Melik-Andreasyan</i> Human Echinococcosis in Armenia: an Old and Neglected Challenge.....	80
<i>N. Yu. Adamyanyan</i> Comparative Analysis of the Effects of Different Antihypoxic Herbs on the Organism	89
Clinical Medicine	
<i>R.A. Abrahamyan, G.K. Ghardyan, L.R. Abrahamyan, T.G. Avagyan, A.A. Sharbatyan, S.H. Abrahamyan, V.F. Grigoryan</i> Pregnancy Outcomes Among Carriers of COVID-19	97
<i>A. S. Soghoyan</i> Antiphospholipid Syndrome and Its Association with Reproductive Losses and Placenta-Mediated Complications: A Comprehensive Study	103
<i>S.S. Shahbazyan, Zh. E. Badalova</i> The Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Comorbidity Indicators in Patients with 3 rd degree of Morbid Obesity. Comparative Analysis	114
<i>Y.O. Ghukasyan, A.S. Koshtoyan, H.L. Valoyan, L.A. Petrosyan, H.A. Zargaryan, N.R. Nahapetyan</i> Endoscopic Repair of Nasal Septal Perforation	130
<i>R. M. Hanisyan, A. S. Grigoryan, A.M. Bakhtiarayan</i> Identification and Study of Relationship Problems in the "Physician -Pharmacist" System in the Republic of Armenia	139

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. At 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
Сдано в производство. 2024г.
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