



ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ

Գ Ի Տ Ա Տ Ե Ղ Ե Կ Ա Տ Կ Ա Կ Ա Ն Հ Ա Ն Դ Ե Ս

ISSN 1829-1775



Թ. 35 ՄԱՅԻՍ 2023



ԻՆՏԵՐՍԻՑԻԱԼ ԿԵՐԱՏԻՏՆԵՐԻ ՀԱՃԱԽԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ Ս.Վ. ՄԱԼԱՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԱԿՆԱԲՈՒԺԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆՈՒՄ. ՀԱԶՎԱԴԵՊ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊԶԻ ՆԿԱՐԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆ **ԷԶ 8**



ՄԻԼԻՑԻՈՒՄԻ ՀՆԱՐԱԿՈՐ ԲԱՐԵՆՊԱՍՏ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ ԿՐԱ **ԷԶ 55**



«ԴԵՂԵՐԻ ՍՏԵՂԾՄԱՆ ԱՌԱՋԸՆԹԱՑԸ ՆԱԽԱԳԾՈՒՄԻՑ ՄԻՆԶԵՎ ՍՊԱՌՈՒՄ (DDDC-2022)» ՄԻՋԱԶԳԱՅԻՆ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ԳԻՏԱԺՈՂՈՎ՝ ՆԿԻՐՎԱԾ ԵՊԲՀ ԴԵՂԱԳԻՏԱԿԱՆ ՖԱԿՈՒԼՏԵՏԻ 50-ԱՄՅԱԿԻՆ **ԷԶ 71**



ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՏՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ
YEREVAN STATE MEDICAL UNIVERSITY AFTER M. HERATSI

**ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ
ԳԻՏԱՏԵՂԵԿԱՏՎԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ**

**MEDICINE
SCIENCE AND EDUCATION**
SCIENTIFIC AND INFORMATIONAL JOURNAL

ՄԱՅԻՍ - թ. 35
MAY - No. 35

ԵՐԵՎԱՆ - 2023
YEREVAN - 2023

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿԱԶՄ

Գլխավոր խմբագիր, խորհրդի նախագահ՝

Մուրադյան Ա.Ա. (Հայաստան)

Գլխավոր խմբագրի տեղակալ, խորհրդի նախագահի տեղակալ՝

Տեր-Մարկոսյան Ա.Ա. (Հայաստան)

Պատասխանատու քարտուղար՝

Բայկով Ա.Վ. (Հայաստան)

Խմբագրական խորհուրդ՝

Ավետիսյան Ս.Ա. (Հայաստան)

Ավագյան Տ.Գ. (Հայաստան)

Բաբոյան Ա.Ս. (Հայաստան)

Եսկանդարյան Դ.Բ. (Հայաստան)

Էսկանդարյան Դ.Ա. (Եվրոպա)

Հակոբյան Վ.Պ. (Հայաստան)

Միրզոյան Ռ.Ս. (Ռուսաստան)

Սկրտչյան Լ.Ս. (Հայաստան)

Սկրտչյան Ս.Լ. (Եվրոպա)

Նավասարդյան Գ.Ա. (Հայաստան)

Շաքարյան Ա.Ա. (Հայաստան)

Շուքուրով Ֆ.Ա. (Տաջիկստան)

Պետրոսյան Ե. (Կանադա)

Սահակյան Լ.Ա. (Հայաստան)

Սիսակյան Դ.Ս. (Հայաստան)

Ստեփանյան Ս.Ա. (Հայաստան)

Սուրբաբյան Դ.Վ. (Հայաստան)

Տատինյան Վ.Գ. (Հայաստան)

Տուրլեյսկի Կ. (Լեհաստան)

Սրբագրիչներ՝

Հարությունյան Ա.Ա. (Հայաստան)

Մարդիյան Ս.Ա. (Հայաստան)

Համակարգչային ձևավորող-օպերատոր՝

Աղաջանյան Ա.Ա. (Հայաստան)

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief: Muradyan A.A. (Armenia)

Deputy Editor: Ter-Markosyan A.S. (Armenia)

Executive secretary: Baykov A.V. (Armenia)

Editorial advisory board:

Avetisyan S.A. (Armenia)

Avagyan T.G. (Armenia)

Babloyan A.S. (Armenia)

Yenkoyan K.B. (Armenia)

Eskandaryan H.A. (Switzerland)

Hakopyan V. P. (Armenia)

Mirzoyan R.S. (Russia)

Mkrtchyan L.N. (Armenia)

Mkrtchian S.L. (Sweden)

Navasardyan G.A. (Armenia)

Shakaryan A.A. (Armenia)

Shukurov F.A. (Tajikistan)

Petrosyan Y. (Canada)

Sahakyan L.A. (Armenia)

Sisakyan H.S. (Armenia)

Stepanyan S.A. (Armenia)

Sukiasyan H.V. (Armenia)

Tatintsyan V.G. (Armenia)

Turlejski K. (Poland)

Technical Editors: Harutyunyan A.S. (Armenia)

Mardiyan M.A. (Armenia)

Layout/Design: Aghajanyan A.S. (Armenia)

Լրատվական գործունեություն իրականացնող՝
«Երևանի Մ. Զեդեգու անվան պետական բժշկական համալսարան»

հիմնադրամ

Հասցե՝ Երևան, Կոմիտասի 2, 0025

Հեռախոս՝ (+374 10) 58 25 32

Էլ. փոստ՝ msej@ysmu.am

Գրանցման համար՝ 222.160.840254

Պետոնեգիստրի վկայականի համար՝ 03Ա990254,

տրված՝ 23.12.2014թ.

Տպագրանակ՝ 150

Համարի թողարկման պատասխանատու՝

Բայկով Ա.Վ.

Թողարկման տարեթիվ՝ 2023

Տպագրումը՝ «ՎՄԿ Պրինտ» ՍՊԸ

Հասցե՝ Ազատության պող., 24/11 շենք

Հեռ.՝ (+374) 91 42 60 31

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ	
QUANTITATIVE CHANGES OF LIPOFUSCIN UNDER FOCAL PERMANENT ISCHEMIA CONDITIONS OF BRAIN AFTER ADMINISTRATION OF 5-HYDROXYADAMANTANE-2-ON, GABA-CONJUGATES WITH ARACHIDONIC ACID AND PROSTAGLANDIN E ₂	3
ԻՆՏԵՐՍԻՏԻՆԱԿԱՆ ԿԵՐԱՏԻՏԵՐԻ ՀԱՃԱԽԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ՄՈՏԵՑՈՒՄԵՐԸ Ս.Վ. ՄԱՆՈՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԱՎԱՐՈՒԹՅԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆՈՒՄ. ՀԱՉԱԿԱՆԵՐԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊԵՆԴԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆ	8
ԿԱՏԱՐԱԿՏԻ ՈՒՍՏԱՆԱՅԻՆ ՖԱԿՏՈՐԻՆԻՖԻԿԱԿԱՆ ՄԱՐԶՈՒՆԱԿԵՏՈՒԹՅԱՆ ԽՆԴԻՐԵՐԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ	12
ԿՐԾԵԱԳՈՏԿԱՅԻՆ ՄԻՋՓԱԿԵՐԱՅԻՆ ՀԱՐԹՈՒԹՅԱՆ ՊԱՇԱՐՄԱՆ (THORACOLUMBAR INTERFASCIAL PLANE BLOCK - TLIP) ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ՈՂԱՇԱՐԻ ԳՈՏԿԱՅԻՆ ՀԱՏՎԱԾՈՒՄ ԿԱՏԱՐՎՈՂ ՎԻՐԱՀԱՏՈՒԹՅՈՒՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ. ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՏՈՒԹՅՈՒՆ	16
GENETIC RISK FACTORS OF AUTISM SPECTRUM DISORDER	22
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ HELICOBACTER PYLORI. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	28
ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՏՈՒԲԵՐԿՈՒԹՅԱՆ ԿԼԻՆԻԿՈ-ՄՈՐՖՈԼՈԳԻԿԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹՅԱԳԻՐԸ ԵՎ ԴԵՐԸ ԱՆՊՏՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ	38
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ ВРАЧЕЙ И СРЕДНЕГО ПЕРСОНАЛА КАК АКТУАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	44
ՄԻԼԻՏԱՐԻԱԿԱՆ ՀԱՐԱԿՎՈՐ ԲԱՐԵԼՊԱՍՏ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ	55
ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ	
ՈՒՍՈՒՄՆԱԿԱՆ ՆՅՈՒԹԻ ԴԱՍԱԿԱՆԴՄԱՆ ԱՌԱՋԼԱԿԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆԵՐԸ «ՕՊԵՐԱՏԻՎ ՎԻՐԱԲՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ՏԵՐԱԳՐԱԿԱՆ ԱՆԱՏՈՒՄ» ԱՌԱԿԱՆ ԾՐԱՆԱԿԱՆԵՐՈՒՄ	63
ՄԻՋԱԶԳԱՅԻՆ ԴԵՐԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ԳԻՏԱԺՈՂՈՎԻ ՆՅՈՒԹԵՐ	
«ԴԵՐԵՐԻ ՍՏԵՐԵՄԱՆ ԱՌԱՋԼԱԿԱՆ ԼԱԽԱԳՐՈՒՄԻՑ ՄԻՆԶԵՎ ՍՊԱՌՈՒՄ (DDDC-2022)» ՄԻՋԱԶԳԱՅԻՆ ԴԵՐԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ԳԻՏԱԺՈՂՈՎ՝ ՆԿԻՐԱԾ ԵՊԲՀ ԴԵՐԱԳԻՏԱԿԱՆ ՖԱԿՈՒՆԵՏԻ 50-ԱՄՅԱԿԻՆ	71

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.35-3>

UDC: 615.21: 616.12-005.4+616-092.9

QUANTITATIVE CHANGES OF LIPOFUSCIN UNDER FOCAL PERMANENT ISCHEMIA CONDITIONS OF BRAIN AFTER ADMINISTRATION OF 5-HYDROXYADAMANTANE-2-ON, GABA-CONJUGATES WITH ARACHIDONIC ACID AND PROSTAGLANDIN E₂

Meliksetyan V.S.[†], Hakobyan A.A., Baghdasaryan M.G., Sargsyan S.A., Arakelyan A.M., Boyajian L.P., Mirzoyan N.R.*
YSMU, Clinical Pharmacology Department

Received: 18.11.2022, reviewed: 10.01.2023, accepted: 28.04.2023

Keywords: focal permanent ischemia, rats, brain, lipofuscin, GABA-conjugate with arachidonic acid, GABA-conjugate with prostaglandin E₂, 5-hydroxyadamantane-2-on.

Impairment of cerebral circulation remains one of the main causes of mortality and primary disability of the population all around the world [20], thus representing an important medical and social problem. At the same time, most of the damages after acute and chronic impairment of cerebral blood flow are mediated by excessive formation of free radicals of oxygen and nitrogen, as well as related reactive compounds formed as a result of oxidative stress, which, in turn, leads to the damage of mitochondria and cell membranes. It is well known that global and focal impairment of cerebral perfusion activate a complex cascade of metabolic reactions. Each of these reactions by itself aggravates the damage of nervous system [10].

It is known that the lysosomes of some cells, especially neuronal cells, accumulate net-products of damage, the excess of which can cause irreversible damage in these cells. One such product is lipofuscin, the so-called “ageing pigment”, which contains peroxidized proteins and lipids, the excess of which can lead to the inability of cells to eliminate the products of oxidative damage. It has been experimentally shown that the mechanisms of formation and composition of lysosomal pigments formed during aging and ischemia are very similar [9, 18]. It was also established that focal permanent ischemia caused by occlusion of the middle cerebral artery (MCAO) leads to increase in lipofuscin concentration in both hemispheres of cerebrum [1].

Our previous studies have shown that preparations with GABAergic activity - mexidol and 2-ethyl-6-meth-

yl-3-hydroxypyridine hemisuccinate, prevent excessive accumulation of lipofuscin in brain tissue after focal permanent ischemia caused by MCAO in both intact and damaged hemispheres of the brain [12].

A number of compounds with GABAergic activity, namely, 5-hydroxyadamantane-2-on (5-HO-Ad-2-on) and the GABA-conjugates with arachidonic acid (AA-GABA) and prostaglandin E₂ (PgE₂-GABA), demonstrated cerebrovascular activity in models of global transient cerebral ischemia, combined vascular pathology of the brain and heart, as well as anxiolytic and neuroprotective activity in an experimental model of focal permanent cerebral ischemia [7, 8, 11, 13, 14, 15, 16]. The above data made it important to study the effect of these compounds on the level of lipofuscin in the brain tissue in an experimental model of focal permanent ischemia.

Thus, the aim of the study was to evaluate the effect of 5-HO-Ad-2-on, AA-GABA and PgE₂-GABA, which has shown cerebrovascular, anxiolytic and neuroprotective activity in experimental models of cerebral ischemia, on the levels of lipofuscin – potential marker of cerebral ischemia, in the condition of permanent focal brain ischemia.

Materials and methods

AA-GABA and PgE₂-GABA were synthesized in the Laboratory of Oxylipins of Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences [2, 3, 4].

The experiments were done on 90 white rats weighing 150-250 g. The experiments were carried out in compliance with the ethical rules of animal welfare according to the European Communities Council Directive (86/609/EEC).

Model of focal cerebral ischemia was performed by left-sided occlusion of the middle cerebral artery (MCAO) according to A. Tamura et al. [17], in the modification of A.V. Topchyan et al. [19]. The surgery was performed under chloral hydrate anesthesia (400 mg/kg, i.p.). The

* ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

N.R. Mirzoyan

YSMU, Department of Clinical Pharmacology

Address: 114 Muratsan Street, 0075, Yerevan, Armenia

E-mail: nanamirzoyan@gmail.com

Tel.: (+374) 99 07 71 19

quantitative measurement of lipofuscin in the brain tissue was carried out by fluorescence spectroscopy, based on the ability of lipofuscin to fluoresce in wavelength area of 420-470 nm, with an excitation wavelength of 340-370 nm. 0.2 g of brain tissue was homogenized from each hemisphere at a rate of 1300 rpm in a solution of chloroform: methanol (2:1 v/v) in a ratio of 20:1 (v/w). Homogenization was carried out for 1 minute, at room temperature. Subsequently, after extraction of the water-soluble components with an equal volume of distilled water, centrifugation on the T30 apparatus at a speed of 3000 rpm for 1-2 minutes, and separation of the chloroform layer, methanol was added (0.1 ml per each ml of the final solution) to recover the transparency. The resulting solution was exposed to intensive ultraviolet light for 3 minutes to eliminate fat-soluble components that could interfere with measurement (retinol, in particular) [6]. The fluorescence intensity (FI) of chloroform extracts obtained from homogenized brain tissue was measured on a fluorescent spectrophotometer (MF-2A, Hitachi, Ltd. Tokyo, Japan) at an excitation wavelength of 365 nm and emission wavelength of 470 nm. Immediately before the measurement, the fluorimeter was calibrated with a solution of quinine sulfate 0.1 µg/ml (CP) in 0.1 N sulfuric acid solution (FI = 60-90) [5].

In the first series of experiments concentration of lipofuscin was measured in both hemispheres in intact animals ($n = 10$), in the second and third series of experiments in rats under focal permanent cerebral ischemia ($n = 10$ in each series) after 6th and 12th days of MCAO, and in the last six series in rats receiving treatment with investigational compounds ($n = 20$ for each compound) on 6th and 12th days of MCAO. Compounds were administered intraperitoneally, once a day: AA-GABA and PgE₂-GABA at a dose of 2 mg/kg, 5-HO-Ad-2-on at a dose of 100 mg/kg. The data of the first series were taken as control for the second and third series of experiments, which, in turn, served as a control for the remaining six series. The statistical processing of data was done by Microsoft Office Excel 2010, using the one-way ANOVA variance analysis, with the Student's T-test.

Results and discussion

The results of the first series of experiments have shown that the concentration of lipofuscin in the left and right hemispheres of intact animals differs insignificantly, (2.52 ± 0.70) FI and (2.6 ± 0.58) FI, respectively (Pic. 1).

The results of the second and third series of experiments revealed statistically significant increase in

lipofuscin levels was on the sixth and the twelfth days after MCAO, in both ipsilateral ((7.01 ± 1.32) FI, $p < 0.01$) and contralateral ((6.62 ± 1.25) FI, $p < 0.01$) hemispheres in comparison with intact animals. Similar, but less significant changes (in the left hemisphere: (5.70 ± 1.34) FI, $p < 0.01$; in the right hemisphere: (5.61 ± 1.14) FI, $p < 0.01$) were observed on the twelfth day after occlusion (Pic. 1). Moreover, in the left hemisphere, both on the sixth and the twelfth day of ischemia, there is more significant increase in lipofuscin levels in comparison with the right hemisphere. Some observable decrease in lipofuscin levels, which occurs without any medication on 12th day after occlusion, may be a result of intrinsic regenerative processes in the brain tissue.

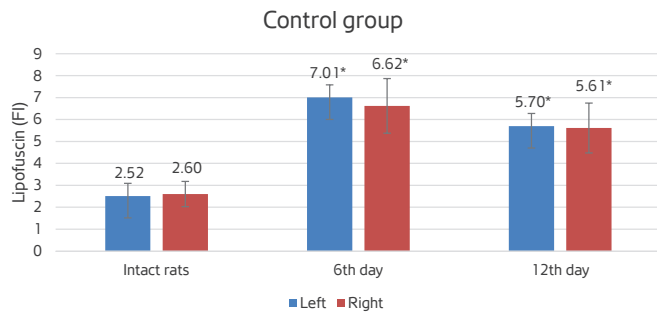
5-HO-Ad-2-on. Quantitative measurement of lipofuscin after daily intraperitoneal administration of the adamantane derivative (8th and 9th series of experiments) revealed a faster (already after six-day course) decrease in pigment concentration compared with previous two compounds, however, the continuation of treatment within 12 days resulted only an insignificant decrease in lipofuscin concentration in both hemispheres. Thus, the results of the sixth day were (4.01 ± 0.76) FI, $p < 0.01$ and (3.65 ± 0.92) FI, $p < 0.01$, the twelfth day – (3.55 ± 0.64) FI, $p < 0.01$ and (3.26 ± 0.54) FI, $p < 0.01$ for the left and right hemispheres, respectively (Pic. 2).

AA-GABA. Intraperitoneal administration of AA-GABA for six days after MCAO (4th series of experiments) results in a statistically significant decrease in the concentration of lipofuscin, both in the injured-left and in the intact - right hemisphere ((4.51 ± 1.12) FI, $p < 0.01$; (3.94 ± 1.23) FI; $p < 0.01$, respectively), compared with untreated animals.

The administration of the compound for 12 days (5th series of experiments) also results in a statistically significant decrease in lipofuscin content both in the left ((2.61 ± 0.66) FI, $p < 0.01$) and in the right hemisphere ((2.25 ± 0.45) FI, $p < 0.01$), compared with control animals. Moreover, the amount of lipofuscin in the left hemisphere after twelve-day administration of the compound is approaching, and in the right hemisphere it decreases even lower than that of intact rats (Pic. 3).

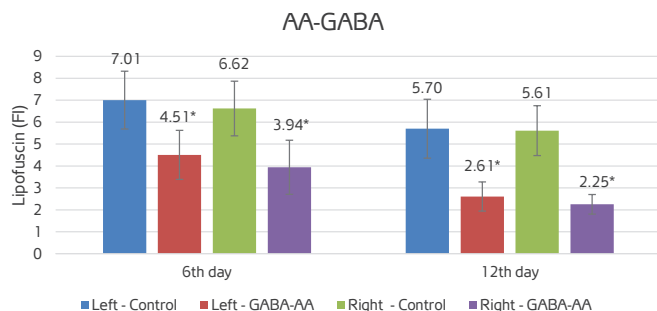
PgE₂-GABA. 6-day treatment with the compound (6th series of experiments) leads to a statistically significant decrease in the amount of lipofuscin in both hemispheres (left hemisphere – (4.36 ± 1.24) FI, $p < 0.01$; right hemisphere – (4.24 ± 1.23) FI, $p < 0.01$).

As for the results of the 7th series of experiments, on the 12 day (left – (3.48 ± 0.97) FI, $p < 0.01$; right – (3.28 ± 0.91)



Pic. 1. Lipofuscin concentration (FI) in the left and right hemispheres of the brain of intact rats and those with MCAO after 6 and 12 days

* - $p < 0.01$ compared with control group



Pic. 3. Qualitative changes of lipofuscin levels (FI) in the left and right hemispheres of rats' brain after the treatment by AA-GABA under the conditions of MCAO

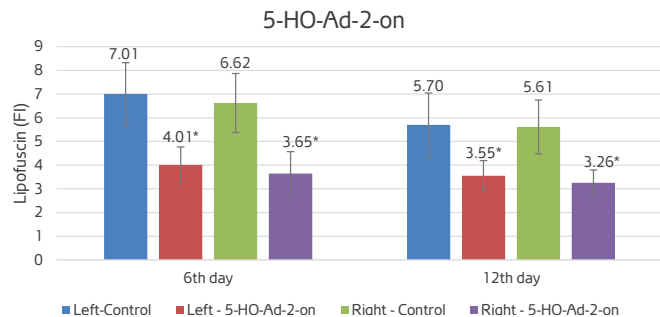
* - $p < 0.01$ compared with control group

FI, $p < 0.01$), the changes are obvious compared with control, but they do not significantly differ from the results of the sixth day, and are not even close to the results of intact animals, which was seen in AA-GABA (Pic. 4).

Conclusion

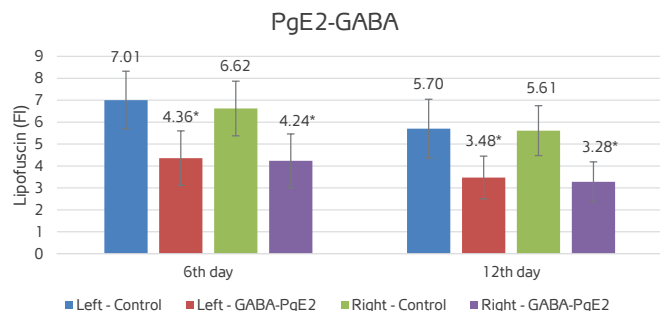
The study results have shown that all three investigated compounds contribute to the prevention of excessive lipofuscin accumulation in both hemispheres of rat brain under the conditions of focal permanent cerebral ischemia by occlusion of left middle cerebral artery. 6-day as well as 12-day intraperitoneal administration of AA-GABA (2 mg/kg) leads to statistically significant prevention of accumulation of lipofuscin in both hemispheres of rat brain with MCAO. Although in comparison with other compounds this effect is weaker on the 6th day of the treatment, lipofuscin levels after 12-day treatment of this compound are close to the results of intact rats.

The highest rate of prevention of lipofuscin accumulation was observed after a 6-day treatment by 5-HO-Ad-2-on (100 mg/kg), but a 12-day treatment by this compound cedes the effects of analogical duration of treatment by AA-GABA.



Pic. 2. Qualitative changes of lipofuscin levels (FI) in the left and right hemispheres of rats' brain after the treatment by 5-HO-Ad-2-on under the conditions of MCAO

* - $p < 0.01$ compared with control group



Pic. 4. Qualitative changes of lipofuscin levels (FI) in the left and right hemispheres of rats' brain after the treatment by PgE₂-GABA under the conditions of MCAO

* - $p < 0.01$ compared with control group

A 6-day treatment by PgE₂-GABA (2 mg/kg) prevents excessive accumulation of lipofuscin in both hemispheres, but a 12-day treatment by this compound also cedes the effects of analogical duration of treatment by AA-GABA.

The obtained data showed that the studied compounds prevent excessive accumulation of the lipofuscin pigment, one of the potential markers of cerebral ischemia, in brain tissues after occlusion of the left middle cerebral artery (both in the ipsilateral and contralateral hemispheres). Based on the previous data, all the studied compounds selectively increase blood supply to the brain after ischemia and also demonstrate GABA_A-ergic activity. Issuing from this, it can be assumed that one of the possible mechanisms for preventing the accumulation of lipofuscin in brain tissue is their GABA_A-activating effect.

Thus, compounds with selective cerebrovascular and anti-ischemic activity prevent an increase in the content of lipofuscin in the brain tissue caused by ischemic injury. The effect on the quantitative content of lipofuscin demonstrated during MCAO-caused focal permanent ischemia confirms the anti-ischemic activity of the studied compounds.

REFERENCES

1. Balasanyan M.G., Afrikyan Sh.G., Grigoryan T.S. Quantitative changes in lipofuscin under conditions of ischemic brain disorders under the influence of noopept and citicoline. *PhysioMedi*. 2013; 1:7-12
2. Bezuglov V.V., Bobrov M.Yu., Gretskaya N.M., Serkov I.V., Zinchenko G.N., Akimov M.G. Neuroprotective prostamide and its analogs. 2013; RU 2474426, Database: CAPLUS
3. Bezuglov V.V., Gretskaya N.M., Akimov M.G., Zinchenko G.N., Tukhovskaya E.A., Murashe A.N. Prostaglandin derivatives with anti-inflammatory and analgesic activities. 2015; RU 2568603 Database: CAPLUS
4. Bezuglov V.V., Gretskaya N.M., Blazhenova A.V., Adrianova E.L., Akimov A.V., Bobrov M.Iu., Nazimov I.V., Kisel' M.I., Sharko O.L., Novikov A.V., Krasnov N.V., Shevchenko V.P., V'iunova T.V., Miasoedova N.F. Arachidonoyl amino acids and arachidonoyl peptides: Synthesis and properties. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2006; 32(3): 231-239
5. Csallany A.S., Ayaz K.L. Quantitative determination of organic solvent soluble lipofuscin pigments in tissues. *Lipids*, 1976; 11(5): 412-417
6. Fletcher B.L., Dillard C.J., Tappel A.L. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues. *Analytical Biochemistry*, 1973; 52(1): 1-9
7. Gnezdilova A.V., Gan'shina T.S., Maslennikov D.V., Bezuglov V.V., Gretskaya N.M., Mirzoyan R.S. Cerebrovascular effects of GABA conjugate with arachidonic acid under conditions of separate and combined vascular pathology of brain and heart. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 2011; 74(8): 28-31
8. Gorbunova A.V., Gan'shina T.S., Gretskaya N.M. et al. *Experimental and clinical pharmacology*, 2013; 76(8): 13-16
9. Jung T., Bader N., Grune T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Ann N.Y. Acad. Sci.*, 2007; 1119: 97-111
10. Lapchak P.A., Zhang J.H. *Neuroprotective Therapy for Stroke and Ischemic Disease*. Springer Series in Translational Stroke Research. Los Angeles, 2017; 795 P.
11. Meliksetyan V.S., Stepanyan A.G., Baghdasaryan N.A., Hakobyan A.A., Alikhanyan K.B., Baghdasaryan M.G., Mirzoyan N.R. The investigation of anxiolytic effect of adamantane and hydroxypyridine derivatives, and GABA-conjugates in rat model of local cerebral ischemia. *Medicine Science and Education Scientific and Informational Journal*, 2016; 21: 149-155
12. Mirzoyan N.R., Baghdasaryan N.A., Alikhanyan C.B., Meliksetyan V.S., Baghdasaryan M.G., Kukhtarova A.M. The influence of mexidol and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine hemisuccinate on lipofuscin content in rat brain under local permanent ischemia conditions. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 2015 a; 78(8): 3-6
13. Mirzoyan N.R., Khostikyan N.G., Meliksetyan V.S., Alikhanyan C.B., Stepanyan A.G., Akopyan A.A., Kukhtarova A.M., Baghdasaryan N.A. The effect of 5-hydroxyadamantane-2-on on morphological status of rat's brain tissues in local permanent ischemia conditions. *Experimental and clinical pharmacology*, 2013; 76(6): 7-10
14. Mirzoyan N.R., Khostikyan N.G., Stepanyan A.G., Akopyan A.A., Alikhanyan K.B., Meliksetyan V.S., Bagdasaryan N.A., Gretskaya N.M., Bezuglov V.V. Studying neuroprotective activity of GABA conjugate with arachidonic acid under conditions of local permanent brain ischemia in rats. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 2015b; 78(6): 7-11
15. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Maslennikov D.V., Kovalev G.I., Zimin I.A., Avdyunina N.I., Kukhtarova A.M., Khostikyan N.G., Meliksetyan V.S., Alikhanyan C.B., Mirzoyan N.R. Cerebrovascular and neuroprotective effects of adamantane derivative. *BioMed Research International*: doi:0.1155/2014/586501. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/586501/>
16. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A., Kurza E.V., Maslennikov D.V., Kurdyumov I.N., Turilova A.I., Gorbunov A.A. The translational potential of experimental pharmacology for cerebrovascular disorders. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*, 2019; 13(3): 34-40
17. Tamura A., Graham I.D., McCulloch J., Teasdale G.M. Focal cerebral ischemia in the rat: Description of technique and early neuropathological consequences following middle artery occlusion. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1981; 1(1): 53-60
18. Terman A., Brunk U.T. Lipofuscin. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2004; 36(8): 1400-1404
19. Topchian A.V., Mirzoyan R.S., Balasanyan M.G. Local cerebral ischemia in rats induced by ligation of the middle cerebral artery. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 1996; 59(5): 62-64
20. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Cheng S., Delling F.N., Elkind M.S.V., Evenson K.R., Ferguson J.F., Gupta D.K., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Lee C.D., Lewis T.T., Liu J., Loop M.S., Lutsey P.L., Ma J., Mackey J., Martin S.S., Matchar D.B., Mussolino M.E., Navaneethan S.D., Perak A.M., Roth G.A., Samad Z., Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Shay C.M., Stokes A., Van Wagner L.B., Wang N.Y., Tsao C.W. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2021 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2021; 143(8): e254-e743

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԼԻՊՈՖՈՒՍՑԻՆԻ ԶԱՆԱԿԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՈՒՂԵՂԻ ՖՈԿԱԼ ՊԵՐՄԱՆԵՆՏ ԻՇԵՄԻԱՅԻ ԴԵՊՈՒՄ 5-ԳԻԴՐՈՔՍԻԱԴԱՄԱՆՏԱՆ-2-ՕՆԻ, ԱՐԱԽԻԴՈՆԱԹԹՎԻ ԵՎ ԴՐՈՍԱԳԼԱՆԴԻՆ E₂-Ի ԳԱԿԹ-Ի ՀԵՏ ԿՈՆՅՈՒԳԱՏՆԵՐ ՆԵՐՍՈՒԾԵԼՈՒՑ ՀԵՏՈ

Մելիքետյան Վ. Ս.[†], Հակոբյան Ա. Ա., Բաղդասարյան Մ. Գ., Սարգսյան Ս. Ա., Առաքելյան Ա. Մ., Բոյաճյան Լ. Պ., Միրզոյան Ն. Ռ.
ԵՊԲՀ կլինիկական ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ ֆոկալ պերմանենտ իշեմիա, առնետներ, գլխուղեղ, լիպոֆուսցին, 5-հիդրօքսիադամանտան-2-օն, ԳԱԿԹ-կոնյուգատը արախիդոնաթթվի հետ, ԳԱԿԹ-կոնյուգատը պրոստագլանդին E₂-ի հետ:

Ուղեղային արյունաշրջանառության խանգարումներն ակտիվացնում են նյութափոխանակային ռեակցիաների բարդ կասկադ, ընդ որում յուրաքանչյուրն էլ ավելի է խորացնում նյարդային համակարգի ախտահարումը: Լիպոֆուսցինը՝ «ծերացման պիգմենտը», այն ընդերածին արգասիքներից մեկն է, որոնց հավելյալ քանակները կարող են առաջացնել նյարդային բջիջների անդարձելի վնասումներ: Ցույց է տրվել, որ ծերացման և իշեմիայի դեպքում լիպոֆուսցինի պիգմենտների առաջացման մեխանիզմները և կազմը խիստ համանման են: Հաստատվել է նաև, որ միջին ուղեղային զարկերակի օկլյուզիայով հարուցված ֆոկալ պերմանենտ իշեմիան հանգեցնում է գլխուղեղի երկու կիսագնդերում լիպոֆուսցինի խտության մեծացման:

Հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել ուղեղանոթային և նյարդապաշտպան ակտիվությունը դրսևորող մի

շարք միացությունների, մասնավորապես 5-հիդրօքսիադամանտան-2-օնի, արախիդոնաթթվի և PgE₂-ի հետ ԳԱԿԹ-կոնյուգատների ազդեցությունը լիպոֆուսցինի մակարդակի վրա՝ միջին ուղեղային զարկերակի օկլյուզիայի մոդելի վրա: Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ նշված միացությունները ֆոկալ պերմանենտ իշեմիայի դեպքում կանխում են ուղեղային իշեմիայի պոտենցիալ մարկեր համարվող լիպոֆուսցինի հավելյալ կուտակումը գլխուղեղի հյուսվածքներում՝ գլխուղեղի ինչպես ինտակտ, այնպես էլ վնասված կիսագնդերում: Գլխուղեղի հյուսվածքներում լիպոֆուսցինի կուտակման կանխարգելման հնարավոր մեխանիզմներից մեկը կարող է լինել հետազոտվող միացությունների ԳԱԿԹ-ակտիվացնող ազդեցությունը: Հետազոտության ընթացքում ֆոկալ պերմանենտ իշեմիայի դեպքում ուսումնասիրված միացությունների դրսևորած ազդեցությունը լիպոֆուսցինի քանակական պարունակության վրա հաստատում է վերջիններիս հակաիշեմիային ակտիվությունը:

РЕЗЮМЕ

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПОФУСЦИНА В УСЛОВИЯХ ФОКАЛЬНОЙ ПЕРМАНЕНТНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ 5-ГИДРОКСИАДАМАНТАНА-2-ОН И КОНЬЮГАТОВ ГАМК С АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТОЙ И ПРОСТАГЛАНДИНОМ E₂

Меликсетян В.С.[†], Акобян А.А., Багдасарян М.Г., Саргсян С.А., Аракелян А.М., Бояджян Л.П., Мирзоян Н.Р.
ЕГМУ, Кафедра клинической фармакологии

Ключевые слова: фокальная перманентная ишемия, крысы, головной мозг, липофусцин, 5-гидроксиадамонтан-2-он, конъюгат ГАМК с арахидоновой кислотой, конъюгат ГАМК с простагландином E₂

Нарушения церебрального кровообращения активируют сложный каскад метаболических реакций, каждая из которых сама по себе усугубляет поражение нервной системы. Одним из эндогенных продуктов, избыток которых может вызывать в нейрональных клетках необратимые повреждения, является липофусцин, так называемый «пигмент старения». Показано, что механизмы образования и состав лизосомальных пигментов, формирующихся при старении и ишемии, очень схожи. Также установлено, что фокальная перманентная ишемия, вызванная окклюзией средней мозговой артерии, приводит к повышению концентрации липофусцина в обоих полушариях головного мозга.

Целью исследования явилось изучение влияния ряда соединений, проявивших цереброваскулярную и нейропротек-

торную активность, а именно: 5-гидроксиадамонтан-2-он, конъюгатов ГАМК с арахидоновой кислотой и простагландином E₂, на уровень липофусцина в тканях головного мозга на модели окклюзии средней мозговой артерии. Результаты исследования было показано, что данные соединения предотвращают избыточное накопление липофусцина - потенциального маркера церебральной ишемии, в тканях головного мозга в условиях фокальной перманентной ишемии как в интактных, так и в поврежденных полушариях головного мозга. Одним из возможных механизмов предотвращения накопления липофусцина в тканях головного мозга может быть ГАМК-активирующее действие исследуемых соединений. Продемонстрированное в ходе экспериментов влияние на количественное содержание липофусцина в условиях фокальной перманентной ишемии подтверждает противоишемическую активность исследуемых соединений.

ԻՆՏԵՐՍՏԻՑԻԱԼ ԿԵՐԱՏԻՏՆԵՐԻ ՀԱճԱԽԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ Ս.Վ. ՄԱԼԱՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԱՎՆԱԲՈՒԺԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆՈՒՄ:

ՀԱԶՎԱԴԴԵՂ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՂՔԻ ՆԿԱՐԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆ

Կամբուլյան Լ.Վ.^{2*}, Հոփակիսյան Ա.Վ.^{1,2}

¹ Ս.Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոն

² ԵՊԲՀ, ակնաբուժության ամբիոն

Ստացված է՝ 06.04.2023, գրախոսված է՝ 24.04.2023, ընդունված է՝ 28.04.2023:

Բանալի բառեր՝ ինտերստիցիալ կերատիտ, Կոգանի համախտանիշ, ռոզացեա, հերպես, սիֆիլիս:

Ինտերստիցիալ կերատիտը եղջերաթաղանթի ոչ ինֆեկցիոն, ոչ խոցային բորբոքում է, որը բնորոշվում է եղջերաթաղանթի ստրոմայի բջջային ինֆիլտրացիայով՝ առանց էպիթելի և էնդոթելի անմիջական ընդգրկման: Ինտերստիցիալ կերատիտի պաթոգենեզի հիմքում իմունային բորբոքումն է՝ բակտերիալ, վիրուսային, պարազիտար անտիգենի հանդեպ կամ աուտոիմունային բնույթի: Միկրոսկոպիկ հետազոտությամբ այն տեղային կամ տարածուն լիմֆոցիտար ինֆիլտրացիա է՝ ստրոմալ այտուցի հետ զուգակցված: Կարող է լինել մոնոլատերալ և բիլատերալ, լոկալ կամ դիֆուզ [6]:

Զարգացած երկրներում ինտերստիցիալ կերատիտների ավելի քան 40%-ը վիրուսային ծագման է, որոնց մեծ մասը պայմանավորված է հասարակ հերպես վիրուս 1,2-ի և վարիցելա զոստեր վիրուսի հետ, փոքր մաս են կազմում Էպշտեյն Բարի վիրուսը, պարամիքսովիրուսը, կարմրախտը [6]:

Բակտերիալ ծագման ինտերստիցիալ կերատիտներից ամենատարածվածը սիֆիլիսն է՝ բնածին և ձեռքբերովի, նաև կարող է լինել տուբերկուլոզը, Լայմի հիվանդությունը, բրուցելոզը, լեպտոսպիրոզը, իսկ պարազիտար ծագման՝ լեյշմանիոզը, ամեոբիազը, տրիպանոսոմոզը [6]:

Համակարգային ծագման պատճառներից են Կոգանի համախտանիշը, սարկոիդոզը, տուբերկուլոզը, ռոզացեան, Հոջկինի հիվանդությունը, Կապոզիի սարկոման, հիպոպարաթիրեոիդիզմը [6]:

Ինտերստիցիալ կերատիտներն ընթանում են

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Լ.Վ. Կամբուլյան

ԵՊԲՀ, ակնաբուժության ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ kambulyanlusine@gmail.com

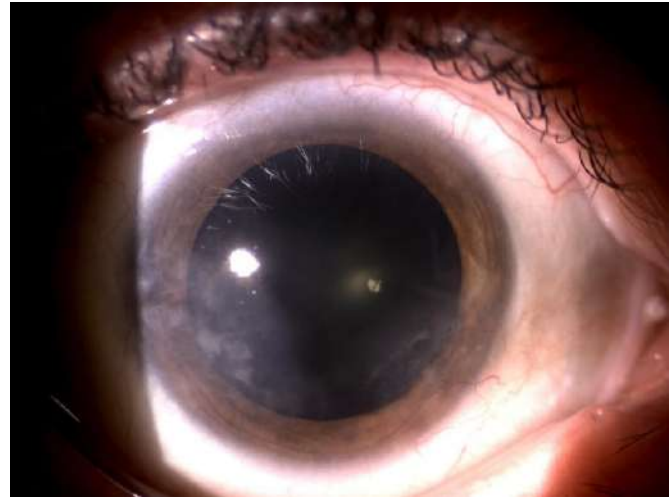
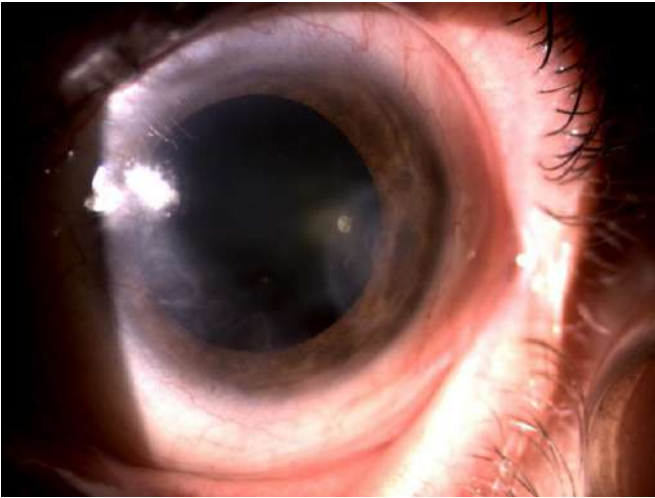
Հեռ.՝ (+374) 77 83 93 00

2 փուլով՝ ակտիվ և ինակտիվ: Ակտիվ փուլում հիվանդը նշում է ցավ, արցունքախոտություն, լուսավախություն, տեսողության վատացում: Կարող է լինել մոնո և բիլատերալ՝ պայմանավորված էթիոլոգիայով: Բիոմիկրոսկոպիկ հայտնաբերվում են ինտակտ էպիթել, պերիֆերիկ սեկտորալ կամ դիֆուզ ստրոմալ ինֆիլտրատ, էնդոթելային պրեցիպիտատներ և առաջային խցիկում բորբոքային ռեակցիա: Այս փուլը բնորոշվում է հարաճուն ստրոմալ այտուցով, ինֆիլտրատի տարածումով ծայրամասից դեպի կենտրոն և եղջերաթաղանթի խորանիստ նորանոթավորմամբ (նեովասկուլարիզացիայով): Ինակտիվ փուլը բնորոշվում է տարբեր ինտենսիվության ստրոմալ սպիի ձևավորմամբ, ուղեկցող ուրվական անոթներով և ստրոմայի բարակեցմամբ [2]:

Կոգանի համախտանիշը աուտոիմունային հազվադեպ հիվանդություն է: Կոգանի համախտանիշը լինում է տիպիկ և ատիպիկ տեսակների: Կոգանի տիպիկ համախտանիշը դրսևորվում է ոչ սիֆիլիտիկ ինտերստիցիալ կերատիտով, նեյրոսենսոր ծանրալսությամբ և Մենիերի վեստիբուլյար համախտանիշով: Ակնային և վեստիբուլոսողական ախտանիշները կարող են դրսևորվել միաժամանակ կամ 1-6 ամիս տարբերությամբ, առավելագույնը՝ 2 տարի: Կոգանի ատիպիկ համախտանիշը բնորոշվում է այլ ակնային բորբոքման զուգակցմամբ վեստիբուլոսողական ինդիքներով կամ ակնային՝ ոչ սիֆիլիտիկ ինտերստիցիալ կերատիտի և վեստիբուլոսողական ախտանիշների միջև ավելի քան 2 տարի ժամանակահատվածով: Սովորաբար ախտանիշները դրսևորվում են կյանքի երկրորդ կամ երրորդ տասնամյակում, սակայն կարող է դրսևորվել ցանկացած տարիքում [1, 3, 4, 5]:

Կլինիկական դեպքի նկարագրություն

Հետազոտության մեջ ընդգրկված են 2012-2022թթ. Ս.Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոնի բորբոքային բաժանմունք



Նկ. 1. Հիվանդի աչքերը բուժումից առաջ. երևում են բիլատերալ պերիֆերիկ ստրոմալ ինֆիլտրատներ՝ ստրոմալ այտուցով և խորանիստ նեովասկուլարիզացիայով:



Նկ. 2. Հիվանդի աչքերը բուժումից հետո. առկա էր բիլատերալ եղջերաթաղանթի ստրոմալ սպի՝ ուղեկցող ուրվական անոթներով:

դիմած ինտերստիցիալ կերատիտ ախտորոշմամբ հիվանդները: Հիվանդները 53-ն են եղել՝ 22-ը տղամարդ, 31-ը՝ կին, տարիքը՝ 25-59 տարեկան, 46-ը՝ մոնոլատերալ, 7-ը՝ բիլատերալ:

Ըստ էթնոլոգիայի՝ գերակշռել է 45 դեպք, եղել են հերպետիկ ծագման, 2 դեպք՝ ասոցացված սիֆիլիսի հետ, 1 դեպք՝ Էպլտեին Բարի վիրուսի հետ, 1 դեպք՝ սարկոիդոզի հետ, 1 դեպք՝ տուբերկուլոզի հետ, 1 դեպք՝ ռոզացեայի հետ, 2 դեպք՝ Կոգանի համախտանիշի հետ:

2021 թվականի նոյեմբերին Ս. Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոն դիմել էր 56 տարեկան կին՝ գանգատվելով երկու աչքերում լուսավախությունից, արցունքահոսությունից և տեսողության վատացումից: Ակնային անամնեզում նշում էր նման բորբոքման երևույթներ, որոնք բուժվել էին ստերոիդներով, սակայն հիվանդը որևէ ախտորոշում չունեց: Օբյեկտիվ զննման ժամանակ աչ աչքի տեսողության սրությունը

20/30 էր, ձախ աչքինը՝ 20/25: Ներակնային ճնշումը նորմայի սահմանումներում էր: Բիոմիկրոսկոպիկ զննմամբ հայտնաբերվեցին բիլատերալ պերիֆերիկ ստրոմալ ինֆիլտրատներ՝ ստրոմալ այտուցով և խորանիստ նեովասկուլարիզացիայով (Նկ. 1): Այսպիսով, ախտորոշվեց բիլատերալ ինտերստիցիալ կերատիտ: Կերատիտի էթնոլոգիան պարզելու նպատակով կատարվեցին հետևյալ հետազոտությունները՝ որոշվեցին սուր և քրոնիկական փուլերի հակամարմինները հասարակ հերպես վիրուս 1,2-ի, վարիցելա զոստեր վիրուսի, Էպլտեյն Բարի վիրուսի նկատմամբ, կատարվեցին հեպատիտ B-ի և C-ի, ՄԻԱՎ-ի և սիֆիլիսի հետազոտություններ, ինչպես նաև կատարվեց կրծքավանդակի ռենտգեն հետազոտություն՝ տուբերկուլոզը և սարկոիդոզը հերքելու նպատակով: Բոլոր հետազոտությունները նորմայի սահմաններում էին: Մանրակրկիտ հավաքվել էր անամնեզը, որում նշված էին պատանեկան տարիքից լուղության

խնդիրների, ստերոիդներին ենթարկվող ակնային խնդիրների մասին, ըստ որոնց՝ հակվեցինք Կոգանի համախտանիշին: Հիվանդն ուղղորդվեց քիթ-կոկորդ-ականջաբանի մոտ, և ախտորոշումը հաստատվեց:

Հիվանդին նշանակվեցին համակարգային ստերոիդներ, տեղային ստերոիդ և արհեստական արցունքի կաթիլներ: Տեղային ստերոիդի կաթիլներն աստիճանաբար նվազեցվել են երկու ամսվա ընթացքում: Երեք ամիս անց հիվանդի երկու աչքերի տեսողության սրությունը 20/20 էր: Ինտերստիցիալ կերատիտն անցել էր ինակտիվ փուլի: Բիոմիկրոսկոպիկ քննությամբ առկա էր բիլատերալ եղջերաթաղանթի ստրոմալ սպի՝ ուղեկցող ուրվական անոթներով (սկ. 2):

Եզրակացություն

Այսպիսով, Ս. Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոնում գրանցված ինտերստիցիալ կերատիտների շարքում Կոգանի համախտանիշը միակն էր մեզ դիմած ինտերստիցիալ կերատիտների շարքում, որն ախտորոշված չէր մինչև մեզ դիմելը: Ինտերստիցիալ կերատիտների տարբերակիչ ախտորոշումը խիստ կարևոր է: Կոգանի համախտանիշի վաղ ախտորոշումը կօգնի կանխարգելելու ոչ միայն ակնային, այլև լսողական և համակարգային բարդությունների առաջացումը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Espinoza GM, Wheeler J, Temprano KK, Keller AP. Cogan's Syndrome: Clinical Presentations and Update on Treatment. Curr Allergy Asthma Rep. 2020 Jun 16;20(9):46
2. Gauthier AS, Noureddine S, Delbosc B. Interstitial keratitis diagnosis and treatment. J Fr Ophtalmol. 2019 Jun;42(6):e229-e237.
3. Grasland A., Pouchot J., Hachulla E., Blétry O., Papo T., Vinceneux P., for the Study Group for Cogan's syndrome, Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature, *Rheumatology*, Volume 43, Issue 8, August 2004, 1007–1015,
4. Iliescu DA, Timaru CM, Batras M, De Simone A, Stefan C. COGAN'S SYNDROME. Rom J Ophthalmol. 2015 Jan-Mar;59(1):6-13.
5. Migliori G, Battisti E, Pari M, Vitelli N, Cingolani C. A shifty diagnosis: Cogan's syndrome. A case report and review of the literature. Acta Otorhinolaryngology Ital. 2009 Apr;29(2):108-13
6. Schwartz GS, Harrison AR, Holland EJ. Etiology of immune stromal (interstitial) keratitis. Cornea. 1998 May;17(3):278-81.

РЕЗЮМЕ

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ КЕРАТИТОВ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ИМЕНИ С.В. МАЛАЯНА: ОПИСАНИЕ РЕДКОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Камбулян Л.В.², Овакимян А.В.^{1,2}

¹ Офтальмологический центр им. С.В. Малаяна

² ЕГМУ, кафедра офтальмологии

Ключевые слова: интерстициальный кератит, синдром Когана, розацеа, герпес, сифилис.

За период с 2012 по 2022 год из всех пациентов, обратившихся в Воспалительное отделение Офтальмологического центра имени С. В. Малаяна, только у 53 пациентов был диагностирован интерстициальный кератит (46 пациентов с монолатеральным и 7 пациентов с билатеральным поражением роговицы). 45 случаев имели герпетическое происхождение, 2 случая были связаны с сифилисом, 1 случай - с туберкулезом, 1 случай - с саркоидозом, 1 случай - с вирусом Эпштейна-Барра, 1 случай - с розацеей и 2 случая - с синдромом Когана. Синдром Когана редкое аутоиммунное заболевание. 56-летняя женщина была госпитализирована в глазную клинику имени С.В. Малаяна. Пациентка жаловалась на светобоязнь, слезотечение, нечеткость зрения обоих глаз. При помощи биомикроскопии были выявлены двусторонние стромальные инфильтраты, с сопутствующей глубокой васку-

ляризацией. Лабораторные анализы (антитела к вирусам герпеса 1, 2, вирусу ветряной оспы, вирусу Эпштейна-Барра, вирусам гепатита В и С, ВИЧ и сифилис) были отрицательными, рентгенограмма грудной клетки была нормальной. Учитывая анамнез пациентки с нарушениями слуха, был заподозрен синдром Когана. Больная была направлена на оториноларингологическое обследование, которое выявило двустороннюю нейросенсорную тугоухость. Пациентке был поставлен диагноз: синдром Когана, и было назначено лечение системными кортикостероидами. Пациентке также были назначены стероидные глазные капли каждые 2 часа и искусственные слезы четыре раза в день. Местные стероиды были снижены в течение двух месяцев. Ранняя диагностика данного заболевания необходима для раннего начала лечения, чтобы предотвратить повреждение глаз, ушей и системные осложнения.

SUMMARY

THE FREQUENCY AND APPROACHES OF TREATMENT OF INTERSTITIAL KERATITIS AT THE OPHTHALMOLOGICAL CENTER NAMED AFTER S.V. MALAYAN: PRESENTATION OF A RARE CLINICAL CASE

*Kambulyan L.V.² Hovakimyan A.V.^{1,2}*¹ *Ophthalmological Center after S.V. Malayan*² *YSMU, Department of Ophthalmology*

Keywords: *interstitial keratitis, Cogan's syndrome, rosacea, herpes, syphilis.*

In the period of 2012-2022, 53 patients (46 bilateral and 7 monolateral) were diagnosed with interstitial keratitis and treated at the Cornea-Uveitis department of the Ophthalmological Center after S.V. Malayan. 45 cases were herpetic in origin, 2 cases were associated with the syphilis, 1 case - with tuberculosis, 1 case - with sarcoidosis, 1 case - with Epstein-Barr virus, 1 case - with rosacea, and 2 cases - with the Cogan's syndrome. The Cogan's syndrome is a rare autoimmune disease. A 56-year-old female was admitted to the Ophthalmological Center after S.V. Malayan. She was complaining about photophobia, lacrimation, and blurred vision in both eyes. The slit lamp examination revealed bilateral interstitial corneal infiltrates associated with deep stromal corneal vascularization. Laboratory

examinations of antibodies against Herpes virus 1,2, Varicella Zoster virus, Epstein-Barr virus, Hepatitis virus B and C, HIV, and syphilis were negative, and the chest X-ray was normal. Taking into consideration the patient's history of problems with hearing, the Cogan's syndrome was suspected. The patient was referred to otorhinolaryngological examination, which revealed bilateral sensorineural hearing loss. Thus, the patient was diagnosed with the Cogan's syndrome and systemic corticosteroid treatment was initiated. The patient was also prescribed topical steroids every 2 hours and artificial tears QID. Topical steroids were reduced during two months. An early diagnosis is essential to initiate early treatment to prevent damage to the eye and ear, as well as to prevent systemic complications.

ԿԱՏԱՐԱԿՏԻ ՈՒՆՏՐԱԶԱՅՆԱՅԻՆ ՖԱԿՈՆՄՈՒԼԱՐՆԵՐԻ ՖԻԿԱՑԻԱՅԻ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԽՆԴԻՐՆԵՐԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

Նալյան Վ.Ա.¹, Գալստյան Ս.Գ.², Ավագյան Տ.Գ.²

¹ «ՍԼԱՎՍԵԴ» բժշկական կենտրոն,

² Երևանի Մ. Զեքույան անվան պետական բժշկական համալսարան

Ստացված է՝ 19.01.2023, գրախոսված է՝ 17.03.2023, ընդունված է՝ 28.04.2023

Բանալի բառեր՝ ոսպնյակ, կատարակտ, ուլտրաձայն, ֆակոեմուլսիֆիկացիա, եղջերաթաղանթ, եղջերաթաղանթի հետին պատի Էպիթել՝ Էնդոթել, եղջերաթաղանթի մակերես, եղջերաթաղանթի հաստություն, Էնդոթելային բջիջների քանակ:

Կատարակտը (լատ. cataracta այլ հունարենից. καταρράκτης - «ջրվեժ, ջրվեժի ցողացիր, վանդակավոր») ախտաբանական վիճակ է, որը պայմանավորված է աչքի ոսպնյակի պղտորման և տեսողության տարբեր աստիճանի խանգարումների առաջացմամբ՝ ընդհուպ վերջինիս ամբողջական և լիովին կորուստը, ընդ որում՝ ոսպնյակի պղտորումը պայմանավորված է դրա մաս կազմող սպիտակուցի՝ կրիստալինի բնափոխմամբ:

Համաձայն մասնագիտական գրականության տվյալների՝ կատարակտը ոսպնյակի մասնակի կամ ամբողջական պղտորումն է: Այն հայտնաբերվում է զարգացած և զարգացող երկրներում՝ անկախ նրանց աշխարհագրական դիրքից, հանդիպում է բոլոր ռասաների, արական և իգական սեռերի անձանց շրջանում [5, 16]:

Կատարակտը աշխարհում կուրության հիմնական պատճառներից մեկն է: Ընդ որում՝ ընդունված է, որ կատարակտի բուժման միակ միջոցը վիրահատությունն է, որն արդյունավետորեն վերականգնում է տեսողությունը:

Ըստ մասնագիտական գրականության տվյալների՝ կատարակտը բազմագործոնային հիվանդություն է, որի զարգացմանը նպաստում են տարիքը, շրջակա ոչ բարենպաստ միջավայրը, գենետիկ նախատրամադրվածությունը, որոշակի դեղամիջոցների օգտագործումը, ուղեկցող ընդհանուր հիվանդությունների առկայությունը, աչքի հի-

վանդությունները կամ վնասվածքները [15, 24, 28, 31]:

Կատարակտային ոսպնյակի հեռացումը կատարվում է ուլտրաձայնային ֆակոեմուլսիֆիկացիայի կիրառումով, որը առավել մշակված է կլինիկական և տեխնոլոգիական տեսակետից:

Ֆակոեմուլսիֆիկացիան կատարակտի բուժման ամենաժամանակակից տեխնոլոգիա է՝ լինելով ամենախնայողական՝ տեսողության արագ վերականգնմամբ [4]:

Կատարակտի բարենպաստ վիրահատական բուժման համար մեծ նշանակություն ունեն ոսպնյակի հետազոտության ախտորոշիչ մեթոդները, որոնք պետք է ապահովեն վերջինիս խտության, թափանցելիության, ձևի, չափերի և դիրքի չափագրման հստակ և ճշգրիտ հնարավորությունը [2, 3, 11, 17]: Մասնագիտական գրականության տվյալների ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ ներկայումս չկան ոսպնյակի խտության գնահատման օպտիմալ օբյեկտիվ եղանակներ:

Ոսպնյակի խտության գնահատման քանակական մեթոդները հիմնված են Շեյմաֆյուզի սկզբունքի վրա, որի հիմքում էլ միմյանցից տարբեր հեռավորությունների վրա տեղակայված օբյեկտների պատկերի ստացումն է: Տվյալ սկզբունքը կիրառվում է այնպիսի ժամանակակից սարքերում, ինչպիսիք են Nidek EAS-1000 և Pentakam [7]:

Ոսպնյակի ուսումնասիրման հիմնական մեթոդներից է ուլտրաձայնային հետազոտությունը: Ներկայումս ուլտրաձայնային ախտորոշման ոլորտում սկսել է կիրառվել համեմատաբար նոր տեխնոլոգիա՝ Էլաստոգրաֆիան, հյուսվածքների պնդության քանակական և որակական վերլուծության համար [21, 27]:

Հայտնի է, որ ինչպես ոսպնյակը, այնպես էլ եղջերաթաղանթը առաջային ու հետին խցերի հեղուկի և ապակեման մարմնի հետ միասին մտնում են տեսողության զգայարանի լուսաբեկիչ համակարգի մեջ: Եղջերաթաղանթի հետին Էպիթելը (epithelium posterius) կազմված է միաշերտ բազմակցյուն բջիջներից: Հետին Էպիթելը կոչվում է նաև «Էնդոթել»: Քանի որ այն անմիջապես հաղորդակից է առաջային

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Տ.Գ. Ավագյան

ԵՊԲՀ, հյուսվածքաբանության ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյրուկի 2

Էլ. փոստ՝ avagyantat@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 98 42 60 70

խցին, ուստի եղջերաթաղանթի սեփական նյութը պաշտպանում է ավելորդ խոնավությունից [1]:

Կյանքի ընթացքում կենտրոնական էնդոթելային բջիջների խտությունն աստիճանաբար նվազում է՝ տարվա կտրվածքով միջինը 0,6%-ով՝ սկսած 15 տարեկանից 3400 բջջից/մմ² մինչև 2300 բջջի/մմ² 85 տարեկանում [12, 13, 34]:

Հաստատված է, որ առողջ էնդոթելը գործում է որպես արգելապատնեշ՝ կատարելով «բաց թողնող պոմպի» դեր, որը հնարավորություն է տալիս բավականին լավ հավասարակշռելու եղջերաթաղանթի հենքային հիդրատացիան [9, 25]:

Էնդոթելի վնասվելու ժամանակ, օրինակ, կատարակտը հեռացնելու դեպքում վիրահատությունից հետո մնացած էնդոթելային բջիջները ժամանակի ընթացքում տարածվում են՝ փոխելով իրենց չափերը և ձևը [25]:

Մասնագիտական գրականության տվյալների ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ կատարակտի ուլտրաձայնային ֆակտեմուլսիֆիկացիայի հիմնական խնդիրներից են էնդոթելային բջիջների վնասումը և եղջերաթաղանթի թունելի կտրվածքի այրվածքները, այդ իսկ պատճառով տարբեր հետազոտողներ նախկինում մշակել և շարունակում են մշակել ոսպնյակի հեռացման այլընտրանքային մեթոդներ՝ ուղղված ուլտրաձայնի թերությունների նվազեցմանը [2, 30, 32, 33]:

Ավելի վաղ կատարված հետազոտություններում ցույց է տրվել, որ կատարակտի ոչ բարդ վիրահատություններն անգամ հանգեցնում են էնդոթելի բջիջների 12-20% կորստի [6, 10, 26]:

Ակնաբույժների կողմից ընդունվում է այն կանոն հանգամանքը, որ ոսպնյակի պարկի ամբողջականության և եղջերաթաղանթի էնդոթելի բջիջների պահպանումը վիրաբույժ-ակնաբույժի առանձնահատուկ խնդիրներից է [23], քանի որ որոշ վիրահատական միջամտություններ և ներվիրահատական մեխանիկական գործոններ կարող են առաջացնել խցիկում առաջացնել որոշակի փոփոխություններ՝ եղջերաթաղանթի հետագա վնասումով, քանի որ երկայնակի ֆակտեմուլսիֆիկացման սարքի կիրառումը սովորական ռեժիմի դեպքում ուլտրաձայնի հզորությունը գեներացնում է ֆակտեմուլսիկացման երկայնակի շարժումներով՝ առաջացնելով «հորատող մուրճի» երևույթ՝ իր բավականին հզոր տատանումներով [22]:

Էնդոթելը դժվարությամբ է վերականգնում կորցրած բջիջները, այն կատարվում է ի հաշիվ միզարանի և գերաճի [2]:

Ֆակտեմուլսիֆիկացիայի ժամանակ էնդոթելային

բջիջների կորստի հիմնախնդիրն ուսումնասիրվել է, պարզաբանվել են դրան հանգեցնող գործոնները, որոնցից են՝

- ◆ Ներակնային կառուցվածքների վրա ուլտրաձայնի երկարատև ազդեցությունը,
- ◆ Էնդոթելի կոնտակտը ոսպնյակային զանգվածների հետ,
- ◆ իռիգացիոն հեղուկի հոսքի ազդեցությունը [29],
- ◆ ազատ ռադիկալների առաջացումը,
- ◆ թունելային կտրվածքի տաքացումը,
- ◆ առաջնային խցիկի ֆիքսատորի ներգործությունը [18],
- ◆ բուն թունելային կտրվածքի ձևավորումը [13],
- ◆ շաքարային դիաբետի և այլ ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը [8, 14]:

Մասնագիտական գրականության տվյալների ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ կատարակտի ժամանակակից վիրաբուժությունը վերականգնողական միջամտությունից դարձել է ռեֆրակցիոն վիրահատություն, որը պայմանավորված է չափողական գործիքների, ոսպնյակների հաշվողական բանաձևերի, վիրաբուժական տեխնիկայի և ինտրասոկուլյար ոսպնյակների զարգացումով: Ընդ որում կատարակտի վիրահատությունից հետո ռեֆրակցիոն արդյունքների կանխատեսումն ունի բացառիկ նշանակություն, մասնավորապես երբ կենսաչափումը հիմնված է կոհերենտ ինտերֆերոմետրիայի վրա (Zeiss IOLMaster), առաջնային խցիկի խորությունը (ACD) մոտավորապես կազմում է կանխատեսվող ռեֆրակցիայի 42%-ը [19]:

Որոշ ժամանակ առաջ, հետազոտելով 5 փոփոխականները, որոնք ներառում էին նախավիրահատական աբսիալ երկարությունը (AL), եղջերաթաղանթի կորությունը, առաջնային խցիկի խորությունը (ACD), ոսպնյակի հաստությունը (LT), ռեֆրակցիան Olsen T. (2006) [20] հայտնաբերել է, որ դրանով իսկ կարելի է ստանալ կատարակտային աչքի հստակ ակնաբուժական կենսաչափական ցուցանիշները՝ ներակնային ոսպնյակների ճշգրիտ հաշվարկի համար, քանի որ հետվիրահատական աբսիալ երկարությունը դառնում է կանխատեսելի:

Ամփոփելով՝ կարելի է գրականացնել, որ կատարվել են բազմաթիվ հետազոտություններ, որոնցում հիմնավորվել և ապացուցվել է, որ ֆակտեմուլսիֆիկացիայի ժամանակ ոսպնյակի խտությունն ազդում է ուլտրաձայնային էներգիայի քանակի վրա, որ վերջինիս օպտիմալացումը մեծացնում է վիրահատության արդյունավետությունը և նվազեցնում ոսպնյակի պատիճի և եղջերաթաղանթի էնդոթելի բջիջների հնարավոր վնասումը:

Ըստ վերոգրյալի՝ անհրաժեշտություն է առաջացել մշակելու չափանիշ, որը կարող է օգտագործվել կանխատեսելու ուլտրաձայնային ֆակտեմուլսիֆիկացիայի արդյունավետությունը, եղջերաթաղանթի էնդոթելային բջիջների պահպանման հնարավոր տեսակետից: Այն կարող է լինել բուն եղջերաթաղանթի և եղջերաթաղանթի էնդոթելային բջիջների մորֆոֆունկցիոնալ վիճակը, մասնավորապես եղջերա-

թաղանթի մակերեսը և հաստությունը, էնդոթելային բջիջների քանակը և դրանց հարաբերակցությունը:

Ամփոփելով վերը նշվածը՝ կարելի է ենթադրել, որ եղջերաթաղանթի էնդոթելային բջիջների և հենց եղջերաթաղանթի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակն է, որ պետք է դառնան հիմք ուլտրաձայնային էներգիայի ճշգրիտ հաշվարկի համար:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Ավագյան Տ.Գ. Նյարդային համակարգի զգայարաններ // Նյութեր բակավարկիատի 2-րդ կուրսի ուսանողների համար, Երևան, 2006, 44 էջ
- Азнабаев Б.М., Дибеев Т.И., Мухаметов Р.Г., Идрисова Г.М. Современные подходы к энергетическому разрушению хрусталика при факоэмульсификации // Медицинский вестник Башкортостана, 2018, т. 13, №1, с. 106-109
- Джаши В.Г., Балалин С.В., Серков Ю.С. К вопросу о плотности хрусталика // Современные технологии в офтальмологии, 2019;5:24-27
- Соколова Е.Д., Андреева И.В., Аль-Махдар Я.М. Современные ультразвуковые методы исследования биомеханических свойств хрусталика. Обзор литературы. Офтальмология. 2021;18(3S):688-694
- Ярцева Н.С., Деев Л.А., Шилкин Г.А. Избранные лекции по офтальмологии. М., 2008, т. 2, ОАИ-PMHID: oai:eyepress.ru:sbornik356
- Al-Mohtaseb Z., He X., Yesilirmak N., Waren D., Donaldson K.E. Comparison of corneal endothelial cell loss between two femtosecond laser platforms and standard phacoemulsification. // J. Refract Surg., 2017;33(10):708-712. doi:10.3928/1081597X-20170731-01
- Bayrak G., Ozdamar Erol Y., Kazanci B. An objective evaluation of crystalline lens density using Scheimpflug lens densitometry in different uveitis entities. Int. Ophthalmol., 2020;40(8):2031-2040. DOI: 10.1007/s10792-020-01379-4
- Beato J.N., Esteves-Leandro J., Reis D., Falcão M. et al. Corneal structure and endothelial morphological changes after uneventful phacoemulsification in type 2 diabetic and nondiabetic patients. // Arq. Bras. Oftalmol., 2021 Sep 20;84(5):454-461. doi: 10.5935/0004-2749.20210071. eCollection 2021
- Bourne W.M. Biology of the corneal endothelium in health and disease. Eye, 2003;17(8):912-918. doi:10.1038/sj.eye.6700559
- Choi J.Y., Han Y.K. Long-term (10 years) results of corneal endothelial cell loss after cataract surgery. // Can. J. Ophthalmol., 2019;54(4):438-444. doi:10.1016/j.jgo.2018.08.005
- Clover J. Slit-Lamp Biomicroscopy. Cornea, 2018;37:Suppl. 1:S5-S6. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001641
- Dai Y., Liu Z., Wang W., Han X. et al. Incidence of Incision-Related Descemet Membrane Detachment Using Phacoemulsification With Trapezoid vs Conventional 2.2-mm Clear Corneal Incision: A Randomized Clinical Trial. // JAMA Ophthalmol., 2021 Nov 1;139(11):1228-1234
- Kageyama T., Hayashi R., Hara S. et al. Spontaneous acquisition of infinite proliferative capacity by a rabbit corneal endothelial cell line with maintenance of phenotypic and physiological characteristics. J. Tissue Eng. Regen. Med., 2017;11(4):1057-1064. doi:10.1002/term.2005
- Kang K.H., Song M.Y., Kim K.Y., Hwang K.Y. et al. Corneal Endothelial Cell Changes After Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery in Diabetic and Nondiabetic Patients. // Eye Contact Lens, 2021 Dec 1;47(12):664-669. doi: 10.1097/ICL.0000000000000823
- Khandekar R., Sudhan A., Jain B.K., Deshpande M. et al. Impact of Cataract Surgery in Reducing Visual Impairment. // Middle East African Journal of Ophthalmology, 2015;22(1): 80-85. doi:10.4103/0974-9233.148354
- Liu Y.-C., Wilkins M., Kim T., Malyugin B. et al. Cataracts. Lancet. 2017;390:600-12. Medline:28242111 doi:10.1016/S0140-6736(17)30544-5
- Martin R. Cornea and anterior eye assessment with slit lamp biomicroscopy, specular microscopy, confocal microscopy, and ultrasound biomicroscopy. // Indian J. Ophthalmol., 2018;66(2):195-201. DOI: 10.4103/ijoo.649_17
- Mayali H., Baser E.F., Kurt E., Ilker S.S. Corneal endothelial damage in phacoemulsification using an anterior chamber maintainer compared with using an ophthalmic viscosurgical device. // J. Cataract Refract Surg., 2021 May 1;47(5):612-617. doi: 10.1097/jjcrs.0000000000000493
- Olsen T. Calculation of intraocular lens power: a review. Acta Ophthalmol. Scand., 2007;85(5):472-85
- Olsen T. Prediction of the effective postoperative (intraocular lens) anterior chamber depth. J. Cataract Refract Surg., 2006;32(3):419-24
- Ozturk A., Grajo J.R., Dhyani M., Anthony B.W. et al. Principles of ultrasound elastography. // Abdom Radiol (NY). 2018;43(4):773-785. DOI: 10.1007/s00261-018-1475-6
- Packer M., Fishkind W.J., Fine I.H., Hoffman R.S. The physics of phaco: a review. // J. Cataract Refract Surg., 2005;31:424-431. doi:10.1016/j.jcrs.2004.11.027
- Schmidt S., Hubich S., Vetter J.M., Wirbelauer C. Effectivity and safety of a modified tip design in torsional phacoemulsification. Klin. Monbl. Augenheilkd., 2018;235(8):889-893. doi:10.1055/s-0043-124083
- Shiels A., Hejtmancik J.F. Molecular Genetics of Cataract. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2015;134:203-218. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.05.004
- Shimazaki J., Den S., Satake Y., Higa K. Continuous acellular material accumulation in the anterior chamber associated with corneal endothelial changes. BMJ Case Rep., 2020;13(11):e237417. doi:10.1136/bcr-2020-237417
- Sorrentino F.S., Bonifazzi C., Parmeggiani F., Perri P. A pilot study to propose a "harm scale", a new method to predict risk of harm to the corneal endothelium caused by longitudinal phacoemulsification, and the subsequent effect of endothelial damage on post operative visual acuity. // PLoS One. 2016;11:e0146580
- Sporea I. Clinical elastography. Med. Ultrason., 2018;20(3):263-264. DOI: 10.11152/mu-1693
- Thibaud S., Boutin, David G. Charteris, Aman Chandra, Susan Campbell et al. Insights into the genetic basis of retinal detachment // Hum. Mol. Genet., 2020 Mar 13;29(4): 689-702
- Ungricht E.L., Culp C., Qu P., Harris J.T. et al. The effect of phacoemulsification fluid flow on the corneal endothelium: An experimental study in rabbit eyes. // J. Cataract Refract Surg., 2021 Aug 4. doi: 10.1097/jjcrs.0000000000000768
- Ungricht E.L., Culp C., Qu P., Jensen N. et al. The effect of longitudinal and torsional ultrasound on corneal endothelium cells: An experimental study in rabbit eyes. // J. Cataract Refract Surg., 2021 Jun 28;10.1097/jjcrs.0000000000000737. doi:
- Vanita Berry, Michalis Georgiou, Kaoru Fujinami, Roy Quinlanet Inherited cataracts: molecular genetics, clinical features, disease mechanisms and novel therapeutic approaches //British Journal of Ophthalmology, 2020, 104(10). 1331-1337. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315282
- Vasiliauskaitė I., Dhubghaill S.N., Ham L., Van Dijk K. et al. Phacoemulsification After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Incidence and Influence on Endothelial Cell Density. // J. Refract Surg., 2021 Feb 1;37(2):119-125. doi: 10.3928/1081597X-20201208-01
- Werblin T.P. Long-term endothelial cell loss following phacoemulsification: model for evaluating endothelial damage after intraocular surgery // Refract. Corneal Surg., 1993, V. 9, P. 29-35
- Yee R.W., Matsuda M., Schultz R.O., Edelhauser H.F. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. Curr. Eye Res., 1985;4(6):671-678. doi:10.3109/02713688509017661

РЕЗЮМЕ

АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ

Нанян В.А.¹, Галстян С.Г.², Авакян Т.Г.²¹ Медицинский центр «СЛАВМЕД»² ЕГМУ им. М. Гераци

Ключевые слова: катаракта, хрусталик, ультразвук, факоэмульсификация, роговица, эпителий задней стенки роговицы, площадь роговицы, толщина роговицы, количество эндотелиальных клеток.

Катаракта – распространенное заболевание и среди причин слепоты занимает ведущее место в мире. В патогенезе катаракты задействовано много факторов.

Лечение катаракты только хирургическое. Ведущим методом восстановления зрения при катаракте является ультразвуковая факоэмульсификация, которая всемирно признана как наиболее эффективный и безопасный метод восстановления зрения при катаракте.

Способ ультразвуковой факоэмульсификации широко распространен во всем мире: до 95% случаев операций по поводу катаракты проводятся в России, Западной Европе и США по этой методике.

Одной из основных тенденций в современной факоэмульсификации катаракты является повышение эффективности использования ультразвуковой энергии.

Дальнейшее развитие методики лечения катаракты идет по поиску путей снижения операционной травмы и инвазивности вмешательства на хрусталике, что связано с тем, что ультразвуковое разрушение хрусталика сочетается с нега-

тивным воздействием, в частности, на эндотелий или эпителий задней стенки роговицы, что может серьезно повлиять на исход самой операции.

Высокая плотность ядра хрусталика в сочетании с низкой плотностью эндотелиальных клеток роговицы существенно усложняют задачу хирурга.

В течение жизни плотность эндотелиальных клеток уменьшается. Даже несложные операции по поводу катаракты приводят к их потере до 12-20%. Восстановление эндотелиальных клеток происходит за счет их миграции и гипертрофии.

Исходя из вышеизложенного, назрела необходимость разработки критериев прогнозирования эффективности ультразвуковой факоэмульсификации по сохранению эндотелиальных клеток роговицы. Таковыми могут стать морфофункциональное состояние эндотелиальных клеток роговицы и самой роговицы: площадь и толщина роговицы, количество эндотелиальных клеток и их соотношение. Можно предположить, что именно морфофункциональное состояние эндотелиальных клеток роговицы и самой роговицы должны стать основой для точного подсчета энергии ультразвука.

SUMMARY

ASPECTS OF THE EFFECTIVENESS OF ULTRASOUND PHACOEMULSIFICATION OF CATARACTS

Nanyan V.A.¹, Galstyan S.G.², Avagyan T.G.²¹ "SLAVMED" Medical Center² Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi

Keywords: cataract, lens, ultrasound, phacoemulsification, cornea, epithelium of the posterior wall of the cornea (endothelium), corneal area, corneal thickness, endothelial cell count.

Cataract is a common disease, which occupies a leading position in the world among the causes of blindness. The interaction of many factors plays a role in the pathogenesis of cataract.

Treatment of cataracts is only surgical. Ultrasonic phacoemulsification is the leading method for restoring vision in cataracts. It is recognized worldwide as the most effective and safest method for restoring vision in cataracts.

The way of ultrasonic phacoemulsification is widespread all over the world - up to 95% of cases of cataract surgeries in Russia, Western Europe, and the United States are carried out using this technique.

One of the main tendencies in modern cataract phacoemulsification is an increase in the efficiency of the use of ultrasonic energy.

Further development of the cataract treatment technique is the search of ways to reduce surgical trauma and the invasiveness of intervention on the lens, which is due to the fact that ultrasonic destruction of the lens is combined with a negative

effect, in particular, on the endothelium or posterior epithelium of the cornea, which can seriously affect the outcome of the operation itself.

The high density of the lens nucleus with a combination of low density of corneal endothelial cells substantially complicates the task of the surgeon.

During life, the density of endothelial cells decreases. Even non-complicated operations for cataracts lead to their loss up to 12-20%. Recovery of endothelial cells occurs due to their migration and hypertrophy.

Based on the foregoing, there is a need to develop a criterion that can be used to predict the effectiveness of ultrasonic phacoemulsification in terms of the preservation of corneal endothelial cells. The morphofunctional state of the endothelial cells of the cornea and the cornea itself can become such criterion: the area and thickness of the cornea, the number of endothelial cells and their ratio. We are convinced that it is the morphofunctional state of the endothelial cells of the cornea and the cornea itself that should become the basis for an accurate estimate of the ultrasound energy.

ԿՐԾՔԱԳՈՏԿԱՅԻՆ ՄԻՋՓԱԿԵՂԱՅԻՆ ՀԱՐԹՈՒԹՅԱՆ ՊԱՇԱՐՄԱՆ (THORACOLUMBAR INTERFASCIAL PLANE BLOCK - TLIP) ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ՈՂՆԱՇԱՐԻ ԳՈՏԿԱՅԻՆ ՀԱՏԿԱԾՈՒՄ ԿԱՏԱՐՎՈՂ ՎԻՐԱՀԱՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ. ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

Աղասարյան Ն.Ս.

ԵՊԲՀ, հետբուժական և շարունակական կրթության անսերտիֆիկացիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոն

Ստացված է՝ 20.01.2023, գրախոսված է՝ 10.02.2023, ընդունված է՝ 28.04.2023:

Բանալի բառեր՝ հարողնաշարային պաշարում, ողնաշարային վիրաբուժություն, ռեգիոնալ անզգայացում, հետվիրահատական ցավալրկում:

Ողնաշարի վիրահատությունների հաճախականությունը վերջին 20 տարում նկատելիորեն աճել է ողջ աշխարհում [15]: Ցավի կառավարումը ողնաշարի վիրահատություններից հետո բավականին դժվար է և սովորաբար ոչ բավարար [5]: Հիվանդների մեծ մասը տառապում է ուժեղ կամ շատ ուժեղ հետվիրահատական ցավերից: Ողնաշարի վիրահատություններից հետո ցավը իր ուժգնությամբ հետվիրահատական ցավերի առաջատար վեցյակում է [14]: Հետվիրահատական ցավի վատ կառավարումը կարող է հանգեցնել խորանիստ երակների թրոմբոզի, թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիայի, թոքաբորբի, սրտամկանի ինֆարկտի, ինչպես նաև կարող է նպաստել քրոնիկական ցավային համախտանիշի զարգացմանը [17]: Բազմաթիվ հետազոտություններում ցույց է տրվել ռեգիոնալ անզգայացման տարբեր մեթոդների արդյունավետությունը հետվիրահատական ցավի կառավարման ժամանակ [4]:

Վերջին տարիներին ողնաշարի գոտկային հատվածի վիրահատությունների ժամանակ ներվիրահատական և հետվիրահատական ցավազրկման նպատակով սկսել է լայնորեն կիրառվել կրծքագոտկային միջփակեղային հարթության պաշարումը (thoracolumbar interfascial plane block - TLIP) [17]: Այն գերծայնային (ԳԾ) հսկողությամբ իրականացվող հարողնաշարային պաշարում է, որի դեպքում տեղային անսթետիկը ներմուծվում է բազմաբաժան (*m. multifidus*) և երկարագույն (*m. longissimus*) մկանների միջև՝ ողնուղեղային նյարդերի հետին ճյուղերը պաշարելու նպատակով: TLIP

պաշարումն առաջին անգամ առաջարկվել է Հենդի և համահեղինակների կողմից, 2015թ. [16]: Այն իրականացնելու համար հիվանդը պառկում է փորի վրա, ապահովվում են երակային մուտքը և ստանդարտ հսկողությունը: Գերծայնային տվիչը տեղադրվում է համապատասխան գոտկային ողի մակարդակում (սովորաբար գոտկային 3-րդ ողի) միջին գծով՝ լայնակի ուղղությամբ, հայտնաբերվում է փուշելունը, այնուհետև տվիչը տեղաշարժվում է կողմնային (դրսային) ուղղությամբ մինչ բազմաբաժան և երկարագույն մկանները հայտնաբերելը: ԳԾ հսկողությամբ ռեգիոնալ անզգայացման համար նախատեսված ասեղը անցկացվում է դրսայինից միջային ուղղությամբ մինչև ասեղի ծայրը կհայտնվի երկարագույն և բազմաբաժան մկանների միջև: Արտածման բացասական փորձից հետո կատարվում է ասեղի ծայրի տեղակայման ստուգում հիդրոլոկացիայի միջոցով՝ օգտագործելով ոչ ակտիվ հեղուկ, օրինակ՝ ֆիզիոլոգիական լուծույթ, որից հետո ներարկվում է համապատասխան տեղային անսթետիկը, սովորաբար կիրառվում է բուպիվակաինի, լուբրոպիլակաինի կամ ռոպիվակաինի մոտ 20 մլ լուծույթ յուրաքանչյուր կողմից: Պաշարումը կրկնվում է մյուս կողմից [16]: TLIP պաշարումը վերոնշյալ եղանակով իրականացնելու ժամանակ կա նյարդաառանցքային պաշարում առաջացնելու տեսական վտանգ [17,29], այդ իսկ պատճառով որոշ հետազոտողներ առաջարկել են ձևափոխված կամ կողմնային TLIP պաշարումը, որի դեպքում ասեղը տեղաշարժվում է միջայինից կողմնային ուղղությամբ, իսկ տեղային անսթետիկը ներարկվում է երկարագույն և զստակողային (*m. iliocostalis*) մկանների միջև [1]: Ձևափոխված TLIP պաշարումն ունի նույն արդյունավետությունը, ինչ սովորական TLIP պաշարումը [10]: Գոտկային 3-րդ ողի մակարդակում TLIP պաշարման դեպքում տեղային անսթետիկը տարածվում է պոչուկային և գլխային ուղղություններով, գոտկային 1-ինից 4-րդ ողերի միջակայքում: TLIP պաշարումից հետո մաշկի անզգայացումը, յուրաքանչյուր կողմից 20 մլ 0,2%-անոց ռոպիվակաինի ներարկումից 20 րոպե

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Ն.Ս. Աղասարյան

ԵՊԲՀ, հետբուժական և շարունակական կրթության անսերտիֆիկացիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ nairiaghasaryan@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 93 18 40 90

անց միջին գծով գլխային ուղղությամբ կազմել է միջինը 6,5 սմ, իսկ պոչուկային ուղղությամբ՝ 3,9 սմ [16]: Ըստ վերոնշյալի՝ կարելի է ենթադրել, որ TLIP պաշարման հնարավոր ցուցումներ կարող են լինել ողնաշարի գոտկային հատվածի նվազ ինվազիվ կամ ողնաշարի մեկ-երկու մակարդակ ընդգրկող վիրահատությունները [16]:

Մեր նպատակն է ուսումնասիրել ողնաշարի գոտկային հատվածի վիրահատությունների ժամանակ կիրառվող TLIP պաշարմանը վերաբերող գիտական հրապարակումները հետևյալ առավել մեծ մասսայականություն վայելող էլեկտրոնային շտեմարաններում՝ PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science, որոնցում 2022 թվականի դեկտեմբերի մեկի դրությամբ փնտրվել են հոդվածներ առանց տեսակի, հրապարակման վաղեմության և լեզվի սահմանափակման հետևյալ բանալի բառերով՝ TLIP, TLIP block, thoracolumbar interfascial plane block, lumbar surgery, vertebral surgery, spine surgery, laminectomy, microdiscectomy: Որոնման արդյունքում գտնված հոդվածների գրականության ցանկերը նույնպես ուսումնասիրվել են՝ բաց թողած հոդվածները հայտնաբերելու նպատակով: Հայտնաբերված բոլոր հոդվածներում համեմատվել են TLIP պաշարումով և ողնաշարի գոտկային հատվածի՝ առանց TLIP պաշարման իրականացված վիրահատությունները հետևյալ չափանիշների տեսանկյունից՝

- ❖ հետվիրահատական շրջանում ցավի ուժգնություն,
- ❖ հետվիրահատական ցավազրկողների պահանջ,
- ❖ ներվիրահատական օփիոիդների ծախս,
- ❖ հետվիրահատական սրտխառնոց և փսխում,
- ❖ համեմատությունը հարողնաշարային այլ պաշարումների հետ:

Հետվիրահատական շրջանում ցավի ուժգնությունը

Ողնաշարի վիրահատություններից հետո ցավը բավական ուժգին է և, ինչպես արդեն ավելի վաղ նշվել է սույն հոդվածում, կարող է հանգեցնել հետվիրահատական լուրջ բարդությունների [17]: Բազմաթիվ հետազոտություններում համեմատվել է հետվիրահատական շրջանում ցավի ուժգնությունը հանգստի վիճակում և շարժումների ժամանակ TLIP պաշարում ստացած և առանց այդ պաշարման հիվանդների միջև: Հանգստի վիճակում և շարժումներ կատարելիս վիրահատությունից 0, 2, 4, 6, 12, 24 ժամ անց ցավի ուժգնությունը հավաստիորեն ավելի քիչ է եղել TLIP պաշարում ստացած հիվանդների շրջանում [2,3,6,7,19,23]: Որոշ հետազոտողներ համեմատել են TLIP պաշարումը վիրահատական վերքի տեղային անեսթետիկով ներսփռման հետ [11,18]: Նրանք հայտնաբերել են, որ

հանգստի վիճակում վիրահատությունից 2, 6, 8, 12, 24 ժամ հետո ցավի ուժգնությունը նույնն է 2 խմբերում էլ [11,18], սակայն շարժումներ կատարելիս վիրահատությունից 8 ժամ անց ցավի ուժգնությունն ավելի քիչ է TLIP խմբում, մյուս ժամային խմբերում տարբերությունը TLIP պաշարում ստացածների և տեղային անեսթետիկով վերքի ներսփռում ստացածների միջև վիճակագրորեն հավաստի չէ [11]: Այսպիսով, TLIP պաշարում ստացած հիվանդները ողնաշարի գոտկային հատվածում տարած վիրահատություններից հետո և՛ հանգստի վիճակում, և՛ շարժումներ կատարելիս ավելի քիչ ցավ են զգում պաշարում չստացած հիվանդների համեմատ, ընդհուպ հետվիրահատական 24 ժամը: Հետվիրահատական ցավի մակարդակի տարբերությունը TLIP պաշարում ստացած հիվանդների և վիրաբուժական վերքի տեղային անեսթետիկով ներսփռում ստացած հիվանդների միջև պետք է հանգամանորեն ուսումնասիրվի:

Հետվիրահատական ցավազրկողների պահանջ

Ժամանակակից բժշկությունում հետվիրահատական ցավազրկման լավագույն միջոցը բազմաբաղադրիչ ցավազրկում կիրառելն է [21]: Չնայած վերջինիս ներդրմանը, հետվիրահատական ցավազրկման առանցքային դեղերից են շարունակում մնալ օփիոիդները, որոնք բավական արդյունավետ են, սակայն աչքի են ընկնում իրենց կողմնակի ազդեցություններով, որոնցից են՝ սեղացիան, շնչառական ընկճումը, հիպերալգեզիան, կախվածության առաջացումը, ստամոքսի դատարկման դանդաղումը, քորը, միզակապությունը և այլն [22]: Նշված կողմնակի ազդեցությունները սահմանափակում են օփիոիդների կիրառումը և ստիպում են հետազոտողներին և բժիշկներին փնտրել հետվիրահատական ցավազրկման նոր, ավելի անվտանգ և ազդեցիկ եղանակներ, որոնցից են միջփակեղային պաշարումները: Հրապարակված են մի քանի հետազոտություններ [2,3,6,9,18,23,27], որոնցում ուսումնասիրվել է TLIP ազդեցությունը ողնաշարի գոտկային հատվածում կատարված վիրահատություններից հետո ցավազրկողների կիրառման վրա: Համաձայն նշված հետազոտությունների՝ հետվիրահատական օփիոիդները հավաստիորեն ավելի քիչ են կիրառվում TLIP պաշարում ստացած խմբերում, քան TLIP պաշարում չստացած խմբերում: Որոշ հետազոտողներ համեմատել են նաև TLIP պաշարում և վիրահատական վերքի տեղային անեսթետիկով ներսփռում ստացած խմբերը [11,18]: այս դեպքում նույնպես TLIP պաշարում ստացած խմբում հետվիրահատական շրջանում օփիոիդներն ավելի քիչ են կիրառվել:

Ներվիրահատական օփիոիդների ծախսը

Օփիոիդները հավասարակշռված անզգայացման անբաժանելի մասն են դեռևս անցյալ դարի քսանական թվականներից [20]: Ժամանակակից անեսթեզիոլոգիայում նույնպես շարունակում են լայնորեն կիրառվել օփիոիդներ, որոնք, ինչպես նշվել է, չնայած բավարար արդյունավետությանը, ունեն բազմաթիվ կողմնակի ազդեցություններ [22]: Ենթադրվում է, որ ռեգիոնալ անզգայացման եղանակները, պաշարելով ցավային ուղիները, կարող են նվազեցնել ներվիրահատական օփիոիդների կիրառումը: Ուսումնասիրված գրականության մեջ առկա են մի քանի հետազոտություններ [6,12], որոնք գնահատում են ներվիրահատական օփիոիդների ծախսի փոփոխությունները TLIP պաշարման ժամանակ: Չնայած նշված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ողնաշարի գոտկային հատվածում իրականացվող վիրահատությունների ժամանակ TLIP պաշարման կիրառումը նվազեցնում է ներվիրահատական օփիոիդների ծախսը [6,12], այնուամենայնիվ անհրաժեշտ է հետազոտումնասիրություններ կատարել այդ ուղղությամբ:

Հետվիրահատական սրտխառնոց և փսխում

Հետվիրահատական սրտխառնոցի և փսխման կանխարգելումը ժամանակակից անեսթեզիոլոգիայի մարտահրավերներից մեկն է: Սրտխառնոցը և փսխումը կարող են հանգեցնել մի շարք բարդությունների, ինչպիսիք են՝ ստամոքսի պարունակության հայտնվելը շնչուղիներում (ասպիրացիա), ջրազրկումը, հետվիրահատական սեյակում լինելու տևողության երկարումը, տհաճությունը հիվանդների համար: Մի շարք հետազոտողներ ուսումնասիրել են TLIP պաշարման ազդեցությունը ողնաշարի վիրահատությունների ժամանակ հետվիրահատական սրտխառնոցի և փսխման վրա, համաձայն որոնց՝ ողնաշարի՝ ընդհանուր անզգայացմամբ անցկացվող վիրահատությունների ժամանակ TLIP պաշարման կիրառումը հավաստիորեն նվազեցնում է հետվիրահատական սրտխառնոցի և փսխման հաճախականությունը ինչպես առանց TLIP պաշարման իրականացված անզգայացման [2,6,7,9,11,23], այնպես էլ վերքի տեղային անեսթեզիկով ներսփռման հետ համեմատ [11]:

Համեմատությունը հարողնաշարային այլ պաշարումների հետ

Ողնաշարի վիրահատությունների ժամանակ, բացի TLIP պաշարումից, օգտագործվում են նաև հարողնաշարային միջփակեղային այլ պաշարումներ, օր.՝ մեջքն ուղղող մկանի հարթության պաշարումը (erector spinae

plane block - ESP block), ռետրոլամինար պաշարումը և այլն: Հատկապես մեծ հետաքրքրություն է առաջացնում ողնաշարի վրա կատարվող վիրահատությունների ժամանակ կիրառվող ամենատարածված պաշարումների՝ ESP-ի և TLIP-ի համեմատումը: ESP պաշարումը նույնպես գերծայնային հսկողությամբ իրականացվող հարողնաշարային պաշարում է, որի դեպքում տեղային անեսթեզիկը ներմուծվում է ողնաշարն ուղղող մկանի և լայնական ելունի միջև, ողնաշարն ուղղող մկանի հարթության մեջ՝ ողնուղեղային նյարդերի ինչպես առաջային, այնպես էլ հետին ճյուղերը պաշարելու նպատակով: ESP պաշարումն առաջին անգամ առաջարկվել է 2016 թ. Ֆորերոյի և համահեղինակների կողմից [13]: Որոշ հեղինակներ ցույց են տվել ողնաշարի վրա կատարվող վիրահատություններից հետո ESP պաշարման արդյունավետությունը հետվիրահատական ցավազրկման, ցավազրկողների կիրառումը պակասեցնելու և բարդությունները նվազեցնելու տեսանկյունից [25]: Սակայն մյուսները նշում են, որ TLIP պաշարումը կարող է ավելի արդյունավետ լինել, քանի որ ի տարբերություն ESP պաշարման՝ այս դեպքում թիրախ են ողնուղեղային նյարդերի միայն հետին ճյուղերը, իսկ ողնաշարի վիրահատությունների դեպքում կտրվածքը սովորաբար կատարվում է մեջքի վրա, միջին գծով, և ողնուղեղային նյարդերի հետին ճյուղերի պաշարումը բավարար է ներվիրահատական և հետվիրահատական ցավազրկում ապահովելու համար [27]: Չնայած ցուցաբերվող հետաքրքրությանը՝ ESP և TLIP պաշարումները ողնաշարի վիրահատությունների ժամանակ համեմատող գիտական հոդվածները բավական քիչ են և ունեն իրարամերժ արդյունքներ: Մասնավորապես Սիֆտսին և համահեղինակները համեմատում են TLIP և ESP պաշարումները ողնաշարի գոտկային հատվածում իրականացվող վիրահատությունների ժամանակ և եզրակացնում, որ դրանք ունեն նույն արդյունավետությունը հետվիրահատական ցավազրկման և ցավազրկողների կիրառման նվազեցման տեսանկյունից, և հնարավոր չէ որևէ մեթոդի առավելություն տալ [9], սակայն Վանզը և համահեղինակները համանման հետազոտության ժամանակ ստանում են այլ արդյունքներ. նրանք ցույց են տվել, որ ESP-ն ունի առավելություն TLIP-ի նկատմամբ [28]: Այսպիսով կարող ենք փաստել, որ մասնագիտական գրականության տվյալները բավարար չեն ողնաշարի գոտկային հատվածում իրականացվող վիրահատությունների ժամանակ կիրառվող հարողնաշարային պաշարումներից մեկին առավելություն տալու համար: Անհրաժեշտ են հետազոտություններ՝ ավելի մեծ թվով մասնակիցների ընդգրկումով:

Քննարկում

Այսպիսով, մասնագիտական գրականության վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ TLIP պաշարումը ողնաշարի գոտկային հատվածի վիրահատությունների ժամանակ TLIP պաշարում չստացած խմբերի համեմատ, նվազեցնում է ներվիրահատական և հետվիրահատական ցավազրկողների պահանջը, իջեցնում է հետվիրահատական ցավի մակարդակը՝ գնահատված ցավի գնահատման թվային սանդղակով, ընդհուպ հետվիրահատական 24 ժամը, պակասեցնում է հետվիրահատական սրտխառնոցի և փսխման հաճախականությունը, հետևաբար արդյունավետ մեթոդ է և կարելի է կիրառել առօրյա գործնական աշխատանքում: Մինևույն ժամանակ գրեթե բոլոր հետազոտողները նշում են, որ ստացված տվյալների ապացուցողականությունը ցածր է և անհրաժեշտ է ավելի շատ հիվանդների ընդգրկել և ավելի երկարատև հետազոտություններ կատարել ստացված տվյալները վիճակագրորեն հաստատելու համար:

Մեծ հետաքրքրություն է առաջացնում նաև TLIP պաշարման համեմատումը ռեզինալ անզգայացման այլ մեթոդների հետ, քանի որ այս դեպքում, ի տարբերություն պլացեբո խմբի, սովորաբար կիրառվում են տեղային անեսթետիկների լուծույթներ՝ համեմատելի ծավալով և խտությամբ, հետևաբար ստացված արդյունքները կարելի է վերագրել ռեզինալ անզգայացման մեթոդի ընտրությանը, այլ ոչ թե տեղային անեսթետիկների համակարգային ազդեցությանը: Նման համեմատությունը հնարավորություն է տալիս նաև ընտրելու տվյալ վիրահատական միջամտությանն առավել հարմար անզգայացման մեթոդ: Գրականության ուսումնասիրությանը ցույց է տալիս, որ առավել հաճախ համեմատում են TLIP պաշարումը վիրահատական վերքի տեղային անեսթետիկներով ներսփռման հետ, որտեղ TLIP պաշարումը որոշակի առավելություն ունի և ESP պաշարման հետ, սակայն այս դեպքում տվյալներն իրարամերժ են և հետագա ուսումնասիրությունների անհրաժեշտություն կա: Հարկ է նշել, որ որոշ հեղինակներ խորհուրդ են տալիս ոչ թե համեմատել TLIP և ESP պաշարումները ու փորձել պարզել, թե նրանցից որն է ավելի նախընտրելի, այլ առաջարկում են կիրառել վերոնշյալ պաշարումները միաժամանակ, նույն մակարդակում՝ առավելագույն ազդեցություն ստանալու համար [8]:

Ուշադրության արժանի են նաև TLIP պաշարման վերաբերյալ մի շարք հիմնախնդիրներ, որոնք կան ընդհանրապես ուսումնասիրված չեն, կան շատ քիչ են ուսումնասիրված: Մասնավորապես, հայտնի է, որ չբուժված, երկարատև հետվիրահատական սուր ցավը քրոնիկական ցավային համախտանիշի առա-

ջացման պատճառներից մեկն է [24], հետևաբար ենթադրվում է, որ ռեզինալ անզգայացման եղանակները, մասնավորապես TLIP պաշարումը, ավելի լավ կառավարելով հետվիրահատական սուր ցավը, կարող են նվազեցնել քրոնիկական ցավային համախտանիշի առաջացման հավանականությունը: Սակայն մասնագիտական գրականության ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ բավարար հետազոտություններ չկան այդ ուղղությամբ: Անհրաժեշտ են հետագա երկարատև հետազոտություններ՝ TLIP պաշարման հեռակա ազդեցությունները ուսումնասիրելու նպատակով: TLIP պաշարման ժամանակ ամենահաճախ կիրառվող տեղային անեսթետիկներն են բուպիվակաինի 0,25%-անոց և ռոպիվակաինի 0,375%-անոց 20-30 մլ լուծույթները: Նշված տեղային անեսթետիկները, դեղաչափերը և ծավալներն ընտրվել են փորձնական եղանակով՝ հիմք ընդունելով այլ միջփակեղային պաշարումների ժամանակ կիրառումը: Կարիք կա կատարելու ապացուցողական բժշկության կանոններով իրականացված հետազոտություններ՝ պարզելու TLIP պաշարման ժամանակ տեղային անեսթետիկների լավագույն դեղաչափերը և ծավալները:

Բացի վերոնշյալից, անհրաժեշտ են ուսումնասիրություններ՝ պարզելու՝ արդյոք TLIP պաշարումն ազդում է վիրահատության տևողության, հետվիրահատական շրջանում ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում բուժման և հիվանդանոցում լինելու տևողությունների վրա, նվազեցնում է արդյոք TLIP պաշարումը ներվիրահատական արյան կորուստը, հնարավոր է արդյոք երկարացնել և ուժեղացնել TLIP պաշարման ազդեցությունը հավելումների, մասնավորապես դեքսամետազոնի և դեքսմեդետոմիդինի միջոցով, որոնք հայտնի են ծայրամասային նյարդային պաշարումների ժամանակ տեղային անեսթետիկների հետ համատեղ կիրառելու դեպքում պաշարման տևողության երկարացմամբ [26]:

Եզրակացություն

Կրծքագոտկային միջփակեղային հարթության պաշարումը (TLIP) խոստումնային մեթոդ է ողնաշարի գոտկային հատվածի վիրահատությունների ժամանակ ներվիրահատական և հետվիրահատական ցավազրկման, ցավազրկողների կիրառումը պակասեցնելու և հետվիրահատական բարդությունների հաճախությանը նվազեցնելու համար, սակայն անհրաժեշտ է կատարել հետագա լրացուցիչ հետազոտություններ՝ պարզելու նրա արդյունավետությունը և կիրառման օպտիմալ եղանակները:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Ahiskalioglu A., Alici H.A., Selvitopi K., Yayik A.M. Ultrasonography-guided modified thoracolumbar interfascial plane block: a new approach. *Can. J. Anaesth.*, 2017;64(7): 775-776
2. Ahiskalioglu A., Yayik A.M., Doymus O. et al. Efficacy of ultrasound-guided modified thoracolumbar interfascial plane block for postoperative analgesia after spinal surgery: a randomized-controlled trial. *Can. J. Anaesth.*, 2018;65(5):603-604
3. Ammar M.A., Taeimah M. Evaluation of thoracolumbar interfascial plane block for postoperative analgesia after herniated lumbar disc surgery: A randomized clinical trial. *Saudi J. Anaesth.*, 2018;12(4):559-564
4. Andreae M.H., Andreae D.A. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.*, 2013 Nov;111(5):711-20
5. Bae S., Alboog A., Esquivel K.S., Abbasi A., Zhou J., Chui J. Efficacy of perioperative pharmacological and regional pain interventions in adult spine surgery: a network meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials. *Br. J. Anaesth.*, 2022 Jan;128(1):98-117
6. Chen K., Wang L., Ning M., Dou L., Li W., Li Y. Evaluation of ultrasound-guided lateral thoracolumbar interfascial plane block for postoperative analgesia in lumbar spine fusion surgery: a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Peer J.*, 2019;7:e7967
7. Cheng C.X., Wang J.S., Zhou M. Effect of ultrasound-guided thoracolumbar interfascial plane block on postoperative analgesia in single lumbar spine surgery. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2019; 35:854-857
8. Chitneni A., Hasoon J., Urits I., Viswanath O., Orhurhu V., Kaye A.P., Eskander J. Thoracolumbar interfascial plane block and erector spinae plane block for postoperative analgesia in patients undergoing spine surgery. *Anaesthesiol Intensive Ther.*, 2021;53(4):366-367
9. Ciftci B., Ekinci M., Celik E.C., Yayik A.M., Aydin M.E., Ahiskalioglu A. Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block versus Modified-Thoracolumbar Interfascial Plane Block for Lumbar Discectomy Surgery: A Randomized, Controlled Study. *World Neurosurgery*, 2020
10. Çiftçi B., Ekinci M. A prospective and randomized trial comparing modified and classical techniques of ultrasound-guided thoracolumbar interfascial plane block. *Agri.*, 2020 Nov;32(4):186-192
11. Ekinci M., Çiftçi B., Çelik E.C., Yayik A.M., Tahta A., Atalay Y.O. A comparison of the ultrasound-guided modified-thoracolumbar interfascial plane block and wound infiltration for postoperative pain management in lumbar spinal surgery patients. *Agri*, 2020;32(3): 140-146
12. Eltaher E., Nasr N., Abuelnaga M.E., Elgawish Y. Effect of Ultrasound-Guided Thoracolumbar Interfascial Plane Block on the Analgesic Requirements in Patients Undergoing Lumbar Spine Surgery Under General Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *J. Pain Res.*, 2021 Nov 3;14:3465-3474
13. Forero M., Adhikary S.D., Lopez H., Tsui C., Chin K.J. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2016; 41
14. Gerbershagen H.J., Aduckathil S., van Wijck A.J., Peelen L.M., Kalkman C.J., Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*, 2013 Apr;118(4):934-44
15. Grotle M., Småstuen M.C., Fjeld O., Grøvre L., Helgeland J., Storheim K., Solberg T.K., Zwart J.A. Lumbar spine surgery across 15 years: trends, complications and reoperations in a longitudinal observational study from Norway. *BMJ Open*, 2019 Aug 1;9(8)
16. Hand W.R., Taylor J.M., Harvey N.R., Epperson T.I., Gunselman R.J., Bolin E.D., Whiteley J. Thoracolumbar interfascial plane (TLIP) block: a pilot study in volunteers. *Can. J. Anaesth.*, 2015 Nov;62(11):1196-200
17. Hu Z., Han J., Jiao B., Jiang J., Sun Y., Lv Z., Wang J., Tian X., Wang H. Efficacy of Thoracolumbar Interfascial Plane Block for Postoperative Analgesia in Lumbar Spine Surgery: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Pain Physician.*, 2021 Nov;24(7):E1085-E1097
18. Incel., Atalay C., Ozmen O. et al. Comparison of ultrasound-guided thoracolumbar interfascial plane block versus wound infiltration for postoperative analgesia after single-level discectomy. *J. Clin. Anesth.*, 2019;56:113-114
19. Li J., Chen K., Ke X.J., Wan L. Efficacy of thoracolumbar interfascial plane block for postoperative analgesia in patients undergoing posterior lumbar fusion surgery. *Orthopaedics*, 2019; 10:534-538
20. Lundy J.S. Balanced anesthesia. *Minn. Med.*, 1926;9:399-404
21. Ntalouka M.P., Brotis A.G., Bareka M.V., Stertsou E.S., Fountas K.N., Arnaoutoglou E.M. Multimodal Analgesia in Spine Surgery: An Umbrella Review. *World Neurosurg.*, 2021 May;149:129-139
22. Oderda G.M., Gan T.J., Johnson B.H. et al. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected surgical patients. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.*, 2013;27(1):62-70
23. Ozmen O., Ince I., Aksoy M., Dostbil A., Atalay C., Kasali K. The Effect of the Modified Thoracolumbar Interfascial Nerve Plane Block on Postoperative Analgesia and Healing Quality in Patients Undergoing Lumbar Disk Surgery: A Prospective, Randomized Study. *Medeni Med. J.*, 2019;34(4):340-345
24. Reddi D., Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad. Med. J.*, 2014; 90(1062):222-227
25. Singh S., Choudhary N.K., Lalin D. et al. Bilateral ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative analgesia in lumbar spine surgery: a randomized control trial. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 2019
26. Song Z.G., Pang S.Y., Wang G.Y., Zhang Z. Comparison of postoperative analgesic effects in response to either dexamethasone or dexmedetomidine as local anesthetic adjuvants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Anesth.*, 2021 Apr;35(2):270-287
27. Tseng V., Xu J.L. Erector spinae plane block for postoperative analgesia in lumbar spine surgery: Is there a better option? *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 2019
28. Wang L., Wu Y., Dou L., Chen K., Liu Y., Li Y. Comparison of Two Ultrasound-guided Plane Blocks for Pain and Postoperative Opioid Requirement in Lumbar Spine Fusion Surgery: A Prospective, Randomized, and Controlled Clinical Trial. *Pain Ther.*, 2021
29. Ye Y., Bi Y., Ma J., Liu B. Thoracolumbar interfascial plane block for postoperative analgesia in spine surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2021;16(5)

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАДЫ ГРУДОПОЯСНИЧНОЙ МЕЖФАСЦИАЛЬНОЙ ПЛОСКОСТИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПОЯСНИЧНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Агасарян Н.С.

ЕГМУ им. М. Гераци, Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии последипломного образования

Ключевые слова: межфасциальная блокада, хирургия позвоночника, регионарная анестезия, послеоперационное обезболивание.

После операции на позвоночнике довольно сложно обеспечить адекватное обезболивание. Большинство пациентов страдают от сильной или очень сильной послеоперационной боли. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность различных методов регионарной анестезии в послеоперационном обезболивании. В последние годы для интра- и послеоперационной анальгезии при операциях на поясничном отделе позвоночника стала широко применяться блокада грудопоясничной межфасциальной плоскости (TLIP). Это – разновидность регионарной анестезии, во время которой местный анестетик под ультразвуковым контролем, вводится между многораздельной и длиннейшей мышцами с целью охвата задних ветвей спинномозговых нервов. TLIP-блокада была впервые предложена Hand et al. в 2015 году. Цель настоящего исследования – анализ научных публикаций о TLIP-блокаде в основных электронных базах данных (PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science) и сравнение операций на поясничном отделе позвоночника с блокадой TLIP и без нее по следующим критериям: интенсивность боли в послеоперационном периоде, послеоперационная потребность в анальгетиках, интраоперационное использование опиоидов, частота послеоперационной тошноты и рвоты, сравнение с другими методами регионарной анестезии.

Анализ литературы свидетельствует, что TLIP-блокада при

операциях на поясничном отделе позвоночника снижает потребность в интра- и послеоперационных анальгетиках, уровень послеоперационной боли, частоту послеоперационной тошноты, рвоты и таким образом является эффективным методом и может применяться в клинической практике. В то же время можно констатировать, что доказательность полученных данных низкая и для статистического подтверждения полученных данных необходимы дополнительные исследования с вовлечением большего числа пациентов и дольше продолжительностью наблюдений. В частности, необходимы исследования на предмет определения является ли TLIP-блокада достаточно эффективной по сравнению с другими блокадами, особенно ESP-блокадой, снижает ли TLIP-блокада частоту возникновения хронического болевого синдрома, влияет ли она на продолжительность операции, послеоперационного пребывания в отделении интенсивной терапии и на продолжительность пребывания в стационаре, снижает ли TLIP-блокада интраоперационную кровопотерю, дает ли возможность пролонгировать и усилить эффект TLIP-блокады с помощью адьювантов, в частности, дексаметазона и дексмететомидина.

Блокада грудопоясничной межфасциальной плоскости является перспективной методикой интра- и послеоперационной анальгезии, снижения использования анальгетиков и уменьшения послеоперационных осложнений в хирургии поясничного отдела позвоночника, однако необходимы дальнейшие исследования для определения ее эффективности и оптимальных методов применения.

SUMMARY

THORACOLUMBAR INTERFASCIAL PLANE (TLIP) BLOCK IN LUMBAR SPINE SURGERY. REVIEW OF LITERATURE

Aghasaryan N.S.

YSMU after M. Heratsi, Department of Anesthesiology and Intensive Care of Postdiploma Education

Keywords: TLIP block, spine surgery, regional anesthesia, postoperative analgesia.

Pain management after spine surgery is challenging and usually not sufficient. Most patients suffer from severe postoperative pain. Numerous studies have demonstrated the effectiveness of various regional anesthetic techniques in postoperative pain management. In recent years, thoracolumbar interfascial plane block (TLIP) has become widely used for perioperative analgesia during lumbar spine surgeries. It is a type of ultrasound-guided plane block, during which a local anesthetic is injected into the fascial plane between the multifidus and longissimus muscles, with the aim of blocking the dorsal rami of the thoracolumbar nerves. TLIP block was first proposed by Hand et al. in 2015. The aim of this study is to review the scientific publications regarding the use of TLIP block in lumbar spine surgery in the most popular electronic databases, such as PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science, and comparing lumbar spine surgeries with and without TLIP block according to the following criteria: postoperative pain intensity, postoperative analgesic requirement, intraoperative opioid use, incidence of postoperative nausea and vomiting, comparison with other regional anesthesia methods.

Analysis of the reviewed literature shows that TLIP block in

lumbar spine surgery reduces the requirement of perioperative analgesics, decreases the intensity of postoperative pain up to 24 hours postoperatively, reduces the frequency of postoperative nausea and vomiting, therefore, is an effective method and can be used in daily practice. At the same time, almost all researchers consider that obtained data quality is low and that more studies with a larger number of patients and a longer duration are needed to statistically confirm the obtained data. In particular, studies are needed to determine whether TLIP block is sufficiently effective compared to other regional anesthesia methods, especially erector spinae plane block (ESP), whether TLIP block reduces the incidence of chronic pain syndrome, whether it affects the duration of surgery, postoperative intensive care unit treatment and length of hospital stay, whether TLIP-block reduces intraoperative blood loss, whether it is possible to prolong and enhance the effect of TLIP block with adjuvants, in particular dexamethasone and dexmedetomidine.

Thoracolumbar interfascial plane block (TLIP) is a promising method for perioperative analgesia, reduction of analgesic use and postoperative complications in lumbar spine surgery, however, further studies are needed to determine its effectiveness and optimal application methods.

GENETIC RISK FACTORS OF AUTISM SPECTRUM DISORDER

Mkhitaryan M.

Yerevan State Medical University, Neuroscience Laboratory

Received: 27.02.2023, reviewed: 02.03.2023, accepted: 28.04.2023

Keywords: *autism spectrum disorder, epidemiology, risk factors, genetics.*

Autism Spectrum Disorder (ASD), according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), is a condition of nervous system development that can result in substantial problems in the social, behavioral, and communication domains.

Leo Kanner, an Austrian-American psychiatrist, initially identified autism in 1943 as an underlying inability to establish genuine emotional contact with others [32].

The diagnosis of ASD is based on three key domains: communication difficulties (verbal and nonverbal), social interaction problems, and restricted, stereotyped repetitive behavior and interests.

Despite intensive research, not all etiologic factors for ASD have been adequately investigated. Significant progress has been made in figuring out the genetic and neurological underpinnings of this disorder [46]. ASD is heritable, but environmental factors also have a significant impact [48].

The main genetic risk factors for autism spectrum disorder are summarized in this review.

While ASD symptoms typically begin to develop by age three, recent research suggests that they can also appear as early as from 6 to 18 months of age and may not fully manifest until school age or later [52]. Compared to severe cases, milder cases have a lower likelihood of being discovered and properly diagnosed while they are younger [60]. Around four times as many men as women have ASD, while the sex ratio declines as severity rises [56].

Intellectual disability, existing in about 30% of cases [10] and attention deficits (occurring in 30-40% of cases), along with issues with sensory sensitivity, gastrointestinal tract, anxiety, sleep disorders, depression, immunologi-

cal deficits, etc., are typical impairments associated with ASD [12]. Genetic disorders, such as tuberous sclerosis, fragile X syndrome, Timothy syndrome, and others may be present in up to 15% of cases [15].

Clinical diagnosis of ASD is based on expert judgment referring to serious impairments in the main behavioral domains. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' fifth version (DSM-5), released in 2013, modified the diagnostic criteria for ASD [16]. Asperger's syndrome, autistic disorder, and pervasive developmental disabilities were among the diagnostic categories that were eliminated to establish the single category known as ASD. The DSM-5 combined the criteria for social and communication deficits into one domain and included a severity scale. Moreover, in addition to ASD, social communication disorder (SCD) has been included as a new diagnosis [16].

One of the most serious neurodevelopmental disorders in the world, ASD, places a heavy financial strain on caregivers and families. In the US, it has been calculated that the annual overall costs related to ASD will be close to \$250 billion. The estimated lifetime expenditures for each person with ASD were reported to be between \$1.5 and \$2.5 million (in US dollars, 2012) [8]. However, these expenditures may be underestimated because of a historically low diagnosis rate of ASD. Thus, it is anticipated that by 2025, the total costs associated with ASD will exceed \$450 billion [39]. ASD is unreasonably thought to be a childhood condition, whereas it has lifelong impairments. Psychiatric comorbidities are also present along with main deficits [33]. ASD has been linked to a high risk of non-behavioral health effects like injury [42] and elevated mortality risk [50]. As a result, research on ASD in adults has grown over the past ten years, and results related to lifelong quality of life for those with ASD have now been reported [28].

The aim of this review is to identify and describe the most significant genetic risk factors of autism spectrum disorder.

EPIDEMIOLOGY

Around 1 in 59 children, according to the Centers for

* ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

M. Mkhitaryan

YSMU, Neuroscience Laboratory

Address: 2 Koryun Street, 0025, Yerevan, Armenia

E-mail: meri_mkhitaryan15@alumni.ay.am

Tel.: (+374) 91 42 62 75

Disease Control and Prevention (CDC), have an ASD diagnosis. In 2012, the CDC reported that about 1.5% of 8-year-old children in the United States had ASD. This was established via active surveillance and professional evaluation of medical and academic records [10]. The estimates for 2012 were comparable to those for 2010. The initial CDC monitoring prevalence was 0.66% in 2002 [4]. Nevertheless, a large telephone survey conducted between 2011 and 2014 that relied on parents reporting the ASD diagnosis in their children (3 to 17 years old) produced a slightly higher US national prevalence figure (2.2%) [59]. The findings show that milder ASD cases have accounted for a large portion of the growth in CDC estimates over the past ten years, while changes in the prevalence of ASD combined with intellectual disability have been less pronounced [4]. The use of administrative data to separate fluctuation in ASD prevalence owing to change in real risk from variation due to other factors is hampered by the ongoing difficulties of changes in diagnostic technique, coding, as well as community awareness [29, 40].

Estimates of US prevalence are influenced by demographic variables. In particular, Hispanic ethnicity, non-White race, and poor socioeconomic status (SES) have been linked to lower ASD prevalence and delayed diagnosis [34]. Different US regions' disparities in prevalence have decreased over time, and they are less noticeable when there is an intellectual disability present [18]. In contrast, ASD diagnosis in Scandinavian countries tend to be associated with risk variables for lower SES [47].

In 2010, the World Health Organization reported that 0.76% of children worldwide have ASD [5], even though this data came from nations with only 16% of the world's children [21]. Several international systematic analyses of prevalence studies have reported similar summary figures of around 0.7% [5, 20], however, a Chinese assessment revealed lower estimates [55]. Yet, summary estimates mask geographic, methodological, and temporal variability. In South Korea between 2005 and 2009, the highest estimate of the most current global incidence was 2.64% for children of the age group from 7 to 12 years old. A two-stage screening-confirmation strategy was implemented for this measurement [38]. According to registration statistics, the estimated prevalence of ASD in 2011 was greater than 1% in Finland and Sweden and 1.5% in Denmark. These measurements reveal a consistent rise in the prevalence of age-specific ASD from 1990 to 2007 [3], which is similar to reports in the United States [10]. In Sweden, the increase was

explained by better documentation and the detection of milder ASD [30]. All of these attempts to estimate the frequency of ASD abroad [27, 43] nevertheless confront the same difficulties as those made in the United States. Ultimately, substantial prevalence data from developing countries are still very limited. Although there has been an increase in interest over the past 10 years, there has not been sufficient research on how cultural differences affect the understanding of and diagnosis of ASD globally [20, 53]. It is also important to note that almost all descriptive epidemiological research on ASD has focused on children. In England, only one proper study examining the prevalence of ASD in adults was carried out in 2007 [7]. To arrive at an estimate of 1%, this study used a community-based adult sample using a two-stage active screening-confirmation strategy.

GENETIC RISK FACTORS

The evidence from twin and family studies is largely in favor of a genetic etiology for ASD. Currently, estimations on genetics in Europe and the United States range from 50% to 95% [26, 49]. Moreover, siblings of autistic children are more likely to repeat behaviors by 3% to 18% [11, 45]. In recent decade, genetic studies have been quite successful at identifying rare genetic variation, including inherited and de novo mutations, copy number variations (CNVs) linked to autistic features [25]. The cumulative effect of multiple common genetic variations is a significant indicator for ASD risk [6, 14]. Many reliable candidate genes have been identified, such as members of the neurexins family (e.g., CNTNAP2), contactin members (e.g., CNTN4), postsynaptic scaffolding members (e.g., SHANK3), and members of the chromatin remodeling family (e.g., CHD2) (see Table 1). There is more and more evidence to support the idea that genetic risk variations seen in people with ASD combine on shared hereditary pathways. It is also believed that common variations causing ASD's polygenic origin are shared by other neurodevelopmental and psychiatric disorders. Large-scale genome-wide ASD and cross-disorder association studies with enough statistical power are necessary to estimate small effects from common genetic variants.

Gene-by-Environment Interaction

The high phenotypic and genetic variation indicates a complex etiology for ASD, despite the strong hereditary component. There are conflicting findings about the significance of environmental factors in the development of ASD. Some samples exhibit a dominant additive genetic

Table 1

Summary of main genetic risk factors associated with ASD

Inherited and de-novo mutations
Copy number variations
Multiple genetic variations
Neurexin family genes (e.g., CNTNAP2)
Contactin genes (e.g., CNTN4)
Postsynaptic scaffolding genes (e.g., SHANK3)
Chromatin remodeling genes (e.g., CHD2)

effect, whereas others demonstrate about equal contributions from heritable and non-heritable components [53].

It was first suggested that perinatal complications could be a result of interactions of genetic and environmental factors. In fact, the epidemiological study including a comparison group of siblings presented healthy siblings had less prenatal and perinatal complications than their autistic siblings, but more than controls [24]. According to this, people with ASD may react differently to the same environmental factors and may be less resilient to the prenatal adverse experience compared to their siblings. Moreover, research using animal models has demonstrated that genetic abnormalities in synaptic function may alter susceptibility to environmental influences [22]. Also, animal models have shown that the premature brain's the most serious pathology is the disruption of synaptic development [13]. It was therefore proposed that environmental variables and gene abnormalities in synaptic function would interact to increase the risk of ASD. Another hypothesis suggested is the interaction between melatonin pathway genetic variations and oxidative stress [54, 58]. Additionally, it was hypothesized that genetic variations result in deficit in enzymes [44]. Furthermore, a number of prenatal and neonatal risk factors may be linked to a higher risk of hypoxia [23, 57]. It was hypothesized that a deficit of melatonin could be considered in the consequences of perinatal distress [9].

Apart from these conclusions, some animal models bring evidence supporting the contribution of gene-by-environment (GxE) to ASD risk [19]. Ehninger et al. concluded that mice which were haploinsufficient for the TSC2 gene showed a lack of normal social behavior only when experienced maternal immune activation exposure. According to the authors, the immune activation may be more prominent in mutants due to the role of TSC/mTOR signaling in the adaptive immune response regulation. Another animal model [1] described prenatal maternal immune activation and expression of a mutant DISC1

protein interaction which resulted in changed sociability.

Despite these interesting results, family and population-based association studies in ASD have not been done for GxE interaction yet. The major problem related to this kind of study is that the power to detect GxE interactions is even lower than the one to detect genetic or environmental effects. In addition, GxE research in other psychiatric disorders has recently shown the absence of many positive results [17]. However, these studies are essential and might support to disclosure of the inconsistency in results found in classical association studies and provide useful hints for prevention. There have been launched two large prospective epidemiological studies investigating environmental factors and GxE interaction. The first study is "The National Children's study" following 100000 children in the US from conception to age 21 [37]. Biological samples are taken both from a mother and the child. The second one is "The Autism Birth Cohort" which will follow 100000 children from conception to age 7 [51]. Biological samples are collected from children and both parents.

Another challenge in family and population-based association studies is that study of the interaction of rare variants associated with ASD and environmental factors in populations carrying identical mutations would be helpful but will be difficult to implement due to the small number of carriers.

To meet these challenges and to develop research in this area, several investigations have been started to collect convenient data sets. In addition, work to develop novel tools to enable meta-GxE analyses across studies and application of recently established well-powered GxE methods is in the process.

Epigenetics

Epigenetics describes a broad range of molecular information that locates on top of the DNA sequence and regulates a wide set of cellular processes, involving gene expression, imprinting. Lately, there has been an increased interest in investigating epigenetics in ASD due to their potential mechanistic involvement in etiology, or to serve as biomarkers of previous exposure or disease [34]. Studies have reported that DNA in particular to explain the effects of environmental exposure or GxE associations with ASD methylation, a type of epigenetic change, can be controlled by genetic variation [40] and can change due to environmental factors [2, 31, 36] (See Table 1).

What's more, Rett syndrome, Angelman syndrome,

and fragile X syndrome are all caused by epigenetic de-regulation [1, 17, 19], and each has phenotypic overlap with ASD. Epigenetic changes have been described in the brains of individuals with ASD, including hypo- and hyper-methylation and spreading of histone 3 lysine 4 trimethylation marks, as well as in DNA derived from a range of other tissues. These findings show the future potential for epigenetics to serve as a biomarker of disease. What is more, rare genetic variants for ASD affect chromatin remodeling, another aspect of epigenetic regulation. Chromatin structure has not been investigated in ASD yet as well.

Genomics

There has been considerable focus recently on leveraging genomics to define common biological processes implicated across genetic discoveries in ASD. Investigation of rare variants linked to ASD has reported three common biological pathways—chromatin remodeling, synaptic cell adhesion and scaffolding, and neuronal signaling and development [25, 37]. The results of transcriptomics studies, considering ASD-associated co-ex-

pression patterns in postmortem brain, have identified networks of brain development genes [51] implicated in ASD and specified mid-fetal development as a critical period for initiation of ASD neuropathology [35]. What is more, these studies have revealed networks of genes related to immune response [41, 51] and activation of M2 microglia to be differentially co-activated in ASD brains, however questions remain trying to find whether this has etiologic implications or is a downstream consequence of other events.

Conclusion

Contrary to the common claim that we know very little about the risk of autism, significant progress has been achieved in this area over the past ten years. Particularly, recent developments in genetics have enabled a novel view of the pathology's molecular and cellular underpinnings. Other issues are also brought up, such as the function of common variations and the connection between genotype and phenotype. More focused research is required to determine whether environmental influences have an additive or multiplicative effect.

REFERENCES

1. Abazyan B., Nomura J., Kannan G., Ishizuka K., Tamashiro K.L., Nucifora F., Pogorelov V., Ladenheim B., Yang C., Krasnova I.N., Cadet J.L., Pardo C., Mori S., Kamiya A., Vogel M.W., Sawa A., Ross C.A., Pletnikov M.V. Prenatal interaction of mutant DISC1 and immune activation produces adult psychopathology. *Biological psychiatry*, 2010, 68:1172–1172. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.09.022
2. Argos M. Arsenic Exposure and Epigenetic Alterations: Recent Findings Based on the Illumina 450K DNA Methylation Array. *Current environmental health reports*, 2015, 2:137–144. doi: 10.1007/s40572-015-0052-1
3. Atladottir H.O., Gyllenberg D., Langridge A., Sandin S., Hansen S.N., Leonard H., Gissler M., Reichenberg A., Schendel D.E., Bourke J., Hultman C.M., Grice D.E., Buxbaum J.D., Parner E.T. The increasing prevalence of reported diagnoses of childhood psychiatric disorders: a descriptive multinational comparison. *European child & adolescent psychiatry*, 2015, 24:173–83. doi: 10.1007/s00787-014-0553-8
4. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2002 Principal Investigators, Centers for Disease Control and Prevention (2007) Prevalence of autism spectrum disorders—autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2002. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries* (Washington, DC: 2002) 56:12–28
5. Baxter A.J., Brugha T.S., Erskine H.E., Scheurer R.W., Vos T., Scott J.G. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychological Medicine*, 2015. doi: 10.1017/S003329171400172X
6. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature reviews Neuroscience*, 2015, 16:551–63. doi: 10.1038/nrn3992
7. Brugha T.S., McManus S., Bankart J., Scott F., Purdon S., Smith J., Bebbington P., Jenkins R., Meltzer H. Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Archives of general psychiatry*, 2011, 68:459–65. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.38
8. Buescher A.V.S., Cidav Z., Knapp M., Mandell D.S. Costs of Autism Spectrum Disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatrics*, 2014. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.210
9. Chaste P., Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2012. 14:281–281. doi: 10.31887/DCNS.2012.14.3/PCHASTE
10. Christensen D.L., Baio J., Braun K.V.N., Bilder D., Charles J., Constantino J.N., Daniels J., Durkin M.S., Fitzgerald R.T., Kurzius-Spencer M., Lee L.-C., Pettygrove S., Robinson C., Schulz E., Wells C., Wingate M.S., Zahorodny W., Yeargin-Allsopp M. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *MMWR Surveill Summ.*, 2012. doi: 10.15585/mmwr.ss6503a1
11. Colvert E., Tick B., McEwen F., Stewart C., Curran S.R., Woodhouse E., Gillan N., Hallett V., Lietz S., Garnett T., Ronald A., Plomin R., Rijdsdijk F., Happé F., Bolton P. Heritability of Autism Spectrum Disorder in a UK Population-Based Twin Sample. *JAMA psychiatry*, 2015. 72:415–23. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3028
12. Croen L.A., Zerbo O., Qian Y., Massolo M.L., Rich S., Sidney S., Kripke C. The health status of adults on the autism spectrum. *Autism: the international journal of research and practice*, 2015, 19:814–23. doi: 10.1177/1362361315577517
13. Currstin S.M., Cao A., Stewart W.B., Zhang H., Madri J.A., Morrow J.S., Ment L.R. Disrupted synaptic development in the hypoxic newborn brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99:15729–15734. doi: 10.1073/PNAS.232568799
14. De La Torre-Ubieta L., Won H., Stein J.L., Geschwind D.H. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nature Medicine*, 2016. doi: 10.1038/nm.4071
15. Devlin B., Scherer S.W. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Current opinion in genetics & development*, 2012, 22:229–37. doi: 10.1016/j.gde.2012.03.002
16. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)
17. Duncan L.E., Keller M.C. A Critical Review of the First 10 Years of Candidate Gene-by-Environment Interaction Research in Psychiatry. *The American journal of psychiatry*, 2011, 168:1041–1041. doi: 10.1176/APPI.AJP.2011.11020191
18. Durkin Maureen S., Maenner Matthew J., Meaney F. John, Levy Susan E., Di Giuseppe Carolyn, Nicholas Joyce S., Kirby Russell S., Pinto-Martin Jennifer A.,

- Schieve Laura A. Socioeconomic inequality in the prevalence of autism spectrum disorder: evidence from a U.S. cross-sectional study. 2010. PLoS one. doi: 10.1371/journal.pone.0011551
19. Ehninger D., Sano Y., De Vries P.J., Dies K., Franz D., Geschwind D.H., Kaur M., Lee Y.S., Li W., Lowe J.K., Nakagawa J.A., Sahin M., Smith K., Whittemore V., Silva A.J. Gestational immune activation and Tsc2 haploinsufficiency cooperate to disrupt fetal survival and may perturb social behavior in adult mice. *Molecular psychiatry*, 2012, 17:62–70. doi: 10.1038/MP.2010.115
 20. Elsabbagh M., Divan G., Koh Y.-J., Kim Y.S., Kauchali S., Marcín C., Montiel-Nava C., Patel V., Paula C.S., Wang C., Yasamy M.T., Fombonne E. Global prevalence of autism and other pervasive. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 2012. doi: 10.1002/aur.239
 21. Erskine H.E., Baxter A.J., Patton G., Moffitt T.E., Patel V., Whiteford H.A., Scott J.G. The global coverage of prevalence data for mental disorders in children and adolescents. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 2017. doi: 10.1017/S2045796015001158
 22. Fischer M., Reuter J., Gerich F.J., Hildebrandt B., Hägele S., Katschinski D., Müller M. Enhanced hypoxia susceptibility in hippocampal slices from a mouse model of rett syndrome. *Journal of neurophysiology*, 2009, 101:1016–1032. doi: 10.1152/JN.91124.2008
 23. Gardener H., Spiegelman D., Buka S.L. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 2009, 195:7–14. doi: 10.1192/BJBP.108.051672
 24. Glasson E.J., Bower C., Petterson B., De Klerk N., Chaney G., Hallmayer J.F. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Archives of general psychiatry*. 2004, 61:618–627. doi: 10.1001/ARCHPSYC.61.6.618
 25. Grønberg T.K., Schendel D.E., Parner E.T. Recurrence of autism spectrum disorders in full- and half-siblings and trends over time: a population-based cohort study. *JAMA pediatrics*, 2013, 167:947–53. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.2259
 26. Hallmayer J., Cleveland S., Torres A., Phillips J., Cohen B., Torigoe T., Miller J., Fedele A., Collins J., Smith K., Lotspeich L., Croen L.A., Ozonoff S., Lajonchere C., Grether J.K., Risch N. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of General Psychiatry*, 2011. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.76
 27. Hansen S.N., Schendel D.E., Parner E.T. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA pediatrics*, 2015, 169:56–62. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1893
 28. van Heijst B.F.C., Geurts H.M. Quality of life in autism across the lifespan: a meta-analysis. *Autism: the international journal of research and practice*, 2015, 19:158–67. doi: 10.1177/1362361313517053
 29. Hertz-Picciotto I., Delwiche L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology*, Cambridge, Mass, 2009, 20:84–90. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181902d15
 30. Idring S., Lundberg M., Sturm H., Dalman C., Gumpert C., Rai D., Lee B.K., Magnusson C. Changes in Prevalence of Autism Spectrum Disorders in 2001–2011: Findings from the Stockholm Youth Cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2015. doi: 10.1007/s10803-014-2336-y
 31. Joubert B.R., Felix J.F., Yousefi P., Bakulski K.M., Just A.C., Breton C., Reese S.E., Markunas C.A., Richmond R.C., Xu C.-J., Küpers L.K., Oh S.S., Hoyo C., Gruzdeva O., Söderhäll C., Salas L.A., Baiz N., Zhang H., Lepeule J., Ruiz C., Ligthart S., Wang T., Taylor J.A., Duijts L., Sharp G.C., Jankipersadsing S.A., Nilsen R.M., Vaez A., Fallin M.D., Hu D., Litonjua A.A., Fuemmeler B.F., Huen K., Kere J., Kull I., Munthe-Kaas M.C., Gehring U., Bustamante M., Saurel-Coubizolles M.J., Quraishi B.M., Ren J., Tost J., Gonzalez J.R., Peters M.J., Häberg S.E., Xu Z., van Meurs J.B., Gaunt T.R., Kerkhof M., Corpeleijn E., Feinberg A.P., Eng C., Baccarelli A.A., Benjamin Neelon S.E., Bradman A., Merid S.K., Bergström A., Herceg Z., Hernandez-Vargas H., Brunekreef B., Pinart M., Heude B., Ewart S., Yao J., Lemonnier N., Franco O.H., Wu M.C., Hofman A., McArdle W., Van der Vlies P., Falahi F., Gillman M.W., Barcellos L.F., Kumar A., Wickman M., Guerra S., Charles M.-A., Holloway J., Auf- fray C., Tiemeier H.W., Smith G.D., Postma D., Hivert M.-F., Eskenazi B., Vrijheid M., Arshad H., Antó J.M., Dehghan A., Karmaus W., Annesi-Maesano I., Sunyer J., Ghantous A., Pershagen G., Holland N., Murphy S.K., De Meo D.L., Burchard E.G., Ladd-Acosta C., Snieder H., Nystad W., Koppelman G.H., Relton C.L., Jaddoe V.W.V., Wilcox A., Melén E., London S.J. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. *American journal of human genetics*, 2016, 98:680–96. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.019
 32. Kanner L. Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 1971. doi: 10.1007/BF01537953
 33. King B.H. Psychiatric comorbidities in neurodevelopmental disorders. *Current opinion in neurology*, 2016, 29:113–7. doi: 10.1097/WCO.0000000000000299
 34. King M.D., Bearman P.S. Socioeconomic status and the increased prevalence of autism in California. *American Sociological Review*, 2011. doi: 10.1177/0003122411399389
 35. Ladd-Acosta C., Fallin M.D. The role of epigenetics in genetic and environmental epidemiology. *Epigenomics*, 2016, 8:271–83. doi: 10.2217/epi.15.102
 36. Ladd-Acosta C., Shu C., Lee B.K., Gidaya N., Singer A., Schieve L.A., Schendel D.E., Jones N., Daniels J.L., Windham G.C., Newschaffer C.J., Croen L.A., Feinberg A.P., Daniele Fallin M. Presence of an epigenetic signature of prenatal cigarette smoke exposure in childhood. *Environmental research*, 2016, 144:139–148. doi: 10.1016/j.envres.2015.11.014
 37. Landrigan P.J., Trasande L., Thorpe L.E., Gwynn C., Lioy P.J., D'Alton M.E., Lipkind H.S., Swanson J., Wadhwa P.D., Clark E.B., Rauh V.A., Perera F.P., Susser E. The National Children's Study: a 21-year prospective study of 100,000 American children. *Pediatrics*, 2006, 118:2173–2186. doi: 10.1542/PEDS.2006-0360
 38. Lee H., Lim E.-C., Laska E., Song D.-H., Koh Y.-J., Kim Y.-K., Grinker R.R., Fombonne E., Cheon K.-A., Leventhal B.L., Kim Y.S., Kim S.-J. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in a Total Population Sample. *American Journal of Psychiatry*, 2011. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10101532
 39. Leigh J.P., Du J. Brief Report: Forecasting the Economic Burden of Autism in 2015 and 2025 in the United States. *Journal of autism and developmental disorders*, 2015, 45:4135–9. doi: 10.1007/s10803-015-2521-7
 40. Liu K.-Y., King M., Bearman P.S. Social influence and the autism epidemic. *AJS; American journal of sociology*, 2010, 115:1387–434
 41. Liu Y., Li X., Aryee M.J., Ekström T.J., Padyukov L., Klareskog L., Vandiver A., Moore A.Z., Tanaka T., Ferrucci L., Fallin M.D., Feinberg A.P. GeMes, clusters of DNA methylation under genetic control, can inform genetic and epigenetic analysis of disease. *American journal of human genetics*, 2014, 94:485–95. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.02.011
 42. Lyall K., Croen L., Daniels J., Fallin M.D., Ladd-Acosta C., Lee B.K., Park B.Y., Snyder N.W., Schendel D., Volk H., Windham G.C., Newschaffer C., Drexler A.J. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders, 2016. doi: 10.1146/annurev-publhealth
 43. McDonald M.E., Paul J.F. Timing of increased autistic disorder cumulative incidence. *Environmental science & technology*, 2010, 44:2112–8. doi: 10.1021/es902057k
 44. Melke J., Goubran Botros H., Chaste P., Betancur C., Nygren G., Anckarsäter H., Rastam M., Ståhlberg O., Gillberg I.C., Delorme R., Chabane N., Mouren-Simeoni M.C., Fauchereau F., Durand C.M., Chevalier F., Drouot X., Collet C., Launay J.M., Leboyer M., Gillberg C., Bourgeron T., Gillberg C., Råstam M., Gillberg C., Nygren G., Anckarsäter H., Ståhlberg O., Håkansson C., Leboyer M., Betancur C., Chaste P., Delorme R., Chabane N., Mouren-Simeoni M.C., Brice A., Sponheim E., Skjeldal O.H., Coleman M., Pearl P.L., Cohen I.L., Tsiouris J., Zappella M., Aschauer H., Van Maldergem L. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular psychiatry*, 2008, 13:90–98. doi: 10.1038/SJ.MP.4002016
 45. Ozonoff S., Young G.S., Carter A., Messinger D., Yirmiya N., Zwaigenbaum L., Bryson S., Carver L.J., Constantino J.N., Dobkins K., Hutman T., Iverson J.M., Landau R., Rogers S.J., Sigman M., Stone W.L. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*, 2011. doi: 10.1542/peds.2010-2825
 46. Qiu S., Qiu Y., Li Y., Cong X. Genetics of autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Transl. Psychiatry*, 2022, 12:1–15. doi: 10.1038/s41398-022-02009-6
 47. Rai D., Lewis S.G., Lundberg M., Araya R., Svensson A., Dalman C., Carpenter P., Magnusson C. Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a Swedish population-based study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2012, 51:467–476.e6. doi: 10.1016/j.jaac.2012.02.012
 48. Risch N., Hoffmann T.J., Anderson M., Croen L.A., Grether J.K., Windham G.C. Familial recurrence of autism spectrum disorder: evaluating genetic and environ-

- mental contributions. The American journal of psychiatry, 2014, 171:1206–13. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13101359
49. Sandin S., Lichtenstein P., Kuja-Halkola R., Larsson H., Hultman C.M., Reichenberg A. The familial risk of autism. JAMA - Journal of the American Medical Association, 2014. doi: 10.1001/jama.2014.4144
50. Schendel D.E., Overgaard M., Christensen J., Hjort L., Jørgensen M., Vestergaard M., Parner E.T. Association of Psychiatric and Neurologic Comorbidity With Mortality Among Persons With Autism Spectrum Disorder in a Danish Population. JAMA pediatrics, 2016, 170:243–50. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3935
51. Stoltenberg C., Schjølberg S., Bresnahan M., Hornig M., Hirtz D., Dahl C., Lie K.K., Reichborn-Kjennerud T., Schreuder P., Alsaker E., Øyen A.S., Magnus P., Surén P., Susser E., Lipkin W.I. The Autism Birth Cohort: a paradigm for gene-environment-timing research. Molecular psychiatry, 2010, 15:676–680. doi: 10.1038/MP.2009.143
52. Szatmari P., Chawarska K., Dawson G., Georgiades S., Landa R., Lord C., Messinger D.S., Thurm A., Halladay A. Prospective Longitudinal Studies of Infant Siblings of Children With Autism: Lessons Learned and Future Directions. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2016, 55:179–87. doi: 10.1016/j.jaac.2015.12.014
53. Tick B., Bolton P., Happé F., Rutter M., Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, 2016, 57:585–95. doi: 10.1111/jcpp.12499
54. Tordjman S., Anderson G.M., Pichard N., Charbuy H., Touitou Y. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. Biological psychiatry, 2005, 57:134–138. doi: 10.1016/j.BIO-PSYCH.2004.11.003
55. Wang F., Lu L., Wang S.B., Zhang L., Ng C.H., Ungvari G.S., Cao X.L., Lu J.P., Hou C.L., Jia F.J., Xiang Y.T. The prevalence of autism spectrum disorders in China: A comprehensive meta-analysis. International Journal of Biological Sciences, 2018. doi: 10.7150/ijbs.24063
56. Werling D.M., Geschwind D.H. Sex differences in autism spectrum disorders. Current Opinion in Neurology, 2013. doi: 10.1097/WCO.0b013e32835ee548
57. Yenkovyan K., Grigoryan A., Fereshetyan K., Yepremyan D. Advances in understanding the pathophysiology of autism spectrum disorders. Behavioural brain research, 2017, 331:92–101. doi: 10.1016/j.BBR.2017.04.038
58. Yenkovyan K., Harutyunyan H., Harutyunyan A. A certain role of SOD/CAT imbalance in pathogenesis of autism spectrum disorders. Free radical biology & medicine, 2018, 123:85–95. doi: 10.1016/j.FREERADBIOMED.2018.05.070
59. Zablotsky B., Black L.I., Maenner M.J., Schieve L.A., Blumberg S.J. Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey. National health statistics reports, 2015
60. Zwaigenbaum L., Bryson S.E., Brian J., Smith I.M., Roberts W., Szatmari P., Roncadin C., Garon N., Vaillancourt T. Stability of diagnostic assessment for autism spectrum disorder between 18 and 36 months in a high-risk cohort. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research, 2016, 9:790–800. doi: 10.1002/aur.1585

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԱՌԻՏԻԶՄԻ ՄՊԵԿՏՐԻ ԽԱՆԳԱՐՄԱՆ ԺԱՌԱՆԳԱԿԱՆ ՌԻՍԿԻ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԸ

Մխիթարյան Մ.

ԵՊԲՀ, Նեյրոգիտության լաբորատորիա

Բանալի բառեր՝ աուտիզմի սպեկտրի խանգարում, համաճարակաբանություն, ռիսկի գործոններ, գենետիկա:

Հոդվածի նպատակն է նկարագրել աուտիզմի սպեկտրի խանգարման (ԱՍԽ) հիմնական ժառանգական ռիսկի գործոնները: Ըստ տարբեր գենետիկական ուսումնասիրությունների տվյալների՝ պարզվել են մի քանի հազվադեպ *de novo* մուտացիաներ, ինչպես նաև էպիգենետիկա, պոլիգենային ռիսկ և գեների միջև փոխազդեցությունը: Վերջին տասը տարիների ընթացքում հարյուրավոր գեներ են հայտնաբերվել, որոնք դեր ունեն ծանր վարքագծային, սոցիալական և հաղորդակցական այն խնդիրներում, որոնք հաճախ

խաղեպ են ԱՍԽ ունեցող մարդկանց շրջանում: Աուտիզմի սպեկտր առաջացնող առանձին պելևերի հայտնաբերումը կարևոր դեր է ունեցել ԱՍԽ-ն ըմբռնելու համար: Այնուամենայնիվ, դեռ շատ անպատասխան հարցեր կան: Ակնհայտ է դառնում, որ շրջակա միջավայրի գործոնները, և թե ինչպես են դրանք փոխազդում ժառանգական գործոնների հետ, պետք է հաշվի առնել ԱՍԽ պատճառագիտության մեջ:

Այսպիսով ավելի նպատակաուղղված հետազոտություններ են անհրաժեշտ ԱՍԽ-ի ժառանգական ռիսկի հատուկ գործոնները հստակեցնելու համար:

РЕЗЮМЕ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Мхитарян М.

ЕГМУ, Нейро-научная лаборатория

Ключевые слова: расстройство аутистического спектра, эпидемиология, факторы риска, генетика.

Цель этого обзора — описать основные генетические факторы риска расстройств аутистического спектра (РАС). Данные различных генетических исследований выявили несколько редких мутаций *de novo*, а также эпигенетику, полигенный риск и взаимодействие генов с окружающей средой. За последние десять лет было обнаружено, что сотни генов играют роль в серьезных поведенческих, социальных и коммуникативных проблемах, с которыми часто сталкиваются

люди с РАС. Открытие определенных аллелей, вызывающих спектр аутизма, внесло решающий вклад в понимание РАС. Однако, есть еще много вопросов без ответов. Становится очевидным, что факторы окружающей среды и то, как они взаимодействуют с наследственными факторами, следует учитывать при определении этиологии РАС. Тем не менее, необходимы более целенаправленные исследования, чтобы точно определить специфические наследственные факторы риска РАС.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ *HELICOBACTER PYLORI*. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Авагян М.Н, Еганян Г.А

ЕГМУ им. М. Гераци, Курс Альтернативной медицины, Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Получена 05.12.2022, рецензирована 16.01.2023, принята 28.04.2023

Ключевые слова: методы лабораторной диагностики, уреазный тест, хеликобактер пилори.

«Ничего не происходит без причины. Если что-то произошло, то можно быть уверенным, что для этого была причина» (Гиппократ).

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является причиной многих гастродуоденальных заболеваний, включая хронический активный гастрит, язвенную болезнь, атрофический гастрит, лимфому и рак желудка [5, 6, 11, 25, 31, 34]. Примерно в 80% случаев язвенной болезни обнаруживается инфекция *H. pylori*, а предполагаемый риск развития язвенной болезни у пациентов, инфицированных *H. pylori*, составляет около 15% [23]. Рак желудка является третьей по значимости причиной смерти от рака во всем мире, а инфекция *H. pylori* является причиной 74,7% всех случаев некардиального рака желудка [13, 26].

Инфекция *H. pylori* поражает более половины взрослого населения во всем мире, но распространенность инфекции *H. pylori* широко варьирует в зависимости от географического региона, возраста, расы и социально-экономического статуса. С возрастом, обычно, повышается и распространенность *H. pylori*. Точный путь заражения *H. pylori* до сих пор неизвестен. Бактерии *H. pylori* могут передаваться от человека к человеку при прямом контакте со слюной, рвотными массами или фекалиями. *H. pylori* может передаваться через зараженную пищу или воду [25, 31, 47].

Вместе с тем, при анализе временных тенденций в последние десятилетия в большинстве стран наблюдается снижение распространенности инфекции *H. pylori*, что связано с широким применением различных методов ее диагностики и схем ее антибактериальной терапии, иначе говоря, эрадикацией *H. pylori* [36].

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Г.А. Еганян

ЕГМУ, Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корьюна 2

Эл. почта: gayeganyan@mail.ru

Тел.: (+374) 91 36 40 25

В связи с вышесказанным, очень важна своевременная диагностика и лечение данной инфекции. Последние международные консенсусы рекомендуют проведение эрадикационной (дословно с англ. - искоренение) терапии у всех инфицированных при отсутствии противопоказаний [7, 41], поэтому крайне актуальной является информация о достоинствах и недостатках различных методов диагностики *H. pylori* [2, 9].

Чтобы определить, есть ли у вас инфекция *H. pylori* используются несколько лабораторных тестов и процедур. Тестирование важно не только для обнаружения *H. pylori*, но и для определения эффективности лечения.

Цель работы. В настоящее время доступно несколько тестов для диагностики инфекции *H. pylori*. В данном обзоре литературы мы сосредоточимся на полезности и ограничениях современных диагностических методов, а также на последних разработках этих тестов, которые способствуют повышению точности диагностики, поскольку точная диагностика инфекции *H. pylori* является важной частью эффективного лечения указанных выше заболеваний.

Методы диагностики *H. pylori* условно можно разделить на прямые, которые определяют возбудитель, его генетический материал (антиген) и непрямые (косвенные), которые выявляют продукты метаболизма микроорганизма или антитела к бактерии в крови. Кроме того, методы выявления *H. pylori* делятся на инвазивные и неинвазивные. Для обнаружения *H. pylori* доступно несколько инвазивных и неинвазивных диагностических тестов, и каждый тест имеет свою полезность и ограничения в различных клинических ситуациях. Инвазивные тесты проводятся с помощью образцов эндоскопической биопсии при проведении фиброгастроскопии (ФГДС). Эти тесты включают гистологию, посев или микробиологическое культивирование, экспресс-тест на уреазу, а также молекулярные методы. Молекулярные методы, в частности с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие антигенов *H. pylori*, могут использоваться помимо изучения биоптатов слизистой оболочки же-

лудка (СОЖ) и при исследовании кала, слюны, зубного налета, желудочного сока, а также проб окружающей среды, например, питьевой воды.

Диагностика инфекции *H. pylori* возможна не только инвазивно, то есть во время процедуры ФГДС, но и, что очень важно, без данной процедуры. Среди неинвазивных тестов дыхательный тест на мочевины – уреазный дыхательный тест (УДТ), используемый более 30 лет, до сих пор остается самым популярным и точным неинвазивным тестом для диагностики инфекции *H. pylori*. УДТ и молекулярные тесты на антиген в стуле являются наиболее широко используемыми неинвазивными тестами, тогда как серологические исследования крови полезны в скрининговых и эпидемиологических исследованиях.

1. Инвазивные методы выявления *H. pylori*

1.1. Гистологический метод

Гистологический метод позволяет прямо обнаружить *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки. Кроме того, он является исторически первым методом диагностики инфекции *H. pylori*. Однако на диагностическую точность гистологии влияют несколько факторов, таких как место, размер и количество биопсий, методы окрашивания, прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), антибиотиков, препаратов висмута, а также и опыт исследующего патолога. Гистологическое исследование позволяет не только выявить *H. pylori*, но и определить количественно степень бактериальной обсемененности, позволяет оценить характер и активность воспаления СОЖ, выявить наличие других патологических процессов (степень выраженности атрофии, кишечной метаплазии или предраковых изменений) [27]. Гистологический метод позволяет непосредственно визуализировать *H. pylori* и может быть рекомендован для первичной диагностики у больных, которым показана ЭГДС. Проведение ЭГДС лишь для диагностики *H. pylori* нецелесообразно, однако забор биоптатов на *H. pylori* при эндоскопии у пациентов с симптомами или анамнестическими данными, связанными с возможной малигнизацией язвы желудка или с развитием первичного рака желудка, необходим [47]. Для электрокраски *H. pylori* в биоптатах СОЖ применяют различные методики, такие как окраску по Гимзе, толуидиновым синим, серебрение по Вартин-Старри, по Граму, Гименсу и Генте, при которых специфичность может достигать 90-100% [9].

Недостатком всех электрокрасочных методик окраски является плохая визуализация патогистологических из-

менений в СОЖ, которые лучше всего выявляются при окрашивании гематоксилином-эозином. При окрашивании гематоксилином и эозином чувствительность и специфичность значительно снижаются, составляя 69-93% и 87-90% соответственно. Окрашивание по Гимзе является методом выбора из-за менее дорогостоящих материалов, хорошей воспроизводимости и чувствительности результатов [40]. Определение *H. pylori* с помощью гистологического метода занимает 2-3 дня и определено зависит от опыта врача. Специфичность гистологического метода может достигать 100%, а чувствительность – 91-93% [30]. Несмотря на высокую чувствительность гистологического метода, на его диагностическую точность может оказать влияние количество биоптатов и место их забора, учитывая тот факт, что бактерии *H. pylori* могут быть неравномерно распределены по СОЖ. Для получения оптимальной информации рекомендуется множественная биопсия, которая также обеспечивает морфологическую оценку СОЖ [27]. Обновленная Сиднейская система рекомендует брать образцы биопсии из пяти разных мест желудка как для оптимальной оценки степени и стадии гастрита, так и выявления *H. pylori*. По этой системе осуществляется взятие двух биопсийных образцов из антрального отдела (на 2-3 см от привратника по передней и задней стенке), двух из тела желудка (8 см от кардии по большой и малой кривизне) и одного из угла желудка. Взятие биопсийного материала производится из мест с максимально выраженной гиперемией и отеком. Взятие материала из дна язв и эрозий, а также из их краев является ошибкой, поскольку в них нет эпителиальных клеток, обладающих свойствами, необходимыми для адгезии и колонизации *H. pylori*. При малой обсемененности *H. pylori*, а также при утрате бактерий в процессе подготовки препаратов вероятны ложноотрицательные результаты. При слабой подготовке гистолога возможна идентификация в качестве *H. pylori* других микроорганизмов – ложноположительный результат. У пациентов с желудочно-кишечным кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта чувствительность и специфичность гистологического метода падает и в среднем составляет лишь 70% [28]. В этих случаях к вопросу диагностики и лечения *H. pylori* следует возвращаться в плановом порядке в период ремиссии. Кроме того, предшествующий прием антибиотиков и ИПП могут трансформировать типичную форму *H. pylori* из спиралевидной в кокковую, которую невозможно выявить с помощью обычной микроскопии. Следует учитывать, что обна-

ружение *H. pylori* удается только на достаточно тонких и хорошо окрашенных срезах. При наличии атрофических изменений в СОЖ повышается частота ложноотрицательных результатов. Более того, в области кишечной метаплазии *H. pylori* в большинстве случаев не обнаруживается ни при обычных, ни при специальных методах окрашивания, несмотря на положительные результаты неинвазивных лабораторных тестов. Поэтому приоритет первичной диагностики инфекции *H. pylori* должен отдаваться неинвазивным диагностическим тестам, в первую очередь, дыхательному тесту с ¹³C-мочевинной [21, 34, 38].

1.2. Быстрый уреазный тест

Другим инвазивным методом диагностики *H. pylori* инфекции является быстрый уреазный тест (БУТ). Он является непрямым методом обнаружения *H. pylori* на основе выявления уреазной активности бактерии. Метод недорогой, быстрый, легко выполняемый, высокоспецифичный и доступный. Метод основан на способности фермента уреазы *H. pylori* разлагать мочевину до HCO_3^- и NH_4^+ . Тест требует взятия биоптата СОЖ, который помещается в пробирку с мочевиной и индикатором на жидкостной, гелевой или сухой основе. В присутствии *H. pylori* в образце биоптата, помещенного в раствор с мочевиной, продуцируется аммиак, что приводит к увеличению pH и изменению цвета индикатора. По изменению цвета индикатора можно с достаточно высокой точностью идентифицировать *H. pylori*. В клинической практике при наличии показаний к эндоскопии и отсутствии противопоказаний к проведению биопсии, БУТ рекомендуется использовать в качестве диагностического метода первой линии [44]. В настоящее время доступны несколько коммерческих тестов на уреазу, включая тесты на основе геля (CLOtest, HpFast, рис. 1), тесты на основе бумаги (PyloriTek) и тесты на жидкостной основе (UFT300, EndoscHp). Разные коммерческие БУТ имеют разное время реакции для получения результатов. Время срабатывания тестов от 3 минут до 24 часов. CLOtest обычно занимает 24 часа для получения точного результата, тогда как PyloriTek занимает 1 час, а UFT 300 занимает 5 минут. В России широко распространены тесты отечественного производства на основе сухого индикатора (тест-системы ХЕЛПИЛ, ООО «АМА»), которые предусматривают предельно простую (помещение биоптата на поверхность индикаторного диска прямо в ходе эндоскопии) и быструю (до трех минут) процедуру [9]. При использовании качественных те-



Рис. 1. Коммерческий тест на уреазу на основе геля (CLOtest, HpFast). Изменение цвета индикатора, подтверждающее наличие хеликобактера в биоптате слизистой оболочки желудка.

стов, нескольких гастробиоптатов, хорошей обработке биопсийных щипцов специфичность теста может достигать 95-100%, по другим данным- 90%. Чувствительность варьирует в пределах 80-90% [33], по другим данным – от 61 до 74% [14, 40, 45]. Увеличение количества биопсий, их забор из двух отделов желудка (из тела и антрума) позволяют увеличить чувствительность БУТ [20]. Чувствительность БУТ при биопсии из антрального отдела повышается с 57 до 84%, если выполнены две биопсии, так как бактерии в СОЖ распределены фокально [45]. Подавление соляной кислоты с помощью ИПП способствует перемещению *H. pylori* в слизистую оболочку тела и дна желудка, тогда как из антрума *H. pylori* исчезает у 40- 80% пациентов [30]. Кровотечение из верхних отделов ЖКТ, например язвенное, значительно снижает чувствительность и специфичность БУТ и делает его более ненадежным тестом, чем другие тесты, проводимые при одинаковых условиях. Ложноотрицательные результаты теста наблюдаются чаще, чем ложноположительные, что не позволяет использовать отрицательный результат для исключения *H. pylori* [7].

Несмотря на вышеуказанные недостатки, для обычной клинической практики БУТ остается наиболее доступным инвазивным тестом, проводимым при гастроскопии для диагностики инфекции *H. pylori*.

1.3. Бактериологический метод

Бактериологический метод позволяет культивировать *H. pylori* путем посева, используя биоптаты СОЖ, идентифицировать бактерию, изучить ее морфологические, биохимические и биологические свойства, позволяет изучать факторы патогенности *H.*

pylori. Основным преимуществом бактериологического метода является возможность проведения тестов на чувствительность *H. pylori* к антибиотикам для выбора правильных антибиотиков при назначении схем эрадикации и предотвращения развития резистентности к антибиотикам нового поколения, учитывая растущую в настоящее время устойчивость *H. pylori* к антибиотикам.

Бактериологический метод имеет самую высокую специфичность, но чувствительность метода снижается ввиду того, что требуется осторожность при обращении с биоптатом СОЖ. В целом, культивирование имеет почти 100% специфичность и 76-90% чувствительность [38], по другим данным – 50-90%. Метод достаточно дорогой, очень трудоемкий, требует точного соблюдения методики исследования. Из-за привередливого характера *H. pylori* культивирование *in vitro* требует определенной транспортной среды, среды роста и среды инкубации. Забор биоптата при эндоскопическом исследовании должен проводиться стерильным биопсийным зондом через стерильный зондовый канал. Полученные при эндоскопии биоптаты сразу должны быть помещены в пробирки с определенными транспортными средами (*Cary-Blair* или *Pylori*-средой), поскольку *H. pylori* микроаэрофил и быстро гибнет в воздушной среде. В транспортной среде, такой как *Portagerm pylori*, или Стюарта образцы биопсии могут храниться в течение 24 часов при 4°C. После доставки в лабораторию пробы подлежат обработке и посеву на специальные среды. Посев материала необходимо выполнить в первые 2-4 часа после получения биоптата. Для культивирования используют различные селективные и неселективные питательные среды, можно использовать несколько типов агара. Обычно используемыми средами являются агар *Pylori*, среда Скирроу, агар крови «Колумбия», агар для выделения бруцелл, соевый агар Trypticase с добавлением цельной или лизированной крови овцы или лошади. В настоящее время широко используется селективная среда «*Pylori*», выпускаемая BIO Merieux [38].

Определенное количество ложноотрицательных результатов возникает при неточном соблюдении методики исследования, плохом качестве образцов, задержке транспорта, воздействии аэробной среды, неопытности микробиолога. Факторы, связанные с пациентом, такие как низкая бактериальная нагрузка, кровотечение из верхних отделов ЖКТ, употребление алкоголя, прием ИПП, препаратов висмута, антагонистов H_2 -рецепторов, антибиотиков тоже оказывают

неблагоприятное влияние на получение культуры *H. pylori*. За две недели до проведения культурального метода следует отказаться от приема ИПП, антагонистов H_2 -рецепторов, а антибиотиков – за четыре недели. Чтобы избежать ложноотрицательных результатов из-за неравномерного распределения *H. pylori* в желудке, а также повысить чувствительность и специфичность метода в диагностике *H. pylori*, необходимо брать несколько образцов для биопсии из СОЖ, два образца из антрального отдела и два из тела желудка. Некоторые авторы считают, что для повышения чувствительности и специфичности бактериологического метода взятие биоптатов для культивирования должно проводиться через 3 месяца после окончания приема ИПП, антибиотиков и препаратов, содержащих висмут [29]. Несмотря на точность метода, для первичной диагностики *H. pylori* бактериологический метод слишком дорог и трудоемок (средняя продолжительность исследования составляет 7 дней), он редко используется в обычной клинической практике. Однако он незаменим для проверки на предмет резистентности к антибактериальным препаратам. Метод рекомендуется после двух неудачных курсов эрадикационной терапии [2, 32].

1.4. Молекулярный метод

Молекулярный метод диагностики, а именно применение ПЦР используется для изучения генотипических и фенотипических характеристик *H. pylori* в биоптатах желудка, слюне, стуле, желудочном соке, зубном налете, а также в образцах внешней среды, например в продуктах питания или в воде.

ПЦР обеспечивает отличную чувствительность и специфичность (более 95%) по сравнению с другими тестами и имеет более точные результаты обнаружения *H. pylori* у пациентов с кровотечением [37]. В основе метода ПЦР лежит процесс многократного увеличения копий (амплификации) определенных участков ДНК, осуществляемый с помощью фермента ДНК-полимеразы. Эта реакция носит название репликации ДНК. В зависимости от наличия у *H. pylori* определенных белков, детерминированных генами, выделяют два типа штаммов данной бактерии. Если бактерии *H. pylori* экспрессируют *CagA* и *VacA* токсины, то они относятся к первому типу. Штаммы второго типа не экспрессируют указанные гены и считаются менее патогенными.

Для молекулярной диагностики, перед началом эрадикационной терапии берется биоптат из антрального отдела желудка во время эндоскопического ис-

следования. При контроле лечения взятие биопсийного образца проводится не ранее чем через 4 недели после окончания курса антихеликобактерной терапии из тела желудка. Биоптат опускается в стерильную сухую пробирку (эппендорф) и немедленно доставляется в лабораторию. Возможна заморозка взятого биопсийного материала при температуре -20°C для более длительного хранения. При наличии у пациентов гастродуоденальной патологии в сочетании с гингивитом или парадонтозом возможно исследование биопсийного материала из десен, мазка зубного налета, слюны. Поскольку в ротовой полости из-за слюны среда щелочная, а не слабокислая, частота обнаружения микроба в зубном налете реже, чем в биоптате из антрального отдела желудка, поэтому данные методики в гастроэнтерологической клинике не применяются [39].

Обнаружение *H. pylori* в образцах кала с помощью ПЦР-диагностики показало достаточно высокую чувствительность (83,8%) и специфичность (98,4%) [45]. Однако в ряде исследований был выявлен высокий процент ложноположительных результатов, особенно при проведении теста на 4-6 неделе после успешно проведенной антихеликобактерной терапии [45]. Ложноположительные результаты у пролеченных пациентов можно объяснить персистенцией в организме кокковых форм *H. pylori*, число которых со временем начинает снижаться и полностью утрачивается на 8-12 неделе.

В целом, молекулярный метод позволяет дифференцировать штаммы бактерии *H. pylori* между собой по различным признакам, в том числе по факторам вирулентности (CagA и VacA). В последние годы ПЦР позволяет выявить специфические мутации, которые приводят к устойчивости к антибиотикам, что позволяет до начала терапии выявить резистентность к макролидам и фторхинолонам. Метод позволяет обнаружить микроб в любой форме, в том числе и кокковой. Чувствительность и специфичность этого метода составляют соответственно 95 и 100% [10].

2. Малоинвазивные методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

2.1. Серологические тесты

Многочисленные серологические тесты, основанные на обнаружении иммуноглобулина G (IgG), широко доступны для диагностики *H. pylori*. Определять IgM и IgA не рекомендуется, поскольку *H. pylori* является хронической инфекцией. Диагностическая точность серологических методов диагностики инфекции

H. pylori варьирует в зависимости от продолжительности воздействия *H. pylori*, перекрестной антигенности с другими распространенными антигенно-родственными бактериями (такими как *Campylobacter*), разнообразием штаммов *H. pylori* в разных регионах, от используемого в коммерческом наборе антигена, иммунного ответа хозяина, выраженности гастрита и обсемененности *H. pylori* [43].

Серологические тесты часто используются для скрининга в эпидемиологических исследованиях из-за их доступности, приемлемости для пациентов и быстроты получения результатов. Серологические тесты следует использовать для первичной диагностики *H. pylori* [47]. Колонизация *H. pylori* вызывает системный иммунный ответ. Через 3-4 недели после инфицирования в крови больных появляются антитела к *H. pylori*. Эти антитела определяются путем иммуноферментного анализа (ИФА). Поскольку инфекция является хронической и ее спонтанный клиренс невозможен, то положительные серологические тесты у нелеченых пациентов указывают на наличие текущей инфекции. Специфичность метода составляет 93-94%, чувствительность 59-71% [2].

Несмотря на то, что уровень антител в процессе успешной эрадикации падает, серологическая реакция остается положительной в течение ряда лет. Этот «серологический рубец» не позволяет использовать серологическое исследование крови для оценки эффективности лечения (из-за ложноположительных результатов). Кроме того, серологический метод малоинформативен у пациентов со слабым иммунным ответом или ранней стадией инфицирования, так как антитела IgG появляются примерно через месяц после инфицирования (из-за ложноотрицательных результатов).

3. Неинвазивные методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

3.1. 13C/14C – Уреазный дыхательный тест

13C – уреазный дыхательный тест (13C-УДТ) для выявления *H. pylori* впервые был разработан и применен Дэвидом Грэмом в 1987 году [22]. С 1996 года FDA (Food and Drug Administration) в США и EMA (European Medicines Agency) в Европе разрешили применять 13C-УДТ в клинических целях. В 2000 году (Маастрихт II-2000) 13C-УДТ был принят в качестве «золотого стандарта» в диагностике *H. pylori*.

Метод 13C-УДТ основан на способности *H. pylori* продуцировать фермент уреазу, которая в желудке

гидролизует мочевины до NH_4^+ и HCO_3^- с последующим образованием диоксида углерода и аммиака. Уреаза является ферментом с абсолютной специфичностью и способна катализировать превращение только одного вещества, т.е. катализирует гидролиз только мочевины [3].

^{13}C -УДТ является неинвазивным методом диагностики *H. pylori*. Основным реагентом в данном тесте является водный раствор мочевины, обогащенной изотопом углерода ^{13}C , в которой ^{12}C -атом углерода заменен. При наличии в желудке *H. pylori* продуцируемая бактерией уреазой расщепляет поступившую в желудок ^{13}C -мочевину на аммиак и ^{13}C -углекислый газ, который затем всасывается в кровь, попадает в легкие и выводится с выдыхаемым воздухом, изменяя в нем соотношение $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в сторону увеличения ^{13}C , которое регистрируется на приборе. Если в желудке *H. pylori* отсутствует, то ^{13}C -мочевина в неизменном виде всасывается в кровь и выделяется из организма почками через несколько часов. Таким образом, по появлению в выдыхаемом воздухе ^{13}C мы с высокой точностью можем определить инфицирован ли пациент *H. pylori*, а по величине соотношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ можно дать оценку степени инфицированности.

Процедура проведения УДТ-теста заключается в следующем. Исходно проводится сбор выдыхаемого пациентом воздуха в специальный герметический пакет № 1. Заведомо пациент в течение 6 часов до исследования ничего не ест. Затем пациент выпивает 200 мл тестового раствора, состоящего из лимонного или другого фруктового сока и раствора мочевины, меченной изотопом ^{13}C . Сам раствор мочевины без вкуса и запаха, его прием не сопровождается какими-либо неприятными ощущениями и не вызывает аллергических реакций. Затем в течение получаса следует находиться в спокойном состоянии, чтобы на результаты исследования не повлиял избыток углекислого газа, выделяющийся при физической нагрузке в связи с учащением дыхания. Через 30 минут производится забор второй пробы воздуха в пакет № 2, который также герметично закрывается. Затем пробы воздуха анализируют на инфракрасном спектрометре, который определяет изотопное соотношение $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$. Если пациент инфицирован *H. pylori*, то во второй пробе воздуха появится увеличенное количество $^{13}\text{CO}_2$ по сравнению с его содержанием в первой контрольной пробе. Прирост меченного CO_2 выражается как дельта по сравнению с исходным значением (DOB). Обычно в качестве критерия присутствия инфекции *H. pylori* используют DOB

$>2,0\%$. Было показано, что значение DOB положительно коррелирует с бактериальной нагрузкой *H. pylori* [16]. Чувствительность ^{13}C -УДТ составляет 96%, специфичность - 93% [18].

Изначально ^{13}C -УДТ был разработан с использованием мочевины, меченной слабо радиоактивным изотопом ^{14}C , однако, в настоящее время он практически полностью заменен на тест с мочевиной, меченной стабильным нерадиоактивным изотопом ^{13}C [18]. ^{13}C -УДТ предпочтительнее ^{14}C -УДТ, поскольку позволяет избежать даже минимального воздействия радиации. Однако меньшая стоимость теста и оборудования обеспечивают популярность ^{14}C -УДТ в развивающихся странах. Точность диагностики между ^{13}C -УДТ и ^{14}C -УДТ не отличается, и оба теста можно считать «золотым стандартом» среди неинвазивных методов диагностики *H. pylori* [35].

Как и при большинстве других тестов, достоверный результат УДТ может быть получен после 2-недельной отмены ИПП и не ранее, чем через 4 недели после прекращения приема антибиотиков и препаратов висмута. Консенсус Маастрихт V оценивает УДТ с меченной мочевиной как лучший способ диагностики *H. pylori* с высокой чувствительностью, специфичностью и отличной производительностью как для первичной диагностики инфекции, так и для оценки эффективности эрадикации.

Для оценки наличия инфекции *H. pylori* в России и в странах СНГ, в том числе в Армении распространение получил дыхательный тест с немеченной мочевиной («Хелик-тест»). Он использует уреазную активность бактерии, но другим способом. Мочевина расщепляется на аммиак и CO_2 . Если значение pH желудочного сока достаточно высоко ($\text{pH} > 9,25$), то в выдыхаемом воздухе можно обнаружить газообразный аммиак [14, 25]. Результаты открытого многоцентрового исследования эффективности дыхательных тестов, использующих пары аммиака, продемонстрировали его недостаточную чувствительность (78%) и низкую специфичность (62%) [8]. Авторы другого исследования «Хелик-теста» отметили, что низкая специфичность NH_3 -уреазных тестов и, как следствие, высокая частота ложноположительных результатов не допускают их использование для первичной диагностики инфекции и контроля эффективности эрадикации *H. pylori* [1].

3.2. Определение антигена *Helicobacter pylori* в кале

Иммунологический метод выявления антигена *H. pylori* в кале (*Helicobacter pylori* stool antigen – HpSA-

test) – это другой неинвазивный метод диагностики с высокой чувствительностью (94%) и специфичностью (97%) [49]. Для проведения этого исследования необходима небольшая порция стула, причем пробы могут храниться при температуре – 20°C неограниченно долго. Существует два варианта исследования: ИФА и иммунохроматографический анализ (ИХА) с использованием поликлональных антител (ПА) или моноклональных антител (МА).

В 1997 году появился первый анализ кала на антиген с ПА. В настоящее время для анализа используются МА. Тесты на основе МА более точны, а ИФА обеспечивает более надежные результаты, чем ИХА [10]. Наряду с 13С-УДТ моноклональный тест на основе ИФА рекомендован как для первичной диагностики *H. pylori*, так и для контроля эрадикации [30]. МА в кале являются удобным и эффективным тестом для диагностики *H. pylori* у детей [48].

Причинами ложноотрицательных результатов могут являться неравномерное распределение антигена в каловых массах, разрушение антигена при замедлении эвакуации каловых масс (запоры), желудочно-кишечное кровотечение. Ложноотрицательные результаты могут быть вызваны низкой колонизацией бактерий в желудке, что приводит к низкой концентрации антигенов *H. pylori* в фекалиях и неспособности реагировать в тесте [24].

Диагностическая точность HpSA-теста, особенно чувствительность, снижается при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, приеме ИПП в течение 2-х недель, антибактериальных препаратов в течение последнего месяца, наличия атрофии и метаплазии желудочного эпителия, а отрицательный результат теста должен подтверждаться дальнейшими диагностическими методами [5, 17].

Заключение

Диагностика *H. pylori*, подбор эффективной схемы терапии и в дальнейшем оценка эффективности проведенного лечения являются первостепенными задачами гастроэнтеролога в отношении пациента с гастродуоденальной патологией. Выбор метода тестирования *H. pylori* проводится в первую очередь с учетом его чувствительности и специфичности. Положительный результат в каждом из этих тестов является показанием к эрадикационной терапии.

БУТ обеспечивает быстрый результат с возможностью начать лечение без задержки; сопровождающее гистологическое обследование обеспечивает оценку

состояния СОЖ, которую можно динамически контролировать.

Культуральный метод имеет самую высокую специфичность, но чувствительность метода снижается ввиду того, что требуется особая осторожность при обращении с образцом СОЖ. Культуральный метод является методом выбора для тестирования чувствительности *H. pylori* к антибиотикам и имеет решающее значение для выбора адекватной эрадикационной терапии в случаях неэффективности терапии первой и второй линии. Учитывая рост случаев, вызванных резистентными штаммами *H. pylori* к используемым в последние годы антибиотикам, данный метод в будущем будет все чаще использоваться, несмотря на свои имеющиеся недостатки (дороговизна, трудоемкость, средняя продолжительность исследования 7 дней и т.д.).

Диагностическая точность серологического метода с определением антител IgG к *H. pylori* при правильном проведении сопоставима с гистологическим методом, неинвазивными тестами, но не позволяет заключить, является ли инфекция *H. pylori* текущей в настоящее время или была в прошлом.

Все тесты, используемые для обнаружения *H. pylori*, должны рассматриваться индивидуально, учитывая их преимущества и недостатки в различных клинических ситуациях и их выполнение должно проводиться соответствующим образом. При выборе метода исследования и интерпретации полученных результатов должны учитываться все факторы: кровотечение при язвенной болезни, атрофический гастрит с или без кишечной метаплазии, влияние лекарств, таких как ИПП, антибиотики и соли висмута.

Прием ИПП ограничивает точность диагностических методов в связи со снижением уреазной активности *H. pylori*, а также уменьшением количества вегетативных (спиралевидных) форм бактерии. Однако, в одном исследовании сравнивалось подавляющее действие ИПП на *H. pylori* и было показано, что пантопразол не ингибирует рост и уреазу *H. pylori* в отличие от омепразола и лансопразола, и использование пантопразола в течение 14 дней не влияет на диагностическую точность методов диагностики *H. pylori*.

Независимо от используемых тестов контроль эффективности эрадикации *H. pylori* следует проводить не ранее, чем через 30 дней после завершения приема всех препаратов схемы. Несоблюдение этого правила ведет к ложному заключению об эффективности терапии. Предпочтение следует отдавать неинвазивным методам: 13С-УДТ и определению антигена *H. pylori* в

кале. Для контроля эрадикации БУТ не рекомендуется. Исключение могут составлять случаи, требующие проведения повторной ЭГДС, при которой может быть получен биоптат для гистологического, цитологического или бактериологического исследования.

Применение серологического метода для контроля эффективности эрадикации является одной из распространенных ошибок, поскольку после успешного устранения *H. pylori* в крови еще долгое время остаются антитела.

При сравнении УДТ с исследованием антигена *H. pylori* в кале с учетом того, что ложноотрицательные результаты в последнем случае могут являться следствием неравномерного распределения антигена в каловых массах или разрушения антигена при замедлении эвакуации каловых масс (запоры), правомочно отдать предпочтение УДТ, на результаты которого указанные факторы какого-либо негативного влияния не

оказывают.

Таким образом, «золотым» стандартом диагностики и оценки эффективности эрадикации *H. pylori* при гастродуоденальной патологии следует считать УДТ, а именно 13С – уреазный дыхательный тест.

Необходимо указать на важность проведения повторного теста после окончания лечения через месяц, поскольку это дает возможность оценить эффективность назначенной схемы антибактериальной терапии и получить представление о частоте случаев резистентности к использованным антибиотикам и адаптировать рекомендуемые международные схемы эрадикации *H. pylori* для данного географического региона или страны. При этом анализ полученных данных позволит врачу повысить в последующем эффективность антихеликобактерной терапии на практике, у конкретных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева Е.А., Харитонов Т.И., Гуляко Л.Ф., Зайнулина З.У. и соавт. Диагностические возможности уреазного дыхательного (Хелик) теста в оценке эрадикации *Helicobacter pylori* – инфекции. Дальневосточный медицинский журнал 2010, 4: 12-15
2. Бордин Д.С., Эмбунтнекс Ю.В., Хомерики С.Г., Войнова И.Н. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*. Методические рекомендации, М., 2019, 36 с.
3. Бордин Д.С., Шенгелия М.И., Иванова В.А., Войнов И.Н. *Helicobacter pylori*: клиническое значение и принципы диагностики. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022, т. 11, № 1, с. 119-129
4. Зубарева И.М., Гейсун А.А., Вакулич А.М., Савченко М.П. Исследование растительных источников получения фермента уреазы аналитического назначения. Вопросы химии и химической технологии. 2010; 3: 49-52
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская и соавт. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):49-70
6. Ивашкин В.Т., Маев И., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии». т. 31, № 4, 2021, 70-99
7. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Авалуева Е.Б., Ардатская М.Д., Ахмедов В.А., Бордин Д.С., Бурков С.Г., Бутов М.А., и соавт. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017;02(138):3-21
8. Маев И.В., Сайфутдинов Р.Г., Самсонов А.А., Гречушников В.Б. Результаты открытого мультицентрового исследования эффективности дыхательных тестов в диагностике *H. pylori*. Дневник казанской медицинской школы 2013; 5:21-23
9. Хомерики С.Г., Касьяненко В.И. Лабораторная диагностика инфекции *Helicobacter pylori*, С-Петербург: ООО «АМА», 2011, 110 с.
10. Bharath T.S., Reddy M.S., Dhanapal R., Raj Kumar N.G., Neeladri Raju P., Saraswathi T. Molecular detection and correlation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsies of dyspeptic patients. J. Oral Maxillofac. Pathol., 2014 Jan; 18(1): 19-24. doi: 10.4103/0973-029X.131885
11. Chey W.D., Wong B.C. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. Am. J. Gastroenterol. 2007; 102: 1808
12. Dalla Nora M., Horner R., De Carli D.M., Rocha M.P., Araujo A.F., Fagundes R.B. Is the immunocromatographic fecal antigen test effective for primary diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients? Arg. Gastroenterology, 2016, Oct-Dec; 53(4): 224-227
13. Demartel C., Ferlay J., Franceschi S., Vignat J., Bray F., Forman D., Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol., 2012; 13: 607-615
14. Dolak W., Bilgiler C., Stadlmann A., Pispok A., Plieschneger W., Wewalka F., Schofl R., Huber-Schonauer U., Blowski-Frots S., Hogenauer C., Schruka-Kolbi C., Makristathis A., Schoniger-Hekele M., Steininger C.; Austrian *Helicobacter Pylori* Study Group. A multicenter prospective study on diagnostic performance of a new liquid rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Gut Pathog., 2017; 9 78. doi: 10.1186/s13099-017-0226-5
15. Dunblac M., Cowell D.C. et al. Ammonia vapour in the mouth as a diagnostic marker for *Helicobacter pylori* infection: preliminary proof of principal pharmacological investigations. Br. J. Biomed. Sci., 2000; 58: 66-75
16. Eisdorfer I., Shalev V., Goren S., Chodick G., Muhsen K. Sex differences in urea breath test results for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a large cross-sectional study / Biol. Sex. Differ., 2018; 9: 1. doi: 10.1186/s13293-017-0161-7
17. Elshabrawi M., El-Aziz N.A., El-Adly T.Z., Hassanin F., Eskander A., Abou-Zekri M., Mansour H., Meshaal S. Stool antigen detection versus 13C-urea breath test for non-invasive diagnosis of pediatric *Helicobacter pylori* infection in a limited resource setting. Arch. Med. Sci., 2018 Jan; 14(1): 69-73. doi: 10.5114/aoms.2016.61031
18. Ferwana M., Abdulmajeed I., Alhajjahmed A., Madani W., Firwana B., Hasan R., Altayar O.O., Limburg P.J., Murad M.H., Knawy B. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. World J. Gastroenterol., 2015; 21: 1305-14. doi: 10.3748/wjg.v 21.i4.1305
19. Fock K.M. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer.

- Aliment. Pharmacol. Ther., 2014; 40:250–260
20. Gatta L., C. Ricci, A. Tampieri, D. Vaira. 2003 Non-invasive techniques for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection Clinical Microbiology and Infection 2003, V. 9, June 01, ISSUE 6, P. 489–496
 21. Gisbert J.P., de la M.F., Abraira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Gastroenterol., 2006; 101:1921e30. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00668.x
 22. Graham D.Y., Klein P.D., Evans D.J.Jr., Evans D.G., Alpert L.C., Opekun A.R. et al. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ¹³C-urea breath test. Lancet. 1987; 23; 1(8543): 1174–7
 23. Hsu W.H., Wang S.S., Kuo C.H., Chen C.Y., Chang C.W., Hu H.M., Wang J.Y., Yang Y.C., Lin Y.C., Wang W.M. et al. Dual specimens increase the diagnostic accuracy and reduce the reaction duration of rapid urease test. World J. Gastroenterol., 2010; 16: 2926–2930
 24. Kuipers E.J. *Helicobacter pylori* and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. Aliment. Pharmacol. Ther., 1997; 11 Suppl 1:71–88
 25. Kuloğlu Z., Kansu A., Kırşacıoğlu C.T. et al. A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and (14)C-urea breath test for the diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 2008; 62:351–6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.07.006
 26. Limburg P.J., Murad M.H., Knawy B. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. World J. Gastroenterol., 2015; 21:1305–14. doi: 10.3748/wjg. V. 21.i4.1305
 27. Lamont J. Thomas, Indications and diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection in adults <https://www.uptodate.com/contents/indications-and-diagnostic-tests-for-helicobacter-pylori-infection-in-adults#H12> may 2021
 28. Lee J.Y., Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology Ann. Transl. Med., 2015 Jan; 3(1): 10. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03
 29. Lee Y.C., Tseng P.H., Liou J.M., Chen M.J., Chen C.C., Tu C.H., Chiang T.H., Chiu H.M., Lai C.F., Ho J.C. et al. Performance of a one-step fecal sample-based test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in primary care and mass screening settings. J. Formos Med. Assoc., 2014; 113: 899–907. doi:10.1016/j.jfma.2012.05.014
 30. Leszczyńska K., Namiot A., Namiot Z., Leszczyńska J.K., Jakoniuk P., Chlewick M., Namiot D.B., Kemon A., Milewski R., Bucki R. Patient factors affecting culture of *Helicobacter pylori* isolated from gastric mucosal specimens. Adv. Med. Sci., 2010; 55:161–166. doi: 10.2478/v10039-010-0028-1
 31. Lopes A.I., Vale F.F., Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - recent developments in diagnosis. World J. Gastroenterol., 2014 Jul 28; 20(28):9299–313. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9299
 32. Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: Choices, opportunities and pitfalls United European Gastroenterol J., 2015 Oct; 3(5): 429–431. doi: 10.1177/2050640615600968
 33. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/ Florence Consensus Report. Gut, 2017; 66:6–30
 34. Midolo P., Marshall B.J. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Urease tests. Gastroenterol. Clin. North Am., 2000; 29:871–8
 35. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA 1994; 272:65
 36. Nocon M., Kuhlmann A., Leodolter A., Roll S., Vauth C., Willich S.N., Greiner W. Efficacy and cost-effectiveness of the ¹³C-urea breath test as the primary diagnostic investigation for the detection of *Helicobacter pylori* infection compared to invasive and non-invasive diagnostic tests. GMS Health Technol. Assess., 2009; 5: Doc 14. doi: 10.3205/hta000076
 37. Peleteiro B., Bastos A., Ferro A., Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. Dig. Dis. Sci., 2014; 59:1698–1709
 38. Peng X., Song Z., He L., Lin S., Gong Y., Sun L., Zhao F., Gu Y., You Y., Zhou L., Zhang J. Gastric Juice-Based Real-Time PCR for Tailored *Helicobacter Pylori* Treatment: A Practical Approach. Int. J. Med. Sci., 2017; 14(6): 595–601. doi:10.7150/ijms.18996
 39. Ricci C., Holton J., Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2007; 21:299–313. doi: 10.1016/j.bpg.2006.11.002
 40. Sahin F.I., Tinaz A.C., Simsek I.S. et al. Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsy samples of Turkish patients by PCR-RFLP. // Acta Gastroenterol. Belg., 2001, V. 64, N. 2, P. 150–152
 41. Seo J.H., Park J.S., Yeom J.S. et al. Correlation between positive rate and number of biopsy samples on urease test in childhood *Helicobacter pylori* infection. J. Korean Med. Sci., 2014; 29: 106–9. doi: 10.3346/jkms.2014.29.1.106
 42. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asak M., Uemura N., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015; 64(9): 1353–67. doi: 10.1136/gut-jnl-2015-309252
 43. Trevisani L., Sartori S., Galvani F. et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in feces: a prospective pilot study // Am. J. Gastroenterol., 1999, 94:1830–1833
 44. Tu H., Sun L., Dong X. et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin G titer correlates with grade of histological gastritis, mucosal bacterial density, and levels of serum biomarkers. Scand. J. Gastroenterol., 2014; 49:259–266. doi: 10.3109/00365521.2013.869352
 45. Uotani T., Graham D.Y. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. Ann. Transl. Med., 2015; 1: 9–9. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.04
 46. Vaira D., Vakil N., Gatta L., Ricci C., Perna F., Saracino I., Fiorini G., Holton J. Accuracy of new ultrafast rapid urease test to diagnose *Helicobacter pylori* infection in 1000 consecutive dyspeptic patients. Aliment. Pharmacol. Ther., 2010; 31:331–338. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04196.x
 47. Vecsei A., Innerhofer A., Binder C. et al. Stool polymerase chain reaction for *Helicobacter pylori* detection and clarithromycin susceptibility testing in children. // Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2010, V. 8, P. 309–312
 48. Wang Y.K., Kuo F.C., Liu C.J., Wu M.C., Shih H.Y., Wang S.S., Wu J.Y., Kuo C.H., Huang Y.K., Wu D.C. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. World J. Gastroenterol., 2015 Oct 28; 21(40): 11221–11235. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11221
 49. Zhou X., Su J., Xu G., Zhang G. Accuracy of stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol., 2014; 38: 629–638. doi: 10.1016/j.clinre.2014.02.001

ԱՍՓՈՓՈՒՄ

HELICOBACTER PYLORI-Ի ԼԱԲՈՐԱՏՈՐ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ.**ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ***Ավագյան Մ. Ն., Եգանյան Գ. Ա.**ԵՊԲՀ, ալտերնատիվ բժկության կուրս, Ներքին հիվանդությունների պրոպեդեուտիկայի ամբիոն*

Բանալի բառեր՝ լաբորատոր ախտորոշման մեթոդներ, ուրեա-
զային թեստ, *H. pylori*:

Հելիկոբակտեր պիլորի (*H. pylori*) վարակը բազմաթիվ գաստրոէնտերոլոգիական հիվանդությունների՝ Ներառյալ քրոնիկական ակտիվ գաստրիտի, խոցային հիվանդության, ատրոֆիկ գաստրիտի, լիմֆոմայի, ստամոքսի քաղցկեղի պատճառ է դառնում: Այդ առումով շատ կարևոր է տվյալ վարակը ժամանակին հայտնաբերելը և բուժելը: Համաձայն միջազգային վերջին կոնսենսուսների՝ բոլոր վարակվածների շրջանում հակացուցումներ չլինելու դեպքում խորհուրդ է տրվում կատարել էռադիկացիոն բուժում: Այդ պատճառով խիստ արդիական են մասնագիտական գրականության տվյալները *H. pylori*-ի հայտնաբերման տարբեր մեթոդների առավելությունների և թերությունների մասին: Թեստավորումն անհրաժեշտ է ոչ միայն *H. pylori*-ն հայտնաբերելու, այլև վարակի բուժման

արդյունավետությունը ստուգելու համար: Ներկայումս հասանելի են բազմաթիվ մեթոդներ *H. pylori*-ի ախտորոշման համար: Այդ մեթոդները պայմանականորեն կարելի է բաժանել ուղղակի թեստերի, ըստ որոնց՝ հայտնաբերվում է հարուցիչը կամ դրա գենետիկական նյութը՝ հակաձինը, և անուղղակի թեստերի, ըստ որոնց՝ հայտնաբերվում են հարուցիչի նյութափոխանակության արտադրանքները կամ հակամարմինները դրա նկատմամբ: Բացի դրանից, մեթոդները բաժանվում են ինվազիվ և ոչ ինվազիվ տեսակների: Ներկայացված գրականության տեսության մեջ մենք կենտրոնացել ենք *H. pylori*-ի ժամանակակից ախտորոշիչ մեթոդների արդյունավետության, սահմանափակումների, նաև այդ թեստերի վերջին մշակումների վերլուծությունների արդյունքների վրա, որոնք հիմնավորում են դրանց ճշգրտությունը, քանի որ վարակի ճշգրիտ ախտորոշումը կարևոր նախապայման է արդյունավետ բուժման համար:

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF LABORATORY DIAGNOSTIC METHODS OF HELICOBACTER PYLORY. LITERATURE REVIEW*Avagyan M.N., Yeganyan G.A.**YSMU, Alternative Medicine Course, Department of Propaedeutics of Internal Diseases*

Keywords: laboratory diagnostic methods, urease test, *Helicobacter pylori*.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is the cause of many gastroenterological diseases, including chronic active gastritis, peptic ulcer, atrophic gastritis, lymphoma, cancer. In connection with the above, timely diagnosis and treatment of *H. pylori* is very important. Latest international consensus recommends eradication therapy in all infected in the absence of contraindications. Therefore, literature data on advantages and disadvantages of various detection methods of *H. pylori* are extremely relevant. Testing is important not only to detect the bacterium, but also to test the effectiveness of the infection treatment. Several tests are currently available to diagnose *H. pylori* infection. Diagnostic

methods can be conditionally divided into direct, in which the pathogen or its genetic material (antigens) determined and indirect, which reveal the metabolic products of microorganism or antibodies in the blood to a bacterium. In addition, methods for detecting *H. pylori* are divided into invasive and non-invasive. In the presented literature review, we focused on the sensitivity and specificity of different tests, the limitations of some tests, as well as on the latest developments of modern tests which contribute to improving the accuracy of the diagnosis. And an accurate diagnosis of infection is an important condition for the effective treatment of the, above mentioned, diseases.

ԳԵՆԻՏԱԼ ՏՈՒԲԵՐԿՈՒԼՈՉԻ ԿԼԻՆԻԿՈ-ՄՈՐՖՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ ԵՎ ԴԵՐԸ ԱՆՊՏՂՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ

Ղարոյան Գ.Կ.^{1,2}, Աբրահամյան Ս.Յ.¹

¹ ԵՊԲՀ մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն

² ԵՊԲՀ ախտաբանական անատոմիայի և կլինիկական մորֆոլոգիայի ամբիոն

Ստացված է՝ 11.01.2023, գրախոսված է՝ 07.03.2023, ընդունված է՝ 28.04.2023:

Բանալի բառեր՝ գենիտալ տուբերկուլոզ, գրանուլեմա, frozen pelvis, անսպողություն:

Մարդկության պատմության ողջ ընթացքը կարելի է համարել նաև բժշկության պատմության զարգացման ընթացք: Հնուց ի վեր եղել ու շարունակում են գոյություն ունենալ այնպիսի վարակներ, մանրէներ, որոնք դարերի վաղեմություն ունեն: Ավելին՝ զարգանում են, ձեռք բերում նոր հատկություններ ու որակներ, հետևաբար չեն կորցրել իրենց հրատապությունը մեր օրերում: Այդ վարակներից մեկն էլ տուբերկուլոզն է, որը մեծ տարածվել է 19-րդ դարից սկսած, չնայած դեռ վաղ ժամանակներից տվյալներ կային եգիպտական մումիաներում դրա առկայության մասին [36]: 19-րդ դարը՝ որպես ռոմանտիզմի դարաշրջան, նույն երանգներով էր դիտարկում նաև հիվանդությունը և հիվանդներին: Այս հիվանդության մասին գիտելիքների պակասը հանգեցրեց գեղեցկության և մահվան պարադոքսալ վիճակի: Նույնիսկ ամերիկացի ականավոր բանաստեղծ Էդգար Ալան Պոն իր պատմվածքներից մեկում գրել է. «Դա ճանապարհ է, որին հետևելու համար ես աղոթել եմ: Կցանկանայի, որ բոլորը, ում սիրում եմ, մահանան այս մեղմ հիվանդությունից» [21]: Եվ միայն 1882թ. Ռ. Կոխի կողմից հարուցչի հայտնաբերմամբ այդ ռոմանտիկ պատկերացումներն ու ընկալումներն աստիճանաբար փոխարինվեցին գիտական փաստերով, և երբեմնի առեղծվածային հիվանդությունը վերածվեց հանրային առողջապահության լուրջ մարտահրավերի:

Ըստ ԱՀԿ-ի՝ տուբերկուլոզով հիվանդացությունը կազմում է տարեկան 8-10 մլն նոր դեպք, որից 2,5-3 մլն-ը՝ մահվան ելքով: Տուբերկուլոզով բոլոր հիվանդների և դրանից մահացածների 75%-ը Ասիայի, Աֆրիկայի և Հարավային Ամերիկայի զարգացող երկրներից են,

որտեղ տուբերկուլոզը քիչ նվազման միտում ունեցող համաճարակային հիվանդություն է [12]: Այնուամենայնիվ, զարգացած երկրներում տուբերկուլոզի տարածվածությունը վերջերս մեծացել է ՄԻԱՎ վարակի (հիվանդանալու հավանականությունը 20 անգամ ավելի մեծ է, քան ՄԻԱՎ-բացասականների), ներգաղթի և հարուցչի դեղակայուն տեսակների ավելացման պատճառով [3, 4]:

Հայաստանի Հանրապետությունում արձանագրված տուբերկուլոզի նոր դեպքերի 70,2%-ը կազմում են թոքային, 29,1%-ը՝ արտաթոքային դեպքերը [1]: Հաշվի առնելով մասնագիտական արդի գրականության մեջ թոքային տեսակի մասին մեծաքանակ տվյալները՝ հարկ ենք համարել անդրադառնալ արտաթոքային տեսակներից մեկին՝ գենիտալ տուբերկուլոզին:

Մեր աշխատանքի նպատակն է, հիմնվելով արդի մասնագիտական գրականության տվյալների վրա, ամփոփ ներկայացնել գենիտալ տուբերկուլոզը, սեռական համակարգում նրա մորֆոլոգիական առանձնահատկությունները, ինչպես նաև դեպքերի մեծ մասում որպես ուշացած և կամ սխալ ախտորոշում անսպողության մեջ ունեցած դերը: Սույն աշխատանքը հնարավորություն կընձեռի բժիշկներին ևս մեկ անգամ կարևորելու գենիտալ տուբերկուլոզը, նրա հետևանքով առաջացած շատ դեպքերում անախտանիշ, անատոմիական անդարձելի փոփոխությունները՝ որպես անսպողության պատճառ, կօգնի ավելի զգոն լինելու, վաղ ախտորոշելու և ուղեգրելու համապատասխան որակավորված բուժօգնություններ հետագա վարման և բուժման նպատակով:

Գենիտալ տուբերկուլոզն առաջին անգամ նկարագրվել է իտալացի պաթոլոգ Մորգանի կողմից 1744թ. իր «De sedibus et causis morborum» աշխատության մեջ՝ ըստ տուբերկուլոզային պերիտոնիտից մահացած երիտասարդ կնոջ հերձման տվյալների [6]: Առաջին նկարագրությունից հետո սեռական համակարգը ևս սկսվեց դիտարկվել տուբերկուլոզի ախտահարման թիրախ օրգան-համակարգ և ավելի հաճախ սկսվեց հաղորդվել նորանոր ախտահարման դեպքերի մասին,

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Գ.Կ. Ղարոյան

ԵՊԲՀ, ախտաբանական անատոմիայի և կլինիկական մորֆոլոգիայի ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կորյունի 2

Էլ. փոստ՝ gegham.ghardyan@mail.ru

Հեռ.՝ (+374) 98 76 19 00

սակայն ամբողջ աշխարհում գենիտալ տուբերկուլոզի հաճախականությունը հայտնի չէ՝ դեպքերի անբավարար հաղորդման, անախտանիշ դեպքերի, ոչ հստակ կլինիկական պատկերի և բարձր զգայունությամբ հուսալի ախտորոշման մեթոդներ չլինելու պատճառով [9]: Ըստ ստացված տվյալների՝ Հայաստանում գինեկուլոզիական ախտաբանության կառուցվածքում տուբերկուլոզի հաճախականությունը 2,2% է [31]:

Ախտածագումը և մորֆոգենեզը

Գենիտալ տուբերկուլոզը սովորաբար երկրորդային է և զարգանում է առաջնային օջախից (թոքեր, ավշահանգույցներ) հեմատոգեն կամ լիմֆոգեն տարածման արդյունքում, առավել հազվադեպ է սեռական ճանապարհով առաջնային վարակումը ակտիվ միզասեռական տուբերկուլոզ ունեցող զուգընկերոջից: Վուլվայի, հեշտոցի և արգանդի վզիկի վարակումը կարող է առաջանալ նաև վայրէջ ճանապարհով վերադիր սեռական օրգաններից [20]: Հայաստանում կատարված ուսումնասիրությունների վերլուծությունից պարզ է դառնում, որ մեծ մասամբ կանանց սեռական օրգանների տուբերկուլոզը զուգորդվում է տուբերկուլոզային մեզադենիտի (13,5%) և թոքերի տուբերկուլոզի (11,5%) հետ [31]:

Հաճախ ընթանալով լատենտ՝ արտահայտվում է ուշ փուլերում՝ ախտաբանական և անատոմիական անդամալի փոփոխություններից հետո՝ հանգեցնելով սոցիալական, հոգեբանական հիմնախնդիրների [35]:

Այն մեծ մասամբ ախտահարում է վերարտադրողական տարիքի կանանց (80% դեպքերում ախտորոշվում է 20-40 տարեկանում) [33]: Այս տարիքում ախտահարման մեծ հաճախականությունը բացատվում է դեպի կոնք ուժգնացած արյան ներհոսով, որը մեծացնում է հարուցչի՝ կոնքին անցնելու հավանականությունը: Իսկ դաշտանադարի և հետդաշտանադարի ընթացքում հազվադեպ լինելու պատճառը առաջացած ատրոֆիկ, ինվոլյուտիվ փոփոխություններն են, որն անբարենպաստ պայման է հարուցչի աճի համար [7]:

Գենիտալ տուբերկուլոզի դեպքում կարող են ախտահարվել սեռական բոլոր օրգանները, բայց առավել հաճախ ախտահարվում են արգանդափողերը (90-100%), որին հաջորդում է արգանդի (70%), ձվարանների (30%), արգանդի վզիկի (10%), հազվադեպ՝ վուլվայի ու հեշտոցի (յուրաքանչյուրը՝ 1%) ախտահարումը [8]:

Տուբերկուլոզի ախտածագումը հանգեցնում է միկոբակտերիաների ներթափանցմանը օրգանիզմ և նրա հյուսվածքների ու օրգանների հետ փոխազդեցությանը: Հիվանդության ծագումը, ընթացքը

և ելքը զգալիորեն չափով պայմանավորված են օրգանիզմի իմունային համակարգի վիճակով, նրա հակազդեցությամբ: Եվ հենց հակազդեցությունն է պայմանավորում տուբերկուլոզի կլինիկա-ձևաբանական դրսևորումների արտասովոր բազմազանությունը, որը նրա՝ որպես հիվանդության վառ առանձնահատկություններից է և դժվարություններ է առաջացնում ախտորոշելու համար [15, 27]:

Հակազդեցությունից պայմանավորված՝ կարող են առաջանալ տարբեր տեսակի պատասխան հյուսվածքային ռեակցիաներ. մի դեպքում առաջանում է ալտերատիվ ռեակցիա՝ հանգեցնելով հյուսվածքներում կազեոզ մեռուկի առաջացմանը, որը թույլ պատասխան ռեակցիայի դրսևորում է, այլ դեպքում զարգանում է էքսուդատիվ ռեակցիա՝ մեծ քանակությամբ հարուցիչների պարունակող ֆիբրինային էքսուդատի առաջացմամբ: Առավել բնորոշ ռեակցիան, սակայն, պրոդուկտիվ-պրոլիֆերատիվ պատասխան ռեակցիան է՝ գրանուլեմաների առաջացմամբ, որը հենց նրա մորֆոլոգիական ախտորոշման հիմքն է [25]: Ելքը սովորաբար այս բոլոր ռեակցիաների դեպքերում ֆիբրոզ հյուսվածքի առաջացումն է, որը կոնքի խոռոչում բերում է կպումների (Frozen pelvis)՝ պայմանավորելով հիվանդության ընթացքն ու ելքը [28]: Կպումները կարող են առաջանալ արգանդափողերի լուսանցքում, արգանդի խոռոչում, փոքր կոնքում՝ հանգեցնելով օբտուրացիոն-կոմպրեսիոն տարբեր խանգարումների առաջացման:

Հայաստանում գենիտալ ակտիվ տուբերկուլոզ ունեցող 160 կնոջ տվյալների վերլուծության արդյունքում պարզ է դարձել, որ հիվանդների հիմնական զանգատներն են ցավի համախտանիշը (90,5%), տուբերկուլոզային ինտոքսիկացիայի նշանները (71,4%), անպտղությունը (51,9%), որովայնի չափերի մեծացումը (39,6%), իսկ սպոնտան եղանակով բուժված տուբերկուլոզի հեռավոր հետևանքներն են ցավի համախտանիշը (70%) և անպտղությունը (66,7%): Ընդ որում՝ դեպքերի 45,9 %-ում գենիտալ տուբերկուլոզը համակցված է, որոշ գինեկուլոզիական հիվանդությունների, առավելապես միզասեռական ինֆեկցիաների (13,5%) և արգանդի միոմայի (9,5%) հետ [31]: Իհարկե, զանգատներից յուրաքանչյուրը պետք է կարևորել ախտորոշման և վարման տեսանկյունից, բայց ներկայում պայմաններում առավել կարևորվում է անպտղությունը: Գենիտալ տուբերկուլոզն առանձնահատուկ նշանակություն ունի վերարտադրողական բժշկության մեջ, քանի որ 10-27,8% դեպքերում դա կանանց անպտղության պատճառն է [2]: Ըստ գրականության տվյալների՝

անպտղության կառուցվածքում գերակշռում է հենց կանանց գործոնը, որի հաճախականությունը հասնում է 45-65%-ի, որում առավել հաճախադեպը փող-որովայնամզային տեսակն է, որի տեսակարար կշիռը կազմում է 30-85% [11, 18, 14]:

Անպտղության հիմնական պատճառը տուբերկուլոզի դեպքում, ըստ հաճախականության, արգանդափողերի, արգանդի և ձվարանների իզոլացված կամ զուգակցված ախտահարումն է [16]:

Անպտղության փողային տեսակը, ըստ մասնագիտական գրականության տվյալների, կազմում է անպտղության բոլոր տեսակների 50%-ը [23]: Ախտահարումը սովորաբար երկկողմանի է, ախտաբանական փոփոխությունները կարող են առաջանալ փողի ցանկացած հատվածում, երբեմն նաև դրա ամբողջ երկայնքով: Սակայն ինչպես ոչ սպեցիֆիկ սալպինգիտների, այնպես էլ տուբերկուլոզի դեպքում հաճախ ախտահարվում է փողի ամպուլյար (լայնությամբ) մասը: Դասական պատկերացումների համաձայն՝ արգանդափողերի ամպուլյար մասերի գերիշխող ախտահարումը պաշտպանական մեխանիզմ է, որը կանխում է վարակի տարածումը ինչպես վերել, այնպես էլ վայրէջ սալպինգիտների դեպքում: Բացի դրանից, դրան հանգեցնում են արգանդափողերի ամպուլյար բաժինների արյան մատակարարման առանձնահատկությունները՝ երակային խորշիկների և զարկերակային բերանակցումների տեսակներով, ինչպես նաև թարթիչային էպիթելի՝ օրգանիզմի բոլոր էպիթելային ծածկույթներից ամենախոցելիի գերակշռումը [30]:

Ըստ հաճախականության՝ անպտղության հաջորդ պատճառն արգանդի տուբերկուլոզային ախտահարումն է, որը 30-50% դեպքերում համակցված է փող-որովայնամզային տեսակի հետ [13]: Արգանդի ախտահարումը դրսևորվում է էնդոմետրիումի դեստրուկցիայով և սինեխիանների առաջացումով մինչև 60% դեպքերում, որը հանգեցնում է էնդոմետրիումի օտարմանը TNF- α -ի և IL-2-ի միջոցով, որն էլ խոչընդոտում է սաղմի իմպլանտացիային և կրկնվող վիժումների պատճառ դառնում [26]: Արգանդի ախտահարման դեպքում մորֆոլոգիական փոփոխությունները պայմանավորված են նաև կնոջ տարիքով: Ռեպրոդուկտիվ շրջանում սովորաբար կազմավորված գրանուլեմաներ տեսնել հնարավոր չէ՝ պայմանավորված դաշտանային ցիկլի ժամանակ էնդոմետրիումի դեսկվամացիայով, իսկ դաշտանադարի ընթացքում դրանք սովորաբար լիարժեք են, քանի որ ցիկլի փոփոխություններ չեն կատարվում: Գրանուլեմաները սկսում են լիարժեք կազմավորվել և շատանալ, երբ սկսվում է բազալ շերտից ֆունկցիոնալի ձևավորումը:

հենց այս պատճառով էլ խորհուրդ է տրվում բիոպսիոն նյութը վերցնել դաշտանից առաջ կամ ուշ սեկրետոր փուլում: Բացի գրանուլեմաներից, կարելի է տեսնել նաև գեղձային հիպերպլազիա, ատրոֆիա, պոլիմորֆ բջջային ինֆիլտրացիա՝ որպես էնդոմետրիումի քրոնիկական բորբոքման դրսևորումներ [35]:

Արգանդի վզիկում մորֆոլոգիական փոփոխություններ հայտնաբերելու համար մեծ դեր ունի կոլպոսկոպիան. սովորաբար տուբերկուլոզային ախտահարումն կոլպոսկոպով դրսևորվում է որպես խոցային դեֆեկտ, հիպերտրոֆիկ գոյացություն, բայց հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ դեպքերի մեծ մասում այն զուգակցված է այլ ոչ սպեցիֆիկ ինֆեկցիաների հետ, կարելի է նկատել նաև հիպերեմիա, հիպերտրոֆիա, դիսկերատոզ, հիպերկերատոզ, կարող է առաջացնել չարորակ ուռուցքի կասկած, ուստի վզիկի ախտահարման դեպքում ևս կարևոր է բիոպսիայի դերը [8]:

Ախտորոշումը

Ներկայումս գենիտալ տուբերկուլոզի ախտորոշման համընդհանուր ընդունված մեթոդ չկա: ԱՅԿ-ն սահմանում է, որ արտաթոքային տուբերկուլոզի ախտորոշումը հաստատվում է դրական կոլտուրայով, դրական հյուսվածաբանական արդյունքով կամ ակտիվ արտաթոքային տուբերկուլոզի զգալի կլինիկական նշաններով [12]:

Ըստ մասնագիտական գրականության տվյալների՝ փողային անպտղության դեպքում ախտորոշման ոսկե մեթոդ է լապարոսկոպիան, որը ցանկալի է կատարել դաշտանային ցիկլի առաջին փուլում [5, 15]: Հեղինակների մեծ մասը տուբերկուլոզի կասկածի դեպքում ևս խորհուրդ է տալիս կատարել լապարոսկոպիա, քանի որ բացի մակրոսկոպիկ գնահատումից, կարելի է վերցնել կենսանյութ հյուսվածաբանական, մանրէաբանական, ՊՇՌ հետազոտությունների համար, ինչպես նաև հնարավորություն է տալիս կատարելու բուժական միջամտություններ [34, 17]: Այնուամենայնիվ, որոշ հետազոտողների կարծիքով լապարոսկոպիան ծախսատար է, ինվազիվ, ոչ սպեցիֆիկ, չնայած կարելի է տեսնել հիվանդությանը բնորոշ փոփոխությունները և վերցնել կենսանյութ [10, 32]:

Ըստ մասնագիտական գրականության տվյալների՝ անպտղության հետ կապված տառապող կանանց շրջանում բացահայտվում են արգանդափողերի կալումային պրոցեսներ 37,2-88,8% դեպքերում, տուբերկուլոզային թմբիկներ և որովայնամզի հիպերեմիա՝ 33-59,6%, արգանդափողերի նեղացում («համրիչանման»)՝ 12-68,8%, արգանդափողերի միակողմանի կամ երկկողմանի խցանում՝ 38-56%, հիդրոսալպինքս՝

4-58,9%, փող-ծվարանային գոյացություններ և ասցիտ՝ 3,3-8% դեպքերում [34]: Ըստ տարբեր հեղինակների՝ նկարագրված մակրոսկոպիկ նշանները պաթոգնոմոնիկ են գենիտալ տուբերկուլոզի դեպքում, առկա են դեպքերի 9,1-68,8%-ում և պետք է գնահատվեն լապարոսկոպիա կատարելիս [4]: Ֆիտոց-Յյու-Կուրտիսի համախտանիշը, որն ի սկզբանե նկարագրված էր քլամիդիայի և գոնոռեայի վարակների դեպքում, առաջանում է նաև տուբերկուլոզային վարակի 37,5-56% դեպքերում՝ որպես որովայնի խոռոչում կալումային պրոցեսի դրսևորում, և պետք է գնահատվի նաև որպես կասկածելի գենիտալ տուբերկուլոզի համար անպտղություն ունեցող անձանց հետազոտելիս [19, 23]: Զանի որ սպեցիֆիկ ախտորոշման մեթոդ չկա, ուստի ներկայումս պայմաններում ախտորոշումը կատարվում է լապարոսկոպիան, մանրէաբանական և ախտահյուսվածաբանական մեթոդները համակցելու միջոցով:

Վարումը

Ախտորոշված գենիտալ տուբերկուլոզի դեպքում կատարվում է ինչպես դեղորայքային, այնպես էլ վիրաբուժական թերապիա: Մոտ վեց ամիս տևող դեղորայքային բուժումը անկունաբարային է: Սովորաբար իրականացվում է երկու փուլով. առաջին ինտենսիվ փուլում կատարվում է կոմբինացված թերապիա մոտ երկու ամիս, հաջորդ շարունակական փուլն ավելի երկարատև է, բայց կատարվում է ավելի քիչ դեղերի կիրառմամբ: Սպեցիֆիկ այս դեղամիջոցները, ունենալով տարբեր ֆարմակոկինետիկ և ֆարկակոդինամիկ առանձնահատկություններ, տարբեր մեխանիզմներով թողնում են բակտերիասպան ազդեցություն [22, 29]:

Վիրաբուժական թերապիան բազմաթիվ ռիսկերի պատճառով այդքան էլ ցանկալի չէ սեռական օրգանների տուբերկուլոզային ախտահարման դեպքում և պետք է իրականացնել միայն հատուկ ցուցումներով, օրինակ՝ թարախակույտերի, սպիական պրոցեսում ընդգրկված հարակից օրգանների ֆունկցիայի խանգարումների դեպքում և այլն: Սխալ տարբերակիչ ախտորոշումը հաճախ հանգեցնում է ոչ տեղին վիրաբուժական միջամտությունների, օրգանների և հյուսվածքների հեռացման, որոնք ոչ միայն չեն հեռացնում վարակային պրոցեսն օրգանից, այլև զրկում են կնոջը մայրանալու հնարավորությունից: Վիրաբուժական թերապիան ցուցված է սովորաբար դեղորայքային թերապիայից հետո, երբ առաջացած անատոմիական փոփոխությունները պահպանվել են և խոչընդոտում են հղիանալը: Հակատուբերկուլոզային սպեցիֆիկ թերապիայից և

կամ վիրահատական միջամտություններից հետո առաջնային է դառնում անպտղության կարգավորման խնդիրը: Նախ փորձ է արվում դա կարգավորել բնական ճանապարհով, երբ հիստերոսկոպիայով և լապարոսկոպիայով արգանդափողերը և արգանդը նորմալ են հղիություն զարգացնելու համար, իրականացվում է ձվարանների խթանում: Անհնարին լինելու դեպքում, երբ էնդոմետրիումը ընկալունակ է, կիրառվում են վերարտադրողական օժանդակ տեխնոլոգիաներ՝ արտամարմնային բեղմնավորում և սաղմի տեղափոխում արգանդի խոռոչ (IVF ET): Վերարտադրողական օժանդակ տեխնոլոգիաների կիրառումն անհնարին լինելու և կամ անարդյունավետ լինելու դեպքում փոխնակ մայրությունը և որդեգրումը դառնում են այլընտրանքային մեթոդ:

Եզրակացություն

Տուբերկուլոզը՝ որպես համաճարակաբանական և բժշկակենսաբանական խնդիր, շարունակում է արդիական մնալ: Ժամանակի ընթացքում տուբերկուլոզի կլինիկական և ձևաբանական պատկերը զգալիորեն փոփոխվել է: Այս փոփոխությունները զգալիորեն պայմանավորված են սոցիալական առաջընթացով, հակաբակտերիային թերապիայի բուժման նվաճումներով: Դիտարկումները ցույց են տալիս, որ ներկայումս տուբերկուլոզի կլինիկա-անատոմիական բոլոր տեսակների դեպքում ընդհանուր հատկանիշներից են յուրահատուկ էքսուդատիվ փոփոխությունների և կենսընթացի տարածման նվազումը, տուբերկուլոզային բորբոքման ոչ յուրահատուկ բաղադրիչի և ֆիբրոպլաստիկ ռեակցիայի գերակշռումը: Այս տվյալները ստիպում են վերանայել տուբերկուլոզի մասին ունեցած մեր դասական պատկերացումներն ու մոտեցումները: Շատ հաճախ դանդաղ ընթացող և կլինիկորեն գրեթե չարտահայտվող այս մորֆոլոգիական պրոցեսները հանգեցնում են արտահայտված անատոմիական և ֆունկցիոնալ խանգարումների՝ պատճառ դառնալով վերարտադրողական ֆունկցիայի՝ ձվազատման, բեղմնավորման, Նիդացիայի խանգարման և վերարտադրողական օժանդակ մեթոդների անհաջողության: Նույնիսկ երկարատև հակատուբերկուլոզային թերապիա ստանալուց հետո սեռական օրգանների տուբերկուլոզով պայմանավորված անպտղություն ունեցող կանայք ունեն բեղմնավորման ցածր մակարդակ և բարդությունների զգալի ռիսկ, ինչպիսիք են արտաարգանդային հղիությունը և հղիության բազմակի ինքնաբեր ընդհատումները: Ուստի գենիտալ տուբերկուլոզի վաղ ախտորոշումն անպտղության բուժման ոսկե բանալին է:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. 2019 թվականին Հայաստանի Հանրապետությունում տուբերկուլոզի համաճարակաբանական իրավիճակը>> pulmonology.am/statistics
2. Aka N, Vural EZ: Evaluation of patients with active pulmonary tuberculosis for genital involvement. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997, 23:337-40. 10.1111/j.1447-0756.1997.tb00854.x
3. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G: Risk factors for tuberculosis in HIV- infected persons: A prospective cohort study. *JAMA* 1995, 274:143-148
4. Bhanothu V., Theophilus J.P., Reddy P.K., Rozati R. Occurrence of female genital tuberculosis among infertile women: a study from a tertiary maternal health care research centre in South India. *Eur J Clin Microbiol Infect.* 2014; 33 (11): 1937-49. DOI: 10.1007/s10096-014-2164-1
5. Buppasiri P, Temtanakitpaisan T, Somboonporn W: Tuberculosis at vulva and vagina. *J Med Assoc Thai* 2010, 93:613-615
6. Chow TW, Lim BK, Vallipuram S: The masquerades of female pelvic tuberculosis: Case reports and review of literature on clinical presentations and diagnosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2002;28:203-210
7. Duggal S, Duggal N, Hans C, Mahajan RK: Female genital TB and HIV co-infection. *Indian J Med Microbiol.* 2009, 27:361-3. 10.4103/0255-0857.55461
8. Falk V, Ludviksson K, Agren G: Genital tuberculosis in women. Analysis of 187 newly diagnosed cases from 47 Swedish hospitals during the ten year period 1968 to 1977. *Am J Obstet Gynecol* 1980, 138:974-977
9. Figueroa-Damian R, Martinez-Velazco I, Villagrana-Zesati R, Arredondo-Garcia JL: Tuberculosis of the female reproductive tract: effect on function. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1996, 41:430-6.
10. Gasparov A.S., Klinyshkova T.V., Sokolova T.F. The characteristic of cell-like immunity and tsitokinovy profile of peritoneal liquid of patients with a chronic salpingitis: Problemy reprodukcii. 2005; 4: 14-8 (in Russian)
11. Ghosh K., Chowdhury J.R. Tuberculosis and female reproductive health. *J Postgrad Med.* 2011; 57 (4): 307-13.
12. Global Tuberculosis Report 2021. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
13. Hass DW: Mycobacterial disease. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, Eds): Principles and practice of infectious disease. Philadelphia, PA, Churchill Livingstone, 2000, 2576-2607
14. Jain G., Khatuja R., Juneja A., Mehta S. Laparoscopy: As a First Line Diagnostic Tool for Infertility Evaluation. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8 (10): OCO1-2. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9822.4929.
15. Jindal U.N., Bala Y., Sodhi S. et al. Female genital tuberculosis: early diagnosis by laparoscopy and endometrial polymerase chain reaction. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14 (12): 1629-34.
16. Kabadi Y.M., Harsha B. Hysterolaparoscopy in the Evaluation and Management of Female Infertility. *J Obstet Gynaecol India.* 2016; 66 (Suppl 1): 478-81.
17. Khanna A., Agrawal A. Markers of genital tuberculosis in infertility. *Singapore Med J.* 2011; 52 (12): 864-7
18. Krasnopolskaya K.V. Infertile marriage. The general concept of infertile marriage. In: Gynecology. National guideline Moskva: GEOTAR.Media. 2015: 310-311 (in Russian).
19. Kulshrestha V., Kriplani A., Agarwal N. et al. Genital tuberculosis among infertile women and fertility outcome after antitubercular therapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113 (33): 229-34
20. Lamba H, Byrne M, Goldin R, Jenkins C: Tuberculosis of the cervix: case presentation and a review of the literature. *Sex Transm Infect.* 2002, 78:62-3. 10.1136/sti.78.1.62
21. Lawlor, Clark. Consumption and Literature: The Making of the Romantic Disease. Springer, 2006.
22. Ministry of Health & Family Welfare-Government of India: Central TB division. (2022). Accessed: July 25, 2022: <https://tbcindia.gov.in/>
23. Namani S, Qehaja-Buçaj E, Namani D: Screening for genital tuberculosis in a limited resource country: case report. *BMC Infect Dis.* 2017, 17:130. 10.1186/s12879-017-2237-8
24. Nogales-Ortiz F, Tarancón I, Nogales FF Jr: The pathology of female genital tuberculosis: A 31 year study of 1436 cases. *Obstet Gynecol* 1979, 53:422-428
25. Onyebujoh PC, Ribeiro I, Whalen CC: Treatment options for HIV-associated tuberculosis. *J Infect Dis* 2007, 196:35-45
26. Roy A, Mukherjee S, Bhattacharya S, Adhya S, Chakraborty P: Tuberculous Endometritis in hills of Darjeeling: A clinicopathological and bacteriological study. *Indian J Pathol Microbiol* 1993, 36:361-369
27. RJ Carter : Unusual presentation of genital tract tuberculosis. *Int J Gynecol Obstet* 1990, 33:171-176
28. Samal S, Gupta U, Agarwal P: Menstrual disorders in genital tuberculosis. *J Indian Med Assoc* 2000, 98:126-127
29. Sharma J.B. Sharma's Python Sign: A New Tubal Sign in Female Genital Tuberculosis. *J Lab Physicians.* 2016; 8 (2): 120-2.
30. Sharma J., Sneha J., Singh U.B. et al. Effect of Antitubercular Therapy on Endometrial Function in Infertile Women with Female Genital Tuberculosis. *Infect Disord Drug Targets.* 2016; 16 (2): 101-8
31. Sotskaya O.L. "Clinical course of tuberculosis of female genital organs in Armenia and modern principles of its diagnosis" 1998.
32. Thangappah R.B., Paramasivan C.N., Narayanan S. Evaluating PCR, culture & histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2011; 134 (1): 40-6.
33. Tripathy SN, Raut MD, Tripathy SN: Vaginal tuberculosis (a case report). *J Obstet Gynaecol India.* 1986.
34. Verhoeve H.R., Coppus S.F.P.J., van der Steeg J.W. et al. The capacity of hysterosalpingography and laparoscopy to predict natural conception. *Hum Reprod.* 2011; 26: 134-42
35. Zahoor D, Bhat MM, Kanth F, Farhana A: Prevalence of genital tuberculosis in infertile women; a study from a tertiary care center in north India. *Int J Contemp Med Res.* 2019, 6:F1=3. 10.21276/ijcmr.2019.6.6.17
36. Zink, Albert R., Christophe Sola, Udo Reischl, Waltraud Grabner, Nalin Rastogi, Hans Wolf, and Andreas G. Nerlich. "Characterization of Mycobacterium tuberculosis complex DNAs from Egyptian mummies by spoligotyping." *Journal of clinical microbiology* 41, no. 1 (2003): 359-367

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА И ЕГО РОЛЬ В БЕСПЛОДИИ

Гардян Г. К.^{1,2}, Абрамян С. О.¹.

¹ ЕГМУ, Кафедра акушерства и гинекологии №2

² ЕГМУ, Кафедра патологической анатомии и клинической морфологии

Ключевые слова: *продуктивно-пролиферативная реакция, гранулема, гумма, frozen pelvis, бесплодие.*

Согласно данным ВОЗ, заболеваемость бесплодием в разных странах колеблется в широких пределах и не имеет тенденции к снижению. Принимая во внимание тот факт, что структура и частота бесплодных браков во всех странах определяется по критерию правомочности, что не дает четких данных о реальной картине бесплодия в стране, в рамках программы репродукции странам рекомендуется проводить эпидемиологические исследования, которые позволят определить частоту бесплодия в данной стране, этиологическую структуру, предрасполагающие факторы, имеющийся опыт и методы исследования и лечения пар, страдающих бесплодием, эффективность исследований и лечения для разработки и внедрения национальных стратегий и программ преодо-

ления проблемы бесплодия. Поэтому для диагностики, лечения и преодоления бесплодия очень важно изучение его этиологии и распространенности. Как этиологический фактор туберкулез половой системы во многих случаях упускается, и приходят к этому только после отрицания почти всех инфекционных и неинфекционных заболеваний. Однако, изучая морфофункциональные особенности туберкулеза, мы убеждаемся, что в отличие от многих других этиологических факторов, в данном случае они носят необратимый характер. Поэтому ранняя диагностика генитального туберкулеза является ключом к лечению бесплодия. Профилактика туберкулеза, помимо здравоохранения, медицинских проблем и подходов, должна иметь еще и социальную составляющую: предотвращение бедности, возможного недоедания, безработицы и эмиграции.

SUMMARY

CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF GENITAL TUBERCULOSIS AND ITS ROLE IN INFERTILITY

Ghardyan G.K.^{1,2}, Abrahamyan S.H.¹.

¹ YSMU, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2

² YSMU, Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology

Keywords: *Productive-proliferative reaction, granuloma, gumma, frozen pelvis, infertility.*

According to WHO, the frequency of infertility in different countries varies widely and has no tendency to decrease. Taking into account the fact that the structure and frequency of infertile marriage in all countries is determined by application, which does not provide clear data about the real picture of infertility in a given country, countries are recommended to conduct epidemiological studies within the framework of the human reproduction program, that would allow determining the incidence of infertility in a given country, causal structure, contributing factors, existing experience and methods of research and treatment of couples suffering from infertility, effectiveness of research and treatment to develop and implement national strategies and

programs to overcome the problem of infertility. Therefore, for the diagnosis, treatment and overcoming of infertility, it is very important to study its causality and prevalence. Tuberculosis of the reproductive system is neglected as a causal factor in most cases and they come to this only after denying the rest of infectious and non-infectious diseases. However, studying the morphofunctional features of tuberculosis, we are convinced that unlike many other causal factors, they are irreversible in this case. Therefore, early diagnosis of tuberculosis is the key to infertility treatment. And tuberculosis prevention, in addition to medical problems and approaches, should also have a social component that prevents poverty, possible malnutrition, unemployment and emigration.

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ ВРАЧЕЙ И СРЕДНЕГО ПЕРСОНАЛА КАК АКТУАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аветисян Г.А.¹, Варданян Г.Дж.^{1*}, Мелик-Андреасян Г.Г.², Хузатян А.А.³, Байрамян Т.Л.¹, Джаноян Г.Дж.¹, Санагян А.А.¹, Поркшеян К.А.¹

¹ ЕГМУ

² ГНО «Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний» МЗ

³ ЗАО «Поликлиника им. К. Есаяна»

Получена 10.01.2023, рецензирована 03.02.2023, принята 28.04.2023

*“Светя другим, сгораю сам”
Гипократ*

Ключевые слова: синдром профессионального выгорания, врач, средний медицинский персонал, стресс, качество медицинской помощи, медицинские ошибки, COVID-19.

Качество медицинской помощи напрямую зависит от эффективности работы врачей и среднего медицинского персонала [23, 43, 51, 68]. Профессия врача обязывает владением высокой психоэмоциональной устойчивостью [52]. Это обусловлено тем, что, исходя из специфики профессии, врач подвержен частому воздействию комплексных стрессовых факторов: средовых (биологических, химических, физических), психоэмоциональных (ответственность за жизни пациентов, возросшее количество жалоб и судебных исков) и социальных (низкий социально-экономический статус, несоответствие ожиданий от профессии и современных реалий, отсутствие доступа к современным методам диагностики и лечения) [26]. Постоянное воздействие данных факторов со временем приводит к физиологическому и психическому истощению, которое проявляется разочарованием в выбранной профессии, раздражением при общении с пациентами, демонстрацией собственной значимости, снижением самооценки — развивается профессиональное выгорание (ПВ) [89].

Понятие ПВ в здравоохранении появилось в конце 60-х годов прошлого века как способ оценки психологического стресса, испытываемого медицинским персоналом при работе с пациентами в бесплатных

клиниках [65]. В дальнейшем область использования концепции выгорания значительно расширилась, она стала касаться стресса, связанного с профессией, при работе в любых медицинских учреждениях [40, 66]. Понятие синдрома эмоционального выгорания («burnout») было введено в психологию американским психиатром Гербертом Фрейденбергером в 1974 году [34]. Им у волонтеров службы психического здоровья были выявлены разочарование в работе, эмоциональное и психическое истощение, которые определили как «поражение, истощение, износ, происходящие в человеке вследствие завышенных требований к собственным ресурсам и силам». Данный вопрос вызвал высокую заинтересованность и стал изучаться работниками социальных профессий (медицинскими работниками, учителями и другими представителями социальной структуры).

Всеобщее внимание к проблеме ПВ привлекли исследования американского психолога Кристины Маслач (1976), которая дала полное определение данного явления: ПВ – это синдром эмоционального истощения, деперсонализации и снижения личностных достижений, который может возникать среди специалистов, занимающихся разными видами «помогающих» профессий [44]. Затем К. Маслач и С. Джексон охарактеризовали ПВ как эмоциональное опустошение, включающее развитие отрицательной самооценки, отрицательного отношения к работе, утрату понимания и сочувствия по отношению к пациентам [45].

Не существует единого определения синдрома выгорания (СВ). Выделение СВ от других расстройств здоровья и потенциальных причинных факторов, ведущих к его развитию, затруднено и до сих пор является предметом многочисленных споров. Farber В. А. рассматривает данный феномен как опыт, где работ-

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Г.Дж. Варданян

ЕГМУ,

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2

Эл. почта: g.vardanyan11@mail.ru

Тел.: (+374) 91 53 05 01

ник знает о значительном несоответствии между его инвестированными усилиями, затратами и результатом, вознаграждением, полученными от выполнения работы [33]. Также термином выгорание обозначают неблагоприятный синдром, связанный с работой, характеризующийся постоянным истощением, циничным отношением к работе и чувством уменьшенной компетентности [46]. В аналитической статье Mesters P. термин «профессиональное выгорание» рассматривается как синоним термина professional fatigue syndrome [49]. Анализ различных определений понятия burnout как состояния переутомления (overfatigue) показал, что ПВ целесообразно определять как состояние профессионально обусловленного эмоционального переутомления, как патологическую стадию хронического утомления работника, вызванного сочетанием частоты, амплитуды и продолжительности эмоционального возбуждения, не соответствующего восстановительной способности механизмов произвольной регуляции активирующих систем мозга [18]. Ключевым атрибутом ПВ является дефицит отдыха, возникающий при повторяющемся остром утомлении, следы которого не исчезают в периоды времени между суточными и недельными профессиональными нагрузками. Таким образом, большинство исследователей рассматривает СВ как следствие действия продолжительных интенсивных стрессовых факторов на рабочем месте [7, 10, 65].

Основываясь на фундаментальных работах К. Маслач и других авторов, проведенных в 80-х годах XX века, в настоящее время в научной литературе общая оценка синдрома профессионального выгорания (СПВ) проводится на основании тех или иных комбинаций эмоционального истощения, деперсонализации и редукции личных достижений, развивающихся на фоне хронического стресса, обусловленного профессиональной деятельностью [65].

Синдром выгорания является предметом научных исследований в основном среди психологов и социологов. Основные труды по идентификации и классификации СВ принадлежат психологам [45, 69]. В СВ принято выделять три основных компонента. Первый – эмоциональное истощение – ощущение физической и психологической усталости, прогрессирующая потеря энергетического потенциала, которые генерируются вследствие непрерывного межличностного взаимодействия с пациентами, что, по существу, является основным компонентом стресс-синдрома [46]. Второй – деперсонализация – обезличивание, формализация

контактов, субъект воспринимается личностью как объект. Третий – редукция личных достижений – негативная оценка своей профессиональной компетентности и деятельности. Симптомы СВ можно классифицировать на следующие группы: физические – частые головные боли, боли в мышцах, внезапные потеря или прибавление в весе, нарушение работы желудочно-кишечного тракта, снижение иммунитета и прочие; эмоциональные – апатия, раздражительность, сниженный фон настроения, ощущение опустошенности, усталости и т.д.; поведенческие – прием психоактивных веществ с целью избегания проблемы и снижения внутреннего напряжения, отход от социальных контактов, снятие с себя ответственности за свои действия и пр. [69].

Многочисленные зарубежные исследования демонстрируют высокую актуальность данной проблемы и широкую распространенность ПВ в среде медицинских работников [7, 8, 10, 48, 59, 63, 76]. Доказано, что высокий уровень профессионального выгорания коррелирует с частотой медицинских ошибок, снижением качества медицинской помощи, повышением оттока кадров из отрасли, низкими показателями удовлетворенности пациентов, более длительными сроками восстановления больных после выписки, а также экономическими потерями. Так, в США в 2019 году подсчитано, что негативный эффект «выгорания» медицинских работников (из-за более частой смены работы врачами и уменьшения часов работы) приводит к финансовым потерям в размере 4,6 млрд долларов ежегодно [36]. Все это, несомненно, негативно сказывается на качестве медицинской помощи в целом [9, 37-39, 73, 83]. ПВ некоторыми авторами признано «эпидемией» [51, 59].

СВ можно рассматривать как одну из наиболее вероятных причин снижения или отсутствия профессиональной мотивации у работников здравоохранения. Процесс выгорания создает серьезные последствия как для самого медицинского персонала, так и для учреждений, в которых они работают. СВ может приводить к ухудшению здоровья медицинских работников, утрате мотивации профессионального роста, а также снижению качества предоставляемой медицинской помощи пациентам. Среди медицинских специальностей есть ряд отраслей с более высокой степенью риска развития выгорания. Среди них особенно можно выделить: психиатрию, наркологию, где высокий риск обусловлен общением с больными, имеющими, помимо соматических, психические отклонения в здоровье.

Так, в одном из крупнейших исследований по СВ среди врачей, выполненном в Финляндии, авторы подразделили обследуемых на «специалистов с высоким уровнем выгорания» и «специалистов с низким уровнем выгорания». Психиатры были отнесены к группе с «высоким уровнем выгорания». Самые высокие показатели были выявлены у мужчин, которые специализировались в области детской психиатрии. Существенную роль сыграло место работы: работники частных клиник, сотрудники научно-исследовательских институтов и других общественных организаций были значительно менее подвержены выгоранию по сравнению с работниками государственных медицинских учреждений [55].

В работе Бабанова С. А. выделены 3 типа работников, которым угрожает СВ [1]. Первый тип – педантичный, характеризуется добросовестностью, излишней аккуратностью, стремлением добиться образцового порядка; второй тип – демонстративный, стремящийся первенствовать во всем, всегда быть на виду; третий – эмоциональный, включающий впечатлительных и чувствительных людей.

В современной научной литературе имеется ряд разногласий в отношении отрезных точек для оценки СПВ и его компонентов. По разным оценкам, распространенность СПВ в целом среди медицинских работников колеблется от 0 до 80,5% [4, 11, 76]; эмоционального истощения – от 0 до 86,2%; деперсонализации – от 0 до 89,9%; редукции личных достижений – от 0 до 87,1%. Из-за имеющихся разночтений в определении критериев СПВ точная оценка распространенности СПВ, а также его связи с полом, возрастом, длительностью стажа, специальностью врачей и наличием депрессивной симптоматики представляется не до конца ясной. Необходимы разработка согласованного определения СПВ и стандартизация его измерения [16].

По некоторым данным, СПВ встречается у 30–90% медицинских работников и зависит от стажа работы, специальности, возраста, пола, а также региона проживания [20, 42, 84]. В качестве примера можно привести крупное исследование, проведенное в США в 2012 году, в котором принимали участие 7288 врачей различных специальностей. Установлено, что 45,8% американских врачей были подвержены ПВ, что на 10% выше, чем в среднем по популяции [70]. Самыми истощенными чувствовали себя врачи неотложной помощи, семейные врачи и неврологи [70–72]. По данным исследований Д. А. Марченко-Тябут и А. А. Головач наиболее неблагоприятная картина при изучении

эмоционального выгорания наблюдается у врачей-терапевтов [15]. Данную проблему авторы связывают со спецификой работы, дефицитом времени в условиях амбулаторного приема, длительным контактом с больными и их семьями, возможным различным исходом заболевания. Анализ течения различных фаз СПВ у врачей в зависимости от специальности показан в работе И. А. Бердяевой и Л. Н. Войт [2]. Установлено, что самые высокие показатели выраженности фаз СПВ наблюдаются в группе врачей-онкологов. На втором месте находятся врачи-психиатры, деятельность которых является публичной, подразумевает необходимость работы с пациентами, отличающимися от лиц основной массы населения психической неуравновешенностью и девиантным поведением в той или иной форме. Достаточно часто эмоциональное выгорание встречается у врачей-стоматологов [12]. В работах профессора Л. М. Юрьевой отмечается, что выгорание может потенцировать суицидальное поведение [22]. Наибольшую склонность к суициду имеют врачи-психиатры. Психиатр И. А. Сикорский писал, что частота суицидов среди врачей в 21 раз выше, чем в популяции населения. По данным отчета Medscape за 2020 год, наибольшее СПВ имели урологи, неврологи и нефрологи [48]. В отличие от результатов вышеприведенных исследований Кобякова О. С. и соавт. статистически значимой разницы в степени СПВ между врачами различных специальностей не выявили [10].

Данные литературы относительно возрастных особенностей СПВ весьма противоречивы. В некоторых исследованиях показано, что наиболее предрасположены к ПВ медицинские работники в возрасте старше 40 лет, со стажем работы 15 лет и более [14]. По данным, приведенным в исследовании K. Stanetić et al., с увеличением стажа работы у врачей повышался уровень эмоционального истощения и степень СПВ, достигая максимума у врачей со стажем более 21 года [81]. В других работах обнаружены незначительные отрицательные корреляции частоты развития СПВ со стажем работы [3] и возрастом [73]. Напротив, в одном из последних исследований М. G. del Carmen и соавт. [30] установлено, что молодые специалисты, имевшие менее 10 лет стажа после окончания обучения, более подвержены выгоранию, а врачи с длительным стажем работы, более 30 лет после обучения, менее подвержены выгоранию при сравнении тех и других с врачами, имевшими среднюю длительность стажа (от 11 до 20 лет). По данным отчета Medscape за 2020 год [48], среднее поколение было более подвержено СПВ, что

сопоставимо с результатами исследований Кобяковой О. С. и соавт [10]. Данный факт авторы объясняют тем, что специалисты среднего поколения имели самую высокую нагрузку и самое большое среди коллег количество занимаемых должностей. Врачи молодого поколения также имели крайне высокую степень СПВ, что можно объяснить повышенной нагрузкой на работе (продолжительность рабочего дня, число ставок, дежурств). При этом они меньше всех зарабатывали и имели самые высокие ежемесячные выплаты по кредитам. Из-за высокой нагрузки на работе у начинающих врачей почти не оставалось времени на себя, семью и отдых. Это неизбежно приводило к дисбалансу между профессиональной и личной жизнью. Данные результаты сопоставимы с данными из отчета Medscape об образе жизни и счастье врачей-ординаторов [89]. Кроме этого было выявлено, что значимыми факторами развития СПВ у молодого поколения врачей были неудовлетворенность рабочим местом, дефицит сна и редкое использование ежегодного отпуска целиком, что наиболее часто встречалось в молодом поколении. Показано, что они реже своих коллег занимали административные должности, что является одним из протективных факторов развития СПВ. Представители старшего поколения врачей были менее всех подвержены СПВ. Они меньше всех работали и имели самую высокую заработную плату, что позволяло им больше времени уделять семье и отдыху. Вместе с тем у них чаще встречались хронические заболевания [10].

По данным Силкиной А. А. и соавт. немаловажное значение в возникновении СПВ имеет регион проживания. Так, у врачей из Великобритании уровень рабочего стресса выше, чем у врачей США, в то же время у врачей США отмечается более высокий уровень депрессии по сравнению с врачами Австралии и Великобритании [17].

По данным литературы СПВ зависит также от рабочей нагрузки [19, 31]. Так, частота большинства симптомов ПВ повышается в 2–3 раза при рабочей нагрузке свыше 58 физиологически нормируемых часов в неделю по сравнению с нагрузкой менее 42 часов. При нагрузке свыше 47 нормо-часов на ежедневное утомление врачей сильное влияние оказывают также работа в вечернюю и ночную смены, дисбаланс усилий и вознаграждения, неопределенность обязанностей, внерабочая нагрузка, недостаток свободного времени. Рабочая нагрузка врачей в большей степени определяется продолжительностью рабочей недели (long hours), чем интенсивностью (напряженностью)

трудового процесса. По результатам, представленным в отчете Medscape за 2010 год, почти половина врачей в США согласились бы на сокращение зарплаты в обмен на большее количество времени, что указывает на важность данного фактора при возникновении ПВ у врачей [68].

«Выгорание» может быть более или менее выражено при наличии определенных факторов риска. Эти факторы подразделяют на личностные и организационные [21]. В некоторых психологических исследованиях изучалась связь личностных характеристик медицинских работников с «выгоранием». В 2018 году В. Wiederhold и соавт. показали, что высокий уровень невротизма, меньшая способность принятия окружающих, интроверсия и высокий уровень негативной эмоциональности сочетаются с высоким индивидуальным риском развития «выгорания» у медицинских работников [87]. Сорокин Г. А. и Суслов В. Л. также указывают, что на ежедневное утомление врачей и риск ПВ существенно влияют их индивидуальные характеристики: состояние здоровья и тревожный тип поведения [19]. Следует отметить, что уровень психологической устойчивости врачей выше, чем в общей популяции работающего населения, и он обратно связан с развитием СПВ. Однако СПВ широко распространен даже среди врачей с максимально возможным показателем устойчивости, то есть даже самые психологически устойчивые врачи подвергаются значительному риску СПВ [84, 85].

ПВ имеет серьезные последствия не только для качества медицинской помощи, но и в отношении здоровья самого медицинского работника, а именно развития у него сердечно-сосудистых заболеваний, депрессии, злоупотребления алкоголем, сокращения продолжительности жизни [24, 25, 56, 67].

Тесно связано с СПВ наличие депрессивной симптоматики, которая достаточно часто встречается у врачей [47, 64]. В систематическом обзоре D. A. Mata и соавт. показано, что распространенность депрессивной симптоматики среди врачей-резидентов составляет 28,8% и варьирует от 20,9 до 43,2% в зависимости от используемого инструмента для оценки [47]. Интересным представляется наличие двунаправленной связи между симптомами депрессии и медицинскими ошибками. Так, крупный систематический обзор и мета-анализ 11 исследований с участием 21517 врачей продемонстрировал связь между симптомами депрессии у врача и повышением риска медицинских ошибок [60]. В то же время, по данным 4 исследований, меди-

цинские ошибки связаны с последующим развитием у врачей депрессивной симптоматики. В ряде работ показано, что своевременное выявление и лечение депрессии у врачей уменьшает количество совершаемых ими медицинских ошибок, улучшает самочувствие врачей и качество их работы с пациентами [62].

Погосова Н. В. с соавт. изучили особенности психологического статуса, СПВ и качества жизни врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения на базе 16 государственных бюджетных учреждений здравоохранения-городских поликлиник Москвы, которые случайным образом были отобраны из общего списка городских поликлиник для взрослого населения. Проведенное исследование выявило высокую частоту СПВ у врачей терапевтического профиля, работающих в первичном звене. Самым известным обратным показателем хорошего самочувствия врача является эмоциональное истощение. У 50,0% врачей, включенных в исследование, выявлялся высокий уровень эмоционального истощения. При этом, у женщин-врачей эмоциональное истощение высокого уровня встречалось достоверно чаще, чем у мужчин (у 55,3% женщин против 16,7% у мужчин). У каждого третьего врача (34,1% и 37,5% соответственно) отмечались деперсонализация и редукция личных достижений высоких уровней [16].

Известно, что стресс – один из ведущих факторов формирования СПВ. Настоящее исследование наглядно демонстрирует высокий уровень стресса у врачей терапевтического профиля первичного звена. Повышенный уровень стресса отмечался у 92,3% врачей, высокий – у 2/3, максимальный – у каждого четвертого специалиста. При этом доля женщин-врачей с высоким и максимальным уровнем стресса достоверно выше, чем доля мужчин. По-видимому женщины более чувствительны к стрессовым факторам при выполнении тех обязанностей, которые требуют от них сопереживания. В настоящее время патогенез СПВ медицинских работников не сводится только к стрессу, который раскрывает один из вариантов формирования ПВ. Значительную роль играет наличие депрессивной симптоматики, которая зачастую сочетается с СПВ [16].

По данным Погосовой Н. В. с соавт., у 39,1% врачей первичного звена отмечалась тревожная и/или депрессивная симптоматика того или иного уровня, 10,2% имели клинически выраженную тревогу и/или депрессию. Доля врачей-мужчин с клинически выраженной депрессивной симптоматикой оказалась достоверно выше, чем женщин (25,0% против 2,6%).

Эти данные совпадают с результатами целого ряда более ранних публикаций. Так, суицид – крайняя степень проявления депрессии – встречался у австрийских врачей-мужчин на 50% чаще, чем у врачей-женщин [79], а у медицинских работников в целом – в 2,5 раза чаще, чем в среднем у населения [80]. Несколько иные данные приводят F. Dutheil и соавт. (2019). Авторы обобщили данные метаанализа 61 исследования, где показано, что суициды встречаются у медицинских работников в 1,4 раза чаще, чем в среднем у населения, при этом у женщин – в 2 раза чаще [32]. В США в 2016 году С. Р. West и соавт. продемонстрировали, что у ординаторов с симптомами «выгорания» выше риск попасть в автомобильную аварию, чем у их коллег без «выгорания» [86]. В исследовании G. S. de Oliveira и соавт. симптомы депрессии встречались у 22% американских врачей анестезиологов, еще 17% относились к группе высокого риска развития ПВ и депрессии. Было показано, что у каждого пятого интерна-педиатра выявлялись признаки депрессии, а у 3 из 4 – СПВ [54].

Европейская исследовательская группа по изучению эмоционального выгорания у врачей общей практики (European General Practice Research Network Burnout Study Group – EGPRN) активно изучала степень и особенности эмоционального выгорания у семейных врачей 12 стран Европейского союза. Кроме стандартного опросника выгорания Маслач исследователи анализировали демографические характеристики, образ жизни, длительность стажа и удовлетворенность работой. Только у 1/3 семейных врачей не было выявлено эмоционального выгорания: 43% участников имели признаки эмоционального истощения, 35% – деперсонализации, 32% – редукции личных достижений. У 12% врачей признаки выгорания отмечались по всем трем шкалам. По мнению авторов, степень выгорания в значительной степени связана со страной проживания, удовлетворенностью от работы, употреблением алкоголя, табака и психотропных препаратов, мужским полом и возрастом [78].

По данным Oreskovich M. R. et al. злоупотребление алкоголем и зависимость от него являются серьезной проблемой для хирургов США. 15,4% опрошенных хирургов имели расстройства, связанные со злоупотреблением алкоголем, или алкогольную зависимость (у мужчин-хирургов – 13,9%, у женщин-хирургов – 25,6%). Хирурги, сообщившие о серьезной врачебной ошибке в предыдущие 3 месяца, с большей вероятностью отмечали злоупотребление алкоголем или зависимость [56].

При анализе отдельных компонентов выгорания выявляются определенные гендерные различия. Так, в настоящем исследовании установлено, что женщины-врачи имели достоверно более высокие показатели по шкале эмоционального истощения. В других работах показано, что у мужчин обнаруживаются более высокие показатели по шкале деперсонализации [53]. Можно предположить, что у мужчин преобладают инструментальные ценности, а у женщин – эмоциональные: они более отзывчивы на испытываемые пациентами недуги и сильнее подвержены воздействию стресса. В то же время в ряде исследований гендерных особенностей СПВ не установлено [6].

Ярославская М. А. и Кузнецов Н. А. провели исследования, касающиеся синдрома выгорания у работников сферы здравоохранения (врачей и среднего медицинского персонала) [23]. Оценка параметров синдрома выгорания проводилась российской версией опросника «Профессиональное выгорание» Н. Водопьяновой и Е. Старченковой на основе трехфакторной модели выгорания Maslach и Jackson, где СВ понимается как трехмерный конструкт, состоящий из трех субшкал: эмоционального истощения, деперсонализации и редукции персональных достижений. По данным авторов не было выявлено достаточных различий по параметрам возраст, стаж, профессиональная деятельность между врачами и средним медицинским персоналом. СВ может развиваться как у медиков с большим стажем работы, так и у молодых – только начинающих свою профессиональную деятельность. Более высокий уровень эмоционального истощения у женщин, по сравнению с мужчинами, по мнению авторов, обуславливается гендерными различиями, а средний уровень деперсонализации, выявленный у медиков, выступает в данном случае как средство психологической защиты для сопротивления негативным переживаниям. Профессиональные достижения медработников-мужчин оцениваются как более успешные по сравнению с женщинами. Несколько иные данные приводят Силкина А. А. и соавт., по данным авторов одно из первых мест по риску возникновения синдрома эмоционального выгорания занимает профессия медицинской сестры. Их работа предполагает ежедневное тесное общение с людьми, страдающими различными недугами, требующими повышенной заботы и внимания. В таких условиях средний медперсонал испытывает повышенное эмоциональное напряжение. СПВ у медсестер наступает быстрее, чем у врачей в среднем на 5–9 лет [17].

Необходимо отметить, что существует серьезное

негативное влияние «выгорания» на все общество, прежде всего на пациентов. В США в 2018 году в работе А. К. Windover и соавт. на примере одного большого медицинского центра, в котором работают 1145 врачей, показано, что у 35% из них выявились признаки «выгорания» (согласно опроснику Maslach) [88]. Это коррелировало с высоким уровнем жалоб пациентов в службу качества медицинской помощи данного учреждения.

Организационными и социальными факторами, влияющими на СВ, являются: повышенная загруженность, изменяющееся расписание работы, дефицит персонала; излишняя, дублирующая административная и отчетная нагрузка; неадекватное применение информационных технологий; дефицит времени на отдых и недостаток времени на личную жизнь; моральный дистресс (например, тяжкие негативные эмоции, которые испытывают врачи, вынужденные продлевать страдания больных в паллиативном состоянии); негативная коммуникация и агрессия со стороны пациентов [28, 51, 74]. В связи с вышеизложенным большее внимание необходимо уделять не только индивидуальной психологической работе с медицинскими работниками, но и созданию благоприятных организационных и социальных условий, снижающих «выгорание».

Факторами, уменьшающими степень «выгорания», являются: осознание высокого предназначения медицинского работника; позитивная и поддерживающая организационная культура учреждения; баланс ожиданий от работы и фактического состояния дел; контроль над содержанием работы, гибкость и автономность; денежное и моральное вознаграждение; профессиональное взаимодействие и социальная поддержка; баланс между работой и личной жизнью [51]. Например, в США в 2017 году в исследовании Н. Так и соавт. при опросе 1289 врачей было показано, что внутреннее ощущение своего высокого призвания и сохранение долгосрочных положительных отношений с пациентами ведут к более высокой оценке врачами своей значимости [82]. В Германии в 2016 году В. С. Pantenburg и соавт. опросили 2300 молодых врачей; высокий уровень удовлетворенности рабочей обстановкой у врачей сочетался с меньшим цинизмом и эмоциональным истощением [58].

В США в 2016 году при опросе 20000 медицинских сестер из 425 больниц А. Kutney-Lee и соавт. получили следующие данные: чем больше медицинские сестры ощущают свое участие в принятии решений на уровне больниц и отделений, тем выше их удовлетворенность

работой и удовлетворенность пациентов уровнем их лечения [43]. А в исследовании, проведенном в Нидерландах в 2016 году, показано, что у 247 медицинских сестер при лучшем сочетании графика работы с личной жизнью отмечался более низкий уровень эмоционального истощения [61].

В настоящее время вопрос борьбы с «выгоранием» приобрел огромную важность в связи с эпидемией новой коронавирусной инфекции COVID-19. Неблагоприятные психологические эффекты, воздействующие на медицинских работников, значительно усилились. Такое наблюдалось и ранее, в условиях оказания помощи при тяжелых инфекционных заболеваниях, например при эпидемии SARS, когда у врачей возникали депрессии, злоупотребление алкоголем и нарушение сна. При пандемии COVID-19 уже в начале апреля 2020 года в ведущих мировых журналах стали появляться публикации, что медицинские работники подвергаются очень высокому психологическому риску [75]. В этих работах определено 8 источников повышенного беспокойства врачей во время пандемии COVID-19: 1) нехватка средств индивидуальной защиты (СИЗ); 2) возможность заразить семью, коллег, пациентов, заразиться самому; 3) недоступность тестов, если есть симптомы заражения; 4) неуверенность, что их медицинское учреждение их поддержит, если они и их семья заболеют; 5) беспокойство за детей при увеличении рабочих часов медицинских работников в условиях закрытия школ и детских садов; 6) неуверенность, смогут ли они получать поддержку медицинского учреждения и общества в случаях когда они будут нуждаться в отдыхе, большем потреблении воды, поездках на работу в условиях карантина; 7) неуверенность в собственной компетентности (работа в реанимации, работа в СИЗ); 8) неуверенность в доступе к полной и последней информации о лечении и профессиональных рисках, отсутствие специфического лечения.

В конце мая 2020 года С. Kröger в журнале «Психологическая травма» («Psychological Trauma») Американской психологической ассоциации опубликовал исследование по изучению глубоких психологических травм, которым подвергаются медицинские работники в эпоху пандемии COVID-19 [41]. Два вида психологических травм были подчеркнуты особо. Первая – потеря медицинскими работниками своей социальной идентичности. Например, заведующий отделением, столкнувшийся в отделении реанимации с больными COVID-19, в первое время не знал как их лечить, хотя считал себя профессионалом. В другом случае меди-

цинские работники видели своих коллег заболевшими и в критическом состоянии в отделении реанимации, хотя еще несколько недель назад они вместе спокойно работали. Вторая – тяжелые моральные травмы. Например, врачам приходилось выбирать, кого из нуждающихся пациентов подключать к аппарату искусственной вентиляции легких. Эта тяжелая этическая проблема описана американскими исследователями С. R. Butler и соавт. как «рационализация решений» (rationing) [27].

В апреле 2020 года E. Giusti и соавт. при опросе 330 врачей из Италии показали, что около 2/3 из них испытывали эмоциональное истощение и отмечали редукцию профессиональных достижений, однако депersonализация встречалась только у 1/4 медицинских работников [35]. В опросе, проведенном в мае 2020 года L. A. Morgantini и соавт. у 2700 работников здравоохранения из 60 стран, «выгорание» было обнаружено более чем у половины [50].

Лисняк М. А. и соавт. изучили проблему эмоционального выгорания преподавателей медицинского ВУЗА. В результате исследования было установлено, что доля преподавателей, имеющих различные проявления синдрома эмоционального выгорания, относительно велика. При этом активность преподавателей в выявлении данного синдрома явно недостаточна. Среди профессорско-преподавательского состава фаза напряжения установлена у каждого четвертого респондента с превалированием симптома «Переживание психотравмирующих обстоятельств», который у преподавателей был выявлен в три раза чаще, чем в общей выборке. Более чем у половины обследованных зафиксировали фазу резистенции. При этом симптом «Неадекватное избирательное эмоциональное реагирование» в группе преподавателей наблюдался в 3,6 раз чаще, чем в общей выборке, симптом «Редукция профессиональных обязанностей» – в 3,5 раз чаще, симптом «Расширение сферы экономии эмоций» – в 2,7 раз чаще, симптом «Эмоциональный дефицит» – в 2 раза чаще. Особое внимание следует уделить симптому «Психосоматические и психовегетативные нарушения», который отмечен у каждого десятого респондента, так как он может отражаться на соматическом благополучии и трудоспособности преподавателей [13].

Закключение

Медицинская специальность связана с высоким риском развития синдрома выгорания. Долговремен-

ная стрессовая ситуация, в которой находятся врачи и средний медицинский персонал, а также чрезмерная загруженность межличностными контактами, может постепенно приводить к эмоциональному истощению, раздражительности, игнорированию просьб больных о поддержке и помощи, формальности при исполнении своих обязанностей и прочим негативным последствиям. Для медицинских работников необходимо наличие некоторой степени «эмоциональной сопротивляемости», позволяющей им сохранить свои внутренние ресурсы, коммуникативные умения.

В последние годы на фоне возрастания темпа и интенсивности оказания медицинской помощи к медицинским работникам предъявляются высокие требования, в том числе в отношении качества оказания помощи. Все это приводит к возрастанию эмоциональной нагрузки на сотрудников медицинских учреждений. Активно развивается тенденция рассматривать состояние здоровья медицинского персонала как важный фактор оценки качества работы учреждения [6, 57]. При этом необходимо фокусироваться на среднем поколении, так как они больше остальных подвержены ПВ в части обратимого эмоционального истощения и

находятся в самом продуктивном периоде профессиональной деятельности, что также оказывает влияние на эффективность системы здравоохранения [84].

Очевидно, что необходимо принятие управленческих решений и мер по созданию оптимального для врачей психологического климата на рабочем месте, разработке новых стратегий профилактики и коррекции психологического состояния врачей, а также внедрению комплексных программ, направленных на оздоровление профессиональной среды с целью сохранения и укрепления психического здоровья медработников и повышения профессионального престижа врачебной специальности [16].

Для профилактики СПВ зарубежные авторы предлагают схему трех R – *Recognize Reverse Resilience*: признание – требуется следить за предупреждающими знаками выгорания; обратное развитие – управление стрессом и умение находить поддержку; устойчивость – противостояние стрессу, заботясь о своем физическом и эмоциональном здоровье. К радикальным методам борьбы с СПВ относятся полная смена деятельности, вплоть до ухода из профессии [77].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабанов С.А. Синдром эмоционального выгорания // Врач скорой помощи, 2012, № 10, с. 59-65
2. Бердяева И.А., Войт Л.Н. Синдром эмоционального выгорания у врачей различных специальностей // Дальневосточный медицинский журнал, 2012, № 2, с. 117-120
3. Волобаев В.М. К вопросу о клиническом подходе к диагностике синдрома эмоционального выгорания. Психотерапия, 2008;6:23-4
4. Говорин Н.В., Бодагова Е.А. Синдром эмоционального выгорания у врачей // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ, 2016, № 1, с. 98-106
5. Евдокимов В.И., Есауленко И.Э., Губин А.И., Попов В.И. Оценка профессионального выгорания у медицинских работников. Методические Рекомендации. –СПб.: Политехника, 2009, 82 с. ISBN 978- 5-904031-08-4
6. Жевелик О.Д., Дзюман Е.М., Михеева Г.Ф. Эмоциональное «выгорание» среди медицинских работников сферы психического здоровья. Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2017;1(10):34-7
7. Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С. и др. Профессиональное выгорание врачей различных специальностей // Здравоохранение Российской Федерации, 2017, т. 61, № 6, с. 322-328. doi: 10.18821/0044-197X-2017-61-6-322-329
8. Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С. и др. Факторы, ассоциированные с формированием профессионального выгорания у врачей // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины, 2019, т. 27, № 6, с. 967-971. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-967-971
9. Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Пименов И.Д., Хомяков К.В. Эмоциональное выгорание у врачей и медицинские ошибки. Есть ли связь? Социальные аспекты здоровья населения. 2016;1(47):1- 5. DOI: 10.21045/2071-5021-2016-47-1-5
10. Кобякова О.С., Левко А.Н., Бахтеева А.В., Чернов Д.Ю., Малкова А.А., Чигрина В.П., Тюфилдин Д.С., Куликов Е.С. Профессиональное выгорание врачей: особенности поколений // Российский медицинский журнал, 2021, т. 27, № 3, с. 205-216. DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-3-205-216>
11. Корехова М.В., Соловьев А.Г., Киров М.Ю. и др. Синдром профессионального выгорания у врачей анестезиологов-реаниматологов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016, т. 13, № 3, с. 19-28. DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-3-19-28>
12. Ларенцова Л.И. Исследование видов эмпатии и синдрома выгорания у врачей-стоматологов //Таврич. журнал психиатрии, 2002, т. 6, № 2 (19), с. 23-24
13. Лисняк М.А., Горбач Н.А., Логинова И.О., Машукова М.А. Эмоциональное выгорание преподавателей медицинского ВУЗА: проблема и пути ее решения. Сибирское медицинское обозрение, 2014, 6, с. 101-105
14. Логутова Е.В. Гендерные особенности проявления синдрома профессионального выгорания у медицинских работников. Азимут Научных Исследований: педагогика и психология, 2017;6(2):268-71
15. Марченко-Тябук Д.А., Головач А.А. Личностная и реактивная тревожность у врачей различных специальностей. //Медицина, 2005, № 2, с. 79-81
16. Погосова Н.В., Исакова С.С., Соколова О.Ю., Аушева А.К., Жетишева Р.А., Арутюнов А.А. Особенности профессионального выгорания, психологического статуса и качества жизни врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения. Кардиология, 2021, 61(6):69-78. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.6.n1538>
17. Силкина А.А., Саншкова М.К., Сергеева Е.С. Синдром «эмоционального выгорания» среди врачей различных специальностей в России и за рубежом. Бюллетень медицинских Интернет- конференций (ISSN 2224-6150), 2014, т. 4, № 11, с. 1247-1250
18. Сорокин Г.А. Интегральная оценка психосоматических симптомов профессионального выгорания и его профилактика // Вестник Росздравнадзора, 2018, № 1, с. 40-5
19. Сорокин Г.А., Суслов В.Л., Яковлев Е.В. Профессиональное выгорание и рабочая нагрузка врачей // Российский семейный врач, 2018, т. 22, № 2, с.

- 19–24. doi:10.17816/RFD2018219-24
20. Стрижев В.А., Павлова Е.А., Уджуху Д.М. Особенности эмоционального выгорания у врачей разных специальностей в зависимости от гендерных различий и стажа профессиональной деятельности // *European Student Scientific Journal*, 2019, № 2; URL: <https://sjes.esrae.ru/ru/article/view?id=461> (дата обращения: 26.05.2022)
 21. Худова И.Ю., Улумбекова Г.Э. «Выгорание» у медицинских работников: диагностика, лечение, особенности в эпоху COVID-19 // ОРГЗДРАБ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ, 2021, т. 7, № 1, с. 42–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2021-7-1-42-62>
 22. Юрьева Л.Н. Профессиональное выгорание у медицинских работников. Формирование, профилактика, коррекция. Издательство «Сфера», Киев, 2004, с. 34–49, 242–254
 23. Ярославская М.А., Кузнецов Н.А. Результаты исследования синдрома выгорания у работников сферы здравоохранения. Журнал «Медицина», № 1, 2018, с. 15–24. doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-1-15-24
 24. Ahola K., Väänänen A., Koskinen A., Kouvonen A., Shirom A. Burnout as a predictor of all-cause mortality among industrial employees: A 10-year prospective register-linkage study. *Journal of Psychosomatic Research*, 2010;69(1):51–7. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.01.002
 25. Aiken L.H., Sermeus W., Van den Heede K., Sloane D.M., Busse R., McKee M. et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. *BMJ*. 2012;344:e1717. DOI: 10.1136/bmj.e1717
 26. Butler C.R., Wong S.P.Y., Wightman A.G., O'Hare A.M. US clinicians' experiences and perspectives on resource limitation and patient care during the COVID-19 pandemic // *JAMA Netw. Open*. 2020, V. 3, N 11. Article ID e2027315. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.27315>
 27. Bernburg M., Vitzthum K., Groneberg D.A., Mache S. Physicians' occupational stress, depressive symptoms and work ability in relation to their working environment: a cross-sectional study of differences among medical residents with various specialties working in German hospitals // *BMJ Open*. 2016, V. 6, N 6, P. e011369. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011369
 28. Campbell S.M., Ulrich C.M., Grady C. A broader understanding of moral distress // *Am. J. Bioeth.*, 2016, V. 16, N 12, P. 2–9
 29. v.d. Dammerau-Dombrowski V., Das Burnout-Syndrome. *Seminar-Hausarztpraxis* 1998;16–18
 30. del Carmen M.G., Herman J., Rao S., Hidrue M.K., Ting D., Lehrhoff S.R. et al. Trends and Factors Associated With Physician Burnout at a Multi-specialty Academic Faculty Practice Organization. *JAMA Network Open*. 2019;2(3):e190554. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0554
 31. Darawad M.W., Nawafleh H., Maharmeh M. et al. The Relationship between Time Pressure and Burnout Syndrome. *Health*, 2015;(1):14–22
 32. Duthell F., Aubert C., Pereira B. et al. Suicide among physicians and health-care workers: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2019, V. 14, N 12. Article ID e0226361. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226361>
 33. Farber B.A. Inconsequentiality – The key to understanding teacher burnout. In R. Vandenberghe, A.M. Huberman (Eds.). *Understanding and preventing teacher burnout: a sourcebook of international research and practice*. Cambridge: Cambridge University Press. 2006: 159–165
 34. Freudenberger H.J. Staff Burn-Out. *Journal of Social Issues*. 1974;30(1):159–65. DOI: 10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x
 35. Giusti E.M., Pedrolì E., D'Aniello G.E. et al. The psychological impact of the COVID-19 outbreak on health professionals: a cross-sectional study // *Front. Psychol.*, 2020, V. 11, P. 1684. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01684>
 36. Han S., Shanafelt T.D., Sinsky C.A. et al. Estimating the attributable cost of physician burnout in the United States // *Ann. Intern. Med.*, 2019, V. 170, N 11, P. 784–790. doi: 10.7326/M18-1422
 37. Hayashino Y., Utsugi-Ozaki M., Feldman M.D., Fukuhara S. Hope Modified the Association between Distress and Incidence of Self-Perceived Medical Errors among Practicing Physicians: Prospective Cohort Study, *PLoS ONE* 2012;7(4):e35585. doi: 10.1371/journal.pone.0035585
 38. Jager A.J., Tutty M.A., Kao A.C. Association Between Physician Burnout and Identification With Medicine as a Calling. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(3):415–22. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.11.012
 39. Kang E.K., Lihm H.S., Kong E.H. Association of Intern and Resident Burnout with Self-Reported Medical Errors. *Korean Journal of Family Medicine* 2013;34(1):36–42. doi: 10.4082/kjfm.2013.34.1.36
 40. Kim M.H., Mazenga A.C., Simon K., Yu X., Ahmed S., Nyasulu P. et al. Burnout and self-reported suboptimal patient care amongst health care workers providing HIV care in Malawi. *PLOS ONE*. 2018;13(2):e0192983. DOI: 10.1371/journal.pone.0192983
 41. Kröger C. Shattered social identity and moral injuries: work-related conditions in health care professionals during the COVID-19 pandemic [Electronic resource] // *Psychol. Trauma*, 2020, V. 12, suppl. 1. P. S156–S158. DOI: <http://doi.org/10.1037/tra0000715>
 42. Kumar S. Burnout and Doctors: Prevalence, Prevention and Intervention. *Healthcare*. 2016;4(3):37–46. DOI: 10.3390/healthcare4030037
 43. Kutney-Lee A., Germack H., Hatfi eld L. et al. Nurse engagement in shared governance and patient and nurses outcomes // *J. Nurs. Adm.*, 2016, V. 46, N 11, P. 605–612
 44. Maslach C. Burn-out. *Human Behavior, Job Stress and Burnout: Research, Theory, and Intervention Perspectives*. Sage; 1976
 45. Maslach C., Jackson S.E. The measurement of experienced burnout. *Occup. Behav.*, 1981; (2): 99–113
 46. Maslach C., Schaufeli W.B., Leiter M.P. Job Burnout. *Annual Review of Psychology*. 2001;52(1):397–422. DOI: 10.1146/annurev.psych.52.1.397
 47. Mata D.A., Ramos M.A., Bansal N., Khan R., Guille C., Di Angelantonio E. et al. Prevalence of Depression and Depressive Symptoms Among Resident Physicians: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;314(22):2373–83. DOI: 10.1001/jama.2015.15845
 48. Medscape.com [Internet]. Medscape National Physician Burnout & Suicide Report 2020: The Generational Divide [Дата обращения: 18.01.2021] **Доступ по ссылке:** <https://www.medscape.com/slideshow/2020-lifestyle-burnout-6012460>
 49. Mesters P. [Professional fatigue syndrome (burnout): Part 2: From therapeutic management]. *Rev. Med. Liege.*, 2017 Jun;72(6):301–307
 50. Morgantini L.A., Naha U., Wang H. et al. Factors contributing to healthcare professional burnout during the COVID-19 pandemic: a rapid turnaround global survey // *PLoS One*. 2020, V. 15, N 9, Article ID e0238217. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238217>
 51. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine USA. Taking action against clinician burnout: a systems approach to professional well-being [Electronic resource]. Washington, DC: The National Academies Press, 2019, URL: <https://www.nap.edu/catalog/25521/takingaction-against-clinician-burnout-a-systems-approach-to-professional>
 52. O'Dowd E., O'Connor P., Lydon S. et al. Stress, coping, and psychological resilience among physicians // *BMC Health Serv. Res.*, 2018 Sep 21;18(1):730. doi: 10.1186/s12913-018-3541-8
 53. Ogus E.D., Grenglass E.R., Burke R.J. Gender-role differences, work stress and depersonalization. *Journal of Social Behavior and Personality*. 1990;5(5):387–98
 54. de Oliveira G.S., Chang R., Fitzgerald P.C., Almeida M.D., Castro Alves L.S., Ahmad S. et al. The Prevalence of Burnout and Depression and Their Association with Adherence to Safety and Practice Standards: A Survey of United States Anesthesiology Trainees. *Anesthesia & Analgesia*. 2013;117(1):182–93. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182917da9
 55. Olkinuora M. Stress symptoms, burnout and suicidal thoughts in Finnish physicians // *Social psychiatric epidemiology*, 1990, V. 25, P. 81–86. doi: 10.1007/BF00794986
 56. Oreskovich M.R., Kaups K.L., Balch C.M., Hanks J.B., Satele D., Sloan J. et al. Prevalence of Alcohol Use Disorders Among American Surgeons. *Archives of Surgery*, 2012;147(2):168–74. DOI: 10.1001/archsurg.2011.1481
 57. Panagioti M., Geraghty K., Johnson J., Zhou A., Panagopoulou E., Chew Graham C. et al. Association Between Physician Burnout and Patient Safety, Professionalism, and Patient Satisfaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178(10):1317–31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.3713
 58. Pantenburg B., Luppä M., Kunig H.H., Riedel-Heller S.G. Burnout among young physicians and its association with physicians' wishes to leave: results of a survey in Saxony, Germany // *J. Occup. Med. Toxicol.*, 2016, V. 11, N 1, P. 2
 59. Patel R.S., Sekhri S., Bhimanadham N.N. et al. A review on strategies to man-

- age physician burnout [Electronic resource] // Cureus, 2019, V. 11, N 6, URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682395/>
60. Pereira-Lima K., Mata D.A., Loureiro S.R., Crippa J.A., Bolsoni L.M., Sen S. Association Between Physician Depressive Symptoms and Medical Errors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2019;2(11):e1916097. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16097
 61. Peters V., De Rijk A., Engels J., Heerkens Y., Nijhuis F. A new typology of work schedules: evidence from a crosssectional study among nurses working in residential elder care // *Work*, 2016, V. 54, N 1, P. 21–33
 62. Petrie K., Crawford J., Baker S.T.E., Dean K., Robinson J., Veness B.G. et al. Interventions to reduce symptoms of common mental disorders and suicidal ideation in physicians: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2019;6(3):225–34. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30509-1
 63. Romani M., Ashkar K. Burnout among physicians // *Libyan J. Med.*, 2014, V. 9, P. 23556 doi: 10.3402/ljm.v9.23556
 64. Rotenstein L.S., Ramos M.A., Torre M., Segal J.B., Peluso M.J., Guille C. et al. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2016;316(21):2214–36. DOI: 10.1001/jama.2016.17324
 65. Rotenstein L.S., Torre M., Ramos M.A., Rosales R.C., Guille C., Sen S. et al. Prevalence of Burnout Among Physicians: A Systematic Review. *JAMA*, 2018;320(11):1131–50. DOI: 10.1001/jama.2018.12777
 66. Saijo Y., Chiba S., Yoshioka E., Kawanishi Y., Nakagi Y., Ito T. et al. Job stress and burnout among urban and rural hospital physicians in Japan. *Australian Journal of Rural Health*. 2013;21(4):225–31. DOI: 10.1111/ajr.12040
 67. Salyers M.P., Bonfils K.A., Luther L., Firmin R.L., White D.A., Adams E.L. et al. The Relationship Between Professional Burnout and Quality and Safety in Healthcare: A Meta-Analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 2017;32(4):475–82. DOI: 10.1007/s11606-016-3886-9
 68. Sandy L.G., Haltson H., Metfessel B.A., Reese C. Measuring physician quality and efficiency in an era of practice transformation: PCMH as a case study // *Ann. Fam. Med.*, 2015, V. 13, N 3, P. 264–268. doi: 10.1370/afm.1784
 69. Schaufeli W., Enzmann D. *The Burnout Companion to Study and Practice: A Critical Analysis*. London: Taylor & Francis Ltd, 1999
 70. Shanafelt T.D., Boone S., Tan L., Dyrbye L.N., Sotile W., Satele D. et al. Burnout and Satisfaction With Work-Life Balance Among US Physicians Relative to the General US Population. *Archives of Internal Medicine*, 2012;172(18):1377–85. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.3199
 71. Shanafelt T., Goh J., Sinsky C. The Business Case for Investing in Physician Well-being. *JAMA Internal Medicine*. 2017;177(12):1826–32. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.4340
 72. Shanafelt T.D., Hasan O., Dyrbye L.N., Sinsky C., Satele D., Sloan J. et al. Changes in Burnout and Satisfaction With Work-Life Balance in Physicians and the General US Working Population Between 2011 and 2014. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(12):1600–13. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.08.023
 73. Shanafelt T.D., Mungo M., Schmitgen J., Storz K.A., Reeves D., Hayes S.N. et al. Longitudinal Study Evaluating the Association Between Physician Burnout and Changes in Professional Work Effort. *Mayo Clinic Proceedings*, 2016;91(4):422–31. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.02.001
 74. Shanafelt T., Noseworthy J. Executive leadership and physician well-being: nine organizational strategies to promote engagement and reduce burnout [Electronic resource] // *Mayo Clin. Proc.*, 2017, V. 92, N 1, P. 129–146. URL: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(16\)30625-5/pdf](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(16)30625-5/pdf)
 75. Shanafelt T., Ripp J., Trockel M. Understanding and addressing sources of anxiety among health care professionals during the COVID-19 pandemic [Electronic resource] // *JAMA*, 2020, V. 323, N 21, P. 2133–2134. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5893>
 76. Shanafelt T.D., West C.P., Sinsky C. et al. Changes in burnout and satisfaction with work-life integration in physicians and the general U.S. working population between 2011 and 2017 [Electronic resource] // *Mayo Clin. Proc.*, 2019, V. 94, N 9, P. 1681–1694. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.10.023
 77. Smith M., Segal J., Segal R. Preventing Burnout [Online]. 2015 [Cited on 07.11.2015]. Available from: <http://www.helpguide.org/articles/stress/preventing-burnout.htm>
 78. Soler J.K., Yaman H., Esteva M., Dobbs F., Asenova R.S., Katic M. et al. Burnout in European family doctors: the EGPRN study. *Family Practice*, 2008;25(4):245–65. DOI: 10.1093/fampra/cmn038
 79. Sonneck G., Etzersdorfer E., Nagel-Kuess S. Imitative suicide on the Viennese subway. *Social Science & Medicine*. 1994;38(3):453–7. DOI: 10.1016/0277-9536(94)90447-2
 80. Sonneck G., Wagner R. Suicide and burnout of physicians // *OMEGA J. Death Dying*, 1996, V. 33, N 3, P. 255–263
 81. Stanetic K., Tesanovic G. Influence of age and length of service on the level of stress and burnout syndrome // *Med Pregl.*, 2013, V. 66, N 3–4, P. 153–162. doi: 10.2298/mpns1304153s
 82. Tak H.J., Curlin F.A., Yoon J.D. Association of intrinsic motivating factors and markers of physician well-being: a national physician survey // *J. Gen. Intern. Med.*, 2017, V. 3, N 7, P. 739–746
 83. Tawfik D.S., Profit J., Morgenthaler T.I. et al. Physician burnout, well-being, and work unit safety grades in relationship to reported medical errors // *Mayo Clin. Proc.*, 2018, V. 93, N 11, P. 1571–1580. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.05.014
 84. West C.P., Dyrbye L.N., Erwin P.J., Shanafelt T.D. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and metaanalysis. *The Lancet*, 2016;388(10057):2272–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31279-X
 85. West C.P., Dyrbye L.N., Sinsky C. et al. Resilience and burnout among physicians and the general US working population // *JAMA Netw. Open*. 2020, V. 3, N 7, Article ID e209385. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9385>
 86. West C.P., Tan A.D., Shanafelt T.D. Association of resident fatigue and distress with occupational blood and body fluid exposures and motor vehicle incidents // *Mayo Clin. Proc.*, 2012, V. 87, N 12, P. 1138–1144
 87. Wiederhold B., Cipresso P., Pizzioli D. et al. Intervention for physician burnout: a systematic review // *Open Med.*, 2018, V. 13, P. 253–263
 88. Windover A.K., Martinez K., Mercer M.B. et al. Correlates and outcomes of physician burnout within a large academic medical center // *JAMA Intern. Med.*, 2018, V. 178, N 6, P. 856–858
 89. Yates S.W. Physician Stress and Burnout // *Am. J. Med.*, 2020, V. 133, N 2, P. 160–164. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.08.034

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԲԺԻՇԿՆԵՐԻ ԵՎ ՄԻՋԻՆ ԱՇԽԱՏԱԿԱԶՄԻ ՄԱՍՆԱԳԻՏԱԿԱՆ «ԱՅՐՈՒՄԸ» ՈՐՊԵՍ ԱՐԴԻ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԽՆԴԻՐ (ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ)

Ավետիսյան Գ.Ա.¹, Վարդանյան Գ.Զ.¹, Մելիք-Անդրեասյան Գ.Գ.², Խուզատյան Ա.Ա.³, Բայրամյան Թ.Լ.¹, Ջանոյան Գ.Զ.¹, Սանահյան Ա.Ա.¹, Պորկշեյան Զ.Ա.¹

¹ ԵՊԲՀ

² ԱՆ «Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային կենտրոն» ՊՈԱԿ

³ Կ. Եսայանի անվ. պոլիկլինիկա ՓԲԸ

Բանալի բառեր՝ մասնագիտական այրման համախտանիշ, բժիշկ, միջին բուժանձնակազմ, սթրես, բժշկական օգնության որակ, բժշկական սխալներ, COVID-19:

Այս հոդվածում վերլուծվել է տարբեր աշխատանքային փորձ ունեցող և տարբեր մասնագիտությունների բժիշկների, այդ թվում՝ Նաև միջին բուժանձնակազմի մասնագիտական (Էմոցիոնալ) այրման համախտանիշի (ՄԱՀ) վերաբերյալ գրականությունը: Ներկայացվում է աշխարհում այս խնդրի առաջացմանը և ուսումնասիրությանը վերաբերող տեղեկատվությունը, ինչպես նաև տվյալներ համախտանիշի զարգացման վրա ազդող գործոնների մասին: ՄԱՀ-ը օրգանիզմի ռեակցիան է, որն առաջանում է մասնագիտական սթրեսի երկարատև ազդեցությամբ: Հիմնական պատճառը հոգեբանական գերբեռնվածությունն է: ՄԱՀ-ը հոգեբանական պաշտպանություն է՝ Էմոցիաների ամբողջական կամ մասնակի բացառմամբ՝ ի պատասխան հոգեցնցումային

ազդեցությունների: Արդյունքում առաջանում է Էմոցիոնալ վարքի կարծրատիպ, երբ Էմոցիոնալ այրումը բացասաբար է անդրադառնում մասնագիտական գործունեության կատարմանը և բուժաշխատողների շրջանում մասնագիտական սխալների հաճախականությանը: Այս առումով ՄԱՀ-ի խնդիրն ուղղակիորեն պայմանավորված են ոչ միայն բուժաշխատողների կյանքի որակով, այլև անմիջական ազդեցություն ունեն բժշկական օգնության որակի վրա: Անհատական, միջանձնային և կազմակերպչական մակարդակներում այրման համախտանիշի կանխարգելման համակարգի միջոցառումները մեծացնում են մասնագիտական մոտիվացիան, նվազեցնում աշխատանքային սթրեսը, օպտիմալացնում են հոգեֆիզիոլոգիական վիճակը, հավասարակշռում ֆիզիկական և հոգեհուզական ծախսերը, բարձրացնում աշխատանքից բավարարվածությունը:

SUMMARY

PHYSICIANS' AND NURSING STAFF'S PROFESSIONAL BURNOUT AS AN ACTUAL MEDICAL PROBLEM (LITERATURE REVIEW)

Avetisyan G.A.¹, Vardanyan G.Z.¹, Melik-Andreasyan G.G.², Khuzatyan A.A.³, Bayramyan T.L.¹, Janoyan G.Z.¹, Sanahyan A.A.¹, Porksheyanyan Z.A.¹

¹ YSMU

² SNCO "National Center for Disease Control and Prevention" of MoH

³ CJSC Polyclinic named after K. Yesayan

Keywords: professional burnout syndrome, physician, nursing staff, stress, medical service quality, medical errors, COVID-19.

This article is dedicated to the literature review of professional (emotional) burnout syndrome (PBS) among physicians and nursing staff with various specializations and experience. It contains information on the occurrence of the syndrome, how long the issue has been explored in the world so far, and the factors that have led to the syndrome development. PBS is the reaction of the body to continuous professional stressors. The main factor is mental exhaustion. PBS is a type of psychological defense in the form of the partial or total suppression of emotions in response to psycho-trauma. As a result, a common emo-

tional behavior emerges among physicians, where emotional burnout starts having adverse effects on professional activity and increases frequency of medical errors. In this regard, not only does the PBS affect the lives of medical staff, but it also has a direct impact on the quality of medical services. The PBS prevention measures on individual, interpersonal and organizational levels lead to increased professional motivation, decreased tension at work, optimized psychophysiological condition, an equilibrium of physical and psycho-emotional costs, and increased level of professional satisfaction.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.35-55>

ՀՏԴ՝ 613.31

ՍԻԼԻՑԻՈՒՄԻ ՀՆԱՐԱՎՈՐ ԲԱՐԵՆՊԱՍՏ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Քոթանյան Ա.Յ.¹, Սկրտչյան Ա.Մ.¹, Քոթանյան Մ.Յ.²

¹ ԵՊԲՀ, հիգիենայի և Էկոլոգիայի ամբիոն

² ԱՆ «Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային կենտրոն» ՊՈԱԿ

Ստացված է՝ 12.12.2022, գրախոսված է՝ 26.01.2023, ընդունված է՝ 28.04.2023

Բանալի բառեր՝ սիլիցիում, կենսաբանական ազդեցություն, խմելու ջուր, սննդամթերք, հիգիենիկ նորմավորում:

Բնության մեջ Վ.Վերնադսկին կարևոր տեղ էր հատկացնում սիլիցիումին՝ որպես կարևոր կենսատու էլեմենտներից մեկին: Նա նշում էր, որ ոչ մի կենդանի օրգանիզմ չի կարող նորմալ զարգանալ սիլիցիումի անբավարար լինելու դեպքում: Ոչ միայն ծովային կենդանիները, որոնցից շատերի կմախքում սիլիցիումի մեծ քանակ կա, այլև ցամաքային կենդանիները և բույսերն ունեն այս էլեմենտի կարիքը: Կենդանիների դեպքում այն կազմում է շարակցական հյուսվածքի (աճառ, կապան) հիմքը, ինչպես նաև առկա է կմախքի, մաշկի, բրդի և մազերի կազմում: Բույսերի մեջ այն հատկապես շատ է արտաքին շերտերում, սերմերի թաղանթներում, մրգերի և բանջարեղենի կեղևներում: Ամրություն և ճկունության համադրությունն ապահովելը բնորոշ է առաջին հերթին սիլիցիումին [3]:

Սիլիցիումը կիրառվում է արդյունաբերական բազմաթիվ ոլորտներում, որպես հավելում ներառվում է սննդի և խմիչքների արտադրության մեջ: Արդյունքում մարդիկ առնչվում են սիլիցիումին ինչպես շրջակա միջավայրի ազդեցությամբ պայմանավորված, այնպես էլ որպես սննդային բաղադրիչ [30]:

Այս աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել վերջին տարիների գիտական գրականության այն աղբյուրները, որոնք վերաբերում են շրջակա միջավայրում, խմելու ջրում և սննդում սիլիցիումի պարունակությանը, օրգանիզմում այս էլեմենտի փոխանակությանը, հնարավոր կենսաբանական ազդեցությանը, ինչպես նաև ներկայացնել տվյալներ տարբեր երկրների բնակչության շրջանում Si-ի օգտագործման քանակների և առաջարկվող սննդային

մակարդակների, խմելու ջրում Si-ի նորմավորման վերաբերյալ:

Երկրակեղևում տարածվածության առումով սիլիցիումը 2-րդն է թթվածնից հետո: Այն տարբեր քանակներով միշտ առկա է ջրում և սննդում: Si-ի միացությունները հանդիպում են բոլոր ջրաղբյուրներում. դրանք լուծելի աղերն են (կալիումի և նատրիումի սիլիկատները), կոլոիդային միացությունները (սիլիկաթթու) և կախված միացությունները (ավազ և կավ): Si-ի պարունակությունը գետերում տատանվում է 1-20 մգ/լ-ի, իսկ ստորգետնյա ջրաղբյուրներում 5-40 մգ/լ սահմաններում [2]: Si-ը շատ տարածված է հողում և կա բոլոր օրգանիզմներում, այդ թվում բույսերում: Այն առանցքային դեր ունի բույսերի աճի և զարգացման համար. կուտակվելով բույսերի հյուսվածքներում՝ պաշտպանում է դրանց տարբեր տեսակի բիոտիկ և աբիոտիկ սթրեսային ազդակներից: Հողում և բույսերում Si-ի պաշարները մարդու սննդային հիմնական աղբյուրներն են: Լավ սնունդը սկսվում է հողից (Good Nutritional Diet Begins with the Soil) [13]: Այս էլեմենտը սննդամթերքում գտնվում է սիլիցիումի դիօքսիդի (SiO_2) և սիլիկատների ձևով [19]:

Si-ի հիմնական պահանջը մարդն ապահովում է հատիկային կուլտուրաներով՝ բրնձով, ցորենով, վարսակով և գարիով (30%): Si-ի ավելի մեծ քանակներ առկա են բուսական ծագման մթերքում, ավելի հարուստ են վարսակի փաթիլները և գարին (համապատասխանաբար 3910-4310 և 2610-2720 մգ/կգ) [34]: Si-ի նշանակալի քանակներ կան նաև բանջարեղենում և մրգերում, հատկապես լոբում, ոսպում և բանանում: Մսամթերքում և կաթնամթերքում Si-ի պարունակությունը նշանակալի քիչ է [41]: Սակայն Si-ի մակարդակները սննդամթերքում նվազում են վերամշակման գործընթացներում: Համաձայն մի շարք հետազոտությունների՝ տարբեր երկրներում բնակչության կողմից Si-ի ընդունումը ըստ միջին օրական քանակների, կարելի է դասակարգել այսպես. ԱՄՆ < արևմտյան երկրներ < Ճապոնիա < Չինաստան < Հնդկաստան: Հնդկաստանում և Չինաստանում Si-ի

* ՆԱՍԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Ա.Յ. Քոթանյան

ԵՊԲՀ, հիգիենայի և Էկոլոգիայի ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոթյունի 2

Էլ. փոստ՝ kotanyan.armin@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 93 18 44 19

ընդունման շատ բարձր մակարդակները կարող են պայմանավորված լինել բրինձ շատ օգտագործելով [13]:

Օրգանիզմ անցած Si-ի մոտ 20%-ը ստացվում է խմելու ջրից և տարբեր ըմպելիքներից (այդ թվում գարեջրից, որը պարունակում է միջինը 20-25 մգ/լ Si): Ստամոքսաղիքային միջավայրում այն ամբողջովին չի ներծծվում, կենսահասանելիությունը պայմանավորված է սննդում առկա միացությունների լուծելիությամբ [19]: Տարբեր մթերքներից Si-ի յուրացման առումով առանձնանում են գարեջուրը (64%), թարմ լոբազգիները (44%), իսկ բանակից յուրացումը կազմում է ընդամենը՝ 4% [48]: Օրթոսիլիկաթթուն կենսահասանելի սիլիցիումի հիմնական տեսակն է [30, 42]: Այլումինասիլիկատների դեպքում արսորեցիան կազմում է 1%, իսկ օրթոսիլիկաթթվի դեպքում, որն առաջանում է նաև ստամոքսաղիքային միջավայրում սիլիցիումի երկօքսիդի հիդրոլիզի արդյունքում, 30-80%: Արդյունքում օրգանիզմում յուրացվում է ջրով և սննդով օրգանիզմ անցած Si-ի մոտ 50%-ը [2]:

Տարիքին զուգընթաց սիլիցիումի յուրացման ունակությունը կտրուկ վատանում է, շարակցական հյուսվածքում այն սկսում է փոխարինվել կալցիումով, իսկ էկլոզիական անբարենպաստ միջավայրերում նաև ստրոնցիումով. մարմինը կարծես կորցնում է ճկունությունը, դառնում է փխրուն, հատկապես հոդերը. մարդը կամ կենդանին ասես քարանում են: «Յոդ ուտել չի լինում, սակայն սիլիցիում ինչ որ տեղից պետք է ստանալ» նշում է Վ. Ա. Տուտելյանը: Յեղինակն այս դեպքում լավագույն միջոց է առաջարկում «Զերմուկ» հանքային ջուրը, որն աչքի է ընկնում սիլիցիումի մեծ պարունակությամբ [3]: Արյան պլազմայում Si-ի մակարդակի և տարիքի միջև հակադարձ կապ է հաստատվել մի շարք հետազոտություններում, ընդ որում՝ ավելի բարձր խտություններ դիտարկվել են նորածինների և փոքր երեխաների, ավելի ցածր՝ դեռահասների և չափահասների շրջանում [50, 18, 35]:

Բարձրակարգ կենդանիների և մարդկանց համար սիլիցիումը ընդհանուր առմամբ էսենցիալ սննդանյութ է: Այնուամենայնիվ, շարունակվում են կուտակվել համոզիչ ապացույցներ, որ սիլիցիումը կենսաակտիվ միկրոէլեմենտ է [33]: Մարդու մարմնում Si-ի պարունակությունը կազմում է 1-2 գ [19, 34]: Ավելի շատ քանակներ հանդիպում են ոսկրերում և այլ հյուսվածքներում, մաշկում, եղունգներում, ջլերում, աորտայի պատում և երիկամներում [34]: Չնայած իր պարունակությամբ այս միկրոէլեմենտը օրգանիզմում զիջում է միայն երկաթին և ցինկին, այնուամենայնիվ ֆունցիոնալ նշանակությունը, կենսաբանական դերը,

մետաբոլիզմի առանձնահատկություններն առ այսօր անհասկանալի են [19, 30, 37]:

Մի շարք ոչ վաղ ուսումնասիրություններ վերաբերել են օրգանիզմ սննդի միջոցով սիլիցիումի անցմանը, տեղափոխմանը, պահպանմանը և հեռացմանը: Այդ հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ Si-ի փոխանակությունը կարգավորվում է օրգանիզմով և վկայում են բարձրակարգ կենդանիների և մարդու օրգանիզմում պոտենցիալ կարևոր նշանակության մասին: Միջին հաշվով օրգանիզմ անցած Si-ի 41%-ը հեռանում է մեզի միջոցով, որը արսորեցիայի ցուցանիշ է [19]. Արյան մեջ Si-ի խտությունը՝ սննդակարգով պայմանավորված հարաբերականորեն կայուն է [41]: Պլազմայում Si-ի մակարդակը տատանվում է 100-310 մգ/լ-ի սահմաններում. այն կարելի է համարել որպես Si-ի փոխանակության ցուցանիշ [36]. Արսորեցված Si-ի որոշ քանակներ տեղափոխվում են հյուսվածքներ, այն առկա է բոլոր հյուսվածքներում, այդ թվում ուղեղում, սակայն ավելի մեծ քանակներով՝ շարակցական հյուսվածքում, այդ թվում աորտայում, ոսկրերում, մաշկում, ջլերում և տրախեայում [19]: Արյան մեջ շրջանառող Si-ը (սիլիկաթթու) սպիտակուցների հետ կապված չէ և հեռանում է երիկամներով [42]: Արսորեցված Si-ի մեծ մասը 4-8 ժամվա ընթացքում արտազատվում է մեզով, ենթադրաբար որպես օրթոսիլիկաթթու կամ մագնեզիումի օրթոսիլիկատներ [19]: Այսպիսով, մեզով այս էլեմենտի էքսկրեցիան կլանման մարկեր է և միևնույն ժամանակ վկայում է դրա կենսահասանելիության մասին [39]: Ստացվում է, որ երիկամները հանդես են գալիս որպես այս էլեմենտի հիմնական կարգավորիչը օրգանիզմում, միևնույն ժամանակ օրվա ընթացքում Si-ի շարունակաբար 14 մգ-ից պակաս արտազատումը կարող է վկայել անբավարար օգտագործման մասին, քանի որ համաձայն դիտարկումների՝ նման քանակներով օրգանիզմից հեռացումը այն դեպքերի համեմատ, երբ էքսկրեցիան կազմել է 40 մգ/օր, պայմանավորված է մարդկանց շրջանում ոսկրերի հանքային խտության ցածր ցուցանիշներով [19]: Այն վկայում է նաև, որ սիլիցիումի բարենպաստ ազդեցությունը պայմանավորված է դոզայով:

Մի շարք գիտնականներ նշում են, որ խիստ անբավարար են այն տվյալները, որոնցով կարող են բացատրվել օրգանիզմում Si-ի հոմեոստազը ապահովող կենսաքիմիական մեխանիզմները: Նրանք իրենց փորձարարական ուսումնասիրությունների արդյունքում հայտնում են կաթնասունների դեպքում Si-ի արտահոսքի փոխադրիչի նույնականացման (հոմեստիֆիկացման) մասին, այն է՝ Slc34a2 (solute carrier family 34 (sodium phosphate), member 2),

նատրիում-ֆոսֆատի հայտնի փոխադրիչը, որը վերականգնված է առնետի երիկամներում դիտվել Si-ի քրոնիկական անբավարարությունից հետո: SiC34a2-ը իրականացնում է երիկամային խողովակների էպիթելային բջիջներից օրթոսիլիկատների արտազատումը արյան մեջ, այսինքն՝ մասնակցում է երիկամներում Si-ի ռեաբսորբցիային [40]: Սակայն այս դեպքում որպես անխուսափելի հետևանք ավելանում է մեզոլ ֆոսֆատների արտազատումը. այն դիտարկվել է առնետների դեպքում դիտվել Si-ի քրոնիկական անբավարարության պայմաններում [20]:

Կան մի շարք աշխատանքներ տարբեր երկրների բնակչության շրջանում Si-ի օգտագործման քանակները որոշելու վերաբերյալ: Այսպես՝ համաձայն ուսումնասիրությունների՝ լեռնային բնակչության շրջանում Si-ի ընդունումը կազմում է 24,0 - 27,7 մգ/օր: Այդ աշխատանքների վերլուծությունների արդյունքում արձանագրվել է նշանակալի կապ պլազմայում Si-ի մակարդակի (մեդիանայի արժեքը՝ 152,3 մկգ/լ) և սննդում ու խմելու ջրում այս էլեմենտի ընդհանուր պարունակության, այդ թվում բիոհասանելի քանակների միջև: Միևնույն ժամանակ հակադարձ կապ է հաստատվել պլազմայում Si-ի մակարդակի և տարիքի միջև [35]: Համաձայն մեկ այլ հետազոտության դիտվել Si-ի միջին ընդունումը Կորեայի բնակչության շրջանում տղամարդկանց դեպքում կազմել է 22,8 մգ/օր, իսկ կանանց դեպքում՝ 19,3 մգ/օր՝ առանց տարիքով պայմանավորված էական տարբերությունների: Si-ի ընդունումն ամենաբարձրն է եղել բանջարեղենից, որին հաջորդել են հացահատիկները, ըմպելիքները և մրգերը: Ինչ վերաբերում է սննդակարգով Si-ի ընդունման և մեզոլ Si-ի արտազատման փոխհարաբերությանը, ապա զգալի դրական հարաբերակցություն է հայտնաբերվել տղամարդկանց, բայց ոչ կանանց շրջանում: Si-ի արտազատումը տղամարդկանց շրջանում ավելի շատ է եղել (9,8 մգ/օր), քան կանանց շրջանում (9,3 մգ/օր), իսկ տարիքին զուգընթաց զգալիորեն ավելացել է միայն կանանց շրջանում [25]:

Si-ի նշանակությունը մարդու առողջության համար ներկայումս հաստատվում է մեծ թվով հետազոտությունների ապացույցներով [33, 40, 14]: Համաձայն մի շարք հետազոտությունների Si-ը սննդային քանակներով բարենպաստ ազդեցություն ունի ոսկրային համակարգի, մաշկի, մազերի և եղունգների վրա, ինչպես նաև Ալցհեյմերի հիվանդության զարգացման կանխարգելման դեպքում [28, 22, 16, 4, 31]:

Օստեոպորոզը 21-րդ դարի լուռ համաճարակ է, որի տարածվածությունն ավելանում է ամբողջ

աշխարհում: Ոսկրերում նյութափոխանակության վրա ազդող գործոնների բացահայտումը առաջնային նշանակություն ունի այս ախտաբանության կանխարգելման և բուժման համար: Մտուռը որոշիչ նշանակություն ունի ոսկրերի առողջության համար, սակայն որոշ սննդանյութերի և հանքային տարրերի ազդեցությունը, բացի կալցիումից, քիչ է բացահայտված: Վերջին 30 տարվա ընթացքում կուտակված ապացույցները վճռականորեն ցույց են տալիս, որ սննդային սիլիցիումը օգտակար է ոսկրերի և շարակցական հյուսվածքի համար [28, 19]: Ռ. Ջուզդառոշինզը և այլք իրենց աշխատանքներում արձանագրել են ուժեղ դրական կապեր դիտվել Si-ի ընդունման և ոսկրերի հանքային խտության միջև: Սիլիցիումի ճշգրիտ կենսաբանական դերը ոսկրերի առողջության դեպքում դեռևս պարզ չէ, թեև առաջարկվել են մի շարք հնարավոր մեխանիզմներ [19]: Սիլիցիումի ազդեցության հավանական մեխանիզմը հետևյալն է. այն առաջացնում է կայուն կոմպլեքս միացություններ պոլիոլների հետ, որն ազդում է գլիկոզամինոգլիկանների, մուկոպոլիսախարիդների և կոլագենի ձևավորման և/կամ օգտագործման վրա շարակցական հյուսվածքում և ոսկրերում [26]: Բացի դրանից, սիլիցիումը կարող է ազդել այլ հանքային տարրերի կլանման, պահպանման և փոխանակության վրա (օրինակ՝ ալյումին, պղինձ, մագնեզիում) [16, 10, 24]: Համաձայն որոշ հետազոտությունների՝ սննդային Si-ը պայմանավորում է ոսկրերի հանքային խտությունը կանացի շրջանում պրեմենոպաուզալ, բայց ոչ պոստմենոպաուզալ շրջանում, և որ էստրոգենի կարգավիճակը կարևոր է Si փոխանակության դեպքում ոսկրերի առողջության համար [28]: Ըստ մեկ այլ հետազոտության որոշվել է Si-ի կոնցենտրացիան մարդկանց դեգեներացված միջողնաշարային սկավառակներում, հաստատվել է ուժեղ կապ Si-ի և Al-ի միջև նշված հյուսվածքներում: Հեղինակները նշում են, որ իրենց աշխատանքների արդյունքները կարող են լուրջ հիմք դառնալ մարդու օրգանիզմում Si-ի և Al-ի փոխազդեցության մեխանիզմը պարզաբանելու համար, քանի որ հայտնի է այն պնդումը, թե Si -ը սահմանափակում է Al -ի տոքսիկությունը [52]:

Համաձայն ավելի վաղ կատարված որոշ ուսումնասիրությունների՝ Si-ը կարող է կարգավորիչ ազդեցություն ունենալ օրգանիզմի կողմից տրվող իմունային կամ բորբոքային պատասխանների վրա [46, 32]:

Որոշ գիտնականներ դեռևս 1996թ. հայտնում էին, որ խմելու ջրում Al-ի պարունակության և կոգնիտիվ խանգարումների միջև կապը շատ բանով պայմանավորված է ջրում Si-ի պարունակությամբ

և խտությամբ [17]: Ալյումինիումի բարձր մակարդակները վնասակար ազդեցություն են թողնում կոզնիտիվ առողջության վրա, երբ սիլիցիումի կոնցենտրացիաները ցածր են, իսկ բարձր կոնցենտրացիաները կանխում են նման ազդեցության զարգացումը: Ենթադրվում է, որ սիլիցիումի ակնհայտ դրական ազդեցությունը կոզնիտիվ առողջության վրա պայմանավորված է սիլիցիումի, հատկապես սիլիկաթվի և Al-ի միացությունների փոխազդեցությամբ և արդյունքում ալյումինասիլիկատների առաջացմամբ [16]: Ալյումինասիլիկատների առաջացումը կանխում է Al-ի աբսորբցիան՝ դրանով իսկ կանխելով օրգանիզմում այս էլեմենտի քոնսիկական կուտակումը, որը կարող է առաջացնել կամ սրել ուղեղի նեյրոդեգեներացիան [16, 9]: Սիլիցիումը ոչ միայն նվազեցնում է Al-ի կլանումը աղիքներում, այլև հեշտացնում է դրա արտազատումը երիկամների միջոցով: Ավելին, ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ սիլիցիումով հարուստ հանքային ջրի երկարատև օգտագործումը զգալիորեն նվազեցնում է Al-ով օրգանիզմի բեռնվածությունը [8]:

Գրականության ավելի վաղ տվյալները վկայում են նաև սիլիցիումի բարենպաստ ազդեցության մասին սրտանոթային խնդիրների դեպքում: Այսպես՝ Կ. Սչվարզն արձանագրել է հակադարձ կապ խմելու ջրում սիլիցիումի կոնցենտրացիայի և Ֆիլանդիայում սրտանոթային հիվանդություններից մահվան դեպքերի միջև: Նա առաջարկել է, որ սննդակարգում և խմելու ջրում սիլիցիումի պակասը կարող է հանգեցնել հիվանդության պատճառաբանությանը, մինչդեռ բավարար քանակները կամ ավելցուկը կարող է խանգարել հիվանդության զարգացմանը [47]: Նման ասոցիացիաներ փորձարարական հետազոտությունների արդյունքում հաղորդում են նաև այլ հեղինակներ [6, 29]: Այս բացահայտումները ցույց են տալիս սննդային սիլիցիումի պոտենցիալ դերը անոթների առողջության համար, թեև մեխանիզմը պարզ չէ: Սակայն մեկ այլ փորձարարական հետազոտության արդյունքում հեղինակները եզրակացրել են, որ սննդային սիլիցիումը որևէ ազդեցություն չունի աթերոսկլերոզի զարգացման և անոթների առողջության վրա [21]:

Այնուամենայնիվ, սիլիցիումի հատուկ կենսաքիմիական կամ ֆիզիոլոգիական գործառնությունները, եթե այդպիսիք կան, հիմնականում անհայտ են, թեև ընդհանուր առմամբ կարծում են, որ կան: Արդյունքում մեծանում է հետաքրքրությունը մարդու առողջության վրա ջրում լուծվող սիլիցիումի պոտենցիալ թերապևտիկ ազդեցության նկատմամբ: Առաջարկվել է, որ սիլիցիումը նշանակալի դեր կարող

է ունենալ եղունգների, մազերի և մաշկի կառուցվածքային ամբողջականության, կոլագենի ընդհանուր սինթեզի, ոսկրերի հանքայնացման, ոսկրերի և իմունային համակարգի առողջության, ինչպես նաև Ալցհեյմերի հիվանդության և աթերոսկլերոզի զարգացման ռիսկի նվազեցման մեջ [30]:

Առանձնահատուկ ուշադրության է արժանի սիլիցիումի կիրառման հնարավորությունը օստեոպորոզի կանխարգելման և բուժման խնդիրներում: Այս մասին են վկայում ոչ միայն փորձարարական հետազոտությունների արդյունքները, այլև մարդկանց շրջանում իրականացված դիտարկումները: Այսպես՝ բազմաթիվ մարդկանց (2847 մասնակից) խմբում օստեոպորոզի ուսումնասիրությամբ արձանագրվել է դրական կորելյացիոն կապ օրգանիզմ անցած սիլիցիումի քանակների և ոսկրերի հանքային խտության միջև տղամարդկանց շրջանում, իսկ կանաց դեպքում՝ մինչև մենոպաուզան [22]: *In vitro* հետազոտությունների արդյունքում ցույց է տրվել, որ մարդու ոսկրային հյուսվածքում Si-ը կարող է դիտվել որպես անաբոլիկ գործընթացների ակտիվության մշտական ֆիզիոլոգիական պոզիտիվ մոդուլյատոր [7]:

Մի շարք գիտնականների կողմից կատարվել է վերլուծական հետազոտություն (ամփոփվել են 8 ուսումնասիրություններ՝ ընդհանուր 10012 մասնակիցներով)՝ պարզելու սննդային սիլիցիումի և այն պարունակող հավելումների կիրառման արդյունավետությունը, ինչպես նաև այն օրական դեղաչափերը, որոնք բարենպաստ ազդեցություն կարող են թողնել մարդկանց շրջանում ոսկրերի հանքային խտության վրա: Հետազոտության արդյունքում ենթադրվել է, որ Si-ի օրական 25 մգ-ը բարենպաստ ազդեցություն է թողնում ոսկրերի վրա: Si-ի սննդային հավելումների դեպքում ազդրային ոսկրի հանքային խտության վրա ավելի բարենպաստ ազդեցություն ունի օրթոսիլիկաթվի (6 մգ), կալցիումի և D վիտամին կոմբինացված բուժումը, քան միայն կալցիումի և D վիտամինի կիրառումը [43]: Նման հետազոտություն է կատարվել պոստմենոպաուզալ շրջանում գտնվող 70 կանանց շրջանում, որոնց դեպքում արձանագրվել է ոսկրային ցածր խտություն առանց օստեոպորոզի: Նրանց մի մասը 12 շաբաթվա ընթացքում օգտագործել է սիլիցիումով հարուստ (86 մգ/լ) արտեզյան ջուր, իսկ մյուս մասը մաքրման ենթարկված շշալցված ջուր՝ առանց սիլիցիումի էական պարունակության: Մեզում որոշելով Si-ի քանակները, ինչպես նաև արյան պլազմայում ոսկրային մետաբոլիզմի մարկերները՝ եկել են այն եզրակացության, որ սիլիցիումով հարուստ արտեզյան ջուրը անվտանգ և արդյունավետ միջոց

Ե օրգանիզմը հեշտ յուրացվող մենդային Si-ով ապահովելու համար, և այն կարող է այլընտրանքային դեղամիջոց լինել օստոպորոզի կանխարգելման և բուժման դեպքում [51]:

Մասնագիտական գրականության մեջ կան տվյալներ, որոնք վկայում են Si-ի՝ որպես հնարավոր թերապևտիկ միջոցի կիրառման մասին Ալցհեյմերի հիվանդության դեպքում, քանի որ այն հանդես է գալիս որպես այլումինիումի հակաթույն՝ նվազեցնելով վերջինիս նեյրոտոքսիկ ազդեցությունը [16]:

Մի շարք հեղինակներ հայտնում են, որ հիպերտոնիայի դեպքում սիլիցիում պարունակող հավելումների ընդունումը նվազեցնում է զարկերակային ճնշման ցուցանիշները: Նրանք նշում են, որ նման ազդեցությունը պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ այս էլեմենտը խթանում է մագնեզիումի ներքջային կլանումը և դրանով պայմանավորված գեների էքսպրեսիան աորտայում [29]:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ Si-ը պոտենցիալ կերպով նպաստում է անոթների ամբողջականության պահպանմանը անոթային տարիքային հիվանդությունների դեպքում [38]: Ենթադրվում է, որ այս դեպքում Si-ն ավելացնում է L-արգինինի կենսահասանելիությունը [6]: Այսպես՝ ինոզիտոլով ստաբիլիզացված արգինինի սիլիկատը (ASI) լավացնում է արգինինի և Si-ի արսորբցիան և կենսահասանելիությունը՝ դրանով իսկ նպաստելով ազոտի օքսիդի քանակի շատացմանը [11]: Հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ASI-ի միանվագ դեղաչափը կիրառելուց արդեն վեց ժամ հետո նշանակալի բարձրանում է արգինինի մակարդակը պլազմայում [27]: Արդյունքում ազոտի օքսիդի բարձրացած հասանելիությունը առաջացնում է վազոդիլատացիա՝ մեծացնելով արյան հոսքը դեպի մկաններ, նվազեցնում է արյան ճնշումը, մեծացնում է ֆիզիկական աշխատունակությունը և լավացնում հիշողությունը [23, 49]: Արգինինի և Si-ի համատեղ կիրառումը խոստումնալից արդյունքներ է ցույց տվել երիտասարդների շրջանում կոգնիտիվ ֆունկցիաների լավացման հարցում [15]:

Ֆ.Չ. Սանչեզ-Մունիզը և այլք իրենց աշխատանքում նշում են, որ արևմտյան երկրներում դեգեներատիվ հիվանդությունների տարածվածությունը շատացել է: Գիտական տվյալներն ապացուցում են, որ դեմենցիան և կոգնիտիվ այլ խանգարումները պայմանավորված են նաև շրջակա միջավայրի, ներառյալ սննդի և իր բաղադրիչների գործոններով: Հայտնի է միջերկրածովյան սննդակարգի բարենպաստ ազդեցությունը տարբեր հիվանդություններով, այդ

թվում նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների ռիսկի նվազմամբ պայմանավորված: Գարեջուրը՝ որպես այդ սննդակարգի բաղադրիչ պարունակում է սիլիցիում, որը կարող է մեծ դեր ունենալ ուղեղային խանգարումների կանխարգելման խնդրում: Այս աշխատանքում անդրադարձ է կատարվել միջերկրածովյան սննդակարգի և մասնավորապես գարեջրի սպառման ու նյարդաբանական խնդիրների հնարավոր կապին: Աշխատանքն ավարտվում է այն ամփոփմամբ, որ ոչ ակտիվության գարեջրի չափավոր սպառումը կարող է հանդես գալ որպես պոտենցիալ միջոց՝ նեյրոդեգեներատիվ հիվանդություններից խուսափելու համար [45]:

Արևմտյան երկրների մեծ մասի բնակչության շրջանում դիետիկ Si-ի օգտագործման քանակները կազմում են 20-50 մգ/օր, որը երկու և ավելի անգամ ավելի շատ է, քան երկաթի և ցինկի ընդունումը: Ավելի շատ քանակների (140-204 մգ/օր) ընդունում արձանագրվել է Չինաստանում և Հնդկաստանում, որտեղ սննդակարգում գերակշռում է բուսական սնունդը [19]: Ներկայումս Si-ի օգտագործման աղեկվատ և առավելագույն թույլատրելի մակարդակները դեռևս հաստատված չեն [33]: Հաշվի առնելով մարդկանց և կենդանիների վրա կատարված հետազոտությունների արդյունքները՝ որոշ գիտնականների կողմից առաջարկվել է Si-ի սննդով օգտագործման քանակը մոտ 25 մգ/օր, որը բարենպաստ ազդեցություն կունենա ոսկրերի վրա [43, 44]: Նշենք նաև, որ 2003թ. Մեծ Բրիտանիայի վիտամինների և հանքային տարրերի գծով փորձագիտական խումբը, հիմք ընդունելով սիլիցիումի կենսաբանական ազդեցության վերաբերյալ բոլոր հայտնի տվյալները, որոշել է խմելու ջրով, սննդով և սննդային հավելումներով սիլիցիումի օրգանիզմ անցման առավելագույն անվտանգ քանակը, այն է՝ 13 մգ/կգ օրվա ընթացքում չափահաս մարդու (60 կգ զանգվածի հաշվով) դեպքում [12]:

Առողջության վրա Si-ի բարենպաստ ազդեցությունից բացի գրականության մեջ քննարկվում են նաև խնդիրներ օրգանիզմում այս էլեմենտի անբարենպաստ ազդեցության վերաբերյալ: Վաղուց է հայտնի, որ Si պարունակող փոշին կարող է նպաստել սիլիկոզի զարգացմանը, և եթե այս դեպքում ինհալացիոն ճանապարհով օրգանիզմ անցնող այս էլեմենտի միացությունների վնասակար ազդեցությունը կասկած չի հարուցում, ապա էստերալ ճանապարհով ներմուծված Si-ի տոքսիկ ազդեցության մասին կարծիքները տարբեր են: Խոսքը առաջին հերթին վերաբերում է ռուս հեղինակներին՝ խմելու ջրի հիգիենայի ոլորտում կատարած հետազոտություններին: Նրանց աշխատանքները նվիրված են եղել Չուվաշիայի սիլիկո-

նային կենսաքիմիական գավառում բնակչության շրջանում աշխարհագրական ախտաբանության պատճառահետևանքային կապերի ուսումնասիրմանը և գնահատմանը: Այդ աշխատանքներում ցույց է տրվել խմելու ջրում Si-ի մեծ քանակների և միաժամանակ նրանում միկրոէլեմենտների ու մակրոէլեմենտների արտահայտված դիսբալանսով պայմանավորված հնարավոր ազդեցությունը բնակչության շրջանում զարկերակային հիպերտենզիայի, սրտի իշեմիկ հիվանդության, շաքարային դիաբետի, լեղաքարային հիվանդության և ուրոլիթիազի տարածվածության վրա [2]: Արևմտյան երկրներում Si-ի կենսաբանական ազդեցության վերաբերյալ կատարված ուսումնասիրություններում, ինչպես երևում է վերը նշված վերլուծության մեջ, չեն հաստատվում խմելու ջրում Si-ի տոքսիկությունը կենդանիների և մարդկանց համար:

Ինչ վերաբերում է խմելու ջրում Si-ի սահմանային թույլատրելի խտությանը (ՍԹԽ), ապա այն չի նորմավորվում ինչպես ԱՅԿ-ի, այնպես էլ Եվրամիության՝ խմելու ջրի որակի վերաբերյալ ուղեցույցներում, ինչպես նաև տարբեր երկրների (ԱՄՆ, Կանադա, Ճապոնիա, Չինաստան և այլն) ազգային նորմատիվային փաստաթղթերում: Ավստրալիայում խմելու ջրի որակի ուղեցույցում կա Si-ի վերաբերյալ նորմատիվ՝ 80 մգ/լ, որը հաստատվել է՝ պայմանավորված զուտ տեխնոլոգիական պատճառներով, քանի որ ջրում ավելի շատ պարունակության դեպքում Si-ը կարող է սպիտակ մնացորդային նստվածք առա-

ջացնել ապակու և մետաղական մակերեսների վրա: Ռուսաստանի Դաշնությունում, ինչպես նաև Հայաստանի Հանրապետության ջրի որակին ներկայացվող հիգիենիկ պահանջներում Si-ը նորմավորվում է ըստ սանիտարաթունաբանական ցուցանիշի. ՍԹԽ-ի արժեքը կազմում է 10 մգ/լ: Հավելենք, որ որոշ ռուս գիտնականներ առաջարկում են նորմատիվային փաստաթղթերում չեղարկել Si-ի ՍԹԽ-ն [1]:

Այսպիսով, գրականության աղբյուրների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ներկայումս գիտական շրջանակներում մեծանում է հետաքրքրությունը Si-ի նկատմամբ: Այդ հետազոտությունները վկայում են, որ այս էլեմենտն իր սննդային քանակներով կարող է բարենպաստ ազդեցություն ունենալ մարդու առողջության վրա, չնայած սիլիցիումի հատուկ կենսաքիմիական կամ ֆիզիոլոգիական գործառնությունները հիմնականում անհայտ են: Այնուամենայնիվ, Si-ի օգտագործման ադեկվատ և առավելագույն թույլատրելի մակարդակները հաստատելու և խմելու ջրում այս էլեմենտի նորմավորումը հիմնավորելու նպատակով անհրաժեշտ է շարունակել ուսումնասիրությունները, մասնավորապես համաճարակաբանական հետազոտությունների արդյունքում պարզել առանձին տարածաշրջաններում խմելու ջրում սիլիցիումի մակարդակները, օրգանիզմ անցնող սննդային քանակները և այդ մակարդակների հնարավոր կապը տարբեր հիվանդությունների տարածվածության հետ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Мазаев В.Т., Шлеппина Т.Г. Оценка степени санитарной опасности соединений кремния в природной и питьевой воде (в порядке обсуждения). // Водоснабжение и санитарная техника, 2011; (7): 13–20
2. Рахманин Ю.А., Егорова Н.А., Красовский Г.Н., Михайлова Р.И., Алексеева А.В. Кремний, его биологическое действие при энтеральном поступлении в организм и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор литературы. Гигиена и санитария, 2017; 96(5): 492–498. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-492-498>
3. Тутельян В.А. и др. Научные оновы здорового питания //Москва, 2010, с. 126–161
4. Barel A., Calomme M., Timchenko A. et al. Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin. //Arch. Dermatol. Res., 2005, 297, 147–153. [CrossRef] [PubMed]
5. Bissé E., Epting T., Bell A., Lindinger G., Lang H., Wieland H. Reference values for serum silicon in adults. //Anal Biochem., 2005;337:130–5
6. Buffoli B., Foglio E., Borsani E. et al. Silicic acid in drinking water prevents age-related alterations in the endothelium-dependent vascular relaxation eNOS and AQP1 expression in experimental mice: an immunohistochemical study. //Acta Histochem., 2013;115:418–24
7. Costa-Rodrigues J., Reis S., Castro A., Fernandes M.H. Bone Anabolic Effects of Soluble Si: In Vitro Studies with Human Mesenchymal Stem Cells and CD14 + Osteoclast Precursors. Stem. Cells Int., 2016; 2016: 5653275
8. Davenward S., Bentham P. et al. Silicon-rich mineral water as a non-invasive test of the 'aluminum hypothesis' in Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis., 2013; 33:423–430CAS Google Scholar
9. Domingo J.L., Gómez M., Colomina M.T. Oral silicon supplementation: an effective therapy preventing oral aluminum absorption and retention in mammals. Nutr. Rev., 2011;69:41–51
10. Emerick R., Kayongo-Male H. Silicon facilitation of copper utilization in the rat. J. Nutr. Biochem., 1990;1:487–92
11. Evans M.; Zakaria N. et al. An Evaluation of the Effects of Inositol-Stabilized Arginine Silicate (ASI; Nitrosigine®) in Preventing the Decline in Cognitive Function Caused by Strenuous. In Proceedings of the 2018 International Society of Sports Nutrition Conference, Clearwater Beach, FL, USA, 7–9 June 2018; Available online: <https://blog.priceplow.com/wp-content/uploads/nitrosigine-preventing-cognitive-decline-caused-by-strenuous-exercise.pdf> (accessed on 20 April 2019)
12. Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe upper levels for vitamins and minerals. London: Food Standards Agency; 2003
13. Farooq M.A., Dietz K.-J. Silicon as Versatile Player in Plant and Human Biology: Over looked and poorly Understood. Front. Plant Sci., 2015; (6): 1–14
14. Garneau A.P., Carpentier G.A., Marcoux A.A. et al. Aquaporins mediate silicon transport in humans. PLoS ONE 2015, 10, e0136149. [CrossRef]
15. Gills J.L., Campitelli A. et al. Acute Inositol-Stabilized Arginine Silicate Improves

- Cognitive Outcomes in Healthy Adults Nutrients, 2021 Dec; 13(12): 4272. Published online 2021 Nov 26. doi: 10.3390/nu13124272
16. Guyonnet S.G., Andrieu S., Vellas B. The potential influence of silica present in drinking water on Alzheimer's disease and associated disorders. *J. Nutr. Health Aging*, 2007;11:119-24
 17. Jacqmin-Gadda H., Commenges D., Letenneur L., Dartigues J.-F. Silica and aluminum in drinking water and cognitive impairment in the elderly. *Epidemiology*, 1996;7:281-5
 18. Jugdaohsingh R., Anderson S.H.C., Lakasing L. et al. Serum silicon concentrations in pregnant women and newborn babies. *Br. J. Nutr.*, 2013;110:2004-2010. [PubMed] [Google Scholar]
 19. Jugdaohsingh R., Anderson S.H., Tucker K.L., Elliott H., Kiel D.P., Thompson R.P.H. et al. Dietary silicon intake and absorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002;75:887-93
 20. Jugdaohsingh R., Calomme M.R., Robinson K., Nielsen F., Anderson S.H.C., D'Haese P., Geusens P., Loveridge N., Thompson R.P.H., Powell J.J. Increased longitudinal growth in rats on a silicon-depleted diet. *Bone* 43: 596-606, 2008. doi:10.1016/j.bone.2008.04.014
 21. Jugdaohsingh R., Kessler K., Messner B. et al. Dietary Silicon Deficiency Does Not Exacerbate Diet-Induced Fatty Lesions in Female ApoE Knockout Mice *1J. Nutr.*, 2015 Jul; 145(7): 1498-1506. Published online 2015 May 13. doi: 10.3945/jn.114.206193
 22. Jugdaohsingh R.; Tucker K.L. et al. Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham Offspring cohort. *J. Bone Min. Res.*, 2004, 19, 297-307. [CrossRef]
 23. Kalman D., Harvey P.D., Ojalvo S.P., Komorowski J. Randomized Prospective Double-Blind Studies to Evaluate the Cognitive Effects of Inositol-Stabilized Arginine Silicate in Healthy Physically Active Adults. *Nutrients* 2016, 8, 736. [Google Scholar] [CrossRef]
 24. Kikunaga S., Kitano T., Kikukawa T., Takahashi M. Effects of fluoride and silicon on distribution of minerals in the magnesium-deficient rat. *Maguneshumu* 1991;10:181-91
 25. Kim Y.Y., Kim M.H., Choi M.K. Relationship Between Dietary Intake and Urinary Excretion of Silicon in Free-Living Korean Adult Men and Women. 2019 Oct;191(2):286-293. doi: 10.1007/s12011-018-1619-0. Epub 2019 Jan. 2
 26. Kinrade S.D., Del Nin J.W. et al. Stable five- and six-coordinated silicate anions in aqueous solution. *Science* 1999;285:1542-5
 27. Komorowski J., Ojalvo S.P. A Pharmacokinetic Evaluation of the Duration of Effect of Inositol-Stabilized Arginine Silicate and Arginine Hydrochloride in Healthy Adult Males. *FASEB J.* 2016, 30, 690.17. [Google Scholar]
 28. Macdonald H.M., Hardcastle A.E., Jugdaohsingh R., Reid D.M., Powell J.J. Dietary silicon interacts with oestrogen to influence bone health: evidence from the Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study. *Bone*. 2012;50:681-687. [PubMed] [Google Scholar]
 29. Maehira F., Motomura K. et al. Soluble silica and coral sand suppress high blood pressure and improve the related aortic gene expressions in spontaneously hypertensive rats. *Nutr. Res.*, 2011;31:147-56
 30. Martin K.R. Silicon: the health benefits of a metalloid. *Met. Ions. Life Sci.*, 2013; (13): 451-73. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8_14
 31. Michalak M., Pierzak M., Kręcis B., and Suliga E. Bioactive Compounds for Skin Health: A Review *Nutrients*, 2021 Jan; 13(1): 203. Published online 2021 Jan 12. doi: 10.3390/nu13010203
 32. Nielsen F.H. A novel silicon complex is as effective as sodium metasilicate in enhancing the collagen-induced inflammatory response of silicon-deprived rats. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2008;22:39-49
 33. Nielsen F.H. Update on the possible nutritional importance of silicon. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2014, 28, 379-382. [Google Scholar] [CrossRef]
 34. Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food on calcium silicate, silicon dioxide and silicic acid gel added for nutritional purposes to food supplements following a request from the European Commission. *The EFSA Journal*. 2009; 1132: 1-24
 35. Prescha A., Zablocka-Słowińska K., and Grajeta H. Dietary Silicon and Its Impact on Plasma Silicon Levels in the Polish Population//*Nutrients*, 2019 May; 11(5): 980. Published online 2019 Apr 29. doi: 10.3390/nu11050980
 36. Prescha A., Zablocka-Słowińska K.A., Placzowska S. et al. Silicon intake and plasma level and their relationship with systemic redox and inflammatory markers in rheumatoid arthritis patients. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2019, 28.ahead of print. [CrossRef]
 37. Price C.T., Koval K.J., Langford J.R. Silicon: A Review of Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Int. J. Endocrinol.*, 2013; 2013: 316783
 38. Proctor S.D., Kelly S.E., Vine D.F., Russell J.C. Metabolic effects of a novel silicate inositol complex of the nitric oxide precursor arginine in the obese insulin-resistant JCR:LA-cp rat. *Metabolism*, 2007, 56, 1318-1325. [Google Scholar] [CrossRef]
 39. Pruksa S., Siripinyanond A., Powell J.J. & Jugdaohsingh R. Silicon balance in human volunteers; a pilot study to establish the variance in silicon excretion versus intake. *Nutr. Metab., Lond.*, 11, 4, 2014
 40. Ratcliffe S., Jugdaohsingh R. et al. Identification of a mammalian silicon transporter. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2017;312:C550-C561. doi: 10.1152/ajpcell.00219.2015. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 41. Robberecht H., Van Cauwenbergh R., Van Vlaslaer V., Hermans N. Dietary silicon intake in Belgium: sources, availability from foods, and human serum levels. *Sci. Total Environ*, 2009;407:4777-82
 42. Rodella L.F., Bonazza V., Labanca M., Lonati C., Rezzani R. A review of the effects of dietary Silicon intake on bone homeostasis and regeneration. *J. Nutr. Health Aging*, 2014, 18, 820-826. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 43. Rondanelli M., Faliva M.A. et al. A neglected micronutrient essential for bone health. *Exp. Biol. Med.*, 2021, 246, 1500-1511. [Google Scholar] [CrossRef]
 44. Rondanelli M., Faliva M.A. et al. Nutrition, Physical Activity, and Dietary Supplementation to Prevent Bone Mineral Density Loss: A Food Pyramid *Nutrients*, 2022 Jan 14(1): 74
 45. Sánchez-Muniz F.J., Macho-González A., Garcimartín. A. et al. The Nutritional Components of Beer and Its Relationship with Neurodegeneration and Alzheimer's Disease //*Nutrients*, 2019 Jul; 11(7): 1558. Published online 2019 Jul 10. doi: 10.3390/nu11071558
 46. Seaborn C.D., Briske-Anderson M., Nielsen F.H. An interaction between dietary silicon and arginine affects immune function indicated by Con-A-induced DNA synthesis of rat splenic T-lymphocytes. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2002;87:133-42
 47. Schwarz K. Silicon, fibre, and atherosclerosis. *Lancet*, 1977;1:454-7
 48. Sripanyakorn S., Jugdaohsingh R., Dissayabutr W., Anderson S.H.C., Thompson R.P.H., Powell J.J. The comparative absorption of silicon from different foods and food supplements. *Br. J. Nutr.*, 2009;102:825-34
 49. Sylla S., Ojalvo S.P., Komorowski J. An Evaluation of the Effect of Inositol-Stabilized Arginine Silicate on Heart Rate and Blood Pressure. *FASEB J.*, 2018, 32, 724. 12. [Google Scholar] [CrossRef]
 50. Van Dyck K., Robberecht H., Van Cauwenbergh R., Van Vlaslaer V., Deelstra H. Indication of silicon essentiality in humans. Serum concentrations in Belgian children and adults, including pregnant women. *Biol Trace Elem. Res.*, 2000;77:25-32. [PubMed] [Google Scholar]
 51. Zhaoping Li, Hannah Karp et al. Absorption of silicon from artesian aquifer water and its impact on bone health in postmenopausal women: a 12 week pilot study *Nutr. J.*, 2010; 9: 44. Published online 2010 Oct 14. doi: 10.1186/1475-2891-9-44
 52. Ziola-Frankowska A., Kubaszewski L. et al. Interrelationship between silicon, aluminum, and elements associated with tissue metabolism and degenerative processes in degenerated human intervertebral disc tissue. //*Environ Sci. Pollut. Res. Int.*, 2017; 24(24): 19777-19784. Published online 2017 Jul. doi: 10.1007/s11356-017-9588-y

РЕЗЮМЕ

ВОЗМОЖНОЕ БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ КРЕМНИЯ НА ЗДОРОВЬЕ

Котанян А.О.¹, Мкртчян А.М.¹, Котанян М.О.²

¹ЕГМУ, Кафедра гигиены и экологии

²Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний МЗ РА, ГНКО

Ключевые слова: кремний, биологическое действие, питьевая вода, продукты питания, гигиеническое нормирование.

Кремний (Si) – один из самых распространенных элементов в земной коре, в различных количествах Si всегда присутствует в воде и продуктах питания. Больше количество Si содержится в продуктах растительного происхождения. Около 20% из общего количества поступившего в организм с пищей и водой кремния приходится на долю питьевой воды и напитков (в том числе пива, содержащего в среднем 20–25 мг/л кремния). Для высших животных и человека кремний обычно не считается эссенциальным питательным веществом. Однако важность этого элемента для здоровья человека в настоящее время подтверждается растущим количеством научных данных. Биологическая роль кремния в организме человека до конца не выяснена, но считается, что он необходим для процессов минерализации костной ткани, синтеза коллагена, может играть значительную роль в поддержании структурной целостности ногтей, волос и кожи, а также способствует предупреждению атеросклероза и болезни

Альцгеймера. У населения большинства западных стран среднее поступление кремния с пищей и водой составляет 20–50 мг/день. Помимо положительного влияния Si на здоровье, в литературе обсуждаются и вопросы, касающиеся неблагоприятного действия этого элемента на организм. В первую очередь это отмечают российские авторы, имеющие отношение к исследованиям в области гигиены питьевой воды. В настоящее время еще не установлены адекватные и максимально допустимые уровни потребления Si. С учетом результатов исследований на людях и животных некоторые ученые предлагают потребление Si с пищей порядка 25 мг/сут. Что касается предельно допустимой концентрации (ПДК) Si в питьевой воде, то элемент не нормируется ни в Руководстве ВОЗ по качеству питьевой воды, ни в Директивах ЕС, ни в национальных нормативных документах разных стран мира. В Российской Федерации, как и в Республике Армения, в гигиенических требованиях к качеству питьевой воды Si нормируется по санитарно-токсикологическому показателю, значение ПДК составляет 10 мг/л.

SUMMARY

POSSIBLE BENEFICIAL EFFECTS OF SILICON ON HEALTH

Kotanyan A.H.¹, Mkrtchyan A.M.¹, Kotanyan M.H.

¹YSMU, Department of Hygiene and Ecology

²National Center for Disease Control and Prevention, MoH of RA, SNCO

Keywords: silicon, biological effect, drinking water, foods, hygienic standardization.

Silicon is one of the most common elements in the earth's crust. It is always present in water and food in varying amounts. Higher amounts of Si are found in plant-based foods. About 20% of the total amount of silicon ingested with food and water comes with drinking water and drinks (including beer, which contains in average 20–25 mg/l of silicon). For higher animals and humans, silicon is generally not considered to be an essential nutrient. However, the importance of this element for human health is now supported by increasing research evidence. The biological role of silicon in human organism is still not clear, but it assumed to be necessary for processes of bone mineralization, collagen synthesis. It has a positive effect on the skin, hair, and nails, contributes to the prevention of atherosclerosis and Alzheimer disease. In the population of most Western countries, dietary Si intakes range from 20 to 50 mg/day. In addition to

the beneficial effect of Si on health, questions regarding the adverse effect of this element on the body are also discussed in the literature. First of all, we are talking about the Russian authors' researches in the field of drinking water hygiene. At present, the adequate and maximum admissible levels of Si consumption have not yet been established. Taking into account the results of research on humans and animals, some scientists have suggested a dietary intake of Si of about 25 mg/day. As for the standards of silicon content in drinking water, it is not regulated in the drinking water quality guidelines of the WHO and the European Union, as well as in the national normative documents of different countries. In the Russian Federation, as well as in the Republic of Armenia, in the hygienic requirements for water quality, Si is normalized according to the sanitary-toxicological index, with the value of the maximum admissible concentrations in drinking water amounting to 10 mg/l.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.35-63>

ՀՏԴ՝ 617-089:61(072):372.8

ՈՒՍՈՒՄՆԱԿԱՆ ՆՅՈՒԹԻ ԴԱՍԱՎԱՆԴՄԱՆ ԱՌԱՆՁՆԱԳԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ «ՕՊԵՐԱՏԻՎ ՎԻՐԱԲՈՒԺՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ՏԵՂԱԳՐԱԿԱՆ ԱՆԱՏՈՄԻԱ» ԱՌԱՐԿԱՅԻ ՇՐՋԱՆԱԿՆԵՐՈՒՄ

Օրդույան Ս.Լ.¹, Հակոբյան Է.Կ.²

¹ԵՊԲՀ, տեղագրական անատոմիայի և օպերատիվ վիրաբուժության ամբիոն

²ԵՊԲՀ, ընդհանուր բժշկության ֆակուլտետ

Ստացված է՝ 06.02.2023, գրախոսված է՝ 27.03.2023, ընդունված է՝ 28.04.2023:

Բանալի բառեր՝ վիրաբուժություն, գիտական խմբակ, գործնական հմտություն, տեսական գիտելիք, գիտական պեկոլոգում:

Վիրաբուժությունը՝ որպես բժշկական նեղ մասնագիտություն, հոգեբանորեն ամենածանր մասնագիտություններից մեկն է: Վիրաբույժը սթրեսի պայմաններում իրականացնում է բարդ գործողություններ՝ կատարելով նուրբ շարժումներ և վիրահատության ընթացքում կենտրոնանալով տեխնիկական մանրությունների վրա [7]: Որպես անհատներ՝ վիրաբույժները պետք է հարմարվեն իրավիճակային փոփոխվող պայմաններին և պահպանեն կլինիկական առողջ դատողություն՝ միաժամանակ արդյունավետորեն շփվելով վիրաբուժական անձնակազմի հետ՝ առավել արդյունքի հասնելու համար [2, 10]: Բժշկական բարձրագույն ուսումնական հաստատություններում վիրաբուժության դասավանդումն առանցքային նշանակություն ունի ապագա վիրաբույժի մեջ անհրաժեշտ որակներ սերմանելու առումով, և ի տարբերություն բժշկական մյուս մասնագիտությունների՝ վիրաբուժության դասավանդումն ունի մի շարք առանձնահատկություններ [7]: Վերջին տասնամյակում վիրաբուժության դասավանդման մեթոդական բժշկական բարձրագույն ուսումնական հաստատություններում ունեցել է զգալի փոփոխություններ, որոնք պայմանավորված են ինչպես բարձրագույն կրթության հեղափոխական առաջընթացով, այնպես էլ առողջապահության զարգացմամբ: Այդ փոփոխությունների ազդեցությամբ ներկայումս անհրաժեշտություն է դարձել մշակել այնպիսի սկզբունքներ, որոնց ներդրումը բակա-

լավրիատում վիրաբուժության դասավանդման մեջ այն կդարձնի առավել արդյունավետ և համահունչ ժամանակակից մարտահրավերներին [1]: Վիրաբուժության դասավանդման գործընթացում արդյունավետ մեթոդ եղել և մնում է հիվանդությունները և երևույթները ընկալելը և սեփական փորձով մեկնաբանելը [17], սակայն որոշ հետազոտություններում փաստվում է, որ կոգնիտիվ հմտությունները նույնպես անհրաժեշտություն են վիրաբույժի համար [18]: Այնուամենայնիվ, մտավոր աշխատանքն ուսուցման գործընթացում իրականանում է նյութի բազմակի կրկնություններով, առանց սոմատիկ շարժումների: Հետազոտություններում ցույց է տրվել նաև, որ այդ երկուսի մեկտեղումը մեծացնում է մտավոր աշխատանքի արդյունավետությունը [10]: Վիրաբուժական հմտությունները բացի կոգնիտիվ բաղադրիչից, սերտորեն կապված են նաև նյարդահոգեբանական գործոնների (ներառյալ բարդ տեսողական-տարածական կողմնորոշումը), սթրեսակայունության և հոգեմոտոր ֆունկցիաների հետ: Ստացվում է, որ գիտելիքների առկայությունն անհրաժեշտություն է, սակայն բավարար պայման չէ օպերատիվ տեխնիկաներ կիրառելու համար [10, 14]:

Չարգացած օպերատիվ տեխնիկաներ և հմտություններ ունենալը նույնպես միանշանակ չէ, առկա են բազմաթիվ ոչ տեխնիկական հմտություններ, որոնք անմիջականորեն կապ ունեն հետագա կլինիկական արդյունքի հետ: Ոչ տեխնիկական հմտություններից են սոցիալական և ճանաչողական այն բոլոր հմտությունները, որոնք կիրառելով՝ վիրաբույժը կարողանում է որոշումներ կայացնել և ճիշտ կողմնորոշվել վիրահատության ընթացքում: Հետևաբար վիրաբուժության՝ որպես առարկայի դասավանդման շրջանակներում շատ կարևոր է ապագա վիրաբույժների մեջ սերմանել ոչ տեխնիկական այդ բոլոր հմտությունները [15]: Վիրաբուժական ոչ տեխնիկական հմտություններ են իրավիճակային իրազեկվածությունը, որը հնարավորություն է տալիս ինչպես նախօրոք կանխատեսելու վիրա-

* ՆԱՍԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Ս.Լ. Օրդույան

ԵՊԲՀ, տեղագրական անատոմիայի և օպերատիվ վիրաբուժության ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կորյունի 2

Էլ. փոստ՝ s_orduyan@mail.ru

Հեռ.՝ (+374) 91 43 87 18

հատության արդյունքները և բուժման հետագա ընթացքը, այնպես էլ օգնում է վիրաբույժին ընկալելու և լուծելու այն բոլոր խնդիրները, որոնք առկա են ինչպես հիվանդների, այնպես էլ վիրաբուժական թիմի անդամների շրջանում [19]: Իրավիճակային ճիշտ իրազեկվածությունն օգնում է հետագայում ճիշտ որոշումներ կայացնելու, որի հիմքում ինչպես ռացիոնալ վերլուծական գործընթացների թվայնալ անհամաչափ ռազմավարություններն են, այնպես էլ ինտուիտիվ օրինաչափությունների ճանաչողական ռազմավարությունները: Ռացիոնալ վերլուծությունների հիմքում տեսական նյութի ճիշտ ընկալումն է՝ տրամաբանական մտածողությունը, իսկ ինտուիտիվ օրինաչափությունները հիմքում փորձը [15, 19]:

Վիրաբույժի համար շատ կարևոր ոչ տեխնիկական հմտություններ են նաև հստակ խոսքը և հաղորդակցման կարողությունները, որոնք կարևոր են վիրաբուժական անվտանգության համար, քանի որ հաղորդակցման անկատարությունը կարող է վնաս հասցնել հիվանդին [11, 13]: Հետևաբար վիրաբուժական կադրերի պատրաստման գործում կարևոր է դառնում նաև խոսքի և հաղորդակցման հմտությունների ճիշտ դասավանդումը: Ճշգրիտ բազային հաղորդակցման հմտությունների առկայությունը վիրաբուժական թիմում մեծացնում է թիմի դինամիկան և հիվանդների բուժման արդյունքները: Վիրաբուժական թիմի անդամները մեծ արդյունավետությամբ կատարում են ինֆորմացիայի ճշգրիտ փոխանակություն, ստեղծում են փոխվստահության մթնոլորտ և կորդինացնում են բուժման գործընթացը [5, 19]: Որոշ հետազոտություններում ապացուցվել է, որ որպես ոչ տեխնիկական հմտություն՝ անհրաժեշտ է վիրաբույժի մեջ զարգացնել ղեկավարման կարողություն, որի հիմքում առկա է ինչպես ինքնավստահությունը, այնպես էլ կոգնիտիվ հնարավորությունները, մտածողությունը և այլն: Վիրաբուժության մեջ ղեկավարման հմտությունները կարելի է բնորոշել 3 հիմնական բաղադրիչներով՝ ռազմավարությամբ, միջանձնային որակներով և վիրաբուժական փորձով, իրացմամբ [19]: Վիրաբուժական թիմերում բանիմաց ղեկավարների առկայությունը նպաստում է անվտանգության և որակի լավացմանը, ինչպես նաև առկա ռեսուրսների արդյունավետ օգտագործմանը: Առաջնորդությունը վիրաբուժական պրակտիկայում զարգացնելու համար անհրաժեշտ է սահմանել նոր չափանիշներ, զարգացնել նաև դրանք պահպանելու, թիմի անդամներին աջակցելու կարողություն [9, 16]:

Վիրահատարանում աշխատանքային հմտությունները և հարմարվողականությունը վիրա-

հատական միջավայրին բարդ գործընթացներ են [20]: Այդ պատճառով էլ վիրաբուժական հմտությունների դասավանդումը եղել և մնում է ակադեմիական վիրաբուժության կարևորագույն խնդիրներից մեկը [8, 10]: Ապագա վիրաբույժներին գործնական հմտություններ դասավանդելը կարելի է իրականացնել ինչպես արհեստական մոլլաժների, տարբեր տեսակի սիմուլյացիոն սարքերի, այնպես էլ կենդանական մոդելների, պրեպարատների վրա [6]: Վերջին տարիներին վիրաբուժության դասավանդման վրա ազդեցություն են ունեցել մի շարք գործոններ՝ վիրահատության ժամերի կրճատումը, վիրահատարանի առավել օպտիմալ օգտագործումը և հիվանդի անվտանգությունը: Դասավանդման նախկին մեթոդները հնարավորություն չեն տալիս ապագա վիրաբույժներին հետագայում իրացնելու իրենց հմտությունները, որոնցով կկարողանան ապահովել վերը նշված պահանջները: Ի լրումն այս ամենի՝ ներկայիս վիրաբուժական բիոթեխնիկական նորմերը հնարավորություն չեն տալիս ապագա վիրաբույժներին կիրառելու տեսական գիտելիքները հիվանդների շրջանում, որի հիմնական պատճառը հենց հիվանդի անվտանգությունն է [4]: Սիմուլյացիան (մոդելավորումը) վերջին տարիներին ներդրված ուսուցման մեթոդ է, որն օժանդակում է յուրաքանչյուր ուսանողի անհատականացմանը և ուսուցման տարբերակները հարմարեցնում ուսանողի պահանջներին [12]: Սիմուլյացիոն սարքերի կիրառումը օգնում է ուսանողներին իրացնելու և դրսևորելու տեսական գիտելիքները: Որպեսզի սիմուլյացիան դառնա գիտելիքների մակարդակը ստուգող միջոց, անհրաժեշտ է մշակել ստանդարտներ, որոնց համեմատությամբ ապագա վիրաբույժները կարող են պատկերացում կազմել իրենց գործնական հմտությունների մակարդակի վերաբերյալ [3]:

Վիրաբուժական գործնական հմտությունների դասավանդումը կենդանական մոդելների և կենդանի հյուսվածքների վրա առավել մեծ հնարավորություններ է տալիս ուսանողներին լինելու ավելի ինքնավստահ և կիրառելու գիտելիքները որքան հնարավոր է մոտ կլինիկական ուղղությանը: Վերջինիս համար կարող են կիրառվել ինչպես փորձարարական կենդանական մոդելներ, այնպես էլ հյուսվածքների կտորներ՝ պահպանելով բոլոր բիոթեխնիկական նորմերը [4]:

Աշխատանքի նպատակը

«Օպերատիվ վիրաբուժության և տեղագրական անատոմիա» առարկան բժշկական բուհերում վիրաբուժական կադրերի պատրաստման գործում ունի

առանցքային նշանակություն, քանի որ առաջին անգամ այս առարկայի շրջանակներում են ուսանողները ծանոթանում վիրաբուժությանը և մարդու նորմալ անատոմիայից ստացած իրենց գիտելիքներն ամբողջականացնելով՝ փորձում կիրառել՝ վիրահատական տեխնիկաների մասին պատկերացում կազմելու համար: Այդ ամենին զուգահեռ ուսանողը պետք է կարողանա առարկայի շրջանակներում ձեռք բերել ընդհանուր վիրաբուժական գիտելիքներ, ինչպիսիք են պատկերացում վիրահատարանի կառուցվածքի, վիրասարահում պահելաձևի, անտիսեպտիկայի և ասեպտիկայի կանոնների, վիրահատական գործիքների, արյունահոսությունների և դրանց դադարեցման եղանակների վերաբերյալ: Հետևաբար բացի տեսական գիտելիքներ դասավանդելուց, առանցքային նշանակություն ունի նաև գործնական հմտությունների դասավանդումը ինչպես առարկան յուրացնելու, այնպես էլ որպես մասնագետի կայացման գործում:

Առարկայի դասավանդման ծրագրի շրջանակներում կարելի է սահմանել տեսական և գործնական հմտությունների դասավանդման բավարար ժամաքանակ, սակայն այդ հմտությունները զարգացնելու համար անհրաժեշտ են լրացուցիչ արտաժամյա պարապմունքներ, ուստի անհրաժեշտ է ձևավորել նաև ներհամալսարանական գիտական խմբակներ, ակումբներ, մասնագիտացված դպրոցներ:

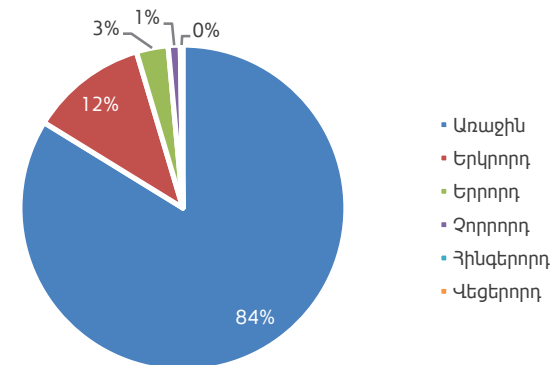
Այս հոդվածի նպատակը ԵՊԲՀ օպերատիվ վիրաբուժության և տեղագրական անատոմիայի ամբիոնի գիտական խմբակում ուսանողներին տեսական և գործնական հմտությունների դասավանդման, նրանց ուսումնագիտական աշխատանքներում ներգրավելու վերաբերյալ հաջողված աշխատանքային փորձը ներկայացնելն է:

Մեթոդները և արդյունքները

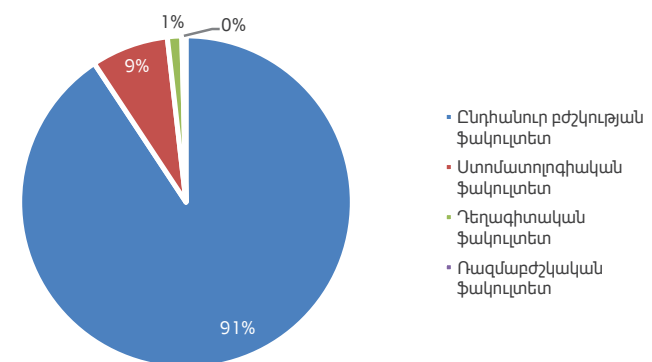
Մեր կողմից անցկացվել են հարցումներ ԵՊԲՀ բոլոր կուրսերի ուսանողների շրջանում և հստակեցվել են գիտական խմբակի արդյունավետությանը վերաբերող մի շարք հարցեր: Խմբակի աշխատանքներին մասնակցել են ինչպես երկրորդ և երրորդ, այնպես էլ առաջին կուրսի ուսանողները, որոնք խմբակի ուսանողների մեծ մասն են, թեպետև նրանց մի որոշ մասը ուսումնական գործընթացում չի անցնում «Օպերատիվ վիրաբուժություն և տեղագրական անատոմիա» առարկան (նկ. 1):

Խմբակի աշխատանքներին մասնակցել են ուսանողներ բոլոր ֆակուլտետներից, սակայն մեծ մասամբ հետքերովում են ընդհանուր բժշկության ֆակուլտետում սովորողները: Հարկ է նշել, որ գիտա-

կան խմբակը հնարավորություն է տալիս ձեռք բերելու գործնական հմտություններ նաև ստոմատոլոգիական և դեղագիտական ֆակուլտետի ուսանողներին (նկ. 2): Աշխատանքներին մասնակցում են նաև ԵՊԲՀ քոլեջի ուսանողները, որոնք ևս մեծ ակտիվություն են ցուցաբերում:



Նկ. 1. Խմբակի աշխատանքներին մասնակցած ուսանողների հարաբերությունը՝ ըստ կուրսերի



Նկ. 2. Խմբակի աշխատանքներին մասնակցած ուսանողների հարաբերությունը՝ ըստ ֆակուլտետների

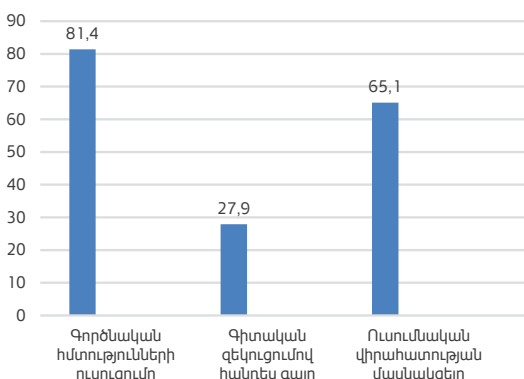
Գիտական խմբակի կողմից կիրառվող հիմնական աշխատանքային գործիքներն ու ուսուցման մեթոդներն են.

Գիտական զեկուցումներ: Գիտական զեկուցումներ կայացնելու համար յուրաքանչյուր ուսանող նախևառաջ պետք է ընտրի որևէ վիրաբուժական հիվանդություն և դրա վերաբերյալ ուսումնասիրի գիտական գրականությունը: Ուսումնասիրության ընթացքում անհրաժեշտ պայմաններից է տեղեկատվություն հավաքել ընտրված հիվանդության ախտածագման, էթիոլոգիայի, ախտորոշման և վիրահատական բուժման հիմնական առանձնահատկությունների վերաբերյալ: Գիտական խմբակի դերը այս գործընթացում զեկուցում պատրաստող ուսանողին ուղղորդելն է, նրանց հետ հիվանդությանն առնչվող անհրաժեշտ մանրությունների քննարկումը: Գիտական նյութը հավաքելուց հետո ուսանողը պատրաստում է սահիկաշար և ներկայացնում այն տարբեր կուրսերի ուսանողներին:

Չեկուցումներին սովորաբար ներկա են լինում նաև ամբիոնի վարիչը և ամբիոնի դասախոսները, որոնց հետ (զեկուցումը ներկայացնելուց հետո) տեղի է ունենում ակտիվ քննարկում ներկայացվող թեմայի վերաբերյալ, կամ արհեստավարժ վիրաբույժի կողմից տրվում են խորհուրդներ: Յուրաքանչյուր կիսամյակի վերջում ընտրվում են կիսամյակի լավագույն զեկուցումները և ներկայացվում տարեվերջյան ամփոփիչ գիտաժողովում, որին ակտիվորեն մասնակցող ուսանողները ստանում են շնորհակալագրեր: Գիտաժողովին ներկա են լինում առաջատար հայ վիրաբույժներ և հայտնի բժիշկներ, որոնք էլ գնահատում են ուսանողների աշխատանքը:

Դասի ընթացքում հնարավոր չի լինում գիտական զեկուցումներ ներկայացնել՝ պայմանավորված ժամանակի սղության և տեսական նյութի մեծ ծավալով, այնինչ արտաժամյա խմբակի պարապմունքների ընթացքում ամբիոնի կողմից ուսանողին հնարավորություն է տրվում ընդլայնելու հետաքրքրությունների շրջանակը և զբաղվելու ուսումնագիտական աշխատանքով: Բացի ուսումնագիտական աշխատանքներում ակտիվորեն մասնակցելուց, ուսանողներին հնարավորություն է տրվում նաև զարգացնելու խոսքը և ձեռք բերելու այնպիսի առօրյա գործնական ոչ տեխնիկական հմտություններ, ինչպիսիք են ճիշտ հաղորդակցվելու կարողությունը, տեսական գիտելիքների առօրյա կիրառությունը և այլն:

Չարցումների արդյունքում պարզ է դարձել, որ գիտական զեկուցումներով հետաքրքրված են ընդհանուր հարցված ուսանողների (45) միայն 27,9%-ը: Ուսանողների մեծ մասը հետաքրքրված է գործնական հմտությունների դասավանդմամբ (81,4%) և ուսումնափորձարարական վիրահատություններով (65,1%) (նկ. 3):



Նկ. 3. Չարցումների արդյունքում ուսանողներին գիտական խմբակում առավել շատ դուր է եկել գործնական հմտություններ ձեռք բերելը և ուսումնափորձարարական վիրահատություններին մասնակցելը:

Գործնական հմտությունների դասավանդում:

Գործնական հմտությունների դասավանդումը ապագա վիրաբույժների շրջանում իրականացվում է ինչպես լսարանային դասագործընթացում, այնպես էլ արտալսարանային լրացուցիչ պարապմունքների ընթացքում գիտական խմբակի շրջանակներում: Որպես դասավանդման ընդհանուր մեթոդ՝ ընտրված է «ուսանողը-ուսանողին» դասավանդման մոդելը, որի ընթացքում բարձր կուրսերի (հաճախ նաև նույն կուրսի) ուսանողները գործնական և տեսական հմտություններ են հաղորդում առավել ցածր կուրսի (կամ նույն կուրսի) ուսանողներին: Դասավանդման ընթացքում հաշվի են առնվում դասավանդող կուրատորի փորձը և գիտելիքները: Արտալսարանային դասերը սովորաբար ներառում են առարկայի դասավանդման ծրագրից դուրս թեմաներ, որոնք մեծ հետաքրքրություն են առաջացնում առարկայով հետաքրքրվող և չհետաքրքրվող բոլոր ուսանողների շրջանում: Դրանք ընդգրկում են անտիսեպտիկայի և ասեպտիկայի, վիրաբուժական գործիքների, կարերի և վիրաբուժական հանգույցների վերաբերյալ համապարփակ կուրս:

Գործնական հմտություններ զարգացնելու համար կիրառվում են արհեստական մոլլյաժներ սկզբում գործողությունների սկզբունքներին ծանոթացնելու համար, այնուհետև տեսական գիտելիքների և նյութի հիմունքներին ծանոթանալուց հետո աշխատանքը տեղափոխվում է կենդանական հյուսվածքների վրա: Ի տարբերություն արհեստական մոլլյաժների՝ կենդանական հյուսվածքային մոդելները հնարավորություն են տալիս ուսանողներին որոշ չափով պատկերացնելու պրոցեսը հիվանդի հետ աշխատանքի ժամանակ, ինչպես նաև ճիշտ կառավարելու այն բոլոր մոտոր հմտությունները, որոնք անփոխարինելի դեր ունեն վիրաբույժի աշխատանքում [4]:

Դասագործընթացում բացի աշխատանքային մոդելներից, ուսանողները ծանոթանում են հիմնական վիրաբուժական գործիքներին, հնարավորություն է տրվում աշխատելու դրանցով և հմտանալու: Բացի հիմնական (բազային) վիրաբուժական հմտություններից, զարգացվում են նաև վիրաբուժական բարդ հմտություններ՝ անոթակարեր, աղեկարեր, ջլակարեր դնելը, ինչպես նաև միկրովիրաբուժական բարդ տեխնիկաներ: Վերջինիս համար կիրառվում են հատուկ վիրաբուժական գործիքակազմ և օպտիկական սարքեր, որոնք սովորաբար կիրառվում են վիրահատարաններում վիրահատությունների ժամանակ:

Կիսամյակի վերջում ուսանողներին հնարավորություն է տրվում մրցելու ստացած վիրաբուժական հմտություններով և տեսական գիտելիքներով,

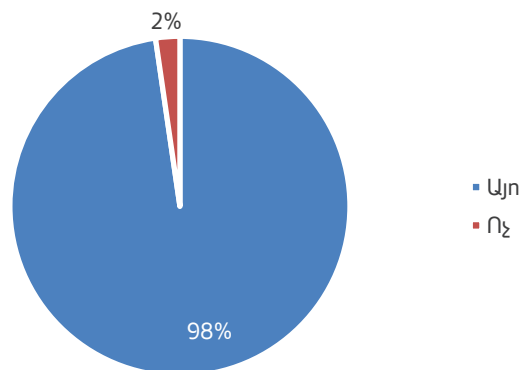
որի համար ամբիոնի կողմից կազմակերպվում է վիրաբուժական օլիմպիադա: Այն հնարավորություն է տալիս ուսանողներին միմյանց փոխանակելու իրենց գիտելիքները և էլ ավելի խորացնելու դրանք: Օլիմպիադաները նաև կարևոր խթան են ինքնակրթվելու և ինքնազարգանալու համար:

Վիրաբուժական օլիմպիադաները կազմակերպվում և անցկացվում են միջազգային չափանիշներին համապատասխան՝ որպես հիմք ընդունելով այլ միջազգային բուհերի փորձը: Ուսանողները դրա շրջանակներում մրցում են տարբեր կատեգորիաներում, իսկ աշխատանքը գնահատվում է ժյուրիի անդամների կողմից, որի կազմում սովորաբար ընդգրկվում են հանրապետության լավագույն վիրաբույժները և այլ հրավիրյալ հյուրեր: Բարձր կուրսի ուսանողների համար (4-6 կուրսեր), որոնք բավականին գիտելիքներ ունեն այլ վիրաբուժական ամբիոններից, անցկացվում են ընդլայնված դասընթացներ, որի շրջանակներում նրանք կարող են ընտրել արդեն վիրաբուժական նեղ մասնագիտություններ և խորացնել գործնական հմտություններն ու տեսական գիտելիքները տվյալ ուղղությամբ: Դիցուք, գիտական խմբակից բազային վիրաբուժական հմտություններ ունեցող անձը կարող է որպես ուղղություն ընտրել պլաստիկ վիրաբուժությունն ու միկրովիրաբուժությունը և փորձել ինքնազարգանալ և ինքնակատարելագործվել այդ ուղղությամբ:

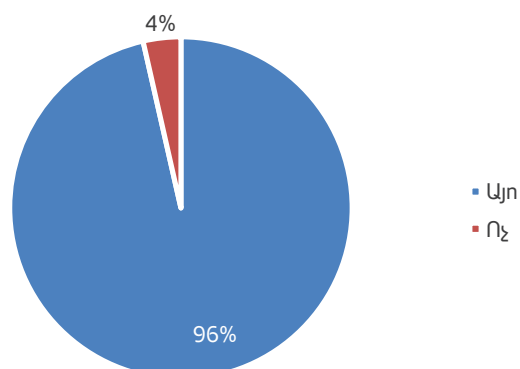
Նշված հմտությունների դասավանդումը բավարարիչապես ապահովում է հետագայում կլինիկական օրդինատուրայի ծրագրի ընդլայնումը, որի շրջանակներում օրդինատորը ինքնավստահություն է ունենում հիվանդի հետ աշխատելու կամ վիրահատելու ընթացքում: Դրա հետ մեկտեղ օրդինատորն իրեն հատկացված ժամանակը կիրառում է ինքազարգացման համար և ժամանակ չի ծախսում ինչպես բազային, այնպես էլ որոշ վիրաբուժական խորքային հմտություններ զարգացնելու ուղղությամբ: Բացի դրանից, հարցվածների մեծ մասը (շուրջ 97,7%) փաստել է, որ գիտական խմբակի աշխատանքները նպաստել են իրենց գործնական հմտությունների բարելավմանը և համալրմանը (նկ. 4), որոնք հետագայում օգնել են իրենց վիրաբուժական բաժանմունքներում (86,8%) (նկ. 5):

Ուսումնական վիրահատություններ: Ուսումնական վիրահատություններն իրականացվում են ինչպես համալսարանական ուսանողական խմբերի, այնպես էլ գիտական խմբակի աշխատանքների ընթացքում, որոնց շրջանակներում ուսանողներին հնարավորություն է տրվում ներկա լինելու կենդանական մոդելի վրա ուսումնական վիրահատությանը,

ինչպես նաև իրականացնելու վիրահատությունն դասախոսների կամ բարձր կուրսեցիների ներկայությամբ: Վիրահատությունները հնարավորություն են տալիս ուսանողներին կիրառելու իրենց տեսական և գործնական հմտությունները, որոնք ձեռք են բերել գիտական խմբակի պարապմունքների ընթացքում և էլ ավելի խորացնելու դրանք: Բացի դրանից, վիրահատությունները կենդանական մոդելների վրա հնարավորություն են տալիս առնչվելու այնպիսի դեպքերի, որոնց հետագայում պետք է առնչվեն վիրաբուժական իրենց պրակտիկայում: Այդ ամենը ներառում է ինչպես խոր վիրաբուժական գիտելիքներ, այնպես էլ անզգայացման, վիրաբուժական գործի կազմակերպման, վիրահատարաններում բուժքույրական և սանիտարական գործի կազմակերպման մի շարք խնդիրներ, որոնք մեծ դեր ունեն ուսանողի՝ որպես վիրաբույժի կայացման ճանապարհին:



Նկ. 4. Արդյոք նպաստել է խմբակը Ձեր գործնական հմտությունների բարելավմանը: Հարցվածների մեծ մասը (շուրջ 97,7%) փաստել է, որ գիտական խմբակի աշխատանքները նպաստել են իրենց գործնական հմտությունների բարելավմանը և համալրմանը:

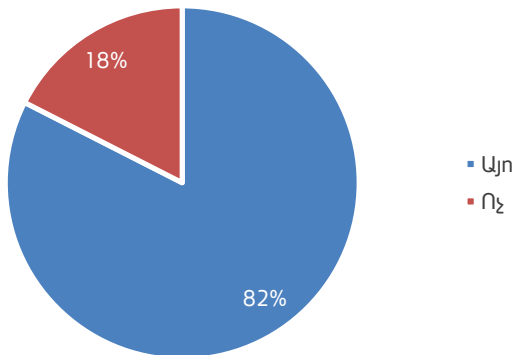


Նկ. 5. Խմբակում ձեռք բերած տեսական և գործնական հմտությունները օգնել են Ձեզ կլինիկաներում և վիրաբուժական բաժանմունքներում: Հարցվածների մեծ մասը (շուրջ 86,8%) փաստել է, որ գիտական խմբակի աշխատանքներն օգնել են իրենց վիրաբուժական բաժանմունքներում:

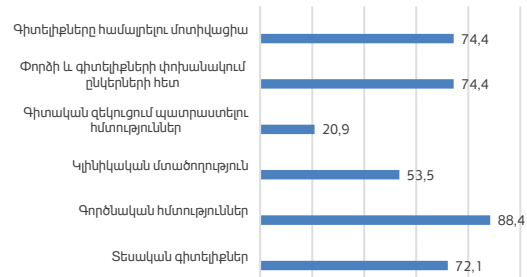
Նախքան ուսումնափորձարարական վիրահատության մասնակցելը ուսանողները հրահանգավորվում են վիրահատարանում վարվելակերպի կանոնների մասին, ծանոթանում են վիրահատության տեսական սկզբունքներին: Վիրահատության ողջ ընթացքում վիրահատող կուրատորը բացատրում է վիրահատության բոլոր փուլերը, հնարավոր ռիսկերը և հետագա արդյունքների վերաբերյալ պատկերացումներ տալիս: Ուսումնափորձարարական վիրահատությունն ավարտվելուն պես իրականացվում է քննարկում, որի ընթացքում ուսանողները հղում են իրենց հուզող հարցերը և ստանում սպառնալի պատասխաններ:

Ուսումնափորձարարական վիրահատությունները կարող են ընդգրկել տարբեր ծավալներ (ամենապարզից մինչև ամենաբարդ) և ներառել տարբեր վիրահատական տեխնիկաներ: Այդ թվում կարող են լինել ինչպես ընդհանուր վիրաբուժական տեխնիկաներ, այնպես էլ միկրովիրաբուժական, անոթային բարդ միջամտություններ:

Արդյունքների ամփոփում: Հարցման արդյունքում պարզ դարձավ, որ գիտական խմբակի աշխատանքները խիստ արդյունավետ են: Հարցվածների շուրջ 82,5%-ը փաստել է, որ գիտական խմբակի աշխատանքներին մասնակցելը նպաստել է իրենց՝ հետագայում վիրաբուժությունը՝ որպես նեղ մասնագիտություն, ընտրելու որոշման վրա (նկ. 6)։



Նկ. 6. Վիրաբուժության գիտական խմբակ հաճախելը արդյոք ազդեցություն ունեցե՞լ է Ձեր՝ հետագայում վիրաբուժությունը՝ որպես նեղ մասնագիտություն, ընտրելու ցանկության վրա (արդյունքները՝ տեքստում):



Նկ. 7. Հարցվածների պատասխանը «Ի՞նչ տվեց Ձեզ գիտական խմբակը» հարցին (արդյունքները՝ տեքստում):

Բացի դրանից, արտալսարանային ուսումնափորձարարական և ուսումնագիտական աշխատանքները նպաստել են ուսանողների կլինիկական մտածելակերպի զարգացմանը, հաղորդել են տեսական և գործնական գիտելիքներ վիրաբուժությունից, սովորելու խթան են դարձել և, ամենակարևորը, ստեղծել են վիրաբուժական միջավայր, որտեղ առողջ մրցակցության մթնոլորտում ապահովվում է ուսանողների միմյանց հետ փորձի և գիտելիքների փոխանակումը, ու նրանք ձեռք են բերում նոր ընկերներ (նկ. 7)։

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Agha R.A., Papanikitas A., Baum M., Benjamin I.S. The teaching of surgery in the undergraduate curriculum. Part II—Importance and recommendations for change. *Int. J. Surg.*, 2005;3(2):151-7. doi: 10.1016/j.ijssu.2005.03.016. Epub 2005 Jun 29. PMID: 17462277
2. Anton N.E., Bean E.A., Hammonds S.C., Stefanidis D. Application of Mental Skills Training in Surgery: A Review of Its Effectiveness and Proposed Next Steps. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.*, 2017 May;27(5):459-469. doi: 10.1089/lap.2016.0656. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28225325
3. Atesok K., Satava R.M., Marsh J.L., Hurwitz S.R. Measuring Surgical Skills in Simulation-based Training. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 2017 Oct;25(10):665-672. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00253. PMID: 28953081
4. Bauer F., Rommel N., Kreutzer K., Weit J., Wagenfeil S., Gulati A., Wolff K.D., Kesting M.R. A novel approach to teaching surgical skills to medical students using an ex vivo animal training model. *J. Surg. Educ.*, 2014 Jul-Aug;71(4):459-65. doi: 10.1016/j.jsurg.2014.01.017. Epub 2014 Apr 19. PMID: 24776865
5. Birnbach D.J., Rosen L.F., Fitzpatrick M., Paige J.T., Arheart K.L. Introductions During Time-outs: Do Surgical Team Members Know One Another's Names? *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf.*, 2017 Jun;43(6):284-288. doi: 10.1016/j.jcjq.2017.03.001. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28528622.
6. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO) et al. Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int. J. Stroke.*, 2018 Aug;13(6):612-632. doi: 10.1177/1747493018778713. Epub 2018 May 22. PMID: 29786478
7. Hamstra S.J., Dubrowski A., Backstein D. Teaching technical skills to surgical residents: a survey of empirical research. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2006 Aug;449:108-15. doi: 10.1097/01.blo.0000224058.09496.34. PMID: 16760810
8. Immenroth M., Bürger T., Brenner J., Nagelschmidt M., Eberspächer H., Troidl H. Mental training in surgical education: a randomized controlled trial. *Ann. Surg.*, 2007 Mar;245(3):385-91. doi: 10.1097/01.sla.0000251575.95171.b3. PMID: 17435545; PMCID: PMC1877007
9. Mamalis N. Teaching surgical skills to residents. *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2009 Nov;35(11):1847-8. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.09.007. PMID: 19878812
10. Pendleton D. & Furnham A.F. *Leadership: All You Need To Know* 2nd edition. 2016, Springer.
11. Rogers R.G. Mental practice and acquisition of motor skills: examples from sports training and surgical education. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.*, 2006 Jun;33(2):297-304, ix. doi: 10.1016/j.ogc.2006.02.004. PMID: 16647605
12. Rogers S.O.Jr, Gawande A.A., Kwaan M., Puopolo A.L., Yoon C., Brennan T.A., Studdert D.M. Analysis of surgical errors in closed malpractice claims at 4 liability insurers. *Surgery*, 2006 Jul;140(1):25-33. doi: 10.1016/j.surg.2006.01.008. PMID: 16857439
13. Ruiz-Gómez J.L., Martín-Parra J.I., González-Noriega M., Redondo-Figuero C.G., Manuel-Palazuelos J.C. Simulation as a surgical teaching model. *Cir. Esp. (Engl. Ed.)*, 2018 Jan;96(1):12-17. English, Spanish. doi: 10.1016/j.circsp.2017.09.005. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29054573
14. Sanders C.W., Sadoski M., Bramson R., Wiprud R., Van Walsum K. Comparing the effects of physical practice and mental imagery rehearsal on learning basic surgical skills by medical students. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004 Nov;191(5):1811-4. doi: 10.1016/j.ajog.2004.07.075. PMID: 15547570
15. Stucke R., Rosenkranz K.M. Teaching and Evaluating Nontechnical Skills for General Surgery. *Surg. Clin. North. Am.*, 2021 Aug;101(4):577-586. doi: 10.1016/j.suc.2021.05.005. PMID: 34242601
16. Suliman A., Klaber R.E., Warren O.J. Exploiting opportunities for leadership development of surgeons within the operating theatre. *Int. J. Surg.*, 2013;11(1):6-11. doi: 10.1016/j.ijssu.2012.11.002. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23195770
17. Swendiman R.A., Hoffman D.I., Bruce A.N., Blinman T.A., Nance M.L., Chou C.M. Qualities and Methods of Highly Effective Surgical Educators: A Grounded Theory Model. *J. Surg. Educ.*, 2019 Sep-Oct;76(5):1293-1302. doi: 10.1016/j.jsurg.2019.02.011. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30879943
18. Wallace L., Raison N., Ghumman F., Moran A., Dasgupta P., Ahmed K. Cognitive training: How can it be adapted for surgical education? *Surgeon*. 2017 Aug;15(4):231-239. doi: 10.1016/j.surge.2016.08.003. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27658665
19. Yule S., Flin R., Paterson-Brown S., Maran N., Rowley D. Development of a rating system for surgeons' non-technical skills. *Med. Educ.*, 2006 Nov;40(11):1098-104. doi: 10.1111/j.1365-2929.2006.02610.x. PMID: 17054619
20. Zardosht R., Karimi Moonaghi H., Etezad Razavi M., Ahmady S. Educational concern of surgical technology students in the operating room: A grounded theory study. *J. Educ. Health Promot.*, 2020 Mar 31;9:58. doi: 10.4103/jehp.jehp_348_19. PMID: 32489993; PMCID: PMC7255568

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА В РАМКАХ ПРЕДМЕТА «ОПЕРАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ»

Ордуян С.Л.¹, Акопян Э.К.²¹ ЕГМУ, Кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии² ЕГМУ, Лечебный факультет

Ключевые слова: хирургия, научный кружок, практические навыки, теоретические знания, научный доклад.

Хирургия как медицинская специальность является одной из самых психологически сложных профессий. Преподавание хирургии в высших медицинских учреждениях имеет ключевое значение в воспитании определенных качеств у будущего хирурга, поэтому методика преподавания хирургии в высших медицинских учебных заведениях в последнее десятилетие претерпела существенные изменения, обусловленные революционным прогрессом и в сфере высшего образования, и в здравоохранении. При обучении необходимо уделять внимание как хирургическим техническим (хирургические практические навыки, симуляции, оперативные приемы и др.) так и нетехническим (когнитивные, нейропсихологические, социализационные и др.) навыкам. В данной статье представлен успешный опыт работы по обучению студентов теоретическим и практическим навыкам в научно-экспериментальном кружке кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ЕГМУ имени М. Гераци, привлечению

их к учебной и учебно-экспериментальной работе. Обучение практическим навыкам будущих хирургов на кафедре осуществляется как на аудиторных занятиях, так и на дополнительных внеаудиторных занятиях в рамках научного кружка по методу обучения «студент-студенту». Для дополнения теоретических знаний практикуются также внеаудиторные презентации научных докладов в составе научного кружка кафедры. Опросы, проведенные среди студентов, участвующих в групповой научной работе, свидетельствуют о высокой эффективности такого метода работы. Около 82,5% опрошенных студентов заявили, что участие в работах научного кружка способствовало их решению выбрать хирургию в качестве дальнейшей специальности, развитию клинического мышления у них, дало им теоретические и практические знания в области хирургии, мотивацию к обучению. Кроме того, что немаловажно, групповая научная работа студентов создает своеобразную «хирургическую среду», в которой студенты делятся опытом, знаниями друг с другом и заводят новых друзей в атмосфере здоровой конкуренции.

SUMMARY

SPECIFICS OF TEACHING EDUCATIONAL MATERIAL WITHIN THE SUBJECT OF "OPERATIVE SURGERY AND TOPOGRAPHIC ANATOMY"

Orduyan S.L.¹, Hakobyan E.K.²¹YSMU, Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery²YSMU, Faculty of General Medicine

Keywords: surgery, scientific club, practical skills, theoretical knowledge, scientific report.

Surgery, as a medical specialty, is one of the most psychologically difficult professions. Teaching surgery as a subject in higher medical institutions is of key importance in educating certain qualities in a future surgeon. Therefore, the methodology for teaching surgery in higher medical education institutions has undergone significant changes in the last decade due to both the revolutionary progress in higher education and the development of healthcare. During training, it is necessary to pay attention to such components as surgical technical skills (including surgical practical skills, simulations, surgical techniques, etc.) and non-technical skills (cognitive, neuropsychological, socialization, etc.). This article presents a successful experience in teaching students theoretical and practical skills in the scientific-experimental group of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy of YSMU, involving them in educational and educational-experimental work. Teach-

ing practical skills of future surgeons at the department is carried out both in the classroom and in additional extra-curricular classes within the framework of the scientific group, based on the "student-to-student" teaching method. For acquiring more theoretical knowledge, scientific reports are presented both in the classroom and in extracurricular scientific groups. Surveys conducted among students participating in scientific group work showed high efficiency of scientific group work. About 82.5% of the respondents said that participation in a scientific group contributed to their decision to choose surgery as a specialty, and also contributed to the development of clinical thinking of students, gave them theoretical and practical knowledge in the field of surgery, motivation for learning, and most importantly, it created a surgical environment, where students share experience and knowledge with each other and make new friends in an atmosphere of healthy competition.



**«ԴԵՂԵՐԻ ՍՏԵՂԾՄԱՆ ԱՌԱՋԸՆԹԱՅԸ
ՆԱԽԱԳԾՈՒՄԻՑ ՄԻՆՉԵՎ ՍՊԱՌՈՒՄ (DDDC-2022)»
ՄԻՋԱԶԳԱՅԻՆ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ԳԻՏԱԺՈՂՈՎ՝
ՆՎԻՐՎԱԾ ԵՊԲՅ ԴԵՂԱԳԻՏԱԿԱՆ ՖԱԿՈՒԼՏԵՏԻ 50-ԱՄՅԱԿԻՆ**

26-28 ՍԵՊՏԵՄԲԵՐԻ, ԵՐԵՎԱՆ - 2022

ՎԵՅԱԺՈՂՈՎԻ ՊԱՏՎԱԿՈՐ ՆԱԽԱԳԱՅ՝	ԵՊԲՅ ռեկտոր, բ.գ.դ., պրոֆեսոր Մուրադյան Ա.Ա.
ՎԵՅԱԺՈՂՈՎԻ ՆԱԽԱԳԱՅ՝	ԵՊԲՅ Դեղերի տեխնոլոգիայի ամբիոնի վարիչ, բ.գ.դ., պրոֆեսոր Թովչյան Յ.Վ.

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԽՈՐՀՈՒՐԴ

ԳԼԽԱՎՈՐ ԽՄԲԱԳԻՐ՝	դ.գ.թ., դոցենտ Ենոբյան Բ.Զ.
ՏԵՂԱԿԱԼՆԵՐ՝	դ.գ.դ., պրոֆ. Բալասանյան Մ.Գ. դ.գ.թ., դոցենտ Ժամհարյան Ա.Գ.
ՔԱՐՏՈՒՂԱՐ՝	դ.գ.թ., դոցենտ Մանջիկյան Ա.Պ.
ԱՆԴԱՄՆԵՐ՝	բ.գ.թ. Դիերյան Լ.Գ. դ.գ.թ. Սիմոնյան Մ.Յ. դ.գ.թ. Աֆրիկյան Շ.Գ. բ.գ.թ. Զիտչիյան Ա.Ա. դ.գ.թ. Թանանյան Ա.Գ. դ.գ.թ. Գրիգորյան Ս.Յ. Աղամալյան Ի.Յ. Բարսեղյան Ա. Բ.



**“DRUG DEVELOPMENT:
FROM DESIGN TO CUSTOMER (DDDC-2022)”
INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL CONFERENCE
IN HONOR OF YSMU PHARMACY FACULTY 50TH ANNIVERSARY**

26-28 OF SEPTEMBER, YEREVAN - 2022

CONGRESS HONORARY CHAIRMAN: YSMU rector, PhD, MD, prof. Muradyan Armen

ORGANIZING COMMITTEE CHAIRMAN: Head of department of Drug technology,
PhD, MD, Topchyan H.V.

EDITORIAL COUNCIL

CHIEF EDITOR: PhD Yenokyan B.J.

DEPUTY CHIEF EDITOR: PhD Balasanyan M.G.
PhD Zhamharyan A.G.

SECRETARY: PhD Manjikyan A.P.

MEMBERS: PhD MD Dheryan L.G.
PhD Simonyan M.H.
PhD Afrikyan Sh.G.
PhD Chitchiyan A.A.
PhD Tananyan A.G.
PhD Grigoryan S.H.
Aghamalyan I.H.
Barseghyan A.B.

UDC: 615.21:616-009.7

NEUROPATHIC PAIN ELIMINATION BY GABA-PYROGLUTAMIC ACID SHORT PEPTIDES

Adamyan N.H.^{1*}, Poghosyan V.H.¹, Bekyan R.S.¹

¹Department of Pharmacology, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Corresponding author e-mail: adamyanhovsepyan@mail.ru

Keywords: *γ-aminobutyric acid, pyroglutamic acid, pregabalin, hot plate, chronic constriction injury.*

Recent decades investigations of neuropathic pain (NP) pharmacological correction indicate the undeniable effectiveness of γ-aminobutyric acid (GABA) derivatives, a striking example of which is the successful use of pregabalin (PGB) for NP elimination. However, the search for new remedies continues to be an urgent problem, since the recommended drugs are not devoid of serious side effects. Based on the above, a combination of new short peptides pyroglutamyl GABA (pGlu-GABA), pyroglutamyl GABA ethyl ester (pGlu-GABA ethyl ester), pyroglutamyl diGABA (pGlu-GABA-GABA) with PGB was investigated, as a possible way to potentiate the effect of PGB and avoid expected sedation. Analgesic activity was studied in rats sciatic nerve chronic constriction injury (CCI) model. The degree of neuropathy was assessed in hot plate test (on the 3rd, 5th, 7th postoperative days and the day before surgery) by evaluating behavioral changes caused by CCI-induced thermal hyperalge-

sia. The drugs were administered intraperitoneally, at a dose of 20mg/kg each. Experimental data analysis revealed the presence of analgesic activity in all the studied agents, but in different manner. Thus, maximum licking latency was observed in the PGB and pGlu-GABA receiving animals on day 3, whereas the longest jumping latency was noted in the PGB and pGlu-GABA ethyl ester treated rats on the same day. The highest locomotor latency was observed on the 7th day of the CCI for PGB and pGlu-GABA-GABA combination. Licking frequency compared to the control group was lower in pGlu-GABA and pGlu-GABA ethyl ester and PGB receiving animals, but jumping frequency was reduced in all groups. It is noteworthy that all registered effects were accompanied by an increase in locomotor activity without sedation. The obtained data indicate that GABA derivatives could serve as potential sources for combination with PGB in purpose to potentiate analgesic activity and eliminate its side effects.

UDC: 615.21:612.824

RECOVERY OF IMPAIRED CEREBRAL CIRCULATION BY NICOTINOYL L-PROLINE

Aghamalyan I. H.^{1*}, Karamyan S. T.¹

¹Department of Pharmacology, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Corresponding author e-mail: iskuhi.hamletovna@mail.ru

Keywords: *nicotinoil L-proline, brain ischemia, cerebrocortical microcirculation, antihypoxic activity.*

Discovered in our laboratory effects of new synthesized nicotinoil L-proline (NLP) to stimulate the cerebral blood flow both in acute and chronic ischemia formed the basis for investigation its effects on cerebrocortical microcirculation changes under the ischemic condition and antihypoxic activity. Experiments were carried out on inbred male white rats weighing 170-230g and mice weighting 18-20g. Cerebrocortical microcirculation was evaluated by the calcium adenosine triphosphate method in rats anesthetized by chloral hydrate (400 mg/kg, i/p), under the acute cerebral ischemia caused by left carotid artery occlusion (LCAO). Antihypoxic activity of NLP was assessed by the registration of mice survival time in hypercapnic, hemic and cytotoxic hypoxia models. Conducted experiments evident, that

in a background of LCAO after 60min of NLP i/p injection at a dose of 10mg/kg cerebrocortical microcirculation was changed both in ipsilateral and contralateral hemispheres compare with control as follows: the number of functioning capillaries was increased about 52.53% in left and 60.32% in right hemispheres, whereas the number of compressed capillaries was decreased by 25.95% in left and by 26.2% in right hemispheres. Obtained data manifested the antihypoxic activity of NLP at a dose 10mg/kg, which was appeared by its ability to increase animals survival time about 28.53% in sodium nitrite mediated experimental hemic model of hypoxia. Thus presented data concerning the antihypoxic activity of NLP and its ability to stimulate cerebrocortical microcirculation allow to considered its as a potential agent for recovery of impaired cerebral circulation.

UDC: 615.322:582(479.25)

PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF NEPETA MUSSINII (SPRENG.) AND NEPETA SULPHUREA (C.KOCH.) GROWING IN ARMENIAN FLORAArshakyan N.I.^{1*}, Dumanyan K.H.¹, Chichoyan N.B.¹

Department of Pharmacognosy, Yerevan State Medical University, Yerevan, RA

Corresponding author e-mail: arshakyan-naira@mail.ru

Keywords: *Nepeta mussinii* (Spreng), *Nepeta sulphurea* (C.Koch), essential oils, copaene, antiradical activity.

Nepeta is multiregional genus of the Lamiaceae or (Labiatae Mint) family. Species of *Nepeta* are extensively used in traditional medicine, particularly in India, China and Iran. *Nepeta mussinii* (Spreng.) and *Nepeta sulphurea* (C. Koch.) species as a medicinal raw material has a significant potential and population in Armenian flora. From this point of view, the aim of this was the pharmacognostic analysis and the study of biological activity of *Nepeta mussinii* and *Nepeta sulphurea* harvested from 3 regions of Armenia. As research materials were served *Nepeta mussinii* (Spreng.) collected from the areas of Tsakhkahovit, Vayk and *Nepeta sulphurea* (C.Koch.) gathered from the bank of river Mantash. The determination of the chemical composition of the essential oil was performed by the gas chro-

matography-mass spectrometry (GC-MS) method. For the evaluation of the antiradical activity of *Nepeta* herb was used the spectrophotometric method. In the essential oils of the plants 148 compounds were identified, in which dominant compounds were monoterpenes and their oxygen derivatives (61.29 %). The dominant components in the essential oils obtained from the raw materials collected from 3 regions of Armenia were *Copaene* and β -*Elemene*. The result of the investigation showed that *Nepeta mussinii* and *Nepeta sulphurea* herbs growing in different climatic condition express antioxidant and free radicals eliminating activity. According to pharmacognostic parameters and qualitative composition of essential oils, the studied species of *Nepeta* growing in Armenia, which possessed antioxidant activity were endemic species, they did not belong to any of the three known chemorases.

UDC: 615.27:577.1

TRIMETAZIDINE AS A MODIFIER OF DOXORUBICIN+CYCLOPHOSPHAMIDE CHEMOTHERAPY MODE-DRIVEN ALTERATIONS IN CHOLESTEROL METABOLISMAvagimyan A. A.^{1,2*}, Kakturskiy L. V.², Aznauryan A. A.¹, Gogiashvili L. E.³¹ Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia² FSBI A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia³ A. Natishvili Institute of Experimental Morphology, TSU, Tbilisi, Georgia

Corresponding author e-mail: avagimyan.cardiology@mail.ru

Keywords: cardiotoxicity, cardio-oncology, trimetazidine.

Cardio-oncology confers a multidisciplinary crisis of contemporary medicine [1]. Doxorubicin+cyclophosphamide (AC) mode of chemotherapy serves as an effective strategy for breast cancer treatment. However, the development of widely variable cardiovascular complications, from sinus arrhythmia to decompensated heart failure, have been noted. The latter is aggravated by the fact that, despite the time map of various multidisciplinary studies conducted within the recent 60 years, the scientific world hasn't reached a consensus on the question - How to protect the heart and vessels from chemotherapy-related failure without reducing the effectiveness of chemotherapy?

The present research is aimed to assess the proatherogenic potential of the AC chemotherapy mode, with substantiation of trimetazidine (TMZ) intake.

The randomized, controlled, experimental *in vivo* study was conducted on 80 Wistar rats which were divided into four equal groups (1 - saline, 2 - AC, 3 - AC + TMZ, 4 - TMZ). The course dosages of doxorubicin, cyclophosphamide, and TMZ were administered at 15, 150, and 42 mg/kg, respectively. The experiment

duration last was 14 days (chronic cardiotoxicity model). TMZ was chosen as a probable stabilizer of cholesterol metabolism. The deviations of the following parameters were evaluated in the framework of this study: total cholesterol (TC), triglycerides (Tg), high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), coronary risk index (CRI), and atherogenic coefficient (CA).

In group № 2, the concentration of TC is higher by 80.3 and 80.7%, Tg is higher by 80.5 and 88.0%, LDL is higher by 149.3 and 158.6%, HDL is lower by 46.8 and 43.5%, CA is higher by 187.4 and 172.8%, CRI is higher by 115.8 and 113.9% than in groups № 1 and 4, respectively. While the comparative groups № 3 and 2, it was noted that TMZ induces a decrease in the TC level by 26.6%, Tg by 46.4%, LDL by 38.2%, an increase in HDL by 18.2%, as well as a decrease in CA by 55.5% and CRI by 44.2% (Tukey's post-hoc test, $p < 0.05$, one-way ANOVA, $p < 0.0001$).

AC mode of chemotherapy is an inducer of atherogenic hyperlipidemia. TMZ provides a slight but pathogenically important tendency to cholesterol metabolism stabilization.

UDC: 615.454.1

FEATURES OF THE USE OF THE ARMENICUM/EFLORNITHINE MEDICAL COMPOSITION

Avagyan S.A.¹, Gazaryan H.V.², Zilfyan A.V.¹,
¹Scientific Research Center, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia
² Arpimed Pharmaceutical CJSC, Abovyan, Armenia
Corresponding author e-mail: namjysmu@gmail.com

Keywords: *Armenicum, Eflornithine, composition, wound, microorganisms, bacteriotoxic action.*

Finding out the causes of various skin wounds, the nature of inflammation, and treatment approaches is one of the fundamental problems of modern medicine. They have various causes, and in particular, depend on the effects of aerobic and anaerobic bacteria, viruses, fungi, burns, low temperatures, and chemical and physical factors.

Over time, studies have revealed that, among other reasons, since the formation of a wound in the wound area, there is an increase in the activity of ornithine decarboxylase - an enzyme that synthesizes polyamines from ornithine, which in turn increases the amount of aliphatic polyamines (putrescine, spermidine, spermine, cadaverine, agmatine) in wounds, thereby promoting the wound healing process.

On the other hand, it has been proven that during wound inflammation, several pathogenic and opportunistic microorganisms actively develop in the wound area, which prevents wound healing. It has been proven that some types of these microorganisms need the presence of polyamines for their survival, and the latter, penetrating the metabolic processes of polyamines in the macroorganism, suppresses the wound healing process.

That is why, in the course of the fight against polyamine-dependent microorganisms, inhibition of the synthesis of polyamines thanks to new and targeted drugs has become relevant

today. This effect has the drug Eflornithine, the main active ingredient of which is alpha-difluoro-methyl ornithine (DFMO), an inhibitor of ornithine decarboxylase.

The preparation "Armenicum" of domestic production has pronounced antibacterial and anti-inflammatory properties. Based on the characteristics of these two drugs, the staff of the SRC YSMU proposed to use the combined preparation "Armenicum /Eflornithine" by combining these two ointments, which have a spectrum of antimicrobial action against pathogenic and opportunistic resident microbes, and, unlike polyamine-dependent microorganisms, has the properties inhibition of polyamine synthesis. Following this recommendation, technological investments in the preparation of the drug were made at the initiative of the pharmaceutical company ArpiMed.

We have conducted pharmacokinetic studies of the claimed drug and the results obtained allow us to conclude that the pharmacokinetics of the drug "Armenicum /Eflornithine" in rats is characterized by slow absorption of Eflornithine (DFMO). At the same time, when Armenicum/Eflornithine paste is applied to the wound surface, the active component of the DFMO paste penetrates the blood relatively slowly and remains on the wound surface for a longer time, providing pronounced regenerative properties than when applied separately. the use of drugs Eflornithine and Armenicum.

UDC: 618.11-006.2:618.177

INFLUENCE OF OVARIAN CYSTS ON OVARIAN RESERVE AND FERTILITY

Bareghamyan H.H.^{1,2}
¹"Beglaryan" MC, Yerevan, Armenia.
²Department of Obstetrics and Gynecology № 1, YSMU
Corresponding author e-mail: hasmik3185@gmail.com

Keywords: *Adolescent girls, ovarian cysts, Anti-Mullerian hormone (AMH), Antral follicle count (AFC), fertility.*

Ovarian cysts are very common findings in adolescent girls. The vast majority of them are benign and self-resolving, with less than 10% of these cysts being malignant. The impact of ovarian cysts on an ovarian reserve and fertility depends on the nature, size, number, laterality, surgical intervention and risk of recurrence of the cysts. The objective of the study was to investigate the influence of ovarian cysts on the ovarian reserve and fertility rates. This is a prospective case control study. In total, 500 adolescent girls were included in the study. Anti-Mullerian hormone, follicle stimulating hormone was determined and ultrasound was performed. The median age was 15.5 (range = 13-18) years. A statistically significant reduction in anti-Mulle-

rian hormone from 4.23 ± 3.77 to 2.67 ± 1.78 ng/mL (p= 0.03), increase in follicle stimulating hormone level from 6.46 ± 2.46 to 8.65 ± 2.67 mIU/ml (p= 0.02), reduction in antral follicle count by 2.22 (p= 0.01) was seen in cysts with a diameter of 5 cm and more persistent for 4 months or more. Our data showed a significant and long-term reduction in ovarian reserve 5 months after surgery on the ovaries and 3 months after the recurrence. The size of the cysts, long-term maintenance, recurrence and surgery on the ovaries had an influence on the ovarian reserve. The larger the size of the cyst the greater the statistically significant damage to the ovarian tissue and ovarian reserve. The potential reduction in fertility might be dependent on the extent of the ovarian damage.

UDC: 615.256:502/504

ENVIRONMENTAL EXPOSURE ON THE OVARIAN RESERVE IN ADOLESCENT GIRLSBareghamyan H.H.^{1,2}, Harutyunyan A.G.^{1,2}, Shahverdyan N.B.^{1,2}, Ghazaryan A.S.³¹"Beglaryan" MC, Yerevan, Armenia.²Department of Obstetrics and Gynecology № 1, YSMU³Hospital N2Corresponding author e-mail: hasmik3185@gmail.com**Keywords:** Adolescent girls, environmental pesticides, Anti-Mullerian hormone (AMH), fertility.

Many studies have investigated the effects of pesticides on female fertility. Similar to other agents present in the environment, exposure to pesticides may occur in occupational settings, through water consumption and dietary exposures, and from agricultural or gardening activities. Additionally, exposure may occur in populations residing next to crops and other agricultural fields, via sprayed pesticides spread by wind. The duration and timing of exposure to pesticides is likely to play a significant role in the severity of associated fertility disturbance. As the world has faced a significant reduction in fertility during the last few decades, the aim of this study is to investigate the association between environmental and occupational exposure to pesticides and fertility disturbances in adolescent girls and determine exposure to pyrethroid pesticides on ovarian reserve. This is a prospective case control study. In total, 150 adolescent girls were included in the study. In this study pesticides, including organochlorine pesticides (OCPS), such as dichlorodi-

phenyltrichloroethane (DDT), as well as contemporary organophosphate-based agents, pyrethroids, and serum anti-Mullerian hormone was determined. In a prospective study of 150 adolescents aged 13-18 years old from Armenia, found that pyrethroid exposure is associated with a greater prevalence of delayed pubertal onset. Greater concentrations of organochlorine pesticides (OCPS) were associated with decreased antral follicle count ($p=0.02$) and levels of anti-mullerian hormone (AMH) ($p=0.03$) and increased follicle-stimulating hormone (FSH) ($p=0.04$) amongst adolescents. Synthetic pyrethroids may affect female ovarian reserve. Pesticide exposure and ovarian toxicity may lead to female infertility, including premature ovarian insufficiency (POI), menstrual problems, polycystic ovary syndrome (PCOS). At present, fertility evaluations are not routinely incorporated into adolescents' health surveillance programs, which might play an important role in prevention of infertility and in reduction to the adverse effects of environmental pesticide exposure.

UDC: 616.211/231:616.857

COMPARATIVE ANALYSIS OF SELF-MEDICATION FOR ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS AND HEADACHE SYMPTOMSBarseghyan A.B.^{1*}, Simonyan A.R.¹, Nazaryan L.G.¹, Simonyan M.H.¹¹Department of Pharmaceutical Management, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, ArmeniaCorresponding author e-mail: anushikbarseghyan@gmail.com**Keywords** acute upper respiratory tract infections, headache, self-medication, pharmacy employee.

Acute upper respiratory tract infections (URI) and headache symptoms are the most frequently self-treated symptoms by consumers. Self-medication contains many dangers: misdiagnosis, improper use and wrong combinations of drugs, complication of the disease, etc.

Purpose of the study was to evaluate the self-treatment process for URI and headache symptoms and to make a comparative analysis.

This study was a cross sectional, questionnaire-based survey, participants (1308 people) were randomly selected without repetition. The number of questionnaires was determined by The Survey System Version 11.0, the first type error is with 5% probability, the evaluation accuracy is 3%, $P = 0.5$. The data were registered in SPSS program (12.0), analyzed by SPSS and EXCEL programs.

The results revealed that consumers in general when buying medicines take into account their previous experience (34%), advertising (7%), Internet (6%), advice of neighbors and friends (10%), professional advice from doctors (29%) and pharmacy employees (14%).

According to the results of the study 35% of consumers seek professional advice in case of URI, 45% in case of headache, in other cases self-treatment is performed 65%, 55%, respectively, using various non-official consultation sources.

The discussed symptoms are mainly self-medicated, but the comparison shows that self-medication is more often carried out in the case of URI. Pharmacy employees should carry out adequate management of consumers self-treatment, paying more attention especially to the self-treatment of URI. A qualified, knowledgeable pharmacist will help avoid self-medication errors by providing advice on Over-the-Counter drugs.

UDC: 615.1:616-009.7

PHARMACIST’S ROLE IN NONCANCER PAIN MANAGEMENT

Barseghyan A.B.^{1*}, Martirosyan D.A.¹, Nazaryan L.G.¹, Simonyan M.H.¹
¹Department of Pharmaceutical Manangement, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia
Corresponding author e-mail: anushikbarseghyan@gmail.com

Keywords: *noncancer pain, pharmacotherapy, over-the-counter analgesic, pharmacy employees.*

Pain is a general reason for self-medication with over-the-counter (OTC) analgesics. Common risks of self-medication include inappropriate use and overdose of drugs, drugs interactions and adverse effects, other pharmaceutical errors. Pharmacists can assess the type and severity of pain, monitor treatment and guide medication regulation to improve the treatment of the pain. Purpose of the study was to study and analyze professional abilities and role of pharmacy employees during the noncancer pain management. This was a descriptive cross sectional research conducted with Questionnaires. The study was carried out among 285 pharmacy employees selected randomly. Number of questionnaires was determined by The Survey System Version 11.0., the reliability coefficient $t=1.96$, the first type error is with 5% probability ($\alpha = 0,05$), and the evaluation accuracy is 5% ($\Delta = 5\%$), $p=0.5$. Data obtained as a result of sur-

veys were registered in SPSS and EXCEL. According to survey 12% of the pharmacy employees were unable to respond to the question about OTC analgesics recommendations. Responses were divided into two groups according to composition of the medicines: single-agent medicines (81%) and combined medicines (19%). Considering the responses of pharmacists about OTC analgesics recommendations and preferences were the following: ketoprofen 29%, ibuprofen 23%, nimesulide 18%, diclofenac 15%, naproxen 5%, drotaverine hydrochloride 4%, acetaminophen 3%, metamizole sodium 2%, meloxicam 1%. Based on survey data 24% of respondents are unaware of side effects of OTC analgesics. Pharmacy employees have the need for improved pharmacy education on the efficacy and safety of analgesics used at OTC dose and duration when advising on the treatment of pain. They must complete the necessary training to update their knowledge and skills in pain management.

UDC: 615.1:616-009.7

CONSUMERS' ATTITUDE TO ONLINE TRADE OF MEDICINES IN ARMENIA

Beglaryan M.H.^{1*}, Ghazaryan L.F.², Hanisyan R.M.¹
¹Department of Pharmaceutical Management, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia
²Scientific Center of Drug and Medical Technology Expertise after Academician Emil Gabrielyan, Yerevan, Armenia
Corresponding author e-mail: margaritavip@mail.ru

Keywords: *medicines, online pharmacy, pandemic, age group.*

During the pandemic, many pharmacies in Armenia started new activities, in particular, the online sale. In accordance with Directive 2011/62/EU, the sale of certain medicinal products through online pharmacies is allowed, but this type of pharmacy activity has certain advantages and disadvantages.

Purpose of the study is to identify certain problems and regulate the online trade in medicines in Armenia, given the fact that medicine is a special commodity (WHO, Declaration).

A written questionnaire method was used on a voluntary basis more than 270 respondents of different age groups who use the services of online pharmacies.

Among respondents under 35 years old, 85% are satisfied and believe that this service is necessary, given the safety during the pandemic. More than 63.7% of respondents aged 35-65 also gave a positive answer, but 31.5% have some concerns related to the reliability of delivery, and almost 3.8% of

respondents are afraid of buying counterfeit or expired medicines. Respondents over 65, more than 75% believe that it is desirable that this service be carried out by a carrier with a pharmaceutical education, i.e. need to consult a pharmacist. About 13.5% of respondents in this age group, despite the fact that they use this service, are skeptical about online pharmacies, especially in compliance with the rules of delivery conditions, and above 4.3% are afraid of buying fakes.

A certain number of respondents need the delivery person to have a pharmaceutical education, and are concerned about the reliability and the issue of delivery conditions (compliance with temperature and humidity). This requires certain changes in order to improve existing laws. In particular, to tighten existing requirements, ensure proper implementation of requirements, introduce more stringent delivery conditions that will lead to an increase in the quality and consumer confidence in this service.

UDC: 547.7

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF 2-(PYRANO[3,2-C]CHROMEN-5-YL) ACETIC ACIDChernov N.M.^{1*}, Domotskaya M.Yu.¹, Shutov R.V.¹, Yakovlev I.P.¹¹St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, RussiaCorresponding author e-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com**Keywords:** 3-vinylchromone, cyanoacetic ester, ANRORC reaction.

Based on the reaction of electron-deficient 3-vinylchromones with cyanoacetic ester, an effective method for the synthesis of pyrano[3,2-c]chromene derivatives was developed. The yields of the compound were 75-87%, the synthesis proceeds under mild conditions (ethanol, 80°C) and is tolerant to the introduction of various substituents. The resulting substances can be used as potential antiplatelet and analgesic agents. Phenanthrene-like 5H-chromeno[4,3-d]pyrimidines derived from 3-formylchromones stand out among new compounds with antiplatelet, analgesic, and anti-inflammatory effects. In earlier works we have shown that electron-deficient 3-vinylchromones are a convenient alternative starting reagent for such heterocycles. Moreover, such chromones in reactions with cyanoacetamide can also lead to other phenanthrene-like systems – chromeno[4,3-b]pyridines and pyrano[3,2-c]chromenes. However, these substances potentially have significant biological effects. A common feature of the systems obtained in this way is the acetic acid fragment, which is convenient for further functionalization of the compounds. The disadvantage of the existing synthesis is the average yields of pyrano[3,2-c]chromenes (50-60%). The aim of the work is to develop an effective method for the synthesis of potentially biologically active derivatives of pyrano[3,2-c]chromenes. Commercial reagents (Aldrich, Acros, NevaReaktiv) were used without further purification. Reactions were monitored by TLC (ethyl acetate/hexane (1/1, v/v), visualization in UV light). The NMR spectra of the ob-

tained compounds were recorded on Bruker Avance III (¹H - 400 MHz, ¹³C - 100 MHz) and were calibrated to the solvent signal (DMSO-d₆). Mass spectra of substances (ESI) were recorded on Bruker micrOTOF spectrometer. The melting points of the compounds were measured by the capillary method and were not corrected. The previously studied reaction of electron-deficient 3-vinylchromones, namely ethyl(4-oxo-4H-chromen-3-yl)acrylates, with cyanoacetamide leads to a mixture of products due to the ability of cyanoacetamide to enter into cyclization with both amide and nitrile groups. The replacement of cyanoacetamide by cyanoacetic ester in this synthesis made it possible to get rid of the side reaction of the formation of chromeno[4,3-b]pyridines, thus increasing the selectivity of the process. The synthesis was carried out in ethanol at 80°C and catalysis with a highly basic non-nucleophilic solvent (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, DBU), yields of new derivatives of pyrano[3,2-c]chromenes amounted to 75-87%. The substrate stability of this synthesis was tested on a number of 3-vinylchromones (18 representatives) containing various substituents (CH₃, F, Cl, Br, NO₂, OH, CH₃O) in positions 6-8 of the ring. In the course of the work, an effective method for the synthesis of pyrano[3,2-c]chromene derivatives based on the reaction of 3-vinylchromones with cyanoacetic ester was developed. The synthesis is characterized by high selectivity (yields up to 87%), mild conditions (ethanol, 80°C), easy isolation (crystallization from the reaction mass after acidification), and high substrate resistance to the introduction of various substituents into the chromon.

UDC: 582:547.9:616.858

BACTERIAL MELANIN AS A POSSIBLE THERAPEUTIC AGENT IN THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASEDanielyan M.H.¹, Pogosyan M.V.¹, Avetisyan Z.A.¹, Khachatryan V.P.¹, Nebogova K.A.¹, Karapetyan K.V.¹¹Orbeli Institute of Physiology NAS RA, Yerevan, ArmeniaCorresponding author e-mail: margaritadanielyan76@gmail.com**Keywords:** Parkinson's disease, bacterial melanin, neurons, substantia nigra pars compacta.

Parkinson's disease (PD) is a slowly progressive chronic disease that primarily affects the motor system. Most motor symptoms are caused by damage of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta (SNc).

The aim of this work was to study the effect of bacterial melanin (BM) on the morphofunctional state of SNc using rotenone model of PD. Studies were carried out on SNc of intact rats, on a PD model 4 weeks after rotenone injection and on a PD model with BM injection for 4 weeks. Morphohistochemical studies were carried out by the method for detecting the activity of Ca²⁺-dependent acid phosphatase, developed by Meliksetyan I.B. Behavioral tests were carried out using a Rotometer. Neuronal death and SNc depigmentation are noted with rotenone intoxication of the brain, and abrupt morphological changes in intracellular structures occur, which indicates metabolic and morphological disorders. The affected nerve cells undergo

pronounced atrophy, significant changes in the cytoplasm and nucleus occur in the cells. Behavioural tests have shown that animals display a form of behaviour inherent in PD. With the introduction of BM, positive changes in the structural properties of neurons are observed in SNc in comparison with the model of PD. The morphological picture of neurons is close to normal, the shape and size of the cells are preserved. In the cytoplasm of cells, an increase in phosphatase activity is observed, which indicates the activation of metabolic processes. The data obtained allow us to conclude that BM shows neuroprotective activity, accelerating the compensatory recovery in the central nervous system against the background of developing neurodegenerative changes inherent in PD. In the future, additional studies are needed to decipher the mechanisms of the effect of BM in order to create new-generation drugs based on it for the prevention and treatment of PD.

The work was supported by the Science Committee of RA, in the frames of the research project №21T-1F282.

UDC: 615.32:615.9

CURCUMIN PROTECTS AGAINST ROTENONE-INDUCED NEUROTOXICITY

Darbinyan L.V.^{1*}, Simonyan K.V.², Manukyan L.P.¹, Hambardzumyan L.E.¹, Sarkisian V.H.¹,
¹Sensorimotor Integration Lab, Orbeli Institute of Physiology NAS RA, 0028 Yerevan, Armenia
² Neuroendocrine Relationships Lab, Orbeli Institute of Physiology NAS RA, 0028 Yerevan, Armenia
Corresponding author e-mail: livada0106@gmail.com

Keywords: *curcumin, rotenone, neurodegenerative diseases.*
Rotenone is involved in the degeneration of dopaminergic neurons, and curcumin may prevent or effectively slow the progression of Parkinson’s disease (PD). Previous research has shown that the naturally occurring phenolic compound curcumin can reduce inflammation and oxidation, making it a potential therapeutic agent for neurodegenerative diseases. The present study involves investigation of rotenone-induced histological changes in the brain area, hippocampus using Nissl staining af-

ter 35 day of subcutaneous injection of rotenone in adult male rats. We sought to determine whether curcumin could protect against rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity in a rat model by in vivo electrical recording from Substantia nigra pars compacta (SNc). Curcumin treatment significantly improved electrical activity of neurons in the SNc of rotenone-induced PD model rats. The pattern of histological alterations corresponds with electrophysiological manifestations.

UDC: 615.276:668.523

THE COMPARATIVE INVESTIGATION OF ANTI-PAIN AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF ORIGANUM VULGARIS ESSENTIAL OIL AND BETA-CARYOPHYLLENE

Darbinyan A.A.^{2*}, Parseghyan L.M.², Moghrovyan A.V.¹, Chichoyan N.B.¹, Voskanyan A.V.²
¹Department of Pharmacognosy, Yerevan State Medical University after M.Heratsi, Armenia;
² Physiologically Active Substances Investigation Laboratory, Orbeli Institute of Physiology, Armenia
Corresponding author e-mail: armine.moghrovyan@mail.ru

Keywords: *Oregano essential oil, GC-MS analysis, β-Caryophyllene, vegetation periods, analgesic activity.*
The Oregano belongs to the Lamiaceae family. Its herb is known as a valuable source of essential oil, the main bioactive substances of which are different types of terpenoids, particularly phytocannabinoids with expressed anti-pain activity. Oregano, which grows in the highlands of Armenia (OVA), differs in the composition of essential oil compared to Oregano in several European countries. The present research aimed to study the dynamic changes in the qualitative and quantitative composition of the essential oil and phytocannabinoids β-caryophyllene of local oregano in different vegetation periods. Essential oil, rich with β-caryophyllene and its oxide is a raw material for the pharmacological industry and, in particular, for the development of analgesic remedies. The herb of O. vulgare was harvested from the region of Gegharkunik and served as an investigation material in 2020 June-August. The identification of β-caryophyl-

lene in the essential oil was carried out by gas chromatography mass-spectrometry method. Formalin and hot plate tests in pain-like behavior in mice were used. The results of the gas chromatography revealed that the quantity of β-Caryophyllene was dynamically changed during pre-blossoming, blossoming, and fruiting periods. The maximal content of β-caryophyllene and β-caryophyllene oxide in OVA essential oil was revealed in the period of blossoming (8.18% and 13.36%, correspondently). In the formalin test, 4% OVA essential oil solution (3.5 mg/mouse, intra peritoneal) exerts significant antinociceptive and anti-inflammatory effects (P = 0.003). Pure β-caryophyllene shows a weaker effect, which may be related to the “entourage effect” of essential oil’s different components, particularly β-caryophyllene oxide. The wild oregano herb of Armenian highlands, harvested in the blossoming period may be considered a valuable source for developing pain-relieving preparations.

UDC: 615.12:614.27:33

THE PERSPECTIVE OF IMPLEMENTING GOOD DISTRIBUTION PRACTICE (GDP) IN THE PHARMACEUTICAL CUSTOMS WAREHOUSE OF "F.HOFFMANN-LA ROCHE AG" LTD*Dugashvili N¹, Chanturia Z¹, Kvizhinadze N.¹, Bugianishvili M.¹, Tsomaia I.¹*¹*Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi State Medical University**Corresponding author e-mail: n.dughashvili@tsmu.edu***Keywords:** *GDP, CAPA, standards.*

"Good Distribution Practice" refers to the entities engaged in the pharmaceutical business to the minimum standards that must be observed in order to maintain the quality and integrity of the pharmaceutical product until the end point of destination. The purpose of the study is to conduct an audit / internal inspection at the F.HOFFMANN-LA ROCHE AG Ltd customs pharmaceutical warehouse and to evaluate the prospects for the introduction of "Good Distribution Practice" (GDP). "F.HOFFMANN-LA ROCHE AG" Ltd to detect possible non-compliance with the requirements of the "Good Distribution Practice (GDP)" through internal inspection at the customs warehouse;

- Assess the level of staff knowledge through internal questionnaires;

- Define corrective and preventive measures to eliminate the identified inconsistencies.

Company "F.HOFFMANN-LA ROCHE AG" Ltd. Documentation valid in the customs pharmaceutical warehouse; Internal audit to determine compliance with the requirements and standards

of Good Distribution Practice. As F.HOFFMANN-LA ROCHE AG Ltd. revealed during the internal inspection of the customs pharmaceutical warehouse, the standards of "Good Distribution Practice" (GDP) are more or less taken into account. The recommendations in the World Health Organization guidelines for the storage of temperature-sensitive products are followed. This is due to the head office of the company "F.HOFFMANN-LA ROCHE AG" (Switzerland, Basel), as well as its official representation in Georgia. Particular attention is paid to the detailed documentation of processes, record-keeping and registration, so that in case of non-compliance, its traceability is possible. "F.HOFFMANN-LA ROCHE AG" Customs Pharmaceutical Warehouse visits the internal audit from the head office once in 3 years, the purpose of which is to identify possible discrepancies for further improvement. It is important to plan corrective and preventive measures (CAPA). This confirms the prospect for F.HOFFMANN-LA ROCHE AG to fully implement the Good Distribution Practices standard and meet the requirements.

UDC: 615.322:582(479.25)

THE PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS OF FERULA RIGIDA L. HERB HARVESTED IN ARMENIAN FLORA*Ghazaryan A.M.¹, Dumanyan K.H.¹, Danielyan L.V.², Hovhannisyan H.G.², Chichoyan N.B.¹*¹*Department of Pharmacognosy, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia*²*Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA, Yerevan, Armenia**E-mail: arshaluysghazaryan@gmail.com***Keywords:** *Ferula rigida L., essential oil, alcoholic extract, GC-MS, stimulating activity.*

Ferula rigida is a perennial herb of the Belifera family. The areal part of the plant is used in traditional medicine of Iran and India. The species of *Ferula rigida* is found in Armenia. The plant *Ferula rigida* evoke significant populations in Byurakan. The aim of this study is evaluation of phytochemical contain of essential oil and biostimulating activity metanolic extract of the herb *Ferula rigida*, growing in Armenia. The raw material of *Ferula rigida* was collected from Byurakan in the flowering stage. The primary processing and drying of a raw material was carried out by WHO instructions. The aerial parts were extracted by hydro-distillation method. The composition of the essential oil isolated from dried herb was carried out by GC-MS method. The examination of essential oil of *Ferula rigida* grown in Byurakan was carried out in the Analytical laboratory "FDA Laboratory" LLC. Microbiological analysis were carried out in the laboratory of lactic acid bacteria of Scientific and Production Center

"Armbiotechnology" NAS. The probiotic bacteria were isolated from normal human microbiota. The effect of the dry alcoholic extract of the plant was tested on the growth of probiotic lactic acid bacteria *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus helveticus* in LAPTg medium. GC-MS analysis of essential oil showed that the composition of *Ferula* herb essential oil consisted of 15 compounds. The most important were monoterpenes (53%). The major components were geraniol (16.12%), menthole, (13.14%), menthone (8.14%), cineole (5.56%), humulene (3.89%), β -caryophyllene (2.6%). The results of microbiological analysis showed that the raw alcohol extract has a stimulating effect on the growth of lactic acid bacteria.

Thus, the results of the pharmacognostic study of the areal part of *Ferula* plant showed that the raw material of *Ferula rigida* species growing in Armenia can be promising in medicine due to the content of bioactive substances and stimulating growth of the gut LABs.

UDC: 615.322:579

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS AND STIMULATING EFFECT ON THE GROWTH OF PROBIOTICS OF THE ALCOHOL EXTRACT OF THE HERB CHAEROPHYLLUM BULBOSUM L. RA

Ghukasyan N.H.^{1*}, Danielyan L.V.², Hovhannisyan H.G.², Chichoyan N.B.¹

¹ Department of Pharmacognosy, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

² Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA, Yerevan, Armenia

Corresponding author e-mail: arshaluysghazaryan@gmail.com

Keywords: *Chervil- Chaerophyllum bulbosum L., biological activity, pharmacognostic analysis, amino acids, lactic acid bacteria.*

Chervil- *Chaerophyllum bulbosum* L. is a herb of Umbelliferae family and widely spread in Shirak, Lori, Tavush, Aragatsotn, Gegharquniq, Vayots Dzor, Syuniq, Yerevan marzes. In Armenia from ancient times have been used a number of wildly growing plants, of which is tuber bulbous-rooted. According to the dictionary of medicinal plants names (Revazova L.V., Musaelyan M.S.) the plant is known as "Shushan-banjar, Kaghakaros, Pshvik, Berkraterev, Ghmie". There are 40 species of bulbous-rooted chervil, of which in Armenia are met the ramsonal (*Cherophyllum bulbosum*) and gilded (*Cherophyllum aureum*) sorts. The pharmacognostic analysis and stimulating growth activity of plant bulbous-rooted chervil growing in Armenia. The qualitative and quantitative analysis of amino acids composition of the 50% alcohol extract of raw material was carried out using the amino acid analyzer "Shimadzu Nexeria X2". Microbiological analysis

was performed in LAPTg medium. Bacterial growth stimulation was assessed by OD 600 measured on a 1500 UV-visible spectrophotometer. The probiotic bacteria isolated from the of normal human microbiota was used. The effect of dry alcoholic extract of the herb was tested on the growth of probiotic lactic acid bacteria *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus helveticus* in vitro. Analysis of the composition of a 50% alcohol extract of *Chaerophyllum bulbosum* L. showed the presence of essential and conditionally essential amino acids in the plant raw material. The alcoholic extract of raw material *Chaerophyllum bulbosum* L. besides other components also contains substances specifically stimulating growth of the probiotic LABs. It was revealed that the alcoholic extract of raw material *Chaerophyllum bulbosum* L. contains essential and conditionally essential amino acids. *Chaerophyllum bulbosum* collected from Aparan, in addition to its nutritional value, may be of interest as a medicine.

UDC: 615.32:577.17+616.98:578.834.1

THE SOME FEATURES OF PHARMACOLOGICAL STUDIES OF GEOMIN FORTE AS ANTIOXIDANT IN POST COVID-19 TREATMENT

Giorgobiani M.¹, Gorgaslidze N.², Sulashvili N.^{3*}

¹ Department of Hygiene and Medical Ecology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

² Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

³ International School of Medicine, Division of Pharmacology, Alte University, Tbilisi, Georgia

Corresponding author e-mail: n.sulashvili@tsmu.edu

Keywords: *pharmacological, geomin forte, Covid-19, treatment.*

The aim of the study was to investigate and analyze the properties and prospects for the use of zeolite with Geomin Forte in the treatment of Covid and post-Covid-19 diseases. Antioxidants are substances that the human body constantly needs to keep it in a normal state, that is, to maintain the necessary balance between free oxidative radicals and the antioxidant forces. Vitamin E increases the non-specific resistance of the organism and tocopherol stimulates its own anti-inflammatory activity by activating the synthesis of cytokines. Vitamin E's action is to stimulate the reproduction of immune cells, systems that must multiply rapidly when encountering a source of potential disease. In the body, this process is called mitogenesis. The pharmacodynamic effects of tocopherol are synergistic when combined with vitamins C and A. Retinol promotes the formation of immune cells (guard cells) that line the airways and gastrointestinal tract and act as a natural barrier against infection. Medicine will increase the body's ability to adapt to a changing environment, since in many cases it is very difficult to protect the population from the effects of a negative factor (including ionizing radiation, natural

disasters, etc.), according clinical results of the study, Geomin Forte can be used for poisoning (as the best sorbent for food, infections, occupational poisoning, chronic metal poisoning and chronic radiation exposure) and also, in intervention of the functional state of the immune system overload, in Covid and Post-Covid condition, as well as an aid in allergic diseases. The mineral zeolite (clinoptilolite) developed by us, activated clinoptilolite 500 mg "Geomin Forte", is characterized by an antioxidant effect. In contrast to conventional antioxidants, it stimulates the body's own antioxidant system and is a directly acting redox active ingredient. Its natural activated mineral zeolite (clinoptilolite) acts directly on the cell membrane as an electron donating surfactant. According clinical study results, Geomin Forte has 200 times more antioxidant effects, than vitamins C and E. So accordingly, study results, Geomin Forte is used in combination with antioxidant therapy as part of the standard treatment of the following diseases: Covid and post-covid condition, as well as in accelerated aging process, endocrine pathologies, atherosclerosis and coronary heart disease, hypertension, stroke and rheumatism.

UDC: 615.012:579

ANTIBIOTIC ADJUVANTS – A BOOMING STRATEGY TO UNLOCK BACTERIAL RESISTANCE

González-Bello C.

Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS), Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela, Calle Jenaro de la Fuente s/n, 15782 Santiago de Compostela, Spain.

Corresponding author e-mail: concepcion.gonzalez.bello@usc.es**Keywords:** *antibiotic adjuvants, bacterial resistance.*

After many years of success in the battle against infectious diseases, we are now losing ground in this fight with the worldwide increasing appearance of “superbugs”, which are resistant to most antibiotics in clinical use. Hence, there is great interest in the development of alternative therapies, the identification of unexplored bacterial targets, and the discovery of new strategies for the treatment of infections that are resistant to current antibiotics. A booming and successful strategy that is currently being exploited is the use of an ‘antibiotic adjuvant’ in combination with an antibiotic. These compounds are also named ‘resis-

tance breakers’ or ‘antibiotic potentiators’ and they have little or no antibiotic activity but co-administered with the antibiotic they either (i) block the main bacterial resistance mechanisms or (ii) enhance the antimicrobial action of the drug. Therefore, this approach enables us to prolong the lifespan of the life-saving drugs already in clinical use. Examples of efficient combination therapies *in vitro* and *in vivo* will be discussed, specifically the most recent results in the development of β -lactamase inhibitors.



UDC: 577.112.3

EVALUATION OF NEW PROPERTIES OF SOME NOVEL NON – PROTEIN AMINO ACIDSGrigoryan S.H.¹, Dheryan L.G.¹, Amroyan E.A.¹, Balyan L.S.¹¹Department of Pharmacology, Yerevan State Medical University, ArmeniaCorresponding author e-mail: grigoryansona89@mail.ru**Keywords:** *amino acids, cytotoxicity, markers of inflammation.*

The goal of achieving anti-inflammatory efficacy with the fewest possible adverse effects through inhibition of COX enzyme is still being investigated in order to develop drugs with safe profiles. Evaluation of the anti-inflammatory and antinociceptive effects of NPAA-34, NPAA-35, NPAA-36, NPAA-38 amino acids at a dose of 10mg/kg in the experimental models of the rats' ear acute inflammation induced by xylene and the “tail-flick” test of nociception assessment, shows that from four amino acids NPAA-34 and NPAA-36 exhibits more expressive antiinflammatory and analgesic activity. This became a subject of more detailed studies – investigation of NPAA-34' and NPAA-36' cytotoxicity, as well as their action on different markers of inflammation. Flow cytometry method results showed, that NPAA-34 and NPAA-36 amino acids are free of cytotoxic effect in case of 500 μ M concentration. The quantitative determination of MDA, under the effect of 10mg/kg dosage of studied amino acids, showed that these compounds prevent accumulation of malondialdehyde – end product of lipids peroxidation in the

inflammatory area, pointing out their antioxidant activity. The derived results confirm that the anti-inflammatory effect of the mentioned compounds, besides their ability to inhibit the COX, could be mediated by their antioxidant properties as well.

The study of NPAA-34 and NPAA-36 effect on the release IL-10 and IL-6 showed that, unlike well known arylpropionic acid derivative NSAIDs, they do not decrease the level of IL-10 and consequently do not increase the quantity of IL-6 in the result of which they do not cover the progress of anti-inflammatory effect due to COX inhibition. Moreover, the studied compounds do not contribute to the release of TNF- α , whereby, some researchers explain the irritative effect of arylpropionic acid derivatives on the gastrointestinal tract mucosa due to the blockage of cyclooxygenase.

Thus, the conducted research forms the basis to propose non-protein amino acids which are new synthetic derivatives of arylpropionic acids, as an perspective source for creation of new non-steroidal anti-inflammatory drugs.

UDC: 579.2:616.5-002.3-08

THE ROLE OF POLYAMINES IN THE REGENERATIVE PROCESS OF EXPERIMENTALLY INDUCED SKIN AEROBIC-PURULENT WOUNDS

Hakobyan E.K.¹, Simonyants L.G.¹, Hovhannisyan V.V.¹, Ghazaryan H.V.², Orduyan S.L.¹

¹Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, YSMU

²Arpimed Pharmaceutical CJSC, Abovyan, Armenia

Corresponding author e-mail: s_orduyan@mail.ru

Keywords: polyamine, wound, ornithine decarboxylase, bacteria, fungi, Armenicum, DFMO.

Aliphatic polyamines (putrescine, spermine, spermidine) are organic polycations that play an important role in wound healing by stimulating several cellular mechanisms. In a human skin wound sample, the activity of the enzyme ornithine decarboxylase (ODC), which regulates the rate of polyamine synthesis, rapidly increases along the wound edges and leads to the activation of the polyamine synthesis cascade. Under the influence of polyamines, some signaling systems are also activated in wounds, which are the main pathways for the release of cellular mechanisms, and thanks to them, the healing process begins in wounds. For example, spermine induces the synthesis of urokinase-type plasminogen (uPA), the binding of which to the corresponding receptor (uPAR) at the wound margins releases the uPA/uPAR signaling system, which is the main driver of keratinocyte migration. Eukaryotic cell proliferation depends on precise modification of the eukaryotic initiation factor 5A1 (eIF-5A1), in which spermidine plays an indispensable role. Polyamines also regulate the immune response (spermidine affects the response of CD8+ T cells).

However, in addition to the significant functions performed by polyamines in the human body, polyamines are also necessary for the normal growth and development of fungi and bacteria. Small amounts of some microorganisms have a positive effect on the healing of wounds, and their increase, on the contrary, leads to the violation of the normal course of wound healing. At the initial stage of wound formation, the wound cavity is populated by commensals, then colonization changes over time, gram-positive microorganisms appear in the wound, but in deeper wounds, the microflora can contain both aerobic and anaerobic representatives. Some causative agents of purulent skin diseases, such as *Cl.sporogenes*, *E.coli*, and *Proteus Vulgaris*, carry out an active exchange of polyamines, and the polyamines synthesized by them in the wound microflora can lead to an excess of the latter. In wounds, fungal microflora can coex-

ist with bacterial microflora and contribute to the growth and spread of bacteria. The most frequently isolated fungi from the wound exudate belong to the genera *Candida* and *Trichosporon*, but the pathogenic microflora may also include representatives of *Cladosporidium*, *Pneumocystis*, *Microsporum*, and many other genera that carry out an active exchange of polyamines. The presence of *Pneumocystis carinii* and other fungi in wounds can cause an excess of polyamines.

On the other hand, many studies show that excess ODC and polyamines increase the risk of skin cancer. True, the oncogenic properties of polyamines have not yet been fully disclosed, but it is believed that their large amount in skin wounds causes not only epidermal proliferation but also the activation of stromal cells of the underlying layer, which strongly promotes oncogenesis in the skin. From the foregoing, it follows that the suppression of polyamine synthesis by pathogenic microflora during wound healing can contribute to both rapid healing and the prevention of skin cancer.

In our study, we present studies of inhibition of polyamine synthesis by wound microflora for rapid wound healing and prevention of subsequent cancer. The medicinal mixture “Armenicum/Eflornithine” is a mixture of the drug “Armenicum” and difluoro-methyl ornithine (DFMO). Cell culture exposure of α -difluoro-methyl ornithine (DFMO), an inhibitor of ornithine decarboxylase (ODC), results in almost complete elimination of putrescine and spermidine and arrest of cell proliferation while having little effect on spermine levels, leaving a cytostatic rather than cytotoxic effect. “Armenicum”, by activating the synthesis of fibronectin, promotes the synthesis of type I and III collagens at an early stage of the local inflammatory process, which are then transformed into collagen fibrils. An increase in the amount of fibronectin, in turn, suppresses eNOS and also reduces the cytotoxic effect of high levels of NO. Thus, it can be assumed that the medicinal mixture “Armenicum/DFMO” should be used for wound healing.

UDC: 616-091.8:616.893

APOPTOSIS AS A NEW TARGET FOR DRUG DEVELOPMENT FOR TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES*Hovhannisyan A.A.¹, Navasardyan G.A.²*¹ *Department of Pathological Anatomy, Yerevan, State Medical University, Yerevan, Armenia*² *Department of Pathophysiology, Yerevan State Medical University, Yerevan Armenia**Corresponding author e-mail: armanhovhannisyan1997.doc@gmail.com***Keywords:** *apoptosis, neurogenesis, phorbol-12-myristate 13-acetate.*

Development of new medications for treatment of dementia and cerebrovascular diseases is important issue and purpose of modern neuroscience. There are still uncovered mechanisms in pathogenesis of development and progression of dementia and cerebrovascular diseases which makes more difficult the process of treatment of diseases. Current pharmaceutical tools aren't possessing enough effectivity for treatment of brain diseases without neurological deficit. Crosslinking of several mechanisms in pathogenesis of cerebrovascular diseases and dementia makes more difficult to find out general pathway for neuronal survival, but opens new targets for actions of medications for intermediate solutions of treatment of specific neurological disease.

Purpose of research was to find out effect of action of PKC activator phorbol-12-myristate 13-acetate on activation of pro-apoptotic mechanisms and decrease of neural stem cell marker NeuN in brain during experiment. In a model of high fat diet was shown the effect of action of apoptosis activator on differentiation rate of neural stem cells and changes of specific

pro-apoptotic markers.

Experiments were carried out on 40 white male rats (n=10). Animals were kept in general vivarium states with free access of daily feeding. Model of high fat diet was developed by feeding animals according to current protocols 20% carbohydrate, 20% protein and 60% fat in daily food. Phorbol-12-myristate 13-acetate was injected by 5mg/kg dosage. All procedures were carried out under anesthesia (injection of 40mg/kg Nembutal). Markers were detected by ELISA. Statistics was performed by SPSS 21.0 program.

Results have shown that BAX increased by 27.1% 40% and 55.2% on 40th, 60th and 90th days, while Bcl-2 modifying factor increased by 36.3% on 90th day (p<0.001). Therefore NeuN decreased by 29.1%, 44% and 56% during experiment (p<0.05)

Activation of pro-apoptotic mechanisms and its indirect mechanisms of action on processes of neurogenesis and shrinkage of differentiation of neural stem cells gives some hope that furthermore research will reveal mechanisms which would be effective to be targeted by pharmaceutical tools for stimulation of healthy neurogenesis and neural differentiation in brain

UDC: 615.21:616.899-092.9

INFLUENCE OF INJECTION OF N-IGF-1 FRAGMENT ON EXPRESSION OF SEVERAL ANTI-APOPTOTIC PROTEINS IN RATS BRAIN DURING MODEL OF VASCULAR DEMENTIA*Hovhannisyan A.A.¹, Navasardyan G.A.²*¹ *Department of Pathological Anatomy, Yerevan, State Medical University, Yerevan, Armenia*² *Department of Pathophysiology, Yerevan State Medical University, Yerevan Armenia**Corresponding author e-mail: armanhovhannisyan1997.doc@gmail.com***Keywords:** *dementia, Gly-Pro-Glu, oxidative stress.*

Wide range of risk factors are involved in development and progression of cerebrovascular diseases. Low quality daily food ratio and increased ability of aggregation of thrombocytes are increasing risk of development and progression of cerebrovascular disease in parallel permanent hypercholesterolemia. Hypercholesterolemia and apoE ε4 allele are increasing risk of dementia and post-stroke brain damage with furthermore development of neurological deficit

Purpose of research was to find out the influence of injection of N terminal IGF-1 fragment (Gly-Pro-Glu) on expression of several anti-apoptotic proteins in rats brain during experimental model of post-stroke dementia via ligation of a. carotis interna pars cerebialis. Point of interest of research were current proteins as well as XIAP, CCS co-chaperone for SOD1 enzyme and NeuN as a marker for neural stem cells.

Experiments were carried out on 48 white male rats (n=12). Animals were kept in general vivarium states with free access of daily feeding. Model of dementia was developed by ligation of a. carotis interna pars cerebialis. N-IGF-1 (Gly-Pro-Glu) was

injected by 5mg/kg dosage. All procedures were carried out under anesthesia (injection of 40mg/kg Nembutal). Markers were detected by ELISA. Statistics was performed by SPSS 21.0 program.

Results are marking that XIAP protein increased by 23% on 90th day, while CCS protein increased by 19.2%, 27% and 34% on 40th, 60th and 90th days (p<0.01). Therefore NeuN increased by 21%, 33.25% and 38% during experiment (p<0.001)

Experimental peptides are possessing properties of stimulation of neurogenesis in brain during neurodegenerative and cerebrovascular disease. But few of them are demonstrating power of action of direct anti-apoptotic mechanisms and action on proteins which are responsible for prevention of oxidative stress in brain. From this point of view this experiment illuminates only one of sides of action of experimental drug candidate molecules for treatment of selected disease and furthermore research hopefully will open new horizons of understanding of action of neurogenesis stimulatory molecule and differentiation regulatory molecule in combined medical pill for clinical use.

UDC: 615.21:616.899-092.9

CHANGES OF NEUROGENESIS MARKERS AND RESOLVIN DERIVATIVES IN WHITE RATS' BRAIN DURING DEMENTIA LIKE STATE UNDER INJECTION OF FORSKOLIN

Hovhannisyan A.A.¹, Navasardyan G.A.²

¹Department of Pathological Anatomy, Yerevan, State Medical University, Yerevan, Armenia

²Department of Pathophysiology, Yerevan State Medical University, Yerevan Armenia

Corresponding author e-mail: armanhovhannisyan1997.doc@gmail.com

Keywords: *resolving neurogenesis, nestin.*

Despite the rising interest against new viral and bacterial stains which are endangering safer life in the world and eventually concluding to development of pandemics, the other groups of diseases are still near us. Non-infectious diseases are possessing properties of statistical growth and automatically it leads to progression of mortality and morbidity in whole spectrum of disease statistics. There are specific mechanisms which are associated with stimulation of expression of anti-inflammatory cytokines in brain as well as IL-10 and SDF1 α for supporting brain against cytotoxic effects of oxidative stress and each of mechanisms possess a role of general pathway for action of medications.

Purpose of research was to find out changes of influence of injection of forskolin on changes of levels of specific neurogenesis markers as well as Nestin Vimentin and NeuN during high fat diet induced dementia like state in brain. cAMP dependent pathways are still effective and modern from scientific and practical side of view to be stimulated by specific designated medications for treatment of mild dementia.

Experiments were carried out on 32 white male rats (n=8). Animals were kept in general vivarium states with free access of daily feeding. Model of high fat diet was developed by feeding animals according to current protocols 20% carbohydrate, 20% protein and 60% fat in daily food. Forskolin was injected by 5mg/kg dosage. All procedures were carried out under anesthesia (injection of 40mg/kg Nembutal). Statistics was performed by SPSS 21.0 program.

Results have shown that Nestin increased by 28% 42.2% and 53% on 40th, 60th and 90th days, while Vimentin increased by 31.4% on 90th day (p<0.001). Therefore NeuN increased by 25%, 41.3% and 57% during experiment (p<0.02).

Stimulation of neurogenesis is important part of treatment of dementia, although there are still no serious medications which would allow to boost and control this process in brain, while there are various mechanisms, crosslinking of which finally will conclude to developed medical pill in clinical use. Action on cAMP dependent pathway is faster and direct pathway and possesses for some hope for development of intermediate solution for drug development in area of treatment of dementia.

UDC: 615.28:613.287.58:579

PROBIOTIC POTENTIAL OF ARMENIAN FUNCTIONAL SOUR MILK BEVERAGE "NARINE"

Hovhannisyan H.G.¹, Barseghyan A.H.¹, Gaboyan E.H.¹, Pashayan M.M.², Grigoryan G.G.², Danielyan L.V.¹

¹SPC "Armbiotechnology" NAS RA, Yerevan Armenia

²Department of Drug Technology, YSMU after M. Heratsi, Yerevan, Armenia

Corresponding author e-mail: hhov@sci.am

Keywords: *Lactobacillus helveticus, sour milk Narine, probiotic, antibacterial activity.*

Fermented milk beverage "Narine" was invented by Professor Levon Yerzinkyan in Institute of Microbiology NAS RA in 1964 intended for curing and prophylaxis of gut disorders and substitute/supplement of human breast milk. Despite of up to 60 years wide use in dozens of countries "Narine" remains poorly investigated.

For cultivation of the starter culture skimmed milk and LAPTg media were used. Standard methods for assessing growth and fermentation rate, proteolytic activity, sensitivity to sodium chloride and bile salts, antibacterial activity, auto- and co-aggregation and adhesion to solvents, ribosomal 16S RNA and *rpoA* genes sequencing were used.

According Berge's manual and ribosomal 16S RNA and *rpoA* genes sequencing data (GenBank accession no. HQ379170 and HQ379179 respectively) the starter of "Narine" was identified as *Lactobacillus helveticus* instead of formerly considered *Lactobacillus acidophilus*. The identified strain was deposited

in the Microbial Depository Center (MDC) of RA as *L. helveticus* MDC9602. The latter possesses resistance to 2-4% sodium chloride, hydrogen chloride around pH 1 and 0.3% bile salts. It has high adhesion and co-aggregation ability. Supernatant of *L. helveticus* strongly inhibits the growth of *E. coli*, *S. aureus* and *C. albicans*. Treatment of supernatant by proteases dramatically decreases the antibacterial activity, which means that the main antibacterial substance is of protein nature. MDC9602 is growing better in the milk rather than in the known microbiological media. It is able to ferment milk within 4-5 hours and can acidify the milk up to 350 °T, shows higher exoprotease activity compared to other strains of *L. helveticus*.

The starter of Narine identified as *L. helveticus* expresses probiotic and adaptive properties, such as antibacterial effect, growth rate, the ability to resist to physical and chemical stresses (pH, bile, oxidative, and osmotic factors), the adhesion and aggregation. Thus *L. helveticus* MDC9602 can serve as an efficient strain complementing the list of worldwide known probiotics.

UDC: 615.2:615.35

PHARMACOKINETIC DETERMINANTS AND DRUG-BIOLOGICAL ACTIVE SUPPLEMENTS INTERACTIONS

Hovhannisyan A.S.

Institute of Fine Organic Chemistry of the National Academy of Science, Armenia

Corresponding author e-mail: dopingareg@gmail.com**Keywords:** *pharmacokinetic, pharmacodynamics, drug interactions.*

Pharmacokinetics, sometimes described as what the body does to a drug, refers to the movement of drug into, through, and out of the body—the time course of its absorption, distribution, metabolism and excretion. Currently, it is generally accepted that a change in only individual pharmacokinetic characteristics can lead to clinically significant changes in effect. Such pharmacokinetic characteristics are commonly called “pharmacokinetic determinants”.

One of the first “pharmacokinetic determinate” was identified for antibiotics, it was proved that only a change in the total content of the active ingredient in the blood can lead to a change in the severity of the effect of antibiotics. Insignificant (less than 30%) changes in the rate of absorption or elimination of antibiotics did not cause statistically significant changes in their effect.

In recent years, due to the craze of the use for dietary supplements, which often contain extracts of medicinal plants, an important the importance of studying the effect of herbal medicines on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs with a narrow therapeutic range, such as warfarin, theophylline, etc. As example it is interesting to discuss the results of the comparative study of the effects of extracts of *R. rosea* and *H. perforatum* on the pharmacokinetics of theophylline and warfarin in rats for precise identification the pharmacokinetic determinate of this drugs.

Whilst there was little alteration in the pharmacokinetics of theophylline when administered in the presence of SHR-5, concomitant treatment with extracts of *H. perforatum* leads to a significant decrease in the concentration of theophylline in the blood of treated animals. Thus, total clearance and the apparent volume of distribution of theophylline increased 5-6 fold in the presence of *H. perforatum*, presumably occasioned by the activation of liver enzymes, consequently reducing the therapeutic effect of theophylline. In contrast, these parameters were little changed when *R. rosea* was co-administered with theophylline.

Warfarin is a widely used oral anticoagulant but its use necessitates a tight control on dosage. This drug is easily metabolised in the organism by cytochrome P450, and a number of studies have demonstrated significant pharmacokinetic/ pharmacodynamic interactions between herbal products and warfarin. Such interactions are of particular concern when perturbations to the absorption, metabolism, or protein-binding capabilities are suspected. Since warfarin has a relatively high elimination half-life, the anticoagulant effect of the drug can be increased dramatically by such interactions. Comparison of these profiles reveals that the concentration of warfarin in the blood of animals treated with SHR-5 was slightly higher than in the control animals during the first 8 h following administration and prior to the concentration peak. The maximum concentration of warfarin in the blood of animals treated with SHR-5 was also higher than in the controls. However, following the attainment of peak concentration, the pattern changed within the interval 12 to 24 h after drug administration such that the concentration of warfarin in the blood of rats treated with SHR-5 was slightly lower than that in control animals. After 24 h, the differences in mean concentration values of warfarin between the two groups were not statistically significant.

Moreover, the values of the main pharmacokinetic parameters of warfarin, were not significantly different between the control animals and those treated with SHR-5.

Since the difference in the maximum concentrations of warfarin between animals that had been treated with RRE and those that had not was (only 25%), the risk of compromising the safety and efficacy of warfarin by the concomitant administration of SHR-5 would not appear to be critical. The hypothesis that simultaneous treatment with the two drugs would have no influence on the pharmacological effects of warfarin is supported by the results obtained with respect to Prothrombin time (PT) measurements. The differences in mean PT_{max} values and the areas under the effect-time curve were not statistically significantly different between animals treated with SHR-5 and untreated animals.

UDC: 615.322:582

THE STUDY OF MINERAL COMPOSITION OF RAW MATERIAL (RHIZOMATA CUM RADICIBUS) OF VALERIANA CARDIOLA L.

Hovhannisyan V.¹, Altunyan A.¹, Dumanyan K.¹

¹ Department of Pharmacognosy, Yerevan State Medical University, Yerevan, RA

Corresponding author email: vahe_hovhannisyan_88@mail.ru

Keywords: *Valeriana cardiola L., thermal emission photometric analysis, macroelements, microelements, ecological safety.*

The study of mineral elements makes possible to evaluate the presence of essential and conditional essential elements in each herbal raw materials collected from different climatic conditions, as well as the ecological safety of the raw materials. *Valeriana cardiola L.* species is interesting from this point of view. This species does not grow in Armenia, it is grown in some mountainous regions of Armenia. The study of the mineral composition of the rhizome and roots of the *Valeriana cardiola L.* species grown in Armenia. The raw material of *Valeriana cardiola L.* roots (*Rhizomata cum radicibus Valerianae cardiola L.*) cultivated from Zovuni and Aparan collected in the second half of September was served as a material for the research. In the framework of the merchandizing analysis, the determination of total ash was performed in the analytical test sample according to the 13th Russian Pharmacopeia. The determination of macro and microelements in the ash was carried out at the Institute of Geological Sciences of the National Academy of Sciences of the

RA by using the DFS-8 device and the method of thermal emission photometric analysis. The results of the research showed, that the total ash content in the samples of the raw materials of *Valeriana cardiola L.* collected from different regions of Armenia (Zovuni, Aparan) was no more than 14%, which did not exceed the index set by the 13th Russian Pharmacopeia. According to the analysis of the results, a high content of macro-, micro- and ultra-microelements was observed in the raw materials. The content of mineral elements in the raw materials collected from Aparan prevailed over the indices of the raw materials collected from Zovuni. Lead was not found in the raw material of *Valeriana cardiola L.* cultivated in the Kotayk and Aragatsotn regions. It proved about the ecological safety of the latter and, in general, the minimal heavy metal contamination of *Valeriana cardiola L.* acclimatized in these regions. The collected raw materials of *Valeriana cardiola L.* species acclimatized in different regions of Armenia are raw source of vital elements for the organism and ecologically clean.

UDC: 547.7

THE STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP OF ISOINDOLE DERIVATIVES AND THEIR INTERACTIONS WITH THE TARGET

Hunanyan H.A.¹, Manjikyran A.P.¹, Zhamharyan A.G.¹, Chukhajyan E.H.²

¹ Department of Pharmacy, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

² Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical chemistry NAS RA, Yerevan Armenia

Corresponding author e-mail: pharm.hunanyan@mail.ru

Keywords: *isoindole derivatives, SAR, docking, acetylcholine receptors, antinociceptive activity.*

Isoindole derivatives have shown high antinociceptive activity according to our previous studies tested in the tail-flick method. The mechanism of antinociceptive activity was not determined. The molecules' structure and deep research of cholinergic receptors were the main reason to find out structure activity relationship of isoindole derivatives (GH-3, GH-9, GH-10) and possible involvement of N-Acetyl Choline receptor into the antinociceptive activity. The purpose of this study was to prove N-Acetyl Choline receptor involvement into isoindole derivatives antinociceptive activity and determine possible interactions with the active center.

All the tested derivatives were synthesized in STCOPC. The docking of compounds was performed using the computer program GOLD. The molecule of the protein used in the study was taken from Protein Data Bank (RCSB protein databank PDB code 2XYT). The best cluster conformations and scores were

pertained and visually studied by using Computer Visualization Pymol program.

The docking studies have shown that all the compounds bind with the target in the active center as their internal ligand. All three compounds (GH-3, GH-9, GH-10) interact with the active center forming hydrogen and hydrophobic interactions. The highest affinity towards the active center has shown the GH-10 compound, which can be explained by the ability to make more hydrophobic interactions in the active center than remaining compounds, which can be explained by containing isopropyl group in the molecule.

The study confirmed that all 3 compounds can bind to the target in the active center. The antinociceptive activity is related to the alkyl group's ability to form hydrophobic interactions, which is the most expressed in compound GH-10. Thus, the tested isoindole derivatives are new prospective molecules to develop new antinociceptive medications.

UDC: 615.322:616-092.4/9

IMPACT OF STEVIOSIDE ON INDICES OF THE FUNCTIONAL RECOVERY OF RAT'S INJURED SCIATIC NERVE*Isoyan A.S.^{1*}, Avetisyan L.G.¹, Simonyan K.V.¹, Chavushyan V.A.¹, Hovhannisyan L.E.²*¹ *Orbeli Institute of Physiology NAS RA, Yerevan, Armenia*² *Davtyan Institute of Hydroponics Problems NAS RA, Yerevan, Armenia**Corresponding author e-mail: isoyanarmin@gmail.com***Keywords:** *stevioside, injured nerve, functional recovery.*

We investigated the quality indices and productivity of *Stevia rebaudiana*, a valuable technical culture grown in the hydroponic conditions. Steviosides in *Stevia* have high pharmaceutical potential. These findings point to the presence of improved targeted pharmacologically active food products in Armenia, as well as the possibility of producing multifunctional phytopreparations from the endemic materials.

The aim of this study was to evaluate the efficiency of stevioside from *Stevia* on the degree of sensomotor functional recovery of rat's injured sciatic nerve.

Excess fructose consumption increase the vulnerability of peripheral nerve to traumatic injury. In condition of fructose-induced diabetes we evaluate the effects of i/m injection of stevioside after sciatic nerve crush-injury on the sensomotor recovery of the damaged limb and a restoration of the electrophysiological parameters of responses of motoneurons of spinal cord to stimulation of the distal part of the injured sciatic nerve.

ical parameters of responses of motoneurons of spinal cord to stimulation of the distal part of the injured sciatic nerve.

In condition of metabolic disorder after crush-injury stevioside causes a rapid recovery of the sensomotor function of the damaged limb. Stevioside caused an increase in variety of responses of ipsilateral motoneurons, with predominant excitatory reactions and lack of share of nonreactive neurons in ipsilateral units. The protective process of stevioside is achieved by increasing the intensity of responses, redistribution of shares and increasing the variety of responses, contributing to greater integration of neurons into functional chains.

Generally, in condition of sciatic nerve crush-injury of high fructose-diet rats stevioside from Armenian *Stevia* is able to amplify positive adaptive changes of nervous system and enhance functional recovery.

UDC: 615.272:616-092.9

COMPARATIVE STUDY OF EMPAGLIFLOZIN IN POST-INFARCTION CHRONIC HEART FAILURE IN NORMOGLYCEMIC RATS*Ivkin D.Y.¹, Okovityi S.V.¹, Kulikov A.N.²*¹ *Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia*² *Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia**Corresponding author e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com***Keywords:** *chronic heart failure, empagliflozin, fosinopril, bisoprolol, spironolactone.*

Numerous pleiotropic effects of the sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor empagliflozin are of interest. Experimental study of the effectiveness of empagliflozin in the treatment of CHF in normoglycemia.

CHF in 50 rats was modeled as a result of permanent ligation of the left coronary artery, 10 rats managed to perform a sham operation. A month later, under the control of an echocardiographic study, the operated animals were randomized into 5 densities of groups of 10 animals: groups that did not receive, treatment groups that received empagliflozin, fosinopril, bisoprolol and spironolactone, respectively, as monotherapy. After 3 months of therapy, the analysis of echocardiography, daily diuresis, and duration of treadmill running was carried out. Empagliflozin resulted in slower progression of left ventricle (LV)-dysfunction in untreated animals showing marked exercise tolerance compared to reference disease in rats; moreover, no lethal origin has been found. The data of this study suggest that the use of empagliflozin in normoglycemic rats with CHF, as well

as other main means of treating CHF, causes the development of pathological remodeling of the LV. The latter expression occurred in a progredient increase in LV dimensions (its end-diastolic size and, especially, end-systolic volume) and a decrease in its contractility (decrease in ejection frequency (EF) and fractional shortening (FS)), which were increases in untreated animals. In the groups of animals that received empagliflozin, fosinopril and spironolactone, no changes were detected. An exception was the animals treated with bisoprolol - they continued the frequency of FS and EF and the magnitude of mitral valve exclusion systolic exclusion (MAPSE), which can be interpreted as a result of the direct cardiodepressive effect of bisoprolol. Animals of the same group did not show the increase in body weight observed in all other groups. the reason turned out to be a relatively high dose of drugs (10mg/kg), although the latter was chosen based on the results of earlier experimental studies. Empagliflozin improves exercise tolerance in normoglycemic rats with experimental CHF, outperforming reference CHF prosecutions in this regard.

UDC: 615.35:616.12-008.46-092.9

SGLT2 INHIBITOR EMPAGLIFLOZIN IMPROVES EXERCISE TOLERANCE IN NORMOGLYCEMIC RATS WITH POST-INFARCTION CHRONIC HEART FAILURE

Ivkin D.Y.¹, Okovityi S.V.¹, Kulikov A.N.²
¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia
²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia
Corresponding author e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Keywords: chronic heart failure, empagliflozin, fosinopril, bisoprolol, spironolactone.

The multiple effects of the sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors empagliflozin, including natriuretic effect, reduced osmotic diuresis due to glucosuria, and reduced afterload due to the importance of high blood pressure, have led to suggestions for the applicability of empagliflozin for the chronic heart failure (CHF) treatment when carbohydrate metabolism is excluded. Experimental study of the empagliflozin effectiveness in the treatment of CHF in normoglycemia. CHF in 50 rats was modeled as a result of permanent left coronary artery ligation, 10 rats managed to perform a sham operation. A month later, under the echocardiographic study control, the operated animals were randomized into 5 densities groups of 10 animals: groups that did not receive, treatment groups that received empagliflozin, fosiopril, bisoprolol and spironolactone, respectively, as monotherapy; the control group consisted of 10 rats with sham surgery. After 3 months of therapy, the analysis of echocardiography, daily diuresis, and duration of treadmill running was carried out. Empagliflozin resulted in slower progression of left ventricle (LV)-dysfunction in untreated animals showing marked exercise tolerance compared to reference disease in rats; moreover, no lethal origin has been found. The study data suggest that the use of empagliflozin in normoglycemic rats with CHF, as well as other main means of treating CHF, causes

the development of pathological remodeling of the LV. The latter expression occurred in a progredient increase in LV dimensions (its end-diastolic size and, especially, end-systolic volume) and a decrease in its contractility (decrease in ejection frequency (EF) and fractional shortening (FS)), which were increases in untreated animals. In the groups of animals that received empagliflozin, fosiopril and spironolactone, no changes were detected. An exception was the animals treated with bisoprolol - they continued the frequency of FS and EF and the magnitude of mitral valve exclusion systolic exclusion (MAPSE), which can be interpreted as a result of the direct cardiodepressive effect of bisoprolol. Animals of the same group did not show the increase in body weight observed in all other groups. The reason of turned out to be a relatively high dose of drugs (10 mg/kg), although the latter was chosen based on the results of earlier experimental studies. The most obvious of the observed cases of a positive experimental study of empagliflozin during CHF is the diuretic effect, which was convincingly confirmed in our experiment, however, the severity of the urinary effect follows the statement of moderate, observed with that in animals treated with spironolactone. The sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor empagliflozin improves exercise tolerance in normoglycemic rats with experimental CHF, outperforming reference CHF prosecutions in this regard.

UDC: 615.32:582:577.2

SELENIUM: THE VITAL ANTIOXIDANT

Khachatryan H.H.^{1*}, Sahakyan L.A.¹
¹Department of Chemistry of Pharmaceutical Faculty, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia
Corresponding author e-mail: hr.khach@gmail.com

Keywords: Selenium, selenoproteins, biological activity, dimethyl selenide, redox titration.

Selenium is an essential trace element which fulfils important functions in the organism and is obtained from dietary sources like oat, sunflower, chicken meat, eggs, etc. Its deficit may cause various disorders, but an overdose can also cause poisoning, because of dimethyl selenide formation in organism. The biological activity of selenium is mainly connected with its antioxidant properties, as it is an essential part of antioxidant enzymes i.e. selenocysteine, glutathione peroxidase, thioredoxin reductase and selenoproteins. Disturbances of oxidant balance have been found to be involved in the pathogenesis of diverse illnesses. Selenium administration has proved to be effective against diverse conditions. However, the narrow therapeutic window of selenium, makes the choice of selenium a complex issue. Divergent forms of selenium are still being studied, including inorgan-

ic and organic compounds and selenium nanoparticles. However, the main source of selenium still remains food.
The purpose of the study is to show how the concentration of selenium varies through dietary sources obtained from different regions of Armenia depending on the difference of selenium concentration in soil. During the analysis of soil for selenium concentration the redox titration was used. During the titration potassium permanganate oxidizes selenous acid to selenic acid. The excess of permanganate is titrated using Mohr's salt solution in presence of Na₂HPO₄, which prevents the liberation of MnO₂. It was confirmed that selenium concentration varies through different regions of Armenia which affects the Se content in food. Based on broad literature study we obtain that Selenium is biologically important element. The Se content of food varies considerably according to its concentration in soil obtained from different regions of Armenia.

UDC: 615.21:577.1:616-092.9

ISCHEMIC BRAIN PROTECTION BY PYRIMIDINE NUCLEOTIDES IN RATSKhachaturyan M.S.¹, Topchyan H.V.², Dheryan L.G.³¹Department of Pharmacy, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia²Department of Drug Technology, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia³Department of Pharmacology, Yerevan State Medical University, Yerevan, ArmeniaCorresponding author e-mail: milena_s85@mail.ru**Keywords:** cerebral ischemia, pyrimidine nucleotides, anxiety, memory disorders, discoordination.

Pyrimidine nucleotides activating the structural phospholipids biosynthesis in the neuronal membranes appear a wide range of biological activity, including stimulation of cerebral metabolism and circulation. Based on above it was studied the effects of uridine 5-triphosphate and cytidine 5-monophosphate combination on cerebral blood microcirculation, neurobehavioral consequences and morphological changes of brain tissue after local ischemia in rats.

Experiments have been carried out on inbred, albino rats. Acute cerebral blood flow disorder was induced by unilateral occlusion of common carotid artery (CCA). Local cerebral ischemia was induced by middle cerebral artery occlusion (MCAO). Local cerebral blood flow was registered by laser Doppler flowmetry. Blood pressure and heart rates were monitored by tail-cuff method. Rats behavioural changes after MCAO were evaluated in elevated plus maze (EPM), passive avoidance and rota-rod

tests. Hystopathological analysis were performed by Nissl's staining method.

Conducted experiments evident that investigated nucleotides combination lead to improvement of ischemic brain blood supply in rats with unilateral CCA ligation without any changes from animals' arterial blood flow and heart rate. Under the condition of local cerebral ischemia prevention of anxiety-like behavior, memory loss and motor coordination disorders were observed in the nucleotide treated rats compared to control group. Hystopathological analysis of brain tissue in nucleotides injected rats after MCAO demonstrates reduced number of dystrophic neurons, decreased processes of karyolysis compared with control groups. Thus, obtained data concerning to the cerebrovascular activity and neuroprotective properties of 5-triphosphate and cytidine 5-monophosphate indicate that pyrimidine nucleotides molecules could be served as potential source for development of new drugs for ischemic brain protection.

UDC: 615.322

STANDARTIZATION ISSUES OF HOP CONES

Khaliullina A.S., Aliullina L.A., Morgatskaya O.V., Shakirova D.Kh.

Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Corresponding author e-mail: anela_90@mail.ru**Keywords:** *Humulus lupulus*, standartization, prenylated flavonoids, bitter acids.

Humulus lupulus L. – herbaceous perennial vine, belonging to Cannabaceae family. To date, hop cones are recognized as official herbs. Hop cones have a rich phytochemical profile and contain essential oil, prenylated flavonoids and bitter acids, which are responsible for the antimicrobial activity. The definition is the hop cones content of biologically active substances – essential oil and flavonoids in terms of rutin – in according of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIV edition. The purpose of the study is the experimental evaluation of official pharmacopoeial methods of hop cones (*Strobili Humuli lupuli*) quality. The object of the study was used hop cones, which were prepared in the Botanical Garden KFU. Morphological and microscopical indicators and impurities of hop cones are consistent with requirements of regulatory and technical documentation – State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIV edition. Hop cones are blended and fractionated. The content of the essential oil was measured by method 1 in according of GPM 1.5.3.0010.15 of the State Pharmacopoeia of the XIV edition. Also quality assessment of hop cones was carried out

on the flavonoids in terms of rutin by differential spectrophotometry in according of GPM 2.5.0046.15 of the State Pharmacopoeia of the XIV edition.

Essential oil content in hop cones was $2.7 \pm 0.3\%$; flavonoids content was $0.41 \pm 0.2\%$. These indicators of hop cones quality are consistent with requirements of regulatory and technical documentation – part “Quantitative content” of State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIV edition. The absorption of aliquot of extract from hop cones after adding aluminium solution is consistent with the main spectral characteristics of flavonoids. In this case, the observed bathochromic shift of the long wavelength bands of flavonoids: I band – at a wavelength from 300 nm to 319 nm; II band – at a wavelength from 372 nm to 477 nm. To date, the main biologically active substances of hop cones are prenylated flavonoids and bitter acids. But the bitter acids content is not normalized in according of GPM 2.5.0046.15 of the State Pharmacopoeia of the XIV edition. In that regard, standartization of hop cones (especially the development of antimicrobial drugs from hop cones) requires a pharmacognostic informed revision.

UDC: 616.2:504:613.1(479.25)

CONTAMINATION OF THE ENVIRONMENT AND RESPIRATORY MORBIDITY IN CERTAIN MARZES OF ARMENIA

Kirakosyan A.V., Poghosyan S.B., Muradyan S.A., Khachatryan B.G. Tadevosyan N.S.,
Laboratory of Environmental Hygiene and Toxicology of Research Center, Yerevan State Medical University named after Mkhitar Her-
atsi, Yerevan, Republic of Armenia
Corresponding author e-mail: spoghosyan9@gmail.com

Keywords: environment, pollution, morbidity.

The share of non-communicable diseases is growing and, as a dominant health problem, is closely linked to sustainable development issues. Nowadays, the attention of specialists is focused on the complex impact of rapidly growing chemical pollution of the environment, due to numerous factors that shape human health. The priority is explained by the increase in both quantitative and qualitative emissions of chemicals, with an increase in the number of global, so-called “eternal” pollutants. This group includes organochlorine pesticides (OCPs), the use of which is also closely associated with environmental pollution by synthetic surfactants (SS), being a part of various pesticide preparations. Some OCPs are included in the group of endocrine-disrupting chemicals that have the ability to disrupt the hormonal balance, suppress the immune system, and increase susceptibility to various diseases, including respiratory diseases.

Purpose of study is to investigate the possible impact of some pollutants on the respiratory diseases prevalence in cer-

tain marzes of Armenia. OCPs and SS were determined in the environmental objects (surface waters, soil) and agricultural plant products of certain regions of Armenia (Kotayk, Lori, Gegharkunik marzes) by chromatographic, spectrophotometric methods. The analysis of data on respiratory morbidity (total, asthma) was carried out based on official statistical reports. The average chronological indicators were calculated for different population groups for dynamic pattern of disease prevalence. Asthma prevalence rates were analyzed separately as considered environmental-related disease. Despite some multidirectional nature of the results obtained, the data for respiratory morbidity to a certain extent correlated with the status of the environment in the studied regions.

The results obtained confirm the need of further research to study the possible adverse effects of environmental pollution on the morbidity, conduct a comparative analysis clarifying their role in morbidity patterns, particularly with regard to respiratory morbidity.

UDC: 615.12:614.27(479.22)

REVIEW ON GOVERNANCE OF COMMUNITY PHARMACIES IN GEORGIA

Kvizhinadze N., Shashiashvili N.,
Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi State Medical University, Georgia
Corresponding author e-mail: natia0807@gmail.com

Keywords: social and clinical pharmacy, governance of community.

The pharmaceutical industry is one of the country's major private employers. According to information accessible to the LEPL Regulation Agency for Medical and Pharmaceutical Activities, 3255 pharmacists with higher pharmaceutical education are now working as responsible person for pharmaceutical activity in pharmacies in Georgia. Government of Georgia or an administrative act of a state government body based on law, which independently carries out political, state, social, educational, cultural and other public activities under state control; it is also a separate organization from state government bodies, established under a normative act of a supreme executive body of an autonomous republic, which independently carries out social, educational, cultural and other public activities under state control). An authorized pharmacy is subject to regulatory control, and its operation is only permitted after receiving specific permission. Apart from the pharmaceutical products specified in the authorized pharmacy permit (s), it is permitted to store and sell (supply) voluntarily unregistered complementary medicines, biologically active additives and paramedics, dental and medical supplies, sickness and baby care products, baby food and baby

hygiene products, tampons and other similar products, food intended for a specific contingent, cosmetics, hygiene and perfumed goods, eyeglasses, packaged drinking water (including mineral water), and medical disinfectants.

The aim of the topic is to determine the place and priority of pharmacy for the state; analyze the Georgian Law and regulation. To find out how flexible the national pharmacy policy is in Georgia, a survey of the law and regulation and real pharmacy market was conducted. All distributors of pharmaceutical products have the obligation to submit a mandatory notification, if they have a reasonable suspicion that the pharmaceutical product has no right of entry to the Georgian market, is falsified, faulty, inappropriate or expired. In such a situation, at the same time, the seller is required to suspend the sale of a suspect pharmaceutical product. The agency investigates the information provided by the seller and, if the suspicion is not verified, notifies the seller within a reasonable time frame. However, if it is determined that a series of pharmaceutical goods have no right of access to the Georgian market, are falsified, faulty, inappropriate, or expired, the agency shall supervise the withdrawal of the pharmaceutical product from the wholesale and retail sales networks.

UDC: 615.12:614.27+616.379-008.64(479.22)

PHARMACISTS'S ROLE IN DIABETES MANAGEMENT IN GEORGIA*Kvizhinadze N., Dugashvili N., Dughashvili A., Putkaradze Z.,**Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi State Medical University, Georgia**Corresponding author e-mail: natia0807@gmail.com***Keywords:** *role of pharmacist, management of diabetics.*

Diabetes is a chronic disease, which improper treatment causes the vital complications and adversely affects the patient's quality of life. Therefore, it is important to mobilize all medical staff, on the one hand, to timely diagnose the patient and on the other hand to adequately manage it throughout the treatment cycle, which will allow us to avoid possible complications caused by the disease and improve the patient's quality of life. First of all, we studied the recommendations and guidelines in Georgia in the management of patients with diabetes and the issues of involvement of various specialists in this process. In the second stage, through specially prepared questionnaires, we interviewed diabetic patients and pharmacists working in pharmacy networks in different cities of Georgia. 68 pharmacists (mean age $\pm$ SD 30 $\pm$ 7.6) participated in the study, 97% were female. We also interviewed 67 patients with diabetes (mean age $\pm$ SD 40 $\pm$ 10.5), 78% were female. 48% of pa-

tients surveyed are insulin-dependent only, and 4% use both insulin and oral anti-diabetic drugs. 89% of patients mentioned, that they rarely use the services of a pharmacist regarding diabetes and prefer to consult an endocrinologist, however, more than 50% of patients refused treatment due to financial factors, which posed some threat to his health. Most patients use the services of a pharmacist several times a week, although they do not receive complete information about possible complications of the disease. A large proportion of 85% of pharmacists wish to take special diabetes management courses in order to improve their skills and be actively involved in the management of patients with diabetes. The role and importance of the pharmacist in the treatment of Diabetics in Georgia is not yet clearly defined. Georgian guidelines do not clearly describe the role and functions of a pharmacist, which is reflected in the results of the study.

UDC: 615.12:614.27(479.22)

GEORGIAN PHARMACEUTICAL MARKET AND SPECIFICS OF PRICE REGULATION*Kvizhinadze N., Dugashvili N., Sulashvili N., Shashiashvili N.**Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi State Medical University, Georgia**Corresponding author e-mail: natia0807@gmail.com***Keywords:** *pharmaceutical products, price regulation.*

Georgia's pharmaceutical sector is import-oriented. Both imported finished medicines and substances are imported into the sales network in the name of products manufactured in Georgia. The prices of medicines, as well as all imported goods, are sensitive to the exchange rate of the GEL, with a decrease in prices. The study includes analysis of Georgia and world drug price policy and development of appropriate recommendations, taking into account the political and economic situation. Discussion analysis, in-depth interviews with respondents, questions with industry experts were conducted to obtain information. The research design includes an overview of documents (secondary analysis of data from various sources and surveys, analysis of information from a public source). In order to identify the factors hindering the formulation of the drug policy, a thorough research of the Georgian pharmaceutical market is needed. The study allowed us to evaluate the physical and financial access

of the population to pharmaceutical products. When conducting a drug pricing policy, it is important to study pricing based on the data obtained. Interventions need to be planned, where appropriate, including the use of the World Health Organization's first price regulation mechanism - price regulation-supply-chain and distribution. The implementation of this mechanism is very simple from a technical point of view, as the implementation of this policy requires only information on medication prices and sales data. It would be justified to use the fifth mechanism provided by the World Health Organization to promote the use of generic medicines, which aims to increase the consumption of available generic medicines compared to expensive original, branded pharmaceuticals and thus reduce the cost of medicines. Introducing this mechanism and encouraging the use of generic medicines, including doctors, will in the future help the population access to medicines financially and reduce the financial burden of medical expenses.

UDC: 615.2:616.83/.85

NOVEL SELECTIVE BIFUNCTIONAL ANALOGS OF VANOXERINE AS POTENTIAL DRUGS FOR NEURODEGENERATIVE DISORDERS

Lavrova A., Akimov M., Gretskeya N., Bezuglov V.
Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia
Corresponding author e-mail: alinalavrova1@gmail.com

Keywords: *vanoxerine, neurodegenerative disorders, dopaminergic neurons.*

Vanoxerine, or GBR12909, is one of the most selective and affinity ligands for the dopamine transporter. It is this feature that makes it possible to consider the chemical structure of GBR12909 as a basis for the development of new biologically active molecules with therapeutic potential in neurodegenerative diseases. Previously, our research team succeeded in synthesizing a new universal analogue of GBR12909, suitable for modification with fluorophores and pharmacophores. Thus, a new fluorescent analogue of GBR12909 with BODIPY-acid was accumulated selectively in dopaminergic neurons via the dopamine transporter. This fact allowed us to develop a new method for selective imaging of living dopaminergic neurons.

The aim of this work was to develop new bifunctional analogs of GBR12909 with antioxidant and anti-inflammatory effects.

Monoethylfumaric acid, activating the endogenous antioxidant system Nrf2/Keap1, and sulindac (drug with anti-inflammatory effect) were chosen as pharmacophore groups for modifying the universal analogue of GBR12909. These pharmacophores were attached to the distal amino group of the universal analogue GBR12909.

Bifunctional analogue with monoethylfumaric acid demonstrated protective antioxidant properties under conditions of oxidative stress in a model of peroxidation, as well as activation of the Nrf2 antioxidative factor in cells SHSY-5Y. The analog of GBR12909 with sulindac demonstrated anti-inflammatory activity, which was assessed by the level of nitric oxide (II) in microglial cells BV-2.

The experiments carried out for the first time demonstrated the potential of similar GBR12909 analogs for the creation of new drug compounds.

UDC: 615.22:616-092.4/.9

ALPHA-2 ADRENOBLOCKERS CEASE INCREASED OXIDATION OF PLASMA PROTEINS AND ANXIETY OF RATS CAUSED BY CHRONIC NOISE EXPOSURE

Manukyan A.L.¹, Grigoryan A.S.², Hunanyan L.S.¹, Harutyunyan H.A.³, Harutyunyan S.H.⁴, Vardanyan S.O.⁴, Melkonyan M.M.¹
¹ Department of Medical Chemistry Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia
² Department of Pathophysiology Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia
³ Science Research Center, YSMU Yerevan State Medical University M. Heratsi, Armenia
⁴ Scientific-Technological Center of Organic-Pharmaceutical Chemistry of NAS RA, Institute of Fine Organic Chemistry after A.L. Mnjoyan, Yerevan, Armenia
Corresponding author e-mail: manukyanashkhen@mail.ru

Keywords: *sympathetic nervous system, beditin, mesedin, noise, anxiety.*

Noise is one of the environmental factors, which is considered as a powerful stressor for the organism. Generally, the acoustic stress affects the behavior and physiological state of humans and animals.

The goal of this study is to investigate the relationship between chronic noise exposure and the effects of adrenergic alpha-2 receptor antagonists, beditin and mesedin, on the anxiety and oxidation of plasma proteins and fibrinogen in rats. The experiments were carried out on non-linear albino male rats, divided into four groups (six animals in each): 1. Healthy controls 2. Exposed to noise of a level 91 dB(A), eight hours daily, during

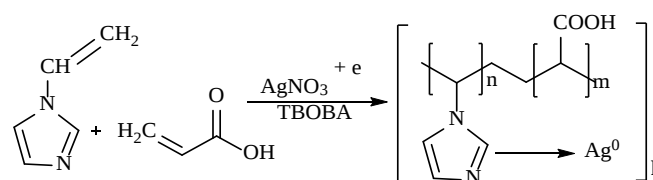
7, 30 and 60 days; 3. Injected with 2 mg/kg of beditin (2-(2-amino-4-thiazolyl)-1,4-benzodioxane hydrochloride)); 4. Injected with 10 mg/kg mesedin (2-(2-methyl-amino-thiozoly)-1,4-benzodioxane hydrochloride). For evaluating the cognitive impairment, the Any-maze test was applied. The level of carbonylation of proteins was assessed by reaction with 2,4-dinitrophenylhydrazine, spectrophotometrically. Chronic noise decreased locomotor activity and increased anxiety and oxidation of plasma protein and fibrinogen. Intensity of these changes was dependent on the duration of noise exposure. The Alpha-2 adreno-blockers alleviate oxidative modification of plasma proteins and reduce the cognitive impairment caused by chronic exposure to noise.

UDC: 541

ELECTROSYNTHESIS OF SILVER METALS NANOCOMPOSITES IN A COPOLYMER MATRIX OF VINYLIMIDAZOL (VIM) AND ACRYLIC ACID (AA)Margaryan K.S.¹, Sargsyan T.S.², Aslanyan A.S.¹¹Department of Pharmacy, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia²Department of Orthopedic Stomatology, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, ArmeniaE-mail: artsar86@mail.ru**Keywords:** silver metal, nano composition, electron transmission.

The synthesis of new functional thromboresistant non toxic polymer materials with silver nanoparticles can expand the assortment of materials used in pharmacy when creating new drug forms. For the use of nanomaterials in medicine, they must have thrombotic resistance, hydrophilicity, biological activity, biocompatibility, and also have the ability, due to the presence of functional groups, to find to various substances including drugs, and delivery systems of drugs. Among metal nanoparticles, silver nanoparticles exhibit the highest antibacterial and antiviral activity. In this work, we aimed at the synthesizing of silver-containing nanocomposites on pure iron and steel electrodes when combining the process of electrochemical (co) polymerization of VIM and AA with cathodic metal separation. During the electrolysis of aqueous or aqueous ethanol solutions of (VIM- is a nontoxic, LD₅₀ > 3500mg/kg) and AA or their mixtures of various ratios in the presence of AgNO₃ (in some cases in the presence of chitosan), in the presence of peroxide type initiator, e.g., 4-trethylperoxy-4-oxobutanoic acid (TBOBA) the

electroreduction potential of which is close to the potentials of cathodic metal evolution -06-1.2V. The composition and structure of nanocomposites is confirmed by UV, IR spectroscopy, X-ray diffraction analysis, transmission electron microscopy, thermogravimetric method, etc. An intense band at 1710 cm⁻¹ in the spectra points to the fact that carboxyl group of the acrylic acid in the co-polymers is not ionized. The number of not ionized carboxyl group (-COOH) in the nanocomposites decreased, and a new absorption band at 1578 cm⁻¹ appeared, which is characteristic of stretching vibrations of the carboxylate-anion (-COO⁻). In addition, in polymer of metal nanoparticles characteristic is the planes of the crystalline phase of zero-valent silver. The silver content in nanocomposite films is 7,6-9,3% according to atomic absorption spectroscopy. They represent moderately polydisperse crystalline forms sized 2-10nm. The data obtained indicate that a nanocomposite of the following structure is formed:



UDC: 616.62-002:616.98:578.834.1

COVID-19 ASSOCIATED INCRUSTING CYSTITIS

Martirosyan D.A.

Department of Urology and Andrology, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia

Corresponding author e-mail: martirosyan_davit@yahoo.com**Keywords:** Incrusting cystitis, COVID-19, en-block resection.

The COVID-19 pandemic has become a test for the global healthcare system. The most frequent complication of the disease is bilateral viral pneumonia, which leads to respiratory failure in many patients. Regarding respiratory infections, Covid-19 is multisystem disease and can lead to damage to almost any human organ. The organs of the urinary system are no exception.

Purpose of the study is to present relatively rare bladder complication in a patient with COVID-19-incrusting cystitis, which may be encountered by urologists, internists and infectious disease doctors in the treatment of patients.

Patient aged 76 was hospitalized in the urological department with complaints of frequent and painful urination, blood

in the urine. Within 3 months before hospitalization, the patient was treated in the infectious diseases department. During the hospitalization in the urology department, multislice computed tomography of the urinary tract was performed, according to which calcifications were determined along the wall of the bladder. The patient underwent en-block resection and vaporization of the altered bladder mucosa.

In this clinical case, incrusting cystitis, in our opinion, can be considered as a complication of a new coronavirus infection. Its pathogenetic basis is probably the affinity of SARS-COV-2 to ACE-2 receptors in the urothelium.

The presented clinical case indicates the need for a multidisciplinary approach to the treatment and rehabilitation of patients who have undergone a new coronavirus infection.

UDC: 615.12:614.2+615.45:616-053.2

PROSPECTS FOR POST-MARKETING STUDIES OF THE EFFECTIVENESS OF DRUGS (BY THE
EXAMPLE OF PHARMACOTHERAPY OF CHILDREN WITH COVID-19)

Maistrenko M.A.^{1*}, Nemyatykh O.D.²

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

²Saint Petersburg State Chemopharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Corresponding author e-mail: marina.maistrenko777@gmail.com

Keywords: COVID-19, children, drugs.

COVID-19 pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus SARS-CoV-2, today is one of the indicators of the effectiveness of public health systems of modern states. According to WHO, from 30.12.2019 to 13.09.2021, the incidence of COVID-19 in children covers 22.6% of the total structure and in 0.6% of cases leads to a fatal outcome of the patient. At the same time, the segment of older adolescents and young people aged 15 to 24 years makes the maximum contribution to the structure of morbidity (14.5%) and mortality (0.4%).

Purpose of the study was to conduct a post-marketing observational assessment of approaches to the treatment of children with COVID-19 under the global clinical practice.

The materials for the study conducted by the content analysis method were the methodological recommendations "Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children" (Russia), "Diagnosis and treatment plan for new coronavirus pneumonia" (China), as well as a group of recommendations for the treatment of COVID-19 (USA).

It is established that the Russian guidelines for children contain umifenovir, lopinavir/ritonavir, ribavirin, favipirovir. Oseltamivir is present in all recommendations with clarification of the possibility of use only in patients infected with the influenza virus. Remdesivir is the only drug approved by the FDA for the treatment of COVID-19 in children. This drug is registered in Russia under three trade names, namely: remdesivir, vekluri, remdeform.

However, in Russian practice its use is not indicated in pediatrics.

In all the recommendations considered, the use of interferon-alpha is recommended in order to reduce the viral load at the initial stages of the disease, relieve symptoms and reduce the duration of pathology.

At present, there is no evidence base to support the use of monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 in children hospitalized with COVID-19. However, tocilizumab and sarilumab are recommended for the treatment of cytokine storm in children with COVID-19 in Russia. The FDA additionally recommends the use of baricitinib in combination with remdesivir.

It is worth noting that the Chinese and Russian recommendations pay special attention to the pathogenetic and symptomatic therapy of children, however, there are some differences in dosages. So, in Russia the use of paracetamol at a dose of 60 mg / kg is recommended, in China – 10-15 mg / kg. Also, ibuprofen is used in Russia at a dose of 30 mg / kg, in China – 5-10 mg / kg. It is noteworthy that metamizole sodium and antispasmodics are indicated only in the recommendations of the Russian Federation.

It is worth to pay attention that in all the cases considered, depending on the severity of the patient and concomitant diseases, it is possible to take glucocorticoids, anticoagulants, antibacterial drugs, intravenous immunoglobulins, bronchodilators.

Post-marketing studies of the effectiveness of therapy for children with COVID-19, including taking into account international approaches, represent one of the vectors of improving the drug provision of this segment of patients.

UDC: 615.28:616-08-039.57(479.25)

DISPENSING ANTIMICROBIALS TO OUT-PATIENTS IN ARMENIA

Melikyan M.V., Mirijanyan M.I.

Drug Utilization Research Group, Yerevan, Armenia

Corresponding author e-mail: margaritmelikyan@yahoo.com

Keywords: antimicrobial medicines, rational use, pharmacy.

Antimicrobial resistance is now considered to be a global public health challenge, and misuse and overuse of antimicrobials are among the main drivers of it. Dispensing prescription-only antimicrobials without prescription contributes to irrational use of these medicines.

Purpose of the study is to evaluate the situation on dispensing antimicrobials to out-patients in Armenia.

The study was conducted in Armenia. Data on medicines dispensed to out-patients in 30 community pharmacies were collected. The percentage of antimicrobials prescribed by physicians, the percentage of patients, who got antimicrobials without providing a prescription and other related indicators were calculated.

Antimicrobials have consisted 11.3% of all the dispensed

medicines. Only 14.6% antimicrobial medicines were dispensed to patients who had prescriptions. 12.6% of antimicrobial medicines provided without prescription were OTC-medicines; other 87.4% were prescription-only antimicrobials. 58.5% of all dispensed antimicrobials were selected by physicians (information was provided by patients), 10.5% of antimicrobials were advised by pharmacists and almost one third was selected by patients themselves, their family members, etc. More than 90% of the total number of visitors, to whom antimicrobials were dispensed, got them without providing a prescription.

The great majority of prescription-only antimicrobial medicines are dispensed from community pharmacies without prescription. Many antimicrobials are not prescribed by physicians and are for self-medication. That means that many of prescription-only antimicrobials are used in Armenia inappropriately.

UDC: 615.21:615.357

NEUROPROTECTIVE AND CEREBROVASCULAR EFFECTS OF GABA CONJUGATE WITH PROSTAGLANDIN E₂Mirzoyan N.R.^{1*}, Meliksetyan V.S.^{1†}, Hakobyan A.A.¹, Ganshina T.S.², Baghdasaryan M.G.¹, Arakelyan A.M.¹, Gnezdilova A.V.², Gretskaya N.M.³, Bezuglov V.V.³, Mirzoyan R.S.²¹ Clinical Pharmacology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia² V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia³ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of Russian Academy of Sciences, Moscow, RussiaCorresponding author e-mail: nanamirzoyan@gmail.com**Keywords:** Brain ischemia, GABA conjugate with prostaglandin E₂, lipofuscin, cerebral blood flow.

The problem of pharmacotherapy of cerebrovascular diseases remains one of the most important areas of research.

The neuroprotective and cerebrovascular effects of endogenously bioactive lipid N-arachidonoyl-GABA putative COX-2 metabolite-GABA conjugate with prostaglandin E₂ (PGE₂-GABA) were studied by evaluation of lipofuscin levels under the condition of permanent focal brain ischemia and cerebral circulation under the condition of global transient ischemia.

The study has been implemented using the models of occlusion of left middle cerebral artery (MCAO) and global transient ischemia of the brain. The methods of local blood flow registration by laser flowmeter and quantitative measurement of lipofuscin by fluorescence spectroscopy were used.

PGE₂-GABA showed significant neuroprotective and cerebrovascular effects in global and focal cerebral ischemia. In the MCAO model PGE₂-GABA at dose of 2 mg/kg/day admin-istered i/p for 6 or 12 days prevented excessive accumulation of lipofuscin in both brain hemispheres in rats with MCAO. The cerebrovascular effect of PGE₂-GABA exceeded the activity of N-arachidonoyl-GABA, PGE₂ and nimodipine. The difference between the others substances is statistically significant ($p \leq 0.05$). PGE₂-GABA, unlike PGE₂ and nimodipine, increase the cerebral blood flow in rats with global transient brain ischemia and has no influence on the intact animals. This effect of PGE₂-GABA has been blocked by bicuculline, acting via GABA_A-receptors of the brain vessels. Bicuculline has no impact on the cerebrovascular activity of nimodipine. Apparently, the GABAergic vascular system of the brain is involved in the mechanisms of the cerebrovascular and neuroprotective action of the compound.PGE₂-GABA-AA-GABA putative COX-2 metabolite improves cerebral circulation and prevents lipofuscin accumulation during cerebral ischemia. Neuroprotective and cerebrovascular activity of PGE₂-GABA indicates the need for further development of this area of research.

UDC: 615.27

N-ARACHIDONOYL-GABA - A NEW ENDOGENOUS NEUROPROTECTORMirzoyan R.S.^{1*}, Ganshina T.S.¹, Gnezdilova A.V.¹, Kurdyumov I.N.¹, Arakelyan A.M.², Meliksetyan V.S.^{2†}, Gretskaya N.M.³, Bezuglov V.V.³, Mirzoyan N.R.²¹ V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia.² Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia.³ Institute of Bioorganic Chemistry. MM. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov RAS, Moscow, RussiaCorresponding author e-mail: cerebropharm@mail.ru**Keywords:** N-arachidonoyl-GABA, endogenous neuroprotector, global transient and local permanent cerebral ischemia, hemorrhagic brain damage, combined disorders of cerebral and coronary circulation, brain morphology, lipofuscin.

A comprehensive study revealed the neuroprotective properties of neurolipin N-arachidonoyl-GABA (GABA conjugate with arachidonic acid), synthesized in the laboratory of oxylipins of the Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences. It should be noted that neurolipin is of natural origin, as it was found in the brain tissue of cattle and in the brain tissue of mice.

N-arachidonoyl-GABA was found to be able to improve blood supply to the brain in conditions of global transient ischemia, hemorrhagic brain damage, and combined vascular damage to the brain and heart, while in intact animals it did not increase cerebral circulation. It has been established that N-arachidonoyl-GABA prevents the development of structural damage and an increase in the level of lipofuscin in the brain tissue under conditions of local permanent cerebral ischemia. It is important to emphasize that N-arachidonoyl-GABA also has an antiaggregatory effect. Therefore, the inclusion of an amino acid in the

neurolipin structure transforms the aggregate activity of arachidonic acid into a diametrically opposite effect.

The ability of N-arachidonoyl-GABA, as well as known cerebrovascular drugs (picamilon and mexidol) to demonstrate cerebrovascular activity only under conditions of experimental pathology, is characteristic of compounds with a GABA_A-ergic mechanism of action. Indeed, the cerebrovascular activity of N-arachidonoyl-GABA is not manifested against the background of the action of bicucullin. Therefore, we believe that the presence of an inhibitory amino acid in the structure of neurolipin plays a decisive role in the implementation of the neuroprotective activity of N-arachidonoyl-GABA. As is known, GABA plays a multi-circuit role (adrenergic, neurotransmitter, non-neuronal) in the regulation of cerebral circulation.

Thus, the natural compound N-arachidonoyl-GABA, which has pronounced cerebrovascular properties in cerebral ischemia and hemorrhage, prevents platelet aggregation, as well as the development of structural damage and an increase in the level of lipofuscin in ischemic brain tissue, is an endogenous vascular neuroprotective factor.

UDC: 616.33/34:615.12

A STUDY OF PHARMACEUTICAL CARE DURING GASTROINTESTINAL SYMPTOMS

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

Department of Pharmaceutical Management, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

Corresponding author e-mail: lusinazaryan@mail.ru

Keywords: *Pharmaceutical care, gastrointestinal symptoms, algorithms.*

Some of the most common reasons to visit the pharmacy for self-medication are minor gastrointestinal disorders, such as diarrhea, constipation, heartburn, and flatulence. The literature proves that the main tool for management self-medication during gastrointestinal symptoms is pharmaceutical care.

The aim of the study was to evaluate pharmaceutical care during gastrointestinal symptoms in Republic of Armenia (RA), highlighting the existing problems and to develop possible ways to improve them.

A cross-sectional study was carried out from March 2018 to November 2019 on the basis of an anonymous questionnaire.

During the research, the most frequently self-medicated symptoms were specified. Disorders of the gastrointestinal system occupy the second place (25%). According to the results

of the survey, the majority of consumers use over-the-counter (OTC) drugs without consulting a specialist for minor gastrointestinal disorders, which is quite worrying. Most of the pharmacists (44%) don't inquire about the nature of the complaint before dispensing the drug, and only 18% provide information about the side effects of the given drug, and 45% about the method of use. It becomes clear that only 20% of the consumers were satisfied with the answers of the pharmacy employees regarding the OTC drugs used for gastrointestinal symptoms. It is also important to note that in case of the given symptoms, the pharmacy employees offered a number of drugs that are registered in RA as prescription drugs.

It can be assumed that it is necessary to improve the quality of professional continuous education of pharmacy employees in the direction of pharmaceutical care, as well as to develop pharmaceutical care algorithms for the gastrointestinal symptoms.

UDC: 615.276

TOXICOMETRY PARAMETERS OF SOME NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY COMPOUNDS

Poghosyan S.B.¹, Zhamharyan A.G.², Ter-Zaqaryan S.H.¹, Kurazyan M.A.¹

¹Laboratory of Environmental Hygiene and Toxicology of SRC, Yerevan State Medical University, Yerevan, RA

²Department of Pharmacy, Yerevan State Medical University, Yerevan, RA

Corresponding author e-mail: spoghossyan9@gmail.com

Keywords: *anti-inflammatory compounds, toxicometric parameters, hazard class.*

Non-steroidal drugs, especially propionic acid derivatives, are widely used as analgesics, anti-inflammatory and antipyretic drugs. However, their long-term use caused serious side effects. Therefore, the development of new drugs with high efficacy and low side effects remains an important area of modern medicine. Evaluation of non-steroidal anti-inflammatory compound's toxicometric parameters. The experiments were carried out according to generally accepted toxicological methods. S (-)-2-amino-3 - (4'-fluoro) phenyl propanoic acid was tested at doses of 1000, 1300, 1600 mg/kg, and 3-propyl-5-thioxo-1, 2, 4-triazole-1-yl]- α -alanine at doses of 1000, 1600, 2000 mg/kg with single oral administration to rats. During the observed period integral indicators were evaluated: behavior, feed and water consumption, body weight gain, etc. A macroscopic study of internal organs was carried out. Single median lethal dose (LD_{50}) was calculated by the Litchfield-Wilcoxon method modified by

Prozorovsky. The hazard class for oral toxicity was assessed in accordance with regulatory documents. The clinical picture of acute poisoning with S (-)-2-amino-3-(4'-fluoro) phenylpropanoic acid was manifested by lethargy of animals, apathy for food and water, pain and tactile irritants. The death of animals occurred during the first two days. The absolutely lethal (DL_{100}) dose for rats was 1600 mg/kg, the maximum tolerated (DL_0) dose was 1000 mg/kg and the median lethal dose was 1300 ± 102 mg/kg. Macroscopic examination of dead animals revealed hyperemia and hemorrhages of internal organs, areas of necrosis in the stomach. The clinical picture of intoxication with 3-propyl-5-thioxo-1, 2, 4-triazol-1-yl]- α -alanine is not pronounced. There were no deaths of rats. The LD_{50} of the drug is at a level of more than 2000 mg/kg. The experimental rats gained weight evenly and did not differ from the control ones. 3-propyl-5-thioxo-1, 2, 4-triazol-1-yl]- α -alanine and S (-)-2-amino-3-(4'-fluoro) phenyl propanoic acid in acute oral toxicity are assigned to the 3rd hazard class (moderately dangerous).

UDC: 615.454.1

EVALUATION OF THE LOCAL IRRITANT EFFECT OF "YUBIVAX" OINTMENT*Poghosyan S.B.¹, Akopyan K.A.², Ter-Zaqaryan S.H.¹, Keshishyan A.A.³, Kurazyan M.A.¹*¹*Laboratory of Environmental Hygiene and Toxicology of SRC, Yerevan State Medical University, Yerevan, RA*²*Department of Maxillofacial Surgery, Yerevan State Medical University, Yerevan, RA*³*Laboratory of Neurobiology of COBRAIN center, Yerevan State Medical University, Yerevan, RA**Corresponding author e-mail: spoghosyan9@gmail.com***Keywords:** *burn wounds, ointment "Yubivax", local irritant effect.*

The local irritant effect on the skin was evaluated on rats with multiple (20) applications of "Yubivax" ointment with an exposure of 4 hours. The observation period is 20 days. One of the topical problems of medicine is research of new effective ways of treatment of burn wounds. YSMU employees have created a complex ointment named "Yubivaks" with the following ingredients in various proportions: sea-buckthorn oil, bees wax, propolis, clove oil. Each of the ingredients has multipurpose biological activity. Assessment of the local-irritating effect of the ointment "Yubivax". After contact, skin condition, the thickness, the presence of hyperemia, erythema and edema were taken into account. The irritant effect of the ointment on the mucous membranes was evaluated on rabbits. A single dose of native ointment was injected into the conjunctival sac of one eye. The opposite one served as control. Within 14 days, daily monitor-

ing of the condition of the cornea and mucous membranes was carried out. The criterion for irritation was hyperemia, increased vascular pattern of the eyeball, lacrimation, swelling, partial eversion of the eyelids, clouding of the cornea. The impact of "Yubivax" on the skin of rats did not cause visible disorders: erythema, edema, necrosis, and thickness of skin folds. The irritating effect of the ointment is not expressed. When assessing the effect of the ointment on the mucous membranes when injected into the conjunctival sac of the eye, hyperemia and profuse lacrimation are observed with a gradual decrease that disappeared by the end of the second day of observation, which indicates a slightly irritating effect on the mucous membranes of the eyes. "Yubivax" ointment does not have a local irritating effect on skin and has a slightly irritating effect on the mucous membranes. The use of "Yubivax" from the position of local irritant action can be safe.

UDC: 615.331:616.36-002-092.9

EMPAGLIFLOZIN AND ORNITHINE ASPARTATE ALLEVIATE NEUROMUSCULAR JOINT DYSFUNCTION IN A MURINE MODEL OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS*Prihodko V.A.¹, Sysoev Y.I.², Okovityi S.V.¹*¹*Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia*²*N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia**Corresponding author e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com***Keywords:** *non-alcoholic steatohepatitis, empagliflozin, ornithine aspartate, neuromuscular joint function, electromyography.*

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) has multiple extrahepatic complications, possibly including the impairment of neuromuscular joint function. Empagliflozin (EMPA) and L-ornithine L-aspartate (LOLA) have therapeutic value for NASH, but their effects on neuromuscular activity are not known.

The study was performed to test whether EMPA and/or LOLA would have a beneficial effect on neuromuscular joint dysfunction induced by experimental NASH.

100 male C57Bl/6 mice were randomized into 4 groups: (1) Intact ($n = 10$; 0.9% NaCl p/o qd); (2) Control ($n = 30$; NASH + 0.9% NaCl p/o qd); (3) LOLA ($n = 30$; NASH + 1.5 g/kg b.w.⁻¹ LOLA p/o qd); (4) EMPA ($n = 30$; NASH + 10 mg/kg b.w.⁻¹ EMPA p/o qd). NASH was induced over 3 months using a combined diet/chemical model. M-waves were registered in the left *m. gastrocnemius* (MG) and right *m. biceps brachii* (MBB) following electrical

stimulation (0.1 ms, 1-10 mA in increments of 1 mA) of the left *n. ischiadicus* and right *n. musculocutaneus*, respectively, using a Neuro-MEP-8 8-channel system with Neuro-MEP. NETω 3.7.3.7 software.

In the Control group, peak M-wave amplitudes and onset currents were decreased in the MG ($p < 0.01$ and $p < 0.05$ vs. Intact), and peak latencies were increased ($p < 0.05$ vs. Intact) in the MBB. EMPA increased peak latencies in the MG, and reduced peak latencies in both MG and MBB ($p < 0.01$ vs. Control for all). LOLA reduced peak latencies in both MG and MBB ($p < 0.01$ vs. Control for both). No changes in peak currents were observed in either MG or MBB.

Experimental NASH was associated with neuromuscular joint dysfunction, possibly caused by peripheral neuropathy. EMPA and LOLA were able to restore some of the M-wave parameters in upper and lower extremity muscles, indicating improved neuromuscular activity.

UDC: 615.21:615.015.4

BIOEQUIVALENCE STUDY OF PARACETAMOL 0.5 TABLETS REGISTERED IN RA BY THE BIOWAVER METHOD

Pstikyan L.A.^{1*}, Sargsyan F.A.¹, Soghatyan L.T.¹, Zhamharyan A.G.¹, Mkhitaryan S.F.², Yenokyan B.J.²

¹Department of Pharmacy, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

²Department of Pharmaceutical Technology, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

Corresponding author e-mail: liannapstikyan@mail.ru

Keywords: *biowaiver, paracetamol tablets, dissolution profile.*

According to the normative documents of WHO and FDA, for some generic drugs *in vivo* bioequivalence studies can be replaced by the study of comparative *in vitro* dissolution profiles by the “biowaver” procedure. It only applicable for BCS Class I compounds, if the substance immediate release and Class III drug substance, if the test product and reference product display very rapid *in vitro* dissolution characteristics under the defined conditions. The purpose of this study was to compare dissolution profiles of paracetamol 0.5 tablets registered in the RA according to the biowaiver procedure. In this study, we compared the *in vitro* dissolution profiles of two paracetamol 0.5 tablet formulations manufactured by Pharmstandard and Sopharma. Comparison of dissolution profiles was carried out according to WHO Guidance (75rpm, 37±0.5°C, dissolution media volume was 900ml). All dissolution studies were performed using USP Apparatus 2. Dissolution media were buffer solutions:

hydrochloric acid solution (pH 1.2), acetate buffer solution (pH 4.5) and phosphate buffer solution (pH 6.8) prepared according to USP XXX. The sampling was carried out at 5, 10, 15, 20, 30 and 45 min for the dissolution profile. Quantitative detection has been performed using UV-VIS spectrophotometer at 243 wave length. The obtained data indicate that two formulation paracetamol 0.5 tablets were rapidly dissolved (≥85% of the labeled amount of drug in 30 minutes) in all three-dissolution media. The percent relative standard deviation (% RSD) for all time points fulfills all requirements (≤20% for 15 min, ≤10% for other time points), so results are valid. Moreover, both tablets (manufactured by the pharmaceutical companies Pharmstandard and Sopharma) have high solubility. Based on obtained data, we can conclude that the similarity of dissolution profile of paracetamol tablets manufactured by Pharmstandard and Sopharma has been demonstrated due to very rapid dissolving of tablets.

UDC: 615.322:615.451.16

DETERMINATION OF RUMEX CRISPUS SEEDS AND ROOT EXTRACTS BY USING MODERN METHODS OF ANALYSES

Sahakyan L.A.¹, Sahakyan A.S.^{1*}

¹Department of Chemistry of Pharmaceutical Faculty, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

Corresponding author e-mail: arusik.sahakyan@mail.ru

Keywords: *Rumex crispus, seed, root, extract, chromatography.*

This study was carried out to investigate qualitative-quantitative composition of organic compounds of extracts of the roots and seeds of Rumex crispus. The infusion or decoction of R. crispus is commonly used in folk medicines for the treatment of internal bleeding and vascular diseases. By this reason, the separation of bioactive compounds from different organs of Rumex crispus and their quantitative and qualitative analysis are necessary to demonstrate the effectiveness of bioactive compounds in order to verify the accuracy of traditional methods. The work was conducted by three steps: a) quantitative and qualitative analysis of extracts from various organs of Rumex crispus using the modern methods of physicochemical analysis, b) separation of fatty oils from seeds of Rumex crispus, qualitative and quantitative analysis of fatty acids contained in that oil and de-

termination of their structure, c) isolation and characterization of individual compounds from alcoholic extract of roots of Rumex crispus and determination of their structure. The Fatty oils from seeds of Rumex crispus have been obtained by Soxhlet extraction method. The qualitative analysis of fatty acids in fatty oils were performed using gas-liquid chromatography method (“vet 800”). It was confirmed that the following fatty acids exist in fatty oils separated from seeds of Rumex crispus: lauric acid, palmitic acid, cis-, trans- oleic acid, stearic acid.

A method for obtaining fatty oils from seeds of Rumex crispus has been developed, which ensured separation of the maximum amount of fatty oils from a raw material. Due to the low boiling point of methylene chloride, the solvent was removed under mild temperature conditions. This condition is very important for the activity of biologically active substances in fatty oils.

DETERMINATION OF OPTIMAL DOSAGE FORM FOR DENTAL PREPARATIONS

Radyukova V.I., Zhilyakova E.T., Fadeeva D.A.*, Sherstyukov V.S.

Department of pharmaceutical technology, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Corresponding author e-mail: fadeeva@bsu.edu.ru**Keywords:** *gels, gel bases, gingivitis, periodontal diseases.*

The development of new dosage forms for the treatment of dental diseases is relevant now. The medicinal data showed that the most common inflammatory disease of the oral cavity is gingivitis (more than 62%). There is a lot of dosage forms used for treating of this disease, which contain anti-inflammatory agents. The aim of the study was to choose the best dosage form for treating gingivitis.

During the experiment it was estimated that gels are the most common dosage forms (44.4%). Gels have many advantages such as easily applying, good adhesive properties, significantly prolonging the effect of the drug. There was established that the most common bases for gels are cellulose esters, polyethyleneglycols, carbopol.

At present, the prevalence of periodontal diseases has increased dramatically and has acquired the significance of both a general medical and social problem. This group of diseases is caused by factors such as: violation of oral hygiene, frequent consumption of carbohydrate food, which leads to the formation of dental plaque, improper setting of orthodontic (mouth guards, braces and plates for bite correction) and dental prostheses (prostheses, tooth crowns), decreased secretion saliva, traumatic injuries. In addition to these factors, chronic diseases play an important role: hypertension, diabetes mellitus, obesity, atherosclerosis and its complications. The risk group also includes: smoking, stress, gastrointestinal diseases, and lack of vitamins. The cause of periodontal disease is the formation of microbial plaque, which is an accumulation of bacteria that cause demineralization of the enamel and lead to inflammatory diseases of the gums and destruction of the structure of the teeth. The microbial plaque is formed by anaerobic and gram-negative microorganisms: *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* and *Capnocytophaga*.

Periodontal diseases are an extensive group, including: gingivitis, stomatitis, periodontitis, parodontosis. Gingivitis is the initial stage of paradontium, which is characterized by gingival inflammation caused by the adverse effects of microbial plaque. The second stage of paradontium is stomatitis, in which ulcers form on the oral mucosa. Progressive destruction of the normal structure of tooth foundation characterizes the inflammatory disease periodontitis. The final stage of paradontium is parodontosis, in which periodontal tissues (gums, muscle ligaments, bone tissue) are destroyed and the necks of the teeth are exposed. The number of the population suffering from chronic in-

flammatory diseases of periodontal tissues is about 98%.

Studies have shown that gingivitis is the most common, it accounts for about 62% of all pathologies, so treatment in the early stages and prevention of further development is relevant and necessary. In modern periodontology, the priority is conservative treatment, which has a sparing effect on periodontal tissues, affects microorganisms and leads to their destruction.

Thus, it is necessary to elaborate new dosage forms for treating of gingivitis as the most common periodontal disease.

The aim of the study was to choose the best dosage form for treating gingivitis.

Standard economic and marketing techniques were used to study the market for dental drugs.

A review of the pharmaceutical market of drugs for the treatment of periodontal diseases was carried out. The most common dosage form is gels, which account for about 44.4% of the entire range of dosage forms, then in terms of prevalence - topical solutions - about 26%, pastes - 18.5%, sprays - 7.4%, dental powders - 3.7%. Gels have many advantages over other dental dosage forms: they are easily applied to the surface of the oral mucosa, adhere well to it, and provide long-term contact with the treated surface, significantly prolonging the effect of the drug.

As known, the composition of gels includes: active ingredients, gel bases and excipients. The analysis of data on groups of excipients used for gels bases was carried out. Thus, most often, polyethylene glycol - 6000 is used in the compositions of dental gels - 30%, 26% carbopol; hydroxyethyl cellulose (HEC) and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) are found in gels in 11% of drugs. Other gel bases make up 14%. These include: methylcellulose (MC), polypropylene glycol, carboxymethylcellulose (CMC).

As a result of the research, it was found that the most promising dosage forms for use in dentistry application are gels. Gels have a number of undeniable advantages: gels are easily applied to mucous membranes, show good adhesion and allow prolonged release of the drug from the gel base.

The polymers that are most often used for the manufacture of gels have been identified. There was established that the most common bases for gels are cellulose esters, polyethyleneglycols, carbopol-containing. The results obtained will form the basis for further research on the development of the composition and technology of dental gel for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity.

UDC: 616.831-005-092.4:577.1

IN SILICO, IN VIVO PERMEABILITY EVALUATION OF PEPTIDE COMPOUNDS THROUGH THE BLOOD-BRAIN BARRIER

Sahradyan G.A.¹, Afrikyan Sh.G.¹, Tadevosyan L.T.^{1*}, Galstyan A.S.², Zhamharyan A.G.¹, Gasparyan E.H.¹, Ghochikyan T.V.²

¹Department of Pharmacy, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

²Faculty of Chemistry, Yerevan State University, Yerevan, Armenia

Corresponding author e-mail: gayanesahradyan11@gmail.com

Keywords: BBB permeability, docking, dipeptides, HPLC, cerebrospinal fluid.

Previous study had shown the central analgesic characteristics of the recently synthesized peptide compounds in the “Tail-Flick” test, indicating the presence of spinal mechanisms of antinociceptive activity. Although the processes of their possible penetration into the BBB were not clarified. Our research focused on evaluation of potential permeation paths and the purpose of this study was to prove *in silico* and *in vivo* permeability of aforementioned compounds through the blood-brain barrier. Drug-like properties and physicochemical constants of peptides were calculated using the SWISSADME website. Through Cbligand.org/BBB/ website, the calculation of the BBB penetration index was also carried out. Afterwards, the docking of compounds was performed using the computer program Autodock_vina_1_1_2_wi32. In order to detect the quantity of the compound in the cerebrospinal fluid, a reverse phase HPLC

analysis with UM detection was performed. All compounds match to Lipinski’s rule, except for a few deviations, that have a quite big molecular weight. BBB permeability index is negative for all compounds (BBB-), and it may be assumed because of the high results of TPSA. The MCT1 transporter was selected as a prospective target transporter for docking experiments because the compounds have a free carboxyl group. Docking study discover that dipeptide with tryptophan residue has highest affinity and it was used for *in vivo* studies. Following injection of the corresponding compound into the rats, HPLC analysis showed that the retention time of the substance ranges 1.977-2.063 min and the concentration in the cerebrospinal fluid is around 0.0198 mg/ml. The determination of compounds in the cerebrospinal fluid of rat evidence that they penetrate the BBB, however passive transport does not work for those compounds. They require a certain carrier system to be transported through BBB, which can be MCT1.

UDC: 615.45:616.36-092.4/.9

STUDY OF THE HEPATOTROPIC EFFECTS OF THE EXTRACT OF CISTUS SALVIIFOLIUS ON THE MODEL OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Semivelichenko E.D.^{1,2}, Dzuba A.S.¹

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

²Joint stock Company “Pharmproject”, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author e-mail: evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Cistus extract, *Cistus salviifolius*.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an independent nosological unit that combines clinical and morphological changes in the liver: steatosis, NASH, fibrosis and cirrhosis. NAFLD is closely associated with obesity, especially abdominal, metabolic life syndrome (MS), which significantly increases cardiometabolic risk and leads to disease morbidity, prognosis, and disease duration.

The study was performed to investigate the comparative efficacy of the tested drug tablets containing 18% Cistus extract (in 2 doses) in comparison with the reference drug Ursosan® (in a therapeutic dose) when administered intragastrically to male mice in a model of NAFLD induced by intraperitoneal weekly administration 5% oil solution of carbon tetrachloride against the background of a high-fat diet.

The study was carried out on 125 inbred C57BL/6 male mice weighing 16–18 g. The mice were divided into 5 groups: group 1 – Intact (n=25), group 2 – CCl₄ + high-fat diet (NAFLD) (n=25), group 3 – NAFLD + tablets with Cistus extract dose 1 (n=25), group 4 – NAFLD + tablets with Cistus extract dose 2 (n=25), group 5 – NAFLD + Ursosan® (n=25). Tablets containing Cistus extract and Ursosan® were administered to animals daily (1 time per day) intragastrically in the form of suspensions for 90 days.

Based on the data obtained, it was found that dietary supplement tablets containing 18% Cistus extract have a pronounced effectiveness in NAFLD.

It was found that tablets containing 18% Cistus extract have a pronounced dose-dependent hepatotropic (hepatoprotective) effect, comparable, and in some cases superior (including the effect on the hard end point) of the reference drug Ursosan®.

UDC: 615.214.2:577.1:612

SIGMA1R CHAPERONE DEPENDENT NEUROPROTECTION. PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY

Seredenin S.B., Voronin M.V., Abramova E.V.

FSBI "Zakusov institute of pharmacology", Moscow, Russia

Corresponding author e-mail: seredeninpharm@mail.ru**Keywords:** *fabomotizole, Sigma1R, anxiolytic, neuroprotection, cytoprotection.*

Sigma-1 receptor (Sigma1R) is an endoplasmic reticulum (ER) resident ligand-dependent chaperone. Sigma1R is predominantly expressed in mitochondria-associated membranes (MAMs) where it modulates protein folding, Ca^{2+} flux into mitochondria, and ER stress sensors. Under ER stress or ligand activation, Sigma1R is able to translocate into plasma and nuclear membranes within cholesterol-rich lipid microdomains and regulate the functional activity of target ion channels, receptors and enzymes.

Purpose of the study is to determine the involvement of Sigma1R chaperone in the mechanisms of formation of emotional stress reactions, anxiolytic and neuroprotective action of fabomotizole.

With a set of in vitro and in vivo methods evaluate indexes

of the mechanisms of cytoprotection and pharmacodynamics of fabomotizole.

The response to emotional stress was been found to be consistent with Sigma1R activation. Ligand properties of fabomotizole to Sigma1R, its ability to induce translocation of Sigma1R from ER towards plasma and nuclear membranes, and the dependence of fabomotizole anxiolytic effects on Sigma1R were proved. We revealed neuroprotective properties of fabomotizole dependent on the interaction with Sigma1R in an experimental model of Parkinson's disease. The cyto- and neuroprotective properties of fabomotizole were established in the modeling of hypoxic, ischemic and other injuries *in vitro* and *in vivo*.

Sigma1R is a new pharmacological target for neuroprotective and anxiolytic action. Fabomotizole along with its anxiolytic effect has neuroprotective properties.

UDC: 615.12:614.27(479.25)

MAINTAINING THE PACKAGE INTEGRITY OF MEDICINES AT COMMUNITY PHARMACIES IN ARMENIA

Sevikyan A.L., Kazaryan I.A., Vardanyan L.N., Amirkhanyan A.H.

Department of Pharmaceutical Management, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia

Corresponding author e-mail: sevikyan@mail.ru**Keywords:** *package integrity, medicines dispensing, pharmacists.*

Labeling is an integral part of medicines information. However, sometimes pharmacists do not maintain the package integrity of medicines when dispensing products to patients at community pharmacies. As the results patients can have problems with access to the medicines labeling and the Patient Package Inserts information.

The objective of this work was to study the pharmacists' attitude to maintaining the package integrity of medicines when dispensing products to patients.

Survey was conducted in all the regions of Armenia. Questionnaire was developed and distributed. 348 community pharmacists participated in the study. The results were analyzed with the SPSS statistical software.

71.6% of respondents reported that they practice dispensing medicines after splitting original pack. The majority (91.7%) of pharmacists consider that this practice is not appropriate. Opinion of professionals on appropriateness of splitting original

pack depends on their work experience: all the specialists with a work experience from 16 to 25 years and more than 36 years suppose that splitting original pack is not an appropriate practice ($p = 0.048$). 77.9% of professionals reported that they are not comfortable with dispensing medicines without an original pack. 62.6% of professionals suppose that premises for dispensing are not meet sanitary standards necessary for dealing with medicines repackaging. 60.6% of respondents noted that medicines are dispensed without patient information, 58.9% believe that splitting original pack can affect the quality of the dispensing medicines.

The majority of community pharmacists not always are maintaining the package integrity of medicines when dispensing products to patients and most of them consider the current practice of dispensing medicines after splitting manufacturer's original pack to be is not appropriate. The majority of respondents point out certain reasons supporting their opinion.

UDC: 615.451.16+615.322

INVESTIGATION OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF SOUR CHERRY (P. CERASUS) ETHANOL EXTRACT AND THE DEVELOPMENT OF FREEZE-DRYING TECHNOLOGY FOR CHERRY FRUITS

Shamilyan K.M.¹, Balasanyan M.G.¹, Topchyan H.V.², Amroyan E.A.¹, Tonoyan I.M.², Vardanyan L.A.²

¹Department of Pharmacology, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

²Department of Drug Technology, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Corresponding author e-mail: qnarikshamilyan@gmail.com

Keywords: *Sour cherry, anthocyanins, freeze-drying, anti-inflammatory activity.*

It's prominent that natural sources in the development of safer pharmacological agents remain an important way for the creation and design of new medicines. Taking into account the reach content of polyphenolic substances, anthocyanins, particularly cyanidin, cyanidin-3-rutinoside, cyanidin-3-glucoside, cyanidin-3-sophoroside, cyanidin-3-glucosyl rutinoside in sour cherry and their content up to the environmental factors such as temperature, light and highness gave a basis for investigation of the active substances and pharmacological activity of freeze-dried sour cherry of Armenian flora.

Experiments were carried out on white inbred male rats, weighing 180-220g. Anti-inflammatory activity was evaluated by xylene induced inflammation method using 70% ethanol extract of sour cherry injected intraperitoneally (i/p) at a dose 500

mg/kg. The content of anthocyanins was determined in freeze-dried sour cherry by spectrophotometric analysis.

Experimental data evidence that freeze-drying leads to the increase of anthocyanins content about 1.8 fold compared with 70% ethanol extract of sour cherry fruits.

It was obtained that i/p injection of 70% ethanol fruit extract accompanied by anti-inflammatory action decreases the rats inflamed ear's weight by 59,3% compared with the control group.

Thus, obtained results concerning the anti-inflammatory activity of sour cherry extract and the high content of anthocyanins in freeze-dried products compared with ethanol extract can serve as a milestone for the development of a new dosage form based on freeze-drying technology due to rich natural, effective agent for correction of pathologies accompanied with inflammation.

UDC: 615.322:616.82-092.9

PLASTICITY OF RAT'S ENTORHINAL CORTEX INDUCED BY FRUCTOSE OVERLOAD AND GALANTAMINE TREATMENT

Sukiasyan L. M., Lorigyan A. G., Chavushyan V. A.

Orbeli Institute of Physiology NAS RA, Yerevan, Armenia

Corresponding author e-mail: lilit.sukiasyan@inbox.ru

Keywords: *entorhinal cortex, fructose, Galantamine, plasticity.*

The fructose containing beverages intensive use in humans causes clinical symptoms of the metabolic syndrome (MetS). MetS affects the cholinergic transmission and cognitive functions. Galantamine, a centrally acting acetylcholinesterase inhibitor, has been shown to improve significant aspects of MetS pathophysiology, such as inflammation and insulin-resistance. Fructose overload in experimental animals has been associated with insulin-resistance, neuroinflammation and dementia. We supposed galantamine could be beneficial in treating neuronal cholinergic disorders in fructose-induced MetS.

The aim of this study was to evaluate the synaptic plasticity (and related biomarkers) of cholinergic neuronal chain in rats in the fructose-induced MetS and galantamine therapy.

The Fructose group rats received a 50% aqueous solution of dietary fructose instead of drinking water for 9 weeks. The Fructose+Galantamine group rats received fructose for 9 weeks and Galantamine (Nivaline, 0.25 mg/kg/day) injected intramuscularly from the 6-th to 9-th weeks. After 9 weeks the spike activity of

the entorhinal cortex single neurons was extracellularly recorded *in vivo* during high-frequency stimulation (tetanization) of the cholinergic basal nucleus (NB).

Singleunit recording and analysis in real time before stimulation (background activity), poststimulation and tetanization revealed degenerative changes in short-term plasticity in the Fructose group, expressed in drastically decrease of the percentage share and excitation strength during tetanization time in the cortical neurons responses to high-frequency stimulation of NB. Galantamine resulted in: i) increase in the portion of post-stimulus excitatory responses (significantly above normal) without excitation strength restoration during tetanization time; ii) a significant increase in the portion and strength of inhibitory responses during tetanization time.

Galantamine caused an increase of the percentage share and strength of the tetanic depression – posttetanic potentiation combination, contributing to greater integration of cortical neurons into cholinergic chains and enhancing homeostatic plasticity in fructose overload.

UDC: 615.21

CORRECTION OF EXPERIMENTAL CEREBRAL CIRCULATION DISORDERS AND THEIR BEHAVIORAL OUTCOMES BY MESEDINTananyan A.G.¹, Baykov A.V.¹, Ayyazyan A.H.¹¹Department of Pharmacology, Yerevan State Medical University, Yerevan, ArmeniaCorresponding author e-mail: adamyanhovsepyan@mail.ru**Keywords:** mesedin, ischemia, behavior.

Carried out investigation revealed mesedin neuroprotective properties on the brain tissue conditioned by acute ischemic disorders, which are first reason of disability and the second reason of mortality all over the world. Mesedin is an α -adrenoblocker with antihypoxant and antiaggregant activities synthesized in the Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA. The study of the effect of mesedin under condition of cerebral circulation disorder induced by ligation of rCCA revealed the ability (10mg/kg and 25mg/kg) to recover the impaired local cerebral circulation almost to its baseline level, without notable changes in the systemic arterial pressure. It was obtained, that the antihypoxic property of mesedin in ischemic conditions caused by rCCA ligation is manifested by significantly prevention the increase in the level of MDA, as well as the quantities of aldehyde- and ketone-dinitrophenylhydrazones of neutral character, also aldehyde- and ketone-dinitrophenylhydrazones of basic character. Studies of mesedin on the behavioral changes and memory caused by the left MCA ligation showed that mesedin prevents the mentioned shifts caused by local ischemia. The experiments performed in

the EPM test showed that mesedin (10mg/kg) on the 6th and especially on the 12th day of MCA ligation weakens the anxiety development caused by the ischemic disorders and decreases the motor activity fall which is expressed more distinctly at a later date of ischemia. At the same period of ischemia, experiments performed in the "Rota-Rod Treadmill" test recorded correction of the rats' motor coordination impairments, which had statistically verifiable character in all studied phases of ischemia. In case of long term administration of the drug, the loss of memory was completely prevented in all animals tested in passive avoidance test. Neuroprotective effect of the drug was confirmed by morphological studies which testify that mesedin mitigates structural alterations caused by the ligation of the left middle cerebral artery. All of this demonstrates that the use of mesedin as a potential medicine for correction of cerebral ischemic disorders is justified, since along with its property to improve the cerebral blood flow, to prevent the development of structural changes and neurobehavioral impairments caused by brain local ischemia, this compound mitigates the aggressive action of oxidative stress, protecting the brain tissue from consequences of hypoxia.

UDC: 615.22

THE ASSESSMENT OF FLOWABILITY AND COMPRESSIBILITY OF VALSARTAN

Tserkovnaya K.M., Flisyuk E.V.

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, RussiaCorresponding author e-mail: ksenia.kirillova@spcpu.ru**Keywords:** valsartan, technological properties, flowability, compressibility.

Angiotensin II receptor blockers (ARB), in particular valsartan, are widely used for the treatment of arterial hypertension (AH). This active pharmaceutical ingredient (API) has proved high safety and efficacy in the treatment of hypertension. Therefore, the research of the technological properties of API valsartan for the further development of a solid dosage form is a relevant topic.

The assessment of flowability and compressibility of API valsartan, according to pharmacopoeial criteria (flowability and bulk density) and the calculated values of the Carr index (CI) and Hausner index (IH).

API valsartan (Zhuhai Rundu Pharmaceutical Co., China). Equipment: analytical balance SARTOGOSM CE224-C with an accuracy of 0.1 mg, Russia; granulate flow tester ERWEKA GT, Germany; tapped density tester ERWEKA SVM 221, Germany

(equipment of GMP training-center of Center for Collective Use of SPCPU). Methodology: State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition, volume 2.

The flowability was 0.0 s/100 g, without stirring. The value of bulk density before compaction (D_α) was 0.44 g/ml, after compaction (D_c) – 0.73 g/ml. Due to the values D_α and D_c , the values of CI and IH were calculated – 1.66 and 39.73%, respectively.

The value of the API flowability is rated as unsatisfactory. The closer values of D_α and D_c , the smaller CI and the closer IH to unity led to the better flowability and compressibility of API. Based on the obtained experimental and calculated data, the technological properties of valsartan (flowability and compressibility), that are key for further tableting, are assessed as unsatisfactory. Therefore, it is important to select appropriate excipients and technological scheme for the further development of valsartan tablets.

UDC: 615.214.32:547.9

MECHANISMS OF ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF SMALL PEPTIDE-LIKE TRKB LIGAND

Vakhitova Y.V., Zainullina L.F., Lusta A.Yu., Kalinina T.S., Gudasheva T.A., Seredenin S.B.
Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russian Federation
Corresponding Author e-mail: juvv73@gmail.com

Keywords: dipeptide TrkB ligand, antidepressant, AKT/BAD activation, unpredictable chronic mild stress.

Current data indicate the importance of BDNF/TrkB pathway for depression pathophysiology and significance of TrkB as a valuable target for antidepressants. Orally available dipeptide GSB-106, resembling the part of BDNF loop 4, has been developed at the Zakusov Institute of Pharmacology. The compound exerts a trophic effect, up-regulates the TrkB phosphorylation, downstream signaling pathways and shows the antidepressant effect in the behavioral tests.

Purpose of the study was to examine the cell survival-promoting activity *in vitro* and the potential antidepressant-like effects of GSB-106.

Experiments were conducted in SH-SY5Y cells in serum-free conditions. Antidepressant-like effect of GSB-106 administration (1 mg/kg, 26 days, *per os*) was evaluated in unpredictable chronic mild stress model (UCMS). The levels of BDNF, Akt, BAD

proteins, TrkB site-specific phosphorylation were assayed by Western blot.

GSB-106 decreased amount of cells in early and late apoptosis, elicited the increase of BAD^{pSer136} and AKT^{pSer473} under serum-free conditions. In mice exposed to UCMS, chronic GSB-106 treatments decreased the immobilization by 2.9 folds (Porsolt's test). GSB-106 restored a decrease in BDNF level induced by the UCMS in prefrontal cortex and hippocampus; activated a TrkB^{Y706/707} phosphorylation in prefrontal cortex; induced an increase of TrkB^{Y816} phosphorylation in prefrontal cortex and hippocampus.

The study revealed that the survival of serum-deprived SH-SY5Y was dependent solely on the presence of GSB-106. GSB-106 treatment during continuous UCMS resulted in a BDNF increase and induction of TrkB^{Y706/707} and TrkB^{Y816}, in this way mimicking the pattern attributed for the most of the conventional antidepressants.

UDC: 615.03:616-053.2(479.25)

OFF-LABEL USE OF MEDICINES IN CHILDREN IN ARMENIA

Vardanyan L.N., Kazaryan I.A., Sevikyan A.L., Amirkhanyan A.H.
Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia
Corresponding author e-mail: vlus69@mail.ru

Keywords: off-label, children, medicines prescribing.

The lack of suitable medicine formulations for children is a global challenge that leads to the situation that medicines are often prescribed to them off-label.

The purpose of this work was to evaluate a practice of off-label prescribing to children in outpatient care in Armenia.

Data on medicines prescribing were collected from 293 pediatricians and family physicians in Primary Health Care settings from all regions of Armenia. Medicines prescribed for 879 children aged 0-17 years were studied. Off-label medicine use was identified by comparing actual prescribing and information from the Summary of Product Characteristics.

114 (6.3%) out of 1817 totally prescribed medicines were prescribed off-label. 32.5% of all off-label prescriptions were off-label contraindications, 19.3% - off-label age, 17.5% - off-label method of administration, 8.8% - off-label dosing, 7.9% -

off-label indications, 7.0% - off-label pharmaceutical form, 7.0% - absence of pediatric information. Medicines most commonly prescribed off-label were Vitamin C (ascorbic acid) in solid pharmaceutical form (21.9%), Linkus syrup (17.5%) and Salbutamol, tablets (13.2%). Solid pharmaceutical forms of Vitamin C and Salbutamol were off-label prescribed to some patients despite other pharmaceutical forms of these medicines, which are authorised for use in children, are available in the pharmaceutical market of Armenia.

Off-label prescribing to children in Primary Health Care settings is observed in Armenia. In some cases off-label use could be avoided and more appropriate pharmaceutical forms could be prescribed. It seems that education of physicians in the area of medicines information would be beneficial for improving situation with safety of medicines use.

UDC: 616.473-006.488

THE TREATMENT OF PARAGANGLIOMA-PHEOCHROMOCYTOMA OF THE ORGAN OF ZUCKERKANDL CASE REPORTVarzhapetyan A.¹, Chitchyan A.^{2*}¹"Astghik" Medical Center, Department of endocrine surgery, Yerevan, Armenia²Yerevan State Medical University after M. Heratsii, Department of pharmacology, Yerevan ArmeniaCorresponding author e-mail: alisaruda@mail.ru**Keywords:** organ of Zuckerkandl, paraganglioma, pheochromocytoma, neuroendocrine tumors.

Pheochromocytoma (PCC) and paraganglioma (PGL) of the organ of Zuckerkandl (OZ) are rare neuroendocrine tumors with the classic symptomatic triad of tachycardia, headache, and profuse sweating. To confirm the diagnosis of PCC and PGL, increased plasma and urine concentrations of metanephrines are determined. A computed tomography is the most reliable diagnostic test method, and magnetic resonance imaging may be done. The main treatment of PCC and PGL is divided into medicinal, surgical, and auxiliary tumor treatments.

The patient was admitted to the surgical department with complications of abdominal and lumbar pain, general weakness. He has suffered from an aggressive form of arterial hypertension. There has been an increase in blood glucose levels be-

tween 17 and 22 mmol/L, which is difficult to control with insulin injections only.

The tumor was removed through the median laparotomy access. The course of postoperative period was uneventful. Starting from the second day after the surgery and in the following months, blood pressure did not rise, and blood glucose levels returned to normal.

To avoid postoperative complications, 1-14 days prior to surgery, patients should be given appropriate α - and β -blockers, calcium channel blockers; which ensure increased circulating blood volume achieved by saline infusion; after 6 months, 1 year, annual tumor imaging is also required. Postoperative treatment of PCC and PGL of the OZ is the main most effective treatment, it is necessary to identify and take measures to combat metastases in time.

UDC: 615.1:614.27

GXP COMPLIANCE SYSTEMS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRYZhamharyan L.G.¹¹National Institute of Health named after academician S. Avdalbekyan, Yerevan, ArmeniaCorresponding author e-mail: zhamharyan@mail.ru**Keywords:** GxP system, risk assessment, validation.

GxP is a set of regulations and quality standards intended to ensure the quality & integrity of the data used to make product-related safety decisions along with different stages lifecycle of product development, production, testing, etc., with a wide range of compliance-related activities like Good Manufacturing Practices (GMP), Good Laboratory Practices (GLP), Good Clinical Practices (GCP), and others, with product specific requirements. GxP systems compliance based on risk management principles of ICH Q9 as presented by the following: Initial Assessment, Identification of functions with Impact on Patient Safety, Product Quality, and Data integrity; Perform Functional Risk Assessments and Identify Controls; Implement and verify appropriate testing and controls; and Review risks and monitor controls. GxP software validation is an essential requirement for compliance with the FDA, EMA, MHRA and ISO 13485. All

computerized systems used within a clinical trial should be subject to processes that confirm that the specified requirements of a computerized system are consistently fulfilled and that the system is fit for purpose. Validation should ensure accuracy, reliability and consistent intended performance, from design until decommissioning of the system. Validation activities (test cases as per traceability matrix) shall be preplanned and documented (IQ/OQ/PQ). The data integrity maintenance and protection of the rights of trial participants, computerized systems, used in clinical trials, the security requirements are applied to prevent unauthorized access and accidental or deliberate data changes and maintain blinding of the treatment allocation, data entry. Validation of a system maintained throughout the full life cycle. Periodic system reviews shall be conducted to assess and document whether the system can still be considered to be in a validated state, required for revalidation.

Հեղինակ	Էջ
Աբրահամյան Ս.Յ.	42
Աղասարյան Ն.Ս.	13
Ավագյան Տ.Գ.	51
Գալստյան Ս.Գ.	51
Կամբուլյան Լ.Վ.	7
Հակոբյան Է.Կ.	37
Հովակիմյան Ա. Վ.	7
Ղարոյան Գ.Կ.	42
Մկրտչյան Ա.Մ.	47
Նանյան Վ.Ա.	51
Քոթանյան Ա.Հ.	47
Քոթանյան Մ.Հ.	47
Օրդույան Ս.Լ.	37
Աვაգյան Մ.Ի	18
Ավետիսյան Դ.Ա.	24
Բայրամյան Դ.Լ.	24

Հեղինակ	Էջ
Վարդանյան Դ.Դ.	24
Դանոյան Դ.Դ.	24
Եգանյան Դ.Ա.	18
Մելիկ-Անդրեասյան Դ.Դ.	24
Սարգսյան Կ.Ա.	24
Սանգյան Ա.Ա.	24
Խուզադյան Ա.Ա.	24
Արակելյան Ա.Մ.	3
Բաղդասարյան Մ.Գ.	3
Բոյաճյան Լ.Ք.	3
Նակոբյան Ա.Ա.	3
Մելիկսեդյան Վ.Տ.	3
Միրզոյան Ն.Ր.	3
Մխիթարյան Մ.	29
Տարգսյան Տ.Ա.	3

