ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ

UDC: 579:616-009.2:616.34-008.87+616-092.19

TRANSLOCATION OF MICROORGANISMS OF INTESTINAL BIOTOPE OF RATS UNDER THE CONDITIONS OF MOTOR ACTIVITY LIMITATION OF DIFFERENT DURATION

Poghosyan G.M., Gevorgyan Z.H., Abgaryan K.H., Hovhannisyan M.S., Manukyan K.Gh.,Muradyan D.M., Elbakyan A.V., Ghalachyan Zh.E., Sargsyan L.H., Shekoyan V.A.*
YSMU, Department of Medical Microbiology

Received: 03.05.2021, reviewed: 07.06.2021, accepted: 27.10.2021

Keywords: *stress, hypokinesia, intestinal microflora, translocation of bacteria.*

Normal microbiocenosis of intestinal biotope of the body is a sophisticated phylogenetically established dynamic complex that performs vital functions, the constancy and balance of which significantly affects the homeostasis of the body and its functional state [2, 13, 16, 17, 24].

The impact on the body of different factors of exogenous and endogenous origin, among which an important role belongs to the stressors of various nature and duration (limitation of motor activity, Crush-syndrome, immobilization and social stress), is expressed by a change in the quantitative and qualitative composition of dominant and associative microbes of the luminal (fecal) and parietal (mucosal) microflora of the intestinal tract [1, 10, 18, 19, 21, 22].

Such violations in the composition of the normal intestinal microflora contribute to the formation and development of the process of translocation of intestinal microbes and their toxins into the internal environment of the body due to disruption of the functioning of the epithelial and immune intestinal barrier and increasing its permeability.

In experiments on mice, it was established [10] that the limitation of motor activity lasting 6 hours contributes to the translocation of *E. coli* from the large intestine into the parenchymal organs (liver, spleenand lungs), mesenteric lymph nodes and blood. At the same time, it was shown that the infection of the organs was maximal immediately after the immobilization, and after 24 hours the number of *E.coli* in organs reduced 3-50 times. This is indicative of the elimination of the macroorganism that, according to the authors, could be due to removing bacteria with bile and urine, as well as due to the elimination of the effectors of antibacterial protection.

Short-term restriction of motor activity of rats lasting from 30 minutes to 4 hours in combination with elements of physical stress (immersion in water at 20°C, keeping animals at 8°C) causes an increase in the permeability of the intestinal wall for both the micromolecules (bacterial chemotactic peptides) and the macromolecules, and contributes to their penetration into the mucous membrane and the development of inflammatory process in the intestinal wall [12].

Under conditions of 7-day immobilization stress lasting one hour daily, in combination with occlusion of the middle cerebral artery, translocation of aerobic and anaerobic gram positive (*Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Peptostreptococcus spp., Propionobacterium acnes*) and anaerobic gram negative (*Bacteroidesfragilis*) bacteria is observed in the lymph nodes, spleen and lungs of rats. The isolated effect of these factors under similar experimental conditions does not cause translocation of bacteria [3].

The exposure of social disruption stress (SDR) on mice (a social stressor, which involves repeated social defeat in subordinate mice for six consecutive nights, 2 hours per day) causes translocation of intestinal commensal *Lactobacillus spp.*to the spleen [15].

In conditions of short-term (1 hour) Crush syndrome, after decompression of 1, 24 hours, 7, and 14 days, an increase in the dissemination of the lungs, liver, pancreas, and mesenteric lymph nodes by *E. coli* is observed in the early stages of decompression (1 and 24 hours), whereas in subsequent periods of observation only single colonies were found in biopsy specimens [19].

In the mechanisms of disturbance origination in population profile of intestinal microbiocenosis in the conditions of stress (including hypokinetic), one of the leading roles has changes in the functioning of the immune sys-

*** ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

G.M. Poghosyan
YSMU, Department of Medical Microbiology
***Address:** 2 Koryun Street, 0025, Yerevan, Armenia*
***E-mail:** gayanep5@yandex.ru*
***Tel.:** (+374) 93 63 39 10*

tem, which has a negative effect on the factors of innate (phagocytosis, activity of complement and lysozyme), humoral and local immunity (sIgA), on the functional activity of macrophages, T-lymphocytes and the level of IL-1,2,6,10, TNF- , IF- [4, 9, 14, 20, 23], which play an extremely important role in ensuring antimicrobial resistance, stability and permeability of the intestinal barrier.

The results of experiments in this aspect differ in the ambiguity and inconsistency of the data obtained, which depend on the type of used animals and various experimental models of stress applied, its depth and duration. During studying the effect of hypokinetic stress on the translocation of representatives of intestinal microbiocenosis experimental models were used, the duration of which varied from 30 minutes to 6 hours, while there is practically no data on the study of the longer effects of limiting motor activity, despite the fact, that hypokinesia may be experienced by disabled people, by the scientists in a pressure chamber during various studies, by submariners and other groups of people, which served as the basis for the implementation of this work.

The aim of this research is to study the translocation of representatives of the normal microflora of the intestinal biotope of rats into parenchymal organs, mesenteric lymph nodes and blood under conditions of 22-hour hypokinesia.

Material and Methods

Experiments were carried out on 75 non-linear white male rats weighing 150-170g. Animals were subdivided into 5 groups (15 rats in each group): control (intact) and experimental animals exposed to 3-, 7-, 14- and 30-day hypokinesia, which were kept on a normal diet under the usual conditions of vivarium.

The experimental model of hypokinesia was obtained by placing the animals into the special ventilated Plexiglas individual cages limiting their mobility in all directions without interfering with respiratory movements and availability of food and water. The animals were kept under the limitation of motor activity for 22 hours a day and were transferred to usual cages only for 2 hours.

The experiments were carried out in accordance with the criteria of evidence-based medicine and in compliance with the ethical standards that received a positive conclusion of the Committee on Bioethics of the YSMU after M. Heratsi.

For the study, biopsy specimens from the pancreas, liver, spleen, lungs, mesenteric lymph nodes and blood were taken under Nembutal anesthesia (40mg/kg, i.p.).

The study of the quantitative and qualitative composition of microflora was carried out by the bacteriological method [8], and identification was carried out based on the tinctorial, cultural and biochemical properties and using the API 50 Test System (bioMerieux, France).

The investigating material was weighed under the aseptic conditions and placed into the sterile physiological solution at the ratio of 1 mg of tissue to 100 l solution for up to 2 hours. Then, biopsy dilutions were prepared to a concentration of 10^{-2}-10^{-6}, and 0.1 ml of each dilution was transferred to the surface of the corresponding medium: Endo agar, SS agar (Himedia, India), MRS agar (Biomark, India), MSA, Schaedler agar (Biolab, Hungary), Saburo, TSI agar, Bismuth-sulfite agar (SRI, Obolensk, Russia). The media were incubated at 37°C under aerobic and anaerobic conditions.

The most common microbes of human intestine have been isolated: *Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp., E.coli, Enterococcus spp., Clostridium spp., Proteus spp., Staphylococcus spp. and Candida spp*.

The frequency of detection of microorganisms in % and average concentration of them expressed in lgCFU/g was determined. The concentration of microbes in less than 10^2CFU/g was not taken into account.

Distribution of variables was tested for normality using the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests. For the intergroup comparison of outcomes, the Non-Parametric Mann–Whitney U test was used. All analyses were performed using the SPSS statistical software, version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The level of statistical significance for all tests was $P \leq 0.05$.

Results and Discussion

The experiments have shown that hypokinetic stress promotes translocation of some representatives of the intestinal microbiota into the internal environment of the body and its effect is ambiguous and depends mainly on the duration of the stress exposure.

It has been shown, that none of the studied microorganisms were detected in the lungs, liver, pancreas, spleen, mesenteric lymph nodes and blood of the rats exposed to a 3-day hypokinesia for 22 hours a day like in the animals control group.

At the same time, thementioned literature data show that a single stressor effect (immobilization for 6 hours or compression of the inner surface of mice hip for an hour) immediately after the influence and within an hour after it is accompanied by a notable increase in the number of *E.coli* in all the above-mentioned biopsy specimens. In

Table 1. *Frequency of detection (%) and concentration (in lgCFU/g (Mean±SE)) of E. coli in biotopes of organs during hypokinetic stress*

Group of animals / Organs	Control n=15	3 days n=15	7 days n=15	14 days n=15	30 days n=15
Mesenteric lymph nodes	0	0	1.6±0.38[ab] 60%	1.07±0.32[ab] 33.3%	0[cd]
Liver	0	0	1.33±0.41[ab] 46.7%	0.87±0.29[ab] 40%	0[cd]
Spleen	0	0	1.6±0.42[ab] 53.3%	1.07±0.32[ab] 33.3%	0[cd]
Pancreas	0	0	1.33±0.41[db] 46.7%	1.2±0.31[ab] 46.6%	0[cd]
Lung	0	0	1.8±0.37[ab] 66.7%	0.6±0.27[abc] 26.6%	0[cd]

Note:
*a Significant difference between control group and 7, 14 days of hypokinesia**
*b Significant difference between 3 and 7, 14 days of hypokinesia**
*c Significant difference between 7 and 14, 30 days of hypokinesia**
*d Significant difference between 14 and 30 days of hypokinesia**
**=P<0.05*

Table 2. *Frequency of detection (%) and concentration (in lgCFU/g (Mean±SE)) of Staphylococcus spp. in biotopes of organs during hypokinetic stress*

Group of animals / Organs	Control n=15	3 days n=15	7 days n=15	14 days n=15	30 days n=15
Mesenteric lymph nodes	0	0	0.47±0.26 20%	0.80±0.31[abc] 33.3%	0[d]
Liver	0	0	0.73±0.33[ab] 26.6%	0.93±0.32[ab] 40%	0[cd]
Spleen	0	0	0.47±0.26 20%	0.80±0.31[ab] 33.3%	0[d]
Pancreas	0	0	0	1.27±0.40[abc] 46.6%	0[d]
Lung	0	0	1.00±0.41[ab] 33.3%	1.00±0.34[ab] 40%	0[cd]

Note:
*a Significant difference between control group and 7, 14 days of hypokinesia**
*b Significant difference between 3 and 7, 14 days of hypokinesia**
*c Significant difference between 7 and 14, 30 days of hypokinesia**
*d Significant difference between 14 and 30 days of hypokinesia**
**=P<0.05*

more prolonged periods after stress exposure (24 hours, 7 and 14 days), the frequency of *E.coli* detection in the studied biopsy specimens was manifested either as single colonies, or was completely absent.

A completely different picture was observed in our experiments with an increase in the duration of restriction of the motor activity of animals for consecutive 7 and 14 days, under the conditions of which the translocation of *E. coli* and *Staphylococcus spp.* occurs from the intestinal biotope into the internal environment of the macro-organism, but the remaining micro-organisms in the studied material were not found, as well as in the control group of rats (Table 1, 2).

As it is shown in Table 1, immediately after completion of a 7-day hypokinesia, there is a marked increase in the detection rate of *E. coli* in the studied parenchymal organs and mesenteric lymph nodes, as compared with the control and groups of animals that are under conditions of limitation of motor activity for the consecutive three and 30 days.

The most pronounced changes were observed in the lungs, spleen, and lymph nodes, in which the frequency

of detection of *E. coli* varies in the range of 53.3–66.7%, while in the liver and pancreas it was 46.7%. A significant increase in the average concentrations of *Escherichia* was observed in all studied biopsy specimens in comparison with other groups of animals, with the most pronounced increase of it in the lungs, and it varied within 1.33 - 1.8 lgCFU/g of tissue.

An increase in the duration of hypokinesia up to 14 days caused a significant decrease in the detection rate of *E. coli* in the studied biopsies of animals compared with the previous experimental group, it was most pronounced in the lungs (by 40.1%), mesenteric lymph nodes (by 26.7%) and in the spleen (by 20%), remaining almost unchanged in the liver and pancreas.

At the same time, a significant decrease in the average concentration of the microbe (3 times) is detected only in the lungs compared with the group with a restricted motor activity for 7 days.

Under the conditions of 7- and 14-day hypokinesia, migration of *Staphylococcus spp*. was also detected. It was less pronounced as compared with the *E. coli* translocation (Table 2).

Immediately after completion of the 7-day hypokinesia, *Stphylococcus spp.* was excreted from the lungs of 33.3% of rats, without being found in the pancreas, and in the remaining biopsy specimens the detection rate was quite low. Significantly high average concentration of the microbe was detected in the lungs and to a certain extent in the liver (0.73 lgCFU/g of tissue) with a complete absence in the pancreas.

A completely different picture was observed with the prolongation of the hypokinesia duration to 14 days, when a significant increase in the frequency of detection of bacteria excreted in all studied bioptates was revealed, as compared with the control animals and those exposed to the 3-day hypokinesia, which was most pronounced in the pancreas (46.6%). Detection rate of *Staphylococcus spp.*, compared with the previous experimental group, had a tendency to increase by 13% in parenchymal organs and mesenteric lymph nodes.

Under these experimental conditions, the highest reliable concentration of bacteria was observed in the pancreas, remaining high in the lungs and liver, compared with other groups of animals.

With an increase of the duration of hypokinesia up to 30 days in all experimental groups of animals, the microorganisms were not found in the studied biopsy specimens of parenchymal organs and mesenteric lymph nodes. It should also be noted that transient bacteremia was not detected in either the control rats or the experimental animals that were under the conditions of limitation of their motor activity for 3-30 days. Although, according to the published data, *E. coli* was isolated from the blood of animals immediately after stressor exposure and within 24 hours [10]. It is also considered that the migration of bacteria from the intestine occurs mainly in the mesenteric lymph nodes; therefore, blood cultures are often negative.

It has now been established that bacterial translocation through the intestinal wall epithelium into the internal environment of the body occurs due to an increase in the permeability of the intestinal barrier, which can be developed under various pathological processes and stress conditions and may be accompanied by pronounced dysbiotic changes in the composition of the intestinal microbiocenosis, which plays an important role in ensuring colonization resistance of the organism [1, 3, 5, 11, 12, 18].

It is believed that a decrease in the effectiveness of the intestinal barrier arising from dysfunction or defects of epithelial cells, tight intercellular compounds and other morpho-functional components of the barrier leads to the penetration of microbes into mesenteric lymph nodes and blood stream.

At the same time, bacteria and their products (endotoxins, lipoteichoic acids and peptidoglycan of gram-positive bacteria) enter mainly the liverfrom the intestinal lumen through the portal vein system [17].

In the lymphogenous pathway of translocation from the intestine, bacteria, bypassing the liver through the thoracic duct and subclavian vein, enter the lungs first, in which pathological processes develop [6, 7].

Summarizing the data of this study, which indicate the activation of translocation of intestinal microbiota representatives into the internal environment of the body under the conditions of prolonged hypokinesia, we can conclude that, perhaps, bacterial migration is one of the leading pathogenic mechanisms for the appearance and development of diseases with extra-intestinal localization, especially in groups of people under the influence of prolonged restriction of motor activity.

Conclusion

Thus, the results of the study indicate that hypokinesia lasting 22 hours daily for consecutive 7 and 14 days promotes translocation of *E. coli* and *Staphylococcus spp.* from the intestinal biotope to parenchymal organs and mesenteric lymph nodes, which may be accompanied by the appearance and development of pathological pro-

cesses in them. There is the need for further study of the problem in order to develop the methods to correct the negative effects of a hypokinetic stress.

REFERENCES

1. Bailey M.T. Influence of stressor-induced nervous system activation on the intestinal microbiota and the importance for immunomodulation. Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology.,2014;(817):255-276. doi:10.1007/978-1-4939-0897-4_1
2. Bukharin O.V., ChainikovaI.N., IvanovaE.V. et al., Immunoregulatory profile of microsymbionts of the intestinal human biotope [Published in Russian]. Zh. Mikrobiol. 2018;(4):42-51
3. Casso J.R., Leza J.C., Menchen L. The Effects of Stress on the Gastrointestinal Tract: Lessons from Animal Models. Curr. Mol. Med., 2008;8(4)299-312
4. Churin A.A., Masnaya N.V., Borsuk O.S. et al. Reactions of the immune system of different lines of inbred mice to immobilization stress [Published in Russian]. Bulletin of experimental biology and medicine. 2003;136(9):304-308
5. Da Silva S., Robbe-Masselot C., Ait-Belgnaoui A. et al. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2014;307(4):G420-429. doi:10.1152/ajpgi.00290.2013
6. Deitch E.A. Gut lymph and lymphatics: a source of factors leading to organ injury and dysfunction. Ann. N Y Acad. Sci., 2010;1207 Suppl1:E103-111doi:101111/j.1749-6632.2010.05713x
7. Deitch E.A. Gut-organ sepsis: evolution of a concept. Surgeon, 2012;10(6):350-356.doi:10.1016/j.surge.2012.03.003
8. Efimov B.A., Kafarskaya L.I., Korshunov V.M. Nowaday methods for the evaluation of qualitative and quantitative changes in the characteristics of intestinal and vaginal microflora [Published in Russian]. Zh. Mikrobiol., 2002;(4):72-78
9. Ferrier L., Mazelin L., Cenac N. et al. Stress induced disruption of colonic epithelial barrier: role of interferon-gamma and myosin light chain kinase in mice. Gastroenterology, 2003;125(3):795-804
10. Gritsenko V.A., Brudastov Y.A., Zhurlov O.S. et al. Properties of Escherichia coli Isolated From Mice in Bacterial Translocation After Immobilization Stress [Published in Russian], Zh. Microbiol., 2000;(1):37-41
11. Jager S., Stange E.F., Wehkamp J. Inflammatory bowel disease: an impaired barrier disease. Langenbecks Arch. Surg., 2013;398(1):1-12.doi:10.1007/s00423-012-1030-9
12. Johan D.S., Mary H.P. Stress and the Gastrointestinal Tract. Stress and intestinal barrier function. Am. J. Physiol. Gastrointest., Liver Physiol., 2001;280(1):G7-G13
13. Kamada N, Seo SU, Chen Gy et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2013;13(5):321-35. doi: 10.1038/nri3430
14. Kim H.R., Moon S., Lee H.K. et al. Immune dysregulation in chronic stress: a quantitative and functional assessment of regulatory T cells. Neuroimmunomodulation, 2012;19(3):187-94.doi:10.1159/000331586
15. Lafuse W.P., Gearinger R., Fisher S. et al. Exposure to a Social Stressor Induces Translocation of Commensal Lactobacilli to the Spleen and Priming of the Innate Immune System.J.Immunol., 2017;198(6):2383-2393. doi:10.4049/jimmunol.1601269
16. Pagliary D., Gambassi G., Piccirillo C.A. et al. The intricate link among gut immunological niche. Microbiota and Xenobiotics in intestinal pathology. Mediators of Inflammation.2017;(2):1-12. doi:10.1155/2017/8390595
17. Podoprigora G.I., Kafarskaya L.I., Bainov N.A. et al. Bacterial Translocation from Intestine: Microbiological, Immunological and Pathophysiological Aspects. [Published in Russian]. VestnikRossiskoiAkademiiMedisinskikhNauk-Annals of the Russian Academy of Medical.2015;70(6):640-650. Doi:10.15690/vramn564
18. Sacuma K., Funabashi H., Matsuoka H. et al.Potential use of *Lactobacillus* cell density in feces as a non-invasive bio-indicator for evaluating environmental stress during mouse breeding.Biocontrol Sci., 2013;18(2):101-104. DOI:10.4265/bio.18.101
19. Sahakyan K.T. Bacterial translocation process in conditions of experimentally induced crush-syndrome [Published in Russian] J. Medical Science of Armenia (Yerevan), 2004;(4):27-30
20. Shekoyan V.A., Poghosyan G.M., Abgaryan K.H. et al. Comparative characteristics of quantitative changes in contents of IL-2 in organs of immunogenesis and blood serum in conditions of hypokinetic stress of different duration. The New Armenian Medical Journal, 2015;9(2):28
21. Shekoyan V.A., Gevorgyan Z.H., Zalinyan S.Yu.et al..Influence of various duration of hypokinetic stress on intestinal microflora of rats. Medicine, Science and Education, 2019;28:2-7
22. Shekoyan V.A., Gevorgyan Z.H., Zalinyan S.Yu.et al. The state of mucosal microflora of intestinal biotope of rats under the conditions of motor activity limitation of different duration[Published in Armenian]. Medicine, Science and Education, 2020;30:6-12
23. Uchakin P.N., Stowe R., Paddon-Jones D. et al. Cytokine secretion and latent herpes virus reactivation with 28 day of horizontal hypokinesia. Aviat Space Environ. Med., 2007;78(6):608-612
24. Zilfyan A.V. System of Intracorporal Resident Associations of Microorganisms. Monograph. Lap Lembert Academic Publishing, Germany, 2016;1-81

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԱՂԻՔԱՅԻՆ ԲԻՈՏՈՊԻ ԲԱԿՏԵՐԻԱՆԵՐԻ ՏՐԱՆՍԼՈԿԱՑԻԱՆ ՇԱՐԺՈՂԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՍԱՀՄԱՆԱՓԱԿՄԱՆ ՏԱՐԲԵՐ ՏԵՎՈՂՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Պողոսյան Գ.Մ., Գևորգյան Զ.Հ., Աբգարյան Ք.Հ., Հովհաննիսյան Մ.Ս., Մանուկյան Կ.Ղ., Մուրադյան Դ.Մ., Էլբակյան Ա.Վ., Ղալաչյան Ժ.Է., Սարգսյան Լ.Հ., Շեկոյան Վ.Ա.*
ԵՊԲՀ, բժշկական մանրէաբանության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ *սթրես, սակավաշարժություն, աղիքային միկրոֆլորա, բակտերիաների տրանսլոկացիա:*

Սթրեսը, այդ թվում հիպոկինետիկ, խանգարումներ է առաջացնում հոմեոստազի հաստատունության պահպանման գործում կարևոր նշանակություն ունեցող աղիքների նորմալ միկրոֆլորայի դոմինանտ և ասոցիատիվ մանրէների կազնում, որը կարող է նպաստել դրանց տրանսլոկացիային պարենքիմատոզ օրգաններ՝ դրսևորվելով տարբեր ախտաբանական պրոցեսներով:

Սույն հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել աղիքային մանրէների տրանսլոկացիան օրգանիզմի ներքին միջավայր սակավաշարժության պայմաններում:

Հետազոտություններն իրականացվել են 75 սպիտականցեղ 150-170գ քաշով արուառնետների վրա, որոնք բաժանվել են 5 խմբի (յուրաքանչյուր խմբում 15 առնետ)՝ ինտակտ (ստուգիչ) և 3, 7, 14 ու 30 օր սակավաշարժության ենթարկված:

Սթրեսի մոդելավորումը իրականացվել է կենդանիներին

տեղավորելով պլեքսիգլասային անհատական վանդակ-խցիկների մեջ՝ օրական 22 ժամով, և միայն 2 ժամով նրանք տեղափոխվել են սովորական վանդակներ:

Բակտերաբանական եղանակով ենթաստամոքսային գեղձից, լյարդից, փայծաղից, թոքերից, միջընդերային ավշային հանգույցներից ու արյունից անջատվել են *Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp., E.coli, Enterococcus spp., Clostridium spp., Proteus spp., Staphylococcus spp.* և *Candida spp.* մանրէները: Ցեղային պատկանելությունը որոշվել է ստանդարտ մեթոդով և API 50 թեստ համակարգի միջոցով (bioMerieux, France):

Որոշվել է մանրէների հայտնաբերման հաճախականությունը (%) և անջատված մանրէների միջին կոնցենտրացիան (lg ԳԱՄ/գ):

Ցույց է տրվել, որ ստուգիչ և 3 ու 30 օր տևողությամբ սակավաշարժության ենթարկված կենդանիների խմբերում հետազոտվող բիոպտատներում մանրէներ չեն հայտնաբերվել, այն դեպքում, երբ 7 և 14 օր տևողության սակավաշարժությունը նպաստել է *E.coli*-ի և *Staphylococcus spp.*-ի տրանսլոկացիային:

E.coli-ի հայտնաբերման հաճախականությունը սակավաշարժության 7-րդ օրը էականորեն բարձրացել է թոքերում, ավշային հանգույցներում և փայծաղում (համապատասխանաբար 66,7%, 60% և 53,3%), և դրա ամենաբարձր կոնցենտրացիան հայտնաբերվել է թոքերում (1,8 lg ԳԱՄ/գ, p<0,05), իսկ հետազոտության 14-րդ օրը թոքերում նշանակալիորեն (p<0,05) նվազել է մանրէի և՛ հայտնաբերման հաճախականությունը (2,5 անգամ), և՛ միջին կոնցենտրացիան (3 անգամ)՝ հավաստիորեն չփոփոխվելով մնացած բիոպտատներում:

Փորձի նույն պայմաններում հայտնաբերվել է ստաֆիլոկոկերի՝ *E.coli*-ի համեմատ ավելի մեղմ արտահայտված տրանսլոկացիա, որն առավել դրսևորվել է սակավաշարժության 14-րդ օրը: Մանրէի հայտնաբերման հաճախականությունը (46,6%) և միջին կոնցենտրացիան (1,27 lg ԳԱՄ/գ, p<0,05) բարձր էին ենթաստամոքսային գեղձում՝ մյուս բիոպտատներում տատանվելով 0,8-1,0 lg ԳԱՄ/գ սահմաններում:

Այսպիսով, սակավաշարժությունը նպաստում է աղիքային բակտերիաների տրանսլոկացիային պարենքիմատոզ օրգաններ և կարող է ուղեկցվել նրանցում ծանր ախտաբանական գործընթացների զարգացումով, որն էլ պայմանավորում է սթրեսի ազդեցության բացասական հետևանքների համուղղման մեթոդների հայտնաբերման անհրաժեշտությունը:

РЕЗЮМЕ

ТРАНСЛОКАЦИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КРЫС ПРИ ОГРАНИЧЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ

Погосян Г.М., Геворкян З.У., Абгарян К.Г., Оганесян М.С., Манукян К.Г., Мурадян Д.М., Элбакян А.В., Калачян Ж.Э., Саргсян Л.У., Шекоян В.А.*
ЕГМУ, Кафедра медицинской микробиологии

Ключевые слова: *стресс, гипокинезия, кишечная микрофлора, транслокация бактерий.*

Стресс, в том числе и гипокинетический, вызывает нарушения в составе доминантных и ассоциативных бактерий нормальной микрофлоры кишечника, играющей важную роль в сохранении постоянства гомеостаза, что может способствовать транслокации бактерий в паренхиматозные органы с развитием в них различных патологических процессов.

Целью исследования явилось изучение транслокации кишечных бактерий во внутреннюю среду организма в условиях гипокинезии.

Исследования проводились на 75 белых беспородных крысах самцах массой 150-170 г., разделенных на 5 групп (по n=15). Интактные животные составили контрольную группу, а подопытные группы были подвергнуты стрессу различной длительности действия (3-, 7-, 14- и 30-дней). Стресс моделировали, ежедневно помещая животных в индивидуальные плексигласовые клетки-камеры в течение 22 часов, и только на 2 часа они переносились в обычные условия вивария.

Бактериологическим методом из поджелудочной железы, печени, селезенки, легких, мезентериальных лимфоузлов, крови выделяли *Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp., E.coli, Enterococcus spp., Clostridium spp., Proteus spp., Staphylococcus spp.* и *Candida spp*.

Родовую идентификацию проводили по стандартной методике и с помощью тест-системы API 50 (bioMerieux, Франция). Определяли частоту выделения (%) и их среднюю концентрацию (lg КОЕ/г).

Показано, что при 3- и 30-дневной гипокинезии и в группе контроля в изученных биоптатах бактерии не выделялись, тогда как 7- и 14-дневная гипокинезия способствовала транслокации *E. coli* и *Staphylococcus spp.* Частота выделения *E. coli* на 7-ой день гипокинезии значительно повышалась в легких, лимфоузлах и селезенке (66,7%, 60% и 53,3% соответственно), при этом наиболее высокие концентрации определялись в легких (1,8 lg КОЕ/г, p<0,05), а на 14-ый день исследования в легких происходило значительное уменьшение высеваемости микроба - в 2,5 раза и средней концентрации в 3 раза (p<0,05), достоверно не изменяясь в остальных биоптатах.

В аналогичных условиях эксперимента выявлена менее выраженная по сравнению с *E. coli* транслокация стафилококка, наиболее проявляющаяся на 14-ый день гипокинезии. Процент высеваемости (46,6%) и средняя концентрация (1,27 lg КОЕ/г, p<0,05) были высоки в поджелудочной железе, в остальных же биоптатах варьировали в пределах 0,8-1,0 lg КОЕ/г.

Таким образом, гипокинезия способствует транслокации кишечных бактерий в паренхиматозные органы и может сопровождаться развитием в них тяжелых патологических процессов, что обусловливает необходимость изыскания методов коррекции отрицательных последствий влияния стресса.

УДК: 612. 453.018

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАКРОФАГОВ СЕЛЕЗЕНКИ И ТИМУСА КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС

Дойдоян Л.С. [1], Аракелян Г.Г.[2], Сароян М.Ю.[1], Худавердян Д.Н. [1], Торгомян А.Л.[1]*
[1]ЕГМУ, Кафедра физиологии
[2]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, РФ

Получена: 06.07.2021, рецензирована: 24.08.2021, принята: 27.10.2021.

Ключевые слова: *макрофаги, селезенка, тимус, стресс.*

В современном мире из всего спектра негативных факторов воздействия на человеческий организм свое значимое место имеет стресс. Уже не встретишь человека, который периодически не подвергается вредному влиянию стресса. Одним из путей реализации разрушительного действия стресса являются изменения различных составляющих иммунитета человека.

В сложной структуре обеспечения защитных реакций организма при действии различных стрессорных агентов важнейшую роль играет система мононуклеарных фагоцитов, которая включается в защитный механизм на самых ранних стадиях его реализации. Исследование морфофункционального состояния системы мононуклеарных фагоцитов в нарушении иммунных механизмов защиты может являться ключевым в понимании причин повышения заболеваемости детского и взрослого населения экономически «неблагоприятных» стран.

Мононуклеарные фагоциты представляют собой большую, широко распространенную и морфологически гетерогенную группу клеток мезодермального происхождения. К этой группе клеток относятся моноциты периферической крови и тканевые макрофаги [5, 12].

Макрофаги – уникальные клетки человеческого организма. Они являются одним из важнейших звеньев в генерации и регуляции иммунного ответа, который осуществляется путем синтеза цитокинов и специфического взаимодействия макрофагов с лимфоцитами и фибробластами. С помощью синтеза и высвобождения специфических цитокинов макрофаги контролируют систему комплемента, стимулируют рост лейкоцитов, активируют коагуляционный каскад, являются источником метаболитов арахидоновой кислоты [2, 6]. Тканевые макрофаги образуются из предшественников, находящихся в органах кроветворения: эмбриональном желточном мешке, печени, красном костном мозге и других гемопоэтических органах, таких как селезенка в постэмбриональном периоде [8]. Тканевые макрофаги традиционно описывались как «фиксированные», тем не менее, их дальнейшая миграция может быть активирована провоспалительными цитокинами. В ответ на воспаление и инфекцию моноциты, образованные в костном мозге, проходят в периферический кровоток и в дальнейшем проникают в окружающие ткани, где дифференцируются в макрофаги или дендритные клетки [9]. «Активированные» макрофаги часто демонстрируют повышенный метаболизм и экспрессируют рецепторы и лиганды для продуктов метаболизма активированных иммунных клеток. Образование, миграция, активация, старение и апоптоз макрофагов происходят под воздействием факторов роста, таких как M-CSF, GM-CSF и цитокинов, включая IL-4 / IL-13 и IL-6 [10].

В настоящее время под словом «стресс» понимают состояние организма, обусловленное действием на него чрезвычайных или патологических раздражителей (стрессоров) и приводящее к напряжению неспецифических механизмов защиты. Тем не менее, основоположник учения о стрессе Ганс Селье и его последователи считали, что факторы любой природы, дестабилизирующие гомеостаз, вызывают длительную ответную реакцию организма – стресс, а физиологический смысл этой реакции заключается в адаптации организма к стрессору [1]. Известно, что на стресс организм отвечает триадой симптомов: увеличением коркового слоя надпочечников и повышением его активности, редукцией тимуса и лимфатических узлов, появлением эрозий на слизистой оболочке желудоч-

*** АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

А.Л. Торгомян
ЕГМУ, Кафедра физиологии
Адрес: *ул.Корюна 2, 0025, Ереван*
Эл. почта: *adelinatorgomyan@yahoo.com*
Тел.: *(+374) 99 55 74 24*

но-кишечного тракта, а адаптивная реакция организма при действии стрессора («общий адаптационный синдром» по Г. Селье) протекает в три стадии: тревоги, резистентности и истощения [1]. Механизмы адаптации взаимосвязаны сложным образом и имеют разнонаправленный характер в связи с возможностью перехода от защитных к разрушительным. Они становятся основой развития патологических процессов, которые зависят от количества, интенсивности и продолжительности действия стрессогенных факторов, а также особенностей организма, его предрасположенности к различным патологическим процессам. Стрессовая реакция становится неспецифической причиной многочисленных патологических состояний. Исследования иммунитета на клеточном уровне помогут пролить свет на важные биологические механизмы, лежащие в основе воздействия стресса на здоровье человека.

Целью нашего исследования является изучение морфологических и функциональных изменений в тканях селезенки и тимуса крыс, подвергнувшихся хроническому воздействию комбинированного стресса.

Задачами исследования являются определение количества макрофагов в тканях селезенки и тимуса крыс, подвергнутых действию хронического психоэмоционального стресса в сравнении с контрольной группой.

Материал и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на 20 беспородных крысах-самцах (по 10 в каждой группе) массой 180-200 г до и после воздействия на них хронического психоэмоционального стресса. Животные находились в одинаковых условиях, на нормальном рационе питания и были задействованы в эксперимент после 1-2 недельной адаптации к условиям вивария. Моделирование психоэмоционального стрессового воздействия проводилось путем комбинирования двух экзогенных факторов: звукового и светового раздражителей. Параметры экспозиции: звук – мощностью 70 дБ, частотой 4 кГц, свет – частотой 13 Гц, длительностью воздействия 350 сек с интервалами между воздействиями в 15000 сек (6 экспозиций за сутки в течение всей беременности). Подобный выбор экспозиции объясняется тем, что комбинированное воздействие психоэмоционального стресса на организм, наиболее часто встречаемое в повседневной жизни, мало изучено. В последнее время именно шумовое и световое загрязнение окружающей среды является одним из ведущих отрицательных экологических факторов и наиболее распространенной причиной жалоб населения многих стран. Поэтому сочетанное использование данных факторов у темнолюбивых грызунов следует рассматривать в качестве стрессовых.

Материалом для гистологического исследования являлись кусочки селезенки и тимуса. Для выявления макрофагов животным предварительно за 1 час до забоя был внутрибрюшинно введен раствор туши (2 мл туши + 2 мл физиологического раствора). Для световой микроскопии кусочки органов толщиной не более 0,5-1 см фиксировали в течение 24-х часов в 10% растворе формалина, промывали в проточной воде в течение 12 часов, дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации (60-100^0) и были залиты в парафин. Срезы были окрашены гематоксилин-эозином, что позволило выявить общую гистоструктуру исследуемых органов и клеточные элементы. Подсчет количества макрофагов производился в 10 полях зрения. Весь цифровой материал, полученный в ходе исследований статистически обработан с использованием t-критерия Стьюдента и программы MS EXCEL. Данное исследование было одобрено Этическим комитетом Ереванского государственного медицинского университета.

Результаты и их обсуждение

Селезенка представляет собой самый крупный периферический орган иммунной системы, реагирующий на любой иммунопатологический процесс в организме, обеспечивает гомеостаз эритроцитов и, поскольку в селезенку мигрируют некоторые плазматические клетки, принимает участие в эффекторной фазе гуморального иммунного ответа. Постоянные скопления макрофагов отмечаются в В- и Т-зависимых зонах фолликулов селезенки. Много макрофагов и в красной пульпе - в перегородках между венозными синусами, а часть - и в самих синусах. При этом, нередко встречаются многоядерные макрофаги, число ядер которых может достигать 10-12 в плоскости среза. Такие многоядерные клетки часто локализуются в венозных синусах селезенки, а также синусах и мозговых тяжах лимфатических узлов. Число макрофагов - величина непостоянная и зависит прежде всего от степени антигенного воздействия и фазы иммунного ответа. В процессе формирования иммунного ответа изменяется и число, и функциональная активность макрофагов в различных зонах периферических лимфоидных органов.

Уже давно известно, что в селезенке находится большая часть макрофагов организма. Различия меж-

ду синусоидальными клетками и истинными паренхиматозными макрофагами были получены методом световой микроскопии при гистохимическом изучении и применении техники импрегнации серебром. Dorfman R. F. показал, что интерстициальные макрофаги дают выраженную реакцию на кислую фосфатазу и неспецифическую эстеразу, в то время как синусоидальные клетки такой реакции не дают [2]. Размеры и форма макрофагов непостоянны, зависят, главным образом, от функциональных состояний. Диаметр их составляет от 10-15 до 100 мкм, ядра крупные, содержат ядрышко, хроматин в небольшом количестве конденсируется у ядерной оболочки. У макрофагов селезенки, как правило, наблюдается больше отростков, чем у макрофагов других тканей, причем те клетки, которые обладают наибольшей фагоцитарной активностью, имеют большее количество отростков. Они часто интердигитируют. Отличительным признаком макрофагов селезенки является также наличие в них многочисленных лизосом. Некоторые из них мелкие и гомогенные (первичные), но большинство крупные, иногда до 2-3 мкм в диаметре, гетерогенной структуры, содержащие фрагменты эритроцитов на разных стадиях разрушения, ферритин и миелиновые фигуры. Макрофаги захватывают старые и более хрупкие эритроциты, механически поврежденные при проникновении между эндотелиальными клетками синусов. Макрофаги могут содержать также захваченные лимфоциты на различных стадиях дезинтеграции – это так называемые окрашивающиеся тельца. В селезенке обнаруживаются макрофаги, окруженные группой старых эритроцитов, подвергающихся фагоцитозу; в то время как другие макрофаги окружены эритробластами, либо содержат их. Макрофаги способствуют созреванию эритробластов. Захваченные эритроциты теряют свою гомогенность, становятся гетерогенными и гранулярными. Мембрана фагосомы встраивается в эритроцит и дегенерирующие остатки эритроцитов обнаруживаются в сложной путанице ходов («туннелизации»). Частицы ферритина собираются вдоль краев этого включения чуть ниже мембраны и затем проникают через мембрану в цитоплазму [5]. Таким образом, макрофаги селезенки представлены разнообразными клетками, различающимися по цитофункциональным и ультраструктурным особенностям. Макрофаги красной пульпы характеризуются наличием в них крупных сидерофагосом, макрофаги белой пульпы практически не содержат их. Отличительной чертой макрофагов красной пульпы является также их участие в образовании кровяных островков, где они включаются во взаимоотношения с эритроидными клетками на различных стадиях дифференциации.

На основании проведенных морфометрических исследований при перенесенном хроническом стрессе (рис. 1, 2) установлено, что в селезенке наблюдается резкое уменьшение количества активных макрофагов по сравнению с количеством макрофагов в селезенке интактных животных (табл. 1, рис. 3). К наиболее подвижным клеткам относятся макрофаги красной пульпы селезенки. Их число подвержено колебаниям в наибольшей степени. В красной пульпе селезенки макрофаги располагаются и в перегородках между венозными синусами (селезеночные тяжи), и в просвете самих синусов. Иногда синусы бывают совершенно пусты (рис. 2). Число макрофагов в крови подчас превышает число макрофагов в межсинусовых перегородках. Переход макрофагов из стромы перегородок в просвет венозных синусов осуществляется довольно свободно благодаря своеобразному строению их стенки. В препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином, ядра макрофагов характеризуются крупным, четко контурирующим ядрышком и глыбками хроматина, сконцентрированными у самой кариолеммы. Поэтому чаще ядра макрофагов имеют вид светлых пузырьков в отличие от более темных ядер фибробластов, в которых глыбки хроматина мелкие, но располагаются сравнительно компактно. Реже хроматин в ядрах макрофагов распределяется диффузно.

В селезенке животных этой группы происходило уменьшение объема, в большинстве препаратов визуализировались лимфоидные узелки с типичной структурой. В этой группе также отмечались сосудистые расстройства в форме отека стромы селезенки и полнокровия сосудов (рис. 1, 2).

Таблица 1

Количество макрофагов селезенки и тимуса

Группа животных	Количество макрофагов (M±m) (у. ед.)	
	Селезенка	Тимус
Контроль	26,45 ± 2,13	32,7 ± 2,4
Стресс	12,45± 2,06 P<0,005	21,6 ±1,03 p<0,005

Макрофаги - основная популяция клеток тимуса наряду с лимфоцитами и эпителиальными клетками. Они распределены, по-видимому, случайным образом по коре и в мозговом веществе. Макрофаги тимуса

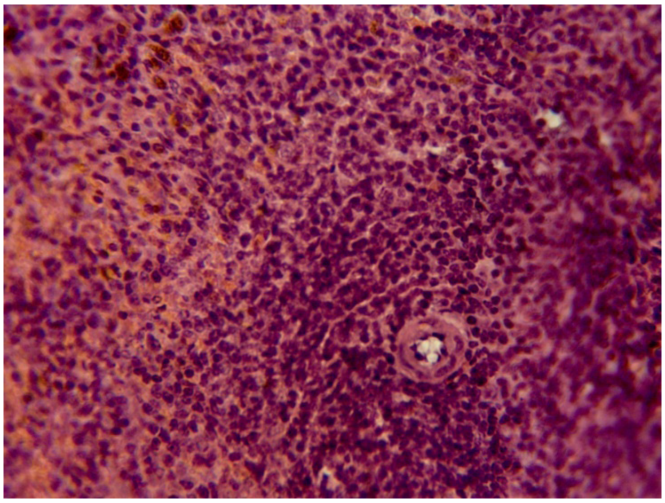

Рис. 1 *Селезенка, белая пульпа, стресс. Окр. гематоксилин-эозином. Ув. х 400*

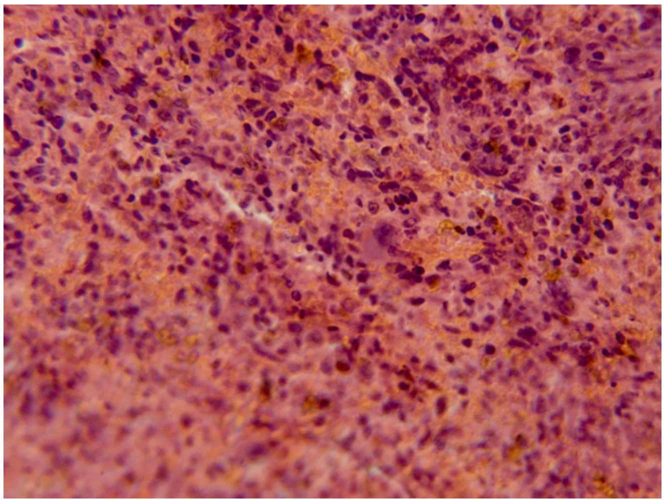

Рис. 2 *Селезенка, красная пульпа, стресс. Окр. гематоксилин-эозином. Ув. х 400*

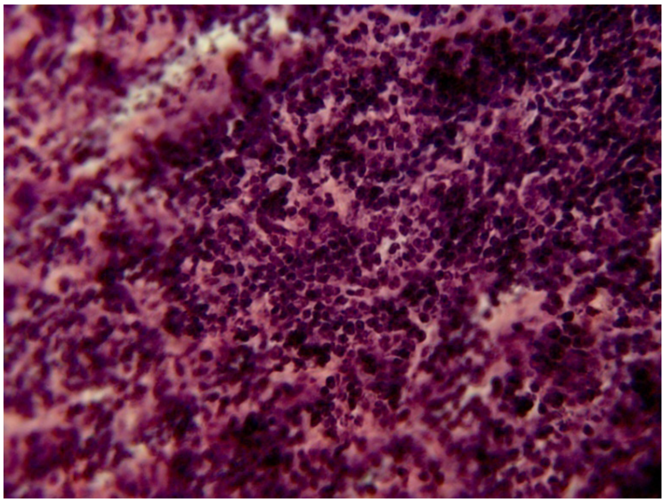

Рис. 3 *Селезенка, белая пульпа, контроль. Окр. гематоксилин-эозином. Ув. х 400*

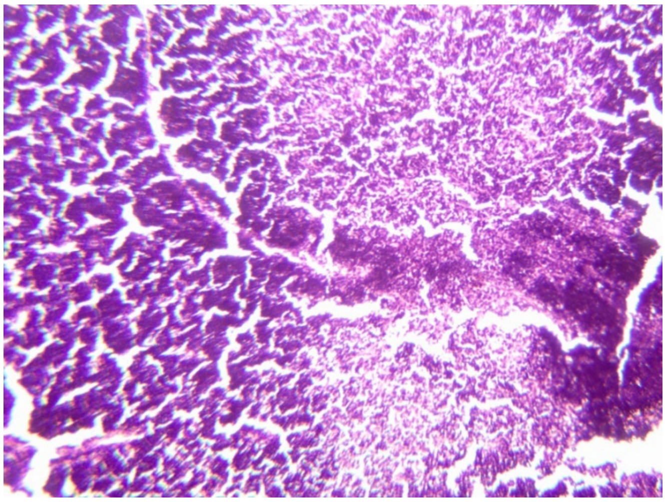

Рис. 4 *Тимус, контроль. Окр. гематоксилин-эозином. Ув. х 100*

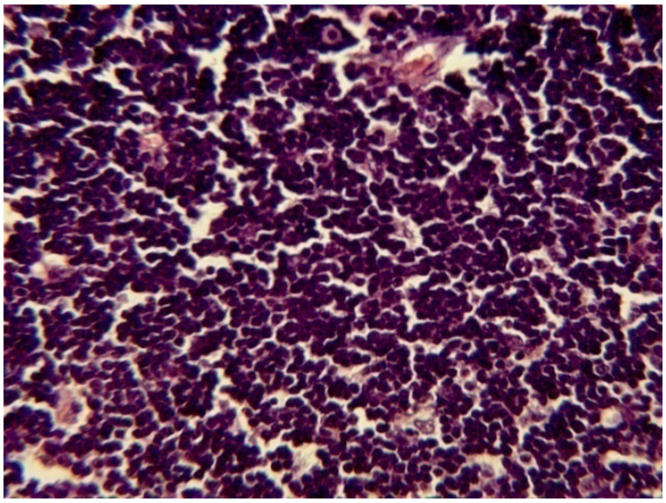

Рис. 5 *Тимус, стресс. Окр. гематоксилин-эозином. Ув. х 400*

проявляют все различные идентифицирующие характеристики, связанные с макрофагами организма, включая экспрессию высокого уровня белков MHC (Major histocompatibility complex) классов I и II. На их долю приходится не менее 99% положительности тимуса Ia. Макрофаги тимуса проявляют способность связывать лимфоциты тимуса, а в некоторых случаях данные связанные лимфоциты фагоцитируются. Это может привести к формированию «клеток-нянек». Макрофаги тимуса могут также вызывать созревание лимфоцитов тимуса, и исследования с макрофагами, не относящимися к тимусу, предполагают, что созревание, вызванное макрофагами, ограничено MHC. Различные взаимоотношения между лимфоцитами и макрофагами в тимусе предполагают, что взаимодействие между этими двумя типами клеток имеет решающее значение для созревания тимоцитов, создания ограничения MHC и выработки толерантности к некоторым аутоантигенам [11]. Макрофаги, расположенные в кортико-медуллярной зоне тимуса, принимают участие в следующих процессах:

- метаболизме, синтезе и производстве биоактивных липидов, вероятно метаболитов арахидоновой кислоты, в зависимости от их гистохимических и ферментно-гистохимических свойств;
- в процессе отрицательного отбора лимфоцитов, который происходит в тимусе на основании их ультраструктурных особенностей и их реактивности после применения токсических или иммунодепрессивных/иммуномодулирующих агентов – таким образом обусловливают процесс иммунологической толерантности [7].

В группе животных, перенесших стресс, в ткани тимуса отмечались, прежде всего, сосудистые расстройства (отек соединительной ткани и полнокровие сосудов). Что касается изменений лимфоидной ткани, то они были выражены в разной степени в разных дольках у одних и тех же особей. У всех животных экспериментальной группы также наблюдалась инверсия слоев, что типично для акцидентальной инволюции тимуса при стрессе. У части экспериментальных крыс данной группы отмечалось исчезновение инверсии слоев в отдельных дольках тимуса (с истощением не только мозгового, но и коркового слоя тимуса), что проявлялось обеднением слоев клетками лимфоидного ряда и исчезновением четких границ между слоями (рис. 2). В мозговом и корковом слоях тимуса визуализировались участки гибели лимфоцитов. В тимусе крыс, перенесших стресс, отмечается снижение количества макрофагов по сравнению с контрольной группой. Кроме того, отмечается сглаживание кортико-медуллярной границы в результате снижения количества кортикальных лимфоцитов (рис. 4, 5).

Заключение

Таким образом, при сопоставлении данных гистологического исследования органов животных экспериментальной и контрольной групп было выявлено следующее. У крыс, подвергнутых острому стрессу, в органах иммунной системы были обнаружены изменения, характерные для острого стресса: уменьшение лимфоидной ткани в тимусе и селезенке. Итак, хроническое действие психоэмоциональных факторов неблагоприятно влияет на структурно-функциональное состояние макрофагов селезенки и тимуса. Результаты проведенных экспериментов показали, что имеет место выраженная тенденция к снижению количества макрофагов в исследуемых органах при хроническом психоэмоциональном стрессе, что свидетельствует о подавлении активности иммунитета у исследуемых животных, которое проявляется снижением количества макрофагов в паренхимах селезенки и тимуса. Таким образом, хронический психоэмоциональный стресс оказывает пагубное воздействие на «иммунный гомеостаз» селезенки и тимуса, снижая не только общее количество макрофагов, но и приводя к различным структурным изменениям паренхимы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселева Н.М., Кузьменко Л.Г., Нкане Нко М.М. Стресс и лимфоциты. Педиатрия 2012; 91 (1): 137–143
2. Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T.E. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. Periodontol., 2000, 2014;64(1):57-80, doi:10.1111/prd.12002
3. Dorfman R.F. Nature of the sinus lining cells of the spleen. Nature, 1961;190:1021-2, doi: 10.1038/1901021a0
4. Gonzalez N., Castrillo A. Origin and specialization of splenic macrophages Cell Immunol., 2018; 330:151-158. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.05.005
5. Gordon S., Pl ddemann A. Tissue macrophages: heterogeneity and functions. BMC Biol., 2017;15(1):53. doi:10.1186/s12915-017-0392-4
6. Labro M.T. Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: Immunomodulation or "Immuno-Fairy Tales"? Clin. Microbiol. Rev., 2000;13(4):615-650. doi:10.1128/CMR.13.4.615-650.2000
7. Mili evi N., Mili evi Z. Metallophilic macrophages of the rodent thymus. Prog. Histochem. Cytochem., 2013; 48(1):1-46. doi: 10.1016/j.proghi.2012.12.001
8. Perdiguero G.E., Geissmann F. Myb-independent macrophages: a family of cells that develops with their tissue of residence and is involved in its homeostasis. Cold Spring Harb. Symp., Quant. Biol., 2013;78:91–100
9. Shi C., Pamer E.G. Monocyte recruitment during infection and inflammation. Nat. Rev. Immunol., 2011;11:762–774
10. Sieweke M.H., Allen J.E. Beyond stem cells: self-renewal of differentiated macrophages. Science 2013;342:1242974
11. Wood G.W. Macrophages in the thymus Surv Immunol. Res., 1985;4(3):179-91. doi: 10.1007/BF02918671
12. Yona S., Gordon S. From the reticuloendothelial to mononuclear phagocyte system - The unaccounted years [Internet]. V. 6, Frontiers in Immunology. Frontiers Research Foundation; 2015 [cited 2020 May 13]. p. 328. Available from:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26191061

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՔՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՍԹՐԵՍԻ ԵՆԹԱՐԿՎԱԾ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՓԱՅԾԱՂԻ ԵՎ ՈՒՐՑԱԳԵՂՁԻ ՄԱԿՐՈՖԱԳԵՐԻ ՄՈՐՖՈՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Դոյդոյան Լ.Ս.[1], Առաքելյան Գ.Գ.[2], Սարոյան Մ.Յու.[1], Խուդավերդյան Դ.Ն.[1], Թորգոմյան Ա. Լ.[1]*

[1] ԵՊԲՀ, Երևան, Հայաստան, ֆիզիոլոգիայի ամբիոն

[2] Սեչենովի անվան Մոսկվայի առաջին պետական բժշկական համալսարան, Մոսկվա, ՌԴ

Բանալի բառեր՝ *մակրոֆագ, փայծաղ, ուրցագեղձ, սթրես, իմունիտետ:*

Ժամանակակից աշխարհում մարդու մարմնի վրա ազդող բացասական գործոններից սթրեսը նշանակալի տեղ ունի: Այլևս չեք հանդիպի մի մարդու, որը պարբերաբար չի ենթարկվում սթրեսի վնասակար ազդեցությանը: Սթրեսի կործանարար ազդեցությունը գիտակցելու ուղիներից մեկը մարդու իմունիտետի տարբեր բաղադրիչների փոփոխությունն է:

Հետազոտության նպատակն է մանրադիտակային մեթոդով ուսումնասիրել քրոնիկական համակցված սթրեսի ենթարկված առնետների փայծաղի և ուրցագեղձի մակրոֆագերի մորֆոլոգիական և ֆունկցիոնալ փոփոխությունները հսկիչ խմբի համեմատ:

Ուսումնասիրություններն իրականացվել են 20 ցեղային առնետների վրա՝ քրոնիկական հոգեհուզական սթրեսի ազդեցությունից առաջ և հետո: Որպես հյուսվածքաբանական հետազոտության նյութ՝ օգտագործվել են փայծաղի և ուրցագեղձի կտորներ: Մակրոֆագերը հայտնաբերելու համար կենդանիներին սպանդից 1 ժամ առաջ ներարկվել է ներկի լուծույթ: Փորձի ընթացքը հաստատվել է ԵՊԲՀ-ի էթիկայի հանձնաժողովի կողմից:

Ուսումնասիրության ընթացքում փայծաղի և ուրցագեղձի հյուսվածքներում նկատվել են մկրոֆագերի տեսանելի քանակական և որակական փոփոխություններ, մինչդեռ մակրոֆագերի քանակը զգալիորեն կրճատվել է, որը վկայում է սթրեսի պատճառով իմունային համակարգի գործունեության ճնշման մասին:

Այսպիսով, քրոնիկական հոգեհուզական սթրեսը վնասակար ազդեցություն է ունենում փայծաղի և ուրցագեղձի «իմունային հոմեոստազի» վրա՝ նվազեցնելով ոչ միայն մակրոֆագերի ընդհանուր քանակը, այլև պարենքիմի տարբեր կառուցվածքային փոփոխությունների հանգեցնելով:

SUMMARY

THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STUDY OF SPLEEN AND THYMUS MACROPHAGES IN RATS UNDERGONE LONG LASTING STRESS

Doydoyan L. [1], Arakelyan G.[2], Saroyan M. [1], Khudaverdyan D.[1], Torgomyan A.[1]
[1] Department of Physiology, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia
[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, RF

Keywords: *macrophage, spleen, thymus, stress, immune system.*

In the modern world, out of the whole spectrum of negative factors affecting the human body, stress has its permanent and significant place. You will no longer meet a person who is not exposed to stress periodically. One of the ways to implement the destructive effect of stress is to change the various components of human immunity.

The aim of this study is to examine morphological and functional changes in the macrophages of spleen and thymus by microscopic examination of these organs in rats exposed to chronic combined stress and to determine the number of macrophages in stress-induced parenchyma compared with the control group.

Studies were conducted on 20 outbreed male rats, before and after exposure to chronic psycho-emotional stress. The material for histological examination was pieces of the spleen and thymus. To identify macrophages, the animals were pre-administered with a dye solution an hour before the euthanasia.

Visible quantitative and qualitative changes in the spleen and thymus were observed. There was a decrease in the number of macrophages, which indicates a stress-induced suppression of immune system activity.

Thus, chronic psycho-emotional stress has a detrimental effect on the “immune homeostasis” of the spleen and thymus, reducing not only the total number of macrophages, but also leading to various structural changes in the parenchyma.

УДК: 578:579-097.3:615.371-08-039.71

КОКУЛЬТИВАЦИЯ ПЕЧЕНОЧНОГО СОСАЛЬЩИКА (*FASCIOLA HEPATICA*) С ВИРУСОМ ПОЛИОМИЕЛИТА В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

Байрамян Н.В.[1], Авакян Т.Г.[2], Каспарова И.С.[2], Артенян Н.С.[2]*
[1]Институт молекулярной биологии НАН РА, Лаборатория клеточной биологии и вирусологии
[2]ЕГМУ, Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии

Получена: 27.09.2021, рецензирована: 15.10.2021, принята: 27.10.2021.

Ключевые слова: *вирус полиомиелита, кокультивация, печеночный сосальщик.*

С целью искоренения полиомиелита Всемирная организация здравоохранения в 1988 году начала успешно осуществлять программу по массовой вакцинации всего населения. Снижение заболеваемости полиомиелитом стало возможным благодаря массовой иммунизации живым аттенуированным полиовирусом (штамм Сэбин). В результате, на сегодняшний день чрезвычайно широко распространены вакцинные штаммы вируса, выделяемые во всех странах мира. Вакцинные штаммы вируса полиомиелита способны длительное время бессимптомно циркулировать в кишечнике человека [4]. Длительная циркуляция полиовируса в кишечнике предусматривает его взаимодействие с различными обитателями кишечника человека, в том числе и гельминтами. Последний аспект экологии полиовируса в настоящее время абсолютно не изучен. В этой связи целью данного исследования является изучение взаимодействия полиовирусов вакцинных штаммов с кишечными паразитами человека.

В качестве кишечного гельминта, вследствие своей чрезвычайно широкой распространенности, был избран представитель трематод - *Fasciola hepatica (F. hepatica)* – печеночный сосальщик.

Материал и методы исследования

Культивирование *F. hepatica in vitro*. Взрослые *F. hepatica* были выделены из печени крупного рогатого скота и культивировались в условиях *in vitro* в среде RPMI 1640 при температуре 37,0±1°C [2].

Вирус. Полиовирус-1 (Сэбин) использовался в дозе 5,0 log TCD_{50}/ml. Заражение *F. hepatica* вирусом проводилось одновременно с началом культивирования. Для предотвращения разницы в скорости инактивации вируса вследствие различного pH в контроле и коинкубационной среде нами поддерживался постоянный баланс pH в пределах 7,2-7,4.

Клетки. Нами использовалась культура HeLa, инкубируемая в среде Игл MEM с 10% сывороткой крупного рогатого скота и антибиотиками при температуре 36-36.5°C.

Методика моноклональных антител (МАТ) к полиовирусу-1. Нами использовались стандартные МАТ (Affinity BioReagents™, 4620 Technology Drive, Suite 600, Golden, CO 80403 USA, catalog: PA1-73125). Приготовление препаратов проводилось в соответствии с протоколом (www.bioreagents.com).

Результаты и обсуждение

Методом биологического титрования определялись изменения уровней инфекционных титров полиовируса в контроле и при коинкубации с *F. hepatica* (рис. 1).

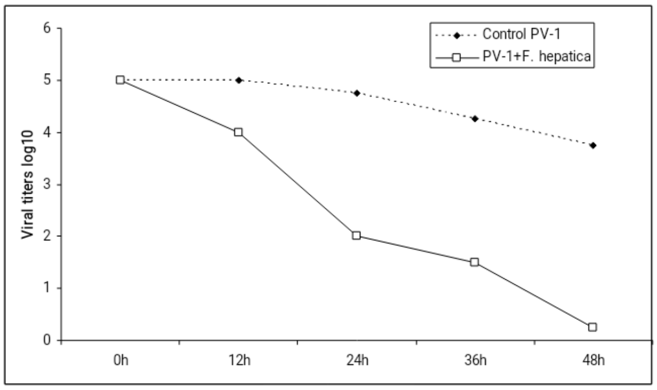

Рис. 1 *Динамика вирусных титров в контроле и при кокультивировании с F. hepatica*

Как следует из рис. 1, в контрольной группе при 37°C происходит медленное снижение вирусного титра с 6,0 до 4,0-4,25 $ТЦД_{50}$/мл. При коинкубации с *F. hepatica* происходило резкое снижение инфекционного титра полиовируса. Достоверная разница с контролем начинала наблюдаться уже на 6-12-ом часе

*** АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

Т.Г. Авакян
ЕГМУ, Кафедра гистологии
Адрес: *ул. Корюна 2, 0025, Ереван*
Эл. почта: *avagyantat@gmail.com*
Тел.: *(+374) 91 42 60 70*

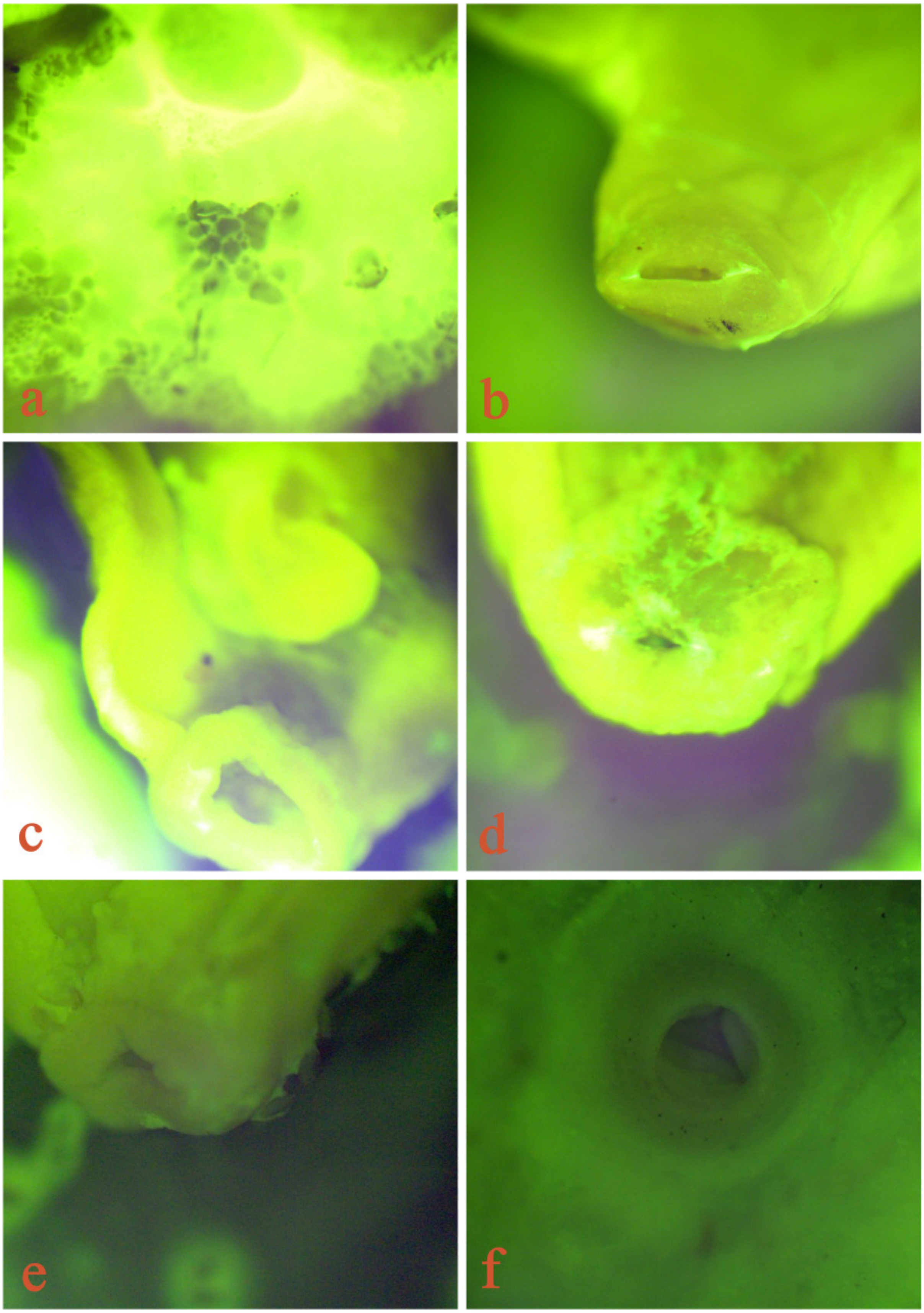

Рис. 2 *Скопление МАТ к полиовирусу-1 в области ротовой и брюшной присосок:*
a)-брюшная присоска с адсорбировавшимися частицами полиовируса 12 часов после инкубации; b)-ротовая присоска 36 часов после инкубации; c, d)-заметно снижение люминесценции моноклональных антител к полиовирусу-1 по сравнению с 12-24 часов после инкубации; e)-контрольная ротовая присоска; f)- контрольная брюшная присоска, заметно отсутствие люминесценции монклональных антител к полиовирусу-1.

после начала коинкубации и в дальнейшем нарастала. К завершению эксперимента разница в титрах между контрольной и опытной группами составляла более 3 логарифмов.

Следующим интересующим нас фактором явилась продолжительность выживания *F. hepatica* в контроле при кокультивировании с полиовирусом. Обычно взрослые печеночные сосальщики выживают в условиях *in vitro* около 60 часов [1, 3]. В наших экспериментах выживаемость *F. hepatica* в основном не превышала 24-36 часов, а сравнение выживаемости печеночного сосальщика в контрольных культурах и при кокультивировании с вирусом не выявило достоверных отличий.

Также нами была исследована причина резкого снижения вирусных титров (и, следовательно, инфекционных вирусных частиц) в опытных инкубациях. С этой целью нами проведено обнаружение вирусных частиц с помощью МАТ.

Из рис. 2 следует, что фасциола способна адсорбировать частицы полиовируса на своей поверхности и что основная масса адсорбировавшихся частиц вируса находится в области ротовой и брюшной присосок.

Причинами инактивации адсорбировавшегося полиовируса является секреция протеаз фасциолой. Авторами [2, 5] показано, что взрослые *F. hepatica* в условиях *in vitro* способны синтезировать по крайней мере 2 протеазы и выделять их достаточно длительное время. Известно, что оболочка пикорнавирусов, и в частности вируса полиомиелита, состоит из белкового капсида и весьма чувствительна к воздействию протеаз. Следовательно, инактивация вируса идет двумя этапами: сначала вирусные частицы адсорбируются на поверхности *F. hepatica*, а затем разрушаются посредством протеаз гельминта.

Таким образом, взаимодействие *F. hepatica* и полиовируса сводится к адсорбции последнего на поверхности гельминта (в основном в области ротовой и абдоминальной присосок) с последующим разрушением вируса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бибик О.И., Архипов И.А.// Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: матер. докл. Международной научной конф., М., 2017, Вып. 18, с. 59-62
2. Collins P.R., Stack C.M., O'Neill S.M., Doyle S., Ryan T., Brennan G.P., Mousley A., Stewart M., Maule A.G., Dalton J.P., Donnelly S. Cathepsin L1, the Major Protease Involved in Liver fluke (Fasciola hepatica) Virulence. J. Biol. Chem., V. 279, Issue 17, 17038-17046, 2004
3. Daweb B. Maintenance *in vitro* of *Fasciola hepatica.* Nature 1954, 174, 654 – 655
4. Kew O.M., R.W. Sutter, E.M. de Gourville, W.R. Dowdle, and M.A. Pallansch. Vaccine-derived poliovirus and the endgame strategy for global polio eradication. 2005, Annu. Rev. Microbiol., 59:587-635
5. Morphew R.M., Wright H.A., LaCourse E.J., Woods D.J., Brophy P.M. Comparative Proteomics of Excretory-Secretory Proteins Released by the Fasciola hepatica in Sheep Host Bile and during in Vitro Culture ex Host. Molecular & Cellular Proteomics, 6:963-972, 2007

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԼՅԱՐԻ ԾԾԱՆԻ (*F. HEPATICA*) ՀԱՄԱՏԵՂ ԿՈՒԼՏԻՎԱՑՈՒՄԸ ՊՈԼԻՈՄԻԵԼԻՏԻ ՎԻՐՈՒՍԻ ՀԵՏ *IN VITRO* ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Բայրամյան Ն.Վ.[1], Ավագյան Տ.Գ.[2], Կասապարովա Ի.Ս.[2], Հարթենյան Ն.Ս.[2]

[1] ՀՀ ԳԱԱ մոլեկուլյար կենսաբանության ինստիտուտ, Բջջային կենսաբանության և վիրուսաբանության լաբորատորիա

[2] ԵՊԲՀ հյուսվածքաբանության, բջջաբանության և սաղմնաբանության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ *լյարդի ծծան, համատեղ կուլտիվացում, պոլիոմիելիտի վիրուս:*

Աշխատանքում *in vitro* պայմաններում ուսումնասիրված է *F. Hepatica*-ի և պոլիոմիելիտ-1 (Սեբին) պատվաստման շտամի վիրուսի փոխազդեցությունը: Ցույց է տրված, որ վիրուսի առկայությունը չի ազդում լյարդի ծծանի կենսունակության վրա, միաժամանակ նկատելի է պոլիոմիելիտի վիրուսի վարակաբանական տիտրերի արտահայտված նվազում: Վերջինս ստուգիչ խմբի համեմատ դառնում է հավաստի կոինկուբացիայից 12 ժամ հետո, իսկ առավելագույն ցուցանիշների է հասնում 24-36 ժամ կոկուլտիվացումից հետո:

Մոնոկլոնալ հակամարմինների միջոցով հայտնաբերվել է վիրուսի *F. Hepatica*-ի մակերեսին ադսորբվելու ունակությունը: Աշխատանքում քննարկվում է վիրուսի հնարավոր ապաակտիվացման մեխանիզմը՝ *F. Hepatica*-ով սինթեզված պրոտեազների ազդեցությամբ:

SUMMARY

CO-CULTIVATION OF *FASCIOLA HEPATICA* WITH THE VIRUS OF POLIOMYELITIS *IN VITRO*

Bayramyan N.V.[1], *Avagyan T.G.*[2], *Kasparova I.S.*[2], *Hartenyan N.S.*[2]
[1]*Institute of Molecular Biology of the RA National Academy of Sciences, Laboratory of Cellular Biology and Virology*
[2]*YSMU, Department of Histology, Embryology and Cytology*

Keywords: *Fasciola hepatica, co-cultivation, poliomyelitis virus.*

This work studies interaction between vaccinal virus strain of poliomyelities-1 (Sebin) and *Fasciola hepatica in vitro*. It has been revealed that the presence of virus doesn't impact the survivance of *Fasciola hepatica*.

At the same time, a prominent decrease of infected virus titer has been observed. The difference between the infected virus titer and the control group of it becomes vivid already in 12 hours after the coincubation. The maximal rate of titer is noticed in 24-36 hours after coincubation.

The ability of virus to be absorbed on the surface of Fasciola is revealed with the use of monoclonal antibodies. This study describes the most probable mechanism of deactivating the virus under the impact of proteases produced by Fasciola.

ՀՏԴ՝ 633.88

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՐԲԵՐ ՇՐՋԱՆՆԵՐՈՒՄ ԱՃՈՂ ԿԱՏՎԱԴԱՂՁ ՄՈՒՍԻՆԻ (*NEPETA MUSSINII, SPRENG*) ԵՎ ԿԱՏՎԱԴԱՂՁ ԳՈՐՇԱԴԵՂՆԱՎՈՒՆ (*NEPETA SULPHUREA, C.KOCH*) ՏԵՍԱԿՆԵՐԻ ՀՈՒՄՔԵՐԻՑ ՍՏԱՑՎԱԾ ԵԹԵՐԱՅՈՒՂԵՐԻ ԳԱԶԱՅԻՆ ՔՐՈՄԱՏԱԳՐՈՂ ՄԱՍ-ՍՊԵԿՏՐԱՉԱՓԱԿԱՆ (GC-MS) ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

Արշակյան Ն.Ի.
ԵՊԲՀ, Ֆարմակագնոզիայի ամբիոն

Ստացված է՝ 24.05.2021, գրախոսված է՝ 23.06.2021, ընդունված է՝ 27.10.2021

Բանալի բառեր՝ *Nepeta mussinii (Spreng), Nepeta sulphurea (C.Koch), եթերային յուղ, GC-MS վերլուծություն, կոպաեն:*

Օրեցօր աճում է հետաքրքրությունը տարբեր բնակլիմայական պայմաններում աճող եթերայուղատու դեղաբույսերի նկատմամբ , քանի որ դրանք հանդիպում են գրեթե ամենուր, և դրանց բաղադրանյութերի՝ տերպենոիդների նկատմամբ մինչև անգամ երկարատև բուժման ժամանակ չեն առաջանում կայուն միկրոօրգանիզմներ և շտամներ [1]: Եթերայուղային պատրաստուկներն ունեն տեղային ցավազրկող, տաքացնող, հակասեպտիկ, հակաբորբոքային, վերքամոքիչ հատկություններ, օգտագործվում են շնչուղիների, ստամոքս-աղիքային ուղու, լեղաքարային հիվանդությունների, վերքերի և այրվածքների բուժման համար: Գրականության տվյալների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ եթերայուղերը ցուցաբերում են նաև հանգստացնող, հակաօքսիդիչ, հակավիրուսային, հակասնկային ազդեցություններ [11]: Ըստ որոշ հեղինակների՝ եթերայուղերն օժտված են նաև հակաճիճվային, հակաալերգիկ, հեպատոպրոտեկտիվ, հիպոգլիկեմիկ ազդեցություններով: Հետևաբար, գիտական բժշկության համար շատ կարևոր և արդիական է եթերայուղատու դեղաբույսերի և դրանց նոր հումքային աղբյուրների հայթհայթումը և դրանց կենսաակտիվության ուսումնասիրումը: Մասնագիտական աղբյուրների գերակշռող մեծամասնությունը հաճախ է անդրադառնում շրթնածաղկավորների ընտանիքի եթերայուղատու բույսերին, որոնցից շատերը (դաղձ, ուրց, եղեսպակ, ռեհան, խնկածաղիկ, մելիսա) ներառված են տարբեր երկրների դեղագրքերում, աճեցվում են արդյունաբերական մասշտաբներով և լայնորեն օգտագործվում են ժողովրդական և գիտական բժշկության մեջ:

Վերջին տարիներին համաշխարհային գիտական գրականության հետաքրքրության շրջանակներում է շրթնածաղկավորների ընտանիքի նեպետա (կատվադաղձ) ցեղի բուսատեսակները, որոնց էնդեմիկ տեսակները ՀՀ-ում բավականին լայն տարածում ունեն և գրեթե ուսումնասիրված չեն: Ըստ Ա. Լ. Թախտաջյանի [3], ՀՀ-ում տարածված է այս ցեղի շուրջ 17 տեսակ, որոնց պոպուլյացիաները հանդիպում են հանրապետության ամբողջ տարածքում:

Գրականության տվյալների ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ Nepeta mussinii տեսակը կատվադաղձի համեմատաբար քիչ ուսումնասիրված տեսակներից է, իսկ Nepeta sulphurea-ի վերաբերյալ ուսումնասիրություններ գրեթե չկան: Կատվադաղձի տեսակներին և հատկապես Nepeta mussinii տեսակինբնորոշ է եթերայուղի քիմիական բաղադրության ներտեսակային փոփոխականությունը [5, 7]: Համաձայն գիտական հրապարակումների՝ տարբեր տարածաշրջաններում աճող Nepeta mussinii տեսակները տարբերվում են եթերայուղերի որակաքանակական բաղադրություններով: Հիմնական բնորոշ բաղադրիչներն են -պինենը, -պինենը, սաբինենը, լիմոնենը, 1,8 ցինեոլը, -կարիոֆիլենը, ցիտրոնելլոլը, նեպետոլակտոնները [2]: Նեպետոլակտոնները նեպետայի մի շարք տեսակների եթերայուղերի բնորոշ բաղադրանյութերն են: Որոշ տեսակների մոտ դրանք հանդես են գալիս առավելագույն քանակներով, որոշների մոտ դրանց քանակները չնչին են կամ ընդհանրապես բացակայում են: Ըստ եթերայուղի բաղադրության՝ առանձնացնում են նեպետոլակտոններ պարունակող և առանց նեպետոլակտոնների կատվադաղձի տեսակներ [6, 8]: Ըստ Ջամփերի՝ հանդիպում է նեպետայի 3 գլխավոր քեմոտիպ՝ 1. նեպետոլակտոն

*** ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ**

Ն.Ի. Արշակյան
ԵՊԲՀ, ֆարմակագնոզիայի ամբիոն
Հասցե՝ *ՀՀ, Երևան, 0025,Կորյունի 2*
Էլ. փոստ՝ *arshakyan-naira@mail.ru*
Հեռ.՝ *(+374) 55 23 68 63*

պարունակող, 2. կարիոֆիլեն օքսիդ պարունակող, 3. 1,8-ցինեոլ/լինալոոլ պարունակող: Նեպետայի որոշ տեսակներ նույնիսկ ընդգրկված չեն այս 3 քեմոտիպերում, քանի որ դրանց եթերայուղերը հարուստ են կամ պինեններով, կարվակրոլով և գերմակրեն D-ով [9]:

Գիտական այլ աղբյուրների համաձայն՝ կատվադաղձի տեսակների եթերայուղերը և հանուկները հարուստ են նաև տարաբնույթ կենսաբանորեն ակտիվ նյութերով՝ ֆենոլաթթուներով (սալիցիլաթթու, քլորոգենաթթու, սրճաթթու), ֆլավանորդներով (դիհիդրոկվերցետին, ռուտին, հիպերոզիդ), էսենցիալ և պայմանական էսենցիալ ամինաթթուներով (վալին, թիրեոնին, մեթիոնին, իզոլեյցին, լեյցին, լիզին, ֆենիլալանին, հիստիդին, արգինին), կումարիններով (դիկումարին, կումարին) [4]:

Հետազոտության նպատակը

Հաշվի առնելով խնդրի գիտական ուսումնասիրվածության ժամանակակից մակարդակը և արդիականությունը՝ նպատակ դրվեց ֆարմակոգնոստիկ վերլուծության շրջանակներում ուսումնասիրել Հայաստանի ֆլորայի նեպետա (կատվադաղձ) ցեղի էնդեմիկ որոշ տեսակների (Nepeta mussinii և Nepeta sulphurea) եթերայուղերի որակաքանակական կազմը, բնակլիմայական գործոններով պայմանավորված՝ բացահայտել կենսաակտիվ նյութերը և դրանց կուտակման առանձնահատկությունները:

Հետազոտության նյութ և մեթոդ

1.Դեղաբուսական հումքը

Հետազոտության նյութեր են եղել Վայքի (ՀՀ Վայոց Ձորի մարզ, բարձրությունը ծովի մակարդակից 1300մ, 39°41 10 N, 45°28 0 W) նախալեռնային, Ծաղկահովտի (Արագածոտնի մարզ, բարձրությունը ծովի մակարդակից 2100մ, 40°38 10 N, 44°13 23 W) լեռնային գոտիներից Nepeta mussinii (Spreng.) և Մանթաշ գետի հովտից (Շիրակի մարզ, բարձրությունը ծովի մակարդակից 1960մ,40°38 58 N, 44°03 03 W) հավաքված Nepeta sulphurea (C. Koch) տեսակների հումքերը: Հումքերը մթերվել են 2017թ հուլիսին ծաղկման փուլում՝ դեղաբուսական հումքերի մթերման և չորացման գործընթացները կանոնակարգող միջազգային հրահանգներին համաձայն [6]: Հումքերի հերբարիզացումը և նույնականացումն իրականացվել է ՀՀ ԳԱԱ Բուսաբանության ինստիտուտի հերբարիումում: Գրանցման համարներն են՝ ERE 194781՝ Ծաղկահովիտ (Ծ), ERE 194782՝ Մանթաշ (Մ), ERE 194783՝ Վայք (Վ):

2. Եթերայուղերի ստացման մեթոդը

Եթերայուղերը ստացվել են թարմ և օդաչոր հումքերից՝ Կլեվենջերի սարքում՝ հիդրոդիստիլյացիայի մեթոդով, երեք ժամվա ընթացքում: Թորած եթերայուղերը ջրազրկվել են անջուր նատրիումի սուլֆատով և պահպանվել +4±1°C մութ պայմաններում, ամուր խցանափակված անոթներում՝ հետագա հետազոտության համար [11]:

3. Եթերայուղերի քիմիական բաղադրությունների որոշումը

Եթերայուղերի քիմիական բաղադրությունների որոշումը կատարվել է գազային քրոմատոգրման մաս-սպեկտրաչափական մեթոդով՝ FDA լաբորատորիայում («Տոնուս լես» դեղագործական ընկերություն), օգտագործելով Bruker GC-զանգվածային ընտրողական դետեկտոր (MSD) համակարգը: GC-MS վերլուծությունները կատարվել են Bruker Scion SQ 450-ի միջոցով: Սիլիցիումային մազանոթային աշտարակում (30մ×0,25մմ, 0,32մկմ ֆիլմի հաստություն) որպես կրիչ գազ օգտագործվել է հելիումը (1 մլ/րոպե): Ջեռոցի ջերմաստիճանը նախ 2 րոպե պահվել է 50°C, այնուհետև հասցվել մինչև 200°C՝ 5°C/րոպե արագությամբ, 200°C-ի վրա կայուն է մնացել 10 րոպե, ապա հասցվել մինչև 280°C 1°C/րոպե արագությամբ: Ներարկման ջերմաստիճանը սահմանվել է 280°C: Զանգվածային սպեկտրները գրանցվել են 70eV մակարդակով, մ/զ 35-ից մինչև 550 զանգվածային տիրույթով: Բաղադրիչի նույնականացումն իրականացվել է սպեկտրաչափական էլեկտրոնային գրադարանների (NIST) NIST-2013 միջոցով: (NIST ստանդարտ տեղեկատու շտեմարան 1A.http: //www.nist.gov/srd/upload/NIST1a11Ver2-0Man.pdf)

Հետազոտության արդյունքները

1. Եթերայուղերի պարունակությունը ՀՀ տարբեր շրջաններից հավաքված թարմ և օդաչոր հումքերում

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ թարմ հավաքված հումքերի դեպքում՝ եթերայուղերի ելքը կազմել է՝ Ծաղկահովիտում՝ 0,29%, Վայքում՝ 0,25%, Մանթաշում՝ 0,3%: Օդաչոր հումքերի դեպքում՝ եթերայուղերի ելքը կազմել է՝ Ծաղկահովիտում՝ 0,14%, Վայքում՝ 0,1%, Մանթաշում՝ 0,14%: Ստացված բոլոր եթերայուղերը շարժուն, բնորոշ հոտով դեղնականաչավուն հեղուկներ են:

Գրանցված ցուցանիշները ցույց են տալիս, որ Ծաղկահովիտից և Մանթաշից մթերված հումքերում եթերայուղերի պարունակության ցուցանիշների միջև չի դիտվել վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն

Աղյուսակ 1.

Եթերայուղի ելքը ուսումնասիրված փորձանմուշներից ($P \leq 0,001$, $P^* \geq 0,05$)

N	Աճման վայրը	Եթերայուղի ելքը, %
I	Ծաղկահովիտ, թարմ հումք	0,29
	Ծաղկահովիտ, օդաչոր հումք	0,135±0,009 $P_2^*P_3$
II	Մանթաշ, թարմ հումք	0,30
	Մանթաշ, օդաչոր հումք	0,134±0,010 $P_1^*P_3$
III	Վայք, թարմ հումք	0,25
	Վայք, օդաչոր հումք	0,122±0,006 P_1 P_2

P_1 - Ծաղկահովիտի նկատմամբ, P_2 - Մանթաշի նկատմամբ: P_3 - Վայքի նկատմամբ

Աղյուսակ 2.

Օդաչոր հումքերից ստացված եթերայուղերի բաղադրությունն ըստ GC-MS վերլուծության

Միացության անվանումը	%			
	Նմուշ Ծ	Նմուշ Վ	Նմուշ Մ	Բանաձև
1,6-դիհիդրոկարվեոլ (1,6-Dihydrocarveol)	0,1771	0,4384		$C_{10}H_{18}O$
ցիս-Լինալոոլ օքսիդ (cis-Linalool oxide)	0,2532	0,5893		$C_{10}H_{18}O_2$
L- -Տերպինեոլ (L- -Terpineol)	0,2460	0,00001		$C_{10}H_{18}O$
դիհիդրո-Միրտենալ (dihydro-Myrtenal)	4,5991	-	3,0105	$C_{10}H_{18}O_2$
Կոպաեն (Copaene)	4,2476	1,3211	12,5863	$C_{15}H_{24}$
-Էլեմեն (-Elemene)	3,7718	3,2523	0,1993	$C_{15}H_{24}$
ցիս, -Սանտալոլ (cis, -Santalol)	1,3872	0,5398		$C_{15}H_{24}O$
p-Ցիմեն (p-cymene)	3,4304	0,0529		$C_{10}H_{14}$
-Պինեն (-Pinene)	-	1,8508	1,3781	$C_{10}H_{16}$
-Պինեն (-Pinene)	-	5,4734	0,5462	$C_{10}H_{16}$
2-Կարանոլ (2-Caranol)	-	15,0234	2,1646	$C_{10}H_{18}O$
-Լինալոոլ (-Linalool)	-	0,4172	3,1301	$C_{10}H_{18}O$
1-Մենթոն (l-Menthone)	-	2,5398		$C_{10}H_{18}O$
4-Կարանոն (4-Caranone)	-	0,2552		$C_{10}H_{16}O$
Էլեմոլ (Elemol)	-	3,3367		$C_{15}H_{26}O$
R-Լիմոնեն (R-Limonene)	-	12,0859		$C_{10}H_{16}$
ճ-Ֆելանդրեն (ճ-Phellandrene)			6,6204	$C_{10}H_{16}$
(Z)- -Օցիմեն ((Z)- -Ocimene)			5,9137	$C_{10}H_{16}$
Տերպինեոլ (Terpinene)			0,1578	$C_{10}H_{16}O$
Տերպինեն-4-օլ (Terpinen-4-ol)			0,6693	$C_{10}H_{18}O$
a-Թուջենալ (a-Thujenal)			0,2563	$C_{10}H_{16}$
-Տերպինեոլ (-Terpineol)			0,7847	$C_{10}H_{18}O$
-Գուաջեն (–Guajene)			1,4103	$C_{15}H_{24}$
Մինթ ֆուրանոն (Mint furanone)			3,6841	$C_{11}H_{16}O$
(-)-Սպաթուլենոլ ((-)-Spathulenol)			0,1716	$C_{15}H_{24}O$
Ալոարոմադենդրենի օքսիդ-(1) (Alloaromadendrene oxide-(1))			2,4313	$C_{15}H_{24}O$
(-)-Սպաթուլենոլ ((-)-Spathulenol)			0,7694	$C_{15}H_{24}O$
Գերմակր-4-են-12-օիկ թթու, 6 -հիդրօքսի-, -լակտոն, (11S) (Germacr-4-en-12-oic acid, 6 -hydroxy-, -lactone, (11S))			0,6064	$C_{15}H_{24}O_2$
Էսպատուլենոլ (Espatulenol)			3,3122	$C_{15}H_{26}O$
Էսպատուլենոլ (Espatulenol)			0,4471	$C_{15}H_{26}O$
Էսպատուլենոլ (Espatulenol)			0,9381	$C_{15}H_{26}O$

Նկատառում՝ աղյուսակում ներկայացված են դոմինանտ բաղադրանյութերը

(P≥0,05): Արձանագրված տվյալները ցույց են տալիս, որ չորացման ընթացքում դեղաբուսական հումքերում եթերայուղերի պարունակությունը նվազել է՝ Ծաղկահովտի փորձանմուշներում 51%-ով, Վայքի փորձանմուշներում 55%-ով, Մանթաշի փորձանմուշներում 53%-ով:

2. Եթերայուղերի բաղադրությունները ՀՀ տարբեր շրջաններից հավաքված թարմ և օդաչոր հումքերում

ՀՀ երեք շրջաններից մթերված հումքերի եթերային յուղերի GC-MS վերլուծության արդյունքում բացահայտված նյութերից նույնականացվել է 148 միացություն, որոնցից նշանակալի քանակներով եղել են 31-ը, որոնք ներկայացված են աղյուսակում (աղ. 2): Ընդ որում սեսկվիտերպենները և դրանց թթվածնային ածանցյալները դոմինանտ բաղադրանյութերի ընդհանուր թվի 38,71%-ն են կազմել, իսկ 61,29%-ը՝ մոնոտերպենները և դրանց թթվածնային ածանցյալները: Բոլոր 3 նմուշներում հայտնաբերվել է կոպաեն, որի ամենաբարձր պարունակությունը եղել է Մ-ի եթերայուղում՝ մոտ 12,59% (Վ՝ 1,32%, Ծ՝ 4,25%), և -էլեմեն, որի ամենաբարձր պարունակությունը եղել է Ծ-ի եթերայուղում՝ 3,77% (Վ՝ 3,25%, Մ՝ 0,2%): Ծ-ի և Վ-ի նմուշներում դոմինանտ քանակներով հայտնաբերվել են ցիս, -սանտալոլ, p-ցիմեն, 1,6-դիհիդրոկարվեոլ, 1,6-ցիս-լինալոոլ օքսիդ: Ծ-ի և Մ-ի նմուշներում համեմատաբար մեծ քանակներով հայտնաբերվել են՝ միրտենալ, ֆիտոլ: Վ-ի և Մ-ի նմուշներում դոմինանտ քանակներով հայտնաբերվել են՝ -պինեն, -պինեն, -լինալոոլ, որոնք բնորոշ են կատվադաղձի գրեթե բոլոր տեսակներին: Միայն Վ-ի նմուշում գերակշռել են՝ 1-մենթոն, էլեմոլ, R-լիմոնեն, միայն Մ-ի նմուշում՝ սպաթուլենոլ, էսպատուլենոլ, -ցիս-օցիմեն, 6-ֆելանդրեն, գերմակրեն, а-թուջենալ, -տերպինեոլ:

Ընդ որում՝ Ծ-ի նմուշում դոմինանտ 9 միացություն կազմել է ամբողջ բաղադրության 49,1%-ը, 15 միացություն կազմել է ամբողջ բաղադրության 67,77%-ը՝ Վ-ի նմուշում, իսկ Մ-ի նմուշում՝ դոմինանտ 11 միացություն կազմել է ամբողջ բաղադրության 42,5%-ը:

Եզրակացություններ

Հայաստանում աճող կատվադաղձի ուսումնասիրված տեսակները էնդեմիկ տեսակներ են և ըստ եթերայուղերի որակաքանակական կազմի վերլուծության՝ չեն պատկանում հայտնի երեք քեմոտիպերից ոչ մեկին:

Բնակլիմայական պայմանները՝ աճման վայրը, ծովի մակարդակից բարձրությունը, ինչպես նաև՝ տեսակի օնտոգենետիկ առանձնահատկությունները նկատելիորեն ազդում են եթերայուղերի որակաքանակական կազմի՝ մասնավորապես մոնոտերպենների և սեսկվիտերպենների և դրանց թթվածնային ածանցյալների բալանսի և կուտակման դինամիկայի վրա:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Маланкина Е.Л. Агробиологическое обоснование повышения продуктивности эфиромасличных растений из семейства яснотковые в Нечерноземной зоне России. Дис. докт. сельскохозяйственных наук, Москва, 2007, 343 с
2. Работягов В.Д. Морфология и компонентный состав эфирного масла некоторых видов рода Nepeta L. Никитский ботанический сад – Национальный научный центр, Республика Крым, Бюллетень ГХБС, 2014, вып. 112, с. 49
3. Тахтаджян А.Л. . Флора Армении. том 8, 1987, Ереван, Изд-во АН АрмССР, 419 с
4. Хачирова Ф. С. Фармакогностическое изучение котовника крупноцветкового (NEPETA GRANDIFLORA BIEB.) флоры Карачаево-Черкесской республики . Дис. канд. фарм. наук, Пятигорск, 2009, 109 с
5. Abbas A, Tabanca N., Demirci B., Blythe E. K., Baser K. H.C., Khan A. I. Chemical Composition and Biological Activity of Essential Oils from Four Nepeta Species and Hybrids against Aedes aegypti (L.) (Diptera: Culicidae) Records of Natural Products, 2015, 10(2):137-147
6. Baser K.H.C., Kirimer N, Kurkcuoglu M, Demirci B. Essential oil of Nepeta species growing in Turkey. Chem Nat Comp. 2000;36(4):356–9
7. Bourrel C., Perineau F., Michel G. J., Bessiere M. C. Catnip (Nepeta cataria L.) essential oils: analysis of chemical constitu-ents, bacteriostatic and fungistatic properties. J. Ess. Oil Res. - 1993. - vol. 5, 5. - p. 159-167
8. Kaya A., Demirci B., Baser K. H. C. Micromorfology of glandular trichomes of Nepeta congesta Fisch. and Mey V. congesta (Lamiaceae) and chemical analysis of the essential oils. South African Journal of Botany, 2007, 73, 29–34
9. Mamadalieva N.Z., Sharopov F.S., Satyalc P., Azimova S.S., Winkb M. Chemical Composition of the Essential Oils of Some Central Asian Nepeta Species (Lamiaceae) by GLC-MS, 2016 Dec;11(12):1891-1893.
10. Quality control methods for herbal materials, WHO, Geneva, 2011
11. Velichovcic A., Ristic M., Randjelovic A. The components of salvia oil J. Essent. Oil Res., 2002, N14, p. 453

РЕЗЮМЕ

ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ВОЗДУШНО-СУХОГО СЫРЬЯ КОТОВНИКА МУСИНА (NEPETA MUSSINII SPRENG.) И КОТОВНИКА СЕРНО-ЖЕЛТОГО (NEPETA SULPHUREA C. KOCH), ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В РАЗНЫХ РЕГИОНАХ АРМЕНИИ

Аршакян Н.И.
ЕГМУ, Кафедра фармакогнозии

Ключевые слова: *Nepeta mussinii Spreng., Nepeta sulphurea C. Koch, эфирное масло, газохроматографический масс-спектрометрический анализ, копаен.*

Приоритетным направлением научной и практической фармации является изучение ресурсов лекарственных растений и создание новых препаратов на их основе. Главной задачей для достижения этой цели является стандартизация лекарственного растительного сырья. Цель этой работы - изучить качественный состав эфирных масел некоторых эндемических видов рода *Nepeta Mussinii* и *Nepeta Sulphurea* флоры Армении, выявить биоактивные вещества, особенности их накопления в зависимости от климатических факторов. Материалом для исследования служило сырье вышеуказанных растений, собранных в июне 2017 года в окрестностях города Вайк (Вайоц Дзор), села Цахкаовит (Арагацотн) и села Манташ (Ширак). Исследования проводились в соответствии с указаниями руководства ВОЗ «Quality control methods for herbal materials». Согласно анализу качественного состава эфирных масел, они не относятся ни к одной из трех известных хеморас. Климатические условия (место произрастания, высота над уровнем моря), а также онтогенетические особенности вида существенно влияют на качество состава эфирных масел, в частности на динамику накопления и баланс монотерпенов, сесквитерпенов.

SUMMARY

GAS CHROMATOGRAPHY–MASS SPECTROMETRY ANALYSIS OF ESSENTIAL OILS OBTAINED FROM AIR-DRIED RAW MATERIALS OF NEPETA MUSSINII SPRENG. AND NEPETA SULPHUREA C. KOCH GROWING IN DIFFERENT REGIONS OF ARMENIA

Arshakyan N.I.
YSMU, Pharmacognosy Department

Keywords: *Nepeta Mussinii Spreng., Nepeta Sulphurea C. Koch, essential oil, Gas chromatography–mass spectrometry analysis, copaen.*

The priority direction of scientific and practical pharmacy is the study of resources of medicinal plants and the creation of new drugs based on them. The main task for achieving this goal is the standardization of medicinal plant materials.

The purpose of this work is to study the qualitative composition of essential oils of some endemic species of the genus *Nepeta Mussinii* and *Nepeta Sulphurea* of Armenian flora and to identify bioactive substances, the peculiarities of their accumulation depending on climatic factors.

The above mentioned plants collected in June 2017 from the territory of Vayk (Vayots Dzor), Tsakhkahovit village (Aragatsotn), and Mantash village (Shirak) were used for the study.

The study was carried out according to the WHO guidelines on the “Quality control methods for herbal materials”.

According to the analysis of the qualitative composition of essential oils, they do not belong to any of the three known chemorases. Climatic conditions (place of growth, height above sea level), as well as ontogenetic features of the species, significantly affect the quality of the composition of essential oils, in particular, the dynamics of accumulation and the balance of monoterpenes and sesquiterpenes.

UDC: 615.322.322(479.25):582

THE ANATOMICAL MORPHOLOGICAL FEATURES OF OREGANO ORDINARY (ORIGANUM VULGARE L.) WILDLY GROWING IN THE FLORA OF ARMENIA DURING THE FRUITING PERIOD

Moghrovyan A.V.
YSMU, Department of Pharmacognosy

Received: 25.06.2021, reviewed: 22.07.2021, accepted: 27.10.2021

Keywords: *Oregano ordinary, microscopic analysis, identification, fruiting period of vegetation.*

The most important process of studying native raw material resources has a strategic significance. At the same time, today, the expansion of the range of the medicinal raw materials, and the demand for their efficiency is growing. Additionally, the demand for the merchandising analysis, the quality control, and the standardization of the medicinal raw materials is increasing. Today, new modern approaches to standardization of the medicinal raw materials are built on a new basis. Targeted ways of improving new methods of standardization are being developed [3].

There are about 60 species of oregano in the world of flora [6]. The genus Oregano was first described by Linnaeus in 1754, and was identified by Ietswaart in 1980. In the past 150 years, this plant species was given more than 300 scientific names [5]. The resourcological research of oregano ordinary in different regions of Armenia has been carried out by GARP organization [1].

We have standardized the raw material of Oregano ordinary according to the quality digital indexes [12, 13], the quantitative content of the essential oil [7], and the sum of the extractable substances [8, 9].

From the perspective of modern analysis, microscopic analysis has a major impact on the quality control, identification, and the standardization of the raw material [2]. It enables us to expose the producing plant and the raw material species to pre-standardization according to anatomical diagnostic features. From the aspect of microscopic analysis, the anatomical-morphological features of Oregano ordinary are confirmed in Russian and European pharmacopoeias and refer only to the blossoming period [4, 16]. According to the resourcological research and the data from scientific sources, the polymorphism of the chemical composition and the morphological-anatomical features is typical of Oregano ordinary, which is attributed to the influence of climatic factors [17]. We have standardized the raw material according to anatomical diagnostic features during the pre-blossoming and blossoming periods [10, 11].

The aim of the study is to standardize the herb of Oregano also during the fruiting periods of vegetation.

Material and methods

The material of study was the Oregano ordinary (*Origanum vulgare L.*) herb harvested in May- June 2016 from different regions of Armenia: Kotayk-Kaqavadzor village (1750 m above the altitude, latitude N 40°29 43 , longitude E 44°31 44), Tavush-Teghut and Aknaghbyur villages (1276m above the altitude, latitude N 40°87 55 , longitude E 45°14 91), Lori-Lorut village (1643 m above the altitude, latitude N 41°05 51 , longitude E 44°27 61), Gegharkunik-Chkalovka village (1940 m above the altitude, latitude N 39°19 12 , longitude E 46°48 48) during the pre-blossoming period. It's registered in the Archive of RA NSA Institute of Botany under the following order numbers ERE 192245, ERE 192247, ERE 192246, ERE 191335.

Immediately after the harvest, the primary processing is carried out, such as removal of the organic and mineral mixtures, washing and drying of herbal raw materials [18].

The microscopic analysis was carried out according to the "technique of microscopic analysis". The leaf of the plant is considered to be an object for the microscopic investigation of the herb raw material [14, 15].

For the definition of anatomical-morphological features, the microscopic analysis of Oregano ordinary herb was carried out by the tri-ocular electronic microscope "Micros" and the camera "Olympus Digital Camera C-3000 Zoom" (magnifications x20, x40).

The analysis was carried out at the YSMU Pharmacognosy Department and the YSMU Scientific- Research Center.

*** ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

A.V. Moghrovyan
YSMU, Department of Pharmacognosy
Address: *2 Koryun Street, 0025, Yerevan, Armenia*
E-mail: *armine.moghrovyan@mail.ru*
Tel.: *(+374) 60 90 59*

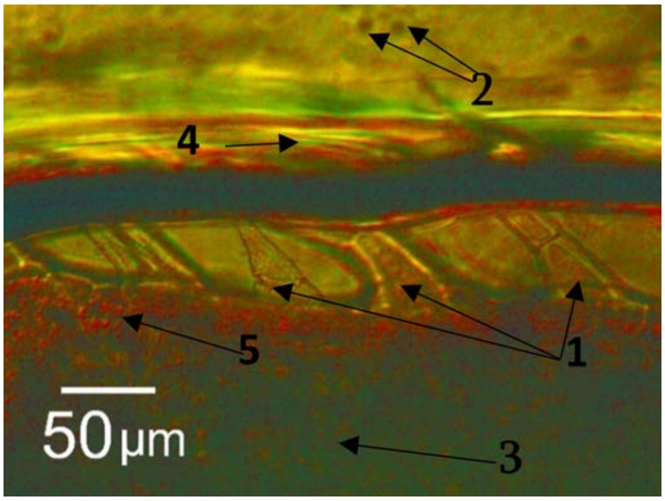

Fig. 1 *(magx20)1-multicellular simple trichomes with attachment bases, 2-crystals of calcium oxalate, 3-warty cuticle, 4-transporting tissue, 5-pigments*

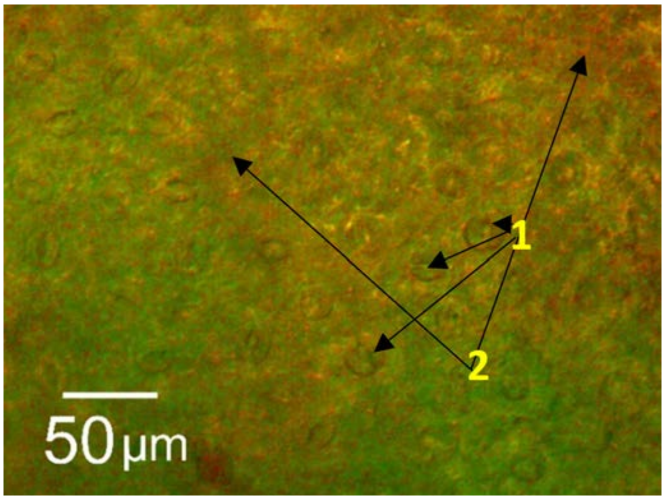

Fig. 2 *(magx40)1.-diacytic stomata, 2-wrinkled cuticle*

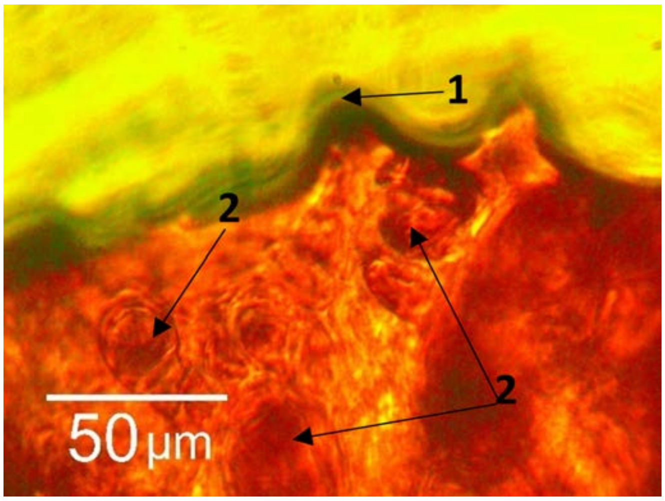

Fig. 3 *(magx40) 1-sinuous cuticle, 2-oil glands without functional significance*

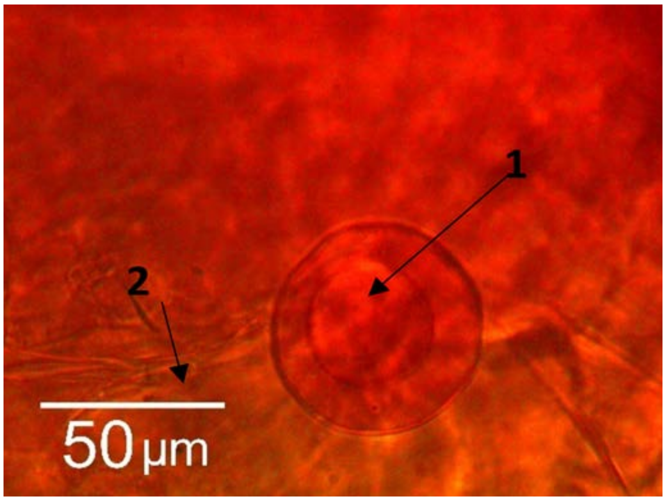

Fig. 4 *(magx40) 1.-oil glandwith transparent hollow stalk, 2-branched trichome*

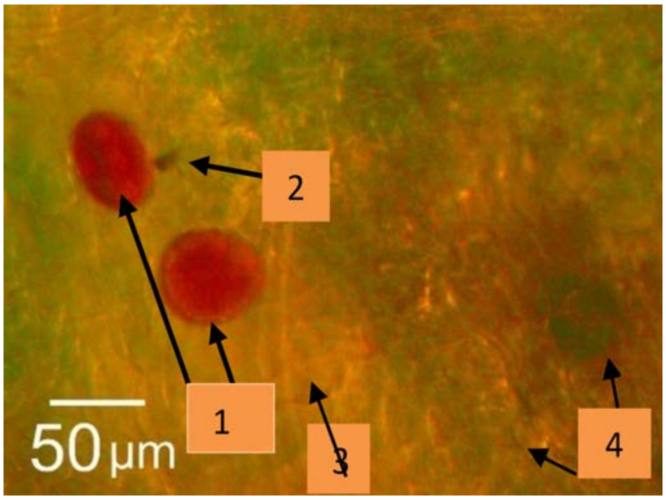

Fig. 5 *(magx20) 1.-storages, 2.-crystal of calcium oxalate, 3.-simple trichome, 4.-polygonal cells of the epidermis*

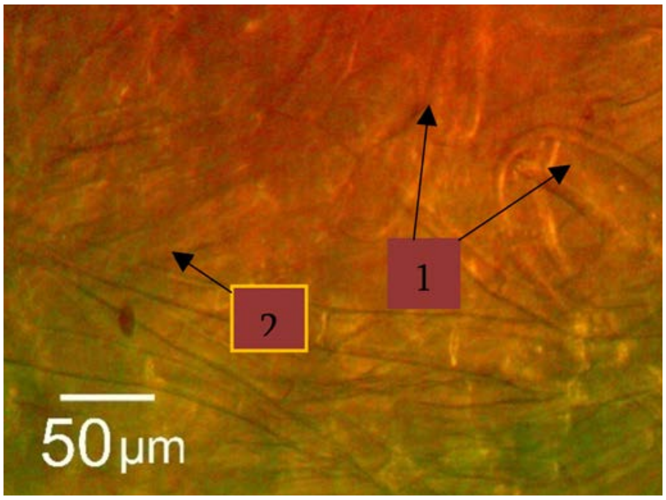

Fig. 6 *(magx20)1.-acute cone-shaped and knee-shaped simple trichomes, 2.-pigment*

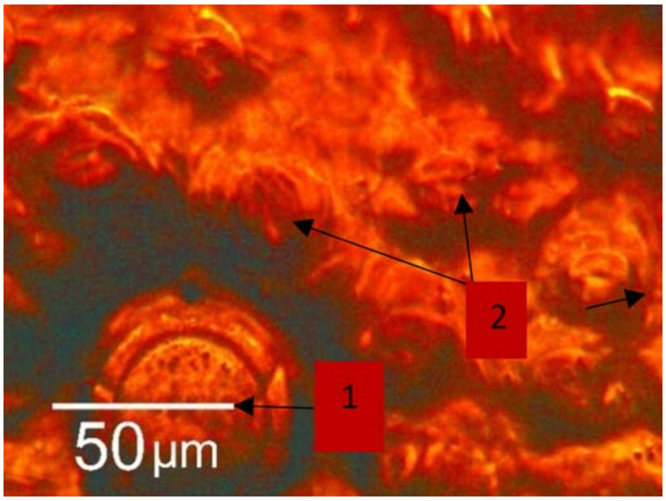

Fig. 7 *(magx40)1-oil gland with transparent hollow stalk, 2-stomata*

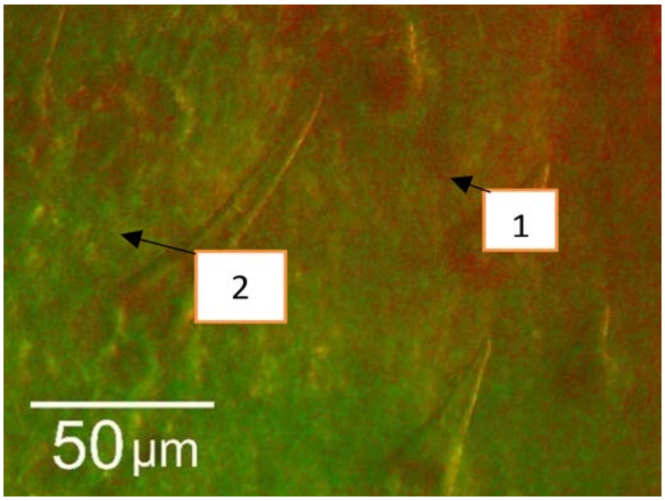

Fig. 8 *(magx40) 1-one-headed trichome, 2-tri-headed trichome*

Analysis of the Research Results

The Anatomical-Morphological Features of Oregano Ordinary Leaf in Seeding Period

The upper surface of the epidermis of the Oregano ordinary leaf harvested from Lori region is lightly sinuous, sometimes with visibly thickened wall cells. The cuticle is warty. The transporting tissue, pigments, and crystals of calcium oxalate are obvious. The multicellular simple trichomes with attachment bases are arranged along the wall which are noticeable at the margins of the leaf, whereas the epidermal cells of the leaf lower surface are with sinous walls, and the epidermis is roughly warty (fig. 1).

The epidermis of the upper surface of the Oregano ordinary leaf harvested from Tavush region is warty, the walls are lightly sinuous. The oil glands which are with transparent, hollow stalk rarely form sockets with eight cells on the place of fixation. The latter is typical of the fruiting period. The wrinkled cuticle is expressed. The lower surface of the epidermis is warty. The diacytic stomata which are surrounded with the two cells of the epidermis are of a great number. The intercellular spaces are well expressed, which is conditioned by humid climate (fig. 2).

The upper surface of the epidermis of the Oregano ordinary leaf harvested from Gegharkunik region has warty, sinuous cuticle. The polygonal cells of the lower surface of the epidermis are with lightly sinuous walls. A large number of branched trichomes stipulate the plant transpiration during the fruiting period. Diacytic stomata are not noticeable which proves the decrease of gas exchange of the plant. Both the oil glands having lost their functional significance and the ones with transparent, hollow stalk, and head are encountered. Probably, the latter is typical of fruiting period. The intercellular spaces are very small since the climate in the region is dry (fig. 3, 4).

The cells of the epidermis in the microscopic preparation of Oregano ordinary leaf, harvested from Kotayk region are polygonal. The oil glands are very few and rarely form sockets as the biochemical processes cease at that stage. The knee-shaped, multicellular, simple trichomes are of a great number. The acute cone-shaped simple trichomes are visible which are multiple and are located only at the margins of the leaf. The headed trichomes (one-headed and tri-headed), diacytic stomata, and storages were revealed in the central part. (fig. 5, 6, 7, 8).

The results of the microscopic analysis provide evidence of the influence of climatic factors on the plant tissues. Particularly, unlike humid climatic conditions (Tavush Lori), the plant tissues in dry climatic conditions (Gegharkunik, Kotayk), obtain adaptation during the ontogenesis, which provides the viability of the plants due to the following anatomical-morphological features: a great number of stomata, significantly thickened cuticle, and a great deal of trichomes.

Conclusion

The results of the investigation have shown that the changes of the anatomical-morphological features of Oregano ordinary wildly growing in the flora of Armenia are obviously dependent on the influence of the climatic factors during the fruiting period. The anatomical diagnostic features, which are typical of this period, are as follows:

- the epidermis is characterized by lightly sinuous thickened walls,
- the cuticle is wrinkled,

- diacytic stomata are visible, particularly in Kotayk region,
- the knee-shaped, acute cone-shaped and branched simple trichomes are of a great number,
- the unicellular hollow stalks of the oil glands are mainly well expressed, and the nodular structure of the heads are rarely noticed.

REFERENCES

1. Abrahamyan A., Barsevskis A., Crockett S., Melikyan A. Distribution of Origanum vulgare L. and population dynamics during the last decade in Armenia. J. Life Sci., 2014; 8: 690-8
2. Daironas Zh.V., Zilfikarov I.N. The morphological anatomical investigation of heb Onosma Armeniaca. Pharmacy 2., 2012, pp. 23-25 [In Russian]
3. Drozdova I.L, Sukholinov U.A. The standardization of medicinal raw material of several representatives of the family Rosaceae. Web of Scholar, ISSN 2518-167X, 4(22), V. 2, pp. 53-55, 2018 [In Russian]
4. European pharmacopoeia. 5th ed. suppl. 5.2. Strasbourg, European Pharmacopoeia Commission, 2005
5. Ietswaart J.H. A Taxonomic Revision of the Genus Origanum (Labiatae). Leiden University Press: The Hague, 1980; V. 4, p. 158
6. Leyva-L pez N., Guti rrez-Grijalva E.P., Vazquez-Olivo G., Heredia J.B. Essential oils of oregano: Biological activity beyond their antimicrobial properties. Molecules 2017; 22(6): 989.[http://dx.doi.org/10.3390/molecules22060989] [PMID: 28613267]
7. Moghrovyan A.V. Qualitive analysis of Oregano ordinary herb (Herba Origani vulgaris) essential oil in various periods of vegetation. // YSMU, Scientific articles collection, Yerevan, 2014, pp. 67-71 [In Armenian]
8. Moghrovyan A.V. The analysis of the quantitative content of the extractable substances of Oregano ordinary herb. Pharma N 10, Yerevan, 2015, pp. 28-31 [In Armenian]
9. Moghrovyan A.V. The standardization of wild lygrowing Oregano (Herba Origani vulgaris) by extractive substances // Medicalscience of Armenia V. LV, 2, 2015, pp. 128-134 [In Russian]
10. Moghrovyan A.V. 2021. The anatomical-morphological features of Oregano ordinary (Origanum vulgare l.) widly growing in Armenian flora during the pre-blossoming period. Proceedings of the YSU B: Chemical and Biological Sciences 55 (1 (254):46-51. https://doi.org/10.46991/PYSU:B/2021.55.1.046.
11. Moghrovyan A.V., Chichoyan N.B., Dumanyan K.H. Microscopic analysis of Oregano ordinary (Origanum vulgare L.) gathered from different regions of Armenia // Medicine, science and education. Scientific and informational journal. April, 11, Yerevan, 2012, pp. 67-72 [In Armenian]
12. Moghrovyan A.V., Chichoyan N.B., Galstyan H.M. The standardization of Oregano ordinary herb (Herba Origani vulgaris L.) wildly growing in different regions of Armenia// YSMU, Scientific articles collection, Yerevan, 2013, pp. 56-61 [In Armenian]
13. Moghrovyan A.V., Chichoyan N.B., Sargsyan E.D., Vardanyan A.P., Galstyan H.M. Influence of growing different conditions on the good-quality indices of Oregano ordinary herb (Herba Origani vulgaris L.) // Bulletin of National Agrarian University of Armenia, V. 4, Yerevan, 2017, pp. 31-33
14. Pharmacognosy. Study Practice editied by I.A. Samilina, A.A. Sorokina// M.: OOO, Edition “MIA”, 2011, ISBN: 975-5-9986-0044-9, 432 p. [In Russian]
15. Samilina I.A., Anosova O.G. Pharmacognosy, ATLAS // Ed. “Media”, V 2, 2007, pp. 47-54 [In Russian]
16. State pharmacopoeia XIII, V. 2, Moscow, 2015, 1004 p. [In Russian]
17. Werker E., Putievsky E., Ravid U. The Essential Oils and Glandular Hairs in Different Chemotypes of Origanum vulgare L. // Ann. Bot., 1985, V. 55, N 6, pp. 793-801
18. World Health Organization. Quality control methods for herbal materials // Malta, 2011, 173 p.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՖԼՈՐԱՅՈՒՄ ՎԱՅՐԻ ԱՃՈՂ ԽՆԿԱԾԱՂԻԿ ՍՈՎՈՐԱԿԱՆԻ (*ORIGANUM VULGARE L.*) ՁԵՎԱԲԱՆԱԱՆԱՏՈՄԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿԱՆԻՇՆԵՐԻ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՍԵՐՄՆԱԿԱԼՄԱՆ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Մողրովյան Ա.Վ.
ԵՊԲՀ ֆարմակոգնոզիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ *խնկածաղիկ սովորական, մանրադիտակային վերլուծություն, նույնականացում, վեգետացիայի սերմնակալման շրջան:*

Յուրաքանչյուր դեղաբուսական հումքի ֆարմակոգնոստիկական հետազոտության հիմքում ապրանքագիտական վերլուծությունն է, որի շրջանակներում իրականացված մանրադիտակային հետազոտությունը հնարավորություն է տալիս խնկածաղիկ սովորականին ստանդարտավորելու սերմնակալման շրջանում՝ ըստ ձևաբանաանատոմիական խմբերի: Դրանք բուսահումքի անատոմիական տարբերակիչ հատկանիշներն են՝ հաստացած պատերով թույլ գալարուն էպիդերմիսը, արտահայտված կնճռոտ կուտիկուլան, լավ նկատվող դիացիտ տեսակի հերձանքները, սակավաթիվ եթերայուղային գեղձիկները՝ միաբջիջ, սնամեջ ոտիկներով, գլխիկների հազվադեպ վարդակային կառուցվածքով:

РЕЗЮМЕ

АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИКОРАСТУЩЕЙ ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (*ORIGANUM VULGARE L.)* ФЛОРЫ АРМЕНИИ В ПЕРИОД ПЛОДОНОШЕНИЯ

Могровян А. В.
ЕГМУ, Кафедра фармакогнозии

Ключевые слова: *душица обыкновенная, микроскопический анализ, идентификация, вегетационный период плодоношения.*

В основе фармакогностического изучения каждого лекарственного сырья лежит товароведческий анализ. В рамках последнего проведение микроскопического исследования позволяет осуществить предварительную стандартизацию душицы обыкновенной по анатомо-диагностическим признакам в период плодоношения. Предварительная стандартизация включает анатомо-морфологические отличительные черты растения в период плодоношения. В частности, наблюдаются эпидермис со слабо утолщенными, извилистыми стенками; морщинистая кутикула; выраженные диацитические устьица в значительном количестве; крючковидные, остроконечные конические и ветвистые трихомы в большом количестве; одноклеточные прозрачные протоки («ножки») эфирно-масличных железок выражены в основном хорошо, а узелковая структура головок, образующих розетку, отмечается редко.

УДК: 616.24_089.87:616_07:617.54

КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПНЕВМОНЭКТОМИИ

Минасян Л.А.
ЕГМУ, Кафедра общей и грудной хирургии

Получена: 11.10.2021, рецензирована: 22.10.2021, принята: 27.10.2021.

Ключевые слова: *пневмонэктомия, кластерный анализ, агломеративный метод, пред- и послеоперационные осложнения.*

Многофакториальность и отягощенность современного образа жизни вкупе с нарастающим загрязнением окружающей среды привели к повышению заболеваемости раком в целом, среди которого определенную настороженность вызывает неуклонный рост заболеваемости раком легкого [2]. Применение высокотехнологичных методов диагностики, современные протоколы лечения рака легкого, включающие полихимиотерапию и лучевую терапию, способствуют увеличению числа успешных результатов [3, 4]. Однако, несмотря на отмеченные достижения в области терапевтического подхода, ведущее место в лечении больных раком легкого продолжают занимать хирургические вмешательства. Одним из вариантов является пневмонэктомия, которая при ранних стадиях немелкоклеточного рака считается «золотым стандартом» лечения больных, которые, с клинической точки зрения и с учетом факторов риска, могут подвергнуться операции. Операция позволяет достичь радикализма, однако травматизм данного вмешательства приводит к серьезным интра- и послеоперационным осложнениям.

Ведущими послеоперационными осложнениями являются развитие периоперационного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, трепетания предсердий и желудочковых аритмий, дыхательной недостаточности, пневмонии. Поэтому своевременное выявление и мониторинг больных с оценкой различных респираторных функциональных тестов, сердечно-легочного резерва имеют важное значение в прогнозировании и профилактике сердечно-легочных осложнений при пульмонэктомии и, как следствие, улучшают течение послеоперационного периода больных.

Однако, оценка кардиопульмонального статуса должна включать не только основные клинические и функциональные исследования, но и ряд дополнительных исследований, в том числе и широкий спектр лабораторных показателей, которые позволят комплексно и более детально оценить состояние больных как в до-, так и в послеоперационном периоде, спрогнозировать развитие осложнений и выявить возможные механизмы их развития.

*** АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

Л.А. Минасян
ЕГМУ, Кафедра общей и грудной хирургии
Адрес: *ул. Корюна 2, 0025, Ереван*
Эл. почта: *levon.minasyan1991@gmail.com*
Тел.: *(+374) 91 92 22 20*

Материалы и методы

Данное исследование было проведено на 102 пациентах, у которых имелись абсолютные показания к пульмонэктомии по поводу злокачественных опухолей или деструктивных заболеваний легких. Все пациенты находились в отделении торакальной хирургии Медицинского центра «Сурб Григор Лусаворич» в период с января 2017 года по декабрь 2019 года. Больные, которые подверглись пневмонэктомии, находились под амбулаторным наблюдением после выписки из стационара в течение 12 месяцев.

Пред- и послеоперационные исследования включали широкий спектр биохимических параметров крови и показатель сатурации. Показатели эритроцитов и гемоглобина крови наряду с прочими показателями общего анализа крови определялись на анализаторе «Cobas – 121». Биохимические исследования крови (мочевина, креатинин, АСАТ, АЛАТ, глюкоза, общий белок крови), а также электролиты плазмы (натрий, калий) определялись на анализаторе «Cobas – 311». Сатурацию измеряли классическим методом неинвазивной пульсоксиметрии.

С целью оценки возможного влияния предоперационных данных на возникновение послеоперационных осложнений был проведен иерархический агломеративный кластерный анализ [1], в котором ис-

пользуется 3 подхода:

- иерархический агломеративный метод (tree clustering);
- K-кластеризация средних (K-means clustering);
- двустороннее объединение (Two-way joining).

В качестве целевых групп был выбран ряд переменных, характеризующих лабораторные данные пациентов с различными осложнениями: гемоглобин, эритроциты, креатинин, мочевина, общий белок, K^+, сатурация, Na^+, протромбиновый индекс (ПИ%), INR, глюкоза, АСАТ, АЛАТ.

В ходе статистической обработки был произведен расчет средней численности переменных (M) и стандартного отклонения (SD), на основании которых была проведена стандартизация показателей (Z scores). После стандартизации показателей было вычислено расстояние между кластерами (эвклидное расстояние), на основе чего была совершена группировка кластеров.

Последовательность выполненных шагов представлена ниже.

1. Эвклидное расстояние (расстояние каждого атрибута от нормы) рассчитано по следующей формуле.

$$r_{pq} = \sqrt{\sum_{j=1}^{k} d_{jpq}^2}$$

где k - число кластеров, J-порядковый номер кластера.

2. Выбрано наименьшее расстояние.
3. Единицы с наименьшим расстоянием эвклида сгруппированы в один кластер.
4. Внутри соединенных кластеров для сгруппированных функций сделан новый расчет средне-цифрового.
5. Расчет новых различий в нормировании характеристик.
6. Расчет расстояния Эвклида объединенных кластеров от других кластеров.
7. Расчет наименьшего Эвклидного расстояния.

Определение количества кластеров производится по изменению соответствующей функции, в частности, по сумме средних квадратических отклонений.

$$E_j = \sum_{i=1}^{n} {r_{ij}}^2 - \frac{1}{n}\left(\sum_{i=1}^{n} r_{ij}\right)^2$$

где - коэффициент корреляции между переменными.

Параллельно с группировкой наблюдается постепенный рост E_j. Резкое изменение величины свидетельствует об объективном количестве кластеров.

Результаты и их обсуждение

С целью оценки возможного влияния предоперационных параметров на возникновение послеоперационных осложнений был проведен иерархический агломеративный кластерный анализ, в ходе которого в качестве целевых групп был выбран ряд переменных, характеризующих лабораторные показатели пациентов с различными осложнениями [1]. Такими переменными явились содержание гемоглобина, количество эритроцитов, концентрации креатинина, мочевины, общего белка, глюкозы, ионов K^+, Na^+, показатели периферической сатурации, ПИ%, INR, АСАТ, АЛАТ.

В рамках проведенного нами исследования было выбрано 2 количественно объективных кластера, представленных на диаграмме (рис. 1).

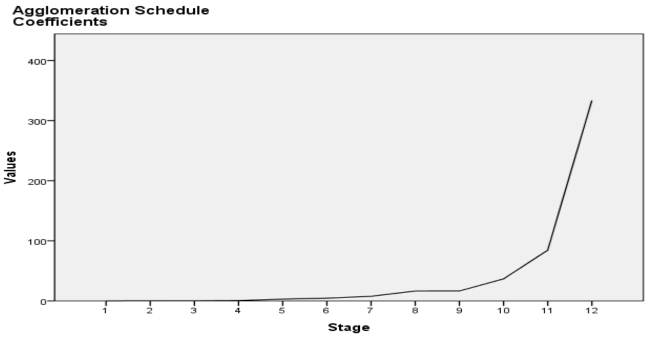

Рис. 1 *Графическое изображение агломерации в дооперационном периоде*

В ходе кластерного анализа было подсчитано евклидово расстояние между кластерами, на основе которого была произведена группировка кластеров (табл. 1).

В результате группировки кластеров получена дендрограмма (рис. 2). В таблице 2 представлена принадлежность каждого класса к соответствующему кластеру в зависимости от количества кластеров (2-4). С точки зрения возникновения дооперационных осложнений, согласно методологии кластерного анализа наиболее значимыми были показатели изменения содержания гемоглобина, ионов натрия, креатинина, общего белка, сатурации, ПИ%.

Таблица 1

Расчет евклидово расстояния между кластерами (ProximityMatrix)

Case	MatrixFileInput												
	Гемогло-бин	Эритро-циты	Креати-нин	Мочеви-на	Общ. белок	K^+	Сатура-ция	Na^+	ПИ%	INR	Глюкоза	АСАТ	АЛАТ
Гемоглобин	0,000	490,516	42,727	479,022	78,650	491,472	29,067	36,714	64,886	517,392	478,103	359,099	339,469
Эритроциты	490,516	0,000	304,411	0,185	190,023	0,018	317,267	679,793	219,259	0,364	0,240	12,774	19,997
Креатинин	42,727	304,411	0,000	293,936	20,270	304,607	7,728	92,185	15,774	325,099	293,840	205,128	191,049
Мочевина	479,022	0,185	293,936	0,000	182,284	0,181	307,368	665,184	211,125	0,853	0,250	11,165	18,108
Общ. белок	78,650	190,023	20,270	182,284	0,000	190,299	17,594	156,755	4,710	206,660	181,944	112,031	102,729
K^+	491,472	0,018	304,607	0,181	190,299	0,000	317,603	680,379	219,538	0,350	0,247	12,828	20,057
Сатурация	29,067	317,267	7,728	307,368	17,594	317,603	0,000	74,402	12,619	338,689	306,571	212,727	197,753
Na^+	36,714	679,793	92,185	665,184	156,755	680,379	74,402	0,000	137,059	710,807	664,251	521,532	496,410
ПИ%	64,886	219,259	15,774	211,125	4,710	219,538	12,619	137,059	0,000	237,150	210,349	135,365	123,816
INR	517,392	0,364	325,099	0,853	206,660	0,350	338,689	710,807	237,150	0,000	0,944	17,009	24,999
Глюкоза	478,103	0,240	293,840	0,250	181,944	0,247	306,571	664,251	210,349	0,944	0,000	11,178	18,010
АСАТ	359,099	12,774	205,128	11,165	112,031	12,828	212,727	521,532	135,365	17,009	11,178	0,000	3,056
АЛАТ	339,469	19,997	191,049	18,108	102,729	20,057	197,753	496,410	123,816	24,999	18,010	3,056	0,000

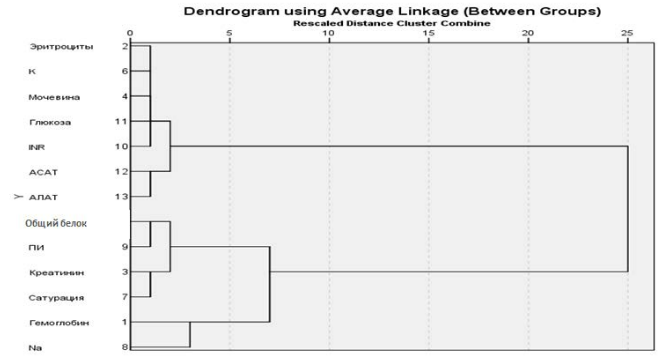

Рис. 2 *Графическое изображение дендрограммы с использованием стандартизации переменных в дооперационном периоде*

Таблица 2

Принадлежность лабораторных показателей соответствующим кластерам

Cluster Membership			
Case	4 Clusters	3 Clusters	2 Clusters
Гемоглобин	1	1	1
Эритроциты	2	2	2
Креатинин	3	3	1
Мочевина	2	2	2
Общ. белок	3	3	1
K^+	2	2	2
Сатурация	3	3	1
Na^+	4	1	1
ПИ%	3	3	1
INR	2	2	2
Глюкоза	2	2	2
АСАТ	2	2	2
АЛАТ	2	2	2

Кластерный анализ основных лабораторных показателей пациентов проводился также в послеоперационном периоде. Было выбрано 3 количественно объективных кластера, на основе диаграммы, представленной на рис. 3.

Последующая группировка кластеров была проведена согласно подсчету соответственного расстояния между кластерами (табл. 3).

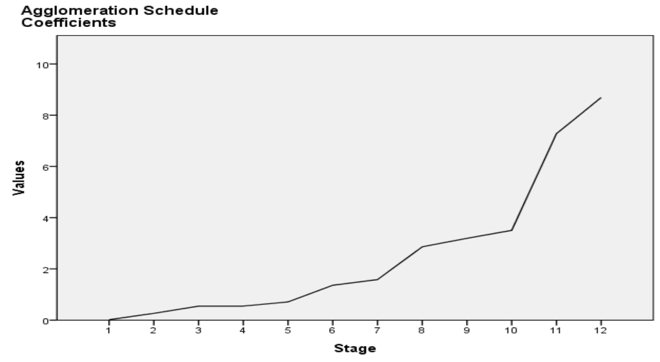

Рис. 3 *Графическое изображение агломерации в послеоперационном периоде*

В таблице 4 представлена принадлежность лабораторных показателей соответствующим кластерам в зависимости от количества кластеров (2-4) в послеоперационном периоде. Как показали результаты исследования, количество объективных кластеров составляет 3. В результате группировки кластеров была получена дендрограмма (рис. 4).

С точки зрения возникновения послеоперационных осложнений, наиболее значимыми оказались изменения содержания гемоглобина, эритроцитов, концентрации общего белка, сатурации, ПИ%.

Таблица 4

Принадлежность лабораторных показателей соответствующим кластерам

Cluster Membership			
Case	4 Clusters	3 Clusters	2 Clusters
Гемоглобин	1	1	1
Эритроциты	1	1	1
Креатинин	2	2	2
Мочевина	3	3	1
Общ. белок	4	1	1
K^+	2	2	2
Сатурация	4	1	1
Na^+	2	2	2
ПИ%	4	1	1
INR	3	3	1
Глюкоза	3	3	1
АСАТ	2	2	2
АЛАТ	2	2	2

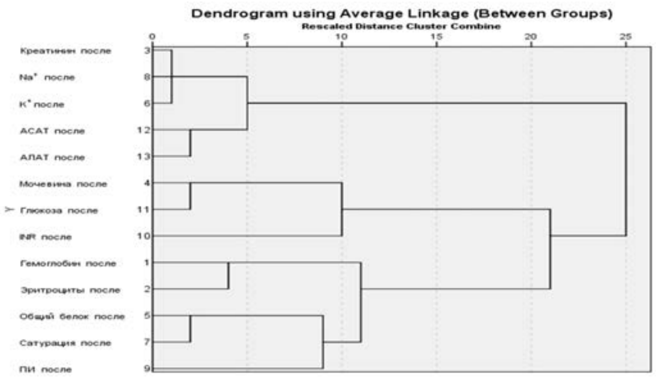

Рис. 4 *Графическое изображение дендрограммы с использованием стандартизации переменных в послеоперационном периоде*

Заключение

Исходя из результатов кластерного анализа, нами установлено, что наиболее частыми и статистически достоверными метаболическими изменениями в прогностическом отношении развития послеоперационных осложнений являются изменения содержания ге-

Таблица 3

Расчет евклидово расстояния между кластерами (ProximityMatrix)

Case	Matrix File Input												
	Гемогло-бин	Эритро-циты	Креати-нин	Мочеви-на	Общ. белок	K^+	Сатура-ция	Na^+	ПИ%	INR	Глюкоза	АСАТ	АЛАТ
Гемоглобин	0,000	1,363	7,217	9,422	4,132	5,621	6,480	7,214	4,375	5,277	8,176	8,754	6,407
Эритроциты	1,363	,000	10,216	9,304	1,162	9,194	3,347	10,058	1,541	8,408	6,981	9,126	7,934
Креатинин	7,217	10,216	0,000	6,665	11,904	0,237	11,693	0,019	9,360	3,849	9,072	1,706	1,190
Мочевина	9,422	9,304	6,665	0,000	6,407	7,175	3,649	7,040	10,054	2,640	0,549	8,247	9,674
Общий белок	4,132	1,162	11,904	6,407	0,000	11,564	0,712	11,820	1,916	8,731	3,890	9,935	10,183
K^+	5,621	9,194	0,237	7,175	11,564	0,000	11,827	0,298	9,409	3,134	9,322	2,714	1,542
Сатурация	6,480	3,347	11,693	3,649	0,712	11,827	0,000	11,746	3,811	7,549	1,647	10,097	11,256
Na^+	7,214	10,058	0,019	7,040	11,820	0,298	11,746	0,000	8,961	4,292	9,404	1,423	0,923
ПИ%	4,375	1,541	9,360	10,054	1,916	9,409	3,811	8,961	0,000	11,464	8,224	5,687	5,725
INR	5,277	8,408	3,849	2,640	8,731	3,134	7,549	4,292	11,464	0,000	3,752	8,238	7,390
Глюкоза	8,176	6,981	9,072	0,549	3,890	9,322	1,647	9,404	8,224	3,752	0,000	9,944	11,269
АСАТ	8,754	9,126	1,706	8,247	9,935	2,714	10,097	1,423	5,687	8,238	9,944	0,000	0,547
АЛАТ	6,407	7,934	1,190	9,674	10,183	1,542	11,256	0,923	5,725	7,390	11,269	0,547	0,000

моглобина, эритроцитов, ионов натрия, креатинина, концентрации общего белка, сатурации крови и ПИ%, что подтверждает связь анемии и гипоксических нарушений с гипоперфузией органов (миокарда, печени, почек и пр.).

Таким образом, при мониторинге больных с пневмонэктомией как в до-, так и послеоперационном периодах особое внимание следует уделять содержанию гемоглобина, эритроцитов, ионов натрия, креатинина, общего белка, ПИ% и сатурации крови. Изучение полученных лабораторных данных значительно расширило наши знания по подготовке и ведению больных с раком легкого после пневмонэктомии. В послеоперационном периоде после пневмонэктомии, комплексная оценка лабораторных параметров позволит лучше прогнозировать осложнения и риски у этой группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власенко В.Д. Кластерный анализ: методические указания к изучению курса и задания к лабораторным работам для студентов математических и экономических специальностей // Хабаровск, Изд-во Тихоокеанского гос. ун-та, 2006, 32 с.
2. Gouvinhas C., De Mello R.A., Oliveira D., Castro-Lopes J.M., Castelo-Branco P., Dos Santos R.S. et al. Lung cancer: a brief review of epidemiology and screening // J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2018, 14(6), 567-575
3. Henson K.E., Fry A., Lyratzopoulos G., Peake M., Roberts K.J., McPhail S. Sociodemographic variation in the use of chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IV lung, oesophagial, stomach and pancreatic cancer: evidence from population-based data in England during 2013-2014, 2018 May 10, doi: 10.1038/s41416-018-0028-7
4. Marcus Taylor, Syed F. Hashmi et al. A systematic review of risk prediction models for perioperative mortality after thoracic surgery // Interact. Cardiovasc. Thorac Surg., 2020, 30

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՊՆԵՎՄՈՆԵԿՏՈՄԻԱՅԻՑ ՀԵՏՈ ՀԵՏՎԻՐԱՀԱՏԱԿԱՆ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՌԱՋԱՑՄԱՆ ՎՐԱ ՆԱԽԱՎԻՐԱՀԱՏԱԿԱՆ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԿԼԱՍՏԵՐԱՅԻՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

Մինասյան Լ.Ա.
ԵՊԲՀ, ընդհանուր և կրծքային վիրաբուժության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ *պնևմոնեկտոմիա, կլաստերային վերլուծություն, ագլոմերատիվ մեթոդ, նախավիրահատական և հետվիրահատական բարդություններ:*

Պնևմոնեկտոմիայից հետո առաջատար հետվիրահատական բարդություններն են սրտամկանի հետվիրահատական ինֆարկտի զարգացումը, սրտային անբավարարությունը, վերփորոքային և փորոքային առիթմիաները, շնչառական անբավարարությունը, թոքաբորբը: Հետևաբար հիվանդներին ժամանակին հայտնաբերելն ու մոնիտորինգ անցկացնելը շնչառական տարբեր գործառության թեստերի, սիրտ-անոթային ռեզերվի գնահատմամբ կարևոր են պնևմոնեկտոմիայի ժամանակ սիրտ-անոթային բարդությունները կանխատեսելու և կանխարգելելու, որոնց արդյունքում բարելավվում է հիվանդների հետվիրահատական շրջանի ընթացքը:

Այնուամենայնիվ, սիրտ-անոթային վիճակը գնահատվում է ոչ միայն հիմնական կլինիկական և գործառության հետազոտություններով, այլև մի շարք լրացուցիչ հետազոտություններով (ներառյալ լաբորատոր չափորոշիչները), որը հնարավորություն է տալիս համապարփակ և մանրամասնորեն գնահատելու հիվանդների վիճակն ինչպես նախավիրահատական, այնպես էլ հետվիրահատական շրջանում, կանխատեսելու բարդությունների զարգացումը և բացահայտելու դրանց զարգացման հնարավոր մեխանիզմները:

Հետվիրահատական բարդությունների առաջացման վրա նախավիրահատական չափորոշիչների հնարավոր ազդեցությունը գնահատելու համար իրականացվել է հիերարխիկ ագլոմերատիվ կլաստերային վերլուծություն, որի ընթացքում ընտրվել են մի շարք փոփոխականներ, որոնք բնութագրում են տարբեր բարդություններով հիվանդների լաբորատոր չափորոշիչները: Այդ փոփոխականներն էին հեմոգլոբինի պարունակությունը, էրիթրոցիտների քանակը, կրեատինինի միզանյութի, ընդհանուր սպիտակուցի, գլյուկոզի, իոնների՝ K^+, Na^+-ի կոնցենտրացիան, ծայրամասային հագեցվածությունը, PI%-ը, INR-ը, ASAT-ը, ALAT-ը:

Կլաստերային վերլուծության արդյունքների հիման վրա պարզվել է, որ հետվիրահատական բարդությունների զարգացման կանխատեսումային հարաբերակցության մեջ առավել հաճախակի և վիճակագրորեն նշանակալի են հեմոգլոբինի, էրիթրոցիտների, նատրիումի իոնների, կրեատինինի, ընդհանուր սպիտակուցի կոնցենտրացիայի, արյան մեջ թթվածնի հագեցվածության և պրոթրոմբինային ինդեքսի (PI%) և մետաբոլիկ փոփոխությունները, որով հաստատվում է անեմիայի և հիպօքսիկ խանգարումների կապը օրգանների հիպոպերֆուզիայի հետ (սրտամկան, լյարդ, երիկամներ և այլն):

Այսպիսով, պնևմոնեկտոմիայով հիվանդներին ինչպես նախավիրահատական, այնպես էլ հետվիրահատական շրջանում մշտադիտարկելիս պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել հեմոգլոբինի, էրիթրոցիտների, նատրիումի իոնների, կրեատինինի, ընդհանուր սպիտակուցի, PI%-ի և արյան՝ թթվածնով հագեցվածության ցուցանիշներին: Ստացված լաբորատոր տվյալների ուսումնասիրությունները զգալիորեն ընդլայնել են մեր գիտելիքները պնևմոնեկտոմիայից հետո թոքերի քաղցկեղով հիվանդներին բուժմանը նախապատրաստելու և կառավարելու առումով: Պնևմոնեկտոմիայից հետո հետվիրահատական շրջանում լաբորատոր չափորոշիչների համապարփակ գնահատումը հնարավորություն կտա ավելի լավ կանխատեսելու այս խմբի հիվանդների բարդություններն ու ռիսկերը:

SUMMARY

CLUSTER ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF PREOPERATIVE INDICATORS ON THE OCCURRENCE OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER PNEUMONECTOMY

Minasyan L.A.
YSMU, Department of General and Thoracic Surgery

Keywords: *pneumonectomy, cluster analysis, agglomerative method, pre- and postoperative complications.*

The leading postoperative complications after pneumonectomy are the development of perioperative myocardial infarction, heart failure, atrial flutter and ventricular arrhythmias, respiratory failure, and pneumonia. Therefore, timely identification and monitoring of patients with the assessment of various respiratory functional tests, cardiopulmonary reserve are important in predicting and preventing cardiopulmonary complications during pneumonectomy and, as a result, improve the course of the postoperative period of patients.

However, the assessment of cardiopulmonary status should include not only basic clinical and functional studies, but also a number of additional studies (including a wide range of laboratory parameters), which will allow a comprehensive and more detailed assessment of the condition of patients both in the pre- and postoperative period, and will predict the development of complications and identify possible mechanisms of their development.

In order to assess the possible influence of preoperative parameters on the occurrence of postoperative complications, a hierarchical agglomerative cluster analysis was carried out, during which a number of variables were selected as target groups that characterize the laboratory parameters of patients with various complications. These variables were the hemoglobin content, the number of red blood cells, the concentration of creatinine, urea, total protein, glucose K^+, Na^+, peripheral saturation, PI%, INR, ASAT, ALAT.

Based on the results of cluster analysis, it was found that the most frequent and statistically significant metabolic changes in the prognostic relation of the development of postoperative complications are changes in the content of hemoglobin, red blood cells, sodium ions, creatinine, total protein concentration, blood saturation and prothrombin index (PI%), which confirms the connection between anemia and hypoxic disorders with the hypoperfusion of organs (myocardium, liver, kidneys, etc.).

Thus, when monitoring patients with pneumonectomy both in the pre- and postoperative periods, special attention should be paid to the content of hemoglobin, erythrocytes, sodium ions, creatinine, total protein, PI% and blood saturation. Studies of the obtained laboratory data have significantly expanded our knowledge of the preparation and management of patients with lung cancer after pneumonectomy. In the postoperative period after pneumonectomy, a comprehensive assessment of laboratory parameters will make it possible to better predict complications and risks in this group of patients.

УДК: 616.311.2:616.36-002

СОСТОЯНИЕ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО БАЛАНСА СЛЮНЫ И СЛЮНООТДЕЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Азатян В.Ю.
ЕГМУ, Кафедра терапевтической стоматологии

Получена: 17.05.2021, рецензирована: 21.06.2021, принята: 27.10.2021.

Ключевые слова: *ротовая жидкость, pH слюны, слюноотделение, ВИЧ-инфекция.*

Состояние кислотно-основного баланса оказывает существенное влияние на многие биохимические процессы, происходящие в полости рта, которые определяют образование зубных отложений, ре- и деминерализацию эмали зубов, жизнедеятельность ротовой микрофлоры и др. Объективным критерием, характеризующим состояние кислотно-основного равновесия, является показатель активности ионов водорода (водородный показатель т.е. pH).

В настоящее время в медицинской практике все чаще применяются различные биохимические методы исследования. Их объектами обычно являются кровь, моча, пот и слюна [1,9]. Смешанная слюна или ротовая жидкость (РЖ) включает секрет околоушной, подчелюстной, подъязычной слюнных желез и мелких слюнных желез полости рта, неба и языка. Ротовая жидкость представляет собой вязкую, опалесцирующую, слегка мутную (благодаря присутствию клеточных элементов, микробов и клеток крови) жидкость плотностью 1,001–1,017 г/л и благодаря наличию гликопротеинов – высокой вязкостью (1,10-1,33 пуаза). У здоровых значение pH слюны близко к нейтральному, составляет 6,8-7,4 ед. и зависит от гигиенического состояния полости рта, характера пищи и скорости секреции. Снижение скорости секреции снижает pH, что приводит к быстрому развитию кариеса. Существует мнение, что РЖ, обладая меньшей, чем кровь буферной емкостью, лучше отражает нарушения кислотно-щелочного равновесия в организме [4].

Ионный состав РЖ способен изменяться под воздействием как эндогенных, так и экзогенных факторов [2]. Соответственно, при проведении исследований необходимо учитывать, что сдвиг pH может быть обусловлен алиментарными факторами, профессиональными и экологическими вредностями, использованием средств гигиены и лекарственных препаратов, протезами, пломбами, микробной обсемененностью полости рта, и состоянием макроорганизма [8]. Исследование РЖ в настоящее время достаточно широко используется в диагностических целях.

В настоящее время установлено, что pH 6,2– критическое значение водородного показателя, при котором структурные свойства слюны явно нарушаются, снижается ее минерализующий потенциал [1,2,5], что может явиться причиной более частой регистрации стоматологических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Заболевания слизистой оболочки полости рта вследствие общесоматических заболеваний представляют одну из наиболее сложных проблем в стоматологии из-за трудностей диагностики и лечения .

В последние годы стали изучаться поражения пародонта у ВИЧ-инфицированных больных [12,13,14].

Поражения полости рта у людей, зараженных ВИЧ, относятся к числу первых симптомов заболевания, характеризующихся большим разнообразием. Появление ранних признаков иммунодефицита именно в полости рта понятно: сопутствующее подавление иммунитета способствует пролиферации условно-патогенных микроорганизмов, а также «растормаживанию» системы сдерживания опухолевого роста, что вызывает характерные поражения этой области. Врач-стоматолог может оказаться первым специалистом, к которому обратился ВИЧ-инфицированный пациент [10,11]. Поэтому диагностика и лечение поражений полости рта у этой группы больных должны осуществляться в тесном контакте с инфекционистами, иммунологами, онкологами и другими специалистами [6,7].

Целью исследования явилось изучение кислотно-основного баланса РЖ при различных патологических состояниях в полости рта и состояние слюноотделения у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

*** АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

В.Ю. Азатян
Кафедра терапевтической стоматологии ЕГМУ
Адрес: *ул.Корюна 2, 0025, Ереван*
Эл. почта: *vahe.azatyan@gmail.com*
Тел.: *(+374) 91 32 67 73*

Материал и методы

Для изучения pH РЖ обследовано 90 пациентов (81 мужчина и 9 женщин в возрасте 18-74 года)с ВИЧ-инфекцией, находившихся на стационарном лечении в инфекционной клинической больнице «Норк» и клиническом центре «Арменикум» г. Еревана за 2015-2018 гг. Контрольную группу составили 100 пациентов (62 мужчин и 38 женщин в возрасте 18-68 лет) с воспалительными заболеваниями пародонта (не имевшие ВИЧ- инфекцию), проходившие лечение в университетской стоматологической поликлинике 1 города Еревана.

В обследуемой группе РЖ пациентов помимо основного заболевания, были диагностированы гингивит (катаральная и гипертрофическая формы), а также пародонтит II-ой и III-ей степени тяжести. Объектом исследования служила нестимулированная смешанная слюна-РЖ.

У всех пациентов забор нестимулированной РЖ осуществлялся в одинаковых условиях – утром, натощак, до проведения гигиены полости рта. Методика забора РЖ проводится следующим образом: обследуемого усаживают, просят опустить голову и сидеть в таком положении (не глотая слюну и не двигая языком, и губами) во время всего периода забора. РЖ аккумулируется в полости рта в течение 2-х минут, затем все содержимое полости рта собирается стерильным шприцем в пробирку типа эппендорф. Для определения pH РЖ применяли устройство (pH-метр со специальными вакуумными электродами с плоской рабочей поверхностью), которое обеспечивало жесткую связь измерительного электрода и электрода сравнения. Данное устройство в составе pH-метра-милливольтметра модели «Waterproof pH Tester H 198118» обладает малой тепловой инерцией и позволяет получить результат за несколько секунд. Скорость слюноотделения определялась обьемом нестимулированной слюны, которую пациент собирал в мерную пробирку путем сплёвывания в течение 10 минут.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациентов с ВИЧ-инфекцией составил 42,5±8,34 года, тогда как в контрольной группе – 37,99±16,66, что имеет статистически достоверную разницу (p<0,001). Как в основной группе, так и в группе контроля, превалировали лица мужского пола (p<0,001).

Определенный интерес представляет изучение pH РЖ у пациентов с ВИЧ-инфекцией при различных патологических состояниях слизистой оболочки рта (СОР) и пародонта, что имеет определенную диагностическую ценность. Этот тест позволяет правильно определить методы лечения (рис. 1, 2).

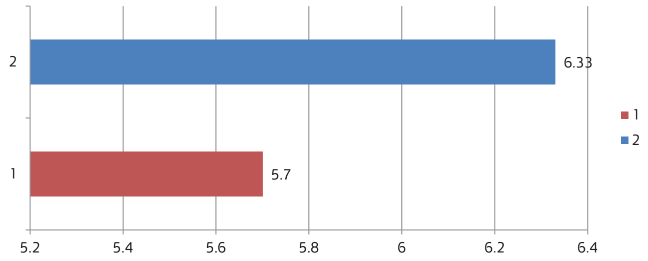

Рис. 1 *Средние показатели pH РЖ: 1 - в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией, 2 - в контрольной группе*

Как видно из рис. 2 у пациентов с ВИЧ-инфекцией среднее значение pH РЖ составило 5,7±0,47 ед., что при сравнении с контрольной группой имеет статистически достоверную разницу (p<0,001), где средний показатель составил 6,33±0,79 ед.

Изучение возрастных особенностей pH РЖ выявило, что значение pH ниже критического значения регистрируется у пациентов с ВИЧ-инфекцией и статистически значимых возрастных различий по данному показателю не установлено (p>0,5).

Процесс слюноотделения играет большую роль в поддержании нормального состояния СОР и пародонта. В среднем за сутки выделяется 1-2,5 л слюны или 2 мл за 10 минут. Как известно, повышенное слюноотделение всегда сопутствует инфекционно-воспалительным заболеваниям полости рта, таким как стоматиты, гингивиты, пародонтиты. С этой целью был изучен уровень слюноотделения у обследованного нами контингента пациентов (табл. 1).

Как видно из таблицы 1 при ВИЧ-инфекции нормальное слюноотделение наблюдалось у 66,7% (60) обследованных, а обильное – у 33,3% (30) пациентов; разница данных при сравнении с контрольной группой статистически достоверна (p<0,001).

Выводы

Таким образом, сдвиг кислотно-основного равновесия в кислую сторону ниже критического значения (pH 6,2 ед.) у пациентов с ВИЧ-инфекцией приводит к нарушению структурных и минерализующих свойств слюны, что хорошо согласуется с данными литературы [1, 2, 5]. Последнее является также одной из причин поражения СОР и пародонта. Анализируя полученные результаты относительно уровня слюноотделения, можно констатировать, что обильное слюноотделение наблюдалось у 1/3 пациентов с ВИЧ-инфекцией.

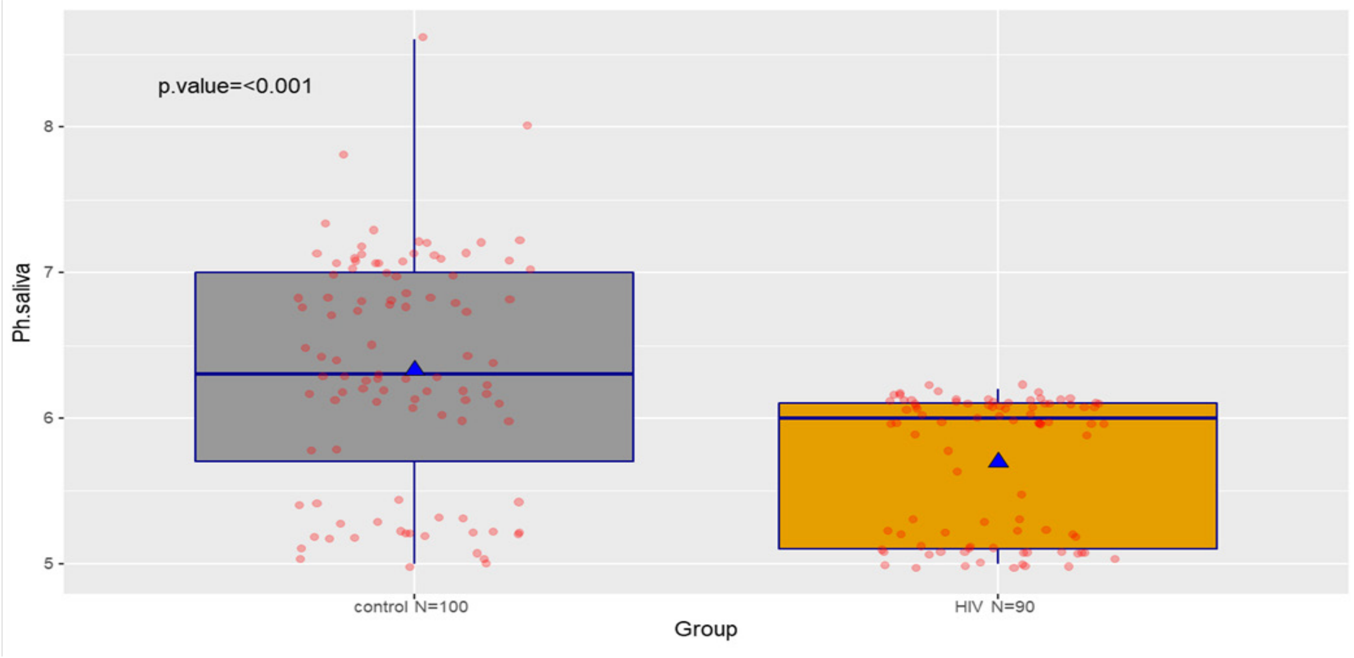

Рис. 2 *Средние показатели pH РЖ в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией и в контрольной группе*

Таблица 1

Уровень слюноотделения у пациентов с ВИЧ-инфекцией и в контрольной группе

Признак		Контроль *n=100*		ВИЧ-инфекция *n=90*	
		%	абс. число	%	абс. число
Уровень слюно-отделения	нормальный	100	100	66,7	60
	обильный	0	0	33.3	30

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева И.А., Левин М.Я., Останина О.Н. Дальский Д.Д. Значение определения pH ротовой жидкости в профилактике стоматологических заболеваний у спортсменов. Научно-теоретический журнал «Ученые записки», 1 (119), 2015, с. 32-37
2. Беловская Л.В., Голованова О.А., Турманидзе В.Г., Шукайло Е.С. / Перспективы использования результатов анализа слюны при планировании тренировочного режима спортсменов // Омский научный вестник, 2011, 6 (102),с. 175-178
3. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т.П. Вавилова, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 208 с.
4. Еловикова Т.М., Григорьев С.С. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта. Екатеринбург: Издательский Дом “ТИРАЖ”, 2018, 136с.
5. Есаян Л.К. Основные закономерности сдвигов кислотно-основного равновесия в полости рта при некоторых заболеваниях слизистой оболочки. Автореферат дис…д.м.н.,Ереван, 2017, 36с.
6. Затолока П.А. Хронические инфекционно-воспалительные заболевания уха, горла, носа и слизистой оболочки полости рта у ВИЧ-инфицированных пациентов. Автореф. дис.... д. м.н., Минск, 2014, 44с.
7. Кожевникова Г.М., Голуб В.П., Вознесенский С.Л. и др. Клинические проявления инфекционных болезней в полости рта у больных ВИЧ-инфекцией. Учебное пособие/ М., 2013, 204с.
8. Леонтьев В.К. Изменение структурных свойств слюны при изменении pH Стоматология, 1999, 78, с.22-24
9. Михайлов С.С. Слюна как объект биохимического контроля в спорте. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта, 2008, 6 (40), с. 57-61
10. Полянская Л.Н. Особенности проявлений ВИЧ-инфекции в полости рта. Современная стоматология, 2017, 1, с. 60-63
11. Castillejos-Garc a I., Ram rez-Amador V.A., Carrillo-Garc a A., Garc a-Carranc A., Lizano M., Anaya-Saavedra G. Type-specific persistence and clearance rates of HPV genotypes in the oral and oropharyngeal mucosa in an HIV/AIDS cohort. J. Oral Pathol. Med., 2018, Apr;47(4):396-402
12. Fatahzadeh M., SchlechtN.F., Chen Z., Bottalico D., McKinney S. Oral human papillomavirus detection in older adults who have human immunodeficiency virus infection. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol., 2013 Apr;115(4):505-14
13. Gliosca L.A., D. Eramo L.R.,Bozza F.L. Microbiological study of the subgingival biofilm in HIV+/HAART patients at a specialized dental service. ActaOdontol-Latinoam. 2019 Dec 1;32(3):147-155
14. Sehgal H.S., Kohli R., Pham E., Beck G.E., Anderson J.R. Tooth wear in patients treated with HIV anti-retroviral therapy. BMCOralHealth, 2019 Jun 26;19(1):129

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԹՔԻ ԹԹՎԱ-ՀԻՄՆԱՅԻՆ ՀԱՇՎԵԿՇՌԻ ԵՎ ԹՔԱՐՏԱԴՐՈՒԹՅԱՆ ՎԻՃԱԿԸ ՄԻԱՎ-ՈՎ ՊԱՑԻԵՆՏՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ազատյան Վ.Յու.
ԵՊԲՀ, թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ *բերանային հեղուկ, թքի pH, թքարտադրություն, ՄԻԱՎ:*

Այսպիսով, թթվա-հիմնային հավասարակշռության տեղաշարժը թթվային կողմ, որը կրիտիկական նշանակությունից ցածր է (pH 6,2 Մ) ՄԻԱՎ-ով պացիենտների մոտ հանգեցնում է թքի կառուցվածքային և հանքայնացնող հատկությունների խախտմանը: Վերջինս հանդիսանում է նաև ԲԽԼ և պարօդոնտի ախտահարումների պատճառներից մեկը: Վերլուծելով թքարտադրության արդյունքները, կարելի է փաստել, որ ՄԻԱՎ վարակով հիվանդների 1/3-ի մոտ նկատվում է առատ թքարտադրություն:

SUMMARY

THE ACID-BASE BALANCE OF SALIVA AND SALIVATION IN PATIENTS WITH THE HIV INFECTION

Azatyan V.Yu.
YSMU, Department of Therapeutic Stomatology

Keywords: *oral fluid, salivary pH, salivation, HIV infection.*

The shift of the acid-base balance to the acidity below the critical value (pH 6.2) in patients with HIV infection leads to a destruction of the structural and mineralizing properties of saliva. It is also one of the causes of OM and periodontal lesions. Analyzing the results of salivation, it can be stated that abundant salivation was observed in 1/3 of patients with the HIV infection.

УДК: 616.61-002: 616.61-008.64

ОСТРЫЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Симонян А.Х.[1], Айвазян А.А.[2]
[1] ЕГМУ, Кафедра пульмонологии и нефрологии
[2] ЕГМУ, Университетская больница «Мурацан»

Получена: 20.09.2021, рецензирована: 18.10.2021, принята: 27.10.2021.

Ключевые слова: *острый тубулоинтерстициальный нефрит, острое повреждение почек, нестероидные противовоспалительные препараты.*

Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) - острое заболевание почек, развивающееся в ответ на воздействие экзо- и эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани почек с частым развитием острого повреждения почек (ОПП), иногда с трансформацией в острую болезнь почек (ОБП).

Истинная распространенность ОТИН неизвестна в связи с разнообразием этиологических факторов, гетерогенностью клинических проявлений и необходимостью проведения прижизненного морфологического исследования почек для подтверждения диагноза. Как правило, ОТИН является основной причиной «неизвестной почечной недостаточности» с сохраненным диурезом и нормальными размерами почек [1, 5]. По данным [19], заболевание встречается в 5–27% почечных биоптатов у больных с ОПП [16].

С учетом того, что морфологическое исследование почечной ткани выполняется далеко не во всех случаях заболевания, частота ОТИН представляется значительно более высокой. Основной причиной возникновения ОТИН является воздействие лекарственных препаратов. Потенциально любые препараты способны вызвать ОТИН, однако чаще всего- это нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антибиотики и ингибиторы протонной помпы [10, 19]. Развитие ОТИН возможно также при бактериальных и вирусных инфекциях, метаболических нарушениях, заболеваниях с иммунным генезом, неопластических заболеваниях, воздействии радиации, наследственных болезнях почек; в части случаев ОТИН имеет идиопатический характер. Факторами, повышающими риск развития ОТИН, являются возраст старше 60 лет, сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП), сосудистые заболевания, гипоальбуминемия, множественная миелома, сердечная и печеночная недостаточность, дегидратация, сепсис, операции на сердце, трансплантация органов [3, 6, 16].

Механизмы повреждающего почки действия лекарственных, инфекционных и прочих агентов связывают с развитием иммунных реакций клеточного или гуморального типа, в большей части, аллергических. При этом отмечаются лимфогистиоцитарная инфильтрация и отек интерстициальной ткани, дистрофия и некроз эпителия канальцев. В процессе разрешения ОТИН наблюдается нарастание репаративных явлений в виде тубулоинтерстициального фиброза, что может приводить к формированию хронической почечной недостаточности (ХПН) [7].

Клиническая картина ОТИН во многом определяется этиологией, а также индивидуальной реакцией организма и может варьировать от синдрома гиперчувствительности до бессимптомного повышения креатинина в плазме [8]. ОПП - одно из основных и наиболее постоянных признаков ОТИН. Чаще встречается ОПП 3-й стадии, тогда как ОТИН с ОПП 1-2-й стадий – намного реже, ввиду гиподиагностики. Могут наблюдаться как полиурия, так и олигурия и анурия. Последние два симптома свидетельствуют о более тяжелом поражении почек. Мочевой синдром проявляется протеинурией менее 1 г/сут, эритроцитурией, абактериальной лейкоцитурией, в том числе эозинофилией. В редких случаях могут отсутствовать патологические изменения в моче, что надо учитывать при диагностике лекарственного ОТИН [11, 12, 15]. Существенным лабораторным признаком заболевания является нарушение функций канальцев почек - в первую очередь отмечается выраженное снижение относительной плотности мочи. Из экстраренальных проявлений возможны артралгия, лейкоцитоз, эозинофилия, боль в

*** АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

А.Х. Симонян
Кафедра пульмонологии и нефрологии ЕГМУ
***Адрес:** ул.Корюна 2, 0025, Ереван*
***Эл. почта:** arminsimonyan@rambler.ru*
***Тел.:** (+374) 77 76 20 48*

пояснице, сыпь, лихорадка [7].

Однако ОТИН далеко не всегда характеризуется яркими клиническими проявлениями. Клиническая картина может быть неспецифической и часто отсутствовать за исключением симптомов формирующейся почечной недостаточности. Так, в последние годы классическая триада, характерная для лекарственного ОТИН: температура, сыпь, артралгия, а также эозинофилия, являющиеся системными проявлениями гиперчувствительности к препарату, наблюдается реже; полная триада - только у 10% больных. Неспецифические общие симптомы: анорексия, потеря в весе, тошнота, рвота, обычно наблюдаются и при ОПП другой этиологии [4]. Вместе с тем за кажущейся бессимптомностью может скрываться выраженное почечное поражение, опасное с точки зрения быстрого и необратимого ухудшения функции почек. Ввиду неспецифичности большинства симптомов, частого отождествления ОТИН с ОПП без определения природы почечной недостаточности, нередко имеет место гиподиагностика заболевания. Так, среди наших пациентов с ОТИН многие поступили в клинику с другими диагнозами: острый пиелонефрит, острый гломерулонефрит, преренальная ОПП, ХПН.

Мы наблюдали больную А., 57 лет, у которой в октябре 2014 года без видимой причины появились тошнота, рвота, сонливость, общая слабость, эпизоды фебрильной лихорадки. При амбулаторном обследовании был диагностирован острый некалькулезный холецистит, назначено лечение цефтриаксоном, НПВП, церукалом и желчегонными препаратами, однако, без эффекта. Состояние больной продолжало ухудшаться, в связи с чем в ноябре госпитализировалась в терапевтическое отделение, где впервые был определен уровень креатинина крови – 286 мкмоль/л. По-поводу предполагаемой преренальной ОПП получала инфузионную терапию, но положительной динамики не отмечалось – уровень креатинина повысился до 560 мкмоль/л и больная была направлена на лечение в клинику «Мурацан». При поступлении в отделение (12. 2014) отмечалось состояние средней тяжести. Из-за выраженной слабости пациентка с трудом передвигалась, тошнота и рвота не поддавались лечению ни одной из групп противорвотных препаратов, сохранялись эпизоды повышения температуры тела до 38,5°C. При осмотре: кожные покровы бледные, чистые, АД 110/70 мм. рт. ст., тоны сердца ритмичны (80 уд/мин), печень и селезенка не пальпируются, отеков нет, диурез 1300-1400 мл/сут. Из лабораторных показателей обращали на себя внимание: анемия (Hb 109 г/л), увеличение СОЭ (46 мм/ч), гипергаммаглобулинемия (24 г/л), высокий уровень креатинина крови (593 мкмоль/л), снижение относительной плотности мочи (1005-1010), протеинурия (0,42 г/л), лейкоцитурия (12-15 в поле зрения). По данным УЗИ – нормальные размеры почек с повышенной кортикальной эхогенностью.

Тщательное обследование в клинике, в том числе КТ, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, R-исследование костей черепа позволили исключить неопластические заболевания, ревматологическую патологию, хроническую артериальную гипертензию и диагностировать идиопатический ОТИН. В качестве причины нефрита рассматривались вирусы, лекарственные препараты, однако установить точную этиологию заболевания нам не удалось. Проведение биопсии почки для подтверждения диагноза также оказалось невозможным. Учитывая тяжесть состояния больной, прогрессирование ОПП, было принято решение о терапии глюкокортикостероидами (ГКС) – провели 3 сеанса пульс-терапии метилпреднизолоном (по 500 мг внутривенно) с последующим его пероральным применением (48 мг/сут). На фоне первого же введения ГКС отмечалось улучшение в состоянии пациентки - тошнота и рвота прошли, уменьшилась слабость, спустя 2 недели уровень креатинина сыворотки снизился втрое, в дальнейшем наблюдалась полная нормализация этого показателя. Быстрый положительный эффект пульс-терапии стероидами стал окончательным доводом в пользу диагноза ОТИН. При последующем наблюдении в течение 7 лет патологии не выявлено.

Следующий случай пациентки с недиагностированным ОТИН и развитием ХБП.

Больная Е., 64 лет обратилась в клинику в июле 2021 года уже на стадии ХПН с креатинином крови 360 мкмоль/л. Из анамнеза: считала себя больной с мая 2020 года, когда возникли боли в плечевом суставе, около 1 месяца получала НПВП. Через месяц отметила резкое ухудшение самочувствия – появились выраженная слабость, из-за которой не могла вставать с постели, тошнота, прогрессирующее снижение массы тела (за 2 месяца похудела на 15 кг). При амбулаторном обследовании в августе 2020 года была выявлена анемия (Hb 86 г/л). Для исключения онкологического заболевания больную направили на КТ-обследование. При определении креатинина с целью введения контрастного вещества уровень его составлял 640 мкмоль/л. Нативная КТ не выявила онкологического процесса, со стороны почек потологии также не об-

наружено. Больной диагностирована ХБП 5-й стадии, назначено симптоматическое лечение хронической почечной недостаточности. К декабрю 2020 года уровень креатинина постепенно снизился до 250 мкмоль/л. Учитывая анамнестические данные, мы предположили, что развитие ХБП у больной вероятнее всего было следствием лекарственного ОТИН. При обследовании в клинике были исключены все другие возможные причины ХБП. Наряду с этим заслуживал внимания и результат МРТ почек – картина резидуальных явлений перенесенного папиллярного некроза, что также указывало на лекарственный ОТИН, вызванный НПВП. В данном случае прекращение приема НПВП привело к улучшению функции почек, однако ее полного восстановления не наблюдалось. В дальнейшем отмечено прогрессирование ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности.

Установить диагноз ОТИН на основании клинических признаков и лабораторных данных (без результатов пункционной биопсии почки) действительно сложно, но тем не менее возможно при тщательном учете анамнеза, основных особенностей клинико-лабораторных проявлений заболевания и его течения. Важное значение для диагностики ОТИН имеет выявление причинного фактора, что наравне с развитием мочевого синдрома и ОПП позволяет поставить правильный диагноз. К примеру, при наличии у больного (получающего какой-либо лекарственный препарат) повышенного сывороточного уровня креатинина, а также патологических сдвигов в анализах мочи клиницист должен рассмотреть возможность развития лекарственного ОТИН, который от начала приема лекарства может манифестировать в период от нескольких дней до месяцев. Безусловно, самый достоверный диагноз ОТИН – диагноз морфологический. Однако биопсию почек проводят не во всех случаях ОТИН. Она нецелесообразна прежде всего при ОТИН лекарственного происхождения, особенно если устранение провоцирующего фактора приводит к регрессу признаков почечного поражения и уместна в случаях, когда клиническая картина не позволяет в полной мере определиться с диагнозом. Пункционную нефробиопсию проводят при диагностике ОТИН неясного генеза, при прогрессировании ОПП в условиях отмены воздействия причинного фактора и проводимой терапии, при развитии ОТИН вследствие диффузных заболеваний соединительной ткани иммунного генеза [2, 6].

При проведении дифференциальной диагностики ОТИН ведущим считается синдром ОПП. В случае обнаружения у больного гиперкреатининемии прежде всего необходимо исключить ХПН («тихие уремики» без анамнеза), далее - установить форму ОПП. При этом исключают обструктивные уропатии, преренальные причины ОПП в виде шока различной этиологии. Ренальные формы ОПП предполагают дифференциальную диагностику с острым гломерулонефритом, быстропрогрессирующим гломерулонефритом или обострением хронического гломерулонефрита, тромботической микроангиопатией и др.

Лечение ОТИН проводиться с учетом известной этиологии заболевания. Важной задачей при этом является ограничение или прекращение действия причинного повреждающего фактора. Так, если выявлен препарат, который стал причиной ОТИН, отмена его-первый обязательный этап лечения. При своевременном устранении провоцирующего фактора у больных может наблюдаться регресс заболевания и полное восстановление функции почек.

Вопрос о необходимости терапии ОТИН стероидами до сих пор остается противоречивым, так как отсутствуют контролируемые рандомизированные исследования, посвященные оценке ее эффективности [9]. В то же время заслуживает внимания позиция ряда авторитетных иностранных нефрологов относительно лечения этими препаратами [13, 15, 17]. По их мнению, в отсутствие улучшения функции почек в течение недели после прекращения действия провоцирующего фактора необходимо незамедлительное назначение ГКС. Показано, что применение ГКС в ранние сроки ОТИН сокращает длительность заболевания, повышает возможности восстановления почечной функции и предотвращает хронизацию процесса [14, 18].

Таким образом, диагностика ОТИН и в настоящее время представляет значительные трудности. Вместе с тем ОТИН наиболее перспективное в плане лечения и профилактики заболевание среди других нефропатий. Особенно это касается лекарственного ОТИН, в случае которого для полного выздоровления иногда бывает достаточна отмена повреждающего препарата. Поэтому чрезвычайно важное значение имеют глубокое изучение данной патологии, клинический анализ индивидуальных особенностей конкретного больного, тщательное уточнение анамнестических данных, что позволит своевременно диагностировать и лечить заболевание, тем самым предопределив благоприятный прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю.// Клинические рекомендации по диагностике и лечению острой почечной недостаточности // Российское общество урологов, 2014
2. Андросова С.О., Фомин В.В., Шилов Е.М. Тубулоинтерстициальный нефрит. Гл. 32 в кн. Нефрология. Нац. Рук. М.: Гэотар-Медиа, 2009, с. 403-412
3. Громыко В.Н., Пилотович В.С. Лекарственные нефропатии. Медицинские новости. 2016;(6): 49–52
4. Детская нефрология: Практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна, М.: Литтерра, 2010, 400 с.
5. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Лекарственный острый тубулоинтерстициальный нефрит. // Альманах клинической медицины, 2017, 45(7), с. 586–98
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого тубулоинтерстициального нефрита (проект). Научное общество нефрологов России. Рабочая группа: Шилов Е.М., Батюшин М.М., 2015, с. 17
7. Клинические рекомендации. Тубулоинтерстициальные болезни почек. Ассоциация нефрологов России– взято с сайта 21.08.2021 https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/tubulointerstitial.pdf
8. Руководство по нефрологии: Пер. с англ./ Под ред. Дж.А. Витворт, Дж.Р. Лоренса, М.: Медицина, 2000, 480 с. ил.
9. Сигитова О.Н., Архипов Е.В. Тубулоинтерстициальный нефрит. Вестник современной клинической медицины, 2010;3(3): 45–9
10. Симонян А.Х. Острая почечная недостаточность лекарственного генеза: Учебно-методическое пособие для студентов, клинических ординаторов и врачей//Ер.: Ереванский государственный медицинский университет имени М. Гераци, 2013, 46 с.
11. Baker R. Acute tubulointerstitial nephritis: overview. In: Turner N.N., Lameire N., Goldsmith D.J., Winearls G., Himmelfarb J., Remuzzi G., Bennet W.G., de Broe M.E., Chapman J.R., Covic A., Jha V., Sheerin N., Unwin R., Woolf A. editors. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 4th edition. Oxford University Press; 2016. pp. 669–77
12. Brodsky S., Nadasdy T. Acute and chronic tubulointerstitial nephritis. In: Jennette C., D'Agati V., Olson J., Silva F. Heptinstall's Pathology of the Kidney. 7th edition. Wolters Kluwer; 2014. pp. 1111–65
13. Fernandez-Juarez G., Perez J.V., Caravaca-Font n F. et al. Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2018; 13(12): pp. 1851-1858
14. Gonzalez E., Gutierrez E., Galeano C., Chevia C., de Sequera P., Bernis C., Parra E.G., Delgado R., Sanz M., Ortiz M., Goicoechea M., Quereda C., Olea T., Bouarich H., Hernandez Y., Segovia B., Praga M; Grupo Madrileno De Nefritis Intersticiales. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int., 2008;73(8): 940–6
15. Izzedine H., Guetin V. Drug-induced acute tubulointerstitial nephritis. In: Turner N.N., Lameire N., Goldsmith D.J., Winearls C.G., Himmelfarb J., Remuzzi G., Bennet W.G., de Broe M.E., Chapman J.R., Covic A., Jha V., Sheerin N., Unwin R., Woolf A. editors. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 4th edition. Oxford University Press; 2016, pp. 679–86
16. Izzegine H., Perazella M.A. Anticancer drug-induced acute kidney injury. Kidney Int. Rep., 2017;2(4): 504–14
17. Krishnan N., Perazella M.A. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. Iran J. Kidney Dis., 2015;9(1): 3–13
18. Muriithi A.K., Leung N., Valeri A.M., Cornell L.D., Sethi S., Fidler M.E., Nasr S.H. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993–2011: a case series. Am. J. Kidney Dis., 2014;64(4): 558–66
19. Nast C.C. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century. // Adv. Chronic Kidney Dis., 2017, 24(2), pp. 72–9

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՍՈՒՐ ՏՈՒԲՈՒԼՈԻՆՏԵՐՍՏԻՑԻԱԼ ՆԵՖՐԻՏ. ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԴԺՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Սիմոնյան Ա.Խ.[1]*, Այվազյան Ա.Ա.*[2]

[1] *ԵՊԲՀ պուլմոնոլոգիայի և նեֆրոլոգիայի ամբիոն*

[2] *ԵՊԲՀ «Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոց*

Բանալի բառեր՝ *սուր տուբուլոինտերստիցիալ նեֆրիտ, երիկամների սուր վնասում, ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղեր:*

Հոդվածում ներկայացված են սուր տուբուլոինտերստիցիալ նեֆրիտի (ՍՏԻՆ) վերաբերյալ ժամանակակից պատկերացումները, քննարկվում են դրա ախտորոշման ընթացքում ծագող դժվարությունները: Նշվում է, որ ՍՏԻՆ-ի ոչ սպեցիֆիկ ախտանշաններով պայմանավորված և կլինիցիստների՝ այս ախտաբանության անբավարար իմացության հետևանքով հիվանդությունը կարող է ժամանակին չախտորոշվել և դառնալ երիկամների քրոնիկական հիվանդության առաջացման պատճառ: Նկարագրված են ՍՏԻՆ-ի ուշ ախտորոշմամբ հիվանդների կլինիկական դեպքերը: Միևնույն ժամանակ ՍՏԻՆ-ը շատ դեպքերում հաստատված էթիոլոգիա ունեցող հիվանդություն է, որը հեռանկարային է բուժման ու կանխարգելման առումով: Հետևաբար ընդգծվում է ՍՏԻՆ-ի՝ առավել մանրակրկիտ ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը՝ ներառյալ դրա կլինիկական ու լաբորատոր դրսևորումների և ընթացքի առանձնահատկությունները: ՍՏԻՆ-ը ժամանակին ախտորոշելը կապահովի հիվանդության բուժման և կանխարգելման մեծ արդյունավետությունը, ուստի և կորոշի դրա բարենպաստ կանխատեսում:

SUMMARY

ACUTE TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

Simonyan A.Kh.[1], *Ayvazyan A.A.*[2]
[1]*YSMU, Department of Pulmonology and Nephrology*
[2]*YSMU, University Hospital "Muratsan"*

Keywords: *acute tubulointerstitial nephritis, acute kidney injury, non-steroidal anti-inflammatory drugs*.

The article expounds the modern concepts of acute tubulointerstitial nephritis (ATIN), uses the difficulties that arise in its diagnosis. It is noted that because of the non-specificity of ATIN symptoms, insufficient knowledge of this pathology by clinicians, the disease can be diagnosed out of time and cause the development of chronic kidney disease. Clinical cases of patients with late diagnosis of ATIN are described. At the same time, in most cases ATIN is a disease with an identified etiology, which is perspective in terms of treatment and prevention. Therefore, the need for a more thorough study of ATIN, including the features of its clinical and laboratory manifestations and course, is emphasized. Timely diagnosis of ATIN will ensure high efficiency of treatment and prevention of the disease and, thus, determine its favorable prognosis.

ՀՏԴ՝ 616-08

ՈՂՆՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԵՎ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԱՆԶԳԱՅԱՑՈՒՄՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՂՆԱՇԱՐԻ ՎԻՐԱՀԱՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ. ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

Աղասարյան Ն.Ս., Վարոսյան Ա.Ֆ., Մանգոյան Հ.Ն., Մանուկյան Ա.Մ., Անջելովա Դ.Ա.*
ԵՊԲՀ, հետբուհական և շարունակական կրթության անեսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոն

Ստացված է՝ 25.08.2021, գրախոսված է՝ 10.09.2021, ընդունված է՝ 27.10.2021

Բանալի բառեր՝ *ողնաշարային վիրաբուժություն, միջողնային աճառի ճողվածքի հեռացում, ողնուղեղային անզգայացում, ընդհանուր անզգայացում:*

Մեջքի ցավը լայնորեն տարածված է և հաճախ է հանգեցնում աշխատունակության կորստի և կյանքի որակի նվազման [12]: Մեջքի ցավի դեպքում վիրահատության հանգեցնող ամենատարածված պատճառներից է միջողնային աճառի ճողվածքը [18], որը տարածված է մարդկության 1-5%-ի շրջանում [13]: Ուստի տարօրինակ չէ, որ ամենահաճախ կատարվող նյարդավիրաբուժական վիրահատություններից է միջողնային աճառի ճողվածքի վիրահատական հեռացումը, որի նպատակը նյարդարմատային կազմավորումների և անոթների վրա ճնշումը վերացնելն է [1]: Ըստ ժամանակակից նյարդավիրաբուժության զարգացման միտումների՝ այս վիրահատությունը կատարվում է ինչպես բաց, այնպես էլ ներդիտակային (էնդոսկոպիկ) եղանակներով՝ նպաստելով բարդությունների առաջացման պակասեցմանը, հիվանդի արագ ապաքինմանը և բուժհաստատությունից դուրսգրմանը [6]: Ենթադրվում է, որ անզգայացման եղանակի ընտրությունը նույնպես կարող է էական ազդեցություն ունենալ վերոնշյալի վրա:

Միջողնային աճառի ճողվածքի վիրահատական հեռացումը ողնաշարի գոտկային հատվածում հնարավոր է իրականացնել ինչպես ընդհանուր ներշնչափողային անզգայացմամբ (ԸԱ), այնպես էլ ռեգիոնալ՝ ողնուղեղային (ՈԱ), էպիդուրալ, համակցված ողնուղեղային-էպիդուրալ անզգայացումներով՝ սեդացիայով կամ առանց դրա [9]: Ռեգիոնալ անզգայացման տեսակներից միջողնային աճառի ճողվածքի հեռացման վիրահատությունների ժամանակ հիմնականում կիրառվում է ՈԱ-ն, որը սկսվել է կիրառվել դեռևս 20-րդ դարի 40-ական թվականներից ողնաշարի վիրահատությունների ժամանակ [19, 25]: Սակայն չնայած կատարված մի շարք հետազոտությունների [11, 28], որոնցում ՈԱ-ը համարում էին ընտրության միջոց միջողնային ճողվածքի հեռացման դեպքում, այն այդպես էլ լայնորեն չընդունվեց և հաջողությամբ կիրառվում էր միայն բժշկական որոշ կենտրոններում, որտեղ կուտակվում էր զգալի փորձ: Միջողնային աճառի ճողվածքը հեռացնելու նպատակով ողնուղեղային անզգայացման տարբեր եղանակներ կան, որոնցից է, օրինակ, Ջելիշի և ուրիշների կիրառած եղանակը. հիվանդը պառկում է աջ կողքի վրա, կատարվում է ենթաոստայնային տարածության ծակում գոտկային 3-րդ և 4-րդ (L3-L4) կամ 4-րդ և 5-րդ (L4-L5) մակարդակներում և ներարկվում է 11 մգ բուպիվակայինի 0,75%-անոց լուծույթ, այնուհետև հիվանդը պառկում է մեջքի վրա մինչև ողնուղեղային անզգայացման կայուն մակարդակի զարգացումը, սովորաբար կրծքային 6-10-րդ (Th6-Th10) մակարդակում (տևողությունը միջինը 10 րոպե), որից հետո հիվանդին շրջում են փորի վրա՝ գլխին և վերին վերջույթներին տալով հիվանդի համար առավելագույն հարմարավետ դիրք [15]: Ընդհանրապես ՈԱ-ի դեպքում ամենահաճախ կիրառվող տեղային անզգայացնող դեղամիջոցը բուպիվակայինն է, քանի որ այն առաջացնում է կանխատեսելի, երկարատև և հզոր պաշարում, բացի դրանից ոչ արդյունավետ պաշարումների հաճախականությունը տետրակայինի համեմատ ավելի փոքր է [15], որը ներկայումս համեմատաբար հազվադեպ է կիրառվում ՈԱ-ի նպատակով:

Ստորին վերջույթների և փոքր կոնքի օրգանների վիրահատությունների դեպքում ապացուցված են ՈԱ-ի առավելություններն ԸԱ-ի նկատմամբ: Մասնավորապես ՈԱ-ի դեպքում նվազում են թրոմբային բարդությունները [27], շնչառական խնդիրներն ավելի հազվադեպ են [30], ներվիրահատական արյան կորուստն ավելի քիչ է [24], հետվիրահատական ցավի, սրտխառնոցի, փսխման, ցավազրկողների պահանջի մակարդակն

*** ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ**

Ն.Ս. Աղասարյան
ԵՊԲՀ, անեսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոն
Հասցե՝ *ՀՀ, Երևան, 0025,Կորյունի 2*
Էլ. փոստ՝ *nairiaghasaryan@gmail.com*
Հեռ.՝ *(+374) 93 18 40 90*

ավելի ցածր է [20], հետվիրահատական ճանաչողական խանգարումները ևս ավելի հազվադեպ են [32]: Թվում է, թե կարելի է ենթադրել, որ նույն առավելությունները կլինեն նաև միջողնային աճառի ճողվածքի հեռացման վիրահատության ժամանակ, սակայն, ինչպես արդեն վերը նշվեց, ամբողջ աշխարհում այդ նպատակով շարունակում է ավելի հաճախ կիրառվել ընդհանուր ներշնչափողային անզգայացումը [10]: Դրա ենթադրյալ պատճառներն են կառավարելի շնչուղիները հիվանդի դիրքի փոփոխությունների դեպքում, անզգայացման տևողության կառավարելիությունը, հիվանդի հարմարավետությունը փորի կամ կողքի պառկած դիրքում երկարատև վիրահատվելիս, վիրաբույժի հարմարավետությունը, վիրահատական դաշտի մոտակայքում իրականացվող գործողության բացակայությունը, վիրահատությունից անմիջապես հետո նյարդաբանական վիճակի գնահատման և հնարավոր նյարդաբանական բարդությունների հայտնաբերման հնարավորությունը, վիրաբուժական բարդությունների, օրինակ՝ արյունակույտի վաղ հայտնաբերման հնարավորությունը:

Մեր նպատակն է ուսումնասիրել ողնաշարի գոտկային հատվածի վիրահատությունների ժամանակ ընդհանուր և ողնուղեղային անզգայացումներին վերաբերող գիտական հրապարակումները հետևյալ առավել մեծ մասսայականություն վայելող էլեկտրոնային շտեմարաններում՝ PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science, որոնցում 2021 թվականի հունիսի մեկից փնտրվել են տարալեզու հոդվածներ՝ առանց տեսակի, հրապարակման վաղեմության, հետևյալ բանալի բառերով՝ regional anesthesia, general anesthesia, lumbar surgery, vertebral surgery, spine surgery, laminectomy, microdiscectomy: Որոնման արդյունքում ընտրված հոդվածների գրականության ցանկերը նույնպես ուսումնասիրվել են՝ չուսումնասիրված հոդվածներ հայտնաբերելու նպատակով: Ընտրված բոլոր հոդվածներում համեմատվել են միջողնային աճառի ճողվածքի հեռացման ժամանակ կիրառված ողնուղեղային և ընդհանուր ներշնչափողային անզգայացումները հետևյալ չափանիշների տեսանկյունից՝

- արյան շրջանառության ներվիրահատական և հետվիրահատական կայունություն,
- արյան կորուստ,
- վիրահատության, անզգայացման և հիվանդանոցում լինելու տևողություն,
- հետվիրահատական սրտխառնոց և փսխում,
- հետվիրահատական ցավ և ցավազրկողների պահանջ,
- հետվիրահատական միզակապություն,
- վիրահատության արժեք,
- հիվանդի և վիրաբույժի գոհունակություն:

Արյան շրջանառության ներվիրահատական և հետվիրահատական կայունություն

Արյան շրջանառության կայունությունը համեմատելու նպատակով հաճախ հաշվի են առնվում սրտի կծկումների հաճախությունը (ՍԿՀ) և միջին զարկերակային ճնշումը (ՄԶՃ): Ենթադրվում է, որ ՈԱ-ի դեպքում հաճախասրտության և գերճնշման դրվագներն ավելի քիչ կլինեն՝ պայմանավորված սիմպաթիկ պաշարմամբ, շնչուղիներում գործողությունների բացակայությամբ, բավարար ցավազրկմամբ, և, ընդհակառակը, ավելի հավանական է հազվասրտության և արյան ճնշման իջեցման դրվագների հաճախացումը՝ պայմանավորված արտահայտված անոթալայնացմամբ և դարձյալ սիմպաթիկ պաշարմամբ: Մասնագիտական գրականության ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ, իրոք, ՈԱ-ի դեպքում արյան շրջանառությունն ավելի կայուն է, ՍԿՀ և ՄԶՃ բարձրացումները զգալիորեն ավելի քիչ են [2, 21, 22, 23, 29], սակայն հազվասրտությամբ և արյան ճնշման իջեցմամբ պայմանավորված՝ ենթադրությունները հաստատ չեն հրապարակված գիտական հետազոտություններում, համաձայն որոնց՝ ՈԱ-ի և ԸԱ-ի դեպքում ՍԿՀ-ի և ՄԶՃ-ի կլինիկորեն նշանակալի իջեցումներ են գրանցվում հավասար հաճախականությամբ [2, 15, 16, 17, 29]: Օրինակ՝ Ջելիշի հետազոտության [15] համաձայն՝ ՈԱ-ի դեպքում արյան զարկերակային ճնշման բարձրացում դիտվել է 3,3%-ի, իսկ իջեցում՝ 54,1%-ի դեպքում, իսկ ԸԱ-ի դեպքում արյան զարկերակային ճնշման բարձրացում՝ 26,2%, իսկ իջեցում՝ 57,4% վիրահատվողների շրջանում: Սադրոլսադետի և ուրիշների հետազոտությունում [29] և՛ ՈԱ-ի, և՛ ԸԱ-ի դեպքում հազվասրտություն դրսևորվում է 34% դեպքերում: Այսպիսով, միջողնային աճառի ճողվածքի հեռացման ժամանակ հազվասրտության և արյան ճնշման իջեցման վտանգը ՈԱ-ի դեպքում ավելի մեծ չէ, քան ԸԱ-ի դեպքում, իսկ արյան ճնշման բարձրացման և հաճախասրտության վտանգն ավելի փոքր է:

Արյան կորուստ

Պայմանավորված ինքնուրույն շնչառության պահպանմամբ, հետևաբար ներկրծքային ցածր ճնշման և էպիդուրալ երակների քիչ արյունալցմամբ, առավելագույն անոթալայնացմամբ և գերճնշման ավելի ցածր հավանականությամբ՝ ենթադրվում է, որ ՈԱ-ի դեպքում արյան կորուստն ավելի քիչ կլինի, քան ԸԱ-ի դեպքում, ինչպես դա լինում է ստորին

վերջույթների օրթոպեդիկ և անոթային վիրահատությունների ժամանակ: Հետազոտությունների մի մասում հայտնաբերվում է արյան կորստի նվազում [2, 10, 15], իսկ մյուս մասում՝ տարբերություն չի առաջանում [33]: Կատարված մետավերլուծություններում արյան կորստի տարբերությունները ՌԱ-ի և ԸԱ-ի միջև վիճակագրորեն հավաստի են [8, 9], բայց կլինիկորեն ոչ նշանակալի: Միջողնային աճառի ճողվածքը հեռացնելիս ՌԱ-ի դեպքում արյան կորուստը պակաս է միջինը 53 մլ-ով [8], որը, իհարկե, որևէ կլինիկական նշանակություն չի կարող ունենալ: Այնուամենայնիվ, ավելի մեծ ծավալով վիրահատությունների ժամանակ տարբերությունը կարող է ավելի մեծ լինել, որը հնարավոր կլինի պարզել հետագա հետազոտությունների ժամանակ:

Վիրահատության, անզգայացման և հիվանդանոցում լինելու տևողությունը

Վիրահատության, անզգայացման, ինչպես նաև հիվանդանոցում լինելու ընդհանուր տևողության կրճատումը ժամանակակից առողջապահության հրատապ հրամայականն է: Միջողնային աճառի ճողվածքը հեռացնելու ժամանակ ՌԱ-ի ենթադրյալ թերություններից է անզգայացման իրականացման ավելի երկար տևողությունը: Կատարվել են բազմաթիվ հետազոտություններ [2, 15, 21, 23, 26, 29], որոնցում համեմատվել են անզգայացման, վիրահատության, անզգայացումից վերականգնման տևողությունը, հետվիրահատարանում անցկացրած ժամանակը և հիվանդանոցում անցկացրած մահճակալ-օրերի քանակը ՌԱ-ի և ԸԱ-ի դեպքում: Նշված հետազոտություններում կիրառված ժամանակային ցուցանիշները, օրինակ՝ անզգայացման, վիրահատության սկիզբն ու ավարտը նշող ժամանակները տարբերվում են, որը դժվարացնում է նրանց համեմատումը և տվյալների վերլուծությունը: Պետք է նշել նաև, որ վերոնշյալ տվյալները պայմանավորված են վիրաբույժի ու անեսթեզիոլոգի փորձառությամբ և աշխատաոճով, ինչպես նաև տվյալ հիվանդանոցում ընդունված մոտեցումներով: Համաձայն Դե Ռոժասի և ուրիշների մետավերլուծության [9]՝ վիրահատության ժամանակը ՌԱ-ի դեպքում ավելի կարճ է [15, 21, 23] կամ հավասար [2, 26, 29] ԸԱ-ի համեմատ, բայց հավաստիորեն ոչ ավելի երկար: Ընդհանուր հիվանդանոցային մահճակալ-օրերն ավելի քիչ են ՌԱ-ի, քան ԸԱ-ի դեպքում [8]: Տևողության տեսանկյունից անզգայացման քննարկվող երկու տեսակների ավելի հստակ և ճշգրիտ համեմատություն կատարելու նպատակով անհրաժեշտ են լրացուցիչ հետազոտություններ՝ ավելի հստակ չափանիշներով: Ներկայումս Երևանի «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնում սույն հոդվածի հեղինակների կողմից անցկացվում է նման հետազոտություն, որի արդյունքները կհրապարակվեն հետազոտության ավարտից և տվյալների համապատասխան մշակումից հետո:

Սրտխառնոց և փսխում

Հետվիրահատական սրտխառնոցը և փսխումը մեծացնում են ստամոքսի պարունակությունը շնչուղիներում հայտնվելու (ասպիրացիայի) վտանգը, երկարացնում են հիվանդի հետանզգայացման սրահից հիվանդասենյակ տեղափոխելու ժամանակը և հիվանդների մեծ մասի դեպքում առաջացնում են զգալի տհաճություն և անհարմարություն: Ընդհանրապես, ԸԱ-ի դեպքում սրտխառնոցի և փսխման վտանգը 5 անգամ ավելի մեծ է, քան ՌԱ-ի դեպքում [31], որը հիմնականում պայմանավորված է ներշնչառական անեսթետիկների և օփիոիդների՝ սրտխառնոց և փսխում առաջացնող հատկությամբ: Միջողնային աճառի ճողվածքը հեռացնելու դեպքում նույնպես մեծաթիվ հետազոտություններում ցույց է տրվում, որ ԸԱ-ից հետո ավելի հավանական է սրտխառնոցի և կամ փսխման զարգացումը [3, 7, 14, 15, 16, 17, 36]: Որոշ հետազոտողներ, սակայն, չեն հայտնաբերել էական տարբերություն սրտխառնոցի և փսխման առաջացման հաճախականության միջև ՌԱ-ի և ԸԱ-ի դեպքում [2, 29] միջողնային աճառի ճողվածքը հեռացնելու ժամանակ: Պապադոպուլոսի և ուրիշների հետազոտության մեջ [26] ԸԱ-ի դեպքում սրտխառնոց և փսխում դիտվել է վիրահատվողների 71%-ի, իսկ ՌԱ-ի դեպքում՝ 20%-ի շրջանում: Այսպիսով, կարելի է արձանագրել, որ նշված վիրահատությունների ժամանակ սրտխառնոց և կամ փսխում ավելի հաճախ առաջանում է ԸԱ-ի, քան ՌԱ-ի դեպքում:

Հետվիրահատական ցավ և ցավազրկողների պահանջ

Միջողնային աճառի ճողվածքի հեռացման վիրահատությունից հետո հետվիրահատական ցավը բավական ուժգին է և կարող է տևել մինչև չորս օր [5]: Համաձայն վերջին տարիներին կատարված հետազոտությունների՝ ՌԱ-ի դեպքում հետվիրահատական ցավը գնահատված ցավի գնահատման թվային սանդղակի կամ տեսողական անալոգային սանդղակի միջոցով հավաստիորեն ավելի քիչ է, քան ԸԱ-ի դեպքում՝ ընդհուպ հետվիրահատական 24 ժամը [3, 7, 14, 15, 17, 34, 36]: Շատ հետազոտություններում ցույց է տրվում, որ ՌԱ-ի դեպքում պակասում է նաև օփիոիդների կիրառումը հետվիրահատական շրջանում

[2, 7, 14, 15, 29]: Կան նաև հետազոտություններ, համաձայն որոնց՝ հետվիրահատական ցավը նույնն է ՈԱ-ի և ԲԱ-ի դեպքում [26], սակայն կատարված մետավերլուծություններով, այնուամենայնիվ, եզրակացվում են, որ ցավի ուժգնության և օպիոիդների պահանջի պակասումը ՈԱ-ի դեպքում հավաստի է [8, 9, 37]: Այս արդյունքը կարելի է բացատրել ՈԱ-ի կանխարգելիչ ազդեցությամբ, որը սենսիտիզացիա չի առաջացնում՝ նախապես պաշարելով նոցիցեպտիվ ուղիները, ինչպես նաև մնացորդային անզգայացմամբ, որը վաղ հետվիրահատական շրջանի ուժգին ցավերի ժամանակ ապահովում է բավարար ցավազրկում [2]:

Հետվիրահատական միզակապություն

Հետվիրահատական միզակապությունը (ՀՄ) վիրահատությունից հետո միզարձակման անհնարինությունն է՝ չնայած լցված միզապարկին: Այն բավական հաճախադեպ բարդություն է և կարող է դիտվել 5-70% դեպքերում՝ պայմանավորված վիրահատության և անզգայացման տեսակով, և առավել հաճախադեպ է ՈԱ-ի, քան ԲԱ-ի դեպքում [4]: Սակայն կատարված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ միջողնային աճառի ճողվածքը հեռացնելու ժամանակ հետվիրահատական միզակապության հաճախությունը չի տարբերվում ՈԱ-ի և ԲԱ-ի դեպքում [3, 7, 14, 15, 17, 36]: Օրինակ՝ Ջելիշի և ուրիշների հետազոտության [15] ընթացքում ՈԱ-ից հետո միզակապություն զարգացել է հիվանդների 14,8%-ի, իսկ ԲԱ-ից հետո՝ 22,9%-ի դեպքում, սակայն տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չի եղել: Նման արդյունքները, ամենայն հավանականությամբ, պայմանավորված են նրանով, որ ՀՄ-ի առաջացման պատճառները և զարգացման մեխանիզմները բազմագործոնային են, և ներկայումս կիրառվող կարճատև ազդեցություն ունեցող ժամանակակից դեղամիջոցները և մոտեցումները ինչ-որ չափով նվազեցնում կամ նույնիսկ չեզոքացնում են ՈԱ-ի և ԲԱ-ի միջև եղած տարբերությունները:

Վիրահատության արժեք

Ժամանակակից առողջապահական համակարգերում ցանկացած միջամտության արժեք էական նշանակություն ունի այդ միջամտության գործնական ներդրման և կիրառման հաճախականության առումով, քանի որ սահմանափակ պաշարների ճիշտ կառավարումը կարող է նպաստել առավել մեծաքանակ մարդկանց օգնություն տրամադրելուն: Համաձայն որոշ հետազոտությունների՝ միջողնային ճողվածքի հեռացման ժամանակ ՈԱ-ի դեպքում ինչպես անզգայացման, այնպես էլ ամբողջ վիրահատության ծախսերն ավելի քիչ են, քան ԲԱ-ի դեպքում [34, 36]: Օրինակ՝ Վուրալի և ուրիշների կատարած հետազոտությունում [36] ՈԱ-ի դեպքում անզգայացման ծախսերը կազմել են 155±8,75 ԱՄՆ դոլար, ընդհանուր վիրահատական ծախսերը՝ 196±39,1 ԱՄՆ դոլար, իսկ ԲԱ-ի դեպքում՝ համապատասխանաբար՝ 476,81±16,67 և 511,93±44,67 ԱՄՆ դոլար: Պետք է նկատել, որ վերոնշյալ գները տարբերվում են երկրից երկիր, քաղաքից քաղաք և նույնիսկ հիվանդանոցից հիվանդանոց՝ պայմանավորված դեղերի և այլ միջոցների հասանելիությամբ, ինչպես նաև անձնակազմի վարձատրության տարբերություններով:

Երևանի «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնում սույն հոդվածի հեղինակների կողմից կատարված հետազոտության [35] արդյունքները ևս ցույց են տալիս, որ միջողնային աճառի ճողվածքի հեռացման վիրահատության դեպքում ՈԱ-ն ֆինանսապես զգալիորեն մատչելի է ԲԱ-ի համեմատ: Այսպես՝ ՈԱ-ի դեպքում անզգայացմամբ ուղղակիորեն պայմանավորված ծախսերը եղել են 72,2%-ով պակաս, ուղղակի վիրաբուժական ծախսերը՝ 12,6%-ով, հետանզգայացման սրահի ծախսերը՝ 44,2%-ով, իսկ ընդհանուր վիրահատական ծախսերը՝ 43%-ով պակաս, քան ԲԱ-ի դեպքում: Այսպիսով, ՈԱ-ի դեպքում կատարվող միջողնային ճողվածքի հեռացման վիրահատությունը ֆինանսապես ավելի մատչելի է, քան ԲԱ-ի դեպքում:

Հիվանդի և վիրաբույժի գոհունակությունը

Վերջին տարիներին ավելի ու ավելի մեծ ուշադրություն է դարձվում հիվանդի և վիրաբույժի գոհունակության հանգամանքին, որը, սակայն, դժվար է ուսումնասիրել ապացուցողական բժշկության չափանիշների կիրառմամբ, քանի որ գոհունակության աստիճանը ինքնին սուբյեկտիվ է: Դե Քասսայի և ուրիշների կողմից կատարված մետավերլուծությունում [8] մեծ կարևորություն է տրվում այս խնդրին, որը ցույց է տալիս, որ հիվանդներն ավելի գոհ են ՈԱ-ից ու ավելի հաճախ ընտրում են այն [2, 3, 36]: Սակայն շատ վիրաբույժներ, այնուամենայնիվ, նախընտրում են ԲԱ-ն [17, 29, 37]: Ատտարի և ուրիշների հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ ՈԱ-ից գոհ է եղել հիվանդների 100%-ը, իսկ ԲԱ-ից՝ միայն 67,6%-ը: Սադրոլսադատի հետազոտությունում [29] ԲԱ-ից գոհ է եղել վիրաբույժների 76,7%-ը, իսկ ՈԱ-ից՝ ընդամենը 64,0%-ը: Հիվանդների կողմից ՈԱ-ի ընտրությունը հետազոտողները համարում են տրամաբանական և կանխատեսելի, քանի որ այդ դեպքում հիվանդները չեն ենթարկվում ընդհանուր անզգայացման, ավելի քիչ ցավ և սրտխառնոց և կամ փսխում են ունենում

[2, 3, 7, 17, 36]: Վիրաբույժների առավելապես ԸԱ-ի ընտրությունը ենթադրաբար բացատրվում է նրանով, որ վիրահատության ժամանակը սահմանափակված է ՈԱ-ի տևողությամբ, հիվանդի շարժումները կարող են խանգարել վիրաբույժին, ինչպես նաև հնարավոր չէ վիրահատությունից անմիջապես հետո ստուգել նյարդաբանական պակասուրդի (դեֆիցիտի) առկայությունը կամ բացակայությունը [8]: Մեր հանրապետությունում անզգայացման ընտրության վրա երբեմն ազդում են նաև այլ գործոններ, օրինակ՝ հասարակության մեջ շատերի դեպքում առկա են վախեր՝ պայմանավորված ՈԱ-ի դեպքում կատարվող «ողնաշարի ծակմամբ», հետագայում մեջքի՝ մշտապես պահպանվող ցավերով և նյարդաբանական այլ բարդություններով, իսկ վիրաբույժների մոտեցումները, սովորությունները, փորձառությունը տարբերվում են այլ երկրներում աշխատող իրենց գործընկերների մոտեցումներից: Հետևաբար, վերը նշված հետազոտությունների տվյալները չի կարելի միանշանակորեն ընդունել և վերագրել մեր երկրում առկա իրողությանը: Անհրաժեշտ են մանրազնին ուսումնասիրություններ՝ մեր հանրապետությունում հիվանդների և վիրաբույժների նախընտրություններն ու գոհունակության աստիճանը պարզելու նպատակով:

Քննարկում

Վերը նշված հետազոտությունների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ողնաշարի գոտկային հատվածում միջողնային աճառի ճողվածքը հեռացնելու դեպքում ՈԱ-ն ունի որոշակի առավելություններ ԸԱ-ի նկատմամբ: Ինչպես նշվեց, ՈԱ-ի դեպքում հիվանդի արյան շրջանառությունն ավելի կայուն է. արյան ճնշման բարձրացումն ու հաճախասրտությունն ավելի հազվադեպ են, ինչպես նաև հետվիրահատական ցավը, ցավազրկողների պահանջը, սրտխառնոցը և կամ փսխումն ավելի քիչ են, քան ԸԱ-ի դեպքում: ՈԱ-ն նաև ֆինանսապես ավելի մատչելի է ըստ ինչպես մեր, այնպես էլ այլոց կողմից իրականացված հետազոտությունների: Հիվանդները ևս ավելի գոհ են ողնուղեղային անզգայացումից և առավելապես նախընտրում են անզգայացման այս տեսակը, ի տարբերություն վիրաբույժների, որոնք նախապատվությունը տալիս են ընդհանուր անզգայացմանը: Արյան կորուստը, ՀՄ-ն, արյան ճնշման անկման ու հազվասրտության դրվագները, ինչպես նաև վիրահատության, անզգայացման և հիվանդանոցում լինելու տևողություններն առկա հետազոտությունների տվյալներով գրեթե նույնն են անզգայացման երկու տեսակների կիրառման դեպքում:

Սակայն դեռևս կան ուսումնասիրության ենթակա բազմաթիվ խնդիրներ: Ինչպես արդեն նշվեց, ամենահաճախ կիրառվող տեղային անէսթետիկը բուպիվակաինի 0,5%-անոց լուծույթն է, սակայն դեռևս ապացուցված չէ իզոբար կամ հիպերբար դեղաձևերից որևէ մեկի առավելությունը: Որոշ հետազոտողներ նշում են, որ իզոբար բուպիվակաինով հնարավոր չէ ստանալ անզգայացման համապատասխան մակարդակ, իսկ պաշարումն անվստահելի ու անկանխատեսելի է [15], մյուսները, ընդհակառակը, ցույց են տալիս, որ իզոբար բուպիվակաինն ավելի նախընտրելի է, քանի որ առաջացնում է երկարատև պաշարում, ինչպես նաև ՄԶՃ-ի անկումը հազվադեպ է [33]: Այս հարցը պարզաբանելու համար անհրաժեշտ են հետագա հետազոտություններ: Չկան ուսումնասիրություններ, թե արդյոք հիվանդի շարժումները վիրահատության ընթացքում ազդո՞ւմ են նյարդաբանական և այլ բարդությունների առաջացման հաճախականության վրա: Նաև չկան ապացույցներ, թե արդյոք տարբերվո՞ւմ են մահացությունը, հիվանդացությունը և հեռակա բարդությունները ՈԱ-ի և ԸԱ-ի դեպքում [6]:

Այսպիսով, մասնագիտական գրականության ուսումնասիրության արդյունքում պարզ է դառնում, որ ողնուղեղային անզգայացումը կարող է անվտանգ կիրառվել միջողնային աճառի ճողվածքը հեռացնելու դեպքում: Սակայն միևնույն ժամանակ առկա են բազմաթիվ թերի ուսումնասիրված, չպարզաբանված կամ ընդհանրապես չուսումնասիրված խնդիրներ, որոնք լուծելու համար անհրաժեշտ են լրացուցիչ ապացուցողական հետազոտություններ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Arts M.P., Kur umovi A., Miller L.E. et al. Comparison of treatments for lumbar disc herniation: Systematic review with network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(7)
2. Attari M.A., Mirhosseini S.A., Honarmand A., Safavi M.R. Spinal anesthesia versus general anesthesia for elective lumbar spine surgery: a randomized clinical trial. J. Res. Med. Sci., 2011;16:524–9
3. Baenziger B.; Nadi N.; Doerig R., Proemmel P., Gahl B.; Hodel D., Hausmann O.N. Regional Versus General Anesthesia: Effect of Anesthetic Techniques on Clinical Outcome in Lumbar Spine Surgery: A Prospective Randomized Controlled Trial. J. Neurosurg. Anesthesiol., 2020, 32, 29–35
4. Baldini G., Bagry H., Aprikian A., Carli F. Postoperative urinary retention: anesthetic and perioperative considerations. Anesthesiology, 2009 May;110(5):1139-57
5. Bianconi M., Ferraro L., Ricci R., Zanoli G., Antonelli T., Giulia B., Guberti A., Massari L. The pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after spine fusion surgery. Anesth. Analg., 2004, 98, 166–172
6. Chen H.T., Tsai C.H., Chao S.C., Kao T.H., Chen Y.J., Hsu H.C., Shen C.C., Tsou H.K. Endoscopic discectomy of L5-S1 disc herniation via an interlaminar approach: prospective controlled study under local and general anesthesia. Surg. Neurol. Int., 2011;2:93
7. Chowdhury M.S., Roy S.S., Rahman M.M., Hossain M.M., Alim S. Comparative study in prolapse lumbar intervertebral disc (PLID) surgery by spinal vs general anaesthesia. J. Bangladesh. S. Anesth., 2010, 23, 47–50.
8. De Cassai A., Geraldini F., Boscolo A., Pasin L., Pettenuzzo T., Persona P., Munari M., Navalesi P. General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia for Patients Undergoing Lumbar Vertebral Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J. Clin. Med., 2020 Dec 30;10(1):102
9. De Rojas J.O., Syre P., Welch W.C. Regional anesthesia versus general anesthesia for surgery on the lumbar spine: a review of the modern literature. Clin. Neurol. Neurosurg., 2014;119:39-43
10. Demirel C.B., Kalayci M., Ozkocak I., Altunkaya H., Ozer Y., Acikgoz B. A prospective randomized study comparing perioperative outcome variables after epidural or general anesthesia for lumbar disc surgery. J. Neurosurg. Anesthesiol., 2003;15:185–192
11. Ditzler J.W., Dumke P.R., Harrington J.J., Fox J.D. Should spinal anesthesia be used in surgery for herniated intervertebral disk. Anesth. Analg., 1959 Mar-Apr;38(2):118-24
12. Ehrlich G.E., Khaltaev N.G. Low back pain initiative. Geneva: World Health Organization; 1999
13. Frymoyer J.W. Back pain and sciatica. N. Engl. J. Med., 1988;318:291–300
14. Hussain Z.; Ghaffar A.; Mushtaq M.J.; Qasmi S.A. Can spinal anaesthesia be a routine for single level lumbar discectomy? Pak. Armed. Forces Med. J. 2015, 65, 397–401
15. Jellish W.S., Thalji Z., Stevenson K., Shea J. A prospective randomized study comparing short-and intermediate-term perioperative outcome variables after spinal or general anesthesia for lumbar disk and laminectomy surgery. Anesth. Analg., 1996 , 83, 559–564
16. Kahveci K., Doge C., Ornek D., Gokcinar D., Aydemir S., Ozay R. Perioperative outcome and cost-effectiveness of spinal versus general anesthesia for lumbar spine surgery. Neurol. Neurochir. Pol., 2014, 48, 167–173
17. Kara I., Celik J.B., Bahar O.C., Apillio˘gullari, S., Karabagli H. Comparison of spinal and general anesthesia in lumbar disc surgery. J. Neurol. Sci., 2011, 28, 487–496
18. Kleinstueck F.S., Fekete T., Jeszenszky D., Mannion A.F., Grob D., Lattig F., Mutter U., Porchet F: The outcome of decompression surgery for lumbar herniated disc is influenced by the level of concomitant preoperative low back pain. Eur. Spine J., 20: 1166-1173, 2011
19. Lund P.C. Hypobaric pontocaine spinal anesthesia for exploration for extruded nucleus pulposus. Curr. Res. Anesth. Analg., 1948 Nov-Dec;27(6):301-13
20. Mauermann W.J., Shilling A.M., Zuo Z. A comparison of neuraxial block versus general anesthesia for elective total hip replacement: a meta-analysis. Anesth. Analg., 2006;103:1018–1025
21. McLain R.F., Bell G.R., Kalfas I., Tetzlaff J.E., Yoon H.J. Complications associated with lumbar laminectomy: a comparison of spinal versus general anesthesia. Spine, 2004;29:2542–7
22. McLain R.F., Kalfas I., Bell G.R., Tetzlaff J.E., Yoon H.J., Rana M. Comparison of spinal and general anesthesia in lumbar laminectomy surgery: a case-controlled analysis of 400 patients. J. Neurosurg., Spine, 2005;2:17–22
23. McLain R.F., Tetzlaff J.E., Bell G.R., Uwe-Lewandrowski K., Yoon H.J., Rana M. Microdiscectomy: spinal anesthesia offers optimal results in general patient population. J. Surg. Orthop. Adv., 2007;16:5–11
24. Modig J., Karlstrom G. Intra- and post-operative blood loss and haemodynamics in total hip replacement when performed under lumbar epidural versus general anaesthesia. Eur. J. Anaesthesiol., 1987;4:345–355
25. Nitikman G. Spinal anesthesia for operation on the vertebral column. Curr. Res. Anesth. Analg., 1946 Mar-Apr;25:52-7
26. Papadopoulos E.C., Girardi F.P., Sama A., Pappou I.P., Urban M.K., Cammisa F.P. Lumbar microdiscectomy under epidural anesthesia: a comparison study. Spine J., 2006 Sep-Oct;6(5):561-4
27. Rodgers A., Walker N., Schug S., McKee A., Kehlet H., van Zundert A., Sage D., Fut- ter M., Saville G., Clark T., MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.) 2000;321:1493
28. Rosenberg M.K., Berner G. Spinal anesthesia in lumbar disc surgery. Review of 200 cases with a case history. Anesthesia and Analgesia 1965; 44: 419–23
29. Sadrolsadat S.H., Mahdavi A.R., Moharari R.S., Khajavi M.R., Khashayar P., Najafi A., Amirjamshidi A. A prospective randomized trial comparing the technique of spinal and general anesthesia for lumbar disk surgery: a study of 100 cases. Surg. Neurol., 2009;71:60–5
30. Scott N.B., Kehlet H. Regional anaesthesia and surgical morbidity. Br. J. Surg., 1988;75:299–304
31. Sinclair D.R., Chung F., Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? Anesthesiology, 1999, 91, 109–118
32. Sztark F. Exposure to general anaesthesia could increase the risk of dementia in elderly. Euroanaesthesia, 2013;18A:P11–4
33. Tetzlaff J.E., Dilger J.A., Kodsy M., Al-Bataineh J., Yoon H.J., Bell G.R. Spinal anesthesia for elective lumbar spine surgery. .J Clin. Anesth., 1998;10:666–9
34. Ulutas M. et al. General versus epidural anesthesia for lumbar microdiscectomy. J. Clin. Neurosci., 2015
35. Varosyan A., Aghasaryan N., Aghakaryan V. Spinal vs general anesthesia for lumbar microdiscectomy: cost comparison analysis. European Journal of Anaesthesiology, V. 37, June 2020, e-Supplement 58, p. 465
36. Vural C.Y. Comparison of patient satisfaction and cost in spinal and general anesthesia for lumbar disc surgery. Turk. Neurosurg., 2014, 24, 380–384
37. Zorrilla-Vaca A., Healy R.J., Mirski M.A. A Comparison of Regional versus General Anesthesia for Lumbar Spine Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Studies. J. Neurosurg. Anesthesiol., 2017, 29, 415–425

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СПИНАЛЬНОЙ И ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПОЗВОНОЧНИКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Агасарян Н.С., Варосян А.Ф., Мангоян А.Н., Манукян А.М., Анджелова Д.А.
ЕГМУ им. М. Гераци, Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии последипломного образования

Ключевые слова: *позвоночная хирургия, межпозвоночная дискэктомия, спинальная анестезия, общая анестезия.*

Некоторые виды хирургических вмешательств на позвоночнике, в частности, удаление грыжи межпозвоночного диска в поясничном отделе разными методами могут быть выполнены в условиях как общей, так и разных видов регионарной анестезий, включая спинальную, эпидуральную, комбинированную спинально-эпидуральную анестезии с применением седации или без нее. Из методов регионарной анестезии при удалении грыжи межпозвоночного диска самое широкое распространение имеет спинальная анестезия, которая применяется при операциях на позвоночнике с середины прошлого столетия. Преимущества спинальной анестезии по сравнению с общей эндотрахеальной анестезией при операциях на нижних конечностях и тазовых органах доказаны в научной литературе, тем не менее спинальная анестезия применяется гораздо реже при операциях на поясничном отделе позвоночника по сравнению с общей анестезией.

Цель настоящего исследования – анализировать научные данные, относящиеся к применению общей эндотрахеальной и спинальной анестезий при проведении хирургических вмешательств на поясничном отделе позвоночника, опубликованные в наиболее популярных электронных базах данных-PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science, и сравнить эти два вида анестезий при удалении грыжи межпозвоночного диска в поясничном отделе с точки зрения следующих критерий: гемодинамическая стабильность и кровопотеря во время, и после операции; длительность операции, анестезиологической процедуры и пребывания в больнице; частота послеоперационной тошноты, рвоты, задержки мочи; выраженность послеоперационной боли; необходимость в обезболивающих препаратах; стоимость хирургического лечения; степень удовлетворенности больного и хирурга.

Анализ изученной литературы показывает, что хирургические вмешательства по удалению грыжи межпозвоночного диска в поясничном отделе разными методами, включая микродискэктомию и эндоскопическую дискэктомию, могут быть выполнены в условиях спинальной анестезии, которая по сравнению с общей анестезией, обеспечивает более стабильную гемодинамику, удовлетворительное послеоперационное обезболивание, в том числе меньшую необходимость в анальгетиках, а также менее частое возникновение послеоперационной тошноты и рвоты. По мнению некоторых исследователей, спинальная анестезия при удалении грыжи межпозвоночного диска в поясничном отделе связана со значительно меньшими общими финансовыми затратами по сравнению с таковыми при общей анестезии, включая затраты, непосредственно связанные с процедурой анестезии и стоимостью послеоперационного ведения больного. Пациенты больше удовлетворены спинальной анестезией и чаще предпочитают этот вид анестезии в отличие от хирургов, которые в большинстве рассмотренных исследований предпочитают выполнять операции по поводу грыжи межпозвоночного диска в поясничном отделе под общей анестезией. Интраоперационная кровопотеря, частота возникновения послеоперационной задержки мочи, а также длительность анестезиологической процедуры и пребывания в больнице одинаковы при обоих видах анестезий.

Однако, остается ряд нерешенных проблем, требующих дальнейшего изучения. Наиболее часто используемым местным анестетиком является 0,5% раствор бупивакаина, однако, до сих пор нет исследований, представляющих преимущества изобарического либо гипербарического растворов указанного анестетика. Некоторые исследователи считают, что адекватный уровень спинальной блокады не может быть надежно достигнут при использовании изобарического раствора бупивакаина, в то время как другие исследователи утверждают, что изобарический раствор предпочтительнее благодаря обеспечению большей продолжительности блока наряду с меньшей частотой снижения артериального давления. Это противоречие требует дальнейших исследований для определения оптимального вида раствора бупивакаина для спинальной анестезии при подобных хирургических вмешательствах. Также не было обнаружено исследований, свидетельствующих о влиянии двигательной активности пациента во время операции на частоту развития неврологических и других хирургических осложнений. Нет данных, демонстрирующих разницу в смертности, заболеваемости и развитии отдаленных осложнений после спинальной или общей анестезий при операциях на позвоночнике.

На основе анализа литературных данных можно заключить, что удаление грыжи межпозвоночного диска в поясничном отделе может быть безопасно выполнено в условиях спинальной анестезии, однако все еще существует ряд недостаточно или вовсе неизученных проблем, требующих дальнейших научных исследований.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF SPINAL AND GENERAL ANESTHESIA IN SPINE SURGERY. REVIEW OF LITERATURE

Aghasaryan N.S., Varosyan A.F., Mangoyan H.N., Manukyan A.M., Anjelova D.A.
YSMU after M. Heratsi, Department of Anesthesiology and Intensive Care of Post-Diploma Education

Keywords: *spine surgery, intervertebral discectomy, microdiscectomy, spinal anesthesia, general anesthesia.*

Certain types of spine surgery particularly lumbar disc herniation removal by different surgical methods can be performed under general anesthesia, as well as under different types of regional anesthesia, including spinal, epidural, combined spinal-epidural anesthetic techniques, with or without sedation. The most widely used type of regional anesthesia for lumbar disc surgery is the spinal anesthesia, which has been used for spine surgery since the middle of last century. The advantages of spinal anesthesia over general endotracheal anesthesia are well demonstrated in the scientific literature for the surgery of lower extremities and pelvic organs. However, the spinal anesthesia is used much less frequently for lumbar spine surgery in comparison with general anesthesia. The aim of this study is to review the scientific publications regarding the use of general endotracheal and spinal anesthesia for lumbar spine surgery in the most popular electronic databases, such as PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science and to compare these two types of anesthesia in lumbar spine surgery from the point of view of the following criteria: intra- and postoperative hemodynamic stability, blood loss, duration of surgery, anesthetic procedure and hospital stay, severity of postoperative pain and requirements in analgesics, incidence of postoperative nausea and vomiting, postoperative urinary retention, cost of surgical treatment as well as patient and surgeon satisfaction.

The analysis of the reviewed literature shows that the lumbar disc surgery by different methods, including microdiscectomy, endoscopic discectomy, can be performed under spinal anesthesia, which provides more stable hemodynamic parameters, good postoperative pain relief, less requirements in postoperative analgesics, lower incidence of postoperative nausea and vomiting than general anesthesia. According to some researchers, spinal anesthesia for lumbar discectomy is associated with significantly lower total financial cost as compared to general anesthesia, including the cost directly related to the anesthetic procedure and post anesthesia care unit (PACU) related cost. This analysis shows that spinal anesthesia is less costly than general anesthesia when used in patients undergoing lumbar discectomy, in addition, it contributes to the reduction of other non-anesthesia related costs and overall cost of treatment. Patients are more satisfied by spinal anesthesia and prefer this type of anesthesia more often unlike surgeons, who in the majority of reviewed investigations prefer to perform lumbar disc surgery under general anesthesia. Intraoperative blood loss, incidence of postoperative urinary retention, as well as the duration of anesthetic technique and the length of hospital stay are the same in both types of anesthetic techniques.

However, there are still a number of unsolved problems requiring further research. The most frequently used local anesthetic is 0.5% solution of bupivacaine. However, up to date no study has clearly demonstrated the advantages of its either isobaric or hyperbaric solution. Some researchers find that an adequate spinal block cannot be reliably achieved by bupivacaine isobaric solution, oppositely, other researchers demonstrate that isobaric solution is preferable due to the longer duration of block with less frequent decrease of blood pressure. This controversy requires further research to determine the optimal type of bupivacaine solution for spinal anesthesia in lumbar disc surgery. No studies have been found to show the influence of the patient movements during the surgery on the incidence of neurologic and other complications of surgery. There is no evidence demonstrating the difference of mortality, morbidity and remote complications after spinal or general anesthesia in spine surgery.

On the basis of this literature data analysis a conclusion can be made that the lumbar disc surgery can safely be performed under spinal anesthesia. Meantime, there are a number of insufficiently investigated problems or certain problems not investigated at all requiring further evidence-based research.

ՀՏԴ՝ 616.8_092:612.8

ՀՈՏԱՌԱԿԱՆ ԵՎ ՀԱՄԱՅԻՆ ԴԻՍՖՈՒՆԿՑԻԱՆԵՐԸ ՄԻ ՇԱՐՔ ՊԱԹՈԼՈԳԻԱՆԵՐԻ ԴԵՊՔՈՒՄ

Գալստյան Լ.Ս.
ԵՊԲՀ, նյարդաբանության ամբիոն, «Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոց

Ստացված է՝ 21.09.2021, գրախոսված է՝ 18.10.2021, ընդունված է՝ 27.10.2021

Բանալի բառեր՝ *հոտ, համ, նյարդային համակարգ, ախտաբանական վիճակներ, նյարդադեգեներատիվ հիվանդություններ, հոգեկան խանգարումներ, դեղերի ընդունում, կորոնավիրուս:*

Շրջակա միջավայրի քիմիական միացություններն ընկալելու ունակությունը կոչվում է հոտառություն: Հոտավետ նյութերի հետագա քիմիական վերլուծության ճանապարհով օրգանիզմը որոշում է դրանց կենսաբանական նշանակությունը, այսինքն՝ կատարվում է հոտառական փոխազդում: Համի նորմալ ընկալման վրա ազդում են տարբեր նեյրոֆիզիոլոգիական վիճակները, որոնք ներառում են էնդոկրին գործառույթը, հույզերը և նույնիսկ ուտելու նկատմամբ վերաբերմունքն ու սպասելիքները:

Ըստ մասնագիտական գրականության աղբյուրների՝ համի (հիպոգեուզիա, ագեուզիա) և հոտառության (հիպօսմիա, անօսմիա) խանգարումներով պայմանավորված՝ ախտաբանական վիճակները հայտնաբերելու համար անհրաժեշտ է լավագույնս տիրապետել կենտրոնական և ծայրամասային նյարդային համակարգի գործառութային անատոմիային [43]:

Համաձայն մի շարք հեղինակների կարծիքի՝ վերջին տարիներին որոշակի հետաքրքրություն է առաջացել համի և հոտառության խանգարումների նկատմամբ, մասնավորապես արդեն իսկ կատարված համաճարակաբանական տվյալները ցույց են տալիս, որ դրանց տարածվածությունն ազգաբնակչության շրջանում բավականին քիչ է, սակայն համի և հոտի շեմային զգայունության սպեցիֆիկ թեստերի կիրառումը հնարավորություն է տալիս բացահայտելու հիպօսմիայի և անօսմիայի բավական տարածված լինելը որոշ խմբերի, հատկապես տարեցների շրջանում [3]:

*** ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ**

Լ.Ս. Գալստյան
ԵՊԲՀ, նյարդաբանության ամբիոն
Հասցե՝ *ՀՀ, Երևան, 0025,Կորյունի 2*
Էլ. փոստ՝ *galstyanlilit@ymail.com*
Հեռ.՝ *(+374) 93 08 66 43*

Հոտի և համի խանգարումները կարող են զգալի ազդեցություն ունենալ մարդկանց կյանքի որակի վրա [46]:

Չնայած բազմաթիվ հետազոտությունների՝ կան մի շարք տեխնիկական դժվարություններ հոտառական և համային գրգռիչները վերահսկելու հարցում: Համեմատաբար քիչ բան է հայտնի հոտի և համի խանգարումների պատճառների և հնարավոր բուժման մասին, երբ դա համեմատվում է տեսողության և լսողության խանգարումների ըմբռնման հետ [26]:

Հոտի և համի խանգարումների հետազոտության մեթոդաբանության մասին

Նյարդաբանական խորհրդատվություն իրականացվում է համի և հոտառության խանգարումների ուղղակի պատճառները պարզելու համար, ընդ որում՝ ընդունված է, որ առաջին քայլը տվյալ անձի մանրամասն զննումն ու անամնեստիկ տվյալների հավաքագրումն է: Հարկ է նշել, որ մարդու օրգանիզմում ծայրամասային հոտառական հատվածը քթի խոռոչում է և ընդգրկում է միջին խեցին, վերին խեցին՝ միջնապատի հանդիպակաց հատվածն ու քթի թաղը [1, 2]: Հոտառական գործառույթի ֆիզիկական հետազոտությունն առաջնահերթ ներառում է քթի խոռոչի էնդոսկոպիկ հետազոտությունը, մասնավորապես անհրաժեշտ է ուսումնասիրել հոտառական հատվածը, տվյալ շրջանում առկա պոլիպների կամ այտուցի առկայությունը, որոնք կարող են արգելափակել հոտի մոլեկուլների մուտքը հոտառական էպիթել. դա նշանակում է, որ հոտառության գործառույթն անհետանում է, բայց շնչառական ունակությունն անվնաս է [8, 11]:

Հոտառության և համային ունակության ստուգումը

Հոտառությունը ստուգելու նպատակով հիվանդին առաջարկվում է հոտ քաշել մի շարք բուրավետ նյութերից: Այդ նյութերի հետ հիվանդը նախկինում պետք է շփված լինի: Պետք է խուսափել սուր հոտով նյութերից, որոնք գրգռում են ոչ միայն հոտառական ընկալիչները, այլև քթի լորձաթաղանթը նյարդավորող եռվորյակ նյարդի վերջավորությունները: Այդ դեպքում

գերակշռում է ցավի զգացողությունը:

Կլինիկայում հոտառական գործառույթն ուսումնասիրելու համար օգտվում են հետազոտման որակական մեթոդից. հետազոտելու ընթացքում հիվանդը փակում է աչքերը, բերանը և քթանցքերից մեկը: Այնուհետև հոտավետ նյութը մոտեցվում է մյուս քթանցքին: Քանակական հետազոտման նպատակով կիրառվում է օլֆակտոմետր, որի միջոցով որոշում են հոտի ընկալման համար անհրաժեշտ նյութի նվազագույն քանակը:

Համային զգացողությունն ընկալվում է երեք գանգուղեղային նյարդերով:

Լեզվի լորձաթաղանթին սփռված են համային ընկալիչները [1]: Լեզվի լորձաթաղանթի առաջնային 2/3-ի զգացողությունն ապահովում է դիմային նյարդի հատուկ համազգաց բաժինը, հետին 1/3-ը՝ լեզվաըմպանային նյարդը: Համի զգացողության գրգիռները աքսոններով հաղորդվում են երկարավուն ուղեղ՝ մենավոր ուղու կորիզ, որը ընդհանուր է դիմային նյարդի հետ մեկտեղ: Կորիզներում տեղակայված համի զգացողությունների երկրորդ նեյրոնների աքսոնները նույն և հակառակ կողմերի միջային ժապավեններով մտնում են տեսաթմբի կորիզներ: Այստեղ առկա երրորդ նեյրոնների աքսոններն անցնում են ներքին պատիճի հետին ոտիկով և ճաճանչաձև պսակով ու վերջանում կեղևային պրոյեկցիոն գոտիներում՝ հետկենտրոնական գալարի ստորին հատվածում՝ կղզյակի հարևանությամբ (ապահովում է համի զգացողությունը):

Թափառող նյարդը նույնպես պարունակում է սակավաթիվ համազգաց թելեր, որոնք վերջանում են մակկոկորդի լորձաթաղանթում: Պայմանավորված ախտաբանական օջախի տեղակայմամբ՝ կարող են առաջանալ համային զգացողության զանազան աղավաղումներ [20, 38]:

Փորձարարական ճանապարհով հաստատվել է, որ համի և հոտառական անալիզատորները որոշակիորեն ազդում են գունազգացողության, լսողության և այլ զգայությունների շեմի վրա: Համի և հոտառության բացակայության դեպքում դանդաղում է մտածողությունը [31]:

Համային և հոտառության խանգարումների սահմանումը

Ագեուզիան համային ունակության լիակատար, իսկ հիպոգեուզիան՝ մասնակի կորուստն է: Հիպերգեուզիան վերաբերում է համային արտահայտված զգայունությանը: Համի խանգարման ամենատարածված համախտանիշը դիսգեուզիան է՝ անբավարար համային զգացողությունը: Համային գրգռիչներն ընկալվում են նորմայից այլ կերպ, հաճախ նաև որպես մետաղական կամ դառը համ: Համի կամ հոտի զգայապատրանքները (հալյուցինացիաները) նկարագրվում են էպիլեպսիայի և շիզոֆրենիայի դեպքում, քաղցր դիսգեուզիան երբեմն նշվում է որպես թոքերի ուռուցքների առաջին նշան [29]:

Կա հոտառության թուլացում՝ հիպօսմիա, լրիվ բացակայություն՝ անօսմիա, և ուժգնացում՝ հիպերօսմիա, որոնք լինում են երկկողմանի կամ միակողմանի: Հոտառության երկկողմանի խանգարումները հիմնականում պայմանավորված են քթի խոռոչի և անցուղիների լորձաթաղանթների հիվանդություններով կամ բնածին են և կարող են լինել ծայրամասային կամ կենտրոնական հոտառական նևրոնի ապլազիայի, հիպոպլազիայի դեպքում: Երկկողմանի հիպօսմիայի պատճառ կարող են դառնալ նաև որոշ քրոնիկական հիվանդություններ, մասնավորապես շաքարային դիաբետը, հիպոթիրեոզը, սկլերոդերմիան և մի շարք դեղամիջոցների երկարատև կիրառումը [35]:

Հոտառության խանգարումները նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների դեպքում

Հոտառության խանգարումները կարող են առաջանալ կենտրոնական նյարդային համակարգի խանգարումների սկզբնական փուլերում, ինչպիսիք են ցրված սկլերոզը, Պարկինսոնի և Ալցհեյմերի հիվանդությունները [4, 13, 34]:

Դա հաճախ կատարվում է հիվանդությանը բնորոշ ախտանշանների ի հայտ գալուց շատ առաջ, և հիվանդը կարող է որևէ ուշադրություն չդարձնել հոտառության շեմի նվազմանն ու չդիմել բժշկի: Օրինակ՝ պարկինսոնիզմի դրսևորումներով հիվանդների միայն 3,3%-ն է, որ հոտառությամբ պայմանավորված խնդիրներ չունի: Մեծամասնության հոտառությունը նվազում է կամ ընդհանրապես անհետանում [17]:

Ալցհեյմերի հիվանդության առաջին նշանների դեպքում կորչում է հոտերն ընկալելու ընդհանուր ունակությունը, իսկ հետագա փուլերում մարդը դադարում է դրանք տարբերակելուց: Ցրված սկլերոզի դեպքում հոտառությունը նվազում է մարդկանց մոտ մեկ երրորդի դեպքում և ժամանակի ընթացքում պրոգրեսիվում է [47]:

Սակավ են ուսումնասիրությունները, թե ինչու են նեյրոդեգենարատիվ հիվանդությունները վաղ ազդում հոտառության համակարգի վրա: Աղքատ են նաև տվյալներն այն մասին, թե ինչ ախտաբանական մեխանիզմներ են պատասխանատու հոտառության խանգարումների համար [17, 36]:

«Հոտառություն» տերմինն ունի մի քանի նշա-

նակություն՝ հոտի հայտնաբերում, հոտի ճանաչում, հոտի հիշողություն և հոտի նույնականացում: Հոտառության դիսֆունկցիան զարգանում է ենթադրյալ առողջ տարեցների 6–16%-ի շրջանում նորմալ ծերացմանը զուգահեռ: Տարեց մարդիկ, որոնք ենթադրում են, թե իրենք առողջ են, բայց ունեն հոտառության խանգարում, կարող են լինել չբացահայտված նեյրոդեգեներատիվ հիվանդության վաղ փուլում: Նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների դեպքում հոտառության դիսֆունկցիա ունեցող մարդկանց տեսակարար կշիռը, պայմանավորված հիվանդության տեսակով, հաճախ կարող է գերազանցել 90%-ը: Ենթադրվում է, որ հոտառության գործառույթը ստուգելու թեստերը Պարկինսոնի և Ալցհեյմերի հիվանդությունների դեպքում ախտորոշման չափորոշիչ են: Հոտառության շեմի նվազումը Պարկինսոնի հիվանդության ամենավաղ նյարդաբանական նշաններից մեկն է, անգամ կարող է նախորդել դասական շարժողական պակասուրդի (դեֆիցիտի) առաջացմանը [9, 37]:

Հոգեկան խանգարումներով պայմանավորված հոտառության աղավաղումներ

Որպեսզի մարդիկ լիարժեք զգան հոտը, պետք է ներգրավվեն տարբեր գործառույթներ ունեցող բազմաթիվ կառույցներ: Հույզերի և հոտի ընկալման համար պատասխանատու գոտիները լրացնում են միմյանց, ուստի դրանցից որևէ մեկի ընկճումը կարող է հանգեցնել ծանոթ բույրերի աղավաղմանը: Օրինակ՝ ծանր դեպրեսիայի ժամանակ հաճելի բույրերն ընկալվում են տհաճ և ավելի ուժգին:

Երկբևեռ խանգարումների դեպքում մարդուն կարող են հետապնդել անսովոր հոտեր, օրինակ՝ փտած մսի, ցեխի, որոնք, կարծես, ոչ մի տեղից էլ չեն հայտնվում: Շիզոֆրենիայի դեպքում հոտերը կարող են լինել ծանծրալի կամ, ընդհակառակը, ուժգին [10]:

Համի խանգարումները՝ պայմանավորված դեղ ընդունելով

Հոտի կորուստը կողմնակի ազդեցություն է, որը գրանցվել է ավելի քան 250 դեղամիջոցներ ընդունելու ժամանակ: Մի շարք դեղամիջոցներ, հատկապես հակահիպերտոնիկ և հակահիստամինային միջոցները երբեմն կարող են ունենալ այս ազդեցությունը: Դա հիմնականում պայմանավորված է անոթասեղմիչ հատկություններով: Քթի հյուսվածքները բավարար չափով չեն հագենում արյունով, և դրանց զգայունությունը նվազում է:

Ըստ մասնագիտական գրականության տվյալների՝ վերը նշված տեսակետից որոշ դեղամիջոցներ մտահոգում են բժիշկներին: Օրինակ՝ ԱՄՆ բժշկական ոլորտում տարիներ շարունակ տարածայնություններ են առաջացել՝ պայմանավորված ցինկ պարունակող սպրեյների կիրառմամբ: Երկու տարի առաջ FDA-ն (U.S. Food and Drug Administration՝ ԱՄՆ սննդի և դեղերի վարչություն) առաջարկել է վերացնել ցինկ պարունակող դեղերի կիրառումը հոտառության մշտական կորստի տասնյակ հաղորդումների պատճառով [17]:

Հոտի և համի դիսֆունկցիան կորոնավիրուսով հիվանդների շրջանում

Մասնագիտական գրականության տվյալների ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ հոտառության դիսֆունկցիան (կոչվում է նաև հետվիրուսային անօսմիա)՝ վերին շնչուղիների վիրուսային վարակների հետևանք է [15]:

Քթի խոռոչի էպիթելի ախտահարումը և կենտրոնական նյարդային համակարգի ներգրավումը կորոնավիրուսային վարակում կարող են լինել հոտի և համի դիսֆունկցիայի զարգացման հավանական պատճառներ, բայց ճշգրիտ ախտածագումը դեռևս լիարժեք պարզաբանված չէ: Համի և հոտառության խանգարումների առաջացումը կարող է զարգանալ հանկարծակի կամ դանդաղ [21, 50]:

Մինչ օրս հրատարակված աշխատանքներում նշվում է կորոնավիրուսային վարակ արձանագրած գրեթե բոլոր երկրներում անօսմիայի, հիպօսմիայի համատարած տարածվածության մասին, ընդ որում՝ հաստատվել է ընդգծված կորելյացիոն կապի առկայությունը COVID-19-ի, համի և հոտառական խանգարումների միջև: Ինչ վերաբերում է համի խանգարմանը, ապա հարկ է ընդգծել, որ կորոնավիրուսով հիվանդների 76%-ի շրջանում հոտառության դիսֆունկցիան դրսևորվում է սուր և կտրուկ, նրանց գրեթե 3/4-ը նշում է համի յուրահատուկ զգացողություն, օրինակ՝ երբ խնձորի հոտը հիվանդները շփոթում են սոխի հետ [14, 36]:

Դեռևս 2007-ին կենդանիների վրա կատարված ուսումնասիրություններում ցույց են տրվել, որ տարբեր վիրուսներ (ռինովիրուս, պարագրիպ, Էպշտեյն-Բարի վիրուս և այլն) կարող են վնաս հասցնել հոտառության կենտրոնական ուղիներին և գլխուղեղի այլ կենտրոններին:

Ըստ մասնագիտական գրականության մի շարք աղբյուրների [44]՝ COVID-19 վիրուսի տեղաշարժը դեպի գլխուղեղ կատարվում է մաղոսկրի ծակոտկեն թիթեղի միջոցով, որը մոտ է հոտառական կոճղեզին, ըստ այդմ էլ դա այն մեխանիզմներից մեկն է, որը հնարավորություն է տալիս վիրուսին հասնելու և ազդելու

գլխուղեղի վրա:

Նյարդաբանական դիտարկումները COVID-19-ով վարակված նորածինների և երեխաների շրջանում

COVID-19 համաճարակն արագորեն և լայնորեն տարածվել է ամբողջ աշխարհում, դեպքերը շարունակում են շատանալ տագնապալի տեմպերով: Առաջին դեպքը արձանագրվել է 2019-ի դեկտեմբերի 19-ին Չինաստանի Հեբոյ նահանգի Ուհան քաղաքում:

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը (ԱՀԿ) նոր կորոնավիրուսով (SARS-CoV-2) պայմանավորված բռնկումը 2020-ի հունվարի 30-ին հայտարարել է հանրային առողջապահության տեսակետից միջազգային նշանակություն ունեցող արտակարգ իրավիճակ, 2020թ. փետրվարի 19-ին ԱՀԿ-ն այս հիվանդությունն անվանել է COVID-19, իսկ 2020թ. մարտի 11-ին ԱՀԿ-ն որոշում է ընդունել, որ բռնկումը պանդեմիայի բնույթ ունի, իսկ մարտի 13-ին հայտարարել է, որ պանդեմիայի կենտրոնը Եվրոպան է (www.cdc.gov):

Կարճ ժամանակահատվածում PubMed-ի «որոնում» բաժնում տպագրված զեկույցների քանակն արդեն հասել է 132.086–ի [9 մայիսի 2021 թ.], իսկ այդ մեջբերումներից միայն զեկույցների 1,5-3%-ը վերաբերում են նորածիններին և երեխաներին:

Մինչ օրս COVID-19-ի դեպքերի մոտ 2-5%-ում ներառվում են հիմնականում թոքային ախտանշաններ ունեցող երեխաները, սակայն դեռահասների շրջանում նորածնային և մանկահասակ երեխաների համեմատ հիվանդության ընթացքը սովորաբար ավելի մեղմ է: Այնուամենայնիվ, մի շարք գիտնականների կարծիքով՝ թերագնահատվում է երեխաների շրջանում նյարդաբանական ներգրավվածությունը, ընդ որում՝ նրանք նշում են, որ, ամենայն հավանականությամբ, նյարդաբանական դրսևորումներն ունեն ավելի լայն սպեկտր՝ պայմանավորված մինչև վերջ չհստակեցված երկարաժամկետ հետևանքներով [12, 45, 49, 51]:

Հարկ է նշել, որ դեռևս չկան հստակ օրինաչափություններ հղի կանանց և նորածինների վերաբերյալ, հղի հիվանդ, առավել ևս վիրուսակիր մորից իր պտղին SARS-CoV-2 ուղղահայաց փոխանցում: Դեռևս լիարժեք պարզաբանված չեն մի շարք խնդիրներ, օրինակ՝ շատ դեպքերում հիվանդության ախտանշաններն արձանագրվում են նորածնային շրջանում, սակայն անհայտ է մնում՝ երբ է SARS-CoV-2-ը փոխանցվում նրան՝ անմիջապես ծնվելու՞ ժամանակ, թե՞ ոչ: Կարևորվում է նաև այն հանգամանքը, որ, ըստ մի շարք գիտնականների տվյալների, վիրուսը կարող է վարակված մորից ներարգանդային ճանապարհով փոխանցվել պտղին [22, 41]:

Աշխարհում շարունակվող կորոնավիրուսի համաճարակը հսկայական և աննախադեպ մարտահրավերներ է նետել բժշկական բոլոր մասնագետներին: Նորածինների և երեխաների շրջանում COVID-19-ով պայմանավորված նյարդաբանական դրսևորումները համեմատաբար հազվադեպ են, այնուհանդերձ այս տարիքային շրջանում նյարդաբանական դիսֆունկցիայով պայմանավորված հաղորդումները շատանում են [25]:

Չնայած այն հանգամանքին, որ COVID-19-ի ախտանշանները հիմնականում վերաբերում են թոքերի ախտահարմանը, ավելի ու ավելի ակնհայտ է դառնում բազմաթիվ օրգան-համակարգերի՝ ներառյալ գլխուղեղի դիսֆունկցիան: COVID-19-ով հիվանդների շրջանում նյարդային համակարգի ախտահարում արձանագրված է ավելի քան 36% դեպքերում [6, 23, 28, 32, 48]:

Կորոնավիրուսը, լինելով նեյրոտրոպ վիրուս, տարբերվում է իր ինվազիվությամբ, վիրուլենտությամբ և բորբոքում առաջացնելու հակումով, կարող է միաժամանակ ախտահարել ծայրամասային և կենտրոնական նյարդային համակարգերը:

Որպես նեյրոինվազիվ վիրուս՝ այն ունակ է մուտք գործելու և ներթափանցելու նյարդային համակարգ՝ վարակելով նյարդային բջիջները, պատճառ դառնալով ախտաբանական պրոցեսների զարգացման և նյարդաբորբոքային մեխանիզմով առաջացնելու երկրորդային բորբոքային պատասխան նյարդային համակարգի ներսում [5]:

Երեխաների շրջանում գերակշռող նյարդաբանական դրսևորումներից է գլխուղեղի խոշոր անոթների խցանումներից առաջացած իշեմիկ կաթվածը, որը պայմանավորված է նորածնի օրգանիզմում զարգացած պրոթրոմբոտիկ վիճակով և անոթների էնդոթելի բորբոքումով [7, 30]:

COVID-19-ով հիվանդ երեխաների շրջանում էնցեֆալիտի առաջացումը դեռևս վիճահարույց է, քանի որ SARS-CoV-2-ը հայտնաբերված չէ ողնուղեղային հեղուկում, և ընդհանուր առմամբ դասական էնցեֆալիտիկ ախտանշանները դրսևորվում են երբեմն [33]:

Ցնցումներ նկարագրված են COVID-19-ով հիվանդների շրջանում 1%-ից քիչ դեպքերում, ընդ որում՝ նոպաներով մի քանի դեպքեր հիմնականում հաղորդվում են կլինիկական բնույթի զեկուցումներում, սակայն ախտածագման մեխանիզմները դեռևս հստակեցված չեն [24, 42]:

Երեխաների շրջանում ամենատարածված

ախտանշաններից են համի (հիպոգեուզիա կամ ագեուզիա) և հոտի (հիպօսմիա կամ անօսմիա) շեմքային նվազումը: Հոտի և համի անկումը երեխաների շրջանում հաճախ դրսևորվում է որպես առաջին ախտանշան և կորոնավիրուսային հիվանդության մեղմ տեսակների դեպքում [16, 27, 40]:

Ամփոփում և կանխատեսում

Հոտի և համի խանգարումները կարող են զգալի ազդեցություն ունենալ կյանքի որակի վրա: Վերջին տարիներին մշակվել են հոտառության և համային ունակությունները ստուգելու վավեր և հուսալի մեթոդներ, որոնք հնարավորություն են տալիս մանրամասն ուսումնասիրելու այդ զգայարանները:

Հոտի և համի խանգարումների բուժական միջցառումներին վերաբերող հետազոտությունները շարունակվում են, սակայն դրանք ռանդոմիզացված չեն, անգամ կարելի է նշել, որ բուժման արդյունքների տեսակետից լիարժեք տարանջատված չէ հոտի և համի խանգարումների ախտադադարը (ռեմիսիան) սպոնտան լավացումից: Բուժման համար առանձնահատուկ նշանակություն ունի հոտառական էպիթելի վերականգնման ունակությունը [18, 19]:

Բուժական մոտեցումներով կարող են շտկվել նյութափոխանակության խանգարումները և սննդային անբավարարությունը, վերացվել վարակները, փոփոխել ընդունվող դեղամիջոցները, կատարել կառուցվածքային խանգարումների վիրաբուժական միջամտություն, կառավարել աուտոիմունային ագրեսիաները և նույնիսկ կայունացնել էլեկտրաքիմիական փոխազդեցությունները [18, 19, 39]:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Մարդու անատոմիա, Կ. Բարոյանի խմբագրությամբ, Երևան, հ. 2, 2017, 364 էջ:
2. Չուքուրյան Ա. Կ., Սարգսյան Գ. Վ., Նահապետյան Ն. Ռ., Մեսրոպյան Հ. Բ., ԼՕՌ օրգանների անատոմիան, ֆիզիոլոգիան, հետազոտման մեթոդները, Մեթոդական ուղեցույց բակալավրիատի ուսանողների համար, Երևան, 2016, 117 էջ:
3. Alan D Gaines Anosmia and hyposmia, , PMID: 20615320 DOI: 10.2500/aap.2010.31.3357.
4. Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. J Chron Dis. 1975;28:493–497. doi: 10.1016/0021-9681[75]90058-2.
5. Atluri V.S.R., Hidalgo M., Samikkannu T., Kurapati K.R. et al Synaptic Plasticity and Neurological Disorders in Neurotropic Viral Infections. Neural Plast. 2015;2015:1–14. doi: 10.1155/2015/138979.
6. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem. Neurosci. 2020;11:995–998. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122.
7. Beyrouti R.E., Adams M., Benjamin L., Cohen H. et al Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2020;91:889–891. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586.
8. Biacabe B, Faulcon P, Amanou L, Bonfils P. Olfactory cleft disease: an analysis of 13 cases. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130:202–208. doi: 10.1016/j.otohns.2003.09.002.
9. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA. et al Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003;24:197–211. doi: 10.1016/S0197-4580[02]00065-9.
10. Concepci Marin, Dolores Vilas, Crist bal Langdon, Isam Alobid et al Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases, , PMID: 29904888 DOI: 10.1007/s11882-018-0796-4
11. Damm M, Eckel HE, Streppel M, Jungeh Ising M, Stennert E. Abh ngigkeit des uni- und bilateralen Riechverm gens von der nasalen Str mung bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis. HNO. 2000;48:436–443. doi: 10.1007/s001060050594.
12. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X. et al Epidemiology of COVID-19 among Children in China. Pediatrics. 2020;145:e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
13. Doty RL, Deems D, Steller S. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. Neurology. 1988;38:1237–1244.
14. Duncan HJ. Postviral olfactory loss. Seiden A M ed, Taste and Smell Disorders 1997; New York:Thieme, 72–78.
15. Erdem Atalay Cetinkaya Coincidence of COVID-19 Infection and Smell-Taste Perception Disorders, MD, Received 2020 Apr 3; Accepted 2020 Apr 3.
16. Gane S.B., Kelly C., Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome. Rhinology. 2020;58:299–301. doi: 10.4193/Rhin20.114.
17. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S. et al Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. Mov Disorders. 2007;22:839–842. doi: 10.1002/mds.21413.
18. Heckmann SM, Hujoel P, Habiger S, Friess W et al Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia – a randomized clinical trial. J Dent Res. 2005;84:35–38. doi: 10.1177/154405910508400105.
19. Henkin RI, Schecter PJ, Friedewald WT, Demets DL, Raff M. A double-blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. Am J Med Sci. 1976;272:285–299. doi: 10.1097/00000441-197611000-00006.
20. Hummel T, Sekinger B, Wolf S, Pauli E, Kobal G. "Sniffin' Sticks": Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chem Senses. 1997;22:39–52. doi: 10.1093/chemse/22.1.39.
21. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. Rhinol Suppl 2017; 54:1–30.
22. Kirtsman M., Diambomba Y., Poutanen S.M., Malinowski A.K. et al Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. Can. Med. Assoc. J. 2020;192:E647–E650. doi: 10.1503/cmaj.200821.
23. Koralnik I.J., Tyler K.L. COVID -19: A Global Threat to the Nervous System. Ann. Neurol. 2020;88:1–11. doi: 10.1002/ana.25807.
24. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. Epilepsy Behav. 2020;108:107122. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107122.
25. Lauren L. Jantzie COVID-19: Neurological Considerations in Neonates and Children, Carl E. Stafstrom, Published online 2020 Sep 10. doi: 10.3390/children7090133.
26. Mackay-Sim A, Johnston AN, Owen C, Burne TH. Olfactory ability in the healthy population: Reassessing presbyosmia. Chem Senses. 2006;31:763–771. doi: 10.1093/chemse/bjl019.
27. Mak P.Q., Chung K.-S., Wong J.S.-C., Shek C.-C. et al Anosmia and Ageusia: Not an Uncommon Presentation of COVID-19 Infection in Children and Adolescents. Pediatr. Infect. Dis. J. 2020;39:e199–e200. doi: 10.1097/INF.0000000000002718.
28. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y. et al Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020; 77:683. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
29. Nakazato Y, Imai K, Abe T, Tamura N, Shimazu K. Unpleasant sweet taste: a

symptom of SIADH caused by lung cancer. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:405–406. doi: 10.1136/jnnp.2005.073726.
30. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. N. Engl. J. Med. 2020;382:e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
31. P J Lillford The impact of food structure on taste and digestibility, Dept of Chemical Engineering, PMID: 27191864 DOI: 10.1039/c5fo01375e.
32. Paterson R.W., Brown R.L., Benjamin L., Nortley R. et al The emerging spectrum of COVID-19 neurology: Clinical, radiological and laboratory findings. Brain. 2020;8:awaa240. doi: 10.1093/brain/awaa240.
33. Pilotto A., Odolini S., Masciocchi S.S., Comelli A. et al Steroid-Responsive Encephalitis in Coronavirus Disease 2019. Ann. Neurol. 2020;88:423–427. doi: 10.1002/ana.25783.
34. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL et al Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. Ann Neurol. 2004;56:173–181. doi: 10.1002/ana.20160.
35. R L pez-Elizalde , A Campero , T S nchez-Delgadillo , Y Lemus-Rodr guez et al Anatomy of the olfactory nerve: A comprehensive review with cadaveric dissection, PMID: 29088516 DOI: 10.1002/ca.23003.
36. Rabin R. Loss of sense of smell may be peculiar clue to coronavirus infection. Available at: https://www.nytimes.com/2020/03/22/health/coronavirus-symptoms-smelltaste.html. Accessed March 22, 2020.
37. Ross GW, Petrovitch H, Abbott R, Tanner CM. et al Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. Ann Neurol. 2008;63:167–173.
38. Royet JP, Hudry J, Zald DH, Godinot D, Gregoire MC, Lavenne F, Costes N, Holley A. Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. Neuroimage. 2001;13:506–519. doi: 10.1006/nimg.2000.0704.
39. Sakagami M, Ikeda M, Tomita H, Ikui A. et al A zinc-containing compound, Polaprezinc, is effective for patients with taste disorders: randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study. Acta Otolaryngol. 2008;26:1–6.
40. Sedaghat A.R., Gengler I., Speth M.M. Olfactory Dysfunction: A Highly Prevalent Symptom of COVID-19 with Public Health Significance. Otolaryngol. Neck Surg. 2020;163:12–15. doi: 10.1177/0194599820926464
41. Sisman J., Jaleel M.A., Moreno W., Rajaram V. et al Intrauterine transmission of sars-cov-2 infection in a preterm infant. Pediatr. Infect. Dis. J. 2020;39:2265–2267. doi: 10.1097/INF.0000000000002815.
42. Sohal S., Mansur M., Mossammat M. COVID-19 Presenting with Seizures. IDCases. 2020;20:e00782. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00782.
43. Steven M. Bromley Chapter 19 - Neurolocalization of taste disorders, South Jersey MS Center and Bromley Neurology, PC, Audubon, NJ, United States, Available online 8 October 2019; https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00019-8.
44. Suzuki M, Saito K, Min WP et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. Laryngoscope 2007; 117:272–277.
45. Tezer H., Demirda T.B. Novel coronavirus disease [COVID-19] in children. Turk. J. Med Sci. 2020;50:592–603. doi: 10.3906/sag-2004-174.
46. Thomas Hummel, Basile N. Landis and Karl-Bernd H ttenbrink Smell and taste disorders. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2011; 10: Doc 04. Published online 2012 Apr 26. doi: 10.3205/cto000077.
47. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA et al Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci. 2009;1170:730–735. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04013.x.
48. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J. et al Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav. Immun. 2020;87:18–22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
49. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 [COVID-19] Outbreak in China. JAMA. 2020;323:1239. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
50. Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. Rhinology 1994; 32:113–118.
51. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. Pediatr. Infect. Dis. J. 2020;39:355–368. doi: 10.1097/INF.0000000000002660.

РЕЗЮМЕ:

ОБОНЯТЕЛЬНЫЕ И ВКУСОВЫЕ ДИСФУНКЦИИ ПРИ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Галстян Л.С.
ЕГМУ, Кафедра неврологии, Университетская больница «Мурацан»

Ключевые слова: *запах, вкус, нервная система, патологические состояния, нейродегенеративные нарушения, прием лекарств, коронавирус.*

Целью обзорной статьи явилось обобщение данных литературы, касающихся изучения обонятельно-вкусовых дисфункций, методологии их исследования, а также патофизиологии патологических состояний, развивающихся при ряде заболеваний. Внимание уделено терминологии обонятельных и вкусовых нарушений, механизмам их развития. Проанализированы данные относительно обонятельных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях, обонятельных нарушений из-за психических расстройств, расстройств вкуса из-за приема лекарств, а также у пациентов с коронавирусом с дисфункцией обоняния и вкуса. Предсставлены их особенности и закономерности, показаны общие черты, одновременно раскрывая существующие проблемы.

SUMMARY

OLFACTORY AND GUSTATORY DYSFUNCTIONS IN SOME PATHOLOGICAL CONDITIONS

Galstyan L.S.
YSMU, Department of Neurology, "Muratsan" University Hospital

Keywords: *smell, taste, nervous system, pathological conditions, neurodegenerative disorders, medication, coronavirus.*

The purpose of the review article was to summarize the literature data concerning the study of olfactory-gustatory dysfunctions, the methodology of their study, as well as the pathophysiology of pathological conditions developing in a number of diseases. Serous attention was paid to the terminology of olfactory and gustatory disturbances, and the mechanisms of their development.

The data on olfactory disorders in neurodegenerative diseases, olfactory disturbances due to mental disorders, taste disorders due to medication as well as in patients with coronavirus with smell and taste dysfunction were analyzed. Their features and patterns were presented, common similarities were shown, while simultaneously revealing existing problems.

ՀՏԴ՝ 616.36:578:616.9

ԼՅԱՐԴԻ ՈՉ ԱԼԿՈՀՈԼԱՅԻՆ ՃԱՐՊԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆԸ COVID-19 ՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ՎԱՐԱԿԻ ԴԵՊՔՈՒՄ

Մինասյան Ա.Մ.[1], Սիմոնյան Ա.Ռ.[1], Ղազինյան Ի.Ա.[2]
[1] ԵՊԲՀ, ներքին հիվանդությունների (պուլմոնոլոգիա և նեֆրոլոգիա) ամբիոն
[2] ԵՊԲՀ, ներքին հիվանդությունների պրոպեդևտիկայի ամբիոն

Ստացված է՝ 12.10.2021, գրախոսված է՝ 25.10.2021, ընդունված է՝ 27.10.2021

Բանալի բառեր՝ *COVID-19, NAFLD, մետաբոլիկ համախտանիշ, ճարպային լյարդ, տրանսամինազներ:*

Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությունը (ԼՈԱՃՀ, NAFLD-Nonalcoholic fatty liver disease) լյարդի ախտահարումների ամենատարածված պատճառն է ամբողջ աշխարհում, հատկապես՝ լյարդի կենսաքիմիական ցուցանիշների բարձր մակարդակի դեպքում: Դիմողների մեծամասնությունը անախտանիշ է կամ նշում է ոչ սպեցիֆիկ ախտանիշներ, ինչպիսիք են հոգնածությունը, ցավը աջ ենթակողի շրջանում: Բնորոշ ֆիզիկալ հետազոտության տվյալներ չկան, բայց ճարպակալումը և հեպատոմեգալիան հաճախ են դիտվում: Հետևաբար ԼՈԱՃՀ-ի ախտորոշումը դրվում է պատահականորեն ուլտրաձայնային հետազոտության ժամանակ՝ պայմանավորված հիվանդի այլ ախտանիշով կամ վիճակով [25]:

Վերջին տվյալների համաձայն՝ ԱՄՆ-ում մեծահասակների 68%-ի դեպքում արձանագրվել է ճարպակալում կամ քաշի ավելացում, որը վկայում է 75-100 մլն ԱՄՆ բնակչության շրջանում ԼՈԱՃՀ-ի հավանական առկայությունը: Ուսումնասիրություններում մեծամասամբ ԼՈԱՃՀ-ի տարածվածությունը գնահատվում է 25-45%, որը շատանում է ճարպակալմանը և շաքարային դիաբետին զուգահեռ [8, 25, 42]:

ԼՈԱՃՀ-ն առաջին անգամ նկարագրվել է 1980 թվականին և բաժանվում է 2 հյուսվածաբանական տեսակների՝ 1. ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդ, որը ներառում է լյարդի իզոլացված ստեատոզով և աննշան ոչ սպեցիֆիկ բորբոքումով ստեատոզով հիվանդներ, 2. ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտ, որը տարբերվում է առաջինից լրացուցիչ հեպատոցելյուլյար վնասման առկայությամբ՝ ֆիբրոզով կամ առանց ֆիբրոզի [21, 23]: Ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտը (ՈԱՍՀ, NASH-Nonalcoholic steatohepatitis) ԼՈԱՃՀ-ի հարաճող տարբերակն է [21, 31, 39]:

Լյարդի ֆիբրոզի առկայությունը ելքի կարևոր չափանիշ է, որը գնահատվում է METAVIR սանդղակով ֆիբրոզի բացակայությունից (0 փուլ) մինչև ցիռոզ (4-րդ փուլ): Հիվանդներից շատերի դեպքում ֆիբրոզի հարաճումը պայմանավորված է անամնեզում ՈԱՍՀ-ի առկայությամբ, իսկ ցիռոզի բուժվելու հավանականությունը մոտավորապես 20% է: Ի տարբերություն նախորդի՝ ԼՈԱՃՀ-ն, ըստ ցիռոզի հարաճման գնահատման ռիսկի, 4%-ից պակաս դեպքերում ունի շատ ավելի բարորակ ընթացք [26, 31, 39]: Այսպիսով, ԼՈԱՃՀ-ով հիվանդների շրջանում ՈԱՍՀ-ի հարաճումը ցիռոզի առավել հավանական է, քան միայն լյարդային ստեատոզով հիվանդների դեպքում [26]:

Մի շարք մասնագետներ նշում են ալանինամինոտրանսֆերազայի (ԱԼԱՏ) կայուն բարձր մակարդակի զուգորդումը ՈԱՍՀ-ի հարաճման մեծ ռիսկի հետ, սակայն հիվանդության հարաճող ընթացքով հիվանդների դեպքում հաճախ լինում է լյարդի ֆերմենտների նորմալ մակարդակ, որը դժվարացնում է ռիսկային հիվանդների տարբերակումը [1, 27]: ԱԼԱՏ-ի բարձրացած մակարդակի զգայունությունը և սպեցիֆիկությունը ՈԱՍՀ-ի դեպքում համապատասխանաբար 45% և 85% են: ՈԱՍՀ-ն մնում է թերի ախտորոշված՝ մասամբ հաշվի առնելով նրա կախվածությունը ԱԼԱՏ-ի, ԱՍԱՏ-ի (ասպարտատամինոտրանսֆերազա) բարձրացած մակարդակից, որը համապատասխան կլինիկական վիճակներում ունի չափավոր սպեցիֆիկություն, սակայն նրանց զգայունությունը հնարավորություն չի տալիս որոշելու կամ տարբերակելու այն հիվանդներին, որոնց դեպքում առկա է ՈԱՍՀ [28, 32]:

Մետաբոլիկ համախտանիշով (ՄՀ) հիվանդները, որոնց դեպքում առկա են հեպատիկ ստեատոզի ուլտրաձայնային չափանիշներ (անկախ ԱԼԱՏ-ԱՍԱՏ-ի բարձր ցուցանիշներ) ՈԱՍՀ-ի ռիսկի խմբում են [8]: ՈԱՍՀ-ն համալիր հիվանդություն է և բնորոշվում է բազմաթիվ մեխանիզմներով՝ մետաբոլիկ, գենետիկ, շրջակա միջավայրի և աղիքային միկրոֆլորայի

*** ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ**

Ա.Մ. Մինասյան
ԵՊԲՀ, ներքին հիվանդությունների (պուլմոնոլոգիա և նեֆրոլոգիա) ամբիոն
Հասցե՝ *ՀՀ, Երևան, 0025,Կորյունի 2*
Էլ. փոստ՝ *armine_minasyan@yahoo.com*
Հեռ.՝ *(+374) 93 86 45 19*

գործոններով [38]:

Մետաբոլիկ համախտանիշի դրսևորումների առկայությունը, ինչպիսիք են կենտրոնական ճարպակալումը, զարկերակային հիպերտենզիան (ԶՀ), դիսլիպիդեմիան, շաքարային դիաբետի 2-րդ տեսակը (ՇԴ տեսակ 2) զուգորդվում են ՈԱՃՀ-ի և նրա հարաճման մեծ ռիսկի հետ [25]: Հիմնվելով NCEP (National Centers For Environmental Prediction) էքսպերտների հետազոտությունների արդյունքների վրա՝ մետաբոլիկ համախտանիշի ախտորոշման և բուժման համար կիրառվում են հետևյալ չափանիշները (պետք է առկա լինի 3 և ավելի ախտանիշ) [29]՝

- գոտկատեղի շրջագիծը 102 սմ-ից ավել տղամարդկանց և 88-ից ավել կանանց դեպքում,
- տրիգլիցերիդների 150 մգ-ից ավել մակարդակ,
- ԲԽԼՊ-ի (բարձր խտության լիպոպրոտեիդներ) 40 մգ/դլ-ից ցածր մակարդակ կանանց և 50 մգ/դլ-ից ցածր տղամարդկանց դեպքում,
- ԶՃ (զարկերակային ճնշում) բարձրացում՝ 130 մմ ս.ս.-ից բարձր սիստոլիկ և 85 մմ ս.ս.-ից բարձր դիաստոլիկ:

Քաղցած ժամանակ արյան գլյուկոզի 110 մգ/դլ-ից ավել մակարդակը [29] դիաբետի և սիրտ-անոթային ռիսկի այլ գործոնների զարգացման տեսանկյունից լյարդային ճարպի քանակի ախտորոշումը կանխորոշիչ է [3, 9]: Ուլտրաձայնային հետազոտությունը մատչելի ախտորոշիչ մեթոդ է, որն ունի 93% զգայունություն, երբ ստեատոզը 33%-ից ավելի է, սակայն զգայունությունը քիչ է, երբ ստեատոզը 30%-ից պակաս է [11, 36]: Ուլտրաձայնային նոր մեթոդները հնարավորություն են տալիս ավելի հստակ որոշելու ճարպի քանակը և հաղթահարում են այդ սահմանափակումը [22]: Ուլտրաձայնային հետազոտությամբ ախտորոշվում է ճարպային հեպատոզին բնորոշ նշանների առկայությունը, ինչպիսիք են բարձրացած էխոգենությունը և անոթային նկարի աղքատացումը պերիֆերիայում, որոնք կարող են դիտվել նաև ֆիբրոզի դեպքում, հետևաբար անհրաժեշտ է ներկայացնել ֆիբրոզը և նույնիսկ վաղ ցիռոզը՝ ի լրումն ստեատոզի:

Համակարգչային շերտագրությամբ էականորեն չի մեծացնում տեսանելիության զգայունությունը, եթե ստեատոզը քիչ արտահայտված է և ունի թերություններ, ինչպիսիք են դժվարամատչելիությունը և ճառագայթման ազդեցությունը: Մագնիսառեզոնանսային հետազոտությամբ՝ ներառյալ մագնիսառեզոնանսային սպեկտրոսկոպիան, հնարավոր է հայտնաբերել 5,56%-ից ավելի լյարդային ճարպ (շեմ) մինչև մոտավորապես 100% ճշգրտությամբ [33]: Երկուսն էլ սահմանափակ են կիրառվում՝ թանկարժեք լինելու պատճառով, իսկ ՄՌ սպեկտրոսկոպիան՝ լիմիտացված հասանելիություն, քանի որ հիմնականում կատարվում է ակադեմիական բժշկական կենտրոններում: Ճառագայթային հետազոտությամբ հնարավոր չէ տարբերակել ՈԱՃՀ-ն հզոլացված հեպատիկ ստեատոզից: Սակայն նորագույն MRI (Magnetic Resonance Imaging) սարքերով ապագայում այդ տարբերակումը հնարավոր է [4]:

FLI-ին (Fatty Liver Index) որոշելը կանխորոշիչ գնահատման հնարավորություն ունի, և հաշվարկվում է հասանելի ցուցանիշներով՝ մարմնի զանգվածի ինդեքսով (ՄԶԻ), որովայնի շրջագծով, տրիգլիցերիդների մակարդակով և ԳԳՏ-ով (գամմա-գլյուտամիլտրանսֆերազա) [25]: ԼՈԱՃՀ-ի ժամանակ ֆիբրոզի գնահատման բանաձևն է՝ -1,675+0,037× տարիք (տարիներ) + 0,094 × ՄԶԻ (կգ/մ) +1,13 × քաղցած ժամանակ գլյուկոզի բարձր մակարդակ կամ ՇԴ (այո=1, ոչ=0) + 0,99 × ԱՍԱՏ/ԱԼԱՏ - 0,013 × թրոմբոցիտների քանակ (× 10^9/լ) - 0,66 × ալբումինի մակարդակ (գ/դլ)

ԼՈԱՃՀ ֆիբրոզի աստիճանի գնահատման սանդղակ՝

1. Ֆիբրոզի բացակայություն - ֆիբրոզի 2-րդ շրջան՝ միավոր -1,455-ից պակաս
2. Կասկածելի ֆիբրոզ՝ միավոր -1,455 – 0,675
3. Ֆիբրոզի 3-րդ և 4-րդ շրջան՝ միավոր 0,675-ից ավելի [2,13]:

Հեպատիկ ստեատոզը բավականին հաճախադեպ է SARS-CoV 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome) դրական հիվանդների դեպքում: Չնայած հիմնականում COVID-19-ը առաջնային ռեսպիրատոր հիվանդություն է, սակայն տրանսամինազեմիան այդ դեպքում զուգորդվում է ավելի շատ մահացության հետ [5]: COVID-19-ի հիմնական կլինիկական ախտանիշներն են ջերմությունը և չոր հազը: Մի շարք հիվանդների դեպքում արձանագրվել են ստամոքս-աղիքային ախտանիշներ (սրտխառնոց, փսխում, լուծ), որոնց հետ դիտվել է նաև լյարդի վնասում [10, 15, 41]:

Լյարդի վնասման և լյարդի քրոնիկական հիվանդության հաճախականությունը COVID-19-ով և գաստրոինտեստինալ ախտանիշներով հիվանդների դեպքում նշանակալիորեն ավելին է, քան նրանց դեպքում, ովքեր չունեն ստամոքս-աղիքային ախտանիշներ համապատասխանաբար 17,57% և 8,84%, 10,81% և 2,95% [20]: Դա նշանակում է, որ լյարդի քրոնիկական հիվանդությունն անմիջականորեն փոխկապակցված է գաստրոինտեստինալ ախտանիշների հետ, և լյարդի վնասման հաճախականությունը, որը բնորոշվում է ԱԼԱՏ-ի, ԱՍԱՏ-ի մակարդակի բարձրացումով, COVID-19 հիվանդների շրջանում արձանագրվում է 14,8-53% դեպքերում [43]:

Լյարդի վնասման ծանրությունն ավելի արտահայտված է հիվանդության երկրորդ շաբաթվա ընթացքում և կարող է պայմանավորված լինել լեղուղիներում տեղակայված վիրուսային վարակի ենթարկված լյարդային բջիջների ռեգեներացիայով, որտեղ ԱՓՖ-2-ի (անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտ-2) էքսպրեսիան մեծ է [45]:

Լյարդի վնասումը կարող է նաև պայմանավորված լինել համակարգային բորբոքային պատասխանով և իմունային վնասմամբ [44]: L.L. Յուն և համահեղինակները [18] նշում են, որ լյարդի վնասումը հիվանդության սկզբնական փուլում արտահայտված չէ, որն ավելի ուշ շրջանում հանկարծակի ենթարկվում է հարաճման՝ ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված համակարգային բորբոքային պատասխանի համախտանիշով (SIRS-Systemic Inflammatory Response Syndrome), նաև ակտիվացած իմունային համակարգով՝ որպես վիրուսային վարակի հետևանք [18]: SIRS-ը և իմունային վնասումը կարող են առաջացնել բազմաօրգանային վնասում՝ ներառյալ լյարդը [45]:

Նոր կորոնավիրուսը կարող է անմիջականորեն վնասել լյարդի գործառույթը: Քանի որ վիրուսի ՌՆԹ-ն կարող է հայտնաբերվել COVID-19 հիվանդների արյան մեջ, իսկ լյարդը արյան գերմատակարարումով օրգան է, որն անմիջական վնասվում է վիրուսից [46]: ԱՓՖ-2-ը ռեցեպտոր է SARS-COV-2-ի ներմուծման համար և առկա է լյարդի և լեղուղիների էպիթելային բջիջների վրա. դա նշանակում է, որ լեղուղիների բջիջների վնասումը և դիսֆունկցիան հանգեցնում են հեպատոցիտների դիսֆունկցիային և լյարդի հետագա վնասմանը [7, 14, 17]: Ի վերջո լյարդի ախտահարման առավել հավանական պատճառը լեղուղիների, քան հեպատոցիտների վնասումն է և դիսֆունկցիան: Չնայած այնպիսի մարկերների արտահայտված բարձրացման բացակայությանը, ինչպիսիք են ԳԳՏ-ն, ՅՖ-ն (հիմնային ֆոսֆատազա), որը զուգորդվում է լեղուղիների վնասման հետ, COVID-19-ով հիվանդների դեպքում հեպատոցիտների և լեղուղիների բջիջների անմիջական վնասումը վիրուսի ազդեցությամբ սահմանափակ է [24]:

Լյարդի վնասումը COVID-19-ով հիվանդների շրջանում կարող է առաջանալ դեղեր ընդունելուց [47]: Ջերմությունը COVID-19-ի հիմնական ախտանիշներից է, և ացետամինոֆենը լյարդի վնասում առաջացնող հիմնական դեղն է, որը կարող է լյարդային դիսֆունկցիայի պատճառ դառնալ [18]: Ավելին՝ հակավիրուսային դեղերը, հակաբիոտիկները, ստերոիդները, բուսական դեղամիջոցները, ինչպես նաև հորմոնները բավականին լայնորեն կիրառվում են COVID-19-ի բուժման համար [6, 30]: Յակավիրուսային դեղամիջոցները, ինչպիսիք են օսելտամիվիրը, աբիդոլը, լոպինավիրը և ռիտոնավիրը, հանգեցնում են լյարդի վնասման, իսկ լոպինավիրի և ռիտոնավիրի կիրառումը լյարդի վնասման հավանականությունը մեծացնում է 4 անգամ [6, 12, 18]:

Այս ամենով բացատրվում է լյարդի վնասումը, որն ավելի հաճախ նկատվում է հիվանդության ծանր ընթացքի ժամանակ, երբ խանգարվում է պրեպարատների մետաբոլիզմը, էքսկրեցիան, էֆեկտիվ կոնցենտրացիան, որը հանգեցնում է ինտոքսիկացիայի ռիսկի մեծացման հակավիրուսային բուժման հետևանքով [34]: Այսպիսով, մենք կարող ենք նշել լյարդի գործառույթի մոնիտորինգի կարևորությունը COVID-19-ով հիվանդների շրջանում: Ավելին՝ լյարդի քրոնիկական հիվանդության առկայությունը մեծացնում է SARS-Cov2-ով ինֆեկցվածության հավանականությունը՝ հաշվի առնելով իմունիտետի ցածր մակարդակը:

Լյարդի բիոպսիայի մասին սկզբնական տեղեկությունները COVID-19-ով հիվանդների դեպքում ցույց էին տալիս հեպատոցիտների հյուսվածքաբանական փոփոխությունները միտոտիկ բջիջների և էոզինոֆիլային մարմնիկների հետ, որով հաստատվում է, որ SARS-CoV 2-ը հանգեցնում է լյարդի բջիջների ապոպտոզի [5]: Այլ մասնագետներ նշում են, որ բորբոքային մեդիատորների շատացումը, ինչպիսիք են ԻԼ-1-ը, 6-ը, 10-ը, կարող են COVID-19-ով հիվանդների դեպքում հետագայում հանգեցնել հեպատոցիտների վնասման [5]:

ԼՈԱՃՅ-ը, որը նույնպես հայտնի է որպես լյարդի՝ մետաբոլիկ համախտանիշով զուգորդված ճարպային հիվանդություն՝ MAFLD (Metabolic Associated Fatty Liver Disease), մետաբոլիկ համախտանիշի լյարդային մանիֆեստացիան է, որը ներառում է ճարպակալումը, ՇԴ-ն, դիսլիպիդեմիան, ինսուլինառեզիստենտականությունը [16]: Յասկանալի է դառնում, որ այս տեսանկյունից ԼՈԱՃՅ-ը կարող է հանգեցնել COVID-19-ի ծանր ընթացքին: Բազմակենտրոն ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունը ըստ Ժենգի և համահեղինակների հետագայում հաստատեց այս դրույթը և ցույց տվեց, որ ճարպակալումը ԼՈԱՃՅ-ով հիվանդների դեպքում վեց անգամ ավելացնում է COVID-19-ի ծանր ընթացքը [49]:

Սաչդևան և համահեղինակները [37] նշում են ԼՈԱՃՅ-ի զուգորդումը COVID-19-ի ծանր ընթացքի մեծ ռիսկի հետ և համոզված են, որ ճարպային լյարդը և դրանով պայմանավորված բորբոքումը կարող են հանգեցնել վիրուսի հետ զուգորդված ցիտոկինային

հողմի առաջացմանը, որը կհանգեցնի COVID-19-ի ընթացքի վատացմանը: Ավելին՝ լյարդային ճարպը կարող է պայմանավորված լինել COVID-19-ի դրական թեստավորման մեծ ռիսկով [35]: Տեղերը և համահեղինակները հայտնաբերել են լյարդի ֆիբրոզի բարձր մակարդակի (4 score) և Covid-19-ով հիվանդների հիվանդության ծանրության աստիճանի փոխկապակցվածությունը [40]: Հետազոտության մյուս արդյունքները ցույց են տալիս, որ ԼՈԱՃՀ-ն կարող է զուգորդվել ԱԼԱՏ-ի մակարդակի արտահայտված բարձրացման հետ՝ համեմատելով ՄԶԻ-ի և այլ գործոնների հետ [19]:

Այսպիսով, լյարդում ճարպի կուտակումը ԼՈԱՃՀ-ով հիվանդների դեպքում, հանգեցնելով նրա վնասման և հետագա ֆիբրոզ փոփոխությունների, կարող է ոչ բարենպաստ կանխատեսման հավանական պատճառներից մեկը լինել COVID-19-ով հիվանդների շրջանում և զուգորդվում է ծանր ախտանիշներով և հարաճող ընթացքի մեծ ռիսկով [37]:

Ամփոփելով՝ կարող ենք եզրակացնել, որ լյարդային մանիֆեստացիան COVID-19-ի դեպքում պայմանավորված է կորոնավիրուսային հիվանդության ծանրությամբ, չնայած հստակ փոխկապակցվածությունը ճարպային լյարդի և COVID-19-ի միջև քննարկման տեղիք է տալիս: COVID-19 վիրուսային վարակի ազդեցությունը ճարպային լյարդի առկայության դեպքում դեռ պարզաբանված չէ, որը հաշվի առնելով՝ մեր նպատակն է ուսումնասիրել մասնագիտական գրականության տվյալները՝ պարզաբանելու COVID-19-ի ծանրության աստիճանի ազդեցությունը լյարդի գործառույթ վրա ԼՈԱՃՀ-ով հիվանդների շրջանում, հետազոտելու, գնահատելու լյարդի գործառութային փոփոխությունները այդ հիվանդների դեպքում, նաև հնարավորինս մշակելու կանխարգելիչ բուժման մոտեցումներ՝ ոչ բարենպաստ ելքերից խուսափելու նպատակով:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Amarapurkar D.N., Patel N.D. Clinical spectrum and natural history of non-alcoholic steatohepatitis with normal alanine aminotransferase values. Trop. Gastroenterol., 2004;25(3):130-134
2. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology, 2007;45(4):846-854
3. Arulanandan A., Ang B., Bettencourt R. et al. Association between quantity of liver fat and cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease independent of nonalcoholic steatohepatitis [published online February 3, 2015]. Clin.Gastroenterol.Hepatol.,doi:10.1016/j.cgh.2015 .01.027
4. Bastati N., Feier D., Wibmer A. et al. Noninvasive differentiation of simple steatosis and steatohepatitis by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a proof-of-concept study. Radiology, 2014;271(3):739-747
5. Boregowda U., Aloysius M.M., Perisetti A., Gajendran M., Bansal P., Goyal H. Serum activity of liver enzymes is associated with higher mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne) 2020;7:431. doi: 10.3389/fmed.2020.00431.
6. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y., Li Z., Zhou G., Gou J., Qu J., Sun Y., Liu Y., He Q., Chen J., Liu L., Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests. J. Hepatol., 2020;73:566–574
7. Chai X.Q., Hu L.F., Zhang Y., Han W.Y., Lu Z., Ke A.W., Zhou J., Shi G.M., Fang N., Fan J., Cai J.B., Fan J., Lan F. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection.BioRxiv.,2020
8. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology, 2012;142(7): 1592-1609
9. Chang Y., Jung H.S., Yun K.E., Cho J., Cho Y.K., Ryu S. Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. Am. J. Gastroenterol., 2013;108(12):1861-1868
10. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet, 2020;395:507–513
11. Dasarathy S., Dasarathy J., Khiyami A., Joseph R., Lopez R., McCullough A.J. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study.J. Hepatol., 2009;51(6):1061-1067
12. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C., Zhang Y., Huang S., Liu Z., Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality.Clin. Gastroenterol.Hepatol.,2020;18:1561–1566
13. GIHep (Gastroenterology and Hepatology Resources). NAFLD fibrosis score. http://gihep.com/calculators/hepatology/nafldfibrosis-score/. Accessibility verified May 5, 2015
14. Guan G.W., Gao L., Wang J.W., Wen X.J., Mao T.H., Peng S.W., Zhang T., Chen X.M., Lu F.M. [Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia]Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2020;28:100–106
15. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.N. Engl. J. Med., 2020;382:1708–1720
16. Hashimoto E., Taniai M., Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. J. Gastroenterol.Hepatol., 2013;28(Suppl 4):64–70. doi: 10.1111/jgh.12271
17. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Kr ger N., M ller M., Drosten C., P hlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-1 coronavirus receptor2 ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells, BioRxiv,2020
18. Hu L.L., Wang W.J., Zhu Q.J., Yang L. [Novel coronavirus pneumonia-related liver injury: etiological analysis and treatment strategy]Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2020;28:97–99
19. Huang R., Zhu L., Wang J., Xue L., Liu L., Yan X. et al. Clinical features of COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol.Commun., 2020. 10.1002/hep4.1592
20. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M., Hao S.R., Jia H.Y., Cai H., Zhang X.L., Yu G.D., Xu K.J., Wang X.Y., Gu J.Q., Zhang S.Y., Ye C.Y., Jin C.L.,

Lu Y.F., Yu X., Yu X.P., Huang J.R., Xu K.L., Ni Q., Yu C.B., Zhu B., Li Y.T., Liu J., Zhao H., Zhang X., Yu L., Guo Y.Z., Su J.W., Tao J.J., Lang G.J., Wu X.X., Wu W.R., Qv T.T., Xiang D.R., Yi P., Shi D., Chen Y., Ren Y., Qiu Y.Q., Li L.J., Sheng J., Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms.Gut, 2020;69:1002–1009

21. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 2005;41(6):1313-1321
22. Lin S.C., Heba E., Wolfson T. et al. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease and quantification of liver fat using a new quantitative ultrasound technique [published online December 3, 2014]. Clin.Gastroenterol.Hepatol., doi:10.1016/j .cgh.2014.11.027
23. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin. Proc., 1980;55(7):434-438
24. Ma K., Chen T., Han M.F., Guo W., Ning Q. [Management and clinical thinking of Coronavirus Disease 2019]Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2020;28:E002
25. Mary E. Rinella, MD, Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Systematic Review, JAMA. 2015;313(22):2263-2273. doi:10.1001/jama.2015.5370
26. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Boparai N., Liu Y.C., McCullough A.J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology, 1999;116(6):1413-1419
27. Mofrad P., Contos M.J., Haque M. et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease
28. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines.J. Hepatol., 2013;59(4):859-871
29. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report.Circulation. 2002; 106(25):3143-3421
30. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and Treatment of Coronavirus disease 2019 (Trial Version 7). Accessed March 6, 2020
31. Pais R., Charlotte F., Fedchuk L. et al.; LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver.J.Hepatol., 2013;59(3):550- 556
32. Ratziu V., Cadranel J.F., Serfaty L. et al. A survey of patterns of practice and perception of NAFLD in a large sample of practicing gastroenterologists in France.J. Hepatol., 2012;57(2):376-383
33. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy.JMagnReson Imaging. 2011;34(4):1.
34. Rismanbaf A., Zarei S. Liver and Kidney Injuries in COVID-19 and Their Effects on Drug Therapy; a Letter to Editor.Arch. Acad. Emerg. Med., 2020;8:e17
35. Roca-Fern ndez A., Dennis A, Nicolls R, McGonigle J., Kelly M., Banerjee R. High liver fat associates with higher risk of developing symptomatic COVID-19 infection - initial UK biobank observations. 2020. 10.1101/2020.06.04.20122457
36. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology, 2002;123(3):745-750
37. Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, Aloysius MM, Desai R, Goyal H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis [published online ahead of print, 2020 Nov 6]. SN Compr Clin Med. 2020;1-4. doi:10.1007/s42399-020-00631-3
38. Singal A.G., Manjunath H., Yopp A.C. et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Am. J. Gastroenterol., 2014;109(3): 325-334
39. Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin. Gastroenterol.Hepatol., 2015;13(4):643-654, e9
40. Targher G., Mantovani A., Byrne C.D., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., Pan K.H., Zheng K.I., Chen Y.P., Eslam M., George J., Zheng M.H. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. Gut, 2020;69(8):1545–1547. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321611
41. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA.2020
42. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology, 2011;140(1): 124-131
43. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections.Liver Int., 2020;40:998–1004
44. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med.2020;8:420–422
45. Yao N, Wang SN, Lian JQ, Sun YT, Zhang GF, Kang WZ, Kang W. [Clinical characteristics and influencing factors of patients with novel coronavirus pneumonia combined with liver injury in Shaanxi region] Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020;28:234–239.
46. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?Lancet Gastroenterol. Hepatol.,2020;5:335–337
47. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges.Lancet Gastroenterol.Hepatol.,2020;5:428–430
48. Zhao Jian-Nan , Ying Fan, and Shuo-Dong Wu, Liver injury in COVID-19: A minireview,World J. Clin. Cases, 2020 Oct 6; 8(19): 4303–4310
49. Zheng K.I., Gao F., Wang X.B., Sun Q.F., Pan K.H., Wang T.Y., Ma H.L., Chen Y.P., Liu W.Y., George J., Zheng M.H. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. Metabolism, 2020;108:154244. doi: 10.1016/j. metabol.2020.154244

РЕЗЮМЕ

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И COVID-19 ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Минасян А.М.[1], Симонян А.Р.[1], Казинян И.С.[2]
[1] ЕГМУ, Кафедра внутренних болезней (пульмонология и нефрология)
[2] ЕГМУ, Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Ключевые слова: *COVID-19 вирусная инфекция, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, жировая печень, трансаминазы.*

Повреждение печени отмечается у больных с коронавирусной инфекцией и его степень варьирует в зависимости от тяжести заболевания и возраста пациента. Системная воспалительная реакция, иммунное повреждение, ишемия-реперфузия, прямое вирусное и лекарственно-опосредованное воздействие на печень, а также хронические заболевания печени могут привести к его поражению. Хотя в большинстве случаев отмечается незначительная дисфункция печени, что обычно кратковременно и не нуждается в специальном лечении, важность мониторинга степени повреждения печени должна учитываться врачами. Тяжесть коронавирусного заболевания соотносится со степенью поражения печени в результате неалкогольной жировой болезни печени.

Нами проводился обзор современной литературы с целью определения взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени и тяжести COVID-19 вирусной инфекции независимо от ожирения, что является основным фактором риска для обоих случаев. Следовательно, печеночные проявления COVID-19 вирусной инфекции ассоциируются с ее тяжестью, хотя определение взаимосвязи между жировым повреждением печени и коронавирусной инфекцией требует разъяснения. В доступной нами литературе механизмы повреждения печени при COVID-19 вирусной инфекции не освещены достаточно, что требует дальнейших исследований в этой области. Патогенетические механизмы, клиническая характеристика, диагностические критерии, лечение и прогноз повреждения печени при COVID-19 вирусной инфекции должны быть определены в ходе последующих клинических исследований.

SUMMARY

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND COVID-19 VIRAL INFECTION

Minasyan A.M.[1], Simonyan A.R.[1], Ghazinyan I.S.[2]
[1]YSMU, Department of Internal Diseases (Pulmonology and Nephrology)
[2]YSMU, Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Keywords: *COVID-19, nonalcoholic fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, fatty liver, transaminases.*

Liver injury was observed in patients with COVID-19, and its severity varied depending on disease severity and patient age. Systemic inflammatory response, immune damage, ischemia-reperfusion injury, viral direct damage, drugs, and underlying diseases may contribute to liver injury. Although, in most cases, mild liver dysfunction is observed, it is usually temporary and does not require special treatment. The importance of monitoring liver injury should be emphasized for doctors. The risk of severe disease could also be attributed to compromised liver function as a result of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). We systematically reviewed current literature to ascertain the relationship between NAFLD and severe COVID-19 cases, independent of obesity, which is considered to be the major risk factor for both.

Hence, it can be concluded that the hepatic manifestation of COVID-19 is independently linked to the severity of coronavirus disease. The exact relationship between liver fat and COVID-19 needs further studies. The mechanism of liver injury in COVID-19 has not been elucidated up to date. Therefore, further studies need to be carried out. Diagnostic criteria, pathogenesis, clinical characteristics, treatment, and prognosis of liver injury in COVID-19 should be clarified in further clinical trials.

ՀՏԴ՝ 61(071.1):378

ՏԵՍԱԿԱՆ ԱՌԱՐԿԱՆԵՐԻ ԴԱՍԱՎԱՆԴՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ ԲԼՈՒՄԻ ՏԱՔՍՈՆՈՄԻԱՅԻ ԵՎ ՀԻՄՆԱԽՆԴՐԱՀԵՆՔ (PROBLEM-BASED) ԿՐԹԱԿԱՆ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՆԵՐԻ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Նավասարդյան Գ.Ա., Պողոսյան Մ.Ա.
ԵՊԲՀ, տեսական առարկաների ուսումնամեթոդական խորհուրդ

Ստացված է՝ 11.05.2021, գրախոսված է՝ 12.05.2021, ընդունված է՝ 27.10.2021

Բանալի բառեր՝ *հիմնահարցահենք ուսուցում, նոր գաղափարներ, ուսանողակենտրոն:*

Տեսական ամբիոններում ԵՊԲՀ ինստիտուցիոնալ և ծրագրային հավատարմագրման հայեցակարգերում շեշտավորվում են կրթության որակի և կրթական միջավայրի բարելավման հիմնախնդիրները: Նշված առումով դարձյալ առաջին պլան է մղվում ամբիոններում «գիտելիք-հմտություն-կարողականություն (ձեռնահասություն)» եռյակի շրջանակում ճշգրիտ մարտավարության իրագործումը՝ ուղղված ուսումնական գործընթացի կազմակերպման այնպիսի գործիքակազմի ներդրմանը, որը լիովին ներդաշնակում է նպատակներին՝ որակյալ կրթության ապահովում, վերջնարդյունքներից բխող հիերարխիկ մոդելների միջոցով դասավանդման պրոցեսի կատարելագործում, հմտությունների և կոմպետենցիաների շարունակական նորացվող փաթեթների ձևավորում, անցում ուսանողակենտրոն դասավանդման [3,4,5]:

Ասվածի շրջանակում կարևոր դեր են ձեռք բերում հետևյալ ուղենիշները՝

1. վերլուծական մտածողություն և նորարարություն,
2. ակտիվ ուսումնառություն և ուսումնառության ռազմավարություն,
3. ստեղծարարություն,
4. յուրօրինակություն և նախաձեռնողականություն,
5. տեխնոլոգիաների մշակում և ծրագրավորում,
6. քննադատական մտածություն և վերլուծություն,
7. բարդ խնդիրների լուծում,
8. առաջնորդություն և սոցիալական ազդեցություն,
9. հուզական ինտելեկտի և դատողության զարգացում,
10. նոր գաղափարների ձևավորում,
11. համակարգային վերլուծություն և գնահատում:

Ուսանողակենտրոն ուսուցումը ուղղորդում է սովորողին թիմային աշխատանքում զարգացնելու արդյունավետ հաղորդակցության հմտությունները, վերլուծական, ստեղծագործական մտածողությունը [1, 7]:

Ուսանողակենտրոն ուսուցման գործընթացում որոշակի դեր ունեն Բլումի տաքսոնոմիան և հիմնահարցահենք ուսուցումը:

21-րդ դարում կրթության պահանջվող որակն ապահովելու, ուսուցում-շուկա գործուն կապն իրագործելու խնդիր է առաջացել, որի լուծման արդյունավետ գործիք կարող է լինել հիմնահարցահենք (ՀՀՈւ (problem-based learning (PBL)) մեթոդը: Այն սովորելու գործընթացը որոշակի սցենարով ներկայացնելու հմտությունն է, որի շնորհիվ ամրապնդվում է ուսանողի գիտելիքը և նյութի հասկանալը: Հիմնահարցահենք ուսանողակենտրոն ուսուցման փաթեթն ընդգրկում է հետևյալ գործիքները.

1. Ուսանողն ինքն է որոշում, մշակում նպատակը և վերջնարդյունքները:
2. Ուսանողը մինչև խմբային քննարկումն ինքնուրույն սովորում է նյութը:
3. Ուսանումը կատարվում է փոքր խմբերում (8-10) դասախոսի հետ՝ ընգծելով ակտիվ հարցադրումները և դրանց քննարկումը:
4. Դասի ընթացքում կիրառական են հետևյալ նյութերը՝ հիվանդության պատմություն, լաբորատոր տվյալներ, ֆոտոնկարներ, հոդվածներ կամ տեսանյութեր, հիվանդի (իրական, սիմուլյացոն) ցուցադրում:
5. Խմբի բոլոր անդամները դերեր ունենն:
6. Թիմային աշխատանք՝ պրոբլեմի լուծման և ապագա պրակտիկայում այն կիրառելու

*** ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ**

Մ.Ա. Պողոսյան
ԵՊԲՀ, տեսական առարկաների ուսումնամեթոդական խորհուրդ
Հասցե՝ *ՀՀ, Երևան, 0025,Կորյունի 2*
Էլ. փոստ՝ *margaritapoghosyan11@gmail.com*
Հեռ.՝ *(+374) 55 81 11 73*

կարողությունների ձեռք բերում:
7. Ամեն մեկը կարող է կատարել նյութի շրջանակում առաջ քաշված դերը:
8. Թեմայի քննարկման հիմնահարցերն արտահայտվում են ուսումնական ծրագրերում:

Տեսական ամբիոններում ՀՀՈւ կիրառումը ներառում է՝

- ուղղագիծ, հորիզոնական, երկայնաձիգ ինտեգրացիայի կիրառումը,
- ուսանողներին ուղղորդում է ճիշտ իրագործելու «հասկանալ-իմանալ-կարողանալ» մեթոդական շղթան,
- համապատասխան ինֆորմացիան գտնելը՝ օգտագործելով դասագիրքը, հավելյալ նյութերը, հոդվածները, վեբ-կայքերը,
- տվյալ թեմայի շուրջ հարցախաղի միջոցով նյութի բովանդակությունը ներկայացնելը, դրա կապը կրթական հաջորդ աստիճաններում տրվող նյութերի հետ:

ՀՀՈւ օղակներն են՝
1. տվյալ նյութի (հիմնահարցի) շուրջ ուսանողի գիտելիքի կապակցում վերջնարդյունքների հետ,
2. սովորողի համար և նրա հետ տվյալ թեմայի (խնդրի) սցենարի ձևակերպումը, որում շեշտվում են մտածողության, քննարկման, հետազոտական և ուսուցման տեսակները մտագրոհներով,
3. հիմնահարցի ներկայացումը, այն է՝ ինչ ընդգծումների անհրաժեշտություն կա տվյալ թեմայի (բաժնի) քննարկման մեջ,
4. հետազոտական աշխատանքը:

ՀՀՈւ-ում ներառվում է նաև ուսանողի հետազոտական աշխատանքի հմտությունների ձևավորումը: Վերջինս ընդգրկում է՝

- հիմնահարցի ձևակերպումը,
- տվյալ հարցի շուրջ իմացությունը,
- ի՞նչ լրացուցիչ ինֆորմացիայի կարիք ունեն ավելին իմանալու համար, ո՞ր սկզբնաղբյուրներից կարող են օգտվել այն ձեռք բերելու համար,
- դասախոսի օգնությամբ նրանք կողմնորոշվում են ուսումնասիրելու այն նյութերը, որոնք կօգնեն լիարժեք ճանաչելու պրոբլեմը,
- սովորողները ներկայացնում են նյութը (օրինակ՝ պաստառով)՝ շեշտավորելով ի՞նչ նորույթ, լուծումներ ունի տվյալ խնդիրը, ի՞նչ հետագա ուսումնասիրությունների կարիք կա,
- գնահատում, որում ընգրկված են վերոբերյալ բոլոր ուսումնական գործիքները, նրանց արդյունավետությունը:

Հիմնահարցահենք ուսուցման արդյունավետությունը սերտորեն առնչվում է Բլումի տաքսոնոմիային [10]: Վերջինիս բովանդակությունն ուղղված է սովորողի մտային գործողությունների որոշակի հիերարխիայով ձևավորմանը: Բուրգի մտային կառուցում, որի «հարկաբաժիններն» են՝

1. հիշելը (remembering). իմանալ կամ հիշել տերմինաբանությունը, փաստերը, դասակարգումները, կատեգորիաները, ժամկետները, չափանիշները, մեթոդաբանությունը, սկզբունքները, տեսությունները և այլն: Օրինակ՝ սովորել և հիշել անոթաթրոմբոցիտար հեմոստազի առանձնահատկությունները,
2. հասկանալը (understanding). ներկայացնել սովորածը, համեմատություններ կատարել, նկարագրել, նշել հիմնական գաղափարները, օրինակ՝ նկարել անոթաթրոմբոցիտար հեմոստազի սխեման և համեմատել երկրորդային հեմոստազի հետ,
3. կիրառելը (applying). ձեռք բերված գիտելիքները կիրառել խնդիրներ լուծելու նպատակով, բացահայտել կապերը, օգտագործել ստացած գիտելիքները, օրինակ՝ բացատրել, թե ինչպես կփոխվի անոթաթրոմբոցիտար հեմոստազը Վիլեբրանդի հիվանդության և հեմոֆիլիա A-ի դեպքում,
4. վերլուծելը (analyzing). առանձնացնել ինֆորմացիայի բաղադրիչները, հայտնաբերել նրանց միջև կապերը, կատարել եզրակացություններ, օրինակ՝ կարելի է առանձնացնել առաջնային հեմոստազի առանձին բաղադրիչները, ցույց տալ նրանց միջև կապերը,
5. գնահատելը (evaluating). գնահատման միջոցով կատարվում են դատողություններ, ներկայացվում է սեփական պատկերացումը: Օրինակ, դասի ընթացքում քննարկվում է, թե ինչ նշանակություն ունի հեմոստազի համակարգը պրակտիկ բժշկի համար, ինչքանով է այն կիրառվում, և ինչպես են ազդում միմյանց վրա հեմոստազի համակարգի առանձին բաղադրիչները,
6. ստեղծագործական մոտեցումը (creating). ձևավորել կառույց տարբեր տարրերից, ցույց տալ կապը տարրերի միջև՝ ներառելով կապի յուրահատկությունը, կիրառելիությունը և համակարգի բաղադրիչների փոխհարաբերությունները: Օգտագործել և սինթեզել միմյանց նման բաղադրիչները: Վերոբերյալ քայլերով վերջնարդյունքում ձևավորվում է

նյութի ընդհանրական բովանդականությունը, պատճառահետևանքային կապերը: Օրինակ՝ իմանալով (հիշելով), հասկանալով, կիրառելով, վերլուծելով, սինթեզելով կարելի է ներկայացնել անոթաթրոմբոզիտար հեմոստազի սեփական սխեման:

Բլումի տաքսոնոմիայում կարևորվում են հուզական բաղադրիչները, մասնավորապես՝

- Ընկալումը. ուսանողի ուշադրությունը: Առանց այս բաղադրիչի անհնար է դառնում ուսուցումը: Այն ակտիվացնում է ուսանողի հիշողությունը, ճանաչումը, տարբերակումը, ընտրությունը և այլն:
- Պատրաստակամությունը (մտավոր, ֆիզիկական, հուզական, մոտիվացիոն). բացատրում է, շարժվում, ցույց է տալիս պատրաստակամություն, նպաստում է մտածելակերպի ձևավորմանը:
- Գնահատումը. ուսանողը ստացած գիտելիքը կապում է տարբեր արժեքների հետ:
- Կազմակերպումը. ուսանողը մշակում է սխեմաներ, թե ինչպես սովորել:
- Բնութագրումը. ստացած գիտելիքները կիրառվում են համապատասխան ոլորտում:

Տեսական առարկաների դասավանդման գործընթացում Բլումի տաքսոնոմիայի և ՀՀՈւ-ի կիրառումը դառնում են ուսանողակենտրոն ուսուցման հենակետը, որում առաջնահերթ են՝

- գիտելիքի իմացության առանձնահատկությունները,
- տերմինաբանության իմացությունը,
- կոնկրետ փաստերի իմացությունը,
- գիտելիքի ձեռքբերման ուղիների և միջոցների առանձնահատկությունները,
- օրինաչափությունների իմացությունը,
- գիտելիքների միտումները և հաջորդականությունները,
- գիտելիքների դասակարգումը և չափանիշները,
- իմացության չափանիշները,
- իմացության մեթոդաբանությունը,
- գիտելիքի համընդհանուր դաշտը և կիրառումը,
- իմացության սկզբունքները և ընդհանրացումները, մեթոդաբանությունը,
- տեսությունները և կառույցները:

Վերոբերյալ ռազմավարությունը կօգնի ուսանողին հաջողակ հետավարտական գործունեություն ծավալելու և ցկյանս ուսումնառության անհրաժեշտությունը գիտակցելու համար:

Կլինիկական առարկաների ուսուցման պրոցեսում սովորողները կբացահայտեն տեսական ամբիոններում իրենց գիտելիքների պակասը, թերի լինելը, մասնավորապես «Ֆիզիոլոգիա», «Անատոմիա», «Ֆարմակոլոգիա», «Միկրոբիոլոգիա», «Ախտաֆիզիոլոգիա» առարկաներից:

PBL – մեթոդաբանությունը հնարավորություն է ընձեռում կապ հաստատելու, ինտեգրելու տարբեր առարկաներից ստացած գիտելիքները, հասկանալու և մեկնաբանելու հիվանդի գանգատների գիտական հենքը, ինչպես նաև հիվանդությանն առնչվող ախտանշանները, լաբորատոր տվյալները, մատնանշելու տվյալ դեպքի, ախտի հոգեսոցիալական թողարկիչները: Այն ուսանողին հուշում է ձեռք բերելու գիտելիքներ, որոնք անհրաժեշտ են կլինիկական դեպքերը ճիշտ ըմբռնելու և մեկնաբանելու, անհրաժեշտ բուժում կազմակերպելու համար: Պատկերավոր ասած՝ Բլումի տաքսոնոմիան և հիմնահարցահենք ուսուցումը սովորողի ուղիղ ճանապարհն է ուսանողական նստարանից դեպի հիվանդի մահճակալ (from bench to bedside)՝ դառնալով կրթության որակի բարեփոխման ինստիտուցիոնալ գործիք:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Armstrong R. J., Patricia A., “Bloom’s Taxonomy”, Vanderbilt University Center for Teaching. Vanderbilt University. 2010, 25 (9), p.25
2. Bloom B. S.; Engelhart, M. D.; Furst, E. J.; Hill W. H.; Krathwohl, D. R. Taxonomy of educational objectives: The classification of educational goals. Handbook I: Cognitive domain. New York: David McKay Company. 1956, p.79-144.
3. Bloom B.S.: “The idea for this classification system was formed at an informal meeting of college examiners attending the 1948 American Psychological Association Convention in Boston. At this meeting, interest was expressed in a theoretical framework which could be used to facilitate communication among examiners”. 1956, p. 4.
4. Bloom B.S., Taxonomy of educational objectives: The classification of educational goals. Handbook I: Cognitive domain. New York: David McKay Company. 1956, p. 201.
5. Dave R. H., Armstrong, R. J., Developing and writing behavioral objectives. Tucson: Educational Innovators Press. 1975, p.25-33
6. Fadul J. A., Collective Learning: Applying distributed, The International Journal of Learning. 2009, 16 (4): 211–220
7. Clark R., Donald R. «Blooms Taxonomy of Learning Domains», 2014, p. 105-124
8. Hoy A., Anita W. Educational psychology, 2007, 10th ed., Boston, pp. 530–531, 545
9. Keeneth J.; Colvin J.; Sissons J., “Mapping student information literacy activity against Bloom’s taxonomy of cognitive skills”, Journal of Information Literacy, 2010, p.6-21
10. Kress G.; Selander, S. “Multimodal design, learning and cultures of recognition”. Internet and Higher Education. 2012, 15 (1): p.265–268

11. Paul R., Critical thinking: what every person needs to survive in a rapidly changing world, 1993, (3rd ed.), p.201
12. Shane J., Harold G., "Significant writings that have influenced the curriculum: 1906-1981". Phi Delta Kappan. 1981,62 (5): p.311–314.
13. Elizabeth J., Simpson A.,. «Educational objectives in the psychomotor domain», Journal of Home Economics. 2018, 10 (4): p.110–144
14. Vygotsky L. S. «Interaction between learning and development». Mind in society: the development of higher psychological processes. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press. 1978, Chapter 6, pp. 79–91

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТАКСОНОМИИ БЛУМА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОБЛЕМНОГО ОБУЧЕНИЯ В ПРЕПОДАВАНИИ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ПРЕДМЕТОВ

Навасардян Г.А., Погосян М.А.
Учебно-методический совет теоретических предметов ЕГМУ

Ключевые слова: *проблемное обучение, новые идеи, ориентированность на учащихся*.

Данная стратегия поможет студенту вести успешную постдипломную деятельность, осознать необходимость обучения на протяжении всей жизни. В процессе обучения клинических дисциплин студенты смогут выявить недостаток знаний теоретических кафедр, в частности по предметам «Физиология», «Биохимия», «Анатомия», «Фармакология», «Микробиология», «Патофизиология». PBL – методология дает возможность связать знания, полученные по разным предметам, понять и интерпретировать научную основу жалоб пациента, а также симптомы, связанные с заболеванием, лабораторные данные, указать психосоциальные триггеры конкретной болезни. Подобный метод дает возможность студенту приобрести знания, необходимые для правильного понимания, итерпретации и лечения клинических случаев. Образно говоря, таксономия Блума и проблемное обучение – прямой путь от студенческой аудитории к койке пациента (from bench to bedside), становящийся институциональным инструментом для реформирования качества образования.

SUMMARY

FEATURES OF USING BLOOM'S TAXONOMY AND PROBLEM-BASED EDUCATIONAL TECHNOLOGIES IN THE TEACHING OF THEORETICAL SUBJECTS

Navasardyan G.A., Poghosyan M.A.

Keywords: *problem-based learning, new ideas, student-centred*

The strategy will help the student to have a successful postgraduate activity, to realize the need for lifelong learning. In the process of clinical subjects learning, students will reveal the lack of knowledge in theoretical departments, in particular, in the subjects of "Physiology", "Anatomy", "Pharmacology", "Microbiology", and "Pathophysiology". PBL is the methodology, which provides an opportunity to apply the knowledge gained from different subjects, to comprehend and interpret the scientific basis of a patient's complaints, as well as the symptoms related to the disease, laboratory parameters, to show the psychosocial triggers of the disease.

It motivates students to acquire knowledge to correctly understand, interpret and organize treatment. Figuratively speaking, Bloom's taxonomy and problem based learning is the direct pathway of the learner from bench to bedside, becoming an institutional tool for reforming the quality of education.