



ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ

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

ISSN 1829-1775



Թ. 36 ՆՈՅԵՄԲԵՐ 2023



ԹՈՔԱՅԻՆ ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ՀԻՊԵՐՏԵՆԶԻԱ ԷԶ 16



ՄԻԶԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԻՆԿՐՈՒՄՏԱՑԻԱՆԵՐԸ COVID-19-ՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ (ՏԵՍՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ) ԷԶ 68



«KAHOOT» ԱՌՑԱՆՑ ՀԱՐԹԱԿԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ՈՐՊԵՍ ՁԵՎԱՎՈՐՈՂ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ԳՈՐԾԻՔ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԴԱՍԱՎԱՆԴՄԱՆ ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ ԷԶ 86



ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ԶԵՐԱՑՈՒ 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**

ՆՈՅԵՄԲԵՐ - թ. 36
NOVEMBER - No. 36

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) Շաքարյան Ա.Ա. (Հայաստան)
Ավագյան Տ.Գ. (Հայաստան) Շուքուրով Ֆ.Ա. (Տաջիկստան)
Բաբլոյան Ա.Ս. (Հայաստան) Պետրոսյան Ե. (Կանադա)
Ենկոյան Կ.Բ. (Հայաստան) Սահակյան Լ.Ա. (Հայաստան)
Էսկանդարյան Հ.Ա. (Շվեյցարիա) Սիսակյան Հ.Ս. (Հայաստան)
Հակոբյան Վ.Պ. (Հայաստան) Ստեփանյան Ս.Ա. (Հայաստան)
Միրզոյան Ռ.Ս. (Ռուսաստան) Սուքիասյան Հ.Վ. (Հայաստան)
Մկրտչյան Լ.Ս. (Հայաստան) Տատինյան Վ.Գ. (Հայաստան)
Սկրտչյան Ս.Լ. (Շվեդիա) Տուրլեյսկի Կ. (Լեհաստան)
Նավասարդյան Գ.Ա. (Հայաստան)

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) Shakaryan A.A. (Armenia)
Avagyan T.G. (Armenia) Shukurov F.A. (Tajikistan)
Babloyan A.S. (Armenia) Petrosyan Y. (Canada)
Yenkoyan K.B. (Armenia) Sahakyan L.A. (Armenia)
Eskandaryan H.A. (Switzerland) Sisakyan H.S. (Armenia)
Hakopyan V. P. (Armenia) Stepanyan S.A. (Armenia)
Mirzoyan R.S. (Russia) Sukiasyan H.V. (Armenia)
Mkrtchyan L.N. (Armenia) Tatintsyun V.G. (Armenia)
Mkrtchian S.L. (Sweden) Turlejski K. (Poland)
Navasardyan G.A. (Armenia)

Technical Editors: Harutyunyan A.S. (Armenia)
Mardiyani M.A. (Armenia)

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

Լրատվական գործունեություն իրականացնող՝
«Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան»
հիմնադրամ
Հասցե՝ Երևան, Կոթողի 2, 0025
Հեռախոս՝ (+374 10) 58 25 32
Էլ. փոստ՝ msej@ysmu.am
Գրանցման համար՝ 222.160.840254
Պետոճեզիստի վկայականի համար՝ 03Ա990254,
տրված՝ 23.12.2014թ.
Տպաքանակ՝ 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	
БОТУЛОТОКСИН. МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ. ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РАЗНЫХ СЕРОТИПОВ БОТУЛОТОКСИНА. ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ	3
Ի ՏԻՊԻ ՇԱԶԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ ՄԻԿՐՈԿՈՐԻՉԱՅԻՆ ԹԵՍՏԻ ՄԻՋՈՑՈՎ	11
ԹՈՔԱՅԻՆ ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ՀԻՊԵՐՏԵՆԶԻԱ	16
COEXISTENCE OF POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE AND AL-AMYLOIDOSIS IN A PATIENT WITH NEPHROTIC SYNDROME	23
DOUBLE KISSING CRUSH TECHNIQUE FOR TREATMENT OF CORONARY ARTERY DISEASE: CASE REPORT	26
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА И ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ДО И ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ	31
АНАЛИЗ РЕОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ МОЗГОВОГО КРОВотоКА У ЗДОРОВЫХ И УМСТВЕННО ОТСТАЛЫХ ДЕТЕЙ 8-11 ЛЕТ	39
ՊԱՐԿԻՆՍՈՆԻ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԲՈՒԺԱՌՈՒՆԵՐԻ ՇԱՐԺՈՂԱԿԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄԵՐԻ ԽՈՐԱՑՈՒՄԸ՝ ՊԱՅՄԱՆԱԿՈՐԿԱԾ ԽԿՈՏԻՆԻ (ՇԽԱԽՈՏԻ) ԸՆԴՈՒՄԱՆ ԴԱՂԱԲԵՏՄԱՍԸ	45
ԿՈՎԻԴ-19 ԱՍՈՑԻԱՑԿԱԾ ԿՈՐՈՆԱՅԻՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄԵՐԻ ԳՐԱԿԱՆ ԱՎԵՐՈՐԴ	53
ԿՈՄՊԼԵՍՏԵՆՑ ԶԱՄԱԿԱՐԳԻ ԴԵՐԸ ԱՎԵՐՈՐԴ ՊԱՌՈՒՆԵՐԻ ԵԹԻՈՂԱԹՈՐԳԵԼԵԶՈՒՄ (ՏԵՍՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ)	62
ՄԻԶԱՅԻՆ ԶԱՄԱԿԱՐԳԻ ԻՆԿՐՈՒՄՍԱՑԻԱՆԵՐԸ COVID-19-ՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ (ՏԵՍՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ)	68
ԿԵՆՍԱԿՑԻՎ ՀԱՎԵԼՈՒՄԵՐՈՎ ԻՆԶԻԱՐԻԺՄԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀՀ-ՈՒՄ	73
ГРАДОЭКОЛОГИЧЕСКИЙ КАРКАС КАК РАЦИОНАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЛАНДШАФТА СОВРЕМЕННЫХ ГОРОДОВ	79
ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ	
«КАНОСТ» ԱՌՑԱՆՑ ԶԱՐԹԱԿԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ՈՐՊԵՍ ԶԵՎԱԿՈՐՈՂ ԳՆԱԶՏՄԱՆ ԳՈՐԾԻՔ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԴԱՍԱՎԱՆԴՄԱՆ ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ	86

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.36-3>

УДК: 616-099:579

БОТУЛОТОКСИН. МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ. ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РАЗНЫХ СЕРОТИПОВ БОТУЛОТОКСИНА. ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Маргарян К.С.¹, Саргсян Т.С.², Асланян А.С.³

¹ ЕГМУ, кафедра фармации

² ЕГМУ, кафедра ортопедической стоматологии

³ ЕГМУ, курс истории медицины

Получена: 15.09.2023, рецензирована: 13.10.2023, принята: 23.10.2023

Ключевые слова: ботулотоксин А, дисульфидный мостик, нейромедиатор, ацетилхолин, синаптобrevин, экзоцитоз, нейротоксин, белковый комплекс, мембранные белки.

Цель обзора - представление данных современной мировой литературы о механизмах действия ботулиновых токсинов природного происхождения и наряду с этим, иллюстрация эффектов при применении их в качестве лекарственных препаратов.

Ботулотоксин – органический токсин белкового происхождения, вырабатываемый микроорганизмами *Clostridium botulinum*. Эти микробы развиваются в белковых средах в анаэробных условиях и становятся причиной массовых пищевых отравлений. Термин “ботулизм” происходит от лат. «Botulus» – колбаса. Ботулизм является очень редким, но опасным для жизни заболеванием, которое поражает нервную систему и вызывает вялый паралич (атонический и атрофический). Ботулотоксин попадает в организм через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) при потреблении термически неправильно обработанных консервированных продуктов (мясо, мясопродукты, рыба, консервированные овощи), а также через раны, загрязненные почвой, что наблюдается реже.

Токсин, вырабатываемый бактериями, относительно термостабильный белок, однако разрушается при кипячении в течение 30 минут при температуре >85°C и в течение 10 минут при температуре 100°C. Смертельная доза токсина составляет 5 нг/кг.

Бактерии *Clostridium botulinum* продуцируют ток-

сины семи разных серотипов: А, В, С (C₁ и C₂), D, E, F и G, имитирующие друг друга по строению и токсикологической активности. Наиболее часто причиной заболевания у человека становятся возбудители типов А, В и Е (пожалуй, наиболее опасен тип А) [1]. Ботулотоксин типа Е ассоциируется с отравлением рыбой или другими морепродуктами.

Выделяют следующие варианты ботулизма:

1. Пищевой ботулизм: наблюдается при употреблении продуктов, зараженных нейротоксином. Начальные симптомы пищевого ботулизма появляются в течение первых 6 часов, но могут возникать на протяжении 8 суток. Наиболее часто наблюдается желудочно-кишечная симптоматика, а иногда отмечаются неврологические расстройства, обусловленные блокадой холинергической проводимости. Токсическое действие постепенно нарастает и в более поздние сроки может наступить смерть от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии. При пищевом ботулизме после очищения ЖКТ назначают антитоксин [5]. Препарат способен предотвратить развитие паралича, но не устраняет уже имеющийся паралич, поскольку данное лечебное средство связывается только со свободным токсином. Важно оценить риск от применения антитоксина, а также опасность сывороточных реакций и возникновения анафилаксии.
2. Младенческий ботулизм: считается наиболее распространенным вариантом, возникающим при употреблении пищи, зараженной спорами *Clostridium Botulinum*. Болезнь развивается в результате попадания в организм вместе с пищей спор возбудителя, а не токсина, далее вегетативные формы, прорастающие из спор, продуцируют токсин [5, 16]. Системное всасывание токсина вызывает развитие заболевания. Защитная микрофлора,

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

К.С. Маргарян

ЕГМУ, кафедра фармации

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2

Эл. почта: artsar@mail.ru;

Тел.: (+374) 91 92 49 98

имеющаяся в ЖКТ взрослых, отсутствует у детей младшего возраста, кроме того, у них нет желчных кислот, которые подавляют рост *Clostridium Botulinum*. Заболевание возникает у детей младше 1 года (обычно в возрасте 1-3 месяцев), имеющих нормальную историю рождения и развития. Как и у взрослых, первые симптомы ботулизма начинаются с нисходящего паралича, но ранние проявления отличаются от классической картины ботулизма. Не следует давать маленькому ребенку натуральный мед. Детям не рекомендуется вводить би- или трехвалентный антитоксин, получаемый из лошадиной сыворотки, поскольку он не действует на токсинпродуцирующие микроорганизмы, находящиеся в ЖКТ, и не прекращает развития заболевания. Однако, существуют обнадеживающие результаты при применении ботулинического иммуноглобулина [5], который получают методами генной инженерии с использованием человеческих клеток-продуцентов.

3. Раневой ботулизм: редко встречающийся вид, возникает при попадании спор возбудителя в рану, далее споры прорастают в вегетативную форму, которые и продуцируют токсин [5, 15]. Всасывание токсина вызывает развитие заболевания. Данная патология описана при открытых переломах костей, одонтогенных абсцессах, рваных ранах, особенно часто встречается у наркоманов при парентеральном введении наркотиков, например героина, загрязненного бактериями. У наркоманов заболевание возникает после внутримышечных или подкожных инъекций и крайне редко – при интраназальном введении наркотика [15]. Пациентам с раневым ботулизмом необходимо провести санацию раневой полости и вводить парентерально антибиотики, такие как пенициллин или метронидазол.
4. Колонизация кишечника у взрослых: данная форма трудно идентифицируется, считается однако, что она имеет место в тех случаях, когда не удается у пациента обнаружить путей попадания возбудителя в организм – ни пищевого, ни раневого. Восстановление двигательной активности пострадавшего возможно при применении 4-аминопиридина [1], хотя он токсичен и имеет кратковременный эффект.

Способ лечения больных зависит от типа ботулизма, но обычно направлен на:

- ◆ нейтрализацию токсинов с помощью инъекции специальных антитоксинов (антител);
- ◆ поддержание функции организма (к примеру – дыхания). Лечение не снизит проявлений поражения нервной системы, обусловленных токсином, но остановит его прогрессирование [5].

Механизм действия ботулотоксина.

Исследования показали, что ботулинический токсин *in vitro* ингибирует как спонтанное, так и опосредованное высвобождение нейротрансмиттера ацетилхолина (АХ) в нервно-мышечных синапсах, хотя чувствительность постсинаптических рецепторов к АХ не изменяется [13, 19, 20].

В норме, в физиологических условиях высвобождение медиатора зависит от внеклеточного Са, процесс экзоцитоза АХ происходит когда потенциал действия достигает нервного окончания и вызывает достаточный приток ионов кальция. Ион кальция взаимодействует с VAMP-везикуло-ассоциированным мембранным протеином, а VAMP, в свою очередь, взаимодействует со SNAP-25-синаптосом-ассоциированным белком-25, в результате чего происходит связывание везикул с терминальной мембраной, приводящее к процессу экзоцитоза. Экзоцитоз АХ является активным многоступенчатым процессом, в реализации которого участвуют специальные транспортные протеины под общим названием SNARE- Soluble NFS attachment protein receptor. В состав SNARE входят три транспортных белка (рис. 1):

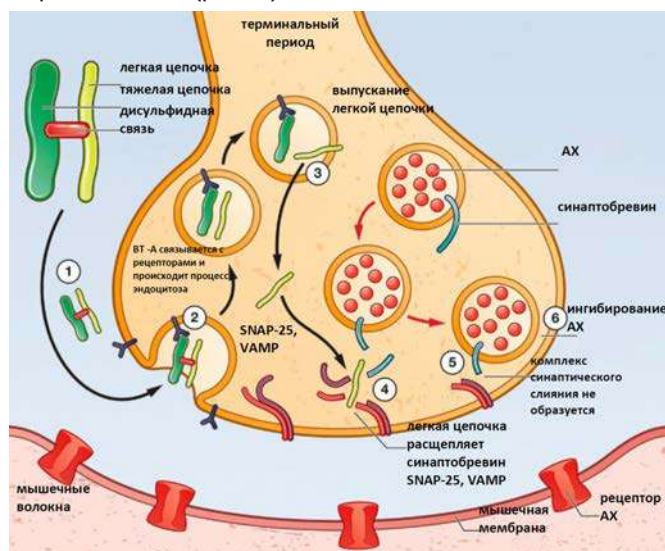


Рис. 1 Механизм действия ботулинического токсина
* везикуло-ассоциированный мембранный протеин (VAMP),

* синаптосомально-ассоциированный протеин (SNAP-

25) с молекулярным весом 25 кДа. VAMP (также известный как синаптобревин II) и SNAP называются гибридными белками.

* синтаксин (трансмембранный белок, обеспечивающий слияние синаптической везикулы с пресинаптической мембраной и высвобождающий нейромедиаторы в синаптическую щель).

Итак, первым этапом выделения АХ из терминали аксона является формирование транспортного комплекса в виде синаптического пузырька и присоединившегося к нему транспортного белка-синаптобревина. Образовавшийся комплекс транспортируется к пресинаптической мембране, на которой расположены SNAP-25 и синтаксин. Взаимодействуя друг с другом, все три транспортных белка образуют общий сливной транспортный комплекс. При этом синаптический пузырек соединяется с мембраной и происходит высвобождение АХ в синаптическую щель [20].

Синтез ботулинического токсина типа А (БТА). Принцип действия лекарственных препаратов на основе БТА

Установлено, что природный БТА представляет собой комплекс, состоящий из молекулы нейротоксина и нескольких нейтральных протеинов (рис. 2).

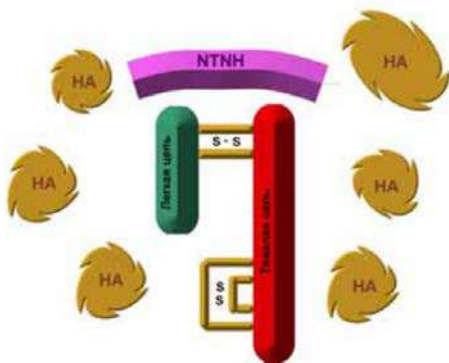


Рис. 2 Структура природного БТА-комплекса. Нейротоксин, состоящий из двух субъединиц, соединенных дисульфидным (-S-S-) мостиком, удерживает около себя ряд нетоксичных протеинов: несколько гемагглютининов (HA) и негеммагглютинин (NTNH)

Лекарственное средство на основе клостридиального нейротоксина было получено в виде одиночной неактивной полипептидной цепочки с молекулярным весом 150 кДа, выделенной при бактериальном лизисе. Под действием бактериальных и тканевых протеаз этот неактивный полипептид распадается на две активные нейротоксические составляющие – тяжелую (100

кДа) и легкую (50 кДа) цепи, связанные между собой дисульфидным мостиком (рис. 3). В процессе производства препарата из него удаляются все патогенные структуры, вредящие организму человека. В результате остается только белковая часть, которая отвечает за мышечное расслабление.

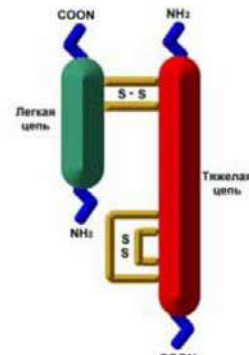


Рис. 3 Схема строения ботулинического нейротоксина. Тяжелая (100 kDa) и легкая (50 kDa) цепи связаны между собой дисульфидным мостиком (по Артеменко А.Р. Журн. Пластическая хирургия и косметология, 2010 (1))

В физиологических условиях (рН=7,0-7,3) комплекс БТА распадается и высвобождается чистый нейротоксин.

Ботулотоксин имеет высокую тропность к нервно-мышечной передаче, вызывая нарушение транспорта синаптического пузырька с АХ и высвобождения его в синаптическую щель, что, в свою очередь, приводит к локальному временному мышечному расслаблению [7]. Блокада передачи сигнала не сопровождается участием яда в процессах синтеза и хранения АХ.

Все подтипы БТ типа-А имеют сходное сродство к связыванию с SNAP-25. Карбоксильный (COOH) конец тяжелой цепи отвечает за связывание токсина со специфическими БТА-рецепторами на терминальных ветвлениях. Аминовый (NH₂) конец тяжелой цепи задействован в мембранной транслокации и предназначен для переноса легкой цепи токсина через эндосомальную мембрану в цитозоль клетки. Внутри цитоплазмы расщепляется дисульфидный мостик. Это позволяет легкой цепи цинк-зависимой эндопептидазе воздействовать на уровень SNAP-25 (последний представляет собой один из белковых компонентов, содержащих сайт выхода на внутренней поверхности оболочки нервных окончаний) и расщеплять ее, предотвращая образование сливного транспортного комплекса, и тем самым, блокирует высвобождение АХ из синаптического пузырька в синаптическую щель, что

приводит к расслаблению мышцы [20].

Ботулинические токсины разных серотипов нарушают действие разных протеиновых компонентов, обеспечивающих экзоцитоз АХ.

Интересно, что в процессе патогенеза БТ-А расщепляет ассоциированные с синапсом белки (SNAP-25), а БТ-В расщепляет мембранный белок, ассоциированный с везикулами (VAMP), ингибируя слияние везикул, в результате чего везикулярное высвобождение АХ из нервных окончаний нарушается. Восстановление передачи нервного импульса происходит довольно медленно, по мере образования новых нервных окончаний и восстановления контактов с пресинаптической мембраной.

Применение в медицине

Лекарственные препараты как высокоочищенные ботулотоксины серотипов А и В (из которых БТ-А самый изученный) широко применяются в клинической медицине в последние два десятилетия. Это свойство БТ-А и БТ-В вызывать паралич используется в медицине с целью лечения различных заболеваний, сопровождающихся повышенным мышечным тонусом. Существуют A_1 и A_2 токсины, которые отличаются примерно на 10% своими аминокислотными последовательностями. Изменение аминокислотных последовательностей в ботулотоксине может определять различия в его иммунологических и биологических свойствах [4].

Сегодня известно более 100 потенциальных показаний для терапевтического применения БТ-А, являющегося одним из самых удивительных ядов и одним из самых удивительных лекарственных средств. А ботулинотерапия – это тот случай, когда силы природы приходят на помощь человеку, и когда опасное вещество становится уникальным средством избавления от проблем, ранее не поддававшихся лечению.

В терапевтических дозах он не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает системных эффектов и быстро метаболизируется с образованием более простых молекулярных структур.

Механизм действия основан на торможении передачи импульса от нервов к мышцам. Хотя основной мишенью ботулинического токсина являются периферические нервные клетки (когда он ингибирует высвобождение АХ), дальнейшие исследования уникальных механизмов действия токсина показали, что он предотвращает также высвобождение других нейротрансмиттеров, если они накапливаются и хранятся в везикулах [13]. К ним относятся адреналин, норадреналин,

дофамин, глутамат, ГАМК, глицин, серотонин и др. На основании изложенного можно предположить, что БТ является не только специфическим ингибитором элиминации АХ, но и ингибитором экзоцитоза многих нейромедиаторов, что делает перспективным его использование для лечения и профилактики некоторых заболеваний [19].

Механизм действия БТ-А связан не только с блокированием передачи сигнала с нерва на экзокринную железу с последующим уменьшением продукции секрета (пота, слюны, слезы), но и с воздействием на процессы воспаления, прямым антиноцицептивным действием, непрямым действием на центральную нервную систему [13, 22]. Например, эффект БТ-А при лечении цервикальной дистонии (при спастической кривошее, когда происходит произвольное сокращение мышц шеи) трудно объяснить только его действием на пресинаптические двигательные терминалы. После инъекции БТ-А дистонические спазмы у пациентов уменьшаются и по частоте, и по силе. При этом развивающаяся слабость мышц не является основной причиной дистонической активности, поскольку клинический эффект сохраняется до нескольких недель и даже месяцев после восстановления силы инъекцированных мышц. Из этих наблюдений можно сделать вывод, что нарушения в афферентном входе, опосредованные периферическим введением БТ-А, приводят к вторичной центральной реорганизации двигательной системы [13, 21]. Применяемая терапия надолго устраняет мучительные симптомы болезни и в случае регулярных процедур может привести к полной ремиссии.

Еще было проведено исследование влияния препарата БТ-А у пациентов с разными формами дистонии мышц верхних конечностей. У всех пациентов введение привело к уменьшению дистонии рук. Это говорит о том, что применение препаратов БТ-А приводит не только к перестройке периферического двигательного аппарата, но и к транзиторным пластическим изменениям в ЦНС [13].

В настоящее время ботулинотерапия востребована в различных областях клинической медицины.

- ◆ В хирургии к ботулинотерапии прибегают при лечении ахалазии кардии и других сфинктерных расстройств.
- ◆ В травматологии и ортопедии ботулинотерапия применяется при лечении скелетно-мышечных синдромов.
- ◆ В урологической практике ботулинотерапия

оправдана при нейрогенных расстройствах мочеиспускания, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также при нарушении мочевых путей, связанных с повышением тонуса или спазмами мышечных структур [3], что может быть скорректировано прецизионным введением БТ в заинтересованные зоны.

- ◆ В стоматологии [2, 6, 8, 17] ботулинотерапия применяется при реабилитации нарушений прикуса и окклюзии, для лечения всех форм первичного и вторичного гипертонуса жевательных мышц. При введении БТ понижается гиперактивность жевательной мускулатуры, тем самым устраняются симптомы, характерные для бруксизма [6], при котором наблюдаются стереотипные движения нижней челюсти, сопровождающиеся трением или сжатием зубов и проявляющиеся двумя циркадными циклами: во время сна (ночной бруксизм) и во время бодрствования (дневной бруксизм). Ботулинотерапия эффективна и при лечении осложнений, к которым может привести бруксизм: основной целью при лечении гипертонуса жевательных мышц является их релаксация и устранение мышечной боли.
- ◆ В психиатрии ботулинотерапия назначается при комплексном лечении депрессии и дискинезии, когда на фоне многолетнего лечения нейролептиками формируются симптомы поздней дискинезии, сохраняющейся даже при применении клозапина и других атипичных нейролептиков [5, 7, 10].
- ◆ В офтальмологии ботулинотерапия имеет место при лечении косоглазия: суть в том, что БТ временно блокирует здоровую мышцу глаза, из-за которой глаз отклонен от своей привычной оси, далее постепенно происходит бинокулярное выравнивание зрительных осей. Метод наиболее успешен в случае раннего начала лечения косоглазия [14].
- ◆ БТ проявляет определенное влияние на функциональную активность ноцицептивной системы организма. Так, снижает проявление болевого синдрома и позволяет значительно сократить или полностью отказаться от применения анальгетиков. БТА используется при хронической мигрени для снятия спазмов, вызывающих головную боль; при хронических болях в суставах, при остеоартрозе [12, 21] позвоночника, так как ботулинический токсин блокирует выработку медиаторов боли и веществ, ответственных за ее восприятие. Было показано, что БТА может вызвать прямой аналь-

гетический эффект при хронической нейропатической боли, ассоциированной с аллодинией [18].

- ◆ В эстетической медицине БТ применяют с 1994 года [2, 8]. Известно, что ботулинический токсин по химической структуре представляет собой белок, участвующий в нарушении высвобождения АХ из нервных окончаний, тем самым блокирующий передачу импульсов от нервного окончания к мышцам, в результате чего мышцы расслабляются. Развивается миорелаксирующее действие, что в косметологической практике внешне проявляется в виде сглаживания морщин. Суть эстетической косметологической процедуры сводится к введению в пораженную мышцу лекарственного препарата, созданного на основе ботулотоксина, – «Ботокса» [8].

Однако косметологи часто наблюдают понижение эффективности препарата и интересуются причинами развития так называемой иммунорезистентности [4]. К факторам, способствующим формированию нейтрализующих антител (НА), относят индивидуальные особенности пациента, в том числе генетические, длительность ботулинотерапии, высокие разовые и кумулятивные дозы, проведение частых курсов и бустерных инъекций с интервалом около 2 недель для поддержания должного эстетического эффекта. Что касается самого препарата, то однозначно негативную роль играет присутствие в нем в качестве примесей инактивированного токсина (токсоид), что способствует возрастанию белковой нагрузки без повышения эффективности. Важным моментом считается и наличие комплексообразующих белков. Предполагается, что они обладают адъювантным действием, способствуя выработке НА [4]. С этой точки зрения, одной из возможностей профилактики развития иммунорезистентности было бы создание препарата на основе токсина, свободного от комплексообразующих белков. Именно таким препаратом стал «Инкоботулотоксин-А» («Ксео-мин») [9], в состав которого входит БТА с молекулярной массой 150 кДа. Ботулотоксин, входящий в состав препарата, повреждает белок SNAP, который в свою очередь, не может эффективно воздействовать на АХ. В итоге, нервные импульсы не доходят до мышц, оставаясь в нейронах. Мышцы перестают сокращаться, что исключает подвижность кожи, она остается в покое, расслабляясь и расправляясь. По своей эффективности и безопасности препарат аналогичен препаратам ботулотоксина первого поколения, а по целому ряду свойств имеет ряд таких преимуществ, как: биологи-

ческая чистота, низкая иммуногенность, стабильность при хранении, что дают возможность к применению ксеомина в эстетической медицине [9]. Риск формирования НА при длительном использовании ксеомина в достаточно высоких дозах ниже, чем у других препаратов. Еще один момент: НА относятся к иммуноглобулинам G и циркулируют в крови достаточно долго. Лишь через несколько лет их титр снижается до уровня, позволяющего вернуться к ботулинотерапии, которая вновь становится эффективной.

Использование Инкоботулотоксина-А

Расширение возможностей ботулинотерапии при использовании препарата БТА, свободного от комплексообразующих белков, сделало практически неизбежным создание аналогичных препаратов. Корейская компания “Medutox” разработала препарат “Coretox”, в состав которого также входит токсин без комплексообразующих белков. Для стабилизации токсина используется натрия хлорид и поверхностно-активные вещества. Дальнейшее совершенствование препаратов БТА без комплексообразующих белков, теоретически может пойти по пути введения в состав большого количества стабилизатора-сывороточного альбумина, что позволит снизить эффективную дозу и дополнительно повысить ее безопасность за счет снижения риска развития иммунорезистентности [2]. Разработка фармакопрепаратов на основе ботулотоксина серотипа А подтипа 2 доказала тот факт, что препарат на основе БТА₂ может быть активен в случаях развития иммунорезистентности к традиционным препаратами на основе БТА₁ [4].

Параллельно с совершенствованием состава лекарственных препаратов на основе БТА изучались возможности по созданию препаратов на основе других серотипов токсина с целью возможного повышения эффективности ботулинотерапии и преодоления иммунорезистентности. В США зарегистрирован препарат “Римаботулотоксин В” (“Myoblock”) на основе ботулотоксина серотипа В (БТВ). Единственное официальное показание для применения этого препара-

та-цервикальная дистония (кривошея) [10, 22]. Попытки использования БТВ в косметологии позволили выявить эффект большей диффузии нейротоксина по сравнению с БТА и сравнительно быстрого наступления эффекта, но риск формирования НА составляет 18-40%. По целому комплексу факторов БТВ широкого распространения в ботулинотерапии не получил. Еще одной альтернативой БТА может стать токсин серотипа С (БТС), вызывающий ботулизм у животных, но не у человека. Его внутриклеточной мишенью становятся сразу два белка транспортного комплекса SNARE-SNAP-25, а также синтаксин. Первые экспериментальные исследования и опыт единичных клинических наблюдений продемонстрировали миорелаксирующий эффект, аналогичный действию БТА. При этом имеются и очевидные преимущества: меньшая способность к диффузии из места инъекции, что очень важно в плане безопасности, а также возможность проводить лечение пациентов с кривошеей и развившейся иммунорезистентностью к БТА.

Актуальным направлением научных исследований является создание мутантной формы БТС со сниженной токсичностью и длительным миорелаксирующим действием. С этой же целью на стадии изучения находится ботулинический токсин типа Д, однако, фармацевтических препаратов (БТС и БТД) на настоящий момент не существует.

Заключение

Обобщая работу, можно обосновать, что исследования последних лет не только разрушили стереотипы о высокой токсичности ядов природного происхождения, но и доказывают феномен ботулинотерапии, то есть применение ботулотоксинов А и В в роли лекарственных препаратов. В статье идет речь о раскрытии некоторых аспектов механизмов химического воздействия этих препаратов и об исследованиях, которые считаются актуальными направлениями для создания мутантных форм БТС и БТД со сниженной токсичностью и длительным миорелаксирующим действием.

ЛИТЕРАТУРА

- Մարգարյան Կ.Ս. Թունագիտություն: Դասագիրք բժշկական բուհերի ուսանողների համար, Երևանի Մ. Զեյնգու անվ. պետական բժշկական համալսարան, 2015 թ, 680 էջ, հղումը՝ 307 էջ:
- Артеменко А.Р. Новости ботулинотерапии. Применение препаратов ботулотоксина в стоматологии. Пластическая хирургия и косметология, т. 4, 2011, стр. 679-684
- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Сивков А.В., Ромих В.В., Ромих Ф.Д., Пантелеев В.В. и др. Ботулинотерапия в современной урологии. Медицинский совет (2016;10:130-139) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-130-139>
- Королькова Т.Н., Иванов А.М., Довбешко Т.Г. Роль антителогенеза в формировании резистентности к препарату ботулотоксина А. Российский журнал кожновенерических болезней, т. 4, 2013, с. 47-50
- Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология, ЛитРес, 2022, 760с. <https://www.mdpi.com/2072-6651/14/10/701/>
- Линг Луис Дж., Ричард Ф. Кларк, Тимоти Б. Эрикссон, Джон Х. Трестрейл III. Секреты токсикологии. Перевод с английского, М., СПб: "Издательство БИ-НОМ", Под редакцией Е.А.Лужникова. Санкт-Петербург, 2006, 376, 297 с.
- Орлова О.Р., Сойхер М.И., Сойхер М.Г. и другие. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Н.М.Сеченова. Бруксизм: Методика применения и результаты лечения ботулиническим нейротоксином (Релатокс). Нерво-мышечные болезни 2019;9(2):12-20 (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/222-8721-2019-9-2-12-20>
- Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хаткова С.Е., Костенко Е.В., Красавина Д.А., Захаров Д.В. Соотношение единиц действия различных препаратов ботулинического нейротоксина при использовании в неврологической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2017; 9:132-141
- Сорокина А.Е., Чайковская Е.А., Дмитриева Н.Б., Солодушкин С.И. Эффективность и безопасность использования препарата Ботокс для эстетической коррекции нижней трети лица: данные ретроспективного исследования. Пластическая хирургия и эстетическая медицина, 2021;(4):59-68. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202104159>
- Carey W. Incorrect reconstitution of incobotulinumtoxin A leads to loss to neurotoxin. 2014, 13(6), p. 735
- Chuang D.C. Commentary of "Botulinum toxin injection of both sides of the face to treat post-paralytic facial synkinesis". J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg., 2013; 66(8):1064-1065
- Frevvert J. Xeomin is free from complexing proteins. Toxicon, 2008; 51 (issue-11)
- Mahowald M.L., Krug H.E., Singh J.A., Dykstra D. Intra-articular Botulinum Toxin Type A: a new approach to treat arthritis joint pain. Toxicon, 2009;54(5):658-667
- Matak I., Riederer P., Lackovic Z Botulinum toxin's axonal transport from periphery to the spinal cord. Neurochem. Int., 2012, 61:236-239.[Pub Med] [Google Scholar], DOI: 10.1016, 2012.05.001
- MaNeer K.W., Tucker M.G., Spencer R.T. Botulinum toxin of essential infantile esotropia in children. Arch. Ophthalmol., 1998, 116:701-703.157
- Nikole Middaug, Leslig Edwards, Revin Chatham und D. Fermin Arguello. Wound Botulism Among Persons Who Inject Blach Tar Heroin in Neu Mexiko, 2016. Front public Health, 9:744179,2021
- Panditrao M.V., Dabritz H.A., Kazeroini N.N., Damus K.H., Meissinger J.K., Arnon S.S. Seven Year Case-Control Study in California of Risk Factors for Infant Botulism. J. Pediatr., 2020, V. 227, p. 258-267. E258[Google Scholar] [Grosse Reff]
- Petrikov S.S., Ramazanov G.R., Chekhonatskaya K.I. Botulinum Therapy in Facial Nerve Neuropathy. Russian neurological journal, 2020;25(1):23-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-1-23-28>
- Ranoux D., Artal N., Morain F., Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effect in chronic neuropathic pain. Ann. Neurol., 2008;64: 274-284
- Supriyo Choudhury, Mark R. Baker, Suparna Chatterjee and Hrishikesh Kumar. Botulinum Toxin; An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. Toxins 2021, 13(1), 58;<https://doi.org/10.3390/toxins13010058>
- Stefan Sikorra, Tina Henke, Thierry Galli, Tomas Binz. Enzyme Catalysis and Regulation Substrate Recognition Mechanism of VAMP/Synaptobrevin cleaving Clostridial Neurotoxins*. August 2008, Journal of Biological Chemistry, 283 283(30):21145-52.<https://doi.org/10.1074/jbc.M800610200>
- Stramkauskaite Almina, Ylaite Karile, Prasauskiene Audrone, Bakaniene Indre. Analgesic effect of botulinum toxin in children with cerebral palsy: A systematic review. Toxicon olum 199, August 2021, PP 60-67
- Thickbroom G.W., Byrnes M.L., Still R., Mastaglia F.L. Reversible reorganization of the motor cortical representation of the hand in cervical dystonia. MovDisord, 2003;18(4)395-402

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԲՈՏՈՒԼՈՏՈՔՍԻՆ: ԹՈՒՆԱԿՈՐ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄԸ: ԲՈՏՈՒԼՈՏՈՔՍԻՆԻ ՏԱՐԲԵՐ ՇՃԱՏԻԴԵՐԻ ԴԻՄԱՆ ԿՐԱ ՍՏԵՂԾՎԱԾ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՍԿԶԲՈՒՆԸ: ԿԻՐԱՌՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ

Մարգարյան Կ.Ս.¹, Մարգարյան Ս.Ս.², Ասլանյան Ա.Ս.³

¹ ԵՊԲԴ, ֆարմացիայի ամբիոն,

² ԵՊԲԴ, օրթոպեդիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն,

³ ԵՊԲԴ, բժշկության պատմության դասընթաց

Բանալի բառեր՝ բոտուլինային տոքսին, դիսուլֆիդային կամրջակ, նյարդամիջնորդակցություն, ացետիլխոլին, սինապտոսոմային սպիտակուց, էկզոցիտոզ, սպիտակուցային կոմպլեքս, թաղանթային սպիտակուց:

Աշխատանքում ներկայացված է բնական ծագմամբ բոտուլինային տոքսինների ազդեցության մեխանիզմներին վերաբերող ժամանակակից պատկերացումները՝ քիմիական վերլուծությամբ:

Ներկայացված են բոտուլինային տոքսինները, դրանց ծագման պայմանները, զարգացման պատճառները, ինչպես նաև ըստ ախտահարման տեսակի՝ տոքսինի գործընթացի կանխարգելման մեթոդները:

Ներկայացված է այդ տոքսինների (A, B, C (C1, C2) D, E, F, G) թե՛ կառուցվածքային, թե՛ ախտածին մեխանիզմների խիստ նմանությունը (պայմանավորված է նյարդամիջնորդակցության էկզոցիտոզը արգելակելու և մկանային կաթված առաջացնելու հատկությամբ): Այնուամենայնիվ, հիմնավորվում է այն փաստը, որ դրանք տարբերվում են SNAR-ի կազմում առկա երեք փոխադրիչ սպիտակուցների նկատմամբ (VAMP, SNAP, սինտակսինի) ցուցաբերած խնամակցությամբ, քանի որ տոքսինի յուրաքանչյուր տեսակ ունի իր սպեցիֆիկ ընկալիչը: Եթե ախտածնության գործընթացում BTA-ն ճեղքում է սինապտոսոմ սպիտակուցը, BTB-ն՝ սինապտոթրեկինը, ապա BTC-ի (որը դեռևս հետազոտական

փոխվում է) ներքցային թիրախը փոխադրիչ կոմպլեքսի երկու սպիտակուցն է (սինապտոթազմինը և սինտաքսինը) միաժամանակ, որն իր դրական ազդեցությունն է թողնում դեղաբանական որոշ հատկությունների վրա:

Ներկայացված է BTA-ի A1 և A2 ենթատեսակների գոյությունը և տրված է քիմիական հիմնավորում, որ ամինաթթվային հաջորդականության փոփոխության աննշան չափն անգամ հանգեցնում է դրանց իմունաբանական և կենսաբանական հատկությունների տարբերությանը: Ավելին՝ հիմնավորվում է այն ենթադրությունը, որ թունայնության կրճատման, իմունակայունության թուլացման և միոռեգենաստ ազդեցության երկարատևությունը ապահովելու և դրանով իսկ բոտուլինոթերապիայի հնարավորություններն ընդլայնելու ուղղություններից մեկը կոմպլեքսագոյացող սպիտակուցների քանակի կրճատումն է: Վերջինիս կարելի է հասնել խառնուրդում եղած ինակտիվ տոքսինների կրճատմամբ, որի իրականացման ուղիները ներկայացված են:

Մինչդեռ այդ նույն մեխանիզմի հիման վրա է բացատրվում

A և B բոտուլոտոքսինների ակտիվ դեղամիջոցների դերում հանդես գալու յուրատեսակ դրսևորումներից մեկը՝ բոտուլինոթերապիայի ֆենոմենը, եթե, իհարկե դրանք լիարժեք ձերբազատված են տոքսիկ նյութերից և գործում են նվազագույն քանակներով: Սա այն դեպքն է, երբ դրանք թույնից փոխարկվում են դեղի՝ որպես «բնության զարմանահրաշ ուժերի, որոնք կոչված են օգնելու մարդկանց մինչ այդ անբուժելի համարվող հիվանդությունների դեպքում»: Դրանց ազդեցության մեխանիզմի յուրատեսակությունը, դեղի հասանելիությունը ներարկման ցանկացած տեղում, դեղաբանական ազդեցության երկարատևությունը և, ամենակարևորը, համակարգային և կողմնակի ազդեցություններ չունենալն արդեն իսկ հիմնավորում են բոտուլոտոքսինների հիման վրա ստեղծված դեղամիջոցների պահանջարկը նյարդաբուժության, վիրաբուժության, վնասվածքաբանության, երկամաբուժության, ստոմատոլոգիայի, ակնաբուժության, էսթետիկ բժշկության, իսկ հետագայում նաև դրանց հեռանկարային կիրառության հնարավորությունները կլինիկական այլ բնագավառներում:

SUMMARY

BOTULOTOXIN. MECHANISM OF TOXIC EFFECT. THE PRINCIPLE OF ACTION OF MEDICAL PRODUCTS BASED ON DIFFERENT SEROTYPES OF BOTULOTOXIN. USAGE IN MEDICINE

Margaryan K.C.¹, Sargsyan T.S.², Aslanyan A.S.³

¹ YSMU, Department of Pharmacy

² YSMU, Department of Orthopedic Stomatology

³ YSMU, Course of History of Medicine

Keywords: *botulinum toxin, disulfide bonds, neurotransmitter, acetylcholine, synaptosomal protein, exocytosis, protein complex, membrane proteins.*

The paper discusses the most recent understanding of the mechanisms of action of naturally occurring botulinum toxins in the context of chemical analysis, the types of botulism, the conditions of their origin, causes of development, as well as the methods of prevention of the toxic process, according to the type of lesion.

The structural and pathogenic mechanisms of these toxins (A, B, C, D, E, F, G) are very similar (due to the property of inhibiting the exocytosis of neurotransmitter and causing muscle paralysis). However, because each type of toxin has a unique receptor, they have different affinities for the three transporter proteins found in SNAR (VAMP, SNAP, and syntaxin).

If in the process of pathogenesis BTA (botulotoxin A) cleaves the protein in the synapse, BTB cleaves synaptobrevin, while the intracellular target of BTC (which is still in the research stage) are two proteins of the transporter complex (synaptotagmin and syntaxin) at the same time, which has a positive effect on some pharmacological features. The existence of the A1 and A2 subtypes of BTA is discussed, and a chemical justification is provided for why even a minor alteration in the amino acid sequence results in a difference in the biological and immunological characteristics of these subtypes. Furthermore, evidence supports the idea that reducing the amount of complexing proteins is a strategy to lessen toxicity, reduce immune-resis-

tance, assure a long-lasting myorelaxant impact, and thereby increase the potential of botulinum toxin therapy. And this can be achieved by reducing the inactive toxins in the mixture, the ways of which are presented.

Meanwhile, on the basis of that same mechanism, one of the unique manifestations of A and B botulinum toxins acting as active drugs, the phenomenon of botulinum toxin therapy, is explained, if of course they are completely free of toxic substances and act in minimal amounts. In the meantime, the phenomena of botulinum toxin therapy, one of the distinctive manifestations of A and B botulinum toxins operating as active medications, is explained on the basis of that same mechanism, assuming, of course, that they are completely free of toxic components and act in minimal levels.

This is when they are converted from poison to medicine as “wonderful forces of nature that are meant to help people with diseases that were previously thought to be incurable”. The uniqueness of their mechanism of action, the availability of the drug in any zone of injection, the long duration of the pharmacological effect and, most importantly, the absence of systematic and side effects already justify the demand for drugs, based on botulinum toxins, in neurology, surgery, traumatology, nephrology, dentistry, ophthalmology, aesthetic medicine and later also prospective possibilities of their application in other clinical fields.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.36-11>

ՀՏԴ: 616.379-008.64:575

Ի ՏԻՊԻ ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ ՄԻԿՐՈԿՈՐԻՉԱՅԻՆ ԹԵՍՏԻ ՄԻՋՈՑՈՎ

Փարսադանյան Գ.Գ.^{1*}, Աղաջանովա Ե.Ս.^{1,2}, Չալիկյան Գ.Գ.³, Մարկոսյան Ռ.Լ.^{1,2}, Սահակյան Ա.Ա.⁴

¹ ԵՊԲՀ, ԳՀԿ Շրջակա միջավայրի հիգիենայի և թունաբանության լաբորատորիա

² ԵՊԲՀ, Էնդոկրինոլոգիայի ամբիոն, Էնդոկրինոլոգիայի կենտրոն «Մուրացան» ԲԿ

³ ԵՊՀ, գենետիկայի և բժշաբանության ամբիոն

⁴ «Medline Clinic» ԲԿ

Ստացված է՝ 14.09.2023, գրախոսված է՝ 16.10.2023, ընդունված է՝ 23.10.2023

Բանալի բառեր՝ բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի էքսֆոլիատիվ բջիջ, միկրոկորիզ, կորիզային անու-
մայիաներ, Լ տիպի շաքարային դիաբետ:

Շաքարային դիաբետը աշխարհում տա-
րածվածությամբ զբաղեցնում է երրորդ տեղը սրտանո-
թային հիվանդություններից և քաղցկեղից հետո և
մեծ խնդիր է ժամանակակից բժշկության համար իր
բարձր տարածվածության, վաղ հաշմանդամության,
մահացության պատճառով, որը պայմանավորված
է ուշ անոթային բարդությունների զարգացմամբ,
բուժման համար հասարակության զգալի ծախսերի
պատճառով [1]: Շաքարային դիաբետի (ՇԴ) տա-
րածվածությունը աճում է ամբողջ աշխարհում. կան
ավելի քան 415 միլիոն գրանցված դեպքեր, բուն մա-
հացության մակարդակը տարեկան կազմում է 2,5-5
միլիոն [4, 5]: Համարվում է, որ շաքարային դիաբետի
ժամանակ գլյուկոզի քրոնիկական բարձր մակարդակը
մեծացնում է օքսիդատիվ սթրեսը և ազատ ռադի-
կալների ձևավորումը, որոնք իրենց հերթին վնասում
են բջիջները [7, 8]: Ռեակտիվ թթվածնի տեսակները
(ROS) հարձակվում են բջջային բաղադրիչների վրա՝
փոփոխելով նյութափոխանակությունը, բորբոքային
մեդիատորները և հակաօքսիդանտ պաշտպանական
մեխանիզմները՝ ընդհանուր առմամբ մասնակցելով
հիվանդության պաթոգենեզին և գենետիկական
անկայունությանը [9]:

1-ին տիպի շաքարային դիաբետը (ինսուլինա-
կախյալ դիաբետ, յուվենիլ դիաբետ) Էնդոկրին հա-
մակարգի աուտոիմունային հիվանդություն է, որի
հիմնական ախտորոշիչ առանձնահատկությունը

քրոնիկական հիպերգլիկեմիան է՝ շաքարի բարձր մա-
կարդակը արյան մեջ, պոլիուրիան և որպես հետևանք՝
ծարավը, քաշի կորուստը, չափից ավելի կամ նվազ
ախորժակը [2]: ՇԴ բուժում չիրականացնելու դեպքում
կարող է հանգեցնել կետոացիդոզի և սրտի, երի-
կամների, աչքերի ու նյարդերի քրոնիկական դեգենե-
րատիվ հիվանդությունների [3]:

Մարդու բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի
բջիջները դարձել են կարևոր գործիք գենետիկական
վնասվածքների մոնիտորինգի համար և կատարում են
պաշտպանիչ դեր. դրանց վիճակը օրգանիզմում տեղե-
կատվական ցուցանիշ է համարվում, որը դինամիկ
կերպով արտացոլում է մարդու օրգանիզմի արձագանքը
տարբեր էնդոգեն կամ էկզոգեն ազդեցություններին
[6]: Վերջին ժամանակներում, կլինիկայում, փորձարա-
րական պայմաններում բնակչության սկրինինգային
հետազոտությունների ժամանակ, հիվանդությունների
վաղ տեսակները հայտնաբերելու համար որպես
ուսումնասիրության առարկա օգտագործվում են բե-
րանի խոռոչի լորձաթաղանթի էքսֆոլիատիվ բջիջները
(ԷԲ), որոնք յուրօրինակ «հայելի» են և արտացոլում են
ամբողջ օրգանիզմի վիճակը՝ որպես ամբողջություն
[10]: Հայտնի է, որ ալկոհոլի օգտագործումը, ծխելը և
սննդակարգը ազդում են առողջ մարդկանց գենոմային
կայունության վրա [11]:

Գենոմային անկայունությունը և քրոմոսոմային
վնասվածքները կենտրոնական դեր են կատարում
բազմաթիվ հիվանդությունների, այդ թվում՝ քաղցկեղի
զարգացման խնդրում [12]:

Միջազգային մասնագիտական գրականության
վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ոչ ինվազիվ մեթոդով
միկրոկորիզների գնահատումը բերանի խոռոչի
էքսֆոլիատիվ բջիջներում (բուկալ բջիջներ) կարող է
ունենալ մեծ արժեք քրոմոսոմային անկայունության
ուսումնասիրության և չարորակ նորագո-
յացությունների հիվանդացության ռիսկի գնահատման
մեջ [13]:

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Գ.Գ. Փարսադանյան

ԵՊԲՀ, ԳՀԿ Շրջակա միջավայրի հիգիենայի և թունաբանության
լաբորատորիա

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոթուկի 2

Էլ. փոստ՝ gohar@parsadanyan.am

Հեռ.՝ (+374) 91 36 04 63

Հետազոտության նպատակը

Մեր նպատակն է հետազոտել հայկական պոպուլյացիայի շաքարային դիաբետով (ՇԴ) հիվանդ մարդկանց սոմատիկ բջիջներում գենոտոքսիկ և ցիտոտոքսիկ երևույթները: Միկրոկորիզային թեստի միջոցով ուսումնասիրվել է միկրոկորիզների և այլ կորիզային անոմալիաների մակարդակը I տիպի ՇԴ հիվանդների և առողջ մարդկանց բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի էքսֆոլիատիվ բջիջներում:

Այս գիտական հետազոտությունը պիլոտային է:

Նյութերը և մեթոդները

Հետազոտության համար հավաքագրվել է երկու հետազոտական խումբ. I խմբում 30 հիվանդ I տիպի շաքարային դիաբետով, II ստուգիչ խմբում՝ 30 առողջ մարդիկ:

Հետազոտության մեջ ընդգրկված բոլոր անձինք տեղեկացված են եղել հետազոտության իրականացման վերաբերյալ և գրավոր տվել են իրենց համաձայնությունը մասնակցության համար (ԵՊԲՀ Եթիկայի կոմիտեի 15.11.2018 թիվ 4 եզրակացություն):

Մենք հետազոտել ենք միկրոկորիզների մակարդակը բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի էքսֆոլիատիվ բջիջներում: Բջիջները վերլուծելիս ուսումնասիրել ենք նաև այլ կորիզային անոմալիաները, ինչպիսիք են կարիոլիզիսը (ԿԼ), պիկնոզը (Պ), կարիոռեքսիսը (ԿՌ), խտացված բրոմատինը (ԿԲ), երկկորիզները (ԲՆ), «կոտրված ձու» (ԿՁ) կամ կորիզի պտկում (ԿՊ): Միկրոկորիզներով և այլ կորիզային անոմալիաներով բջիջների վերլուծության համար մեր կոզմից կիրառվել են Նույն չափանիշները, որոնք ստանդարտացվել էին HUMNXL նախագծի շրջանակներում [13-15]:

Խմբերի յուրաքանչյուր ներկայացուցչի համար ուսումնասիրել են անհրաժեշտ կլինիկական և բիոքիմիական ցուցանիշները՝ զարկերակային ճնշումը, հիվանդության տևողությունը, գլիկոլիզացված հեմոգլոբինը (HbA1c), արյան գլյուկոզը (գլյուկոմետրով), արյան պլազմայում գլյուկոզը, միզանյութը, ընդհանուր սպիտակուցը, կրեատինինը, ընդհանուր խոլեստերինը, ցածր խտության լիպոպրոտեինները (LDL), բարձր խտության լիպոպրոտեինները (HDL), HOMA-IR-ը (ինսուլինառեզիստենտականություն), ինսուլինը, տրիգլիցերիդները (TG), նաև հետևյալ անտրոպոմետրիկ տվյալները՝ տարիքը, մարմնի զանգվածի ինդեքսը, գոտկատեղի չափը:

Միաժամանակ կատարվել է ծագումնաբանական, գենետիկական և առողջական վիճակի մասին հետազոտություն հարցաթերթիկների միջոցով:

Հետազոտության բոլոր մասնակիցները տվել են գրավոր համաձայնություն: Բոլոր ներկայացուցիչները հարցազրույց են անցել բնորոշ սովորությունների մասին, որոնք կարող են ազդել ՄԿ մակարդակի վրա (ծխել, ակոհոլ, դեղեր, ժառանգական հիվանդություններ, վիրուսային վարակներ):

Հետազոտության կատարման նպատակով էքսֆոլիատիվ բջիջները վերցվում են բերանի խոռոչի լորձաթաղանթից փայտե շպատեղի միջոցով, տեղադրվում առարկայական ապակու վրա և ֆիքսվում դասական մեթոդով [14]: Բջիջները ներկելու համար օգտագործվում է ստանդարտ ներկման տեխնիկան՝ Ֆլեյզենի եղանակով որոշ փոփոխություններով, և Fast green ներկը: Յուրաքանչյուր անհատի համար ուսումնասիրվել է 2000 բուկալ էպիթելի էքսֆոլիատիվ բջիջ: Վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է Դաննի բազմակի համեմատական թեստի և Pearson correlation analysis-ի միջոցով: Բուկալ էպիթելի էքսֆոլիատիվ բջիջների բջջազենետիկական ուսումնասիրումը կատարվել է Կերն ֆիրմայի (Գերմանիա) լուսային մանրադիտակներով ($\times 1000$ խոշորացում):

Ստացված արդյունքների վերլուծություն

Միկրոկորիզային թեստի միջոցով ստացված արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ I տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների բջիջներում դիտվում է բոլոր հետազոտված ցուցանիշների բնական բարձրացում առողջ մարդկանց տվյալների համեմատ, որը պարզ տեսանելի է աղյուսակներ 1-ում և 2-ում:

Օրինակ՝ ընդհանուր միկրոկորիզների և միկրոկորիզովներով բջիջների մակարդակները ՇԴ հիվանդների դեպքում կազմում են $0,90 \pm 0,76^*$ և $0,44 \pm 0,37^*$, այն դեպքում երբ առողջ մարդկանց շրջանում այդ ցուցանիշների մակարդակները եղել են $0,27 \pm 0,45$ և $0,13 \pm 0,22$ համապատասխանաբար: Սա ցույց է տալիս ՇԴ հիվանդների շրջանում նշված ցուցանիշների վիճակագրական բարձրացում ($p < 0,05$):

Կորիզային անոմալիաները ֆենոմեններ են, որոնք, հայտնաբերվելով մարդու էքսֆոլիատիվ էպիթելային բջիջներում, արտացոլում են որոշ դեպքերում գենետիկական անկայունությունը՝ «կոտրված ձու» (ԿՁ), բջջի պտկում (ԲՊ) և բիսուկլեատ (ԲՆ), որոշ դեպքերում պայմանավորված են բջջաթունաբանությամբ և վկայում են ցիտոտոքսիկ ազդեցության մասին՝ կարիոռեքսիսի, կարիոլիզիսի, պիկնոզի, կոնդենսացված բրոմատինի:

Ինչ վերաբերվում է կորիզային այլ անո-

Աղյուսակ 1.

Միկրոկորիզների և այլ կորիզային անոմալիաների քանակական բաշխումը I տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների էքսֆոլիատիվ բջիջներում

N	ՄԿ-ով բջիջների թիվը		ԿՌ	ԿԼ	ԲՆ	ԿԶ+ԿՊ	Պ	ԿԶ	HbA1C (%)	Արյան գլյուկոզ
	Ընդհանուր	1000 բջջի դեպքում								
1	1	0,5	16	41	4	1	2	9	10,6	24,4
2	0	0	18	15	8	0	0	13	7,6	7,7
3	2	1,0	31	19	1	3	3	19	10,6	16,8
4	1	0,5	21	38	2	0	2	17	8,6	9,9
5	1	0,5	13	29	2	2	0	13	10,9	11,6
6	2	1,0	18	17	1	3	2	11	12,2	18,0
7	0	0	12	25	2	0	0	15	7,8	10,3
8	0	0	11	15	3	0	0	9	7,8	8,4
9	2	1,0	14	21	4	2	2	24	10,6	20,6
10	1	0,5	22	44	10	2	2	17	10,3	15,6
11	1	0,5	11	33	6	2	2	18	8,2	11,2
12	0	0	11	19	2	0	1	18	7,0	5,4
13	1	0,5	19	31	6	2	4	19	11,5	26,0
14	1	0,5	17	29	2	1	3	17	10,9	8,8
15	1	0,5	5	24	3	1	2	11	11,0	7,3
16	2	1,0	11	29	5	5	3	9	11,3	18,9
17	0	0	21	12	4	0	1	16	8,2	7,5
18	1	0,5	13	26	4	1	3	25	9,8	8,8
19	1	0,5	12	15	2	3	3	22	12,5	8,9
20	1	0,5	19	21	6	0	4	16	9,1	6,4
21	1	0,5	19	29	6	1	3	13	9,8	6,0
22	0	0	9	12	2	0	1	14	8,0	8,5
23	1	0,5	7	35	5	2	2	15	10,8	7,7
24	0	0	15	19	3	0	1	13	7,7	6,6
25	1	0,5	13	21	1	0	3	13	10,5	10,5
26	3	1,5	11	35	3	4	4	9	12,2	22,6
27	1	0,5	13	14	2	2	1	11	8,5	13,0
28	0	0	26	27	3	1	3	9	7,2	6,8
29	0	0	31	22	4	0	2	14	7,1	6,4
30	1	0,5	17	28	6	0	4	13	8,9	9,6

մալիաների մակարդակներին, ապա պետք է նշել, որ հետազոտված հիվանդների խմբում հետևյալ ֆենոմենների՝ կարիոռեքսիսի ($15,87 \pm 6,22^{**}$), կարիոլիզիսի ($24,67 \pm 7,87^{**}$), կոնդենսացված քրոմատինի ($14,73 \pm 4,34^{**}$) և պիկնոզի ($2,10 \pm 1,21^{*}$) մակարդակների վերաբերյալ բացահայտվել է վիճակագրորեն հստակ բարձրացում ($p < 0,01$ և $p < 0,05$) առողջ մարդկանց խմբի այդ ցուցանիշների մակարդակների համեմատ ($5,73 \pm 2,59$, $8,70 \pm 2,82$, $3,77 \pm 1,33$ և $1,20 \pm 0,66$ համապատասխանաբար): Նշված անոմալիաների ստացված տվյալները վկայում են բավականին բարձր ցիտոտոքսիկ ազդեցության մասին:

Հետազոտելով հաջորդ երկու՝ «կոտրած ծու» և/կամ բջջի պտկում ֆենոմենների (ԿԶ+ԲՊ) ստացված արդյունքները ($1,23 \pm 1,14^{*}$), ՇԴ հիվանդների էքսֆոլիատիվ բջիջներում նկատելի է դառնում վիճակագրորեն հստակ բարձրացումը ստուգիչ ($0,57 \pm 0,50$) խմբի համեմատ, որը վկայում է ԴՆԹ-ի ամպլիֆիկացիայի մասին: Ինչ վերաբերում է մյուս կորիզային անոմալիային՝ բինուկլեատին (ԲՆ), որը արտացոլում է միտոզի ժամանակ բջջում տեղի ունենած սխալները, հետազոտության ընթացքում ՇԴ հիվանդների խմբում վիճակագրորեն բարձրացում չի բացահայտվում ($3,73 \pm 2,2$), այլ դիտվում է բարձրացման միտում: Այս ցուցանիշները վկայում են գենոտոքսիկ ազդեցության մասին:

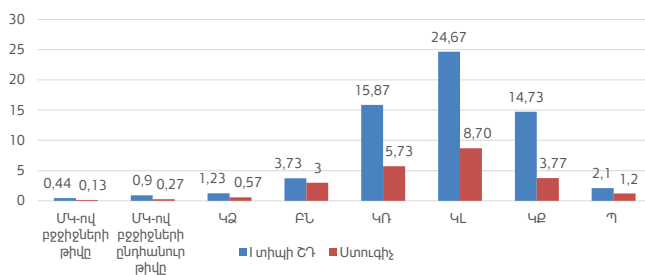
Աղյուսակ 2.

Միկրոկորիզների (ՄԿ) և այլ կորիզային անոմալիաների մակարդակի միջին ցուցանիշները I տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների և առողջ մարդկանց էքսֆոլիատիվ բջիջներում

Ուսումնասիրվող պարամետրեր (%)	Հետազոտվող խմբեր	
	I տիպի ՇԴ	Ստուգիչ
ՄԿ-ով բջիջների թիվը	0,44±0,37*	0,13±0,22
ՄԿ-ով բջիջների ընդհանուր թիվը	0,90±0,76*	0,27±0,45
ԿԶ+ԿՊ	1,23±1,14*	0,57±0,50
ԲՆ	3,73±2,2	3,00±1,44
ԿՌ	15,87±6,22**	5,73±2,59
ԿԼ	24,67±7,87**	8,70±2,82
ԿԶ	14,73±4,34**	3,77±1,33
Պ	2,10±1,21*	1,20±0,66

Վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է Dunnett-ի բազմակի համեմատական թեստի միջոցով

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$



Նկ. 1. Միկրոկորիզների (ՄԿ) և այլ կորիզային անոմալիաների մակարդակները I տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների և առողջ մարդկանց էքսֆոլիատիվ բջիջներում

Վիճակագրության մեջ ինչ է նշանակում և ինչ կարևորություն ունի p-արժեքը: Կարելի է ձևակերպել, որ այն չափանիշ է, որն օգնում է գնահատել հետազոտության արդյունքում ստացված ապացույցները զրոյական հիպոտեզի դեմ: Այսպես, օրինակ՝ փոքր p-արժեքը մատնանշում է ուժեղ ապացույցները, մինչդեռ մեծ p-արժեքը ցույց է տալիս թույլ ապացույցները զրոյական հիպոտեզի դեմ:

Միկրոկորիզային թեստի միջոցով հայկական պոպուլյացիայի I տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդների էքսֆոլիատիվ բջիջներում ստացված արդյունքների, իրենց լաբորատոր և անտրոպոմետրիկ տվյալների հիման վրա մենք անցկացրինք

կորելյացիոն վերլուծություն (Pearson correlation analysis): Մենք ստացանք p-արժեքի չափազանց փոքր թիվ ($1,410911 \times 10^{-19}$ ($1,410911 \times 10^{-19}$)) ընդհանուր միկրոկորիզների, միկրոկորիզովներով բջիջների, գլյուկոզի կոնցենտրացիան արյան մեջ և գլիկոլիզացված հեմոգլոբինի համար, որը ցույց է տալիս շատ ամուր ապացույցներ ստացված կորելյացիոն կապի մասին: Մյուս անոմալիաների համար ստացված կորելյացիան նույնպես շատ նշանակալի էր, բայց ավելի փոքր p-արժեքով:

Եզրակացություն

Կատարված հետազոտությունը հնարավորություն է տալիս եզրակացնելու, որ I տիպի շաքարային դիաբետն ունի վիճակագրորեն նշանակալի ազդեցություն շաքարային դիաբետով հիվանդների օրգանիզմի գենետիկական անկայունության վրա՝ միևնույն ժամանակ ունենալով վիճակագրորեն բարձր գենոտոքսիկ և ցիտոտոքսիկ ազդեցություն:

Հետապոտությունն իրականացվել է ՀՀ ԿԳՄՍԼ բարձրագույն կրթության և գիտության կոմիտեի ֆինանսական աջակցությամբ՝ 21T-3A319 ծածկագրով գիտական և գիտատեխնիկական գործունեության պայմանագրային (թեմատիկ) ֆինանսավորմամբ իրականացվող գիտական թեմայի շրջանակներում:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Евтухова О.В. Методы коррекции обучения и стабилизации компенсации сахарного диабета I типа у детей и подростков в школе самоконтроля: автореф. дис. канд. мед. наук. – Воронеж, 2009. – 21 с.
2. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. WHO, Geneva, Switzerland, (2006).
3. P. Zimmet, K. G. M. M. Alberti, and J. Shaw, "Global and societal implications of the diabetes epidemic," Nature, vol. 414, no. 6865, pp. 782–787, 2001.
4. World Health Organization, "World Health Organization, 2014. The top 10 causes of death," <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
5. International Diabetes Federation, The Diabetes Atlas, International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 7th edition, 2015.
6. Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueller S, Fenech M. Buccal micronucleus cytome assay. Nat Protoc. 2009;4:825–837.
7. B. S. da Silva, D. L. Rovaris, R. M. Bonotto et al., "The influence on DNA damage of glycaemic parameters, oral antidiabetic drugs and polymorphisms of genes involved in the DNA repair system," Mutagenesis, vol. 28, no. 5, pp. 525–530, 2013.
8. A. P. Robertson, "Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes," The Journal of Biological Chemistry, vol. 279, no. 41, pp. 42351–42354, 2004.
9. D. N. Binici, A. Karaman, M. Coşkun, A. U. Oğlu, and F. Uçar, "Genomic damage in patients with type-2 diabetes mellitus," Genetic Counseling, vol. 24, no. 2, pp. 149–156, 2013.
10. Bonassi, S., Coskun, E., Ceppi, M., Lando, C., Bolognesi, C., Burgaz, S. et al. (2011) The HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMN(XL)): the role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. Mutat Res, 728, 88–97
11. Castillo, J.J., Mull, N., Reagan, J.L., Nemr, S., and Mitri, J. (2012) Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: a meta-analysis of observational studies. Blood, 119, 4845–4850.
12. Shen, Z. (2011) Genomic instability and cancer: an introduction. J Mol Cell Biol, 3, 1–3.
13. Bonassi S., Biasotti B., Kirsch-Volders M., Knasmueller, Zeiger E., Burger S., Bolognesi K., Holland N., Thomas Ph., Fenech M. State of the art survey of the buccal micronucleus assay – a first stage in the HUMNXL project initiative. // Mutation Research. – 2009;24(4):295–302.
14. Stich HF, Stich W Parida BB. Elevated frequency of micronucleated cells in the buccal mucosa of individuals at high risk for oral cancer: betel quidchewers. Cancer Lett 1982;17:125–134.
15. Wang, C., Wang, X., Gong, G., Ben, Q., Qiu, W., Chen, Y., Li, G., and Wang, L. (2012) Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Int J Cancer, 130, 1639–1648.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА С ПОМОЩЬЮ МИКРОЯДЕРНОГО ТЕСТА

Парсадзян Г.Г., Агаджанова Е.М., Залинян Г.Г., Маркосян Р.Л., Саакян А.А.

Ключевые слова: эксфолиативные клетки слизистой оболочки полости рта, микроядра, ядерные аномалии, сахарный диабет I типа.

Исследованы с помощью микроядерного теста уровень микроядер и других ядерных аномалий в эксфолиативных клетках слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом I типа и у здоровых людей.

На основе полученных результатов, проведенных в клетках больных в армянской популяции, их лабораторных и антропометрических данных был проведен корреляционный

анализ. Было получено крайне малое значение p , что свидетельствует об очень убедительных доказательствах полученной корреляционной зависимости между уровнем микроядер и некоторых аномалий с концентрацией глюкозы в крови больных. Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод, что СД I типа оказывает статистически значимое влияние на генетическую нестабильность организма больных СД, оказывая при этом генотоксическое и цитотоксическое действие.

SUMMARY

INVESTIGATION OF GENETIC STABILITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 USING THE MICRONUCLEUS TEST

Parsadanyan G.G., Aghajanova E.M., Zalinyan G.G., Markosyan R.L., Sahakyan A.A.

Keywords: oral mucosa exfoliative cell, micronuclei, diabetes mellitus type I

The level of micronuclei and other nuclear anomalies in the exfoliative cells of the oral mucosa of diabetes mellitus type I patients and healthy subjects was investigated using the micronucleus test.

Correlation analysis was performed based on the results obtained in the exfoliative cells of patients with type I diabetes of the Armenian population with the micronucleus test, their labo-

ratory and anthropometric data, and an extremely small p -value was obtained, which shows very strong evidence of the obtained correlational relationship. Therefore, the research conducted allows us to conclude that type I diabetes has a statistically significant effect on the genetic instability of the organism of patients with diabetes, at the same time having a statistically high cytotoxic and genotoxic effect.

ԹՈՔԱՅԻՆ ՉԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ՀԻՊԵՐՏԵՆԶԻԱ

Մինասյան Ա.Մ.¹, Խաչատրյան Թ.Ա.¹, Մելքոնյան Է.Գ.¹, Մելոյան Ս.Վ.¹, Տավարացյան Ա.Ռ.²

¹ ԵՊԲՀ, Ներքին հիվանդությունների (պոլիմոնոզիա և նեֆրոզիա) ամբիոն

² ԵՊԲՀ, հետբուժական սրտաբանության ամբիոն

Ստացված է՝ 12.09.2023, գրախոսված է՝ 25.09.2023, ընդունված է՝ 23.10.2023

Բանալի բառեր՝ թոքային զարկերակային հիպերտենզիա, դասակարգում, թոքերի քրոնիկական օբստրուկտիվ հիվանդություն, թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդություն:

Թոքային հիպերտենզիան (ԹՀ) սինդրոմ է, որը բնորոշվում է թոքերի անոթների արտահայտված ռեմոդելավորմամբ և ծանրաբեռնվածության պրոգրեսիվ աճով, որն էլ հանգեցնում է աջ փորոքի (ԱՓ) հիպերտրոֆիայի և դիլատացիայի: Մահացությունը փոխկապված է աջ փորոքային անբավարարության զարգացման հետ թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի (ԹՀ) չկանոնավորված դեպքերում: ԹՀ-ն սահմանվում է թոքային զարկերակում ճնշման բարձրացմամբ 20 մմ ս.ս.-ից ավելի հանգստի ժամանակ, որը չափվում է աջ սրտի կաթետերիզացիայի միջոցով [22]: ԹՀ-ն լինում է պրեկապիլյար, պոստկապիլյար, կոմբինացված: Պրեկապիլյար ԹՀ-ն, ի պատասխան թոքային անոթների ախտահարման սահմանվում է որպես թոքային անոթների դիմադրողականության բարձրացում առնվազն 3 Wood units (ԹՀ-ի ռեզիստենտականությունը գնահատող ցուցանիշ է, որը հաշվարկվում է հետևյալ բանաձևով՝

$$SVR = \frac{MAP - CNP}{CO} \times 80,$$

որտեղ SVR - systemic vascular resistance (համակարգային անոթային դիմադրողականություն), MAP - mean arterial pressure (միջին զարկերակային ճնշում), CVP - central venous pressure (կենտրոնական երակային ճնշում), CO - cardiac output (սրտային արտամղում):

Իզոլացված պոստկապիլյար ԹՀ-ն բնորոշվում է թոքերի անոթների դիմադրողականության նվազմամբ 3 Wood units-ից պակաս, թոքային զարկերակի ճնշման մակարդակը բարձրանում է սրտի ձախ հատվածների լցման ճնշմանը զուգահեռ [11]:

Թոքային հիպերտենզիան դասակարգվում է 5

կլինիկական խմբերի (աղ. 1):

Հիստոլոգիական փոփոխություններ են ԹՀ-ի դեպքում թոքային անոթների դիստալ հատվածների 3 շերտերի ռեմոդելավորումը (էնդոթելային, հարթ մկանային բջիջների և ֆիբրոբլաստների անկառավարելի աճ), բորբոքային բջիջներով ինֆիլտրացիան, որը սկզբում ախտահարում է 50-500մկմ տրամաչափի պրեկապիլյարները [18]: Նկատվում է նաև հարթ մկանային շերտի բջիջների տարածում դեպի դիստալ կապիլյարներ, որտեղ նորմալում մկանային շերտ չկա [11]:

ԹՀ հիվանդների շրջանում ԱՓ-ի ֆունկցիան կլինիկական ելքի և ապրելիության հիմնական չափորոշիչն է [25]: Թոքային անոթներում ռեզիստենտականության բարձրացման հետևանքով ԱՓ-ը ենթարկվում է հիպերտրոֆիայի, դիլատացիայի, ֆիբրոզի և մետաբոլիկ փոփոխությունների [25]: ԱՓ-ի ռեմոդելավորումը կարող է լինել ադապտիվ՝ կոնցենտրիկ հիպերտրոֆիայի և միսիմալ ֆիբրոզի զարգացումով, միոկարդի միկրոցիրկուլյացիայի պահպանումով: Այն նաև կարող է լինել մալադապտիվ՝ էքսցենտրիկ հիպերտրոֆիայի և միոկարդիալ ֆիբրոզի զարգացումով, անոթային ցանցի աղքատացումով, որը հանգեցնում է թթվածնի պահանջի և մատակարարման միջև անհավասարակշռության [21, 25]:

ԹՀ-ին բնորոշ սիմպտոմները ոչ սպեցիֆիկ են՝ հևոց, հոգնածության զգացում, կրծքավանդակի ցավ, խռոչներում հեղուկի կուտակում, որը հանգեցնում է ախտորաշման ուշացմանը: Պետք է հաշվի առնել մի շարք հիվանդություններ (ՄԻԱՎ, լյարդի, շարակցական հյուսվածքի ախտահարումներ, դեղերի կամ տոքսիկների կիրառում), որոնք կմեծացնեն ԹՀ-ի հավանականությունը (աղ. 1):

Ախտորոշիչ նշանակություն ունի նաև ԹՀ-ի այլ ձևերի ախտորոշումը, որն ընկած է նպատակային բուժման հիմքում՝ սրտի ծախսակողմյան ախտահարում կամ թոքերի քրոնիկական օբստրուկտիվ հիվանդություն:

ԹՀ-ն հաստատող ֆիզիկալ նշաններն են՝

- ◆ ԹՀ-ի վրա II տոնի ուժեղացումը,
- ◆ Եռփեղկ փականի ռեգուրգիտացիայի աղմուկը,
- ◆ ԱՓ-ի գերբեռնվածության տվյալները (լծերակների ճնշման բարձրացում, ստորին վերջույթների այտուց):

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՅԵ

Ա.Մ. Մինասյան

ԵՊԲՀ, Ներքին հիվանդությունների (պոլիմոնոզիա և նեֆրոզիա) ամբիոն
Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ armine_minasyan@yahoo.com

Հեռ.՝ (+374) 93 86 45 19

Աղյուսակ 1

Թոքային հիպերտենսիայի դասակարգում (World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2018թ. [11, 22])

1. Թոքային զարկերակային հիպերտենզիա (ԹՉ) 1.1. Իդիոպաթիկ 1.2. Ժառանգական 1.3. Դեղերի և տոքսինների հետ ասոցացված 1.4. ԹՉ պայմանավորված՝ 1.4.1. Շարակցական հյուսվածքի հիվանդություններ 1.4.2. ՄԻԱՎ 1.4.3. Պորտալ հիպերտենզիա 1.4.4. Սրտի բնածին արատներ 1.4.5. Շիստոսոմիազ 1.5. Ca-ական անցուղիների պաշարիչներով պայմանավորված 1.6. Երակների կամ մազանոթների ախտահարման ընդգրկումով 1.7. Պերսիստենտ ԹՉ նորածինների շրջանում	Կլինիկական բնութագիր - ԹՉ-ով պայմանավորված սիմպտոմներ և նշաններ (հևոց, սինկոպե, լծերակների ճնշման բարձրացում, պերիֆերիկ այտուց) - Շարակցական հյուսվածքի, լյարդի հիվանդություններով, ՄԻԱՎ-ով պայմանավորված - Էխոկարդիոգրաֆիկ նշաններ (աջ սրտի խոռոչների փոփոխություններ) - Այլ տվյալներ (ընտանեկան անամնեզ, դեղերի և տոքսինների կիրառում) Հեմոդինամիկ փոփոխություն - պրեկապիլյար ԹՉ (միջին թոքային զարկերակային ճնշում (ՄԹՉԵ) > 20 մմ ս.ս.)
2. ԹՉ պայմանավորված սրտի ծախսկողմյան հիվանդություններով՝ 2.1. Պահպանված ՁՓ ԱՖ-ով 2.2. Նվազած ՁՓ ԱՖ-ով 2.3. Սրտի փականային հիվանդություն 2.4. Բնածին կամ ձեռքբերովի սրտանոթային վիճակներ (պոստկապիլյար ԹՉ)	Կլինիկական բնութագիր - Սիմպտոմներ և նշաններ սրտի ծախսկողմյան կամ փականային համակարգի հիվանդություններով պայմանավորված - Սրտի ծախսկողմյան կամ փականային հիվանդության էխոկարդիոգրաֆիկ տվյալներ, որոնք գումարվում են սրտի աջ հատվածի ախտահարման նշաններին Հեմոդինամիկ փոփոխություն - իզոլացված պոստկապիլյար, կոմբինացված պրեկապիլյար և պոստկապիլյար ԹՉ (ՄԹՉԵ > 20 մմ ս.ս.)
3. ԹՉ՝ ասոցացված թոքերի հիվանդությունների և/կամ հիպոքսիայի հետ՝ 3.1. Թոքերի օբստրուկտիվ հիվանդություն 3.2. Թոքերի ռեստրիկտիվ հիվանդություն 3.3. Թոքերի հիվանդություն ռեստրիկտիվ-օբստրուկտիվ, խառը ձևաչափով 3.4. Հիպոքսիա՝ առանց թոքերի հիվանդության 3.5. Թոքերի զարգացման արատներ	Կլինիկական բնութագիր - Քրոնիկական հիպոքսիա հանգստի կամ ծանրաբեռնվածության ժամանակ - Թոքերի ֆունկցիոնալ թեստերի և կրծքավանդակի ռենտգեն հետազոտության շեղումներ Հեմոդինամիկ փոփոխություն - պրեկապիլյար ԹՉ (պայմանավորված չէ սրտի ծախսկողմյան հիվանդություններով)
4. ԹՉ՝ պայմանավորված թոքային զարկերակի օբստրուկցիայով՝ 4.1. Քրոնիկական թրոմբոէմբոլիկ ԹՉ 4.2. ԹՉ-ի այլ օբստրուկցիաներ	Կլինիկական բնութագիր - ԹՉ սիմպտոմներ և նշաններ - Վենոփլյացիոն - պերֆուզիոն սքանավորման, ՌՇ անգիոգրաֆիայի շեղումներ - Քաղցկեղ Հեմոդինամիկ փոփոխություն - պրեկապիլյար ԹՉ (պայմանավորված չէ սրտի ծախսկողմյան հիվանդություններով)
5. ԹՉ՝ ասոցացված բազմագործոնային մեխանիզմներով՝ 5.1. Հեմատոլոգիական խանգարումներ 5.2. Համակարգային և մետաբոլիկ խանգարումներ (թոքային լանգերիանայան բջիջների հիստիոցիտոզ, գլիկոգենի կուտակման հիվանդություն, նեյրոֆիբրոմատոզ, սարկոիդոզ) 5.3. Քրոնիկական երկվամային անբավարարություն (հեմոդիալիզով կամ առանց հեմոդիալիզի), ֆիբրոզացնող մեդիաստիոսիտ 5.4. Սրտի բնածին համակցված հիվանդություն	Կլինիկական բնութագիր Հիվանդությունների հիմքում եղած սիմպտոմներ և նշաններ (անեմիա, մետաբոլիկ խանգարումներ) Հեմոդինամիկ փոփոխություն - պրեկապիլյար, պոստկապիլյար կամ համակցված պրե-պոստկապիլյար ԹՉ

Ախտորոշումը

Ռուտին հետազոտություններ. արյան ընդհանուր քննություն (ԱԸՔ), կենսաքիմիական ցուցանիշներ, հակակորիզային հակամարմինների տիտրի (ՀԿՀ) և ՄԻԱՎ սերոլոգիական թեստերի որոշում [4]:

Էլեկտրասրտագրություն. հայտնաբերվում են նախասրտերի և փորոքների հիպերտրոֆիա, սրտի իշեմիկ հիվանդությանը բնորոշ շեղումներ և առիթմախախտություններ:

Տրանսթորակալ էխոկարդիոգրաֆիա. որոշվում է աջ սրտի խոռոչների փոփոխությունը (դիլատացիա), եռփեղկ փականի ռեգուրգիտացիայի աստիճանը, ԱՓ-ի սիստոլիկ ճնշման մակարդակը, պերիկարդիալ էքսուդատի առկայությունը, միջփորոքային միջնապատի շեղումը, որը վկայում է ԱՓ-ում ճնշման և ծավալի փոփոխությունների մասին: Տրանսթորակալ էխոկարդիոգրաֆիայով նաև որոշվում են ծախ փորոքի (ՁՓ) սիստոլիկ և դիաստոլիկ դիսֆունկցիան, փակասային շեղումները [11]:

Կրծքավանդակի ռենտգեն հետազոտություն. որոշվում են սրտի սահմանների շեղումը, ԹՁ-ի լայնացումը, թոքերի պարենխիմի հիվանդությունները կամ կրծքավանդակի ախտահարումները:

Կրծքավանդակի համակարգչային շերտագրություն. հայտնաբերվում են թոքերի պարենխիմի հետ կապված հիվանդությունները:

Վենոսիյացիոն-պերֆուզիոն սկանավորում. կատարվում է կլինիկական ալգորիթմի շրջանակներում [11]:

Մագնիսառեզոնանսային հետազոտություն. որոշվում են ԱՓ-ի ցուցանիշները (սրտի խոռոչների չափերը և ֆունկցիան, արտամղումը, անատոմիական և ծավալային փոփոխությունները, միոկարդի պերֆուզիան) [16]: Ավելի ժամանակակից հետազոտություն է 3D էխոկարդիոգրաֆիան և պոզիտրոն-էմիսիոն տոմոգրաֆիան, որով կարող է հայտնաբերվել ԱՓ-ի մետաբոլիկ ակտիվությունը:

Աջ սրտի կաթետերիզացիա. ԹՁ-ն, սրտի արտամղումը և թոքային անոթային դիմադրողականությունը որոշելու ուղղակի գնահատման մեթոդ է: Դրանով հաստատվում է ԹՁ-ի առկայությունը և տիպը (պրեկապիլյար, պոստկապիլյար, համակցված), նաև ախտորոշման կարևոր փուլն է մինչև բուժումը [11]:

2015 թ.-ին եվրոպական կարդիոլոգների միության և եվրոպական ռեսպիտատոր միության (ESC և ERS) համատեղ նիստում առաջարկված ուղեցույցներում առաջարկվեցին հիվանդներին տարբերակել ցածր, միջին, բարձր ռիսկի խմբերի՝ հիմք ընդունելով կլինիկական, ֆունկցիոնալ և հեմոդինամիկ ցուցանիշների կոմբինացիան՝ որպես բուժման ընտրության գործիք:

Այս ամենը կիրառվել է ռետրոսպեկտիվ, նաև մեծ պրոսպեկտիվ կլինիկական հետազոտության շրջանակներում՝ գնահատելու ԹՁ-ով հիվանդների ապրելիությունը [2, 8, 9, 13, 15]:

Բուժումը

1. Օքսիգենոթերապիա. ըստ անհրաժեշտության՝ հանգստի, քնելու կամ ֆիզիկական ակտիվության ժամանակ, պահպանելով սատուրացիայի մակարդակը [11]: Քնի հետ կապված շնչառության խանգարումները, որը կարող է բարդացնել ցանկացած կարդիոպոլմոնար հիվանդությունների ընթացքը, գերակշռում են պրեկապիլյար ԹՁ-ի ժամանակ և պետք է ախտորոշվեն և բուժվեն հնարավորության դեպքում [24]:

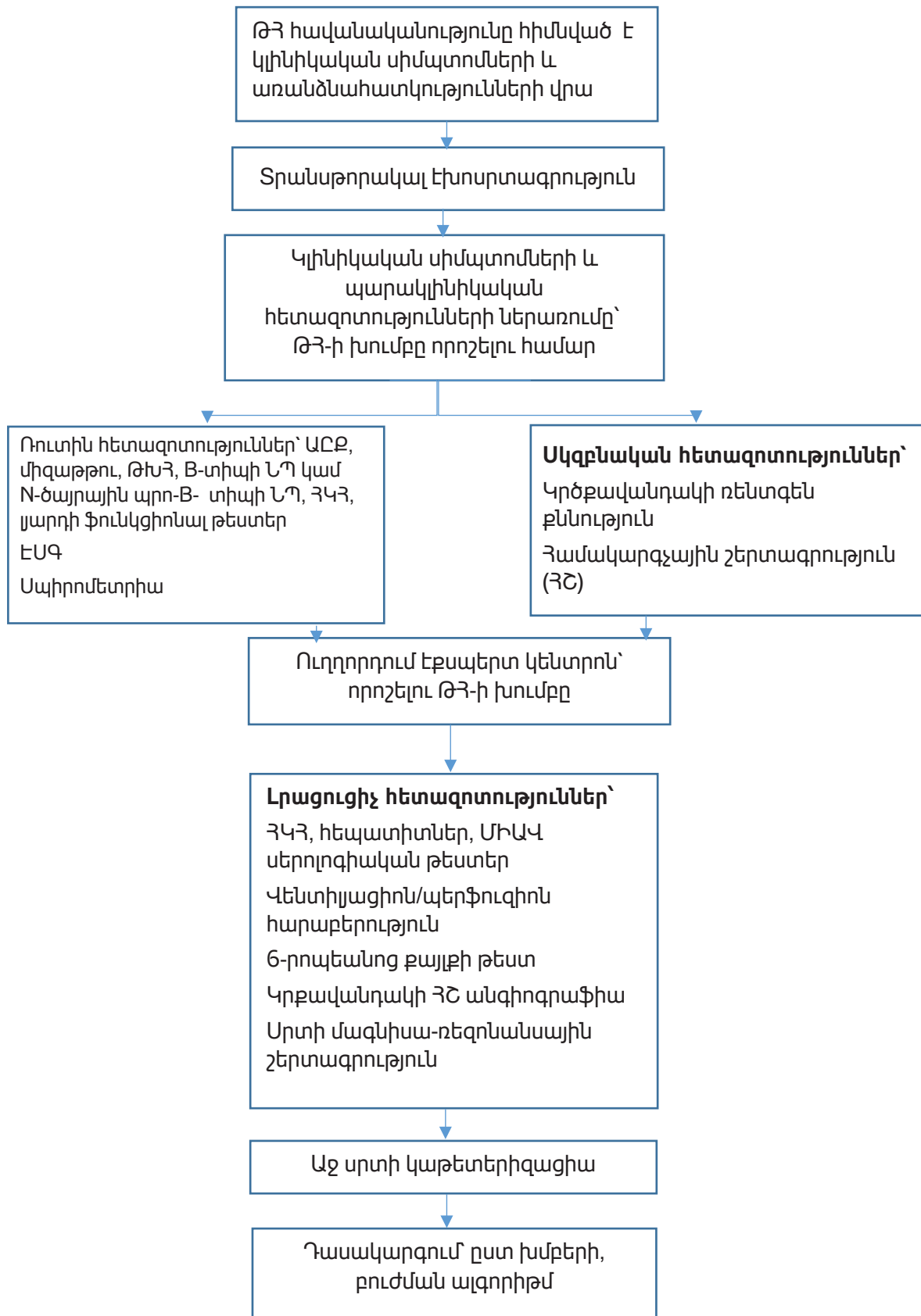
2. Միզամուղներ. նորմոլվելմիայի հասնելու նպատակով:

3. Հակակոագուլյանտներով թերապիա. դրական ազդեցություն ունի ապրելիության վրա [5, 20], կիրառվում է իդիոպաթիկ ԹՁ-ի ժամանակ [17], նաև ԹՁ-ի IV խմբի հիվանդների դեպքում (CTEPH-chronic thromboembolic pulmonary hypertension, (քրոնիկական թրոմբոէմբոլիկ ԹՁ) առաջնային պատճառը բարձրացած ագրեգացիան է): Վերջին 20 տարիներին կատարվել են մի շարք կլինիկական հետազոտություններ ուղղված՝ ԹՁ-ի երեք դասական ուղղություններին [11, 12]՝

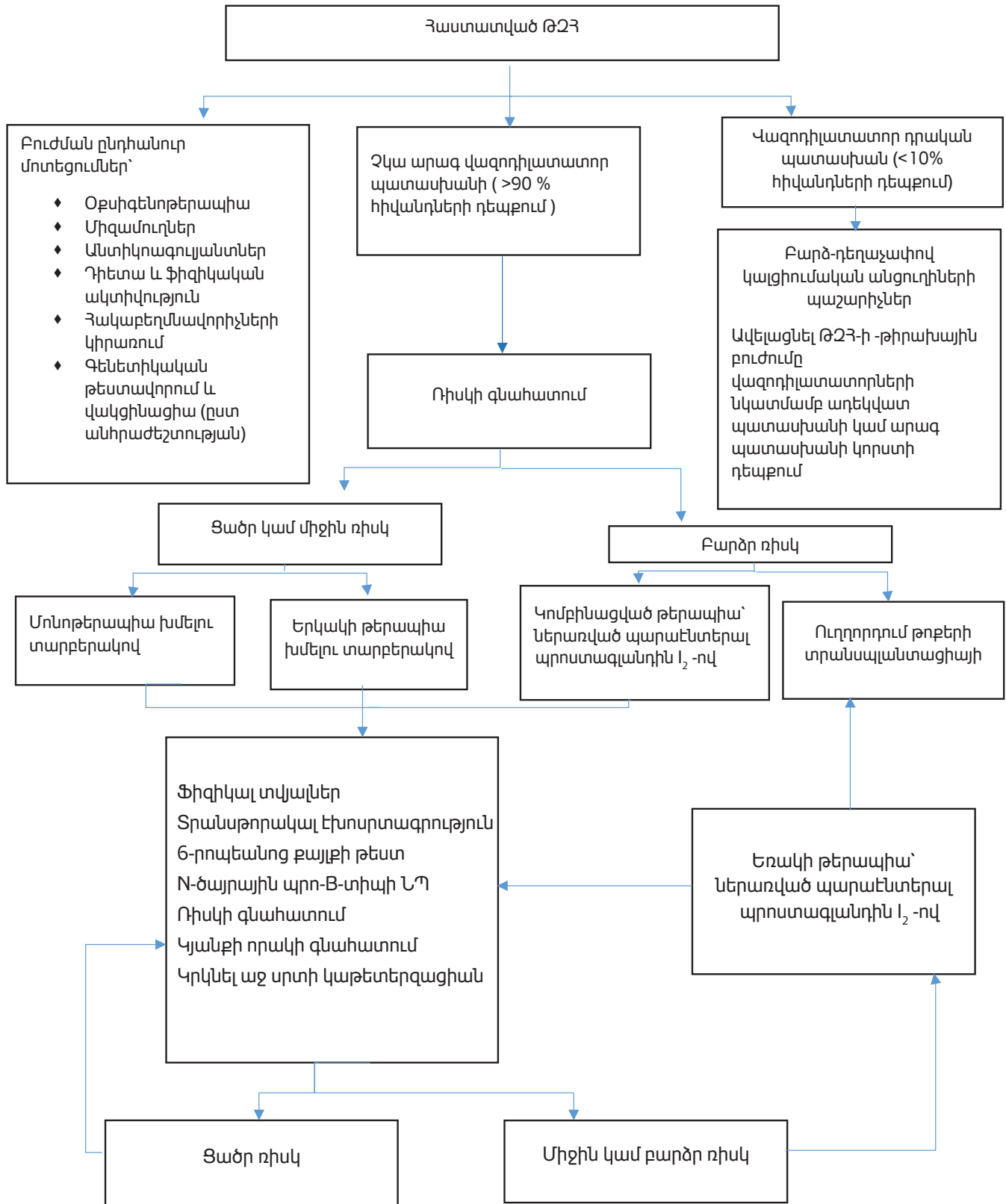
- ◆ I խումբ ԹՁ
- ◆ խումբ III
- ◆ խումբ IV (CTEPH)

Այդ հետազոտություններով հաստատվել են ԹՁ-ի ժամանակակից թիրախային բուժման մոտեցումները I և IV խմբերի հիվանդների շրջանում, որը չի վերաբերում WSPH դասակարգման այլ խմբերին, բացառությամբ ինհալացիոն տրեպրոստինիլ դեղամիջոցի, որը հաստատված է FDA-ի կողմից թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդության հետ ասոցացված ԹՁ-ի դեպքում (խումբ III) [26]: Դեղորայքային բուժմանը, թոքային բալոնային անգիոպլաստիկային կամ երկուսին միասին նախապատվություն է տրվում այն հիվանդների մոտ, որոնց դեպքում վիրահատությունը անհնար է, կամ առկա է մնացորդային ԹՁ էնդարտերեկտոմիայից հետո:

Ռանդոմիզացված հետազոտություններում կարևոր փոփոխություն է նոր մոտեցումների գնահատումը ԹՁ-ի բուժման ժամանակ: Վերոնշյալով նախատեսում է ընդգրկել ավելի մեծ քանակի հիվանդների ընդգրկում, նաև երկարատև ժամանակահատված հասնելու վերջնական արդյունքի: Նման օրինակ է SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor



Նկ. 1 ԹՀ-ի ախտորոշման ալգորիթմ [8]



Նկ. 2 ԹՉՀ-ի բուժման ալգորիթմ [7]

Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome, հետազոտություն Էնդոթելինի ռեցեպտորի անտագոնիստի էֆեկտիվության գնահատման համար), որով ի հայտ է բերվել Էնդոթելին ռեցեպտորների անտագոնիստ macitentan-ի էֆեկտիվությունը ավելի քան 700 սիմպտոմատիկ ԹՉ-ով հիվանդների շրջանում, որոնք ստացել են պլացեբո կամ հիմնական բուժում (ինհալացիոն կամ խմելու տարբերակով՝ բացառելով այլ Էնդոթելին ռեցեպտորի անտագոնիստներ) [19]: AMBITION (Ambrisentan and Tadalafil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension, ամբրիզենտանը և տադալաֆիլը ԹՉ-ով հիվանդների շրջանում) ռանդոմիզացված հետազոտությամբ համեմատվել է 2 FDA հաստատված դեղամիջոցների կոմբինացված բուժումը (ամեն դեղամիջոցն առանձին) այն հիվանդների դեպքում, ովքեր նախկինում չեն ստացել ԹՉ-ի բուժման որևէ դեղ [6]: Այս 2 մեծ հետազոտություններում նշվում են հոսպիտալիզացման հաճախականության նվազում, կլինի-

կական համապատասխան վերջնարդյունք մինչև աջ փորոքային անբավարարության մեկնարկը, որը հոսպիտալիզացման գլխավոր պատճառն է ԹՉ-ով հիվանդների շրջանում վատ ելքով [3]: Չնայած վերջին հետազոտությունների արդյունքում կոմբինացված թերապիան ազդեցություն չունի ապրելիության վրա [6, 19, 23], սակայն մեծ մետաանալիզի տվյալները, որոնք գնահատում են ԹՉ 12-16 շաբաթ տևողությամբ բուժման միջինացված արդյունքները, հավաստում են մահացության զգալի նվազում [10], որը համեմատելի է այլ հետազոտությունների տվյալներին [1, 14]: Արդյունքում առաջարկվում է ալգորիթմ, որը ուղեցույց է ԹՉ-ի բուժման համար:

Այսպիսով ԹՉ-ով հիվանդների մեծամասնությունը ներկայումս բուժվում է կոմբինացված թերապիայով, որը բաղկացած է 2 դեղամիջոցներից՝ միաժամանակ կամ հաջորդաբար նշանակման տարբերակով: Թոքերի տրանսպլանտացիայի ուղղորդվում են այն հիվանդները, որոնց դեպքում դեղամիջոցներով բուժումը չի նվազեցնում ռիսկի հավանականությունը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Benza R.L., Miller D.P., Barst R.J., Badesch D.B., Frost A.E., McGoon M.D.. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*, 2012; 142:448-456
2. Boucly A., Weatherald J., Savale L. et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.*, 2017;50:1700889-1700889
3. Campo A., Mathai S.C., Le Pavec J. et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.*, 2011;38:359-367
4. Fijalkowska A., Kurzyńska M., Torbicki A. et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 2006;129:1313-1321
5. Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D., Gersh B.J., McGoon M.D., Frye R.L. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*, 1984;70:580-587
6. Galie N., Barberà J.A., Frost A.E. et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2015;373:834-844
7. Galie N., Channick R.N., Frantz R.P. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019;53:1801889-1801889
8. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Respir. J.*, 2015;46:903-975
9. Galie N., Jansa P., Pulido T. et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, 2017;38:1147-1155
10. Galie N., Manes A., Negro L., Palazzini M., Bacchi-Reggiani M.L., Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, 2009;30:394-403
11. Hassoun P.M., M.D. Pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2021; 385:2361-2376. DOI: 10.1056/NEJMra2000348, December 16, 2021
12. Humbert M., Lau E.M., Montani D., Jaïs X., Sitbon O., Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2014;130:2189-2208
13. Hoeper M.M., Kramer T., Pan Z. et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur. Respir. J.*, 2017;50:1700740-1700740
14. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexia-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*, 2010;122:156-163
15. Kylhammar D., Kjellström B., Hjalmarsson C. et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, 2018;39:4175-4181
16. Lahm T., Douglas I.S., Archer S.L. et al. Assessment of right ventricular function in the research setting: knowledge gaps and pathways forward. An official American Thoracic Society research statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018;198(4):e15-e43
17. Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A. et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPEN). *Circulation*, 2014;129:57-65
18. Price L.C., Wort S.J., Perros F. et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2012;141:210-221
19. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2013;369:809-818
20. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 1992;327:76-81
21. Ryan J.J., Archer S.L. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ. Res.*, 2014;115:176-188
22. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.*, 2019;53:1801913-1801913
23. Sitbon O., Channick R., Chin K.M. et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2015;373:2522-2533
24. Thurnheer R., Ulrich S., Bloch K.E. Precapillary pulmonary hypertension and sleep-disordered breathing: is there a link? *Respiration*, 2017;93:65-77
25. Vonk Noordegraaf A., Chin K.M., Haddad F. et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur. Respir. J.*, 2019;53:1801900-1801900
26. Waxman A., Restrepo-Jaramillo R., Thenappan T. et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N. Engl. J. Med.*, 2021;384:325-334

РЕЗЮМЕ

ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Минасян А.М.¹, Мелконян Э.Г.¹, Хачатрян Т.А.¹, Мелоян С.В.¹, Таварациян А.Р.²

¹ ЕГМУ, Кафедра внутренних болезней (пульмонология и нефрология)

² ЕГМУ, Кафедра кардиологии последипломного образования

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, классификация ЛАГ, хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные легочные заболевания.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)-синдром, характеризующийся выраженным ремоделированием легочного сосудистого русла и прогрессирующим повышением сосудистой перегрузки с последующей гипертрофией и ремоделированием правого желудочка. ЛАГ гемодинамически определяется средним уровнем легочного артериального давления более 20 мм рт.ст. при катетеризации правого желудочка.

ЛАГ классифицируется на 5 групп, основываясь на клинической характеристике и гемодинамических особенностях каждой группы, исходя из результатов Всемирного Симпозиума по Легочной Гипертензии 2018г. Легочная гипертензия осложняет хронические легочные заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (распространенность более 500 млн случаев в мире), интерстициальные легочные заболевания (10-70%). У 1% всемирной популяции и

более 10% населения старше 65 лет определяется легочная гипертензия.

Нами проводился обзор современной литературы с целью определения вопросов классификации, алгоритмов диагностики и лечения установленной ЛАГ, исходя из протоколов ESR - ECS 2015, данных Всемирного Симпозиума по легочной гипертензии 2018г., а также результатов рандомизированных исследований.

Диагностический алгоритм, подозреваемой, на основании симптомов, легочной гипертензии, должен быть интегрирован эхокардиографией в качестве важного скринингового теста, предлагаемого практическим врачам. Дополнительные рутинные тесты крови и визуализации также должны быть включены в клиническую оценку. Алгоритм лечения подтвержденной ЛАГ приведен исходя из данных Galie et al. с рекомендациями для организации соответствующей терапии. Для успешного осуществления вышесказанного необходимы дальнейшие исследования для каждой категории больных с ЛАГ.

SUMMARY

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Minasyan A.M.¹, Melkonyan E.G.¹, Khachatryan T.A.¹, Meloyan S.V.¹, Tavaratsyan A.R.²

¹ YSMU, Department of Internal Diseases (Pulmonology and Nephrology)

² YSMU, The Postgraduate Department of Cardiology

Keywords: pulmonary arterial hypertension, PAH classification, chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease.

Pulmonary hypertension (PH) is a syndrome characterized by marked remodeling of the pulmonary vasculature and a progressive rise in the pulmonary vascular load, leading to hypertrophy and remodeling of the right ventricle. PH hemodynamically defined hemodynamically by a mean pulmonary arterial pressure of higher than 20 mm Hg at rest, as measured by right heart catheterization.

The several forms of PH are categorized into five clinical groups, based on the 2018 meeting of the World Symposium on PH with the clinical characteristics and hemodynamic profile of each group. PH complicates chronic lung diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease (worldwide burden >500 million cases) and interstitial lung disease (10 to 70%). It is estimated that 1% of the world population and up to 10% of per-

sons older than 65 years of age have PH.

We reviewed current literature to ascertain the approach to classification, diagnostic and treatment algorithm for confirmed Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) according to ESR-ECS 2015 guidelines, 2018 meeting of the World Symposium on PH and randomized controlled trials. Diagnostic algorithm for suspected PH on the basis of symptoms and signs will be integrated with transthoracic echocardiography, as the single most important screening test ordered by the general practitioner. Additional routine blood and imaging tests are involved in the clinical assessment. Treatment algorithm for confirmed PAH is adapted from Galie et al and presented with recommendations for approved PAH, therefore further studies need to be carried out.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.36-23>

UDC: 616.61-003.4:616.61-003.821

COEXISTENCE OF POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE AND AL-AMYLOIDOSIS IN A PATIENT WITH NEPHROTIC SYNDROME

Simonyan A.¹, Alexanyan N.¹, Voskanyan A.²

¹ YSMU, Department of Pulmonology and Nephrology

² Center of Hematology after prof. R. Yeolyan

Received: 17.05.2023, reviewed: 12.06.2023, accepted: 23.10.2023

Keywords: polycystic kidney disease, amyloidosis, nephrotic syndrome.

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is an inherited disease characterized by the development and growth of cysts in the kidney. ADPKD is seen in 1 in 400 to 1000 births with half the patients remaining undiagnosed. Clinical manifestations include abdominal pain, hematuria, urinary tract/cyst infection, hypertension, renal stones, proteinuria <2g/day, urinary-concentrating defect. The disease progresses with development renal failure [9]. This abstract introduces a case of a patient, who had polycystic kidney disease and nephrotic syndrome, not characteristic of PKD. Examinations of the patient reveals AL amyloidosis as the cause of nephritic syndrome.

Introduction

Autosomal dominant polycystic kidney disease is characterized by multiple cysts in the cortex and medulla of the kidneys. In ADPKD proteinuria is less than 2g/day, and nephrotic syndrome is unusual. In this situation, other concomitant glomerular diseases should be checked [6,8]. Here we report a case of ADPKD with nephrotic syndrome within AL amyloidosis.

Case report

A 63-year-old woman was admitted to hospital with nephrotic syndrome in 12.2021. In 2006, she was diagnosed with ADPKD by ultrasound sonography and family history. In 2014, a high level of creatinine (2.09 mg/dl) was discovered first time. In November 2021 she got sick with Covid-19 pneumonia and had elevated levels of creatinine (5.53-4.4 mg/dl). In December 2021 she was admitted to our hospital with the swollen low extremities.

* ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

A. Simonyan

YSMU, Department of Pulmonology and Nephrology

Address: 9 Ezras Hasratyan St

E-mail: arminsimonyan@rambler.ru

Tel.: (+374) 77 76 20 48

At the physical examination her skin color was pale. The musculoskeletal system was without visible changes. Her body temperature was 36.5°C, the lung auscultation was vesicular, SpO₂ – 95% breathing room air. The sounds of heart rate were rhythmic and clear, the blood pressure was 130/90 mmHg, the pulse was 81 per minute. The abdomen was soft and painless. Bowels were functioning regularly. The low extremities were swollen. Urination was free and painless. Costovertebral angle tenderness was negative bilaterally. Diuresis was 1.2 l. per day. The laboratory examination showed: biochemical analysis – serum Cr – 3.33 mg/dl, serum urea – 12.42 μmol/l, serum total protein – 5.53g/dl, serum albumin – 2.12 g/dl, serum potassium – 3.8 mmol/l, CBC-RBC – 3.34×10¹²/l, HGB – 89 g/l, WBC – 8.51×10⁹/l, PLT – 522×10⁹/l. Urinalysis showed protein – 4.2 g/l, erythrocytes – 7-8/ HPF, leukocytes – 5-6/HPF, pH – 5, SG – 1005. Daily proteinuria was 6 g/day. Urine culture was clean. Poly-organic CT didn't reveal signs of cyst infection, cancer or signs of inflammation of other organs. The genetic test of MEFV, taking into account the patient's nationality (Armenian) did not reveal any mutation. Because of large cysts of kidneys, a biopsy was taken from rectum. The biopsy revealed Congo-positive amyloidosis. Histochemical and immunofluorescence studies revealed amyloid deposits with lambda light chain expression. A bone marrow biopsy discovered increased level of plasma cells up to 5%, light chains of immunoglobulins with predominance of lambda chains, plasma cell dyscrasia. AL-amyloidosis with lambda light chain monoclonal protein was diagnosed.

Discussion

ADPKD is one of the most common inherited disorders in humans and the most frequent genetic cause of kidney failure in adults. It's a multisystemic and progressive disorder characterized by cyst formation and enlargement in the kidney and other organs. Polycystin-1 and polycystin-2 are proteins which interact with each other to help primary cilia on the tubular epithelial cells sense the luminal environment. Therefore, muta-

tion in either of these proteins leads to defective ciliary function. It leads to increased secretion of NaCl, and the resultant passive movement of water contributes to cyst growth [1]. It's characteristic of the macrohematuria due to cyst hemorrhage, leukocyturia and bacteriuria because of cyst infection and proteinuria less than 2 g/day. The frequency of occurrence of proteinuria in ADPKD ranges from 14 to 34% in non-uremic adults, and to ~80% in adults with advanced renal failure. And when a patient has nephrotic range proteinuria, another disease should be suspected as well [2, 7]. There were only 29 cases of ADPKD from 1972 to 2012 associated with nephrotic syndrome, in which the renal lesions were evaluated by the histopathological studies. However, it is reasonable

to assume that many other similar cases were not investigated or published. In most cases FSGS was the cause of nephrotic syndrome in patients with PKD [4]. Amyloidosis in patients with ADPKD usually is secondary, because of frequent urinary tract infection which is a cause of chronic inflammation [3, 5]. Our patient had no history of chronic inflammation of the cysts and no other chronic inflammatory diseases including periodic disease. In the available literature we couldn't find such case of ADPKD and AL amyloidosis.

Conflict of interest

None declared.

REFERENCES

1. Bastos A.P., Onuchic L.F. Molecular and cellular pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2011 Jul;44(7):606-17. doi: 10.1590/s0100-879x2011007500068. Epub 2011 May 27
2. Contreras G., Mercado A., Pardo V., Vaamonde C.A. Nephrotic syndrome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1995 Nov;6(5):1354-9. doi: 10.1681/ASN.V651354
3. Kollabathula A., Vishwajeet V., Gupta K., Mitra S., Sharma V., Ray P., Bhalla A. Chronic brucellosis with hepatic brucelloma and AA amyloidosis in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Autops Case Rep.*, 2019 Dec 13;10(1): e2019128. doi: 10.4322/acr.2019.128. eCollection 2020 Jan-Mar
4. Oda Y., Sawa N., Hasegawa E., Mizuno H., Kawada M., Sekine A., Hiramatsu R., Yamanouchi M., Hayami N., Suwabe T., Hoshino J., Takaichi K., Kinowaki K., Ohashi K., Fujii T., Ubara Y. PKD1-associated autosomal dominant polycystic kidney disease with glomerular cysts presenting with nephrotic syndrome caused by focal segmental glomerulosclerosis. *BMC Nephrol.*, 2019 Aug 28;20(1):337. doi: 10.1186/s12882-019-1524-6
5. Sar F., Taylan I., Kutlu C. et al. Amyloidosis in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease and tuberculosis: a case report. *Int. Urol. Nephrol.*, 2007; 39: 655-659
6. Shokoufeh Savaj, Mahmoud Parvin, Javad Savoj. Massive Proteinuria and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease A Rare Coincidence. *Iran J. Kidney Dis.*, 2012 Jan;6(1):73-6
7. Visciano B., Di Pietro R.A., Rossano R., Mancini A., Zamboli P., Cianciaruso B., Pisani A. Nephrotic syndrome and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2012 Dec;5(6):508-11. doi: 10.1093/ckj/sfs147. Epub 2012 Nov 11
8. Wan R.K., Kipgen D., Morris S., Rodger R.S. A rare cause of nephrotic syndrome in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *NDT Plus.*, 2009 Apr;2(2):136-8. doi: 10.1093/ndtplus/sfn197. Epub 2008 Dec 25
9. Wilson P.D. Polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 151- 164

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԵՐԻԿԱՄՆԵՐԻ ՊՈԼԻԿԻՍՏՈՉ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԵՎ AL-ԱՄԻԼՈԻԴՈԶԻ ՀԱՄԱԿՑՈՒՄԸ ՆԵՖՐՈՏԻԿ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇՈՎ ԲՈՒԺԱՌՈՒՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Սիմոնյան Ա.Խ.¹, Ալեքսանյան Ն.Յ.¹, Ոսկանյան Ա.Ա.²

¹ ԵՊԲՀ, պոլիմոնոլոգիայի և նեֆրոլոգիայի ամբիոն

² Պրոֆ. Ռ.Յ. Յոլյանի անվան Արյունաբանական կենտրոն

Բանալի բառեր՝ երիկամների պոլիկիստոզ հիվանդություն, ամփոփող, նեֆրոտիկ սինդրոմ:

Երիկամների աուտոսոմ դոմինանտ պոլիկիստոզ հիվանդությունը (ԵԱԴԴՅ) ժառանգական հիվանդություն է, որը բնութագրվում է երիկամներում կիստաների ձևավորմամբ և մեծացումով: ԵԱԴԴՅ-ն դրսևորվում է 400-1000 նորածիններից մեկի դեպքում, ընդ որում դեպքերի կեսը մնում է չախտորոշված: Կլինիկական դրսևորումներն են գոտկային ցավը, հեմատուրիան, միգրոլիների և կամ կիստաների ինֆեկցիան, զարկերակային հիպերտենզիան,

երիկամային քարերը, պրոտեինուրիան 2 գ/օրականից քիչ, մեզի խտացման խանգարումը: Հիվանդությունն ընթանում է երիկամային անբավարարության զարգացմամբ: Տվյալ արստրակտում բնութագրվում է երիկամների պոլիկիստոզ հիվանդությունից տառապող բուժառու, ում դեպքում ախտորոշվել է նեֆրոտիկ համախտանիշ, որը բնութագրական չէ երիկամների պոլիկիստոզ հիվանդությանը: Հետազոտությունների ընթացքում հիվանդի դեպքում հայտնաբերվել է AL-ամփոփող, որը և նեֆրոտիկ համախտանիշի պատճառն է:

РЕЗЮМЕ

СОЧЕТАНИЕ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И AL-АМИЛОИДОЗА У ПАЦИЕНТКИ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Симонян А.Х.¹, Алексанян Н.Г.¹, Восканян А.А.²

¹ ЕГМУ, Кафедра пульмонологии и нефрологии

² ЕГМУ, Гематологический центр им. проф. Р.О. Еоляна

Ключевые слова: поликистоз почек, амилоидоз, нефротический синдром.

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПБП) – у наследственное заболевание, характеризующаяся развитием и ростом кист в почках. АДПБП наблюдается у 1 из 400–1000 новорожденных, при этом у половины пациентов остается недиагностированной. Клинические проявления включают боль в животе, гематурию, инфекцию мочевыводящих путей/кист, гипертонию, камни в почках,

протеинурию <2 г/день, нарушение концентрации мочи. Заболевание прогрессирует с развитием почечной недостаточности. В данной статье описывается пациентка с поликистозом почек и нефротическим синдромом, нехарактерным для поликистозной болезни почек. В процессе обследования у больной выявлен AL-амилоидоз, который и являлся причиной нефротического синдрома.

DOUBLE KISSING CRUSH TECHNIQUE FOR TREATMENT OF CORONARY ARTERY DISEASE: CASE REPORT

Hambardzumyan K.M.*, Hambardzumyan Kh.M., Manukyan S.A.

"Best Life" Medical Center, Yerevan, Armenia

Received: 06.05.2023, reviewed: 05.06.2023, accepted: 23.10.2023

Keywords: *DK Crush, bifurcation, stenting, angioplasty, in-stent restenosis.*

Percutaneous coronary intervention (PCI) techniques, such as stenting, are commonly used to treat coronary artery disease (CAD), but restenosis of the stented artery is a significant concern. To address this issue, a number of different bifurcation stenting techniques has been developed. Nevertheless, there is an optimal suggested technique, which could be unique for all the cases.

In this case report, we present a 50-year-old patient with stable angina III, with the significant stenosis in the left anterior descending artery (LAD)-diagonal branch (DB) bifurcation, who underwent DK crush treatment. In this report we also review the clinical evidence supporting the treatment. The double kissing crush (DK crush) technique involves stenting the main vessel and the side branch of a bifurcation lesion in a sequential manner, followed by the balloon inflation and stent crushing to optimize stent apposition and to minimize restenosis.

The DK crush technique has been shown to improve the long-term outcomes in patients with bifurcation lesions as compared to other stenting techniques, with reduced the rates of restenosis and adverse cardiac events. However, the procedure requires advanced technical skills and should only be performed by experienced operators.

Case Report

A 50-year-old male with a history of smoking, hypertension, diabetes mellitus type 2, dyslipidemia, and stable angina class III presented with apical anterior hypokinesis and a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 48%. The patient's serum creatinine was 95 $\mu\text{mol/l}$. The coronary angiography revealed significant stenosis in the LAD-DB

bifurcation, which was tenting and required treatment.

The DK crush technique was performed using two wires in the LAD (main vessel) and the diagonal branch, along with an Asahi Intecc Guide Wire (Rinato and SION blue). A 2.5×23 mm drug eluted stent was deployed in the side branch, followed by a 2.5×12 mm balloon in the main vessel. The first crush was performed, and then a 2.75×15 mm stent was deployed in the main vessel. The DK crush technique was then performed with a 3.0×8 mm balloon, followed by a second kissing balloon inflation with a 2.75×15 mm non-compliant balloon in the main vessel and a 2.5×10 mm non-compliant balloon in the side branch. Finally, a 3.0×12 mm non-compliant balloon was used for the final proximal optimization technique (POT), and angiography was performed to confirm optimal stent apposition.

The procedure involved the following steps [1]:

1. Two wires in the left anterior descending (LAD) the main vessel and diagonal branch Asahi Intecc Guide Wires (Rinato and SION blue) (pic. 1)
2. Deploy SB stent (2.5×23 mm stent SB and 2.5×12 mm balloon MV) (pic. 2)
3. First crush (pic. 3)
4. MV stenting (2.75×15 mm) (pic.4)
5. DK crush technique 1 (POT 3.0×8 mm balloon) (pic. 5a, 5b)
6. Second kissing balloon inflation (2.75×15 mm non-compliant MV and 2.5×10 mm non-compliant SB) (pic. 6)
7. Final POT (3.0×12 mm non-compliant balloon) (pic. 7)

Clinical Evidence

To further evaluate the efficacy of the DK crush technique, we reviewed the experience of the "Best Life" clinics from October 13, 2019 to November 22, 2021. Of the 274 patients, who underwent bifurcation stenting during this period, 173 were treated with the DK crush technique, while 101 received the Culotte technique. The restenosis rate was 6.3% in the DK crush group and 15.8% in the Culotte group, with a total restenosis rate of

* ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

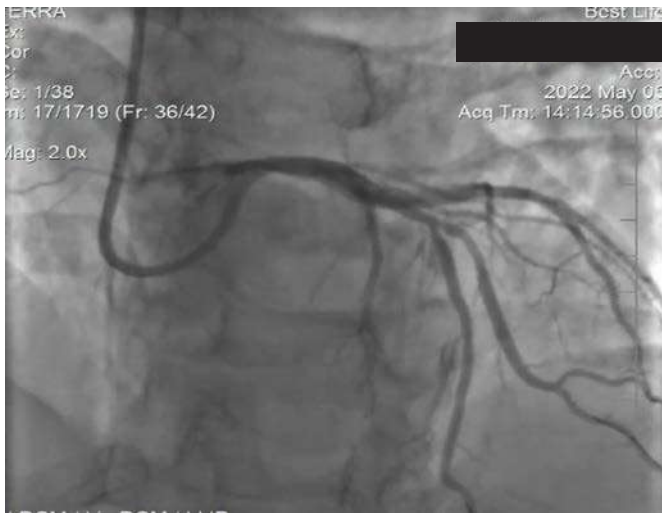
K.M. Hambardzumyan

"Best Life" Medical Center, Yerevan, Armenia

Address: Fanariyan 55 str., 0010, Yerevan, Armenia

E-mail: hkm@bestlife.am

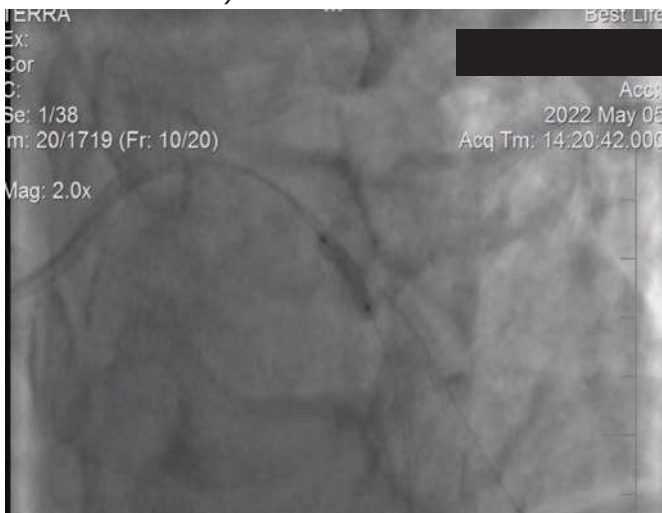
Tel.: (+374) 94 98 01 08



Pic. 1. Two wires in left anterior descending (LAD) main vessel and diagonal branch Asahi intecc Guide Wires (Rinato and SION blue)



Pic. 2. Deploy SB stent (2.5x23 mm stent SB and 2.5x12mm balloon MV)



Pic. 3. First crush



Pic. 4. MV stenting (2.75x15 mm)

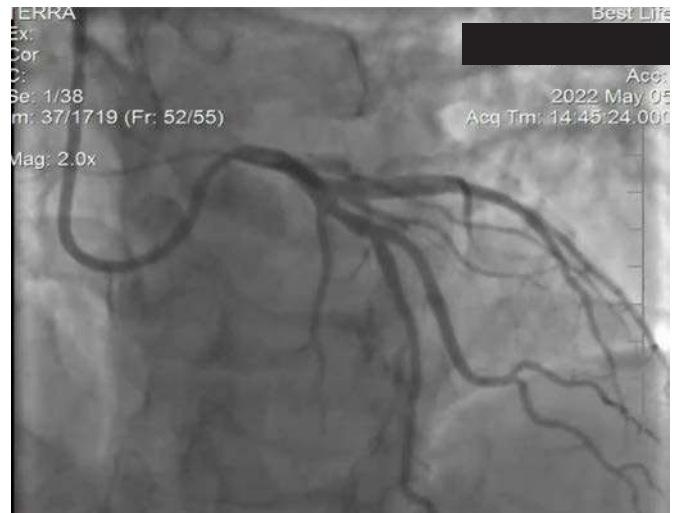


Pic. 5a, 5b. DK crush technique 1 (POT 3.0x8 mm balloon)



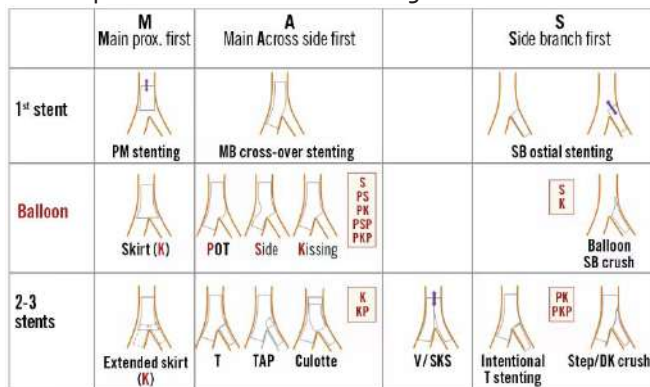


Pic. 6. Second kissing balloon inflation (2.75×15 mm non-compliant MV and 2.5×10mm non-compliant SB)



Pic. 7. Final POT (3.0×12mm non-compliant balloon)

9.8%. Of the 27 patients, who experienced restenosis, 3 underwent coronary artery bypass grafting (CABG), 6 patients underwent drug-eluting balloon angioplasty (DEB), and 18 patients underwent stenting.



Scheme 1. The new amended MADS (2019) classification [2]

Discussion

Coronary artery disease (CAD) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Percutaneous coronary intervention (PCI) techniques, such as stenting, are commonly used to treat CAD, but restenosis of the stented artery remains a significant concern. Bifurcation lesions represent a particular challenge in stenting because they are more prone to restenosis due to their unique anatomy and hemodynamics.

Several stenting techniques have been developed to address the challenges of bifurcation lesions, including the provisional stenting technique, culotte stenting, T-stenting, and V-stenting [1, 7].

However, the optimal stenting technique remains controversial, and no technique has been shown to be superior in all cases. The DK crush technique is one of the most promising techniques for bifurcation lesions, and this case report and clinical evidence review provide support for its use in appropriate cases [5].

The clinical evidence review of 274 patients, who underwent bifurcation stenting, showed that the DK crush technique was associated with a lower restenosis rate compared to the culotte technique. The fact that some patients in both groups required CABG or DEB, or additional stenting, suggests that bifurcation stenting is still a complex and challenging procedure, even with the DK crush technique [4].

Despite the promising results of this case report and clinical evidence review, the use of the DK crush technique should be individualized and based on the patient's clinical characteristics and the operator's experience [3, 7].

In conclusion, the DK crush technique is an effective treatment option for bifurcation lesions in patients with CAD [6]. The results of this case report and clinical evidence review suggest that this technique can reduce restenosis rates and improve clinical outcomes. However, the decision to use the DK crush technique should be made on a case-by-case basis, with consideration of individual patient factors, clinical judgment, and operator experience.

Conclusion

Based on our experience, it appears that using the DK crush technique is a viable course of action for addressing bifurcation lesions in patients diagnosed with coronary artery disease. The clinical evidence also supports its use as an effective means of reducing restenosis rates. As with any medical pro-

cedure, individual patient factors, clinical judgment and operator experience must be considered when determining the best treatment approach. Nonetheless, the “DK crush” technique offers a promising option for patients with bifurcation lesions, such as the case presented here.

REFERENCES

1. Albiero R., Burzotta F., Lassen J.F., Lefèvre T., Banning A.P., Chatzizisis Y.S., Johnson T.W., Ferenc M., Pan M., Darremont O., Hildick-Smith D., Chieffo A., Louvard Y., & Stankovic G.. Treatment of coronary bifurcation lesions, part I: implanting the first stent in the provisional pathway. The 16th expert consensus document of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*, 2022, 18(5), E362–E376. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00165>
2. Banning AP, Lassen JF, Burzotta F, Lefèvre T, Darremont O, Hildick-Smith D, Louvard Y, Stankovic G. Percutaneous coronary intervention for obstructive bifurcation lesions: the 14th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2019 May 20;15(1):90-98. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00144. PMID: 31105066.
3. Burzotta F., Lassen J.F., Louvard Y. et al. European Bifurcation Club white paper on stenting techniques for patients with bifurcated coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.*, 2020, 96: 1067– 1079. <https://doi.org/10.1002/ccd.29071>
4. Chen E., Cai W., Chen L.L. Crush versus Culotte stenting techniques for coronary bifurcation lesions: A systematic review and meta-analysis of clinical trials with long-term follow-up. *Medicine*, Baltimore, 2019 Apr, 98(14): e14865. doi: 10.1097/MD.00000000000014865. PMID: 30946314; PMCID: PMC6456007
5. Chen S.L., Santoso T., Zhang J.J., Ye F., Xu Y.W., Fu Q., Kan J., Zhang F.F., Zhou Y., Xie D.J., Kwan T.W. Clinical Outcome of Double Kissing Crush Versus Provisional Stenting of Coronary Artery Bifurcation Lesions: The 5-Year Follow-Up Results From a Randomized and Multicenter DKCRUSH-II Study (Randomized Study on Double Kissing Crush Technique Versus Provisional Stenting Technique for Coronary Artery Bifurcation Lesions). *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 2017 Feb, 10(2):e004497. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004497. PMID: 28122805; PMCID: PMC5319391
6. Crimi G., Mandurino-Mirizzi A., Gritti V., Scotti V., Strozzi C., de Silvestri A., Montalto C., di Giacomo C., d'Ascenzo F., Repetto A., Ferlini M., Marinoni B., Ferrario M., de Servi S., Visconti L.O. & Klersy C.. Percutaneous Coronary Intervention Techniques for Bifurcation Disease: Network Meta-analysis Reveals Superiority of Double-Kissing Crush. In *Canadian Journal of Cardiology*, 2020, V. 36, Issue 6, pp. 906–914. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.09.002>
7. Lassen J.F., Albiero R., Johnson T.W., Burzotta F., Lefèvre T., Iles T.L., Pan M., Banning A.P., Chatzizisis Y.S., Ferenc M., Dzavik V., Milasinovic D., Darremont O., Hildick-Smith D., Louvard Y., Stankovic G. Treatment of coronary bifurcation lesions, part II: implanting two stents. The 16th expert consensus document of the European Bifurcation Club. *Euro Intervention*, 2022 Aug 19, 18(6):457-470. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00166. PMID: 35570753

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՊՍԱԿԱԶԵՎ ԱՆՈՒՆԵՐԻ ԴԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ DOUBLE KISSING CRUSH ՏԵԽՆԻԿԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊԵ

Համբարձումյան Կ.Մ., Համբարձումյան Խ.Մ., Մանուկյան Ս.Ա.
«ԲեստԼայֆ» բժշկական կենտրոն

Բանալի բառեր՝ DK Crush, բիֆուրկացիա, ստենտավորում, անգիոպլաստիկա, ներստենտային ռեստենոզ:

Միջմաշկային կորոնար միջամտության (ՄԿՄ) մեթոդը՝ ստենտավորումը, սովորաբար կիրառվում է սրտի կորոնար հիվանդության (ՍԿՀ) բուժման համար, սակայն ստենտավորված զարկերակի ռեստենոզը շարունակում է մնալ նշանակալի խնդիր: Այս խնդրի լուծման համար մշակվել են բիֆուրկացիոն մի շարք տարբեր տեխնիկաներ: Այնուամենայնիվ, կա առաջարկվող օպտիմալ մեթոդ, որը կարող է եզակի լինել բոլոր դեպքերում:

Սույն հոդվածի մեջ մենք ներկայացնում ենք 50-ամյա հիվանդի դեպք՝ III ֆուլսկցիոնալ դասի լարման, զգալի ստենոզով ծախ առաջային վայրեջ զարկերակի (ՉԱՎՉ) անկյունագծային ճյուղում (ԱՃ), որը ենթարկվել է Double Kissing Crush (DKCrush) տեխնիկայով ստենտավորման, ինչպես նաև ներկայացված

են դրա կիրառման արդյունավետությունը հաստատող կլինիկական ապացույցները: DK crush տեխնիկան ներառում է բիֆուրկացիոն ստենոզի հիմնական անոթի և ապա կողային ճյուղի ստենտավորումը, որին հաջորդում է բալոնի փչումը և ստենտի քրաշինգը՝ ստենտի բացումը օպտիմալացնելու և ռեստենոզը նվազագույնի հասցնելու համար:

Ապացուցված է, որ բիֆուրկացիոն ախտահարումներով հիվանդների շրջանում DK Crush տեխնիկան երկարաժամկետ արդյունքներ է բարելավում ստենտավորման այլ մեթոդների համեմատ՝ նվազեցնելով ռեստենոզի և սրտային անբարենպաստ դեպքերի հաճախականությունը: Այնուամենայնիվ, պետք է նշել, որ ըստ ընթացակարգի անհրաժեշտ է կիրառել առաջադեմ տեխնիկական հմտությունների փորձը և միայն փորձառու մասնագետների կողմից:

РЕЗЮМЕ

ТЕХНИКА DOUBLE KISSING CRUSH ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Амбарцумян К.М., Амбарцумян Х.М., Манукян С.А.
Медицинский центр «Бест Лайф»

Ключевые слова: техника Double Kissing Crush, бифуркация, стентирование, ангиопластика, ин-стенг рестеноз.

Чрескожные коронарные вмешательства на коронарных артериях, такие как стентирование коронарных артерий широко используются для лечения коронарной болезни сердца. Вместе с тем рестеноз стентированной артерии все еще остается значительной проблемой. Для решения этой проблемы было разработано несколько техник бифуркационных стентирований коронарных артерий, направленных на снижение частоты ин-стенг рестенозов, однако не существует универсальной оптимальной техники, подходящей для всех случаев.

В данной статье мы представляем случай пациента 50-и лет со стенокардией напряжения третьего функционального класса по классификации Европейской Ассоциации Кардиологов (ESC) и гемодинамически значимым стенозом бифуркации передней нисходящей артерии и диагональной ветви по данным коронарографии, которому было проведе-

но стентирование по технике Double Kissing Crush (DK crush). В данной статье мы также представляем обзор клинических данных пациентов нашей клиники, подтверждающих эффективность данной техники.

Техника DK crush предполагает последовательное стентирование основного сосуда и боковой ветви бифуркационного участка, с последующей баллонной ангиопластикой для раздавливания стента, оптимизации его аппозиции и минимизации рестеноза.

Техника DK crush доказала свою эффективность в улучшении долгосрочных результатов лечения пациентов с бифуркационными поражениями по сравнению с другими методами стентирования, снижая частоту рестеноза и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако, процедура требует высокой технической квалификации и должна выполняться только опытными специалистами.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.36-31>

УДК: 616.311:616.36-002

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА И ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ДО И ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Азатян В.Ю.¹, Есаян Л.К.¹, Шмавонян М.В.², Парунакян И.К.³

¹ ЕГМУ, Кафедра терапевтической стоматологии

² ЕГМУ, Кафедра инфекционных болезней

³ Стоматологическая клиника «Ортодент»

Получена: 11.05.2023, рецензирована: 02.06.2023, принята: 23.10.2023

Ключевые слова: слизистая оболочка, пародонт, вирусный гепатит С.

Интерес к исследованию сочетанной патологии в последнее время объясняется накоплением новых фактов, появлением новых сведений о межорганных, межтканевых и межклеточных уровнях взаимодействия в системе целостного организма. В связи с этим актуальным является вопрос о связи заболеваний внутренних органов и органов полости рта [3, 25, 28].

Изучение сочетанных поражений кожи, внутренних органов, слизистой рта, их связь с общей патологией необходимы врачу для правильной постановки диагноза. Существует взаимосвязь большинства патологических процессов, протекающих на уровне слизистой рта, красной каймы губ и различных органов, и систем организма, поэтому именно поражения слизистой рта зачастую являются первыми признаками нарушения обмена веществ, а также различных общесоматических заболеваний [1, 10].

Ткани пародонта являются сложным структурно-функциональным комплексом и принимают участие в различных функциях организма: жевании, глотании, речи, дыхании. В структуре основных заболеваний органов и систем, а также тканей полости рта воспалительные процессы в пародонте занимают одну из лидирующих позиций, вызывают значительные функциональные расстройства челюстно-лицевой области и обуславливают потерю зубов, при этом, согласно ВОЗ, в 5 раз чаще, чем при осложненных формах кариеса [30, 31].

По данным ВОЗ, воспалительные заболевания пародонта являются одними из самых распространенных

стоматологических заболеваний в мире после кариеса зубов. Наиболее высокий уровень заболеваемости приходится на возраст 15-19 лет (55-89%), а также 35-44 года (65-98%) [4, 8, 36]. Заболевания пародонта в современной стоматологии составляют одну из важнейших проблем в связи с их широкой распространенностью, комплексным характером поражения с вовлечением в патологический процесс, помимо собственно тканей пародонта, других органов и систем, а также изменениями в различных звеньях гомеостаза организма человека, в том числе в процессах липопероксидации, иммунной, цитокиновой системах [15, 19, 21]. В целом патогенное действие стоматогенного очага связано с тем, что он является источником гетеро- (микробной, лекарственной) и аутоантигенной персистенции, а также оказывает угнетающее и дезорганизующее влияние на иммунную систему [7, 35, 37].

Коморбидные состояния в последние годы становятся все более распространенными и являются одним из факторов, значительно усложняющих ведение пациентов с пародонтитом в связи с возможным взаимоотношающим характером течения [11, 27]. Так, например, воспалительные заболевания пародонта вынуждают откладывать противовирусную терапию вирусного гепатита С (ВГС), ускоряя тем самым прогрессирующее поражение печени [32, 38, 39].

В последние годы ВГС стал глобальной проблемой здравоохранения [5, 6, 41]. Серьезное беспокойство вызывают клинические последствия ВГС: развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, которые снижают качество жизни пациентов и существенно ограничивают ее продолжительность [16]. Реальная распространенность ВГС может значительно превосходить официальную статистику, что обусловлено как спецификой самого заболевания (часто протекающего бессимптомно), так и отсутствием четко налаженной системы диагностики и регистрации больных. Уровень этого показателя значительно колеблет-

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

В.Ю. Азатян

ЕГМУ, Кафедра терапевтической стоматологии

Адрес: ул. Корюна 2, 0025, Ереван

Эл. почта: vahe.azatyan@gmail.com

Тел.: (+374) 91 32 67 73

ся в зависимости от применяемой методики оценки, он может составлять от 1,5 млн до 5,7 млн человек, с учетом в сумме острых и хронических гепатитов. Так, по данным ВОЗ, в 2022 году в России число лиц с положительным тестом на антитела к гепатиту С составляло около 5 млн человек, из которых около 3,5 млн нуждаются в лечении [41].

Во всем мире хроническим ВГС страдает 71 млн человек. По оценкам ВОЗ в 2015 году наиболее часто он встречался в Европейском (1,5%) и Восточно-Средиземноморском (2,3%) регионах, тогда как в других регионах показатели распространенности ВГС находились в пределах от 0,5% до 1%. В некоторых странах высокие показатели заболеваемости ВГС могут отмечаться среди отдельных групп населения. Так, 23% новых случаев инфицирования ВГС и 33% смертности от ВГС связаны с употреблением инъекционных наркотиков. Однако национальные программы по борьбе с ВГС далеко не всегда охватывают потребителей инъекционных наркотиков и заключенных в местах лишения свободы [41].

Исследования полости рта при хронических диффузных заболеваниях печени представляют большой интерес для клиницистов [2, 17, 18, 22], так как патологические процессы, развивающиеся в печени, как правило, приводят к органическим и функциональным нарушениям в слизистой оболочке полости рта [14, 33].

Известно, что при хронических заболеваниях печени формируется вторичный иммунодефицит, оказывающий влияние не только на весь организм в целом, но и на состояние органов и тканей полости рта (слизистую оболочку, пародонт, твердые ткани зубов). Некоторые симптомы, выявляемые в процессе стоматологического обследования, могут оказать существенное влияние на своевременную диагностику и направление пациента к соответствующему специалисту [12, 23]. В целом патогенное действие стоматогенного очага связано с тем, что он является источником не только гетеро- (микробной, лекарственной) и аутоантигенной персистенции, но и оказывает угнетающее и дезорганизующее влияние на иммунную систему [13, 40, 43].

Таким образом, заболевания слизистой оболочки рта (СОР) и пародонта на фоне сопутствующих общесоматических заболеваний представляют одну из наиболее сложных проблем в стоматологии вследствие трудностей в диагностике и лечении [9, 24, 26, 29]. Развитие поражений СОР усугубляет течение основного заболевания, обуславливает особенности проведения лечебных мероприятий. Правильная и своев-

ременная оценка состояния СОР и пародонта, а также выбор врачом современных средств рационального лечения являются актуальными вопросами стоматологии [25, 34, 42].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось изучение особенностей клинической картины полости рта и пародонта у пациентов с ВГС до и после проведенного комплексного лечения.

Материал и методы исследования

Пациенты с ВГС в составе 50 человек (37 мужчин и 13 женщин) находились на стационарном лечении в инфекционной клинической больнице «Норк» и клиническом центре «Арменикум» (ЗАО, г. Ереван) с 2019 по январь 2020 года. Средний возраст пациентов контрольной группы составил $50,05 \pm 13,29$ (СЗ±СО). У всех пациентов изучался стоматологический статус по заранее разработанным критериям, которые включали: внешний осмотр губ и углов рта; оценку состояния различных отделов СОР, маргинальной и альвеолярной частей десны, зубо-пародонтального комплекса, и языка. Проводилась также индексная оценка состояния тканей пародонта (индексы PI, SBI, OHI-S). По OHI-S определялось гигиеническое состояние полости рта. Пародонтальные индексы широко используются при диагностике заболеваний пародонта. Индексная оценка состояния тканей пародонта является ключевым моментом в описании пародонтологического статуса пациента.

Окончательный диагноз ВГС установлен на основании обнаружения в крови РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Все пациенты с ВГС получали этиотропное лечение противовирусными препаратами, стоматологическое лечение (санация полости рта) и пробиотик «Брефовил» саше (производитель Sacura Italy, S.R.L.; активные вещества: *Saccharomyces boulardii* 8 mld UFC и цинк 10 мг). Препарат использовали местно в виде полосканий и питья по 2 саше в течение 10 дней.

Все обследованные лица давали письменное согласие на участие в научном исследовании.

Результаты и их обсуждение

Для изучения стоматологического статуса учитывались жалобы пациентов и данные клинического осмотра полости рта, который включал: внешний осмотр губ и углов рта, оценку состояния различных отделов СОР.

Пациенты предъявляли жалобы на неприятные

Таблица 1

Состояние различных отделов СОР при ВГС до и после лечения

Признак		До лечения (n=50)		После лечения (n=50)	
		абс.	%	абс.	%
Эрозии на губах	нет	46	92	49	98
	есть	4	8	1	2
Трещины в углах рта	нет	30	60	41	82
	есть	20	40	9	18
Цвет СОР	Синюшный	0	0	0	0
	Ярко-красный	22	44	13	26
	Розовый	22	44	35	70
	Бледно-розовый	6	12	2	4
Нарушение рельефа СОР	нет	8	16	27	54
	есть	42	84	23	56
Геморрагии на слизистой щек и твердом небе	нет	10	20	28	56
	есть	40	80	22	44
Телеангиэктазии на слизистой щек	нет	16	32	32	64
	есть	34	68	18	36
Цвет языка	Ярко-красный	32	64	16	32
	Красный	7	14	3	6
	Розовый	11	22	31	62
Наличие налета на поверхности языка	нет	3	6	26	52
	есть	47	94	24	48
Очаги десквамации эпителия на поверхности языка	нет	20	40	38	76
	есть	30	60	12	24

ощущения в полости рта, сухость во рту, стянутость губ, болезненность в углах рта, чувство жжения и покалывания в языке, изменение вкуса, обложенность языка, шероховатость СОР. Данные клинического осмотра представлены в таблице 1.

Эрозии, которые при объективном исследовании губ до лечения были выявлены у 4 обследованных, после лечения обнаружены у одного больного. Несомненно, с учетом небольшого числа пациентов, данные по этому критерию недостоверны. По остальным критериям результаты весьма наглядны. Так, после лечения трещины в углах рта встречались в 2,2 раза реже, нарушения рельефа СОР – в 1,5 раза, геморрагии на слизистой щек и твердом небе – в 1,8 раз и телеангиэктазии – в 1,9 раз реже, чем до лечения. Разница между всеми этими показателями до и после лечения отличалась высокой статистической достоверностью ($p<0,001$).

После лечения такие же закономерности наблюдались при исследовании языка. Так, налет на поверхности языка выявлен почти в 2 раза реже, а очаги десквамации эпителия на поверхности языка – в 2,5 раза реже. При изучении разницы между этими показателями также выявлена высокая статистическая достовер-

ность – $p<0,001$ (рис. 1).

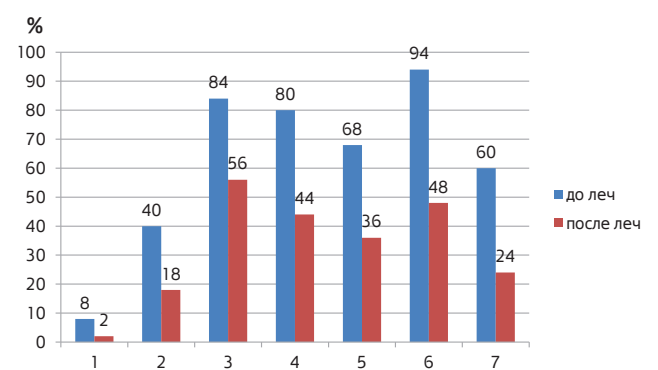


Рис. 1 Состояние различных отделов СОР при ВГС до и после лечения: (1- эрозии на губах; 2- трещины в углах рта; 3- нарушение рельефа СОР; 4- геморрагии на слизистой щек и твердом небе; 5- телеангиэктазии на слизистой щек; 6- наличие налета на поверхности языка; 7- очаги десквамации эпителия на поверхности языка)

При объективном исследовании преддверия и собственно полости рта у пациентов группы с ВГС как до, так и после лечения синюшный цвет СОР не выявлялся, а при бледно-розовом цвете разница данных до и после лечения была недостоверной ($p>0,18$). Яр-

Таблица 2
Состояние маргинальной и альвеолярной частей десны у пациентов с ВГС до и после лечения

Признак		До лечения (n=50)		После лечения (n=50)	
		абс.	%	абс.	%
Гиперемия	нет	40	80	44	88
	есть	10	20	6	12
Цианоз	нет	11	22	29	58
	есть	39	78	21	42
Отек	нет	41	82	46	92
	есть	9	18	4	8
Рыхлость сосочков	нет	50	100	50	100
	есть	0	0	0	0
Атрофия	нет	38	76	44	88
	есть	12	24	6	12
Кровоточивость	нет	27	54	38	76
	есть	23	46	12	24
Десквамация эпителия десен	нет	49	98	50	100
	есть	1	2	0	0

ко-красный цвет почти в 2 раза реже наблюдался после лечения ($p<0,05$), а розовый цвет СОР – в 1,6 раза чаще ($p<0,01$; рис. 2а). Что касается цвета языка, то ярко-красный цвет выявлен в 2 раза реже, а розовый цвет – почти в 3 раза чаще после лечения ($p<0,001$). Разница данных до и после лечения при выявлении красного цвета оказалась незначительной ($p>0,25$; рис. 2б).

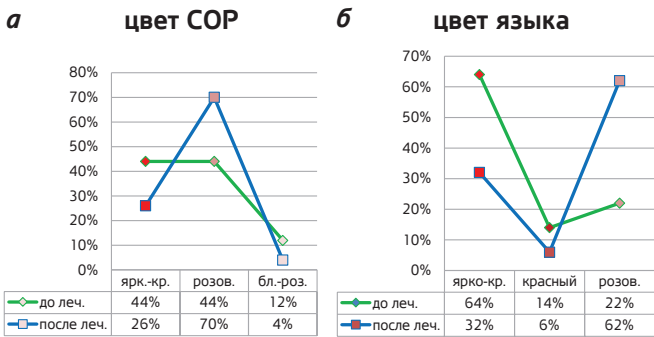


Рис. 2 Цвет СОР (а) и языка (б) при ВГС до и после лечения

Течение ВГС значительно отягощает неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта, которое повышает риск развития местных воспалительных изменений. Это обосновывает необходимость раннего осмотра стоматологом пациентов с ВГС для повышения эффективности лечения и профилактики заболеваний полости рта.

Выявляемость болезней пародонта у обследованных нами пациентов с ВГС составила 100%. При объективном осмотре полости рта пациентов с ВГС,

выявлено наличие генерализованного воспалительного процесса в области маргинальной и альвеолярной частей десны (табл. 2 и рис. 3).

Из симптомов, свидетельствующих о наличии генерализованного воспалительного процесса в области маргинальной и альвеолярной частей десны, достоверно претерпели изменения после лечения следующие: цианоз ($p<0,001$) и кровоточивость ($p<0,02$). Выявление обоих симптомов уменьшилось почти в 2 раза. Разница в выявляемости остальных критериев (гиперемия, отек, атрофия и десквамация эпителия десен) была статистически незначительна. Рыхлость десневых сосочков не наблюдалась ни в одной из групп наблюдений.

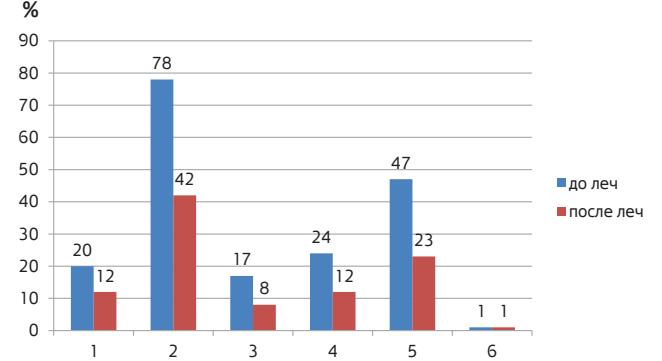


Рис. 3 Состояние маргинальной и альвеолярной частей десны у пациентов с ВГС до и после лечения: 1- гиперемия; 2- цианоз; 3- отек; 4- атрофия; 5- кровоточивость; 6- десквамация эпителия десен

После проведенного комплексного лечения более выраженные положительные сдвиги наблюдались со

Таблица 3
Состояние зубо-пародонтального комплекса у пациентов с ВГС до и после лечения

Признак		До лечения (n=50)		После лечения (n=50)	
		абс.	%	абс.	%
Наддесневые зубные отложения	нет	24	48	34	68
	есть	26	52	16	32
Поддесневые зубные отложения	нет	26	52	37	74
	есть	24	48	13	26
Подвижность зубов	I степень	15	30	16	32
	II степень	18	36	10	20
	III степень	0	0	0	0
	Отсутствует	17	34	24	48
Пародонтальные карманы (ПК) >3,5 мм	нет	4	8	28	56
	есть	46	92	22	44
Гнойные выделения из патологических карманов	нет	25	50	48	96
	есть	25	50	2	4
Наличие неприятного запаха изо рта	нет	26	52	42	84
	есть	24	48	8	16

стороны зубо-пародонтального комплекса (табл. 3 и рис. 4).

Наибольшие изменения после лечения наблюдались в частоте выявления ПК >3,5 мм (более, чем в 2 раза), гнойных выделений (почти в 13 раз) и жалоб на наличие неприятного запаха (в 3 раза). Выявление этих критериев значительно уменьшилось и разница с их выявляемостью до лечения была высоко достоверна ($p<0,001$). Наддесневые и поддесневые зубные отложения также выявлялись с меньшей частотой после лечения, разница показателей также была достоверна ($p<0,04$ и $p<0,018$ соответственно).

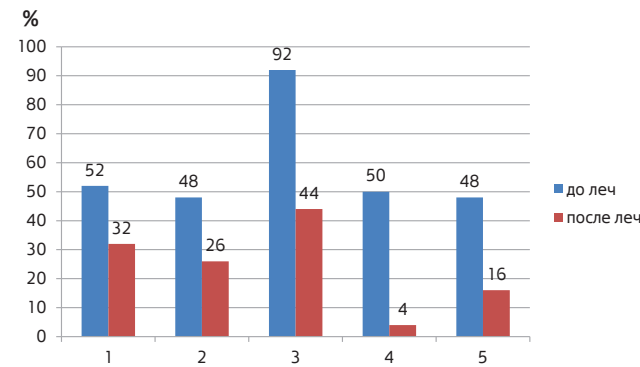


Рис. 4 Состояние зубо-пародонтального комплекса у пациентов с ВГС до и после лечения: 1, 2- наддесневые и поддесневые зубные отложения; 3- ПК>3,5 мм; 4- гнойные выделения из патологических карманов; 5- наличие неприятного запаха изо рта

Патологическая подвижность зубов у пациентов с ВГС до и после лечения достоверно не изменилась.

У пациентов с ВГС после лечения также были определены пародонтальные индексы: в частности, PI по Russel, SBI по Mühlemann and Son, OHI-S по J. C. Green- J. K. Vermillion (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, у пациентов с ВГС показатели пародонтальных индексов статистически значимо отличались до и после проведенного комплексного лечения. Показатели индекса PI, SBI и OHI-S более чем в 1,5 раза снизились с высокой степенью достоверности ($p<0,001$).

Результативность проведенного комплексного лечения и объяснительных работ по поводу мероприятий относительно гигиены полости рта весьма наглядна при анализе критериев оценки гигиенического состояния полости рта по индексу OHI-S (табл. 5 и рис. 5).

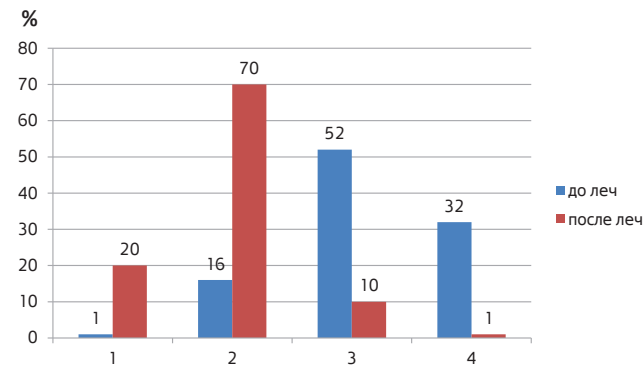


Рис. 5 Результаты оценки гигиенического состояния полости рта по индексу OHI-S при ВГС до и после лечения

Таблица 4

Индексная оценка состояния тканей пародонта у пациентов с ВГС до и после лечения (СЗ ± СО)

Показатели	До лечения	После лечения
PI, баллы	4,25±0,78*	2,54±0,49*
SBI, баллы	2,82±0,09*	1,74±0,31*
ОHI-S, баллы	1,57±0,38*	0,94±0,25*

* p<0,001

Таблица 5

Оценка гигиенического состояния полости рта по ОHI-S у пациентов с ВГС до и после лечения

Группа	Уровень гигиены							
	Хороший (0 – 0,6)		Удовлетв. (0,7 – 1,6)		Неудовлетв. (1,7 – 2,5)		Плохой (≥ 2,6)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пациенты с ВГС до лечения (n=50)	-	-	8	16	26	52	16	32
Пациенты с ВГС после лечения (n=50)	10	20	35	70	5	10	-	-

Установлено, что хороший уровень гигиены у пациентов с ВГС до лечения не выявлен ни в одном из случаев, а плохой уровень – почти у одной трети пациентов. Напротив, после лечения хороший уровень гигиены выявлен у 20% пациентов, а плохой – ни в одном из случаев. Число пациентов с удовлетворительным уровнем гигиены полости рта после лечения увеличилось более чем в 4 раза, а с неудовлетворительным уровнем - уменьшилось более чем в 5 раз. При сравнении показателей до и после лечения разница данных была высоко достоверна (p<0,001).

Выводы

Таким образом, при сравнительном изучении поражений СОР и пародонта до и после лечения при вирусном гепатите С установлено, что основные симптомы достоверно претерпевают динамику в сторону улучшения и выявляются с меньшей частотой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородовицина С.И., Савельева Н.А., Межевикина Г.С., Жильцова Е.Е., Филимонова Л.Б. Основные заболевания слизистой оболочки рта //Атлас. ФГБОУВО РязГМУ Минздрава России. Рязань: ОТС и ОП, 2019, 316 с.

2. Гажва С.И., Иголкина Н.А. Взаимосвязь заболеваний внутренних органов и состояния полости рта // Терапевтический архив, 2013, 85(10), с. 116-118

3. Гажва С.И., Касумов Н.С. Стоматологический статус у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени // Научное обозрение. Медицинские науки, 2016, № 4, с. 18-21. Available: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=904> (дата обращения: 15.07.2021)

4. Дзюба Е.В., Нагаева М.О., Жданова Е.В. Роль иммунологических процессов в развитии воспалительных заболеваний пародонта и возможности их коррекции //Проблемы стоматологии, 2019, т. 15, № 2, с. 24-31

5. Зайратьянц О.В., Юшук Н.Д., Хрипун А.И., Знойко О.О., Гудкова С.Б., Орехов О.О., Красненкова С.Ф., Журавлева А.В. Распространенность инфекции, вызванной вирусами гепатита В и С, по материалам летальных исходов в Москве в 2015–2017 гг // Архив патологии, 2019, № 2, с. 29-35

6. Климова Е.А., Маевская М.В., Знойко О.О., Шестакова И.В., Павлов Ч.С., Чуланов В.П., Сюткин В.Е. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных вирусным гепатитом С. Москва, 2017, 69 с.

7. Ковалевский А.М., Ковалевский В.А. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы). Ч. I // Институт стоматологии, 2017, № 4 (77), с. 88-90

8. Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В. Анализ распространенности

хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта // Современные проблемы науки и образования, 2018, № 2, Available: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27454>

9. Робакидзе Н.С. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности патологии слизистой оболочки полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника // Автореферат дис... д.м.н., СПб, 2016, 33 с.

10. Шихнабиева Э.Д., Шихнабиев Д.А. Коморбидность воспалительных заболеваний тканей пародонта и внутренней системы (обзор литературы) // Стоматологическое образование, 2020, № 71, с. 36-39

11. Akimov V.V., Kuzmina D., Fedoskina A., Vlasova T., Dvaladze L., Ryzhkov V., Akimov V.P. Assessment of laser and antioxidant therapy efficacy in treatment of chronic generalized periodontitis. Georgian Med. News, 2021, (311):54-57

12. Alaizari N.A., Al-Maweri S.A., Al-Shamiri H.M., Tarakji B., Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infection in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. Australian Dental Journal, 2016, 61: 282-287. doi: 10.1111/adj.12382

13. Austria A.M., Ninčević V., Wu G.Y., Smolic M., Vcev A., Wu G.Y. A brief update on the treatment of hepatitis C. Update on hepatitis C. Intech. Open, 2017: 3-16. doi: 10.5772/intechopen.70685

14. Barsetto D., Fussey J., Fabris L., Bandolin L., Gandioso P., Phillips V., Polesel J., Boscolo-Rizzo P. Infection and the risk of head and neck cancer: a meta-analysis. Oral Oncol., 2020, 109: 104869. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104869

15. Beck J.D., Slade G.D. Epidemiology of periodontal diseases [Review]. Current

- Opinion Periodontology, 2014, 3: 3-9
16. Bulfoni M., Pravisani R., Dalla E., Cesselli D., Hidaka M., Di Loreto C., Eguchi S., Baccarani U. miRNA expression profiles in liver grafts of and HIV/HCV-infected recipients, 6 months after liver transplantation. *J. Med. Virol.*, 2021, 93(8): 4992-5000. doi: 10.1002/jmv.26999
 17. Chilaka V.N., Konje J.C. Viral hepatitis in pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2021, 256: 287-296. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.052
 18. Cozzani E., Herzum A., Burlando M., Parodi A. Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV. *Ital. J. Dermatol. Venerol.*, 2021, 156: 5-12. doi: 10.23736/S2784-8671.19.06488-5
 19. Curtis M.A., Diaz P.I., Van Dyke T.E. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol.*, 2000, 2020, 83(1):14-25. doi: 10.1111/prd.12296
 20. Deng K., Pelekos G., Jin L., Tonetti M.S. Gingival bleeding on brushing as a sentinel sign of gingival inflammation: a diagnostic accuracy trial for the discrimination of periodontal health and disease. *J. Clin. Periodontol.*, 2021, 48(12): 1537-1548. doi: 10.1111/jcpe.13545
 21. Distefano M., Polizzi A., Santonocito S., Romano A., Teresa Lombardi T., Isola G. Impact of oral microbiome in periodontal health and periodontitis: a critical review on prevention and treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23(9): 5142. doi: 10.3390/ijms23095142
 22. Elbatae H., Abdel-Razik A., Mousa E., Elshenaway M. Periodontal disease as predictor of chronic liver diseases. *Medical Journal of Viral Hepatitis*, 2020, 4: 57-61. doi: 10.21608/mjvh.2020.80651
 23. Gheorghe D.N., Foia L., Toma V., Surdu A., Herascu E., Popescu D. M., Surlin P., Vere C. C., Rogoveanu I. Hepatitis C infection and periodontal disease: Is there a common immunological link? *J. Immunol. Res.*, 2018, 2018: 8720101. doi: 10.1155/2018/8720101
 24. Goulão B., Mac Lennan G.S., Ramsay C.R. Have you had bleeding from your gums? Self-report to identify gingival inflammation (The SING diagnostic accuracy and diagnostic model development study). *J. Clin. Periodontol.*, 2021, 48(7): 919-928. doi: 10.1111/jcpe.13455
 25. Han P., Sun D., Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases. *Biomedical Reports*, 2016, 5(3): 267-276. doi: 10.3892/br.2016.718
 26. Jervøe-Storm P.M., Eberhard J., Needleman I., Worthington H.V., Jepsen S. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for periodontitis in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2022, 6(6): CD004622. doi: 10.1002/14651858.CD004622.pub4
 27. Jin L.J., Lamster I.B., Greenspan J.S., Pitts N.B., Scully C., Warnakulasuriya S. Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral Dis.*, 2016, 22(7): 609-619. doi: 10.1111/odi.12428
 28. Kitamoto S., Kamada N. Periodontal connection with intestinal inflammation: microbiological and immunological mechanisms. *Periodontol.* 2000, 2022, 89(1): 142-153 doi: 10.1111/prd.12424
 29. Kuraji R., Sekino S., Kapila Y., Numabe Y. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: an emerging concept of oral-liver axis. *Periodontol.* 2000, 2021, 87(1): 204-240. doi: 10.1111/prd.12387
 30. Lamster I.B., Myers-Wright N. Oral health care in the future: expansion of the scope of dental practice to improve health. *J. Dent. Educ.*, 2017, 18(9): eS83-S90. doi: 10.21815/JDE.017.038
 31. Loos B.G., Van Dyke T.E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol.* 2000, 2020, 3(1): 26-39. doi: 10.1111/prd.12297
 32. Nagao Y., Kimura T., Nagao H. Analysis of hepatitis B and C virus infections amongst members of the dental national health insurance society in the Oita prefecture. *Biomedical Reports*, 2020, doi:10.3892/br.2020.1399
 33. Nayyar S.S., Thiagarajan S., Malik A., D'Cruz A., Chaukar D., Patil P., Alahari A.D., Lashkar S.G., Prabhaskar K. Head and neck squamous cell carcinoma in HIV, HBV and seropositive patients - prognosis and its predictors. *J. Cancer Res. Ther.*, 2020, 16(3): 619-62, doi: 10.4103/jcrt.JCRT_166_19
 34. Pinna R., Cocco F., Campus G., Conti G., Milia E., Sardella A., Cagetti M.G. Genetic and developmental disorders of the oral mucosa: epidemiology; molecular mechanisms; diagnostic criteria; management. *Periodontol.* 2000, 2019, 80(1): 12-27. doi: 10.1111/prd.12261
 35. Pires J.R., Nogueira M.R.S., Nunes A.J.F., Degand D.R. F., Pessoa L.C., Damante C.A., M.S.R., Greggi S.L.A., de Rezende M.L.R., Sant'Ana A.C.P. Deposition of immune complexes in gingival tissues in the presence of periodontitis and systemic lupus erythematosus. *Front. Immunol.*, 2021, 12: 591236. doi: 10.3389/fimmu.2021.591236
 36. Sedghi L.M., Bacino M., Kapila Y.L. Periodontal disease: the good, the bad, and the unknown. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2021, 11: 766944. doi: 10.3389/fcimb.2021.766944
 37. Suárez L.J., Garzón H., Arboleda S., Rodríguez A. Oral dysbiosis and autoimmunity: from local periodontal responses to an imbalanced systemic immunity. a review. *Front. Immunol.*, 2020, 11:591255. doi: 10.3389/fimmu.2020.591255
 38. Surlin P., Gheorghe D.N., Popescu D.M., Martu A.M., Solomon S., Roman A., Lazar L., Stratul S.I., Rusu D., Foia L., Boldeanu M.V., Boldeanu L., Danilescu M., Rogoveanu I. Interleukin-1 α and -1 β assessment in the gingival crevicular fluid of periodontal patients with chronic hepatitis C. *Exp. Ther. Med.*, 2020, 20(3): 2381-2386. doi: 10.3892/etm.2020.8906
 39. Surlin P., Lazar L., Sincar C., Gheorghe D.N., Popescu D.M., Boldeanu V.M., Pitru A., Florescu C., Rogoveanu I. NLRP3 inflammasome expression in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis and chronic hepatitis C. *Mediators Inflamm.*, 2021: 6917919. doi: 10.1155/2021/6917919
 40. Takai S., Kuriyama T., Yanagisawa M. Incidence and bacteriology of bacteremia associated with various oral and maxillofacial surgical procedures. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2015, 99(3): 292-298. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.10.022
 41. World Health Organization (WHO). World Hepatitis Alliance. Hepatitis C. 2021. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Accessed 20 May, 2022
 42. Xu W., Zhang Z., Yao L., Xue B., Xi H., Wang X., Sun S. Exploration of shared gene signatures and molecular mechanisms between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease. *Front. Genet.*, 2022, 13: 939751. doi: 10.3389/fgene.2022.939751
 43. Yura Y., Hamada M. Oral immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors: salivary gland dysfunction and mucosal diseases. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3): 792. doi: 10.3390/cancers14030792

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԲԵՐԱՆԻ ԽՈՌՈՉԻ ԼՈՐՁԱԹԱՂԱՆԹԻ ԵՎ ՊԱՐՕՂՈՆՏԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՊԱՏԿԵՐԻ ԱՌԱՆՁՆԱԶՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ՀԵՊԱՏԻՏ ՇԵՊԱՏԻՏ Ց-ՈՎ ԲՈՒԺԱՌՈՒՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Ազատյան Վ. Յու.¹, Եսայան Լ. Կ.¹, Շմավոնյան Մ. Վ.², Պարունակյան Ի. Կ.³

¹ ԵՊԲՀ թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն

² ԵՊԲՀ ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն

³ Ստոմատոլոգիական կլինիկա «Օրթոդենտ»

Բանալի բառեր՝ բերանի լորձաթաղանթ, պարոդոնտ, վիրուսային հեպատիտ C:

Ստոմատոլոգիական վիճակն ուսումնասիրելու համար հաշվի են առնվել բուժառուների գանգատները և բերանի խոռոչի կլինիկական հետազոտության տվյալները՝ բերանի խոռոչի, շուրթերի և անկյունների արտաքին հետազոտություն, բերանի լորձաթաղանթի տարբեր հատվածների վիճակի գնահատում:

Բուժառուները գանգատվել են բերանի խոռոչում տհաճ զգացողությունից, բերանի չորությունից, շրթունքների ձգումից, բերանի անկյունների ցավից, լեզվում այրման և քորի զգացումից, համի փոփոխությունից, փառակալված լեզվից, բերանի լորձաթաղանթի անհարթությունից:

Վիրուսային հեպատիտ C-ի ընթացքը զգալիորեն սրվում

է բերանի խոռոչի անբավարար հիգիենայի պատճառով, որը մեծացնում է տեղային բորբոքային փոփոխությունների առաջացման վտանգը: Սա հիմնավորում է վիրուսային հեպատիտ C-ով բուժառուների ստոմատոլոգիական վաղ հետազոտության անհրաժեշտությունը՝ բերանի խոռոչի հիվանդությունների բուժման և կանխարգելման արդյունավետությունը բարելավելու համար:

Այսպիսով, բերանի խոռոչի և պարոդոնտի ախտահարումների համեմատական ուսումնասիրության ժամանակ վիրուսային հեպատիտ C-ի բուժումից առաջ և հետո պարզվել է, որ հիմնական ախտանիշները զգալիորեն ենթարկվում են դրական դինամիկայի և հայտնաբերվում են ավելի փոքր հաճախականությամբ:

SUMMARY

FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE OF THE ORAL MUCOSA AND PERIODONTIUM IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS C BEFORE AND AFTER COMPLEX TREATMENT

Azatyany V.Yu.¹, Yessayan L.K.¹, Shmavonyan M.V.², Parunakyan I.K.³

¹ YSMU, Department of Therapeutic Stomatology

² YSMU, Department of Infectious Diseases

³ "Ortodent" Dental Clinic

Keywords: mucous membrane, periodontium, viral hepatitis C.

To study the dental status, patients' complaints and data from a clinical examination of the oral cavity were taken into account, which included: external examination of the lips and corners of the mouth, assessment of the condition of various parts of the oral mucosa.

Patients complained about discomfort in the oral cavity, dry mouth, tightness of the lips, soreness in the corners of the mouth, burning and tingling sensation in the tongue, changes in taste, coated tongue, roughness of the oral mucosa.

The course of HCV is significantly aggravated by poor oral hy-

giene, which increases the risk of developing local inflammatory changes. This justifies the need for early dental examination of patients with HCV to improve the effectiveness of treatment and prevention of oral diseases.

Thus, in a comparative study of lesions of the oral cavity and periodontium before and after treatment for viral hepatitis C, it was found out that the main symptoms significantly undergo dynamics towards improvement and are detected at a lower frequency.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.36-39>

УДК: 616.831-005.1:612.824

АНАЛИЗ РЕОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ МОЗГОВОГО КРОВотоКА У ЗДОРОВЫХ И УМСТВЕННО ОТСТАЛЫХ ДЕТЕЙ 8-11 ЛЕТ

Азатян Т.Ю.

АГПУ, Кафедра специальной педагогики и психологии

Получена: 29.09.2023, рецензирована: 20.10.2023, принята: 23.10.2023

Ключевые слова: гемодинамические процессы в головном мозге, метод реоэнцефалографии, межполушарная асимметрия мозга, легкая степень умственной отсталости, когнитивные нарушения, хроническая гипоксия мозга.

Кровоснабжение головного мозга зависит от двух сосудистых систем, кровотоков в которых способен дополнять друг друга. При этом внутренние сонные артерии в норме обеспечивают наибольший приток крови к мозгу и оказывают непосредственное влияние на состояние мозгового кровообращения [1, 4, 9].

Картина мозгового кровообращения представляется динамической мозаикой с постоянно изменяющимся локальным кровотоком в различных областях за счет перераспределения кровотока из областей, которые менее активны в функциональном отношении, в области с интенсивной деятельностью при относительно постоянстве общего кровотока к мозгу [8]. Саморегуляция имеет решающее значение для адекватного кровоснабжения мозга и характеризуется способностью церебральных сосудов поддерживать относительно неизменной объемную скорость мозгового кровотока при изменении перфузионного давления.

Между системой сонных и позвоночных артерий существует связь, направленная на поддержание адекватного мозгового кровотока с уменьшением диаметра одних артерий и увеличением диаметра других, что свидетельствует о компенсаторно-адаптивной взаимозависимости этих двух магистральных путей кровоснабжения мозга [5, 6].

Морфологическая асимметрия корковых ветвей парных сосудов в правом и левом полушариях изучалась в ряде исследований [2, 11]. Имеются иссле-

дования, касающиеся асимметрии морфологических параметров экстракраниальных частей магистральных артерий: общих сонных артерий [4, 7, 10], позвоночных артерий [3, 6, 12]. В то же время имеется небольшое количество исследований, в которых сравнивались параметры парных сосудов с учетом пола [3, 6, 7] в динамике их изменений в различные возрастные периоды [3, 4].

В настоящее время в литературе отсутствует четкое представление о межполушарных особенностях мозгового кровотока у детей младшего и среднего школьного возраста с легкой степенью умственной отсталости, что свидетельствует об актуальности дальнейшего изучения данного вопроса.

В задачи исследования входило установление особенностей функциональной организации гемодинамических процессов в зависимости от характера асимметрии и градиента мозгового кровенаполнения в бассейнах мозга здоровых детей и детей с легкой степенью умственной отсталости для определения степени физической активности этих детей.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в научной лаборатории Армянского государственного института физической культуры и спорта. В исследовании приняли участие дети в возрасте от 8 до 11 лет, всего 131 человек. Из них 73 здоровых школьника и 58 детей с легкой степенью умственной отсталости. Каждая категория испытуемых была разделена на 2 возрастные группы: 8-9 лет и 10-11 лет.

Группа здоровых школьников:

- ◆ 8-9 лет - 38 детей, из них 20 девочек и 18 мальчиков;
- ◆ 10-11 лет - 35 детей, из них 17 девочек и 18 мальчиков.

Группа детей с легкой степенью умственной отсталости:

- ◆ 8-9 лет - 28 детей, из них 11 девочек и 17

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Т.Ю. Азатян

АГПУ, Кафедра специальной педагогики и психологии

Адрес: РА, Ереван, 0010, Тиграна Меца 17

Эл. почта: atereza222@gmail.com

Тел.: (+374) 94 36 51 03

мальчиков;

- ◆ 10-11 лет - 25 детей, из них 12 девочек и 13 мальчиков.

Отбор детей во вторую группу осуществлялся на основании сопроводительных документов с утвержденным диагнозом «умственная отсталость легкой степени». После изучения результатов клинических, лабораторных, педагогических и психологических обследований члены семьи и опекуны подписывали добровольное согласие на участие ребенка в научном исследовании. Для изучения функциональной межполушарной асимметрии мозгового кровотока обследуемых групп детей использовался метод реоэнцефалографии (РЭГ).

В последние годы РЭГ как метод исследования мозгового кровообращения не утратила своей актуальности. Сравнение данных РЭГ и ультразвуковой доплерографии показало, что РЭГ дает больше информации о функциональном состоянии микроциркуляторного русла.

Физиологический метод РЭГ, основанный на реографической регистрации мозгового кровотока в бассейнах базальной (базиллярной), внутренней сонной артерий, а также поперечной битемпоральной, бифронтальной и биокципитальной реовазографии позволяет оценить асимметрию кровотока в одних и тех же областях мозга. Этот метод используется в большей степени для интегральной оценки кровоснабжения головного мозга в отдельных сосудистых бассейнах, а не в конкретных структурах мозга. Обследование проводилось на компьютеризированном комплексе «Диамант-РКСМ (рео-кардио-спиромонитор)» в специально оборудованной звукоизолированной электрофизиологической лаборатории. Испытуемый имел возможность адаптироваться к условиям исследования в течение 5-10 минут.

Динамика РЭГ отслеживалась в 4 отведениях: лобно-мастоидальном левого и правого полушарий (FM L, FM R), что позволяет судить о состоянии кровотока в бассейне внутренних сонных артерий; бифронтальном (FF), указывающем на приток крови к лобным отделам полушарий головного мозга; бимастоидальном (MM), отражающем особенности кровотока в вертебрально-базиллярном бассейне.

Анализ реографических волн проводится в 2 направлениях:

- ◆ оценка качественных характеристик – интерпретация формы волны;
- ◆ оценка количественных характеристик – циф-

ровая обработка.

Цифровой анализ РЭГ-волны включает количественную оценку ряда показателей, характеризующих в основном тонус и эластичность сосудов.

При цифровом анализе мозгового кровотока у детей рассчитывали средние значения следующих параметров РЭГ:

- ◆ реографический индекс (РИ), характеризующий степень пульсового кровенаполнения крупных артерий (РИ представляет собой отношение амплитуды волны РЭГ к величине стандартного калибровочного сигнала). Мы использовали калибровочный сигнал 0,1 Ом. РИ оценивается в относительных единицах или долях Ом-а;
- ◆ показатель периферического сосудистого сопротивления (ППСС), отражающий общий просвет мелких сосудов;
- ◆ индекс венозного оттока (ИВО), отражающий тонус средних и крупных вен;
- ◆ диастолический индекс (ДСИ), характеризующий состояние мелких вен;
- ◆ время скорости пульсовой волны (ВСПВ);
- ◆ дикротический индекс (ДКИ), характеризующий состояние мелких артерий;
- ◆ модуль упругости (МУ), отражающий эластичность стенки артерий.

Наличие асимметрии мозгового кровенаполнения определяли по РИ для каждого ребенка в отдельности, используя t-тест Стьюдента для зависимых выборок с уровнем достоверности $p < 0,05$.

Статистический анализ

Описательный анализ (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение для непрерывных значений и пропорции для категориальных переменных) был рассчитан для всех переменных, представляющих интерес. Различия между двумя группами оценивались с использованием критериев по t-критерию Стьюдента для категориальных переменных и «критерия знаковых рангов Уилкоксона» для непрерывных переменных. Корреляция Спирмена проводилась для определения взаимосвязей между непрерывными переменными. Значение P считалось значимым при значениях $< 0,05$ и $< 0,001$ для высокозначимых результатов. Анализ проводился с использованием программного обеспечения Excel 2013 и R.

Таблица 1

Показатели реоэнцефалографического исследования здоровых детей 8-9 и 10-11 лет

Показатели РЭГ	Отведения							
	FM-L		FM-R		FF		MM	
	8-9 лет	10-11 лет	8-9 лет	10-11 лет	8-9 лет	10-11 лет	8-9 лет	10-11 лет
РИ, ом	0,26±0,01	0,19±0,01	0,24±0,03	0,2±0,02	0,29±0,02*	0,25±0,02	0,2±0,02	0,14±0,01
ИВО, %	19,64±1,9	21,48±1,42	18,79±2,36	20,2±1,73	17,87±1,95	19,13±1,45	23,82±2,53	26,15±1,79
ППСС, %	74,17±2,7	76,07±2,9	74,92±3,8	74,06±2,9	73,42±3,4	73,88±2,6	75,94±2,54	76,31±3,4
ВРПВ, мс	127,6±5,6	122,94±4,8	129,87±6,0	123,5±4,2	137,56±6,7	132,93±4,6	120,94±5,7	114,09±4,3
ДСИ, %	63,18±2,0	65,9±2,67	65,95±3,11	64,47±2,8	61,69±2,3	62,47±2,53	69,4±2,43	70,67±3,01
ДКИ, %	62,04±2,4	63,91±2,63	63,52±3,68	62,19±2,91	60,64±2,96	60,81±2,56	66,22±2,58	67,08±3,34
МУ, %	16,37±0,6	15,99±0,54	16,4±0,43	15,3±0,44	16,07±0,54	15,42±0,5	15,56±0,71	14,88±0,53

* – достоверное отличие между показателями здоровых детей различных возрастных подгрупп по t-критерию Стьюдента (p<0,05). РИ - реографический индекс; ИВО - индекс венозного оттока; ППСС - показатель периферического сосудистого сопротивления; ДСИ - диастолический индекс; ВСПВ -ти время скорости пульсовой волны; ДКИ - дикротический индекс; МУ - модуль упругости.

Таблица 2

Показатели реоэнцефалографического исследования детей с легкой степенью умственной отсталости в возрасте 8-9 и 10-11 лет

Показатели РЭГ	Отведения							
	FM-L		FM-R		FF		MM	
	8-9 лет	10-11 лет	8-9 лет	10-11 лет	8-9 лет	10-11 лет	8-9 лет	10-11 лет
РИ, ом	0,22±0,03	0,21±0,03	0,21±0,03	0,22±0,03	0,25±0,03	0,22±0,03	0,17±0,03	0,2±0,04
ИВО, %	20,61±1,46	25,55±1,2	21,34±1,46	24,22±1,19	20,11±1,22	24,65±1,1	24,09±2,28	26,82±1,56
ППСС, %	70,69±3,4	76,11±1,27	70,68±3,11	75,65±1,5	71,42±3,24	77,11±1,3	71,87±3,74	77,86±1,41
ВРПВ, мс	112,97±2,61*	111,4±2,87*	114,8±2,58*	113,66±2,71*	124,52±2,7*	122,0±2,93*	105,83±2,58*	106,68±2,77*
ДСИ, %	61,42±3,4	65,47±2,81	62,22±3,01	66,03±3,12	61,16±3,16	65,74±2,85	66,65±3,7	69,46±3,1
ДКИ, %	59,11±3,9	63,68±3,14	60,07±3,65	63,79±3,29	59,31±3,8	64,38±3,13	63,14±4,2	66,97±3,32
МУ, %	15,34±0,6	16,9±0,37	15,53±0,72	15,96±0,39	15,14±0,51	15,95±0,4	15,11±0,89	15,85±0,46

* – достоверное отличие между показателями детей (в соответствующих возрастных подгруппах) с легкой степенью умственной отсталости и детей здоровой группы по t-критерию Стьюдента (p<0,05)
РИ - реографический индекс; ИВО - индекс венозного оттока; ППСС - показатель периферического сосудистого сопротивления; ДСИ - диастолический индекс; ВСПВ -ти время скорости пульсовой волны; ДКИ - дикротический индекс; МУ - модуль упругости.

Результаты и их обсуждение

При анализе в группе здоровых детей и в группе детей с легкой степенью умственной отсталости выделили подгруппы с преобладанием значения коэффициента градиента (КГ) в FF отведении (гиперфронтальный градиент), в MM отведении (гипермастоидальный градиент), либо без достоверного различия значения, рассматриваемого параметра РЭГ в сравниваемых бассейнах. При этом анализировали результаты исследования, проводимые в двух возрастных подгруппах детей: 8-9 и 10-11 лет. Также проводили корреляционный анализ зависимости значений показателей РЭГ в бифронтальном и бимастоидальном бассейнах и их КГ от возраста и уровня развития интеллекта.

Коэффициент градиента по РИ (амплитуда рео-

граммы) группы детей с легкой степенью умственной отсталости (10,9±6,61 ниже в 2,4 раза, чем КГ группы здоровых детей (26,22±5,86), то есть при пониженном уровне интеллектуальных способностей наблюдается понижение градиента кровенаполнения между фронтальным и бимастоидальным бассейнами.

Согласно полученным результатам исследования, в группе здоровых детей у 88% обследованных (p<0,05) выявлен гиперфронтальный паттерн градиента по показателю РИ (амплитуда реограммы). У трех человек наблюдали гипермастоидальный паттерн (p<0,05), у одного ребенка этой группы достоверных различий между значениями РИ во фронтальном и мастоидальном бассейнах не обнаружено (p>0,05).

Следовательно, гиперфронтальный градиент РИ

сформирован уже к 8 годам, а отдел мозга лишь увеличивается. Распределение паттерна градиента МУ у здоровых детей было следующим: 56% имели гиперфронтальный паттерн, 31% детей – гипермастоидальный паттерн и 13% детей данной группы не имели преобладания значений данного показателя. Среднее значение МУ с возрастом снижается в обоих бассейнах. Однако во фронтальном бассейне это снижение незначительное, в то время как для мастоидального бассейна наблюдается достоверное снижение значения МУ в группе 10-11 лет, что приводит к появлению достоверного гиперфронтального градиента в данной группе ($r=0,48$; $p<0,05$). В 68% случаев у здоровых детей градиент ДКИ имел гипермастоидальный паттерн. Это свидетельствует о том, что тонус артерий малого калибра мастоидального бассейна выше, чем фронтального, у 11% детей – гиперфронтальный и 21% детей не имели достоверного отличия тонуса артерий мелкого калибра.

Сравнение значений ДКИ показывает, что в группе детей 10-11 лет наблюдается недостоверный прирост показателя по сравнению с группой детей 8-9 лет. Корреляционный анализ выявил зависимость градиента ДКИ от возраста ($r=0,7$) у детей 8-9 лет, что свидетельствует об углублении градиента в данной возрастной группе. Гипермастоидальный паттерн градиента ППСС зарегистрирован у 55,2% детей контрольной группы, 13,8% детей имеют гиперфронтальный паттерн, а у 31% школьников отсутствует достоверный ($p>0,05$) градиент периферического сопротивления сосудов между бифронтальным и бимастоидальным бассейнами, что свидетельствует об одинаковом уровне сопротивления сосудистой стенки в сравниваемых бассейнах. Отметим, что у 8-летних детей регистрировали только гипермастоидальный паттерн ППСС. У детей 9-11 лет было выявлено либо отсутствие градиента, либо были установлены градиенты обоих знаков.

Таким образом, у детей 8-9 лет величина градиента положительно связана с возрастом детей ($r=0,75$). Также с возрастом происходит снижение сопротивления как во фронтальных, так и в мастоидальных бассейнах, но в большей степени во фронтальных, что ведет к уменьшению градиента относительно 8-9-летнего возраста. У детей 10-11 лет наблюдали корреляционную зависимость между ППСС мозга во фронтальном бассейне ($r=-0,54$) и возрастом. Возможно, падение сопротивления сосудистой стенки фронтального бассейна в этой возрастной группе

обеспечивает интенсивное созревание лобных долей. Градиент ДСИ имел гипермастоидальный паттерн у 79,3% испытуемых.

Следовательно, у большинства здоровых детей мелкие вены бассейнов задних мозговых артерий находятся в большем тонусе, чем в бассейнах передних артерий. 17,2% здоровых детей характеризуются гиперфронтальным градиентом ДСИ, а 3,5% - не имеют различия в тонусе вен малого калибра бифронтального и бимастоидального бассейнов. Величина КГ ДСИ коррелирует с показателями венозного оттока у детей 8-9 лет ($r=0,7$), а у детей старшей подгруппы подобной корреляционной взаимосвязи не выявлено ($r<0,4$). Следовательно, градиент тонуса мелких вен формируется к 10-11 годам. У 89,7% обследованных здоровых детей ИВО был выше в мастоидальном бассейне. При этом, при более высоком тонусе венозных сосудов во фронтальной области выявлен больший тонус артериального русла и более высокая амплитуда реограммы. С возрастом выявлена тенденция к падению показателя ИВО. У испытуемых 8-9 лет величина градиента ИВО положительно коррелирует с возрастом ($r=0,61$).

Таким образом, в 8-9-летнем возрасте для ИВО характерен высокий гипермастоидальный градиент, то есть крупные вены бассейна задних мозговых артерий имеют больший тонус, а к 10-11 годам данный паттерн, вероятно, уже становится сформированным. Также нужно отметить, что большинству группы здоровых детей (96,6%) характерен гиперфронтальный градиент времени распространения пульсовой волны (ВРПВ), то есть после систолы ВРПВ к бассейну задних мозговых артерий меньше, нежели к фронтальным зонам.

По результатам проведенных исследований выяснилось, что паттерн соотношений показателей имеет возрастную динамику. Так, для группы здоровых детей градиент параметров реоэнцефалограммы, характеризующих состояние крупных артерий (РИ) и вен разного калибра (ИВО, ДСИ), к 8-летнему возрасту уже устанавливается, о чем свидетельствует отсутствие их дальнейших возрастных изменений, а также преобладание кровенаполнения и степени венозного оттока во фронтальном бассейне. Градиент ДКИ, характеризующий региональные отличия тонуса мелких артерий, формируется по взрослому типу к 10 годам, что отражает преобладание тонуса этих сосудов в бассейнах задних мозговых артерий. Соотношение совокупного просвета всех мелких сосудов (градиент ППСС) еще продолжает формироваться в

возрасте 8-11 лет. При этом динамические возрастные изменения направлены на снижение сопротивления в бассейнах передних мозговых артерий. Активно формируется градиент тонуса крупных артериальных сосудов (МУ), изменение которого идет в направлении преобладания тонуса во фронтальных областях.

Сравнительный анализ показателей РЭГ по возрастным подгруппам (8-9 лет и 10-11 лет) в группе здоровых детей и группе детей с легкой степенью умственной отсталости показал, что в 8-летнем возрасте значение РИ бимастоидальной области достоверно ниже в группе здоровых детей относительно группы детей с легкой степенью умственной отсталости, ($p < 0,05$). У группы здоровых детей 10-11 лет значение РИ в бифронтальной области достоверно выше, чем у группы детей с легкой степенью умственной отсталости. Показано также, что у группы детей с легкой степенью умственной отсталости полушарные ИВО достоверно выше ИВО левого и правого полушарий в группе здоровых детей ($p < 0,05$), и так же во фронтальном бассейне ($p < 0,05$). Значения ИВО бассейна задних мозговых артерий достоверно не различаются у детей 8-11 лет обеих групп. Кроме того, установлено, что показате-

ль ВРПВ у здоровых детей 8-9 и 10-11 лет достоверно выше, чем у детей с легкой степенью умственной отсталости во фронтальном ($p < 0,05$), бимастоидальном ($p < 0,05$) и полушарных бассейнах ($p < 0,05$).

Следовательно, гиперфронтальный градиент РИ формируется уже к 8 годам, а в группе детей 10-11 лет разница в кровоснабжении передних и задних отделов мозга только увеличивается.

Заключение

Проведено исследование реоэнцефалографических показателей головного мозга детей в норме и при легкой степени умственной отсталости в диапазоне от 8 до 11 лет, проанализированы параметры кровотока в головном мозге, отражающие состояние различных отделов сосудистой системы, а также возрастные особенности изменений функциональной организации гемодинамических процессов. Предполагается, что у детей с легкой степенью умственной отсталости дисрегуляция сосудистого тонуса является фактором, способствующим развитию когнитивной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батуева Ю.В., Дьяконова Е.Н., Лобанова Л.В. Возрастные и индивидуальные особенности микроциркуляции и состояние ее регуляции у детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы 5-9- лет, в сравнении со здоровыми сверстниками // Вестн. новых медицинских технологий. Тула, 2008, № 3, с. 15-17
2. Безобразова В.Н. Функциональное состояние кровообращения головного мозга у детей 5- 9 лет / Безобразова В.Н. // Физиология развития человека: Матер. междунар. конф. посвящ. 55-летию ИВФ РАО: М., 2000, с. 89-90
3. Безобразова В.Н., Догадкина С.Б. Функциональное состояние кровообращения головного мозга и конечностей у детей 5-17 лет на разных этапах онтогенеза // Альманах «Новые исследования», 2003, № 1(4), с. 200-207
4. Грибанов А.В., Мелькова Л.А., Федотов Д.М. Мозговая гемодинамика у детей 11-14 лет с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2014, № 3, с. 16-25
5. Животова В.А., Воронова Н.В. Реоэнцефалографическое исследование асимметрии мозгового кровотока у здоровых детей и детей с ММД // Физиология адаптации. Материалы 2-ой Всероссийской научно-практической конференции г. Волгоград, 22-24 июня 2010, с. 248-251
6. Костина Т.Ф. Комплексная оценка состояния ЦНС подростков с нарушениями умственного развития // Дети с проблемами в развитии (комплексная оценка и коррекция) Л.И: Григорьева, Л.Ш., Фильчикова, З.С. Алиева и др. / Под ред. Л.П. Григорьевой: М.: ИКЦ: Акдемкнига; 2002, 368 с.
7. Лебединская К.С. Клинические варианты задержки психического развития / К.С. Лебединская // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2013, № 3, с. 407-412
8. Azatyan T.Y. Sensory Asymmetry Assessment of 8-11-Year-Old Children with and without Learning Disabilities. Armenian Journal of Special Education, Scientific Methodological Journal, 2021, v. 3, pp. 98-104
9. Aaslid R., Newell D., Stooss R. Assessment of Cerebral Autoregulation Dynamics from Simultaneous Arterial and Venous Transcranial Doppler Recordings in Humans. Stroke. 2001, v. 4, pp. 148-154
10. Geffen G., Jones D., Geffen L. Interhemispheric Control of Manual Motor Activity. Behavioral Brain Research. 1994, N 64, pp. 131-140
11. Mikadze Yu.V. Neuropsychology of Children's Age: Manual. Yu.V. Mikadze. Saint-Petersburg, 2008, pp. 13-16
12. Ogawa A., Sakurai Y., Kayma J. et al. Regional Cerebral Blood Flow with Age: Changes in CBF in Childhood. Neurol. Res., 2006, N 11, pp. 173-176

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

8-11 ՏԱՐԵԿԱՆ ԱՌՈՂՋ ԵՎ ՄՏԱՎՈՐ ՀԵՏԱՄԱՏՈՒԹՅՈՒՆ ՈՒՆԵՑՈՂ ԵՐԵԱՆԱՆԵՐԻ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԱՐՅԱՆ ՀՈՍՔԻ ՄԻՋԿԻՍԱԳՆՂԱՅԻՆ ԱՆՀԱՄԱԶԱՓՈՒԹՅԱՆ ՌԵՆԵՆՑԵՖԱԼՈԳՐԱՖԻԿ ՌԵՍԵՐՉԻՆԳԱՍԻՐՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ

Ազատյան Թ.Յու.

ՀԴՄՀ, հատուկ մանկավարժության և հոգեբանության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ ուղեղի հեմոդինամիկ պրոցեսներ, ռեոենցեֆալոգրաֆիայի մեթոդ, ուղեղի միջկիսագնդային ասիմետրիա, թեթև աստիճանի մտավոր հետամնացություն, ճանաչողական խանգարում, ուղեղի քրոնիկական հիպօքսիա:

Ուսումնասիրվել են առողջ և թեթև մտավոր հետամնացությամբ երեխաների ուղեղի ավազաններում հեմոդինամիկ պրոցեսների ֆունկցիոնալ կազմակերպման առանձնահատկությունները՝ պայմանավորված անհամաչափության բնույթով և ուղեղի արյան մատակարարման աստիճանից:

Հետազոտությանը մասնակցել է 8-11 տարեկան 131 երեխա: Նրանցից 73-ը եղել են առողջ՝ նորմալ ֆիզիկական և մտավոր զարգացմամբ, 58-ը՝ թեթև մտավոր հետամնացություն ունեցող երեխաներ: Հետազոտությունն իրականացվել է պարզելու համար, թե սպորտի որ տեսակներն ու ֆիզիկական ակտիվությունն են հնարավորություն տալիս մտավոր հետամնացություն ունեցող երեխաներին զբաղվելու

սպորտային գործունեությամբ:

Ուսումնասիրված երեխաների խմբերում ուղեղային արյան հոսքի ֆունկցիոնալ միջկիսագնդային անհամաչափությունն ուսումնասիրելու համար կիրառվել է ռեոենցեֆալոգրաֆիայի տեխնիկան:

Հոդվածում ներկայացված են նորմալ զարգացում և թեթև մտավոր հետամնացություն ունեցող երեխաների գլխուղեղի ռեոենցեֆալոգրաֆիկ չափանիշների փորձարարական ուսումնասիրությունների արդյունքները: Ուսումնասիրվել են 8-11 տարեկան առողջ և մտավոր հետամնացություն ունեցող երեխաների ուղեղային արյան շրջանառության չափանիշները, որոնք արտացոլում են գլխուղեղի անոթային համակարգի տարբեր հատվածների վիճակը:

Մեր կողմից վերլուծվել և համեմատվել են 8-11 տարեկան առողջ և մտավոր հետամնացություն ունեցող երեխաների տարիքային փոփոխությունները հեմոդինամիկ գործընթացների ֆունկցիոնալ կազմակերպման ընթացքում:

SUMMARY

ANALYSIS OF RHEOENCEPHALOGRAPHY STUDY OF INTERHEMISPHERIC ASYMMETRY OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN HEALTHY AND MENTALLY RETARDED CHILDREN OF 8-11 YEARS OLD

Azatyan T.Yu.

ASPU, Department of Special Pedagogy and Psychology

Keywords: hemodynamic processes in the brain, rheoencephalography method, interhemispheric brain asymmetry, mental retardation, cognitive disorders, chronic cerebral hypoxia.

The features of functional organization of hemodynamic processes in brain basins of healthy children and children with mild mental retardation, depending on the nature of asymmetry and gradient of cerebral blood flow, were studied.

The study involved 131 children aged from 8 to 11 years. Of them, 73 were healthy with normal physical and mental development, and 58 children - with mild mental retardation. The study was conducted to determine what kind of sports and physical activity allow children with mental retardation to engage in activities.

To study the functional interhemispheric asymmetry of cere-

bral blood flow in the studied groups of children, the technique of rheoencephalography was used.

The article presents the results of empirical studies of rheoencephalography parameters of the brain among healthy children and those with mild mental retardation. The parameters of cerebral blood circulation of healthy children and children with mental retardation aged 8-11 years, reflecting the state of different parts of the cerebral vascular system, were studied.

We also analyzed and compared age-related changes in the functional organization of hemodynamic processes in healthy children aged 8-11 years and in children diagnosed with mental retardation.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.36-45>

ՀՏԴ՝ 616.858: 613.8

ՊԱՐԿԻՆՍՈՆԻ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՄԲ ԲՈՒԺԱՌՈՒՆԵՐԻ ՇԱՐԺՈՂԱԿԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԽՈՐԱՑՈՒՄԸ՝ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՎԱԾ ՆԻԿՈՏԻՆԻ (ԾԽԱԽՈՏԻ) ԸՆԴՈՒՆՄԱՆ ԴԱԴԱՐԵՑՄԱՄԲ

Առաքելյան Ն.Լ., Կեսոյան Ա.Ա., Ալոյան Դ.Ա., Մանվելյան Հ.Մ.*
ԵՊԲՀ, Նյարդաբանության ամբիոն

Ստացված է՝ 22.05.2023, գրախոսված է՝ 15.06.2023, ընդունված է՝ 23.10.2023:

Բանալի բառեր՝ *նիկոտինի ընդունման դադարեցում, Պարկինսոնի հիվանդություն, ծխախոտ, դոպամիներգիկ համակարգ, նիկոտինային ընկալիչներ:*

Ներածություն

Պարկինսոնի հիվանդությունը (ՊՀ) տարիքով պայմանավորված նեյրոդեգեներատիվ խանգարում է, որի տարածվածությունը 55 տարեկանից մեծ անձանց շրջանում կազմում է 1–2%, Պարկինսոնի հիվանդությունը երկրորդ ամենատարածված նեյրոդեգեներատիվ խանգարումն է, որի տարածվածությունն ավելանում է [3]: Գլոբալ առումով ՊՀ-ն 1990-ին ազդել է 2,5 միլիոն մարդու վրա, 2016-ին ընդգրկել է մինչև 6,1 միլիոն մարդ, և կանխատեսվում է, որ մինչև 2030թ. այն կկազմի մոտավորապես 9 միլիոն մարդ: ՊՀ-ի աճին նպաստում են նաև հիվանդացության, մահացության և առողջապահական մեծ ծախսերը:

ՊՀ-ն բնութագրվում է ուղեղաբնում սև նյութի դոպամիներգիկ նեյրոնների պրոգրեսիվոր դեգեներացիայով, որը հանգեցնում է դողի, ռիգիդության, բրադիկինեզիայի և հնարավոր հարաճող թուլամտության ու դեմենցիայի [58]:

Ներկայումս ՊՀ-ի ախտաձագումը ենթադրում է ներբջջային սպիտակուցների թերի մարսում (մարսման խանգարում), միտոքոնդրիալ դիսֆունկցիա, օքսիդատիվ սթրես և բորբոքում [10, 11, 12, 97]: Հիվանդությունը չի բուժվում. կա միայն ախտանշանային օգնություն կամ ախտանշանային (սիմպտոմատիկ) բուժում:

Հատկապես հիվանդության սկզբնական փուլերում դոպամինի փոխարինման թերապիաներն ապահովում են շարժիչ ախտանիշների արդյունավետ վերահսկում

L-dopa-ով: Այնուամենայնիվ, L-dopa-ի անընդհատ կիրառումը համարժեք չի կառավարում ոչ շարժիչ պակասությունները (դեֆիցիտները) և լրացուցիչ առաջացնում է շարժիչ և հոգեբուժական մի շարք կողմնակի բարդություններ, որոնք սահմանափակում են դրա արդյունավետությունը [16, 31, 44]:

Այս թերություններն ամրապնդում են բուժման այլընտրանքային ռազմավարությունների բացահայտման կարևորությունը, որոնք հետաձգում կամ կասեցնում են հիվանդության առաջընթացը: Որոշ հետազոտություններում նշվում է նիկոտինի և ՊՀ-ի ռիսկի միջև կապի մասին, սակայն աղբյուրները սահմանափակվում են ծխախոտի օգտագործման և բժշկական կիրառության ուսումնասիրությամբ: Մինչդեռ ՊՀ-ի պատճառաբանությունը մնում է քիչ ուսումնասիրված, բազմաթիվ ուսումնասիրություններ ցույց են տվել շրջակա միջավայրի գործոնների առանցքային դերը դրա ախտաձագման մեջ: Որպես ՊՀ-ի հիմնական պաշտպանական գործոններից մեկը՝ առաջարկվում է ծխախոտ ծխելը: ՊՀ-ի զարգացման ռիսկի նվազեցման ծխելու ազդեցությունը նկատվել է Նույնիսկ Նախկին ծխողների շրջանում: Մետա-անալիզով պարզվել է, որ ՊՀ-ի վտանգը ներկայիս ծխողների շրջանում 58%-ով քիչ է, իսկ Նախկին ծխողների դեպքում՝ 24%-ով քիչ, քան երբևէ չծխողների դեպքում [88]:

Մենք թարմացրել ենք համաճարակաբանական, սեփական Նախակլինիկական և կլինիկական, ինչպես նաև այլ աղբյուրներից նիկոտինի վերաբերյալ ուսումնասիրությունների տվյալները: Ուսումնասիրել ենք նաև ծխախոտ ծխելու դեպքում նիկոտինի՝ ՊՀ-ում պոտենցիալ պաշտպանիչ դերը բացահայտելու համար:

Ծխախոտի և ՊՀ-ի վերաբերյալ Նախորդ համաճարակաբանական ուսումնասիրություններում հետևողականորեն ցույց է տրվել, որ ծխախոտ ծխելը [27, 28, 39, 74] և անծուխ ծխախոտ օգտագործելը [2, 60] զուգորդվում են ՊՀ-ի առաջացման փոքր ռիսկի հետ: Շրջակա միջավայրում ոչ ակտիվ ծխողների շրջանում ծխախոտի ծուխը ևս նպաստում է ՊՀ-ի առաջացման ռիսկի նվազմանը [59, 80]: Պոպուլյացիոն

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Հ.Մ. Մանվելյան

ԵՊԲՀ, Նյարդաբանության ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոթողի 2

Էլ. փոստ՝ manvelian@yahoo.com

Հեռ.՝ (+374) 10 53 05 62

ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ծխելը նվազեցնում է ՊՅ-ի զարգացման ռիսկը մոտ 40-50%-ով [28, 74, 88]: Պարկինսոնի հիվանդության տարիքային հարաբերական վտանգները չծխողների համեմատ 0.8, 0.6, 0.5 և 0.4՝ 1-9, 10-24, 25-44 և 45+ տասնամյակներում են, որն ապացուցվել է հեռանկարային խմբային ծավալուն հետազոտությամբ [29]: Կա նաև ժամանակային կապ ծխախոտ ծխելու և ՊՅ-ի ռիսկի միջև [29, 85]: Երկար տարիներ ծխող, մեծ տարիքում ծխելուց հրաժարված և ծխելը քիչ տարիներ առաջ դադարեցրած անձինք ունեն ՊՅ-ի փոքր ռիսկ: Հետազոտողները հեռանկարային կերպով հայտնաբերել են, որ Պարկինսոնի հիվանդության ռիսկը ակնհայտորեն ավելի փոքր է, երբ հիվանդը ծխելը սկսել է ախտանիշների ի հայտ գալուց 15-24 տարի առաջ, բայց ոչ, եթե 25 և ավելի տարի է ծխել ($n=143,325$) [85]: Երեք համաճարակաբանական հետազոտություններում ուսումնասիրվել է անծուխ ծխախոտի կիրառման (ծամելը և սնուսի օգտագործումը) առնչությունը ՊՅ-ի զարգացմանը [2, 60]:

ՊՅ-ով 196 հիվանդների դեպք-ստուգիչ հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ծխախոտի օգտագործումը, այդ թվում՝ ծամելը կամ հոտոտելը հակադարձ կապ ունեն ՊՅ ռիսկի հետ [2]: 9 տարի շարունակվող մի շարք կոհորտային հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ այն տղամարդիկ, որոնք օգտագործել են անծուխ ծխախոտ, ունեցել են ՊՅ-ից մահացության զգալի փոքր ռիսկ (տարիք-ստուգիացված $RR = 0.22$, 95% վստահության միջակայք (CI), 0.07-0.67) [60]: Մեկ այլ 307 ՊՅ դեպքերով կատարված պրոսպեկտիվ հետազոտությամբ տղամարդկանց շրջանում նույնպես ցույց է տրվել հակադարձ կապ սնուսի օգտագործման և ՊՅ-ի միջև [42]: Վաշինգտոն նահանգի 154 ՊՅ-ի դեպք-հսկիչ հետազոտությամբ պարզ է դարձել, որ ծխախոտի ծուխը շրջակա միջավայրում 64%-ով նվազեցնում է Պարկինսոնի հիվանդության զարգացման ռիսկը [80]: Պասիվ ծխող մարդկանց դեպքում միակ ազդեցությունը ծխախոտի ծուխն է, ռիսկը հակադարձ կապ է ունեցել բացահայտված տարիների հետ [80]: Մեկ այլ կոհորտային հետազոտությամբ դիտարկվել է է ծնողների ծխելը՝ որպես ծխի ազդեցության աղբյուր, և նույնպես ցույց է տրվել չափաբաժին-կախյալ հակադարձ կապը ՊՅ-ի դեպքերի հետ [59]: Զանի որ ծխելը միշտ ներկայացվում է որպես առողջությանը վնասող պատճառ, ուստի ծխելու և ՊՅ-ի միջև հակադարձ կապը ոչ տրամաբանական էր: Որոշ հետազոտողներ նշում են, որ այս կապը ծխախոտի իրական կենսաբանական

պաշտպանողական արդյունքն է: Այնուամենայնիվ, այլ հետազոտողներ ենթադրում են, որ այս հակադարձ կապը կարող է կողմնակալության հետևանք լինել: Օրինակ՝ ծխելու և ՊՅ-ի առաջացման փոքր ռիսկը կարող է բացատրվել դեռևս անհայտ երրորդ գործոնով, որը մեծացնում է ՊՅ-ի ռիսկը և առաջացնում հակակրանք ծխելու նկատմամբ [75]: Վերջերս կատարված հետազոտությունը ցույց տվեց, որ ՊՅ-ով հիվանդներն ավելի հեշտ են հրաժարվում ծխելուց, քան հսկիչ խումբը [75]: Այս ուսումնասիրությունը ենթադրում է, որ ծխելուց հեշտ հրաժարվելը ՊՅ շարժողական խանգարման վաղ դրսևորումն է, որը պայմանավորված է նիկոտինային ընկալիչների կորստով: Այս դեպքում ծխելուց հրաժարվելը պարզապես նախակլինիկական նշան է, այլ ոչ թե ռիսկի գործոն [54]: Այնուամենայնիվ, Ֆրանսիայում կատարված դեպք-ստուգիչ հետազոտությամբ՝ 247 դեպք և 676 հսկիչ-դեպք, ընդ որում հետազոտվողները սկսել են ծխել ՊՅ-ն ի հայտ գալուց 18 տարի առաջ, առկա էր նույն հակադարձ կապը [21]: Բացի դրանից, հետազոտության թերություններից մեկը դեպք-տարածվածություն կողմնակալությունն է: Այս տեսակի կողմնակալությունը կարող է պայմանավորված լինել ծխելու հետ կապված մահացության ավելի բարձր ցուցանիշով, քան հսկիչ խմբի դեպքում, որը ՊՅ հիվանդների շրջանում հանգեցնում է ծխողների ավելի ցածր մասնաբաժնի, քան հսկիչ խմբում: Այնուամենայնիվ, հեռանկարային կահորտային հետազոտության արդյունքները համապատասխանում են դեպք-հսկիչ հետազոտության տվյալներին, որը նվազեցնում է այս տեսակի կողմնակալությունը: Բացի դրանից, 288 ՊՅ դեպքերով Health Professional Follow-up պրոսպեկտիվ հետազոտությամբ ցույց է տրվել, որ ծխելը պայմանավորված չէ ՊՅ հիվանդների մահվան հարաբերական մեծ ռիսկով [14]:

Ըստ այլընտրանքային այն վարկածի, թե ծխախոտի ծխի նկատմամբ հանդուրժողականության վրա ազդող գենետիկական պոլիմորֆիզմները կարող են նաև մեծացնել ՊՅ-ի ռիսկը, կարելի է հաշվի առնել այս հակադարձ կապը: Երկվորյակների հետազոտումը ոսկե ստանդարտ է նման վարկածը ստուգելու համար: Ծխելու և ՊՅ-ի միջև առկա հակադարձ կապը նկատվել է մոնոզիգոտ երկվորյակների դեպքում, որը նշանակում է, որ գենետիկական գործոնները դժվար թե խախտեն այս կապը [4, 22, 84]:

Ծխելը և պրոդրոմալ ՊՅ-ն: Հետաքրքիր է պարզաբանել ծխելու և ՊՅ-ի պրոդրոմալ որոշ դրսևորումների (քնի REM փուլի վարքագծային խանգարում, հոտառության խանգարում, փորկապություն, Էրիլտիլ

ֆունկցիայի խանգարում) միջև կապը: Աչքերի արագ շարժման (ԱԱՇ, REM) քնի վարքագծային խանգարումը (ԶՎԽ, RBD) պարասոմնիա է, որը բնորոշվում է ԱԱՇ-ի (REM) ընթացքում երազով սահմանված վարքագծով ու մկանների ատոնիայի կորստով, որը հաստատում է պոլիսոմնոգրաֆի միջոցով [20, 33]:

Հիմք ընդունելով հեռանկարային կոհորտային հետազոտությունը՝ ԶՎԽ-ով (RBD) հիվանդների մեծ մասի դեպքում (>75%) զարգանում են նեյրոդեգեներատիվ սինուկլեինոպաթիաներ [32, 63, 64, 77, 92]:

Այնուամենայնիվ, հիվանդանոցային ուսումնասիրությունների վրա հիմնված դեպք-հսկիչ հետազոտությամբ բացահայտված է, որ ԶՎԽ-ով հիվանդներն ավելի հաճախ էին ծխում (ճշգրտված $OR=1.43$, $p=0.028$), չնայած չծխողների կարգավիճակը մշտապես պայմանավորված է ՊՅ-ի ռիսկով [65]: Բացի դրանից, համայնքի վրա հիմնված երկու լայնածավալ ուսումնասիրություններում ցույց է տրվել, որ ծխելը հավանական ԶՎԽ-ի համար էական ռիսկի գործոնն է [45, 93]: Ինչ վերաբերում է ծխելու և հոտառության ֆունկցիայի միջև կապին, նախորդ ուսումնասիրություններում ոչ միանշանակ արդյունքներ են գրանցվել: Դրոշ ուսումնասիրողներ [56, 89], բայց ոչ բոլորը [8, 30, 37, 41, 81], հայտնել են, որ ծխողների շրջանում հոտառության ֆունկցիայի խանգարման հավանականությունն ավելի մեծ է: Անհասկանալի է՝ դա հոտառության վրա ծխելու իրական կենսաբանական ազդեցությամբ է պայմանավորված, թե՞ հակառակը: հոտառության դիսֆունկցիա ունեցող անձինք կարող են թողնել ծխելը:

Փորկապության հետ կապված ՊՅ-ի առաջացման ավելի մեծ ռիսկ է նկատվել որոշ հետազոտություններում [1, 23, 40, 62, 76, 78]: 516 խաչաձև հետազոտությամբ ցույց է տրվել ծխելու և ստամոքս-աղիքային համակարգի մի քանի ֆունկցիոնալ ախտանիշների, այդ թվում՝ ֆունկցիոնալ փորկապության միջև կապը [43]: Հետազոտողները նկատել են, որ ծխելը հետաձգում է ստամոքսի դատարկումը պինդ սննդից, այլ ոչ թե հեղուկից, և Նիկոտինը պատասխանատու չէ այս ազդեցության համար [51], մինչդեռ սովորական ծխողների շրջանում ծխախոտ շատ ծխելը հետաձգում էր բերան-կույր աղիք անցումը, որը, ամենայն հավանականությամբ, պայմանավորված էր Նիկոտինով [79]:

Չծխողների շրջանում տրանսդերմալ Նիկոտին կիրառելուց հետո նկատվել է հաստ աղիքի ընդհանուր անցման ժամանակի չափաբաժին-կախյալ զգալի նվազում, որը հիմնականում պայմանավորված է սիզմայաձև և ուղիղ աղիքներով արագացված տա-րանցմամբ [73]: Բացի դրանից, աղիքների տա-

րանցման ժամանակը տղամարդկանց դեպքում զգալիորեն ավելի կարճ էր, քան կանանց դեպքում, իսկ ծխող տղամարդիկ երկարաձգում էին աղիքների տա-րանցումը չծխող տղամարդկանց համեմատ, մինչդեռ կանանց դեպքում տարբերություն չէր նկատվում [49]: Այնուամենայնիվ, Բանգլադեշում կատարված մեկ այլ խաչաձև հետազոտությամբ 148 դեպքերում ծխելը չի զուգակցվել ֆունկցիոնալ փորկապության հետ [61]: Ինչ վերաբերում է ՊՅ պրոդրոմալ շրջանի մեկ այլ ռիսկի գործոնին՝ երեկտիլ դիսֆունկցիային, ապա բազմաթիվ խաչաձև և կոհորտային հետազոտություններում հաստատվում է այն կարծիքը, որ ծխախոտ ծխելը երեկտիլ դիսֆունկցիայի ռիսկի գործոն է [24, 78]: Բացի դրանից, դրական չափաբաժին-պատասխան հա-րաբերությունները նաև ենթադրում են, որ ծխելու ավե-լացված քանակն ու տևողությունը պայմանավորված են երեկտիլ դիսֆունկցիայի ավելի մեծ ռիսկով [5]:

Նիկոտինը և ՊՅ-ի մեխանիզմը: Ծխախոտի ծխելու և ՊՅ-ի միջև հակադարձ կապի վերաբերյալ եզրա-կացությունները, ինչպես նաև այն դիտարկումները, որ անծուխ ծխախոտ օգտագործողներն ունեն ՊՅ-ի առաջացման ավելի փոքր ռիսկ [13], հաստատում են այն կարծիքը, որ ծխախոտի որոշ բաղադրիչներ, հնա-րավոր է, Նիկոտինը, կարող են խոստումնալից նյութ լինել՝ ՊՅ-ի ռիսկի նվազեցման կամ ՊՅ-ի զարգացումը դանդաղեցնելու համար [44, 70]: Նիկոտինի վե-րաբերյալ վերոնշյալ կարծիքը հիմնված է զուլավոր մարմնում Նիկոտինային խոլիներգիկ և դոպամիներգիկ նեյրոտրանսմիտերային համակարգերի միջև սերտ կապի առկայության վրա [96]: Նիկոտինը և նրա ընկալիչները առանցքային դեր ունեն դոպամիներգիկ համակարգի միջոցով միջնորդված զուլավոր մարմնի գործունեության և վարքագծի կարգավորման մեջ [66]՝ Նիկոտինային ացետիլխոլինային ընկալիչների (nAChRs) ակտիվացման միջոցով դոպամիներգիկ վերջավորությունների վրա և դոպամինի ձերբա-զատման մոդուլացման միջոցով [25, 71, 72]:

Նիկոտինը և դրա ազոնիստները կարող են նաև նվազեցնել լուոդոպա-ինդոլեցված դիսկինեզիաները (LIDs), որը և գնահատվել են կրծողների ու կապիկների դեպքում: Պարկինսոնով հիվանդ կապիկների դեպքում Նիկոտինի ընդունումը 50-60%-ով նվազեցրել է LIDs-երը՝ առանց տոլերանսության զարգացման [67, 68, 94, 95]:

Հեմիպարկինսոնիզմով հիվանդ մկների դեպքում, որոնց կատարվել էր լուոդոպայի ներարկում, Նիկոտինը ևս նվազեցրել է դիսկինեզիաներն ավելի քան 50%-ով [6, 7]:

Այս արդյունքները հանգեցնում են այն եզրակացության, որ նիկոտինը կարող է արգելակել լևոդոպայի տեղափոխումը L-ամինաթթվային տրանսպորտային համակարգի միջոցով: Ըստ այլ վարկածի՝ ուղեղի՝ նիկոտինով ինդուկցված ցիտոքրոմ P450-ի ավելացումը կարող է դեր ունենալ ՊՅ-ի դեմ նեյրոպրոտեկցիայի մեխանիզմում [50]: Համաձայն այս վարկածի՝ նիկոտին-ինդուկցված կամ գենոտիպով պայմանավորված CYP ֆերմենտների բարձր մակարդակն ուղեղում կարող է մեծացնել նեյրոտոքսիկների ապաակտիվացումը՝ այսպիսով կասեցնելով ՊՅ-ի զարգացումը և առաջխաղացումը [50]: Ի հավելումն այս ամենի՝ ըստ նոր վարկածի՝ ծխախոտի գլանակները կարող են փոխել միկրոբիոտայի կազմն աղեստամոքսային ուղիում՝ մեղմացնելով աղիքային բորբոքումը:

Դիետիկ կամ սննդային նիկոտինը և ՊՅ-ն: Ինչպես ցույց է տրվել նեյրոփիզիոլոգիայում հետազոտությամբ, նիկոտինային ռեցեպտորների զգալի մասը կապվում է, երբ ենթարկվում է նիկոտինի համեմատաբար ցածր քանակի ազդեցությանը [9]: Այս տեսակետը հետազայում ամրապնդվեց այն դիտարկմամբ, որ ծխել-ՊՅ հարաբերակցության միջև երկարաժամկետ ծխելն առավել կարևոր է, քան ծխելու ինտենսիվությունը [13, 36]:

Գլանակներից բացի, նիկոտինը լայնորեն տարածված է բուսական աշխարհում (ֆլորայում), և առկա է մորմազգիների կենսաբանական ընտանիքին պատկանող բանջարեղենի որոշ տեսակներում՝ կարտոֆիլում, լոլիկում և պղպեղում: Ուշագրավ է, որ այս բանջարեղենից նիկոտինի ընդունման քանակն ընդհանուր առմամբ շատ ավելի քիչ է ծխախոտից ստացվածի համեմատ: 241 ՊՅ-ով հիվանդների շրջանում վերջին դեպք-ստուգիչ հետազոտության մեջ նշվել է, որ ուսելի մորմազգիների յուրաքանչյուր հավելյալ ընդունումը երբեք չծխողների շրջանում փոխկապակցված չէ ՊՅ-ի 31%-ից ավելի փոքր ռիսկի հետ [57]:

Կլինիկական փորձարկումներ: Ուշադրության է արժանի, որ ի տարբերություն կոֆեինի, ուրատների և ֆլավոնոիդների, որոնք կարծես թե իջեցնում են ՊՅ-ի ռիսկը միայն տղամարդկանց շրջանում, բայց ոչ կանանց, ծխելու և ՊՅ-ի ռիսկի միջև խիստ հակադարձ հարաբերակցություն հավասարապես դիտարկվել է և՛ տղամարդկանց, և՛ կանանց շրջանում: Այս հարաբերակցությունը հանգեցնում է այն ենթադրության, որ նիկոտինը և ծխախոտի այլ բա-

ղադրիչներ կարող են լինել գերազանց թերապևտիկ ազեմներ: Նիկոտինային բուժման վերաբերյալ կլինիկական փորձարկումներում և հետազոտություններում գրանցվել են տարբեր արդյունքներ [69, 70, 86]:

Ի լրումն դեպքերի վերաբերյալ գեկուցումներում նկատվող որոշ առավելությունների՝ բաց հետազոտությունները տալիս են առավելապես դրական արդյունքներ [34, 35, 47, 52, 55, 87, 91], ութ հետազոտությունից բացառությամբ միայն մեկի՝ արդյունք ցույց չտված հետազոտության [38]:

Կրկնակի կույր պլացեբո-հսկիչ հետազոտություններում հինգից երեքում չի արձանագրվել արդյունք [15, 82, 90], մինչդեռ մեկում ցույց են տրվել վատթարացող արդյունքներ [18], իսկ մեկն արձանագրել է դրական տվյալներ [19]:

Ծխելու հետ կապված գենը և ՊՅ-ն: Բացառությամբ նիկոտինի նեյրոպրոտեկտիվ լինելու հանգամանքի, բնածին հակակրանքը նիկոտին պարունակող արտադրանքի հանդեպ կարող է լինել պոտենցիալ բացատրություն գենետիկական առումով: Մինչ օրս անցկացվել են մի քանի գենետիկական հետազոտություններ՝ ծխելու և ՊՅ-ի գենետիկական ռիսկի գործոնների միջև պոտենցիալ փոխազդեցությունը ուսումնասիրելու նպատակով: Օրինակ՝ 677 հիվանդների մասնակցությամբ հետազոտությունում արձանագրվել է զգալի փոխազդեցություն նիկոտինային խոլիներգիկ ընկալիչների գենի կլաստերի CHRNA5 (rs588765), ծխելու և ՊՅ-ն ի հայտ գալու միջև [26]:

Ավելի վաղ կատարված հետազոտության մեջ, որում ներառվել էին 466 միազավակ և 286 բազմազավակ ընտանիքներ, դիտարկվել է ՊՅ-ի ռիսկով պայմանավորված զգալի փոխազդեցություն ծխելու և ինդուկտիվ ազոտային օքսիդի սինթեզի (iNOS) գենի (NOS2A) երկու SNP-ների (rs2255929 և rs1060826) միջև [27]: Այս դիտարկվող փոխազդեցության հնարավոր մեկնաբանությունն այն է, որ ծխախոտի ծխի խտանյութերը կարող են թուլացնել iNOS-ի բորբոքային ինդուկցիան և նվազեցնել դրա ցիտոտոքսիկ ազդեցությունը [27]: Չնայած ավելի վաղ գրանցված արդյունքներն անհամապատասխան էին, այնուամենայնիվ վերջին ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ a-synuclein գենի (SNCA) խթանող շրջանում դինուկլեոտիդ կրկնող պոլիմորֆիզմը (REP1) պայմանավորված է ընդհանուր առմամբ ուշ ի հայտ եկող ՊՅ-ի ռիսկով [46]: Օրինակ՝ 932 ՊՅ-ով դեպք-ստուգիչ հետազոտության մեջ ցույց է տրվել ՊՅ-ի ռիսկի վերաբերյալ SNCA REP1-ի և ծխելու միջև փո-

խազդեցությունը [48]: Մեկ այլ վերջին՝ ՊՅ-ով 229 դեպք ներառող դեպք-ստուգիչ հետազոտության մեջ նշվում է, որ ծխելը զգալիորեն փոխում է SNCA պոլիմորֆիզմների (rs356220 և rs356219) և ՊՅ ռիսկի միջև կապը [53]: Բացի դրանից, շատ այլ գենետիկական պոլիմորֆիզմներ ներգրավված են ծխախոտ-ՊՅ հարաբերակցության մեջ, ինչպիսիք են SLC2A13, GSTM1, NAT2, GSTP1 և այլն [17, 18, 23]:

Եզրակացություններ

Չնայած համաճարակաբանական և հիմնարար հետազոտությունների լայնածավալ ապացույցներին, ըստ որոնց՝ նիկոտինը կարող է ՊՅ-ի կանխարգելման և մեղմացման պոտենցիալով արդյունավետ ազդեստ լինել, կլինիկական տվյալները մեծապես տարբերվում են: Այդ վիճելի արդյունքների անհամապատասխանությունները կարող են մասամբ բացատրվել ՊՅ-ով մասնակիցների կլինիկական փուլերի և հետազոտությունների, մեթոդաբանությունների

տարբերություններով, ինչպես նաև կարող են պայմանավորված լինել գենետիկ միջավայրի հիմքում առկա փոխազդեցություններով: Բացի դրանից, թույլ տանելիությունը և բարձր լքման գործակիցը նման կլինիկական փորձարկումներում մտահոգիչ են [83]: Քանի որ փոքր քանակությամբ նիկոտինը կարող է հազեցնել ուղեղի նիկոտինային ընկալիչների զգալի մասը, ուստի նիկոտինը այլ աղբյուրներից, օրինակ՝ սննդից, կարող է խոստումնալից բուժական նյութ լինել ՊՅ-ից պաշտպանվելու համար:

Այսպիսով, մենք հաստատում ենք ՊՅ-ով հիվանդների շրջանում նիկոտինի ֆիզիոլոգիական և կիրառական դերը, նրա հավելման կարևորությունը դիետիկ և այլընտրանքային աղբյուրներից՝ շարժունակությունը պահպանելու և բարդությունների մակարդակը նվազեցնելու համար, չնայած մշտական շատ ծխողները կարող են տառապել սրտանոթային և ուռուցքաբանական հիվանդություններից:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:456-62.
- Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology*. 2000;55:1350-8.
- Bezard E, Brotchie JM, Gross CE. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:577-88.
- Bharucha NE, Stokes L, Schoenberg BS, et al. A case-control study of twin pairs discordant for Parkinson's disease: a search for environmental risk factors. *Neurology*. 1986;36:284-8.
- Biebel MG, Burnett AL, Sadeghi-Nejad H. Male sexual function and smoking. *Sex Med Rev*. 2016;4:366-75.
- Bordia T, Campos C, Huang L, Quik M. Continuous and intermittent nicotine treatment reduces L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA)-induced dyskinesias in a rat model of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;327:239-47.
- Bordia T, Campos C, McIntosh JM, Quik M. Nicotinic receptor-mediated reduction in L-DOPA-induced dyskinesias may occur via desensitization.
- Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *Laryngoscope*. 2004;114:733-7.
- Brody AL, Mandelkern MA, London ED, et al. Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:907-15.
- Bueler H. Mitochondrial dynamics, cell death and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Apoptosis*. 2010;15:1336-53.
- Camilleri A, Vassallo N. The centrality of mitochondria in the pathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2014;20:591-602.
- Celardo I, Martins LM, Gandhi S. Unravelling mitochondrial pathways to Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*. 2014;171:1943-57.
- Chen H, Huang X, Guo X, et al. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2010;74:878-84.
- Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernan MA, Ascherio A. Survival of Parkinson's disease patients in a large prospective cohort of male health professionals. *Mov Disord*. 2006;21:1002-7.
- Clemens P, Baron JA, Coffey D, Reeves A. The short-term effect of nicotine chewing gum in patients with Parkinson's disease. *Psychopharmacology*. 1995;117:253-6.
- Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014;311:1670-83.
- De Palma G, Dick FD, Calzetti S, et al. A case-control study of Parkinson's disease and tobacco use: gene-tobacco interactions. *Mov Disord*. 2010;25:912-9.
- Ebersbach G, Stock M, Muller J, Wenning G, Wissel J, Poewe W. Worsening of motor performance in patients with Parkinson's disease following transdermal nicotine administration. *Mov Disord*. 1999;14:1011-3.
- Fagerstrom KO, Pomerleau O, Giordani B, Stelson F. Nicotine may relieve symptoms of Parkinson's disease. *Psychopharmacology*. 1994;116:117-9.
- Frenette E. REM sleep behavior disorder. *Med ClinNorth Am*. 2010;94:593-614.
- Galanaud JP, Elbaz A, Clavel J, et al. Cigarette smoking and Parkinson's disease: a case-control study in a population characterized by a high prevalence of pesticide exposure. *Mov Disord*. 2005;20:181-9.
- Gao J, Nalls MA, Shi M, et al. An exploratory analysis on gene-environment interactions for Parkinson disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33:2528.e2521-6.
- Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2011;174:546-51.
- Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, et al. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2007;166:1446-50.
- Grady SR, Salminen O, Lavery DC, et al. The subtypes of nicotinic acetylcholine receptors on dopaminergic terminals of mouse striatum. *Biochem Pharmacol*. 2007;74:1235-46.
- Greenbaum L, Rigbi A, Lipshtat N, et al. Association of nicotine dependence susceptibility gene, CHRNA5, with Parkinson's disease age at onset: gene and smoking status interaction. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:72-6.
- Hancock DB, Martin ER, Fujiwara K, et al. NOS2A and the modulating effect of cigarette smoking in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2006;60:366-73.
- Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A metaanalysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;52:276-84.
- Hernan MA, Zhang SM, Rueda-deCastro AM, Colditz GA, Speizer FE, Ascherio A. Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. *Ann Neurol*. 2001;50:780-6.
- Huang Z, Huang S, Cong H, et al. Smell and taste dysfunction is associated with higher serum total cholesterol concentrations in Chinese adults. *J Nutr*. 2017;147:1-6.
- Huot P, Johnston TH, Koprich JB, Fox SH, Brotchie JM. The pharmacology of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Pharmacol Rev*. 2013;65:171-222.
- Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*. 2014;9:e89741.
- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5:572-7.
- Ishikawa A, Miyatake T. Effects of smoking in patients with early-onset Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1993;117:28-32.
- Kelton MC, Kahn HJ, Conrath CL, Newhouse PA. The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain Cogn*. 2000;43:274-82.
- Kenborg L, Lassen CF, Ritz B, et al. Lifestyle, family history, and risk of idiopathic Parkinson disease: a large Danish case-control study. *Am J Epidemiol*. 2015;181:808-16.
- Le Floch JP, Le Lievre G, Labrousse M, Paul M, Peynegre R, Perlemuter L. Smell dysfunction and related factors in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1993;16:934-7.
- Lemay S, Chouinard S, Blanchet P, et al. Lack of efficacy of a nicotine transdermal treatment on motor and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:31-9.
- Li X, Li W, Liu G, Shen X, Tang Y. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61:510-6.
- Lin CH, Lin JW, Liu YC, Chang CH, Wu RM. Risk of Parkinson's disease following severe constipation: a nationwide population-based cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:1371-5.
- Liu G, Zong G, Doty RL, Sun Q. Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6:e013246.
- Liu Z, Roosaar A, Axell T, Ye W. Tobacco use, oral health, and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2017;185:538-45.
- Lundstrom O, Manjer J, Ohlsson B. Smoking is associated with several functional gastrointestinal symptoms. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:914-22.
- Ma Ch, Liu Y, Neumann S, and Gao X. Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: a review 2017: 6:18. *Translational Neurodegeneration, a review* 2017: 6:18, doi: 10.1186/s40035-017-0090-8
- Ma JF, Qiao Y, Gao X, et al. A community-based study of risk factors for probable rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2017;30:71-6.
- Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, et al. Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA*. 2006;296:661-70.
- Marshall J, Schnieden H. Effect of adrenaline, noradrenaline, atropine, and nicotine on some types of human tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1966;29:214-8.
- McClulloch CC, Kay DM, Factor SA, et al. Exploring gene-environment interactions in Parkinson's disease. *Hum Genet*. 2008;123:257-65.
- Meier R, Beglinger C, Dederding JP, et al. Influence of age, gender, hormonal status and smoking habits on colonic transit time. *Neurogastroenterol Motil*.

- 1995;7:235-8.
50. Miksys S, Tyndale RF. Nicotine induces brain CYP enzymes: relevance to Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2006;177-80.
 51. Miller G, Palmer KR, Smith B, Ferrington C, Merrick MV. Smoking delays gastric emptying of solids. *Gut.* 1989;30:50-3.
 52. Mitsuoka T, Kaseda Y, Yamashita H, et al. Effects of nicotine chewing gum on UPDRS score and P300 in early-onset parkinsonism. *Hiroshima J Med Sci.* 2002;51:33-9;
 53. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, et al. SNCA polymorphisms, smoking, and sporadic Parkinson's disease in Japanese. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:557-61.
 54. Moccia M, Erro R, Picillo M, et al. Quitting smoking: an early non-motor feature of Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21:216-20.
 55. Moll H. The treatment of post-encephalitic Parkinsonism by nicotine. *Br Med J.* 1926;1:1079-81;
 56. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA.* 2002;288:2307-12.;
 57. Nielsen SS, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H. Nicotine from edible Solanaceae and risk of Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2013;74:472-7.
 58. Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:123-44.
 59. O'Reilly ÉJ, Chen H, Gardener H, Gao X, Schwarzschild MA, Ascherio A. Smoking and Parkinson's disease: using parental smoking as a proxy to explore causality. *Am J Epidemiol.* 2009;169:678-82.
 60. O'Reilly EJ, McCullough ML, Chao A, et al. Smokeless tobacco use and the risk of Parkinson's disease mortality. *Mov Disord.* 2005;20:1383-4.
 61. Perveen I, Rahman MM, Saha M, Parvin R, Chowdhury M. Functional constipation - prevalence and life style factors in a district of Bangladesh. *Mymensingh Med J.* 2015;24:295-304
 62. Plouvier AO, Hameleers RJ, van den Heuvel EA, et al. Prodromal symptoms and early detection of Parkinson's disease in general practice: a nested case-control study. *Fam Pract* 2014;31:373-8
 63. Postuma RB, Gagnon JF, Bertrand JA, Genier Marchand D, Montplaisir JY. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology.* 2015;84:1104-13;
 64. Postuma RB, Iranzo A, Hogl B, et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol.* 2015;77:830-9.
 65. Postuma RB, Montplaisir JY, Pelletier A, et al. Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology.* 2012;79:428-34.
 66. Quik M, Huang LZ, Parameswaran N, Bordia T, Campos C, Perez XA. Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol.* 2009;78:677-85.
 67. Quik M, Mallela A, Chin M, McIntosh JM, Perez XA, Bordia T. Nicotinemediated improvement in L-dopa-induced dyskinesias in MPTP-lesioned monkeys is dependent on dopamine nerve terminal function. *Neurobiol Dis.* 2013;50:30-41;
 68. Quik M, Mallela A, Ly J, Zhang D. Nicotine reduces established levodopa-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28:1398-406;
 69. Quik M, O'Leary K, Tanner CM. Nicotine and Parkinson's disease: implications for therapy. *Mov Disord.* 2008;23:1641-52;
 70. Quik M, Perez XA, Bordia T. Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27:947-57.
 71. Quik M, Wonnacott S. $\alpha 6\beta 2^*$ and $\alpha 4\beta 2^*$ nicotinic acetylcholine receptors as drug targets for Parkinson's disease. *Pharmacol Rev.* 2011;63:938-66.
 72. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2004;27:561-8.
 73. Rausch T, Beglinger C, Alam N, Gyr K, Meier R. Effect of transdermal application of nicotine on colonic transit in healthy nonsmoking volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 1998;10:263-70.
 74. Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, et al. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007;64:990-7.
 75. Ritz B, Lee PC, Lassen CF, Arah OA. Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease. *Neurology.* 2014;83:1396-402
 76. Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology.* 2009;73:1752-8;
 77. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013;14:744-8;
 78. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2015;14:57-64;
 79. Scott AM, Kellow JE, Eckersley GM, Nolan JM, Jones MP. Cigarette smoking and nicotine delay postprandial mouth-cecum transit time. *Dig Dis Sci.* 1992;37:1544-7,
 80. Searles NS, Gallagher LG, Lundin JI, et al. Environmental tobacco smoke and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27:293-6.
 81. Seubert J, Laukka EJ, Rizzuto D, et al. Prevalence and correlates of olfactory dysfunction in old age: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017. glx054. doi:10.1093/gerona/glx054;
 82. Shoulson I. Randomized placebo-controlled study of the nicotinic agonist in Parkinson disease. *Neurology.* 2006;66:408-10;
 83. Siegmund B, Leitner E, Pfannhauser W. Determination of the nicotine content of various edible nightshades (Solanaceae) and their products and estimation of the associated dietary nicotine intake. *J Agric Food Chem.* 1999;47:3113-20.
 84. Tanner CM, Goldman SM, Aston DA, et al. Smoking and Parkinson's disease in twins. *Neurology.* 2002;58:581-8;
 85. Thacker EL, O'Reilly EJ, Weisskopf MG, et al. Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68:764-8.
 86. Thiriez C, Villafane G, Grapin F, Fenelon G, Remy P, Cesaro P. Can nicotine be used medicinally in Parkinson's disease? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4:429-36.
 87. Trinh K, Andrews L, Krause J, et al. Decaffeinated coffee and nicotine-free tobacco provide neuroprotection in Drosophila models of Parkinson's disease through an NRF2-dependent mechanism. *J Neurosci.* 2010;30:5525-32;
 88. Veljkovic E et al., Nicotine and Other Tobacco Compounds in Neurodegenerative and Psychiatric Diseases. Overview of Epidemiological Data on Smoking and Preclinical and Clinical Data on Nicotine, Elsevier, 2018, ISBN 978-0-12-812922-7
 89. Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol.* 2008;255:1121-6.
 90. Vieregge A, Sieberer M, Jacobs H, Hagenah JM, Vieregge P. Transdermal nicotine in PD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2001;57:1032-5;
 91. Villafane G, Cesaro P, Rialland A, et al. Chronic high dose transdermal nicotine in Parkinson's disease: an open trial. *Eur J Neurol.* 2007;14:1313-6;
 92. Wing YK, Li SX, Mok V, et al. Prospective outcome of rapid eye movement sleep behaviour disorder: psychiatric disorders as a potential early marker of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:470-2
 93. Wong JC, Li J, Pavlova M, et al. Risk factors for probable REM sleep behavior disorder: a community-based study. *Neurology.* 2016;86:1306-12;
 94. Zhang D, Bordia T, McGregor M, McIntosh JM, Decker MW, Quik M. ABT-089 and ABT-894 reduce levodopa-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29:508-17;
 95. Zhang D, McGregor M, Decker MW, Quik M. The $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist ABT-107 decreases L-Dopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351:25-32
 96. Zhou FM, Wilson CJ, Dani JA. Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. *J Neurobiol.* 2002;53:590-605.
 97. Zuo L, Motherwell MS. The impact of reactive oxygen species and genetic mitochondrial mutations in Parkinson's disease. *Gene.* 2013;532:18-23;

РЕЗЮМЕ

УХУДШЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА НА ФОНЕ НИКОТИНОВОЙ/ТАБАЧНОЙ АБСТИНЕНЦИИ

Аракелян Н.Л., Кесоян А.А., Алоян Д.А., Манвелян О.М.
ЕГМУ, кафедра неврологии

Ключевые слова: отказ от никотина, болезнь Паркинсона, табак, дофаминергическая система, никотиновые рецепторы.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о связи между курением сигарет и низким риском возникновения болезни Паркинсона. Другие данные свидетельствуют о быстром ухудшении болезни и об обострении болезни после прекращения курения. Для профилактики риска болезни Паркинсона в качестве основного компонента сигаретного дыма полагается никотин как алкалоид, который имеет фундаментальную роль в регуляции деятельности полосатого тела, опосредованного дофаминергической системой.

Исследования на животных тоже показали, что никотин может регулировать действие дофамина и снизить дискинезию, индуцированную леводопой. Однако предыдущие клинические испытания дают противоречивые результаты отно-

сительно лечения никотином.

Представлены эпидемиологические, доклинические, клинические обновленные данные и исследования о никотине, поступающем в организм с продуктами питания.

Предложение о прекращении курения безусловно снижает риск возникновения рака и сердечно-сосудистых заболеваний, и должно быть бесспорно принято, однако в случае болезни Паркинсона больным должна быть предоставлена заместительная никотиновая добавка.

Так как небольшое количество никотина может привести к стимуляции значительной части никотиновых рецепторов мозга, то определенный рацион питания и никотин из других источников (менее вредных передовых устройств курения) могут стать многообещающими терапевтическими факторами для поддержки моторной функции и защиты от болезни Паркинсона.

SUMMARY

WORSENING OF MOVEMENT DISORDERS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE DUE TO NICOTINE/TOBACCO WITHDRAWAL

Arakelyan N.L., Kesoyan A.A., Aloyan D.A., Manvelyan H.M.
YSMU, Department of Neurology

Keywords: Nicotine cessation, Parkinson disease, tobacco, dopaminergic system, nicotinic receptors.

Evidence from epidemiological studies suggests an association between cigarette smoking and a low risk of Parkinson's disease. Other data indicate a rapid worsening of the disease and an exacerbation of the disease after smoking cessation. To prevent the risk of Parkinson's disease as the main component of cigarette smoke, nicotine is proposed as an alkaloid that has a fundamental role in the regulation of the behavior and activity of the striatum mediated by the dopaminergic system.

Animal studies have also shown that nicotine can regulate dopamine transmission and reduce levodopa-induced dyskinesia. However, previous clinical trials have shown conflicting re-

sults regarding nicotine treatment. Epidemiological, preclinical, clinical updates and studies on dietary nicotine are presented.

The suggestion to quit smoking for health reasons, as it reduces the risk of cancer and cardiovascular disease, should be accepted as an essential health procedure, however, in the case of Parkinson's disease, a nicotine replacement supplement should be provided. Since small amounts of nicotine can lead to stimulation of a large portion of the brain's nicotinic receptors, nicotine from other sources, such as less harmful advanced smoking devices, as well as diet, may be promising therapeutic agents to support motor function and protect against Parkinson's disease.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.36-53>

ՅՏԴ՝ 616.98:578.8 :616.89-008

ԿՈՎԻԴ-19 ԱՍՈՑԱՑՎԱԾ ԿՈԳՆԻՏԻՎ ԽԱՆՔԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԳՐԱԿԱՆ ԱՎՆԱՐԿ

Յովհաննիսյան Ե.Մ.

ԵՊԲՀ, Նյարդաբանության ամբիոն

Հերացի թիվ 1 ՀՀ Նյարդաբանական ծառայություն

COBRAIN ներյոզիտության լաբորատորիա

Ստացված է՝ 28.09.2023, գրախոսված է՝ 19.10.2023, ընդունված է՝ 19.10.2023

Բանալի բառեր՝ SARS-CoV-2 ինֆեկցիա, կորոնավիրուսային վարակ, կոգնիտիվ խանգարում, կոգնիտիվ թեթև ախտահարում, Ալցհայմերի հիվանդություն:

2019-2023թթ. աշխարհն ապրում էր կորոնավիրուսային պանդեմիայի ժամանակաշրջանում, որի հարուցիչն է SARS-CoV-2 վիրուսը [22]:

SARS-COV-2-ը (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) խիստ վարակելիությամբ սուր շնչառական ախտահարում առաջացնող վիրուս է, որը կորոնավիրուսային վարակի (COVID-19) պատճառն է: Հարկ է նշել, որ կորոնավիրուսային ախտահարման զանգվածային դեպքեր նկարագրվել են նաև 2002թ. (SARS-CoV) և 2012թ.ին (MERS-CoV), որոնք ևս բնորոշվում էին սուր շնչառական համախտանիշով և մահացու ելքերով [20]: SARS-COV-2-ի գենային հաջորդականությունը 79%-ով համապատասխանում է SARS-COV-ին և 50%-ով MERS-CoV-ին [43]: Նոր SARS-COV-2-ի տարբեր շտամների գենային տատանումները գնահատելու նպատակով Հինաստանի բիոինֆորմատիկայի ազգային կենտրոնը հետազոտել է 77,801 գենային հաջորդականություններ և հայտնաբերել ընդհանուր 15,018 տեսակի մուտացիաներ՝ ներառյալ 14,824 միանուկլեոտիդ պոլիմորֆիզմը [76]: Ըստ հետազոտությունների՝ այս մուտացիաները կարող են ունենալ տարբեր մակարդակի վարակելիություն և տարբեր թիրախային բջիջներ:

SARS-COV-2-ը օրգանիզմ է ներթափանցում օգտագործելով ACE2 (angiotensin-converting enzyme-2) ռեցեպտորները, որոնք մեծ մասամբ տեղակայված են շնչուղիներում, որտեղ ռեպլիկացվելով թափանցում են

ավելուների էնդոթել, հրահրում թոքերում ցիտոկինային փոթորիկ՝ առաջացնելով թոքերին բնորոշ ախտահարում, որն էլ կարող է հանգեցնել սուր շնչառական դիսթրես համախտանիշի, երբեմն ընդհուպ մահվան [74]:

Կլինիկական դրսևորումները բազմազան են՝ անախտանիշ ընթացքից մինչև բազմաօրգան ախտահարում: Հիվանդությունը հիմնականում դրսևորվում է միջին և մեծ տարիքային խմբերում (միջինը 50 տարեկանների շրջանում) [30]: Երեխաների և երիտասարդների շրջանում ընթանում է կլինիկորեն ավելի թեթև կամ անախտանիշ [44]: Հիվանդության ավելի ծանր ընթացք նկարագրվում է տարեցների շրջանում, ինչպես նաև կոմորբիդ դեպքերում [27]:

Հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ COVID-19-ին բնորոշ դասական շնչառական ախտանիշներից բացի, նկարագրված են նյարդային համակարգի տարատեսակ ախտահարումներ: Ամփոփելով շուրջ 41 հետազոտությունների մետաանալիզի արդյունքները՝ նկարագրվել են նյարդային համակարգի ինչպես ոչ սպեցիֆիկ դրսևորումներ՝ թուլություն (33,2% [23,1-43,3]), անորեքսիա (30,0% [23,2-36,9]), դիսպնոե (շնչառության կարճացում (26,9% [19,2-34,6]) և դիսկոմֆորտ (26,7% [13,3-40,1]), այնպես էլ սպեցիֆիկ դրսևորումներ՝ հոտառության (35,7-85,6%) և համի (33,3-88,8%) խանգարումներ, Guillain-Barré համախտանիշ և ԿԼՀ-ի սուր բորբոքային վնասում, ԳՈԻ սուր կաթված, Էպիստաքսներ, Էնցեֆալոպաթիա, կոգնիտիվ խանգարումներ [70]:

Աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել համաշխարհային մասնագիտական գրականությունը հետկովիդային կոգնիտիվ խանգարումների վերաբերյալ և բացահայտել պատճառահետևանքային կապերը:

Ինչպես հայտնի է, SARS-COV-2 վիրուսը տրոպիզմ ունի ACE2 ռեցեպտորների հանդեպ, որոնք տեղակայված են ոչ միայն շնչառական, ստամոքս-աղիքային համակարգերում, այլև կենտրոնական նյարդային համակարգում՝ ներյոններում և գլխայում: Ուշագրավ

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Ե.Մ. Յովհաննիսյան

ԵՊԲՀ, Նյարդաբանության ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոռյունի 2

Էլ. փոստ՝ katyaarmdoc@yahoo.com, yekaterinahovhannisyan@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 93 62 42 39

Է, որ հոտառական էպիթելում առկա են բազմակի ոչ նեյրոնալ բջիջների տեսակներ, որոնք ունեն 2 տեսակի ընկալիչներ՝ ACE2 և transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) պրոտեազներ, որոնց միջոցով SARS-COV-2-ը կապվում, ռեպլիկացվում և կուտակվում է [14]: Ըստ արդեն կատարված հետազոտությունների՝ կորոնավիրուսը կարող է թափանցել նյարդային համակարգ մի քանի ուղիներով՝ սպլանխտիկ նյարդեր [41, 45], հոտառական նյարդ [14, 39], անոթի էնդոթելիումի ախտահարման, էյկոցիտների միգրացիայով հեմատո-էնգեֆալիկ պատնեշով և կամ շաղկապենիով [6, 40, 45]:

Հոտառական կոճղեզից տրանսսինապտիկ ճանապարհով SARS-COV-2-ը կարող է թափանցել ավելի խոր՝ ներառյալ թալամուսը և ուղեղաբունը [23, 45]: Ցիտոկինների, քեմոկինների և այլ բորբոքային գործոնների ակտիվացումը, վնասելով ՅԷՊ-ը, կարող է հանգեցնել աստրոցիտների, միկրոգլիայի ախտահարմանը՝ խթանելով նեյրոդեգեներատիվ պրոցեսների ակտիվացմանը [29, 52]:

2002թ. (SARS-Cov) և 2012թ. (MERS-CoV)՝ կորոնավիրուսային պանդեմիաներից հետո, վիրուսը վերապրած յուրաքանչյուր հիվանդորդի դեպքում առկա էր հիշողության խանգարում, իսկ նախնական տվյալներով, COVID-19 վարակից հետո դուրս գրված յուրաքանչյուր երրորդի դեպքում առկա էր գործառնական ֆունկցիայի խանգարում [61]:

Հետազոտությունները ցույց են տվել փոխադարձ կապ COVID-19-ի և հոգեկան հիվանդությունների միջև. ինչպես կորոնավիրուսային վարակն է հանգեցնում հոգեկան խանգարումների, այնպես էլ մինչ վարակվելը հոգեկան խնդիր ունեցող մարդկանց շրջանում նկատվում են հիվանդության ավելի ծանր ընթացքի, երկարատև մնացորդային երևույթների և բարձր մահացության ցուցանիշներ [28, 67]: Ի հավելումս պետք է նշել, որ ԿՌՎԻԴ վերապրած մարդկանց շրջանում հաճախակի դեպքերում ախտանիշները (30-40%՝ ըստ տարբեր աղբյուրների) [59] ևս ունեն բացասական մեծ ազդեցություն ինչպես ճանաչողական ֆունկցիայի, այնպես էլ կյանքի որակի վրա [50]: Ընդ որում՝ դրանք ազդում են մասնավորապես ուշադրության, կենտրոնացման, հիշողության և մտավոր ունակությունների արագության վրա՝ ուղեկցվելով հոգնածության զգացողությամբ և արյան մեջ բորբոքային մարկերների աճով [49]: Ըստ հետազոտությունների արդյունքների՝ վարակի ակտիվ փուլում դեպրեսիվ ախտանիշները լավագույն կանխատեսող գործոնն են կոգնիտիվ խանգարման զարգացման, այլ ոչ թե այնպիսի կլինիկական չափորոշիչների, ինչպիսիք են՝ հոսպիտալացման

տևողությունը, ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում բուժվելու տևողությունը, ուղեկցող խնդիրները և այլն [49]:

Իհարկե, երկրազնդի վրա մարդկանց քանակի շատացմանը զուգահեռ ավելանում է նաև կոգնիտիվ ախտահարումների քանակը: Օրինակ՝ ըստ 2015թ-ի Ալցհայմերի հիվանդությամբ միջազգային կազմակերպության տվյալների՝ աշխարհում ապրում է դեմենցիայով 46,8 միլիոն մարդ, որոնց քանակը 2030-ին ըստ հաշվարկների կկազմի 74,5 միլիոն, իսկ 2050-ին՝ 131,5 միլիոն: Ընդ որում՝ Ալցհայմերի հիվանդությունը դեմենցիաների շարքում ամենահաճախադեպ պաթոլոգիան է և կազմում է 50-70% [56]:

Ըստ ԱՀԿ տվյալների՝ պամնանավորված պոպուլյացիայով, կոգնիտիվ խանգարումների տարածվածությունը մեծահասակների (≥ 65 տ) շրջանում տատանվում է 3-19%-ի սահմաններում, որից 12-18%-ը բաժին է ընկնում թեթև կոգնիտիվ խանգարումներին [47]:

Ըստ կատարված մետաանալիզի արդյունքների՝ 50 և մեծ տարիքի մարդկանց շրջանում ԿԽ տարածվածությունը կազմում է 5,1%-41% (միջինը՝ 19%), հիվանդացությունը՝ 22-76,8՝ ըստ 1000 բնակչի 1 տարում (միջին 53,97) [53]:

Ըստ այս վիճակագրական տվյալների՝ կարելի պատկերացնել կորոնավիրուսային վարակի տարածվածությունը կոգնիտիվ խանգարում ունեցող մարդկանց պոպուլյացիայում: Սակայն առավել ուշագրավ է ԿԽ չունեցող, առավելապես երիտասարդ և միջին տարիքային խմբում «հիշողության վատացում» գանգատը: Արդյո՞ք այն ունի սուբյեկտիվ, թե՞ օբյեկտիվ հիմք, դարձել է բազմաթիվ հետազոտությունների թիրախ: Պարզվում է, որ սուբյեկտիվ գանգատը ասոցացվում է առավելապես տագնապի և դեպրեսիայի հետ [25]: Այնուամենայնիվ, կլինիկորեն թեթև ԿՌՎԻԴ-19 տարած մարդկանց շրջանում ճանաչողական ֆունկցիայի խանգարումը որպես գանգատ բարդ և բազմապատճառային հիմք ունի [5].

Իսկ ինչ է կոգնիտիվ (ճանաչողական) ֆունկցիան, և ինչպիսիք են նրա խանգարումները.

Կոգնիտիվ ֆունկցիան մարդու գիտելիքներ ձեռք բերելու և հասկանալու մտավոր բարձրագույն ունակությունն է մտածելու, փորձի և զգացողությունների միջոցով: Այն ներառում է այնպիսի բարձրագույն ինտելեկտուալ ֆունկցիաներ և գործառնություններ, ինչպիսիք են՝ ուշադրությունը, հիշողությունը, գիտելիքը, դատողությունը, որոշումներ կայացնելը, պլանավորումը, ընկալումը, ըմբռնումը,

կողմնորոշումը, գնոզիան, պրաքսիսը, խոսքը, տրամաբանությունը, սոցիալական ճանաչողությունը և այլն:

Կոզնիտիվ խանգարումը վերոնշյալ դոմեններից որևէ մեկի կամ մի քանիսի վնասումն է [21]:

Դեմենցիան կոզնիտիվ խանգարում է, որը բնորոշվում է հիշողության և մյուս դոմեններից որևէ մեկի (լեզու, տեսատարածական, գործառական) ախտահարմամբ: Ընդ որում՝ խանգարումը գնահատվում է նախորդ մակարդակի կոզնիտիվ ֆունկցայի նվազման համեմատ՝ հանգեցնելով առօրյա գործնական և ինքնասպասարկման դժվարացման:

Կոզնիտիվ խանգարումը կարող է լինել բնածին կամ ձեռքբերովի (գլխուղեղի վնասվածք, հոգեկան և նյարդաբանական հիվանդություններ): Անկախ նրանից, որ դեմենցիան ավելի հաճախադեպ է տարեցների շրջանում, միևնույն է, այն բնականոն ծերացում չէ, ուստի ամեն տարեց պարտադիր չէ, որ դեմենցիա ունենա:

Վաղ դեմենցիայի պատճառներից են թրոմբոմային խանգարումները, գենետիկական այլ համախտանիշներ, պրենատալ դեղորայքի կիրառումը, թերսնուցումը, ծանր մետաղներով թունավորումը, նեոնատալ դեղնուկը, հիպոգլիկեմիան, հիպոթիրեոզը, հիպօքսիան, գլխուղեղի և հոգեբանական վնասվածքները, քիմիաթերապիան, աուտիզմը, համկարգային հիվանդությունները և այլ:

Տարիքի մեծացմանը զուգահեռ կոզնիտիվ խանգարումների զարգացմանը հանգեցնում են գլխուղեղի կաթվածները, դելիրիումը, շիզոֆրենիան, դեպրեսիան, ալկոհոլի չարաշահումը, թմրամոլությունը, տարբեր հոգեմետ դեղեր, ավիտամինոզները, ինֆեկցիաները, ուռուցքները, հորմոնալ փոփոխությունները և հատկապես դեմենցիաները (Ալցհայմերի, Պարկինսոնի, Հանտինգտոնի հիվանդություններ, Լյուիի մարմնիկներով դեմենցիա, ՄԻԱՎ-ասոցացված, արիոնային դեմենցիաներ և այլն) [10, 32]:

Լինում են նաև խառը դեմենցիաներ, երբ կան մեկից ավելի կոզնիտիվ խանգարման պատճառներ նույն մարդու դեպքում: Ամենահաճախադեպը Ալցհայմերի հիվանդության և անոթային դեմենցիայի համակցումն է:

Հիշողության վատացման գանգատները դեմենցիայով հիվանդների մեծամասնությունը ինքնուրույն չի ներկայացնում: Հաճախ խնդրի մասին բարձրաձայնում են հարազատները: Այնուամենայնիվ, ընտանիքի անդամները հաճախ միանգամից չեն նկատում դեմենցիայի նշանները՝ դրանք սխալմամբ վերագրելով ծերացմանը: Այն պահին, երբ հիվանդը դա-

դարում է, օրինակ, մեքենա վարել կամ կառավարել ֆինանսները, որը հիվանդությունը դարձնում է ակնհայտ, ցուցանիշ է, որ կլինիկական դրսևորումներն արդեն առկա են առնվազն մի քանի տարի, սակայն շրջապատի կողմից չեն ընկալվել որպես խնդիր:

Դեմենցիայի կարևոր ասպեկտն այն է, որ ճանաչողական խանգարումը կատարվում է որպես փոփոխություն ելակետային մակարդակի համեմատությամբ:

Առաջին կլինիկական դրսևորումները կարող են ներառել հետևյալ ոլորտների փոփոխությունները [19]՝

- ◆ Նոր ինֆորմացիայի պահպանումը (օր.՝ իրադարձությունները հիշելու դժվարություն),
- ◆ բարդ առաջադրանքների կատարումը (օր.՝ նոթատետր լրացնելը)
- ◆ քննադատությունը (օր.՝ անսպասելի իրադարձությունները հաղթահարելու անկարողություն),
- ◆ տարածության մեջ կողմնորոշվելը (օր.՝ ծանոթ վայրում մոլորվելը),
- ◆ խոսքը (օր.՝ համապատասխան բառեր գտնելը),
- ◆ վարքագիծը:

Կոզնիտիվ թեթև խանգարումը (ԿԹԽ) միջանկյալ վիճակ է նորմալ ճանաչողության և դեմենցիայի միջև, որի դեպքում առկա են օբյեկտիվ ճանաչողական խանգարումներ, բայց ընդհանուր կոզնիտիվ ֆունկցայի մակարդակի անկում չի նկատվում: ԿԹԽ-ը կարող է դեմենցիայի նախադրյալ կամ բնականոն ծերացման դրսևորում լինել: Երբեմն էլ ԿԹԽ-ն կարող է լինել նաև դարձելի վիճակ՝ պայմանավորված դեպրեսիայով, որոշակի դեղորայքների ընդունմամբ կամ ծանր հիվանդություններով:

Ռիսկի գործոնները

Հետազոտությունների տվյալները փաստում են պոտենցիալ փոփոխվող ռիսկի գործոնների ազդեցության դերը դեմենցիայի զարգացման գործընթացում [33, 42]: Չնայած ապացուցողականության ցածր մակարդակին՝ կա լավատեսություն, որ ռիսկի գործոնների ինտենսիվ մոդիֆիկացիան հատկապես միջին տարիքում (45-65 տարեկան), կարող է կանխել դեմենցիայի զարգացումը: Ի հաստատում վերջինիս՝ անհրաժեշտ է նշել, որ խոշոր պոպուլյացիոն հետազոտությունները ցույց են տվել դեմենցիայով հիվանդացության մակարդակի նվազում բարձր եկամուտ ունեցող երկրներում [36, 46, 57, 60, 62, 63], ինչին հանգեցրել են **կենսակերպի և ակտիվության** 3 բաղադրիչները (մտավոր, ֆիզիկա-

կան, սոցիալական), որոնք սերտորեն փոխկապված են դեմենցիայի և Ալցհեյմերի հիվանդության զարգացման ռիսկի հետ [1, 7, 8, 11, 35, 37, 72]:

Ըստ «Լանցետ» ամսագրի հանձնաժողովի գնահատականի՝ դեմենցիայի դեպքերի մոտ 35%-ը պայմանավորված է 9 պոտենցիալ փոփոխվող այնպիսի ռիսկի գործոնների համակցությամբ [42], ինչպիսիք են՝ կրթական ցածր մակարդակը, զարկերակային հիպերտենզիան միջին տարիքում, ճարպակալումը միջին տարիքում, լսողության կորուստը, դեպրեսիան հասուն տարիքում, շաքարային դիաբետը, հիպոդինամիան, սոցիալական մեկուսացումը:

Մյուս պոտենցիալ փոփոխվող գործոնները, որոնք կարող են մեծացնել կոգնիտիվ խանգարումների ռիսկը, հիպովիտամինոզ B12-ը և D-ն են, նախասրտերի ֆիբրիլյացիան, ալկոհոլի չարաշահումը, դեպրեսիան, գլխի վնասվածքները, որոշ դեղամիջոցների և սոթսիների ազդեցությունը և քնի օբստրուկտիվ ապնոեն:

Վիտամին B12-ի՝ Կոբալամինի դերը կոգնիտիվ խանգարումներ առաջացնելու գործում ունի հակասական ապացույցներ: Որոշ հետազոտություններում պնդում են, որ վիտամին B12-ի պակասությունը կարող է ուղղակիորեն հանգեցնել կոգնիտիվ խանգարումների կամ արագացնել տարբեր պաթոլոգիաների հետևանքով առաջացած դեմենցիայի ընթացքը, օր.՝ Ալցհայմերի հիվանդություն, անոթային դեմենցիա [18], բայց միևնույն ժամանակ այլ հետազոտություններում էլ հերքում են վիտամին B12 անբավարարության անմիջական դերը կոգնիտիվ խանգարումների գործընթացում՝ նշելով, որ B12-ի մակարդակը կարող է միայն նպաստող գործոն լինել ճանաչողական ֆունկցիաների փոփոխության համար [64]: Վիտամին B12-ի պակասությունը կորելացվում է կոգնիտիվ խանգարումների, հիպերհոմոցիստեինեմիայի և հիպոկամպի ատրոֆիայի հետ: Այնուամենայնիվ կոգնիտիվ ֆունկցիաների վերականգնումը վիտամին B12-ի օգտագործման դեպքում վիճարկելի է [69]:

Վիտամին D. աշխարհում ավելի քան 1 մլրդ մարդ ունի վիտամին D-ի պակասություն և վերջինիս կապը կոգնիտիվ ֆունկցիաների խանգարման հետ ապացուցված է տարբեր հետազոտություններում, սակայն մեխանիզմները լիարժեքորեն բացահայտված չեն: Շիճուկում վիտամին D-ի ցածր մակարդակը առավելապես մեծ ազդեցություն է թողնում կատարողական ֆունկցիաների վրա [2]: Հիպովիտամինոզ D-ն դեմենցիա չունեցող տարեցների շրջանում կորելացվում է մոտոր կոգնիտիվ ռիսկի (ՄԿՌ) հետ: ՄԿՌ այն համախտանիշն է, որը դրսևորում է հիշողության սուբյեկտիվ

զանգատները և քայլի արագության դանդաղումը. այն նախադեմենցիայի նոր նկարագրված փուլն է [38]: Արյան շիճուկում 25(OH)D-ի ցածր մակարդակի ազդեցությունը կոգնիտիվ ֆունկցիաների վրա դժվար է որոշել ռիսկի այլ գործոնների առկայության դեպքում [15]: Օրինակ՝ միայն մագնեզիումի ընդունումը մեծահասակների շրջանում կարող է բարելավել կոգնիտիվ ֆունկցիաները, սակայն վերջինիս ազդեցությունն ավելի ուժգին է հիպովիտամինոզ D ունեցողների շրջանում [54]: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ վիտամին D-ի պակասը փոխկապակցված է կոգնիտիվ խանգարումների զարգացման ռիսկի հետ, սակայն չկան բավարար ապացույցներ, որ վիտամին D-ի հավելումները կարող են բարելավել ճանաչողական գործառնությունները Ալցհեյմերի հիվանդության դեպքում [17]:

Վիտամին B9 (ֆոլաթթու). մեծաքանակ հետազոտությունների մետաանալիզը ցույց է տալիս ֆոլաթթվի կարևոր դերը դեմենցիայի զարգացման գործում: ԱՅ-ով հիվանդ պացիենտների շրջանում առողջ մարդկանց համեմատ առկա է վիտամին B9-ի ցածր մակարդակ, որն էլ հավանաբար մեծացնում է ԱՅ ռիսկը, իսկ ֆոլաթթվի ընդունումը դանդաղեցնում է կոգնիտիվ խանգարումները և գլխուղեղի ատրոֆիան ԿՄԽ-ի դեպքում [75]:

Դեմենցիայի պոտենցիալ փոփոխելի ռիսկի գործոններին զուգահեռ կան նաև ոչ փոփոխելի ռիսկի գործոններ, որոնցից կարևորագույնը տարիքի, նեյրոդեգեներատիվ և ուղեկցող հիվանդությունների շարքում **գենետիկ գործոնն է** հանդիսանում:

Գենետիկական ռիսկի գործոններն ամենից լավ ուսումնասիրվել են Ալցհայմերի հիվանդության (ԱՅ) դեպքում, քանի որ այն ամենատարածված դեմենցիան է, և այդ առումով շատ են մեծաքանակ հիվանդների տվյալները: Գենետիկական ռիսկն ունի կարևոր դեր ԱՅ-ի դեպքում, նույնիսկ սպորադիկ կամ ուշ սկզբով դեպքերում: Դեմենցիայի առկայությունը ծնողի դեպքում կրկնապատկում է երեխաների դեմենցիայի և ԱՅ-ի առաջացման ռիսկը, սակայն ռիսկը նվազում է, եթե ծնողի դեպքում ախտորոշումը դրվել է 80 տարեկանից հետո: ԱՅ-ի գենետիկական հիմքն ամենից լավ ուսումնասիրվել է հիվանդության վաղ տեսակների դեպքում: Այն ընդգրկում է դեպքերը 1%-ից պակաս, և ունի աուտոսոմ դոմինանտ ժառանգում՝ պայմանավորված գեների մուտացիաներով, որոնք փոխում են ամիլոիդ-բետա (Aβ) սպիտակուցի սինթեզը, ագրեգացիան կամ քայքայումը՝ ներառելով ամիլոիդ-նախորդող սպիտակուցը (APP), պրեսենիլին 1-ը (PSEN1) և պրեսենիլին 2-ը (PSEN2):

Ուշ սկզբով ԱՅ-ի գենետիկական հիմքն ավելի բարդ է: Այն ներառում է ապոլիպոպրոտեին E-ի (APOE) ավելների փոխազդեցությունը միջավայրային և էպիգենետիկ գործոնների հետ: Դեմենցիայի ընտանեկան պատմությունը սովորաբար առկա է նաև ֆրոնտոտեմպորալ դեմենցիայի (ՖՏԴ) դեպքում, որոնց 15%-ը բացատրվում է C9ORF72, MAPT և GRN գեների մուտացիաներով [26, 73]:

Դեմենցիայով պայմանավորված կոգնիտիվ խանգարումները պետք է տարբերակել դեպրեսիայից ու դելիրիումից [31]:

Հիշողությունից գանգատվելով՝ հաճախ բժշկի դիմում են **դեպրեսիայով** հիվանդները, քան դեմենցիայով մարդիկ: Վերջիններիս բժշկի մոտ սովորաբար բերում են իրենց ընտանիքի անդամները և խնամակալները, մինչդեռ դեպրեսիայով հիվանդները հաճախ ներկայանում են ինքնուրույն: Դեպրեսիայի դրսևորումը որպես դեմենցիա կոչվում է պսևդոդեպրեսիա կամ, ինչպես վերջերս է ընդունված անվանել, «դեպրեսիայի դեմենցիա»: Դեպրեսիայով հիվանդները կարող են ունենալ հոգեշարժական դանդաղման նշաններ և ջանք չգործադրել թեստավորման ժամանակ («ես չեմ կարող անել դա»), մինչդեռ դեմենցիայով հիվանդները հաճախ շատ են փորձում, բայց պատասխանում են սխալ: Բժշկի կամ նյարդահոգեբանական թեստավորում կատարողի համար կարևոր է գնահատել հիվանդի կողմից գործադրված ջանքը: Կարևոր է նաև իմանալ, որ դեպրեսիան և դեմենցիան կարող են գրանցվել միևնույն հիվանդի դեպքում, և դեմենցիայով հիվանդները կարող են բժշկի ներկայանալ դեպրեսիայի գանգատով: Ռեսուրսի կոգնիտիվ խանգարման կամ դեմենցիայի կապակցությամբ հետազոտվող բոլոր հիվանդները պետք է գնահատվեն դեպրեսիայի առումով: Միևնույն ժամանակ կոգնիտիվ խանգարումը կարող է լինել դեպրեսիայով հիվանդի հիմնական գանգատը: Դեպրեսիան կարող է նմանակել դեմենցիան և կարող է վատթարացնել ճանաչողական խանգարումը դեմենցիայով կամ կոգնիտիվ թեթև խանգարմամբ (ԿԹԽ) հիվանդների մոտ: Դեպրեսիան գնահատելու համար հաստատվել են մի քանի ախտորոշիչ գործիքներ: Դրանցից մեկը «Հիվանդի առողջության հարցաթերթիկ 9»-ն է (PHQ-9), որը PRIME-MD ախտորոշիչ գործիքի ինքնակառավարվող տարբերակն է տարածված հոգեկան հիվանդությունները հետազոտելու համար: ՀԱՀ-ը լայնորեն կիրառվող գործիք է առաջին օգնության ժամանակ՝ դեպրեսիան ախտորոշելու և դրա ծանրությունը որոշելու համար [66]:

Դելիրիումը սովորաբար սկսվում է սուր կամ

ենթասուր և պայմանավորված է ուշադրության զգալի պակասությամբ, հիվանդներն ունեն գիտակցության մակարդակի տատանումներ և կենտրոնացման դժվարություններ: Դելիրիումի և դեմենցիայի տարբերակումը կարող է դժվար և երբեմն նույնիսկ անհնար լինել սուր դրսևորումների դեպքում: Դեմենցիան դելիրիումի առաջացման համար նշանակալի ռիսկի գործոն է, հետևաբար դրանք կարող են առաջանալ միաժամանակ: Բացի դրանից, դեմենցիայի որոշ տեսակներ, օրինակ, Լյուիի մարմնիկներով դեմենցիան, ունեն դելիրիումին համընկնող շատ հատկանիշներ:

Ինչպե՞ս ախտորոշել դեմենցիան. անամնեզիկ տվյալների և մենտալ ստատուսի միջև համապատասխանությունը դեմենցիայի ախտորոշման հիմնական չափորոշիչն է: Եթե անամնեզում առկա է կոգնիտիվ խանգարում, բայց մենտալ ստատուսը նորմալ է, հնարավոր բացատրություններ են կոգնիտիվ թեթև խանգարումը, բարձր ինտելեկտը կամ կրթվածությունը, դեպրեսիան և հազվադեպ իրազեկողների կողմից սխալ ներկայացնելը: Ընդհակառակը, երբ մենտալ ստատուսից ենթադրվում է ճանաչողական խանգարում, բայց ընտանիքը և հիվանդը ժխտում են որևէ խնդիր. հնարավոր բացատրություններ են շփոթված վիճակը, շատ ցածր ինտելեկտը կամ կրթված չլինելը կամ ընտանիքի կողմից ոչ ադեկվատ ընկալումը [34]:

Այնուհանդերձ, ախտորոշումը հստակեցնելու համար կարևոր գործիքներ են հանդիսանում նաև նեյրոհոգեբանական թեստավորումը, գլխուղեղի ՄՌՇ հետազոտությունը, որոշ դեպքերում, հատկապես երիտասարդների շրջանում լիկվորի և արյան քննությունները:

Նյարդահոգեբանական հետազոտումը սովորաբար ներառում է կոգնիտիվ ֆունկցիաների (օրինակ՝ ուշադրություն, կողմնորոշում, կատարողական ֆունկցիա, բանավոր հիշողություն, տարածական հիշողություն, լեզու, հաշվարկներ, մտավոր ճկունություն և կոնցեպտուալացում) լայնածավալ գնահատումը: Հիվանդների մեծ մասի դեպքում անհրաժեշտ չէ ամբողջ ծավալի նյարդահոգեբանական հետազոտության իրականացում՝ որպես դեմենցիայի գնահատման բաղադրիչ: Այնուամենայնիվ, գնահատումը օգտակար է հստակեցնելու, ավելի մեղմ թերությունները գնահատելու և դեպրեսիան կամ այլ հոգեբուժական վիճակներ տարբերելու համար:

Հետազոտությունների մեծ մասում արձանագրվել են նեյրոհոգեբանական թեստավորման համեմատաբար բարձր զգայունություն (80-98%) և սպեցիֆիկություն (44-98%) դեմենցիան

հայտնաբերելու համար [12, 16, 51, 55, 65, 71]:

MMSE-ի, Մոնրեալի կոգնիտիվ գնահատման (MoCA) և այլ հակիրճ սքրինինգային թեստերը դեմենցիայի համար ունեն 75-92% համակցված զգայունություն և 81-91% սպեցիֆիկություն [68]: Սովորաբար դրանք գնահատում են կոգնիտիվ դոմենների լիարժեք ընդգրկումը, բայց չեն ներառում տրամադրության կամ մտքի բովանդակության գնահատումը: Ուսումնասիրություններից մեկում պարզ է դարձել, որ MoCA-ն ավելի զգայուն է, քան MMSE-ը՝ COVID-19-ը վերապրած հիվանդների շրջանում ստացիոնարում կոգնիտիվ խանգարումները հայտնաբերելու հարցում [4, 48]:

Իսկ ինչ առանձնահատկություններ ունի COVID-19 վերապրած մարդկանց նեյրոհոգեբանական գնահատումը:

Հետազոտություններից մեկում, համեմատելով ամբուլատոր, անհետաձգելի բուժօգնության բաժանմունքում և ստացիոնար պայմաններում բուժվող COVID-19 հիվանդների նյարդահոգեբանական պրոֆիլները և խանգարումների հաճախականությունը վարակվելուց մի քանի ամիս անց, հայտնաբերվել է, որ հոսպիտալացված հիվանդների շրջանում ամբուլատոր հիվանդների համեմատ ավելի հաճախ են դրսևորվել ուշադրության, կատարողական գործառնության, կատեգորիաների սահունության, սովորելու և հիշողության խանգարումները: Անհետաձգելի բուժօգնության բաժանմունքի հիվանդների շրջանում ավելի հաճախ են հայտնաբերվել խոսքի սահունության և սովորելու ունակության թերացումներ ամբուլատոր հիվանդների համեմատ: Հեղինակները եզրակացրել են, որ COVID-19-ով հոսպիտալացված հիվանդների շրջանում համեմատաբար ավելի հաճախ են կոգնիտիվ խանգարումները, որոնցից առավելապես տուժում է գործառնական-կատարողական ֆունկցիան [9]:

Մեկ այլ հետազոտությամբ, համեմատելով հոսպիտալացված և չհոսպիտալացվածների հիվանդների նյարդահոգեբանական արդյունքները՝ ներառելով COVID-19-ի շարունակական ախտանիշներով հիվանդներին, արձանագրվեց, որ ծանր խանգարումները փոքրաթիվ են և դրսևորվում են ժամանակի և խոսքի սահունության խանգարումներով, իսկ ավելի թեթև խանգարումները բնորոշվում էին հիշողության նվազմամբ [13]:

Կիրառելով Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) գնահատման սանդղակը՝ մասնակիցների 46%-ի դեպքում (16-ը 35-ից) արձանագրվել է կոգնիտիվ խանգարում, ընդ որում՝ դրանցից 6-ը՝ թեթև կամ միջին ծանրության,

իսկ 10-ը՝ ծանր: Ուսուցման թեստերի և հիշողության խանգարումները այս հետազոտության մեջ ամենահաճախադեպ են եղել [58]:

Գլխի համակարգչային շերտագրություն (ՀՇ) կամ մագնիտոռեզոնանսային շերտագրություն (ՄՌՇ) հետազոտությունները միանշանակ ցուցված են կոգնիտիվ խանգարումների սուր սկիզբով և կամ նյարդաբանական արագ զարգացող պակասորդով հիվանդներին: Ցուցված են նաև այն ֆիզիկական հետազոտության արդյունքների և անամնեստիկ տվյալների դեպքում, որոնք վկայում են սուբյուրալ հեմատոմայի, թրոմբոտիկ ինսուլտի, գլխուղեղի արյունազեղման կամ այլ կառուցվածքային վնասվածքի մասին [24]:

Հետազոտություններից մեկի արդյունքներով COVID-19 վերապրած հիվանդների շրջանում հայտնաբերվել են ճակատային, գագաթային և քունքային բլթերի կեղևի արտահայտված հիպոպերֆուզիա, ընդ որում՝ աջ կիսագնդում հայտնաբերված հիպոպերֆուզիայով հատվածներն ավելի ընդարձակ էին: Այս արդյունքները հաստատում են դիսֆունկցիայի վարկածը հետքովիդային կոգնիտիվ գանգատներով հիվանդների դեպքում: ASL-MRI մեթոդի ոչ ինվազիվ բնույթը կարող է կարևոր դեր ունենալ COVID-19 տարած հիվանդների մոնիտորինգի և կանխատեսման գործում [3]:

Ամփոփում

2019-2023թթ. աշխարհն ապրում էր կորոնավիրուսային պանդեմիայի ժամանակաշրջանում, որի հարուցիչն է SARS-COV-2 վիրուսը: Ի դեմս այլ նյարդաբանական խանգարումների՝ COVID-19 վերապրած մարդկանց շրջանում հաճախադեպ գանգատներից են կոգնիտիվ ֆունկցիայի տարբեր խանգարումները, հատկապես հիշողությանմբ պայմանավորված խնդիրները, որոնք ունեն ոչ միայն անհատական առողջական, այլև հասարակական և տնտեսական հետևանքներ, որով էլ արժանացել են հետազոտողների ուշադրությանը:

Հետազոտությունները ցույց են տվել փոխադարձ կապ COVID-19-ի և հոգեկան հիվանդությունների միջև. ինչպես կորոնավիրուսային վարակն է հանգեցնում հոգեկան խանգարումների, այնպես էլ մինչ վարակվելը հոգեկան խնդիր ունեցող մարդկանց շրջանում նկատվում են հիվանդության ավելի ծանր ընթացքի, տևական մնացորդային երևույթների և խիստ մահացության ցուցանիշներ:

Դեմենցիան ինքնին ունի բազմաթիվ ռիսկի գործոններ (տարիք, անոթային և նյութափոխա-

նակային խնդիրներ, գիրություն, հիպոդինամիա, տարբեր ինֆեկցիաներ, դեպրեսիա, ծխել, սոցիալական մեկուսացում և այլն), որոնք ևս պիտի համադրել հետկովիդային կոգնիտիվ խանգարումները գնահատելու:

Հաշվի առնելով հետկովիդային շրջանում «հիշողության խանգարման» դրսևորման հաճախականությունը մասնավորապես երիտասարդ և միջին տարիքային խմբերում՝ COVID-19-ով մահացած կոգնիտիվ խանգարումը կարող է ոչ միայն կյանքի որակի բացասական ցուցանիշ լինել, այլև նվազեցնել հասուն մարդու առօրյա գործունեության արդյունավետությունը: Այնուամենայնիվ, COVID-19

վերապրած մարդկանց լայն շրջանում հիշողության, ուշադրության, ընկալման և այլ մտավոր ունակությունների փոփոխությունները ակնհայտ առողջական խնդիր են առաջացնում և գնահատման ու երբեմն էլ բուժման կարիք ունեն:

Ամփոփելով COVID-19-ով պայմանավորված կոգնիտիվ խանգարումների վերաբերյալ առկա միջազգային մասնագիտական գրականության տվյալների վերլուծությունը՝ պարզ է դառնում, որ ժամանակակից հետազոտությունները բավարար չեն հստակ պատկերացում կազմելու վերջիններիս մասին և ակնհայտորեն անհրաժեշտություն կա իրականացնելու նոր, ավելի նպատակային հետազոտություններ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Abbott, R.D. et al.: Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*. 292, 12, 1447–1453 (2004). <https://doi.org/10.1001/jama.292.12.1447>.
- Aguilar-Navarro, S.G. et al.: Association of Vitamin D with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia in Older Mexican Adults. *Revista de Investigación Clínica*. 71, 6, (2019). <https://doi.org/10.24875/RIC.19003079>.
- Ajčević, M. et al.: Cerebral hypoperfusion in post-COVID-19 cognitively impaired subjects revealed by arterial spin labeling MRI. *Sci Rep*. 13, 1, 5808 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32275-3>.
- Alemanno, F. et al.: COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLOS ONE*. 16, 2, e0246590 (2021). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>.
- Apple, A.C. et al.: Risk factors and abnormal cerebrospinal fluid associate with cognitive symptoms after mild COVID-19. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 9, 2, 221–226 (2022). <https://doi.org/10.1002/acn3.51498>.
- Asadi-Pooya, A.A., Simani, L.: Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 413, 116832 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>.
- Barnes, D.E. et al.: A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc*. 51, 4, 459–465 (2003). <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51153.x>.
- Barnes, L.L. et al.: Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology*. 63, 12, 2322–2326 (2004). <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000147473.04043.b3>.
- Becker, J.H. et al.: Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Network Open*. 4, 10, e2130645 (2021). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645>.
- Belanoff, J.K. et al.: Corticosteroids and cognition. *J Psychiatr Res*. 35, 3, 127–145 (2001). [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(01\)00018-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(01)00018-8).
- Bennett, D.A. et al.: The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 5, 5, 406–412 (2006). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70417-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70417-3).
- Bracco, L. et al.: Italian Multicentre Study on Dementia (SMID): a neuropsychological test battery for assessing Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*. 24, 3, 213–226 (1990). [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(90\)90011-e](https://doi.org/10.1016/0022-3956(90)90011-e).
- Bungenberg, J. et al.: Long COVID-19: Objectifying most self-reported neurological symptoms. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 9, 2, 141–154 (2022). <https://doi.org/10.1002/acn3.51496>.
- Butowt, R., Bilinska, K.: SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem. Neurosci*. 11, 9, 1200–1203 (2020). <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00172>.
- Byrn, M.A., Sheehan, P.M.: Serum 25(OH)D and Cognition: A Narrative Review of Current Evidence. *Nutrients*. 11, 4, 729 (2019). <https://doi.org/10.3390/nu11040729>.
- Cahn, D.A. et al.: Detection of dementia of the Alzheimer type in a population-based sample: neuropsychological test performance. *J Int Neuropsychol Soc*. 1, 3, 252–260 (1995). <https://doi.org/10.1017/s1355617700000242>.
- Chakker, M. et al.: The Efficacy of Vitamin D Supplementation in Patients With Alzheimer's Disease in Preventing Cognitive Decline: A Systematic Review. *Cureus*. 14, 11, e31710 (2022). <https://doi.org/10.7759/cureus.31710>.
- Cherdak, M.A. et al.: Vitamin B12 in the treatment and prevention of cognitive disorders in the elderly. *Z. nevrol. psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 122, 1, 43 (2022). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201143>.
- Costa, P.T. et al.: Alzheimer's Disease and Related Dementias Guideline Panel.
- Cui, J. et al.: Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 17, 3, 181–192 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.
- Dhakal, A., Bobrin, B.D.: Cognitive Deficits. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) (2023).
- Esakandari, H. et al.: A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 22, 19 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2>.
- Gandhi, S. et al.: Is the Collapse of the Respiratory Center in the Brain Responsible for Respiratory Breakdown in COVID-19 Patients? *ACS Chem. Neurosci*. 11, 10, 1379–1381 (2020). <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00217>.
- Geschwind, M.D. et al.: Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol*. 64, 1, 97–108 (2008). <https://doi.org/10.1002/ana.21430>.
- Gouraud, C. et al.: Association Between Psychological Distress, Cognitive Complaints, and Neuropsychological Status After a Severe COVID-19 Episode: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Psychiatry*. 12, (2021).
- Green, R.C. et al.: Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *JAMA*. 287, 3, 329–336 (2002). <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.329>.
- Guan, W. et al.: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 382, 18, 1708–1720 (2020). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Hazumi, M. et al.: Differences in the Course of Depression and Anxiety after COVID-19 Infection between Recovered Patients with and without a Psychiatric History: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 19, 18, 11316 (2022). <https://doi.org/10.3390/ijerph191811316>.
- Horn, S.R. et al.: Identifying causal role of COVID-19 in immunopsychiatry models. *Brain Behav Immun*. 88, 6–8 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.066>.
- Huang, C. et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395, 10223, 497–506 (2020). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Jorm, A.F. et al.: Differential diagnosis in dementia. Principal components analysis of clinical data from a population survey. *Arch Neurol*. 50, 1, 72–77 (1993). <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540010066019>.
- Kalachnik, J.E. et al.: Benzodiazepine behavioral side effects: review and implications for individuals with mental retardation. *Am J Ment Retard*. 107, 5, 376–410 (2002). [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2002\)107<0376:BB SERA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2002)107<0376:BB SERA>2.0.CO;2).
- Kane, R.L. et al.: Interventions to Prevent Age-Related Cognitive Decline, Mild

- Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer's-Type Dementia. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD) (2017).
34. Knopman, D.S.: The initial recognition and diagnosis of dementia. *Am J Med.* 104, 4A, 25-12S; discussion 39S-42S (1998). [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00022-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00022-9).
 35. Krell-Roesch, J. et al.: Association Between Mentally Stimulating Activities in Late Life and the Outcome of Incident Mild Cognitive Impairment, With an Analysis of the APOE ϵ 4 Genotype. *JAMA Neurol.* 74, 3, 332-338 (2017). <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3822>.
 36. Langa, K.M. et al.: A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med.* 177, 1, 51-58 (2017). <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6807>.
 37. Larson, E.B. et al.: Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.* 144, 2, 73-81 (2006). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-2-200601170-00004>.
 38. Le Floch, M. et al.: Vitamin D Concentration and Motoric Cognitive Risk in Older Adults: Results from the Gait and Alzheimer Interactions Tracking (GAIT) Cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 19, 20, 13086 (2022). <https://doi.org/10.3390/ijerph192013086>.
 39. Le Guennec, L. et al.: Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient. *Epilepsia.* 61, 8, e90-e94 (2020). <https://doi.org/10.1111/epi.16612>.
 40. Li, J. et al.: Emerging Evidence for Neuropsychological Consequences of COVID-19. *Curr Neuropsychopharmacol.* 19, 1, 92-96 (2021). <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200507085335>.
 41. Li, Z. et al.: Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Front Med.* 14, 5, 533-541 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0786-5>.
 42. Livingston, G. et al.: Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 390, 10113, 2673-2734 (2017). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6).
 43. Lu, R. et al.: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet.* 395, 10224, 565-574 (2020). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
 44. Lu, X. et al.: SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 382, 17, 1663-1665 (2020). <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>.
 45. Mao, X.-Y., Jin, W.-L.: The COVID-19 Pandemic: Consideration for Brain Infection. *Neuroscience.* 437, 130-131 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.04.044>.
 46. Matthews, F.E. et al.: A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet.* 382, 9902, 1405-1412 (2013). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61570-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61570-6).
 47. Mavrodaris, A. et al.: Prevalences of dementia and cognitive impairment among older people in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 91, 10, 773-783 (2013). <https://doi.org/10.2471/BLT.13.118422>.
 48. May, P.E.: Neuropsychological Outcomes in Adult Patients and Survivors of COVID-19. *Pathogens.* 11, 4, 465 (2022). <https://doi.org/10.3390/pathogens11040465>.
 49. Mazza, M.G. et al.: Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain, Behavior, and Immunity.* 94, 138-147 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.021>.
 50. Mazza, M.G. et al.: Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS Drugs.* 36, 7, 681-702 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00931-3>.
 51. Monsch, A.U. et al.: Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in detecting Dementia of the Alzheimer type. A double cross-validation and application to a community-dwelling sample. *Arch Neurol.* 52, 9, 899-904 (1995). <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540330081018>.
 52. Ogier, M. et al.: How to detect and track chronic neurologic sequelae of COVID-19? Use of auditory brainstem responses and neuroimaging for long-term patient follow-up. *Brain Behav Immun Health.* 5, 100081 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100081>.
 53. Pais, R. et al.: Global Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in Community Dwelling Older Adults—A Systematic Review. *Geriatrics.* 5, 4, 84 (2020). <https://doi.org/10.3390/geriatrics5040084>.
 54. Peeri, N.C. et al.: Association of magnesium intake and vitamin D status with cognitive function in older adults: an analysis of US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011 to 2014. *Eur J Nutr.* 60, 1, 465-474 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02267-4>.
 55. Petersen, R.C. et al.: Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 56, 9, 1133-1142 (2001). <https://doi.org/10.1212/wnl.56.9.1133>.
 56. Prince, M.J. et al.: The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *The Lancet.* 385, 9967, 549-562 (2015). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61347-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61347-7).
 57. Qiu, C. et al.: Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology.* 80, 20, 1888-1894 (2013). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318292a2f9>.
 58. Randolph, C. et al.: The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary Clinical Validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* 20, 3, 310-319 (1998). <https://doi.org/10.1076/jcen.20.3.310.823>.
 59. Renaud-Charest, O. et al.: Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research.* 144, 129-137 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.054>.
 60. Rocca, W.A. et al.: Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimer's Dement.* 7, 1, 80-93 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.11.002>.
 61. Rogers, J.P. et al.: Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry.* 7, 7, 611-627 (2020). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
 62. Satizabal, C.L. et al.: Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 374, 6, 523-532 (2016). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504327>.
 63. Schrijvers, E.M.C. et al.: Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology.* 78, 19, 1456-1463 (2012). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182553be6>.
 64. Soh, Y. et al.: Association between Vitamin B12 levels and cognitive function in the elderly Korean population. *Medicine.* 99, 30, e21371 (2020). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021371>.
 65. Swearer, J.M. et al.: Delayed recall in dementia: sensitivity and specificity in patients with higher than average general intellectual abilities. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 11, 4, 200-206 (1998).
 66. Tavabie, J.A., Tavabie, O.D.: Improving care in depression: qualitative study investigating the effects of using a mental health questionnaire. *Qual Prim Care.* 17, 4, 251-261 (2009).
 67. Teixeira, A.L. et al.: Analysis of COVID-19 Infection and Mortality Among Patients With Psychiatric Disorders, 2020. *JAMA Network Open.* 4, 11, e2134969 (2021). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.34969>.
 68. Tsoi, K.K.F. et al.: Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 175, 9, 1450-1458 (2015). <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2152>.
 69. Ueno, A. et al.: Influences of Vitamin B12 Supplementation on Cognition and Homocysteine in Patients with Vitamin B12 Deficiency and Cognitive Impairment. *Nutrients.* 14, 7, 1494 (2022). <https://doi.org/10.3390/nu14071494>.
 70. Wang, L. et al.: Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 267, 10, 2777-2789 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09974-2>.
 71. Wilder, D. et al.: Operating Characteristics of Brief Screens for Dementia in a Multicultural Population. *Am J Geriatr Psychiatry.* 3, 2, 96-107 (1995). <https://doi.org/10.1097/00019442-199500320-00002>.
 72. Wilson, R.S. et al.: Influence of late-life cognitive activity on cognitive health. *Neurology.* 78, 15, 1123-1129 (2012). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824f8c03>.
 73. Wolters, F.J. et al.: Parental family history of dementia in relation to subclinical brain disease and dementia risk. *Neurology.* 88, 17, 1642-1649 (2017). <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003871>.
 74. Wu, C. et al.: Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 180, 7, 934-943 (2020). <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
 75. Zhang, X. et al.: The Association Between Folate and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neuroscience.* 15, (2021).
 76. Zhao, W.-M. et al.: The 2019 novel coronavirus resource. *Yi Chuan.* 42, 2, 212-221 (2020). <https://doi.org/10.16288/j.yczz.20-030>.

РЕЗЮМЕ

ПОСТКОВИДНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Оганесян Е.М.**ЕГМУ, Кафедра неврологии**Неврологическая служба № 1 Университетской клинической больницы**ЕГМУ, Лаборатория нейронауки COBRAIN*

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2, COVID-19, когнитивная дисфункция, легкие когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера.

В период с 2019 по 2023 год мир пережил пандемию коронавируса, вызываемую вирусом SARS-CoV-2. Помимо неврологических и других расстройств, многие люди, пережившие COVID-19, жалуются на различные когнитивные нарушения, особенно проблемы с памятью. Эти проблемы влияют на качество жизни людей и имеют серьезные социальные и экономические последствия, что привлекает внимание исследователей.

Согласно исследованиям, существует связь между COVID-19 и психическими заболеваниями. С одной стороны коронавирусная инфекция вызывает психические расстройства, а с другой - среди людей, имевших психические проблемы до заражения, наблюдаются более тяжелое течение заболевания, длительные остаточные явления и высокая смертность.

Сама по себе деменция имеет множество факторов риска (возраст, сосудистые и метаболические проблемы, ожире-

ние, гиподинамия, различные инфекции, депрессия, курение, социальная изоляция и др.), которые также необходимо учитывать при оценке постковидных когнитивных расстройств.

Однако нужно помнить, что изменения памяти, внимания, восприятия и других когнитивных функций являются частой жалобой у широкого круга постковидных больных и всегда требуют детального обследования, учета определенных случаев и интервенции.

Учитывая частоту встречаемости «нарушений памяти» в постковидном периоде, особенно в молодом и среднем возрасте, когнитивные дисфункции, вызванные COVID-19, могут не только негативно влиять на качество жизни, но и отражаться на повседневной деятельности, снижая ее эффективность.

Таким образом, обзор данных существующей международной литературы на данную тему показал, что текущих исследований недостаточно для определения роли COVID-19 в развитии когнитивных нарушений и необходимо проведение новых, более целевых и фокусированных исследований.

SUMMARY

POST-COVID COGNITIVE IMPAIRMENT: A NARRATIVE REVIEW

*Hovhannisyan Y.M.**YSMU, Department of Neurology**Neurological Service of the University Clinical Hospital of YSMU,**COBRAIN Laboratory for Neuroscience, YSMU*

Keywords: SARS-CoV-2 infection, COVID-19, cognitive impairment, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease.

From 2019 to 2023, the global population experienced a period characterized by the outbreak of the coronavirus pandemic, which was attributed to the SARS-CoV-2 virus. Cognitive impairment, particularly memory loss, is frequently reported by individuals who have recovered from Covid-19, alongside other neurological symptoms. This phenomenon not only carries implications for individual health, but also extends to social and economic domains. This phenomenon garners the interest of scholars. Numerous empirical investigations have established a correlation between the COVID-19 pandemic and mental health disorders. The infection caused by SARS-CoV-2 has been associated with the manifestation of psychiatric symptoms. Additionally, individuals with pre-existing mental illness are more susceptible to experiencing more severe outcomes of COVID-19, increased mortality rates, and enduring residual symptoms over an extended period of time.

Dementia itself encompasses a multitude of risk factors, including but not limited to advanced age, vascular and metabolic

disorders, obesity, hypodynamic lifestyle, various infections, depression, smoking and social isolation. These factors should be considered collectively when evaluating cognitive impairment following COVID-19 infection.

Nevertheless, it is obvious that COVID-19 survivors frequently experience health concerns related to memory, attention, perception, and other cognitive domains, necessitating thorough assessment and, in certain cases, intervention.

Given the frequency of "memory decline" in the post-Covid period, especially in young and middle age, it is evident that cognitive dysfunction caused by COVID-19 impairment can have detrimental effects on both quality of life and the ability to perform daily tasks efficiently.

In summary, the existing literature review indicates a lack of comprehensive understanding regarding the impact of COVID-19 on cognitive impairment. Consequently, there is a pressing need for further research endeavors that are more focused and specific in nature.

ԿՈՄՊԼԵՄԵՆՏԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԴԵՐԸ ԱԿՆԱՅԻՆ ՊԱԹՈԼՈԳԻԱՆԵՐԻ ԷԹԻՈՊԱԹՈԳԵՆԵԶՈՒՄ (ՏԵՍՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ)

Կամբուլյան Լ.Վ.

ԵՊԲՀ ակնաբուժության ամբիոն

Ստացված է՝ 13.09.2023, գրախոսված է՝ 10.10.2023, ընդունված է՝ 23.10.2023

Բանալի բառեր՝ կոմպլեմենտի համակարգ, C3, C4 ֆրակցիաներ, մակուլոդեգեներացիա, գլաուկոմա, ուլտրախիմիա:

Կոմպլեմենտի համակարգը բնածին իմունային պատասխանի գործոններից է [1, 6, 8, 13, 20, 21, 24, 31]: Այն կազմված է մոտ 40 սպիտակուցներից, որոնք արյան մեջ շրջանառվում են որպես ինակտիվ նախանյութեր: Բախվելով բակտերիային մակերեսին դրանք սկսում են ակտիվանալ՝ հանգեցնելով ակտիվացած գործոնների կուտակման: Վերջիններից յուրաքանչյուրն ունի իր գործառույթը, օրինակ՝ C3a-ն և C5a-ն իրականացնում են բեմոտաքսիս և մասնակցում անաֆիլակտիկ ռեակցիաներին, C3b-ն՝ օպտինիզացիային, իսկ գլխավոր՝ թաղանթ գրոհող համալիրի միջոցով (MAC) քայքայվում են բակտերիաները, և ձևավորվում է անտիգեն սպեցիֆիկ իմունային պատասխանը [6, 8]:

Կա կոմպլեմենտի ակտիվացման 3 ուղի՝ դասական, այլընտրանքային և լեկտինային: Այս ուղիները տարբերվում են միայն թողարկիչ գործոնով և ակտիվացմամբ մինչև C5 կոնվերտազ, որից հետո ձևավորվում է թաղանթ գրոհող համալիրը [6, 8]: Դասական ուղու ակտիվացման ժամանակ կոմպլեմենտի C1 բաղադրիչը միանում է հակածին-հակամարմին կոմպլեքսին, որը պարտադիր պարունակում է IgG1, IgG3 կամ IgM, որն էլ հանգեցնում է C4-ի և C2-ի տրոհմանը և համապատասխանաբար C3 կոնվերտազի առաջացմանը՝ C4bC2b: Վերջինս էլ տրոհում է C3-ը C3a-ի և C3b-ի [4]: C3b-ն, միանալով C4bC2b-ին, ձևավորում է C5 կոնվերտազը, որը տրոհում է C5-ը C5a-ի և C5b-ի: Վերջինս էլ, իրեն կապելով C6,7,8,9-ին, ձևավորում է թաղանթ գրոհող կոմպլեքսը, որն էլ իրագործում է բակտերիաների քայքայումը և ձևավորում անտիգեն սպեցիֆիկ իմունային պա-

տասխանը [4]: Լեկտինային ուղին ակտիվանում է, երբ մանոզ կապող լեկտինը (MBL) կապվում է բակտերիային մակերեսին առկա մանոզ պարունակող պոլիսախարիդներին և հանգեցնում մանոզով ասոցացված սերիային պրոտեազայի ակտիվացմանը, վերջինս էլ իր հերթին գործարկում է C4-ի և C2-ի տրոհումը: Մյուս մասն ընթանում է ինչպես դասական ուղու դեպքում [4]: Այլընտրանքային ուղին ակտիվանում է դանդաղ ինքնաակտիվացմամբ, C3-ի սպոնտան հիդրոլիզով: Հիդրոլիզացված C3-ը կապում է կոմպլեմենտի B ֆակտորը, որն էլ տրոհվում է կոմպլեմենտի D գործոնով և ձևավորում է C3(H₂O)Bb-ն, որն էլ C3 կոնվերտազ է այլընտրանքային ուղու դեպքում [4]:

Կոմպլեմենտի համակարգն ունի իր ազդեցությունը զսպող, կոմպլեմենտը կարգավորող պրոտեիններ, որոնք կանխում են կոմպլեմենտի գերակտիվացմամբ պայմանավորված սեփական բջիջների վնասումը [4, 20]: Դրանք ապաակտիվացնում են C3 կոնվերտազան: Այդ պրոտեիններն են, օրինակ, կոմպլեմենտի H գործոնը, կոմպլեմենտի I գործոնը, C4 կապող պրոտեինը: Այլ օրինակ է C1 արգելակող գործոնը, որը հսկում է C1-ի քանակը արյան մեջ: Վերջինիս անբավարարության դեպքում C1-ի գերակտիվացումը հանգեցնում է ժառանգական անգիոայտուցի առաջացման [4]: Կոմպլեմենտի համակարգը ներառում է նաև կոմպլեմենտի ընկալիչներ, որոնք, կապվելով կոմպլեմենտի տարբեր սպիտակուցների հետ, իրագործում են տարաբնույթ գործառույթներ [11, 29]: Հայտնի են CR1, CR2, CR3, CR4, C3AR1, C5AR1, C5AR2 ընկալիչները: CR1 ընկալիչը, լինելով էրիթրոցիտի մակերեսին, կապում է C3b-ն իմունային կոմպլեքսի կազմում և տեղափոխում դրանք դեպի փայծաղ ու լյարդ, ոչնչացնում դրանք: Այդ ընկալիչի անբավարարության դեպքում իմունային կոմպլեքսները կուտակվում են մազանոթներում և առաջացնում անոթաբորբ: CR1 ընկալիչը առկա է նաև նեյտրոֆիլների և մոնոցիտների մակերեսին, նպաստում է ֆագոցիտոզին: CR2 ընկալիչը B լիմֆոցիտի մակերեսին է և կապվելով C3b-ին ակտիվացնում է B լիմֆոցիտը [16, 29]:

Աչքը իմունային արտոնյալ օրգան է [12]: Հայտնի

* 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

Ե նաև, որ աչքը՝ որպես պաշտպանական մեխանիզմ, առաջային խցիկի հեղուկում պարունակում է կոմպլեմենտը կարգավորող պրոտեիններ [12, 26]: Կան նաև տվյալներ, որ արցունքի բաղադրության մեջ նորմայում պարունակվում են կոմպլեմենտի կոմպոնենտներ և կոմպլեմենտը կարգավորող գործոններ [32]: Աչքի մի շարք հիվանդությունների պաթոգենեզում քննարկվում է կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացման դերը, մասնավորապես տարիքային մակուլոդեգեներացիան, գլաուկոման, դիաբետիկ ռետինոպաթիան և իմունային ուլթիտները [3, 13]:

Հիմք ընդունելով և վերլուծելով համաշխարհային մասնագիտական գրականության տվյալները, որտեղ քննարկվում է կոմպլեմենտի համակարգի որոշակի գործոնների դերը ակնային տարբեր պաթոլոգիաների էթիոպաթոգենեզում, ենթադրվեց, որ այդ գործոնները կարող են նաև դեր ունենալ աուտոիմունային ուլթիտների պաթոգենեզում: Մեր հետազոտության նպատակն է իրականացնել կոմպլեմենտի համակարգի C3 և C4 ֆրակցիաների քանակական ուսումնասիրությունը արյան մեջ և աչքի առաջային խցիկի հեղուկում իմունային ուլթիտների դեպքում: Ստացված հետազոտությունների արդյունքները կիրառելի կլինեն որպես ուլթիտների հետազոտության բուժման կարևորագույն միջոց:

Վերլուծվել է համաշխարհային մասնագիտական գրականության մեջ առկա հետազոտությունները՝ պայմանավորված կոմպլեմենտի համակարգով և ակնային պաթոլոգիաներով: Վերջին շրջանում բավականին մեծ փոփոխություն կատարվեց՝ պայմանավորված տարիքային մակուլոդեգեներացիայի աշխարհագրական տեսակի բուժման նոր ուղղության բացահայտմամբ [4, 27]: Ուսումնասիրությունների արդյունքում պարզվեց, որ կոմպլեմենտի համակարգն ընդգրկված է դրուզների բաղադրության մեջ և կոմպլեմենտի C3 և C5 ֆրակցիաները հայտնաբերվել են դրուզների հիստոպաթոլոգիական հետազոտության արդյունքում մակուլոդեգեներացիայով հիվանդների շրջանում: C3-ը ունի առանցքային դեր կոմպլեմենտի ակտիվացման բոլոր 3 ուղիներում. այն, տրոհվելով C3a-ի և C3b-ի, կատարում է հետևյալ գործառնությունները. C3a-ն քեմոատրակտանտ է, իսկ C3b-ն համալրում է C5 կոմպլեմենտի հանգեցնելով C5-ի տրոհմանը C5a-ի և C5b-ի: C5a-ն նույնպես խթանում է քեմոտաքսիսը, ինչպես նաև գործարկում է պիգմենտային էպիթելի միջոցով VEGF ֆակտորների արտադրումը, իսկ C5b-ն նպաստում է թաղանթ գրոհող համալիրի (MAC) ձևավորմանը, որը, կուտակվելով Բրուխի թա-

ղանթում և խորիոկապիլյարներում, հանգեցնում է խորիոիդալ Էնդոթելիալ բջիջների լիզիսին՝ հետագայում պիգմենտային էպիթելի ատրոֆիայի առաջացմամբ [27]: Կատարվում են հետազոտություններ՝ ուղղված C3-ի ինհիբիցիային (FILLY study), C5-ի ինհիբիցիային (GATHER1 study), կոմպլեմենտի D գործոնի ինհիբիցիային (MAHALO study) [10]: Ներդրվեց պեգցետագոպլան դեղանյութը, որը 2023 թվականի փետրվարի 17-ին հաստատվեց ԱՅԿ-ի կողմից, լինելով C3-ի ինհիբիտոր, կապվում է C3-ի կամ C3b-ի հետ՝ խաթարելով կոմպլեմենտի համակարգի հետագա ակտիվացումը [27, 28]:

Ակնային մյուս պաթոլոգիան, որի էթիոպաթոգենեզում քննարկվում է կոմպլեմենտի դերը, գլաուկոման է: Գլաուկոման տեսողական նյարդի պրոգրեսիվող հիվանդություն է, որի պաթոգենեզը մինչև հիմա վերջնականապես պարզ չէ: Մկների վրա կատարվել են փորձարարական հետազոտություններ՝ կոմպլեմենտի դերը գլաուկոմայի պաթոգենեզում հասկանալու համար: Փորձարարական գլաուկոմայի մոդելը ստեղծվել է մկների իմունիզացիայով տեսողական նյարդի հոմոգեն անտիգենով (ONA), որը հանգեցնում է գանգլիոնար բջիջների վնասման, առանց ներակնային ճնշման փոփոխության: Ուսումնասիրվել է գլաուկոմայի առաջացման դեպքում հակակոմպլեմենտար C5 գործոնի մոնոկլոնալ հակամարմնի դերը: Պարզվել է, որ այն մկները, որոնք ստացել են ինտրավիտրեալ հակակոմպլեմենտար C5 հակամարմինը, մինչ իմունիզացիան ունեցել են թաղանթ գրոհող համալիրի (MAC) ինհիբիցիա և գանգլիոնար նյարդաթելերի վնասման կանխում [9, 25]: Գիտականների մեկ այլ խումբ իրականացրել է հետևյալ հետազոտությունը. ուսումնասիրվել է մկների 3 խումբ՝ կոմպլեմենտի B գործոնից զուրկ, C3-ից զուրկ և վայրի տեսակներ: Բոլորին առաջային խցիկ ներարկվել է մագնեզիումի պրեպարատ՝ ներակնային ճնշումը բարձրացնելու նպատակով, և 3 խմբում էլ նկատվել է ճնշման բարձրացում: Ներարկման 35-րդ օրը վայրի տեսակների դեպքում գրանցվել են տեսողության զգալի նվազում և տեսողական նյարդի գանգլիոնար բջիջների վնասում [5]: Նման ևս մեկ հետազոտություն իրականացվել է Բետչերի և համահեղինակների կողմից: Ուսումնասիրվել են մկների աչքերը. մի աչքում հրահրել են ներակնային ճնշման բարձրացում, մինչդեռ մյուս աչքը ծառայել է որպես հսկիչ խումբ: Գնահատել են ցանցենու գանգլիոնար նյարդաթելիկների վիճակը: Հիպերտենզիա ինդուկցված աչքերում նկատվել են ներակնային ճնշման բարձրացում և նյարդաթելիկների վնասում, ինչպես նաև կոմպլեմենտի համակարգի

C3 գործոնի և թաղանթ գրոհող կոմպլեքսի ակտիվացում գանգլիոնար նյարդաթելիկների շերտում (C3, $p=0,001$ և MAC, $p=0,02$) և ամբողջ ցանցաթաղանթի հյուսվածքում (C3, $p=0,002$ և MAC, $p=0,012$): Լեկտինային ուղու՝ մանոզա կապող սպիտակուցի ակտիվացում չի դիտվել ($p=0,40$) [2]: Հուբենսի և իր համախոհների կողմից կատարված հետազոտությունն ուղղված էր՝ հայտնաբերելու կոմպլեմենտի համակարգի C3 գործոնի առկայության և գլաուկոմայի պրոգրեսիայի միջև առկա կապը: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել է 30 հիվանդ՝ 10 հիվանդ՝ պրոգրեսիվող առաջնային բացանկյուն գլաուկոմայով, 10 հիվանդ՝ ստաբիլ առաջնային բացանկյուն գլաուկոմայով և 10 հիվանդ՝ հսկիչ խումբ ձևավորված կատարակտի վիրահատությունից: Պրոգրեսիվ գնահատվել է այն գլաուկոման, որի տեսադաշտի փոփոխությունը $MD>1$ /տարեկան է, իսկ ստաբիլ՝ $MD<0.5$ /տարեկան: Քնահատվել է կոմպլեմենտի համակարգի C3a/C3 հարաբերությունը: Ստացված տվյալները հետևյալն են՝ պրոգրեսիվող գլաուկոմայի խմբում և՛ արյան մեջ, և՛ առաջնային խցիկի հեղուկում այդ հարաբերությունը հավաստիորեն բարձր էր մյուս երկու խմբի համեմատ: Սա հիմք է տալիս ենթադրելու, որ կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացումը նշանակություն ունի գլաուկոմայի պրոգրոսիվման հարցում: Այսպիսով, սա ևս մեկ ուղի կարող է լինել գլաուկոմայի պրոգրեսիվումը կանխելու համար [30]: Միրզաևի և նրա համախոհների կողմից իրականացված հետազոտության մեջ, որն իրականացվել է հետմահու 20 դոնորական աչքերի վրա, ում դեպքում դրվել են բացանկյուն գլաուկոմա ախտորոշումը, հետազոտվել են ապակենման մարմինը և ցանցաթաղանթի հյուսվածքը: Ուսումնասիրվել են C1q, C1s, C1r, C3, C4a, C4b, C5, C6, C7, C8a, C8b, C8g, C9 գործոնները, որոնք հսկիչ խմբի համեմատ շատ են եղել ապակենման մարմնում և ցանցաթաղանթի հյուսվածքում: Թաղանթ գրոհող կոմպլեքսն ընկճող սպիտակուցները՝ վիրոնեկտինը և կլաստերինը, ևս շատ են եղել գլաուկոմայով աչքերի հյուսվածքներում ($P<0.05$) [18]: 2016 թվականին կատարված հետազոտության մեջ խոսվում էր կոմպլեմենտի համակարգի դասական ուղու՝ որպես գլաուկոմայի կանխարգելման ուղու, ճնշման մասին: Մասնավորապես նկարագրվում է կոմպլեմենտի C1-ի դերը նյարդաթելիկի կորստի և ատրոֆիայի զարգացման մեջ գլաուկոմայի դեպքում: Մկների վրա իրականացված կամ գենետիկորեն, կամ դեղորայքային C1 ինհիբիցիան նպաստում է նյարդաթելիկների վնասման կանխարգելմանը [33]:

Մյուս ակնային պաթոլոգիան, որի պաթոգենեզում

ևս քննարկվում է կոմպլեմենտի համակարգի դերը, դիաբետիկ ռետինոպաթիան է: Կատարվել են հետազոտություններ՝ հայտնաբերելու դիաբետիկ ռետինոպաթիայի և կոմպլեմենտի համակարգի դիսբեզոլյացիայի միջև առկա կապը: Մուրամատուն և համահեղինակները հայտնաբերել են C5a-ի ակտիվացում ապակենման մարմնում [22], իսկ Մանուհարան և համահեղինակները C9-ի և D գործոնի քանակի շատացում ապակենման մարմնում [19]: 2 հետազոտություններն էլ սահմանափակ են քիչ հիվանդներ ընդգրկված լինելու պատճառով: Մանուհարան և համահեղինակների կողմից կատարված հետազոտության ընթացքում ուսումնասիրվել է պրոլիֆերատիվ դիաբետիկ ռետինոպաթիայով հիվանդների արյան մեջ և ապակենման մարմնում կոմպլեմենտի համակարգի 16 գործոնների և ալբումինի քանակը և համեմատվել այն հսկիչ խմբի տվյալների հետ: Առաջին խմբում ընդգրկված է 39 հիվանդ, որոնց տրակցիոն շերտազատում ախտորոշմամբ իրականացվել է վիրոնեկտոմիա, իսկ հսկիչ խումբը ձևավորվել է էպիռետինալ թաղանթ կամ մակուլյար անցք ախտորոշմամբ վիրահատվող 29 հիվանդներից: Ապակենման մարմնում կոմպլեմենտի բոլոր 16 գործոնները և ալբումինը շատ են եղել հսկիչ խմբի համեմատ ($P<0,001$): Արյան մեջ բարձր են եղել C2 ($P=0,048$), Ba ($P<0,001$), C5 ($P=0,045$), D ($P=0,05$) մակարդակները հսկիչ խմբի համեմատ, մինչդեռ հսկիչ խմբի դեպքում ալբումինի քանակն է գերազանցել ($P=0,045$) [23]: Հեղինակների կողմից քննարկվում է այն վարկածը, որ կոմպլեմենտի համակարգը այս դեպքում ակտիվանում է տեղային: Հաշվի առնելով նաև, այն փաստը, որ դիաբետիկ նեֆրոպաթիաների դեպքում կծիկների վնասումը կատարվում է MAC-ով ինդուցված [7], հեղինակները ենթադրում են, որ ակնային անգիոպաթիաների հիմքում ևս կարող է լինել նույն մեխանիզմը [23]:

Կան կատարված հետազոտություններ նաև ուլթիտների վերաբերյալ, հիմնականում փորձարարական աուտոփմունային ուլթիտների մոդելների վրա: Միևնույն հետազոտական խմբի կողմից իրականացվել են 2 հետազոտություններ: Առաջին հետազոտության մեջ ուսումնասիրվել է կոմպլեմենտի դերը փորձարարական առաջային աուտոփմունային ուլթիտների պաթոգենեզում: Հետազոտության ընթացքում ձևավորվել է 2 խումբ՝ կոմպլեմենտ ունեցող և կոմպլեմենտից զուրկ առնետներ: Հայտնաբերվել է կապ կոմպլեմենտի, հատկապես Ic3b կոմպոնենտի ակտիվության և փորձարարական առաջային աուտոփմունային ուլթիտների ինտենսիվության

միջև: Կոմպլեմենտի ակտիվացմանը հաջորդում է ցիտոկինների, քեմոկինների և ադիեզիվ մոլեկուլների էքսպրեսիան ավելի բարձր կոնցենտրացիայով կոմպլեմենտ ունեցողների շրջանում կոմպլեմենտից զուրկ առանձնյակների համեմատ: Երկրորդ հետազոտության մեջ քննարկվում է կոմպլեմենտը կարգավորող պրոտեինների դերը փորձարարական առաջաին աուտոիմունային ուլթիտների ռեգրեսիայի հարցում: Ցույց է տրված ֆունկցիոնալ ակտիվ պրոտեինների պաշտպանական դերը ակնային հյուսվածքի համար [14, 15]:

2018 թվականին իրականացվել է հետազոտություն փորձարարական աուտոիմունային ուլթիտների պաթոգենեզում՝ թաղանթ գրոհող կոմպլեքսի դերը հասկանալու համար: Ենթադրվում է, որ թաղանթ գրոհող կոմպլեքսը, կուտակվելով ցանցենու հյուսվածքում, հանգեցնում է բջջաթաղանթում միկրոանցքերի առաջացմանը, NLRP3 իմֆլամոսոմի ակտիվացմանը և հետագայում IL-1b-ի արտադրմանը: Առնետների դեպքում հրահրել են փորձարարական աուտոիմունային ուլթիտ: Հետազոտվել է առնետների 2 խումբ: Թաղանթ գրոհող կոմպլեքսի առաջացման համար առանցքային է եղել C9-ի միացումը C5b-8 կոմպլեքսին: CD59-ը կոմպլեմենտի համակարգը կարգավորող պրոտեին է, որը խաթարում է C9-ի միացումը C5b-8 կոմպլեքսին: CD59-ի միջոցով C9-ից զուրկ առնետների խումբ են ձևավորել: Այսպիսով, առնետների այս խումբը զրկվել է թաղանթ գրոհող կոմպլեքս ձևավորելու հնարավորությունից: Ուսումնասիրվել է ռետինալ հյուսվածքում թաղանթ գրոհող կոմպլեքսների դեպոզիցիան: Փորձարարական աուտոիմունային

ուլթիտով առնետների դեպքում հայտնաբերվել է 70%-ով ավելի բարձր դեպոզիցիա հսկիչ խմբի համեմատ: Իսկ C9-ից զուրկ առնետների խմբում դեպոզիցիա չի եղել ընդհանրապես: Ենթադրվում է, որ թաղանթ գրոհող կոմպլեքսը հանգեցնում է ռետինալ բջջաթաղանթում միկրոանցքերի առաջացմանը և կալցիումի իոնների ներթափանցմանը բջջի մեջ, հետագայում էլ NLRP3 իմֆլամոսոմի ակտիվացմանը և հետագայում IL-1b-ի արտադրմանը: Այսպիսով, փորձարարական աուտոիմունային ուլթիտով առնետների դեպքում 200%-ով դիտվել է NLRP3 սպիտակուցի շատացում, միևնույն C9-ից զուրկ առնետների խմբում NLRP3 սպիտակուցի շատացումը եղել է ընդամենը 8%-ով: Նույն կապը նկատվել է նաև IL-1b-ի դեպքում: Կատարվել են նաև կոմպլեմենտի համակարգը կարգավորող պրոտեինի՝ CD59-ի ինտրավիտրեալ ներարկումներ, որն էլ հանգեցրել է թաղանթ գրոհող կոմպլեքսի ընկճմանը, ինչպես նաև NLRP3-ի և IL-1b-ի ինհիբիցիային: Այսպիսով, սա կարող է դառնալ ուլթիտների բուժման նոր ուղի [17]:

Եզրակացություն

Այսպիսով, ամփոփելով տարբեր հեղինակների կողմից կատարված հետազոտություններից ստացված արդյունքները՝ եզրակացնում ենք, որ կոմպլեմենտի համակարգը իր ուրույն դերն ունի ակնային տարբեր պաթոլոգիաների պաթոգենեզում: Կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացման բացահայտումը աուտոիմունային ուլթիտների պաթոգենեզում որպես տեղային ակնային իմունիտետի նոր ուղղություն հնարավորություն կընձեռի թիրախային բուժման սխեմաներ մշակելու համար:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Atkinson J.P., Frank M.M. Complement. In: Parker CW (ed) Clinical immunology, 1980, Saunders, Philadelphia, pp 219-271
- Becker S., S. Reinehr, H.B. Dick, S.C. Joachi. Complement activation after induction of ocular hypertension in an animal model. Ophthalmologie: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 2015, 112, pp. 41-48
- Bora N.S., Jha P. & Bora P.S. The role of complement in ocular pathology. Seminars in immunopathology, 2008, 30, 85-95
- Boyer D.S., Schmidt-Erfurth U., van Lookeren Campagne M., Henry E.C., Brittain C. The pathophysiology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration and the complement pathway as a therapeutic target. Retina, 2017 May;37(5):819-835. doi: 10.1097/IAE.0000000000001392. PMID: 27902638; PMCID: PMC5424580
- Cindy Hoppe, Yinjie Guo, Maleeka Shrestha, Bhupender Verma, Kip Monnor, Meredith S. Gregory-Ksander Targeting the alternative complement pathway as a neuroprotective therapy in glaucoma and optic nerve injury. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2022;63(7):1609 – A0432
- Daniel Ricklin, Andreas Barratt-Due, Tom Eirik Mollnes Complement in clinical medicine: Clinical trials, case reports and therapy monitoring. Molecular Immunology, V. 89, 2017, pp 10-21, ISSN 0161-5890,https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.05.013
- Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy. Nat. Rev. Nephrol., 2017;13:311-318
- Frank M.M., Fries L.F. The role of complement in inflammation and phagocytosis. Immunol Today, 1991, 12:322-326 [PubMed]
- Gassel C.J., Reinehr S., Gomes S.C., Dick H.B., Joachim S.C. Preservation of optic nerve structure by complement inhibition in experimental glaucoma. Cell Tissue Res., 2020 Nov;382(2):293-306 doi: 10.1007/s00441-020-03240-7. Epub 2020 Jul 17. Erratum in: Cell Tissue Res. 2021 Oct;386(1):205. PMID: 32676862; PMCID: PMC8285355
- Halawa O.A., Lin J.B., Miller J.W., Vavvas D.G. A review of completed and ongoing complement inhibitor trials for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. J. Clin. Med., 2021;10(12):2580. doi:10.3390/jcm10122580 Crossref, Medline, Google Scholar
- Holers V.M. Complement and its receptors: new insights into human disease. Annual Review of Immunology, 29 January 2014, 32: 433-59. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120154. PMID 24499275
- Immunology of the eye. Jerry Y. Niederkorn, Ann J. Ligocki, 2016
- Jha P., Bora P.S., Bora N.S. The role of complement system in ocular

- diseases including uveitis and macular degeneration. *Mol. Immunol.*, 2007, 44(16):3901–3908 [PMC free article] [PubMed]
14. Jha P., Sohn J.H., Xu Q., Wang Y., Nishihori H., Wang Y., Nishihori S., Manickam B., Kaplan H.J., Bora P.S., Bora N.S. The complement system plays a critical role in the development of experimental autoimmune anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2006 Mar;47(3):1030-8. doi: 10.1167/iov.05-1062. PMID: 16505038; PMCID: PMC1975680
 15. Jha P., Sohn J.H., Xu Q., Wang Y., Kaplan H.J., Bora P.S., Bora N.S. Suppression of complement regulatory proteins (CRPs) exacerbates experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU). *J. Immunol.*, 2006 Jun 15;176(12):7221-31. doi: 10.4049/jimmunol.176.12.7221. PMID: 16751365
 16. Khera R., Das N. Complement Receptor 1: disease associations and therapeutic implications. *Mol. Immunol.*, 2009 Feb;46(5):761-72. doi: 10.1016/j.molimm.2008.09.026. Epub 2008 Nov 11. PMID: 19004497; PMCID: PMC7125513
 17. Kumar B., Cashman S.M., Kumar-Singh R. Complement-Mediated Activation of the NLRP3 Inflammasome and Its Inhibition by AAV-Mediated Delivery of CD59 in a Model of Uveitis. *Mol. Ther.*, 2018 Jun 6;26(6):1568-1580. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.03.012. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29678656; PMCID: PMC5986727
 18. Mirzaei, M.V.B. Gupta, J.M. Chick, T.M. Greco, Y.Wu, N. Chitranshi, R.V. Wall, E. Hone, L. Deng, Y. Dheer, M. Abbasi, M. Rezaeian, N. Braid, Y. You, G.H. Salekdeh, P.A. Haynes, M.P. Molloy, R. Martins, I.M. Cristea, S.P. Gygi, S.L. Graham, V.K. Gupta Age-related neurodegenerative disease associated pathways identified in retinal and vitreous proteome from human glaucoma eyes. *Sci. Rep.*, 2017, 7, p. 12685
 19. Manoharan N., Patnaik J.L., Olson J.L. Increased complement levels in human vitreous aspirates of proliferative diabetic retinopathy and retinal detachment eyes. *Retina*, 2018;39:2212–2218
 20. Morgan B.P., Harris C.L. The complement system. In: Morgan BP, Harris CL (eds) *Complement regulatory proteins*. Academic, 1999, San Diego, pp 1–13
 21. Muller-Eberhard H.J. Molecular organization and function of the complement system. *Annu. Rev. Biochem.*, 1988, 57:321–347 [PubMed]
 22. Muramatsu D., Wakabayashi Y., Usui Y., Okunuki Y., Kezuka T., Goto H. Correlation of complement fragment C5a with inflammatory cytokines in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2013;251:15–17
 23. Mandava, N.V. Tirado-Gonzalez, M.D. Geiger, J.L. Patnaik, A. Frazer-Abel, A.M. Lynch, N. Mandava, A.G. Palestine, V.M. Holers, B.D. Wagner, I. Sanchez-Santos, D. Meizner, H. Quiroz-Mercado, J.M. Smith Complement activation in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 61, 2020, p. 39
 24. Reid KBM Activation and control of the complement system. *Essays Biochem.*, 1986;22:27–68 [PubMed]
 25. Reinehr S., Gomes S.C., Gassel C.J., Asaad M.A., Stute G., Schargus M., Dick H.B., Joachim S.C. Intravitreal Therapy Against the Complement Factor C5 Prevents Retinal Degeneration in an Experimental Autoimmune Glaucoma Model. *Front Pharmacol.*, 2019 Dec 2;10:1381. doi: 10.3389/fphar.2019.01381. PMID: 31849650; PMCID: PMC6901014
 26. Sohn J.H., Kaplan H.J., Suk H.J., Bora P.S., Bora N.S. Chronic low level complement activation within the eye is controlled by intraocular complement regulatory proteins. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000, 41(11):3492–3502 [PMC free article] [PubMed]
 27. Sophie J. Bakri, MD, MBA, Meryem Bektas, MBA, PhD, Darcie Sharp, PhD, Roger Luo, PhD, Sujata P. Sarda, PhD, Shahnaz Khan, MPH Geographic atrophy: Mechanism of disease, pathophysiology, and role of the complement system *J. Manag. Care Spec. Pharm.*, 2023 May;29(5-a Suppl):S2-S11. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2023.29.5-a.s2>
 28. SYFOVRE PI. SYFOVRE™ (pegcetacoplan) injection, for intravitreal use. Apellis Pharmaceuticals, Inc.; February 2023, Accessed February 24, 2023. https://pi.apellis.com/files/PI_SYFOVRE.pdf Google Scholar
 29. Verschoor A., Kemper C., Köhl J. “Complement Receptors”, 15 September 2017, eLS: 1–17. doi:10.1002/9780470015902.a0000512. pub3. ISBN 9780470015902
 30. W.H.G. Hubens, H.J.M. Beckers, T.G.M.F. Gorgels, C.A.B. Webers. Increased ratios of complement factors C3a to C3 in aqueous humor and serum mark glaucoma progression, *Experimental Eye Research*, V. 204, 2021, 108460, ISSN 0014-4835, <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108460>
 31. Wang H., Liu M. Complement C4, Infections, and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.*, 2021;12:694928. Published 2021 Jul 14. doi:10.3389/fimmu.2021.694928
 32. Willcox M.D., Morris C.A., Thakur A., Sack R.A., Wickson J., Boey W. Complement and complement regulatory proteins in human tears. 1997, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 38(1):1–8 [PubMed]
 33. Williams, P.A. et al. Inhibition of the classical pathway of the complement cascade prevents early dendritic and synaptic degeneration in glaucoma. *Mol. Neurodegener.*, 2016, 11, 26

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ГЛАЗНЫХ ПАТОЛОГИЙ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Камбулян Л.В.

ЕГМУ, кафедра офтальмологии

Ключевые слова: система комплемента, фракции C3, C4, дегенерация желтого пятна, глаукома, увеит.

Система комплемента уже давно признан важнейшим компонентом врожденной иммунной системы. Он содержит белки, которые играют центральную роль в процессе защиты от инфекции и в модуляции антигенспецифических иммунных и воспалительных реакций. Система комплемента может быть активирована тремя протеолитическими каскадами, а именно классическим, альтернативным и лектиновым путями. Активация компонентов комплемента всеми тремя путями приводит к образованию мембраноатакующего комплекса (МАК).

Существуют исследования об участии системы комплемента при различных глазных патологиях, таких как дегенерация желтого пятна, глаукома, диабетическая ретинопатия и аутоиммунный увеит.

Нарушение регуляции каскада комплемента стало клю-

чевым фактором патофизиологии возрастной макулярной дегенерации, и произошла революция в лечении географического типа. Препарат Пегцетагоплан, одобренный FDA 17 февраля 2023 года, представляет собой ингибитор C3, который связывается с C3 или C3b, нарушая дальнейшую активацию системы комплемента.

Существуют исследования о связи диабетической ретинопатии и нарушения регуляции системы комплемента. Некоторые авторы обнаружили активацию C5a в стекловидном теле, другие авторы обнаружили увеличение C9 и фактора D в стекловидном теле.

В нескольких исследованиях изучалась роль системы комплемента в патогенезе глаукомы, особенно роль C3, C1 и регуляторных белков комплемента.

Имеются исследования об экспериментальном аутоиммунном увеите и роли системы комплемента в патогенезе аутоиммунных заболеваний глаз. Исследования позволи-

ли сделать новый вывод о том, что активация комплемента играет центральную роль в патогенезе глазного аутоиммунитета и может служить потенциальной мишенью для терапевтического вмешательства.

Таким образом, суммируя результаты исследований, проведенных различными авторами, мы приходим к выводу, что

система комплемента имеет свою роль в патогенезе различных патологий глаза. Выявление активации системы комплемента как нового направления местного глазного иммунитета в патогенезе аутоиммунных увеитов даст возможность для разработки схем лечения.

SUMMARY

THE ROLE OF THE COMPLEMENT SYSTEM IN THE ETIOPATHOGENESIS OF EYE PATHOLOGIES (LITERATURE REVIEW)

Kambulyan L.V.

YSMU, Department of Ophthalmology

Keywords: *complement system, C3, C4 fractions, macular degeneration, glaucoma, uveitis.*

Complement has long been recognized as a critical component of the innate immune system. It comprises proteins that play a central role in host defense against infection and in the modulation of antigen-specific immune and inflammatory responses. The complement system can be activated by three proteolytic cascades namely, the classical, the alternative, and the lectin pathways. The activation of complement components by all three pathways leads to the formation of a membrane attack complex (MAC).

There are studies about complement system involvement in different ocular pathologies, like macular degeneration, glaucoma, diabetic retinopathy, and autoimmune uveitis.

Dysregulation of the complement cascade has emerged as a key contributor to the pathophysiology of age-related macular degeneration and there has been a revolution in the treatment of the geographic type. The drug pegcetapoplan, which was approved by the FDA on February 17, 2023, is a C3 inhibitor that binds to C3 or C3b, disrupting further activation of the complement system.

There are studies about the relationship between diabet-

ic retinopathy and dysregulation of the complement system. Some authors found activation of C5a in the vitreous body, other authors found an increase of C9 and factor D in the vitreous body.

Several studies have investigated the role of the complement system in the pathogenesis of glaucoma, especially the role of C3, C1, and complement regulatory proteins.

There are studies about experimental autoimmune uveitis and the role of the complement system in the pathogenesis of ocular autoimmune disease. The studies provided the novel finding that complement activation plays a central role in the pathogenesis of ocular autoimmunity and may serve as a potential target for therapeutic intervention.

Thus, summing up the results of studies conducted by various authors, we conclude that the complement system has its role in the pathogenesis of various eye pathologies. Identification of the complement system activation as a new direction of local ocular immunity in the pathogenesis of autoimmune uveitis will provide an opportunity for the development of targeted treatment regimens.

ՄԻԶԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԻՆԿՐՈՒՄՏԱՑԻԱՆԵՐԸ COVID-19-ՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ (ՏԵՍՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ)

Մարտիրոսյան Դ.Ա.

ԵՊԲՀ, ուրոլոգիայի և անդրոլոգիայի ամբիոն

Ստացված է՝ 29.09.2023, գրախոսված է՝ 16.10.2023, ընդունված է՝ 23.10.2023

Բանալի բառեր՝ COVID-19, կորոնավիրուս, SARS CoV-2, ինկրուստացիա, ցիստիտ, միզային համակարգի ուրոթել:

11.03.2020թ.-ից Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը հայտարարեց Նոր տեսակի կորոնավիրուսով (SARS CoV-2) հարուցված կորոնավիրուսային հիվանդությունը (COVID-19)՝ որպես համաշխարհային պանդեմիա: 2023 թվականի օգոստոսի 6-ին աշխարհում գրանցվել է հիվանդացության ավելի քան 769 միլիոն հաստատված դեպք և ավելի քան 6,9 միլիոն մահվան դեպք: Ներկայումս հաղորդված դեպքերը ճշգրիտ չեն ներկայացնում վարակի մակարդակը համաշխարհային մասշտաբով թեստավորման և հաշվետվությունների կրճատման պատճառով [16]: Ըստ Հայաստանի Հանրապետության Առողջապահության նախարարության հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային կենտրոնի՝ Հայաստանի Հանրապետությունում կա հիվանդության հաստատված ավելի քան 423 հազար և ավելի քան 8,6 հազար մահվան դեպքեր: Այլ պատճառներով մահվան ելքերով դեպքերը 1682 են: [1]: 2023 թվականի մայիսի 5-ին Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը հայտարարել է COVID-19 համավարակի ավարտի մասին. այն տևել է 3 տարի 1 ամիս 24 օր: COVID-19-ն այժմ հաստատված և շարունակական առողջապահական խնդիր է: Այն շարունակում է մնալ արդի բժշկագիտության կարևորագույն խնդիրներից մեկը [17]:

Կորոնավիրուսները միաշղթա ՌՆԹ վիրուսներ են, որոնք բաժանված են չորս հիմնական դասերի՝ A, B, C և D [20, 9]: Ընդհանուր առմամբ, կորոնավիրուսների մեծ մասը վարակում է տարբեր կենդանիների, սակայն որոշ տեսակներ ունակ են վարակելու մարդկանց (հիմնականում A և B տեսակները)՝ առաջացնելով շնչառական

ախտանիշներ:

Կորոնավիրուսային հիվանդությունը (COVID-19) պոտենցիալ ծանր սուր շնչառական ինֆեկցիա է՝ հարուցված SARS CoV-2 հարուցիչով: SARS CoV-2-ը ՌՆԹ պարունակող բետա կորոնավիրուս է: Ենթադրվում է, որ այն առաջացել է չղջիկներից, սակայն նրանց և մարդկանց միջև միջանկյալ օղակը դեռևս չի հայտնաբերվել [7]: Այն խիստ վարակիչ է, փոխանցման հիմնական ուղիները կոնտակտայինը և օդակաթիլայինն են: Վիրուս պարունակող աերոզները, որոնք առաջանում են վարակված մարդկանց հազից կամ փռշտոցից, վարակի հիմնական աղբյուրն են, իսկ թաթնված փոխանցումը կարող է կատարվել ասիմպտոմատիկ հիվանդներից [19]: SARS-CoV-2-ի ինկուբացիոն շրջանը տատանվում է 2-14 օր [4]:

COVID-19-ը հիվանդություն է, որը կարող է ունենալ սուր շնչառական վիրուսային ինֆեկցիայի թեթև կամ ծանր ընթացք, և այն կարող է ուղեկցվել մի շարք այլ ախտանիշներով: Հիվանդության ախտածագումը բնորոշվում է վիրուսային մասնիկների մուտքով դեպքի թոքերի էնդոթելային բջիջներ՝ անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի ռեցեպտորներին միանալու պատճառով, որն էլ հանգեցնում է մակրոֆագերի, բնական քիլերների ակտիվացման համախտանիշի առաջացման՝ հաջորդող ցիտոկինային փոթորիկով: COVID-19-ով հիվանդը սովորաբար ունենում է ջերմություն (98,6%), հոգնածություն (69,6%), չոր հազ (59,4%), միալգիա (34,8%), դժվարաշնչություն (31,2%), ինչպես նաև սրտխառնոց և փորլուծություն (10,1%) [5]: Հիվանդության ամենատարածված բարդությունը երկկողմանի վիրուսային թոքաբորբն է, որը շատ հիվանդների դեպքում հանգեցնում է շնչառական անբավարարության: COVID-19-ն իր բնույթով բազմափամփայլ է և կարող է հանգեցնել մարդու գրեթե ցանկացած օրգանի վնասման [6]: Բացառություն չեն նաև միզային համակարգի օրգանները: SARS-CoV-2-ն ունի հատուկ եռաչափ սպիտակուցային կառուցվածք, որը բնութագրվում է անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտ 2-ի (ACE2) ընկալիչների հետ կապված ամուր կապով: Այս պայմաններում մարդու ACE2

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Դ.Ա. Մարտիրոսյան

ԵՊԲՀ, ուրոլոգիայի և անդրոլոգիայի ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ martirosyan_davit@yahoo.com

Հեռ.՝ (+374) 55 03 03 93

արտադրող՝ օրգանները կարող են գործել որպես թիրախային բջիջներ SARS-CoV-2-ի համար [10]: Չոուն և համահեղինակները օգտագործեցին 1% ACE2-դրական բջիջների շեմը (հիմնված ACE2-ի էքսպրեսիայի վրա թոթերի II տեսակի ավելուային բջիջներում ութ անհատների դեպքում)՝ վիրուսային ինվազիայի մեծ ռիսկի օրգանները հայտնաբերելու համար և հայտնեցին, որ սիրտը, զստաղիքը, կերակրափողը, միզապարկը (ACE2-դրական բջիջները միզապարկի ուրոթելում 2,4% են) և երիկամները (ACE2-դրական բջիջները պրոքսիմալ խողովակներում 4% են) կարող են լինել վիրուսային ինվազիայի մեծ ռիսկի թիրախ օրգաններ: Սրանով կարող է բացատրվել երիկամների սուր վնասվածքը, որը դրսևորվում է COVID-19-ով հիվանդների 0,1–29%-ի դեպքում [18]: Բացի դրանից, երիկամային անբավարարությունը COVID-19-ով հիվանդների շրջանում կարող է բացատրվել սեպսիսով կամ սեպտիկ շոկով, որը հանգեցնում է ցիտոկինային փոթորկի համախտանիշի կամ իմունային համակարգով պայմանավորված՝ երիկամների վնասվածքի: Հատկանշական է, որ երիկամային սուր անբավարարությամբ COVID-19-ով հիվանդներն ունեն մահացության բարձր մակարդակ (60–90%): Հետաքրքիր է, որ Լինզը և համահեղինակները COVID-19-ից ապաքինված 66 հիվանդների վերաբերյալ իրենց ուսումնասիրություններում, ցույց են տվել, որ վիրուսային ՌՆԹ-ն հայտնաբերվել է հիվանդների 6,9%-ի մեզի նմուշներում: Բացի դրանից, նրանք հայտնել են, որ մեզի նմուշները դրական են մնացել նույնիսկ այն բանից հետո, երբ բկանցքի քսուքի պատասխանը եղել է բացասական: Ի հակադրություն այս պնդման՝ Վանզը և համահեղինակները հաղորդում են, որ SARS-CoV-2 չի հայտնաբերվել մեզի նմուշներում գրանցված հիվանդների շրջանում [12]:

Ենթադրվում է, որ COVID-19-ով հիվանդների շրջանում համեմատաբար հազվադեպ բարդություն է ինկուբացիոն ցիտոտոքսիկ ինկուբացիոն ցիտոտոքսիկ հազվադեպ պաթոլոգիա է, որի առաջացման հիմնական պատճառը միզային ինֆեկցիան է, հատկապես միզանյութը ճեղքող բակտերիաներով [14]: *C. urealyticum*-ը գրամ դրական բակտերիա է, որն առաջացնում է մեզի ալկալիզացում՝ քայքայելով միզանյութը մինչև ամոնիակ, որն իր հերթին հանգեցնում է միզապարկի լորձաթաղանթում կալցիումի ֆոսֆատի և ստրուկտիկ նստեցման: Հիվանդությունը բնորոշվում է միզապարկի լորձաթաղանթի կալցիֆիկացմամբ, որը կարող է ախտորոշվել գործիքային հետազոտությունների՝ ՈՒԶՀ և ՀՇ, ցիտոսկոպիայի և բիոպսիայի միջոցով: Պարզվել է, որ լայն սպեկտրի հակաբիոտիկները, հատկապես

վանկոմիցինը, արդյունավետ են *C. urealyticum*-ի դեմ: Ինչպես նաև մեզի թթվայնացումը և լորձաթաղանթի ախտահարումների էնդոսկոպիկ ռեզեկցիան նույնպես արդյունավետ են ինկուբացիոն ցիտոտոքսիկ բուժման համար [13]:

2021 թվականին Նովիցկին և համահեղինակները ներկայացրին աշխատանք COVID-19 ասոցացված ինկուբացիոն ցիտոտոքսիկ վերաբերյալ: Աշխատանքը կլինիկական դեպքի քննարկման մասին է [3]: 51-ամյա կինը հոսպիտալացվել է ուրոլոգիական բաժանմունքում՝ զանգատվելով ցավոտ, հաճախացած միզարձակությունից, մեզում արյան առկայությունից: Վերոնշյալ զանգատները հիվանդը նշում է վերջին 10 օրերի ընթացքում, բուժում չի ստացել: Հոսպիտալացումից մեկ ամիս առաջ հիվանդը բուժվել է ինֆեկցիոն բաժանմունքում «Նոր կորոնավիրուսային վարակ ախտորոշմամբ» (վիրուսը հայտնաբերված է եղել ՊՇՌ մեթոդով): Վերականգնման բաժանմունքում բուժման ընթացքում տեղադրվել է միզային կաթետր, որը հեռացվել է 9 օր անց: Հիվանդը ստացել է հորմոնալ, հակավիրուսային, հակակոագուլյանտ, հակաբակտերիային, սիմպտոմատիկ թերապիա: Ըստ լաբորատոր հետազոտությունների՝ ի լրումն արյան պարամետրերի փոփոխությունների, որոնք բնորոշ են կորոնավիրուսային նոր վարակի ծանր ընթացքին, ստացիոնար բուժման 5-րդ օրը նկատվել է մեզի ալկալային ռեակցիա, 2 անգամ իրականացված մեզի բակտերիոլոգիական քննությամբ միկրոֆլորայի աճ չի հայտնաբերվել, *Mycobacterium tuberculosis* չի հայտնաբերվել: Ուլտրաձայնային հետազոտությամբ միզապարկում հայտնաբերվել են 1 սմ և 0,8 սմ չափերի հիպերէխոգեն զոնաներ, որն էլ որովայնի և փոքր կոնքի՝ ն/ե կոնտրաստավորմամբ ՀՇ հետազոտություն իրականացնելու հիմք է դարձել, ըստ որի՝ միզապարկում հայտնաբերվել են կալցիֆիկատներ: Կատարվել է ուրեթրոցիստոսկոպիա, միզապարկում հայտնաբերվել են օջախային փոփոխված, ինկուբացիոն մակերեսներ, միզապարկի ընդհանուր ախտահարվածությունը չի գերազանցել 30%-ը: Կատարվել է en-block ռեզեկցիա: Ըստ լորձաթաղանթի հեռացված հատվածների ախտահյուսվածաբանական հետազոտության արդյունքների՝ պատկերը բնութագրվում է որպես միզապարկի լորձաթաղանթի նեկրոզի գոտի մինչև ենթալորձային շերտ, մկանային շերտը մնացել է անփոփոխ: Միզապարկի լորձաթաղանթի թերծածկներում ՊՇՌ հետազոտության ընթացքում SARS CoV-2 վիրուսի ՌՆԹ չի հայտնաբերվել: Հետվիրահատական շրջանում կատարվել է հակաբակտերիային և հեմոստատիկ թերապիա:

Հոգվածում նկարագրված հիվանդի դեպքում ցիստիտի զարգացման պատճառները լիովին պարզաբանված չեն: Հնարավոր է, որ այն կարող է առաջանալ միզապարկի պատերի վիրուսային ախտահարմամբ՝ պայմանավորված ուրոթելի մակերեսին SARS CoV-2-ի բազմացմամբ [11]: Այնուամենայնիվ, միզապարկի լորձաթաղանթի թերծածկների ՊՇՌ հետազոտության ընթացքում SARS CoV-2 վիրուսի ՌՆԹ չի հայտնաբերվել:

Միզապարկի ախտահարման զարգացման պատճառ կարող է դառնալ միզապարկի պատի արյան հոսքի՝ SARS CoV-2-ի հետևանքով առաջացած խանգարումը: Հայտնի է, որ COVID-19 վարակը հաճախ առաջացնում է հիպերկոագուլյացիա, որն ուղեկցվում է արյան մակարդման գործոնների մակարդակի բարձրացմամբ և էնդոթելային դիսֆունկցիայով: Միզապարկի պատի միկրոշրջանառության խանգարումները և դրա իշեմիան ախտածագման գործոն են և հայտնաբերվում են ստորին միզուղիների բազմաթիվ պաթոլոգիաների դեպքում [2]: Միկրոշրջանառության խանգարումները հավանաբար նույնպես կարևոր դեր ունեն COVID-19-ով պայմանավորված ինկրուստացիոն ցիստիտի ախտածագման մեջ: Հեմոդինամիկ խանգարումների պատճառները լիովին պարզաբանված չեն և կարող են պայմանավորված լինել ուղղակի վիրուսային ազդեցությամբ, իմունային միջնորդավորված մեխանիզմներով կամ դրանց համակցությամբ: Հնարավոր է, միզապարկի բորբոքումը պայմանավորված է տեղային էնդոթելիտով, որը բարդանում է տարբեր տրամաչափի անոթների թրոմբոզով և մեծացնում է միզապարկի պատի իշեմիան [15]:

Հեղինակները ներկայացրել են մեկ կլինիկական դեպք՝ նշելով մեկ հիվանդի հետազոտության արդյունքում ստացված տվյալները: Տվյալ դեպքում անհրաժեշտ են նոր հետազոտություններ՝ հիվանդների ավելի ընդլայնված քանակով, որոնք հնարավորություն կտան ոչ միայն գնահատելու արդյունքները, այլև կատարելու այդ արդյունքների վերլուծություն: Այս կլինիկական դեպքում ցիստիտը, մեր կարծիքով, կարող է դիտարկվել որպես կորոնավիրուսային նոր վարակի բարդություն: Դրա պաթոգենետիկ հիմքը հավանաբար ուրոթելում SARS CoV-2-ի մերձեցումն է ACE-2 ընկալիչներին: Ի տարբերություն նշված հետազոտության՝ մեր հետազոտական թիմը պլանավորվում է կատարել աշխատանք, որտեղ ներկայացված կլինեն ՀՀ խոշոր բուժկենտրոններում տվյալ ախտաբանությամբ հոսպիտալացված հիվանդների հետազոտության տվյալները և կարվեն համապա-

տասխան եզրակացություններ:

Քրիստոֆեր Լարսենը և համահեղինակները իրենց աշխատության մեջ ընդգրկել են Նյու Յորքի Լենքս Յիլ հիվանդանոցում 18 տարեկանից մեծ բոլոր հիվանդներին՝ հաստատված COVID-19 վարակով և 2-րդ կամ 3-րդ աստիճանի սուր երիկամային անբավարարությամբ: Ներառված են մահացած հիվանդներ, որոնց դեպքում COVID-19 վարակի ախտորոշումը հաստատվել է ՊՇՌ մեթոդով, COVID-19-ին բնորոշ նշանների և ախտանիշների հետ միասին: Հետազոտության մեջ ներառված են 12 հիվանդներ, որոնցից դիախեռման ժամանակ երիկամային հյուսվածքի համապատասխան նմուշ է ստացվել: Այնուամենայնիվ, դեպքերից և ոչ մեկում վերջնական վիրուսային մասնիկներ չեն հայտնաբերվել, որոնք համապատասխանում են կորոնավիրուսի մորֆոլոգիայի նկարագրությանը: Չնայած այն դիտարկմանը, որ COVID-19-ը հակված է առաջացնելու հիպերկոագուլյացիոն վիճակ, տվյալ աշխատության մեջ թրոմբոցիտային միկրոանգիոպաթիայի կամ անոթային կամ մազանոթային միկրոթրոմբոզների առաջացման տվյալներ չկան: Որպես ամփոփում հեղինակները եզրակացնում են, որ COVID-19-ից մահացած հիվանդների շրջանում ուղղակի վիրուսային վարակի ապացույց չեն գտել: Նույնիսկ եթե SARS-CoV-2-ը փոքր քանակությամբ առկա է երիկամներում, դժվար թե այն ուղղակի վարակի միջոցով երիկամների ախտահարման պատճառ հանդիսանա [8]:

Մենք մեր հետազոտության մեջ ներառելու ենք հիվանդների ավելի մեծ խումբ: Ավելին՝ այն չի սահմանափակվելու միայն երիկամի ախտահյուսվածաբանական պատկերի ուսումնասիրությամբ, հետազոտության մեջ ընդգրկված են լինելու նաև միզապարկի ուրոթելի ախտահյուսվածաբանական հետազոտության՝ դիախեռմամից ստացված արդյունքները:

Եզրակացություն

Այսպիսով, ամփոփելով տարբեր հեղինակների կողմից կատարված հետազոտություններից ստացված արդյունքները՝ եզրահանգում ենք այն մտքին, որ ոչ մի նկարագրական աշխատանք չի կատարվել COVID-19-ով ասոցացված ինկրուստացիոն ցիստիտների ընթացքի, կլինիկական պատկերի, բուժման արդյունքների, ինչպես նաև ախտահյուսվածաբանական պատկերի առանձնահատկությունների վերաբերյալ: Տվյալ դեպքում անհրաժեշտ են նոր հետազոտություններ՝ հիվանդների ավելի մեծ քանակով, որոնք հնարավորություն կտան ոչ միայն գնահատելու առանձին եղանակների արդյունքները, այլև կատարելու

այդ արդյունքների վերլուծությունը: Ինկրուստացիոն ցիստիտը մեր կարծիքով կարող է դիտարկվել որպես կորոնավիրուսային նոր վարակի բարդություն: Հաշվի

առնելով վերոհիշյալը՝ կարևորվում է նշված խնդիրների շուրջ աշխատանք ծավալելու անհրաժեշտությունը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Հաստատված դեպքերի ցուցիչը – NCDC Armenia
- Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Борискин А.Г., Слесаревская М.Н., Кыркунова С.Л. Коррекция нарушений микроциркуляции у больных с гиперактивностью мочевого пузыря. Нефрология, 2011;15(1):58-64. [Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V., Boriskin A.G., Slesarevskaya M.N., Kyrkunova S.L. Correction of microcirculatory disorders in patients with overactive bladder. Nefrologiya=Nephrology (Saint-Petersburg) 2011;15(1):58-64. (In Russian)]
- Новицкий А.В., Четвериков А.В., Ланков В.А., Невирович Е.С., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В. COVID-19 ассоциированный инкрустирующий цистит DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-4-108-112
- Alimuddin Zumla, M. Niederman. The explosive epidemic outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the persistent threat of respiratory tract infectious diseases to global health security. Current Opinomin Pulmonary Medicine, 2020, 193-6. doi: 10.1097/MCP.0000000000000676
- Dawei Wang, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, Hui Xiang, Zhenshun Cheng, Yong Xiong, Yan Zhao, Yirong Li, Xinguan Wang, Zhiyong Peng. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Elsayed Desouky. SARS-CoV-2 tropism: what urologists need to know. African Journal of Urology, 2021;27(1):23. <https://doi.org/10.1186/s12301-021-00126-0>
- Feng He, Yu Deng, Weina Li. Coronavirus Disease 2019: what we know? Journal Medical Virology, 2020. doi: 10.1002/jmv.25766
- Histopathologic and Ultrastructural Findings in Postmortem Kidney Biopsy Material in 12 Patients with AKI and COVID-19. Pouneh Golmai, Christopher P. Larsen, Maria V. DeVita, Samuel J. Wahl, Astrid Weins, Helmut G. Renne, Vanesa Bijol and Jordan L. Rosenstock. ASN September 2020, 31 (9) 1944-1947; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050683>
- Jasper F.W., Chan I., Kenneth S.M. Li, Kelvin K.W. To, Vincent C.C. Cheng, Honglin Chen, Kwok-Yung Yuen. Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic? PMID: 23072791 PMCID: PMC7112628 DOI: 10.1016/j.jinf.2012.10.002
- Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerging Microbes and Infections 2020,9(1):727-32. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199
- Mumm J.N., Osterman A., Ruzicka M., Stihl C., Vilsmaier T. et al. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? Eur. Urol., 2020;78(4):624-628. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.013>
- Ozkan T.A., M.S. Yalcin, O. Dillioglugil, I. Cevik. Encrusted cystitis caused by corynebacterium urealyticum: A case report with novel treatment strategy of intravesical dimethyl sulfoxide Int. Braz. J. Urol., 44, 2018, pp. 1252-1255
- Puliatti Stefano, Ahmed Eissa, Radwa Eissa, Marco Amato, Elio Mazzone, Paolo Dell'Oglio, Maria Chiara Sighinolfi, Ahmed Zoeir, Salvatore Micali, Giampaolo Bianchi, Vipul Patel, Peter Wiklund, Rafael F. Coelho, Jean-Christophe Bernard, Prokar Dasgupta, Alexandre Motttrie, Bernardo Rocco. COVID-19 and urology. A comprehensive review of literature. <https://doi.org/10.1111/bju.15071>
- Tarun Jindal, Satyadip Mukherjee. Encrusted cystitis and ascites due to urethral calculus. Asian Journal of Urology, V. 9, April 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2021.04.010>
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet 2020;395(10234):1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data
- [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
- Xin Zou, Ke Chen, Jiawei Zou, Peiyi Han, Jie Hao, Zeguang Han. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Frontiers of Medicine, 2020;14(2):185-192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0
- Yongshi Yang, Fujun Peng, Runsheng Wang, Kai Guan, Taijio Jiang, Guogang Xu, Jinlyu Sun, Christopher Chang. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. Journal of Autoimmunity, 2020, 102434. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434
- Zumla A., Chan J.F., Azhar E.I., Hui D.S., Yuen K.Y. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. Nature Reviews Drug Discovery, 2016;15(5):327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37

РЕЗЮМЕ

ИНКРУСТАЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Мартirosyan Д.А.

ЕГМУ, Кафедра урологии и андрологии

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, SARS-CoV-2, инкрустация, цистит, уротелий мочевого пузыря.

11.03.2020 ВОЗ объявила коронавирусное заболевание (COVID-19), вызываемое новым типом коронавируса (SARS-CoV-2), глобальной пандемией. Коронавирусы представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы, разделенные на четыре основных класса: А, В, С и D. SARS-CoV-2— это РНК-содержащий бета-коронавирус. Наиболее частым осложнением заболевания является двусторонняя вирусная пневмония, приводящая у многих больных к дыхательной недостаточности. COVID-19 носит мультисистемный характер и может вызвать поражение практически любого органа человека. Органы мочевого пузыря не являются исключением. SARS-CoV-2 имеет специфическую трехмерную белковую структуру, характеризующуюся сильным связыванием с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). В этих условиях органы человека, продуцирующие АПФ2, могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2. Инкрустационный цистит— редкая патология, основной причиной которой является инфекция мочевыводящих

путей, обусловленная особенно бактериями, расщепляющими мочевины. *C. urealyticum* – грамположительная бактерия, вызывающая подщелачивание мочи за счет расщепления мочевины до аммиака. Заболевание характеризуется кальцинозом слизистой оболочки мочевого пузыря. По нашему мнению, инкрустационный цистит можно рассматривать как осложнение новой коронавирусной инфекции. Его патогенетической основой, вероятно, является сродство SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ-2 в уротелии. Таким образом, обобщая результаты исследований, проведенных разными авторами, мы приходим к выводу, что описательной работы по течению, клинической картине, результатам лечения, а также особенностям патологоанатомической картины инкрустационного цистита, ассоциированного с COVID-19, не проводилось. В этой связи необходимы новые исследования с большим количеством пациентов, которые позволят не только оценить результаты отдельных методов, но и провести анализ этих результатов. По нашему мнению, инкрустационный цистит можно рассматривать как осложнение новой коронавирусной инфекции. Учитывая вышеизложенное, становится очевидной необходимость работы над указанными проблемами.

SUMMARY

URINARY TRACT ENCRUSTATIONS IN PATIENTS WITH COVID-19

Martirosyan D.A.

YSMU, Department of Urology and Andrology

Keywords: COVID-19, coronavirus, SARS CoV-2, encrustation, cystitis, urothelium of the urinary system.

Since 11.03.2020 the World Health Organization has declared the coronavirus disease (COVID-19) caused by a new type of coronavirus (SARS CoV-2) as a global pandemic. Coronaviruses are single-stranded RNA viruses divided into four main classes: A, B, C, and D. SARS CoV-2 is an RNA beta-coronavirus. The most common complication of the disease is the bilateral viral pneumonia, which leads to respiratory failure in many patients. COVID-19 is multisystemic in nature and can cause damage to almost any human organ. The organs of the urinary system are no exception. SARS-CoV-2 has a specific three-dimensional protein structure characterized by a strong binding to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor. Under these conditions, ACE2-producing human organs can act as target cells for SARS-CoV-2. Encrusted cystitis is a rare pathology, the main cause of which is urinary infection, especially with the urea-splitting bacteria. *C. urealyticum* is a gram-positive bacte-

rium that causes alkalization of the urine by breaking down urea to ammonia. The disease is characterized by calcification of the bladder mucosa. In our opinion, encrusted cystitis can be considered as a complication of the new coronavirus infection. Its pathogenetic basis is probably the affinity of SARS CoV-2 to ACE2 receptors in the urothelium. Thus, summarizing the results obtained from the researches carried out by various authors, we conclude that no descriptive work has been done on the course, clinical picture, treatment results, as well as the features of the pathological picture of encrusted cystitis associated with COVID-19. In this case, new studies with a larger number of patients are needed, which will enable not only to evaluate the results of individual methods, but also to perform an analysis of these results. In our opinion, encrusted cystitis can be considered as a complication of novel coronavirus infection. Taking into account the aforementioned, there is a need to work on the discussed problems.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.36-73>

ՀՏԴ՝ 577.616-003.725-085

ԿԵՆՍԱԱԿՏԻՎ ՀԱՎԵԼՈՒՄՆԵՐՈՎ ԻՆՔՆԱԲՈՒԺՄԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀՀ-ՈՒՄ

Բարխուդարյան Լ.Ա.*, Նապարյան Ա.Վ., Բարսեղյան Ա.Բ., Նապարյան Լ.Գ., Սիմոնյան Մ.Յ.
ԵՊԲՀ, դեղագործության կառավարման ամբիոն

Ստացված է՝ 06.09.2023 գրախոսված է՝ 02.10.2023 ընդունված է՝ 23.10.2023

Բանալի բառեր՝ կենսաակտիվ հավելում, սննդային հավելում, ինքնաբուժում, տարիք, կրթություն:

Վերջին տարիներին նկատվում է ինքնաբուժման տարածվածության աճ ամբողջ աշխարհում: Դա պայմանավորված է տնտեսական, մշակութային և բաղաձայն գործոններով: Ինքնաբուժումը առողջ ապրելակերպի և սննդի ընտրության ժամանակակից կենսակերպի մի մասն է [11]: Համաձայն ուսումնասիրությունների՝ ինքնաբուժման համաշխարհային տարածվածությունը տատանվում է 11,2-93,7%-ի սահմաններում՝ պայմանավորված թիրախային բնակչությամբ և երկրով [6]: Չարգացող երկրներում այդ ցուցանիշը տատանվում է 12,7-95%-ի սահմաններում [16]: Տարիքով պայմանավորված՝ ինքնաբուժման դիմելու ցուցանիշը նույնպես տարբերվում է: Մեծահասակ եվրոպացիների շրջանում այն միջինը կազմում է 26,3% [7]:

ԱՀԿ-ի բնորոշման համաձայն՝ «Ինքնաբուժումը սպառողի կողմից դեղորայքի գործածումն է ինքնուրույն ախտորոշված խանգարումները կամ ախտանիշները բուժելու համար, ինչպես նաև քրոնիկական կամ կրկնվող հիվանդությունների կամ ախտանիշների համար բժշկի կողմից նշանակված դեղերի ինքնուրույն ընդհատումը կամ շարունակումն է» [18]: Ինքնաբուժումը նվազեցնում է առողջապահական ծառայությունների բեռը՝ կրճատելով ծախսերը և խնայելով բժշկական խորհրդատվության համար անհրաժեշտ ժամանակը, սակայն այն կարող է հանգեցնել մի շարք բացասական հետևանքների: Ինքնաբուժման հարցը հակասական է. այն սպառողի տեսանկյունից դիտարկվում է որպես ինքնասպասարկման իրավունքի տարր, իսկ առողջապահական համակարգի կողմից՝ առողջապահության կանոնադրության խախտում: [12]:

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Լ.Ա. Բարխուդարյան

ԵՊԲՀ, դեղագործության կառավարման ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոթողի 2

Էլ. փոստ՝ lusine.barkhudaryan2022@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 77 75 25 47

Սպառողների ինքնաբուժման մեջ մեծ դեր ունի նաև կենսաակտիվ հավելումների (ԿԱՀ) օգտագործումը: Ըստ վիճակագրական տվյալների՝ զարգացած երկրների, ինչպես օրինակ՝ ԱՄՆ-ի բնակչության 70%-ը պարբերաբար օգտագործում է կենսաակտիվ հավելումներ [19]: Հասարակական կարծիքի ուսումնասիրման համառոտական կենտրոնի (BLIOM) տվյալների համաձայն՝ Ռուսաստանի Դաշնությունում բնակչության 52%-ը կիրառում է վիտամիններ, միներալներ և ամինաթթուներ [5]: Սննդային (կենսաակտիվ) հավելումը կիրառման համար նախատեսված արտադրանք է, որը, ի թիվս այլ բաղադրիչների, պարունակում է սննդակարգը լրացնելու համար նախատեսված «սննդային բաղադրիչ» [17]:

Դրանք նախատեսված են՝ շտկելու սննդային թերությունները, պահպանելու որոշակի սննդանյութերի բավարար ընդունումը կամ աջակցելու հատուկ ֆիզիոլոգիական գործառնություններին:

Կենսաակտիվ հավելումները դեղեր չեն և որպես այդպիսին չեն կարող ունենալ դեղաբանական, իմունաբանական կամ նյութափոխանակային ազդեցություն: Հետևաբար դրանց կիրառումը նախատեսված չէ մարդկանց հիվանդությունների բուժման, կանխարգելման կամ ֆիզիոլոգիական գործառնությունները փոփոխելու համար:

Հակառակ դրանց անվտանգ լինելու մասին տարածված կարծիքին՝ կարող ենք փաստել, որ կենսաակտիվ հավելումների թունայնությունը որոշված չէ և դրանց երկարատև և կամ մեծաքանակ կիրառումը կարող է հանգեցնել առողջական լուրջ խնդիրների (ռիսկերը հստակ գնահատված չեն) [10, 13]:

Կենսաակտիվ հավելումների մասշտաբային կիրառման մեջ Եական դեր ունի նաև Նրանց տեսականու բազմազանությունը: ՀՀ-ում ունենք հակառակ պատկերը. 03.05.2023 թվականի տվյալների համաձայն՝ Սննդամթերքի անվտանգության տեսչական մարմնի կողմից գրանցված է 6003 կենսաակտիվ հավելում, դրա համեմատ՝ 31.03.2023 թվականի տվյալներով գրանցված դեղերի թիվը 3436 է:

Այսպիսով, կենսաակտիվ հավելումների տեսականին ՀՀ-ում գրեթե կրկնակի գերազանցում է գրանցված դեղերի տեսականուն [1, 3]:

Թեև կենսաակտիվ հավելումները դեղեր չեն, այնուամենայնիվ դրանց կիրառման վերահսկումը և սպառողների պաշտպանությունը խիստ կարևոր են: Պատկերը բարդացնում է նաև այն հանգամանքը, որ կենսաակտիվ հավելումների անգամ սահմանումը դեռևս համաձայնեցված չէ ամբողջ աշխարհում, և չկան նաև ընդհանրացված կարգեր դրանց կառավարման համար՝ ի տարբերություն դեղերի [11]:

Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել կենսաակտիվ հավելումներով ինքնաբուժման տարածվածությունը ՀՀ-ում:

Նյութերը և մեթոդները

Հետազոտության առաջնային տեղեկատվության հավաքագրումն իրականացվել է հարցման մեթոդով՝ հարցաթերթիկների միջոցով: Մասնակիցները եղել են՝

- ◆ չափահաս (18 տարին լրացած),
- ◆ Հայաստանի Հանրապետությունում մշտական բնակություն ունեցող,
- ◆ բժշկական կրթություն (բժիշկներ, բուժքույրեր, դեղագետներ, դեղագործներ, հանրային առողջության մասնագետներ և այլն) չունեցող անձինք:

Հարցաթերթիկը մշակվել է ուղեցույցների և ստանդարտ հարցաշարերի հիման վրա [8]: Ներառված բոլոր հարցերը փակ են եղել՝ հստակ պատասխանների տարբերակներով, «պարտադիր լրացման» սկզբունքով լրացման ենթակա հարցեր չեն եղել: Հարցերը եղել են առողջապահական ոլորտի, ինքնաբուժության և կենսաակտիվ հավելումների վերաբերյալ:

Էթիկական կողմը

Էթիկական նորմերը պահպանվել են ինչպես անհատի, այնպես էլ տվյալների օգտագործման տեսանկյունից: Տվյալներն օգտագործվել են այնպես, ինչպես ստացվել են՝ առանց շտկումների: Հարցման մասնակցությունը եղել է կամավոր սկզբունքով, եղել է անսնուն և բոլոր հարցվողները նախապես տեղեկացվել են հարցման անցկացման կարգին: Ձեռք բերված ողջ տեղեկատվությունը օգտագործվել է միայն այս ուսումնասիրության նպատակների համար:

Նմուշի քանակը և նմուշառման տեխնիկան

Ընտրված բանաձևը հնարավորություն է տալիս հաշվարկելու ընտրանքի այն քանակը, որի դեպքում

տվյալները ստացվում են հավաստի և կարող են ընդհանրացվել (ընտրանքի համամասնությունը համարժեք փոխարինում է ամբողջ բնակչության համամասնությունը)։

$$n = \frac{Nz^2p(1-p)}{Nd^2 + z^2p(1-p)} [15],$$

որտեղ՝ n -ը ընտրանքի ծավալն է, N -ը բնակչության թիվն է, z -ը հավաստիության մակարդակին համապատասխան ստանդարտ գործակից է (95% հավաստիության մակարդակի դեպքում $z=1,96$), p -ն սպասվող տարածվածության մեծությունն է. տվյալ պարագայում ընտրվել է վատագույն դեպքի տարբերակը՝ $p=0,5$ (հարցաթերթիկի 50% լրացում), քանի որ ՀՀ-ում նման ուսումնասիրություններ գրեթե չեն կատարվել: d -ն սահմանային սխալի ցուցիչն է. երբ սխալի հավանականությունը 5% է, ապա ցուցիչը 0,05 է:

Որքան ցածր պետք է լինի սխալի մակարդակը, այնքան մեծ պետք է լինի ընտրանքի չափը, որպեսզի ստացվի ընդհանուր բնակչության համամասնության ճշգրիտ արտացոլումը:

Հավաքագրված տվյալների և բանաձևի հիման վրա հաշվարկված ընտրանքի քանակը սպառողների շրջանակում ստացվել է հետևյալը՝

$$n = \frac{2928914 \times 1,96^2 \times 0,5(1 - 0,5)}{2928914 \times 0,05^2 + 1,96^2 \times 0,5(1 - 0,5)}$$

$$n = 385$$

Հարցման մասնակից սպառողների քանակը որոշվել է Հայաստանի Հանրապետությունում մարդահամարի վերջին տվյալների հիման վրա կատարված հաշվարկի միջոցով: Տվյալները վերցվել են armstat.am կայքի 13.10.2022-ին թարմացված տվյալներից՝ 2.928.914 բնակիչ [2]: Հավաստիության աստիճանը 95%, իսկ սխալի ցուցիչը 5% դիտարկելու պարագայում ընտրանքի ծավալը ստացվում է 385 սպառող (բնակիչ):

Տվյալների հավաքագրումը

Տվյալների հավաքագրման հիմնական աղբյուրը եղել է սպառողներին տրամադրված հարցաշարը: Այն բաղկացած է եղել 32 փակ հարցերից, ունեցել է 4 հիմնական բաժիններ՝

1. ընդհանուր դեմոգրաֆիկ և սոցիալական,
2. առողջապահական համակարգ և ինքնաբուժում,
3. կենսաակտիվ հավելումների մասին տեղեկացվածություն,
4. գովազդի ազդեցություն և վստահություն:

Տվյալների հավաքագրման գործընթացը իրականացվել է 2022 թվականին: Հարցաթերթիկը եղել է Հայաստանի Հանրապետությունում ընդունված պետական լեզվով՝ հայերենով, պարզ և առանց երկիմաստությունների:

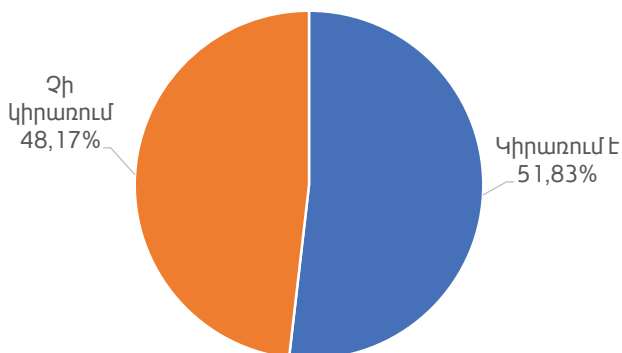
Տվյալների վերլուծությունը

Ժամանակակից համակարգչային տեխնոլոգիաները հնարավորություն են տալիս օգտագործել մաթեմատիկորեն ճշգրիտ դուրս բերված տեղեկատվությունը: Տվյալների վերլուծության համար կիրառվել է SPSS (23.0) ծրագիրը: Նկարագրական (գրաֆիկական) վիճակագրությունը ներկայացվել է որպես հաճախականություններ և տոկոսներ աղյուսակներում:

Արդյունքները

Հետազոտությունն իրականացվել է ՀՀ 385 սպառողների շրջանում: Հարցաթերթիկների արձագանքումը կազմել է 99,2%: Հարցմանը մասնակցած սպառողների տարիքային խմբերը դասակարգվել են հետևյալ կերպ՝ 18-25 (17,9%), 26-35 (36,4%), 36-45 (25,2%), 46-55 (11,2%), 65-ից մեծ (2,3%): Հարցվածների 57,4%-ն ունեցել է բարձրագույն կրթություն (բակալավր, մագիստրոս), 29,6%-ը՝ միջին մասնագիտական, 10,1%-ը՝ միջնակարգ, իսկ 2,1%-ը՝ հետբուհական կրթություն:

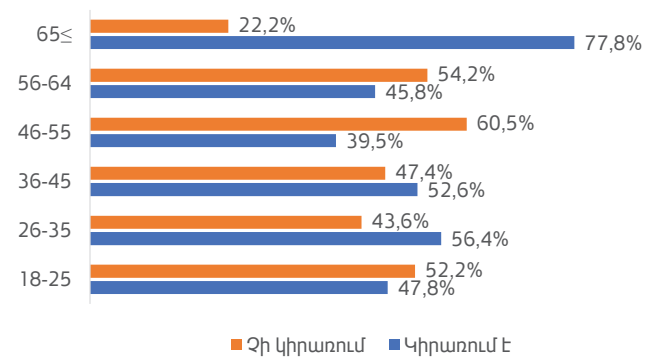
Հետազոտության արդյունքները ցույց տվեցին, որ հարցվածների 51,83%-ը կիրառել է տարբեր տեսակի կենսաակտիվ հավելումներ, իսկ 48,17%-ը ընդհանրապես չի կիրառել (նկ. 1):



Նկ. 1. Կենսաակտիվ հավելումների կիրառման տարածվածությունը ՀՀ-ում

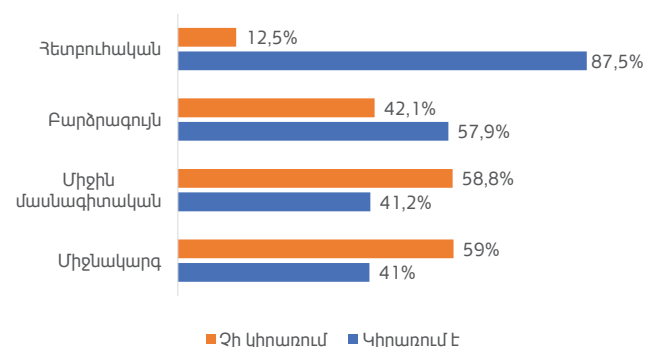
Տարբեր տարիքային խմբերում ԿԱՀ-երի կիրառման ցուցանիշը տարբեր էր: Այսպես՝ 77,8% կիրառություն գրանցվել էր 65 տարեկանից մեծ անձանց շրջանում, 56,4%՝ 26-35 տարեկանների, իսկ 52,6%՝

36-45 տարեկանների շրջանում (նկ. 2):



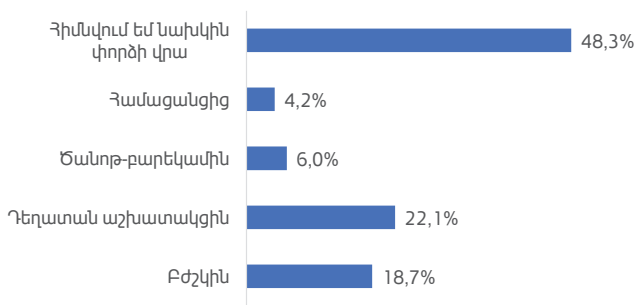
Նկ. 2. Կենսաակտիվ հավելումների կիրառումը տարբեր տարիքային խմբերում

Հետազոտության արդյունքները ցույց տվեցին, որ կրթական մակարդակով պայմանավորված ԿԱՀ-երի կիրառությունը նույնպես տարբեր է: Առավել շատ կիրառում են հետբուհական և բարձրագույն կրթություն ունեցող սպառողները՝ համապատասխանաբար 87,5% և 57,9%, ապա հավասար կիրառությամբ հաջորդում էին միջին մասնագիտական (42,2%) և միջնակարգ կրթություն ունեցող սպառողները (41%) (նկ. 3): Ընդ որում՝ հետբուհական և բարձրագույն կրթություն ունեցող սպառողների ընդամենը 13,5%-ն է ունեցել քրոնիկական հիվանդություն, այնինչ 86,5%-ը նշել է, որ չունի հաստատված քրոնիկական հիվանդություն:



Նկ. 3. Կենսաակտիվ հավելումների կիրառումը՝ պայմանավորված կրթական մակարդակով

Այն հարցին, թե ում են դիմում սպառողները թեթև հիվանդությունների բուժման դեպքում, սպառողների 48,3%-ը պատասխանել է, որ հիմնվում են իրենց նախկին փորձի վրա, 6%-ը՝ օգտվում է համացանցային տեղեկատվությունից, 4,2%-ը՝ ծանոթների (բարեկամների) խորհուրդներից, իսկ բժշկին դիմում է հարցվածների ընդամենը 18,7%-ը, դեղատան աշխատակիցներին՝ 22,1%-ը:



Նկ. 4. Թեթև հիվանդությունների բուժման համար հում կամ ինչին են դիմում

Քննարկում

Հետազոտության արդյունքներով հաստատվում է, որ ՀՀ-ում մեծապես տարածված է ԿԱՀ-երով ինքնաբուժումը, որը վկայում է այն մասին, որ այդ գործընթացը վերահսկելի չէ մասնագետների կողմից և լի է անցանկալի հետևանքներով: Հարցվածների կեսից ավելին (51,8%) կյանքի տարբեր ժամանակաշրջաններում կիրառել է տարբեր տեսակի կենսաակտիվ հավելումներ: Առավելապես կիրառել են 65-ից մեծ տարիքի անձինք: Ըստ ստացված արդյունքների՝ նշենք որ այս տարիքային խմբում կիրառման բարձր տոկոսը (33,3%) պայմանավորված է հեռուստատեսային գովազդով, մյուս տարիքային խմբերում ըստ մեր հետազոտության արդյունքների տեղեկատվությունը ստանալու համար օգտվում են այլ աղբյուրից: ԿԱՀ-երի կիրառման մեծ տարածվածության մասին են վկայում նաև զարգացած երկրներում կատարված մի շարք հետազոտություններ, սակայն ի տարբերություն մեր արդյունքների՝ առավել շատ կենսաակտիվ հավելումները այնտեղ կիրառվում են 25-44 և 45-64 տարեկանների շրջանում [9]: Կարևոր է նաև նշել, որ բարձրագույն և հետբուհական կրթություն ունեցողների շրջանում ԿԱՀ-երի կիրառման տոկոսը նույնպես գերակշռում էր: ՀՀ-ում բարձրագույն և հետբուհական կրթություն ունեցող սպառողների ԿԱՀ-երի կիրառման մեծ պահանջարկը պայմանավորված է օրգանիզմին անհրաժեշտ սննդանյութերը լրացնելու անհրաժեշտությամբ, այլ ոչ առողջական խնդիրներով (մեծամասնությունը (86,5%) չունի հաստատված քրոնիկական հիվանդություն): Ի տարբերություն ՀՀ-ի՝ զարգացած երկրներում կրթության մակարդակի բարձրացմանը զուգահեռ նվազում է ԿԱՀ-երի կիրառումը: Կրթության բարձր մակարդակ ունեցողների գերակշռ մասը վստահ է, որ օրգանիզմին անհրաժեշտ նյութերը ստանում է սննդի

միջոցով, և նրանց մեծ մասը անհրաժեշտություն չի զգում որևէ հավելում կիրառելու [9]:

Սպառողների համար թեթև հիվանդություններն ինքնաբուժելիս տեղեկատվական աղբյուրներ են եղել նախկինում ունեցած փորձը (48,3%) համացանցը (6%), ծանոթներն ու բարեկամները (4,2%): Ընդ որում՝ նրանց գերակշռ մասը ինքնաբուժման պրակտիկայում կիրառել է ԿԱՀ-եր: Չնայած վերը նշված դրական հատկանիշներին՝ ինքնաբուժումը կարող է բողբոջել զարգացող հիվանդությունների ախտանիշները, հանգեցնել դեղերի ոչ ճիշտ ընտրության, հետաձգել բժշկական օգնության ժամանակին տրամադրումը և հանգեցնել մի շարք այլ խնդիրների [12]: Հետևաբար սպառողների համար ամենահուսալի տեղեկատվական աղբյուրը բուժման գործընթացի վերաբերյալ առողջապահության ոլորտի մասնագետների կողմից տրամադրվող տեղեկատվությունն է, որի շնորհիվ կարելի է նվազեցնել նաև բուժման ընթացքում սխալվելու ռիսկերը: Ենթադրվում է, որ սպառողների կողմից նման վարքագծի պատճառը բուժման գործընթացի բարդությունների վերաբերյալ անհամապատասխան գիտելիքն է: Կարևոր գործոն է նաև երկրի սոցիալ-տնտեսական վիճակը: 2021թ.-ի տվյալների համաձայն՝ ՀՀ-ում աղքատության վերին շեմը կազմել է 45,7% [4]: Դրանով պայմանավորված՝ հակառակ պատկերն է գրանցվում եվրոպական և տնտեսապես առավել հարուստ երկրներում, որտեղ բժշկին դիմելու հաճախականությունը սպառողների շրջանում մեծ տոկոս է կազմում [9]:

Այսպիսով, հաշվի առնելով եվրոպական երկրների փորձը, ինչպես նաև մեր հետազոտության արդյունքները՝ եզրակացնում ենք, որ կան անհրաժեշտություն բարձրացնելու սպառողներին տրվող տեղեկատվության մակարդակը ԿԱՀ-երի կիրառման և կողմնակի ազդեցությունների վերաբերյալ: Արդյունքները ընդգծում են նպատակային միջամտությունների հրատապ անհրաժեշտությունը՝ ուղղված կենսաակտիվ հավելումների պատշաճ օգտագործման մասին իրազեկության ընդլայնմանը: Բացի դրանից, անհրաժեշտ է բարձրացնել սպառողների ներգրավվածության մակարդակը առողջապահական ապահովագրության համակարգում: Դա կօգնի սպառողներին առանց վարանելու դիմելու բժշկական օգնության՝ ապահովելով անհրաժեշտ ախտորոշումներ և մասնագիտական խորհրդատվություն:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Ակադեմիկոս Էմիլ Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն» ՓԲԸ-ի դեղերի գրանցամատյան <http://www.pharm.am/index.php/am/2015-03-17-20-54-18>
- Արմստատ (ՀՀ վիճակագրական կոմիտե) Հայաստանի Հանրապետության վիճակագրական պետական խորհուրդ, Մարդահամար 2022, <https://armstat.am/file/doc/99537278.pdf>
- Արմստատ (ՀՀ վիճակագրական կոմիտե) Հայաստանի Հանրապետության վիճակագրական պետական խորհուրդ-Աղբատության պատկերը Հայաստանում 2010-2021թթ., https://armstat.am/file/article/poverty_2022_a_2..pdf
- ՀՀ Սննդամթերքի անվտանգության տեսչության №799808 դիմում
- Всероссийский центр изучения общественного мнения (ВЦИОМ) Витаминами в России: тенденции 2021г. <https://wciom.ru/presentation/prezentacii/vitaminy-v-rossii-tendencii-2021g>
- Abdelwahed, A. E., Abd-elkader, M. M., Mahfouz, A., Abdelmawla, M. O., Kabeel, M., Elkot, A. G., ... Hamza, N. (2023). Prevalence and influencing factors of self-medication during the COVID-19 pandemic in the Arab region: a multinational cross-sectional study. BMC Public Health, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15025-y>
- Brandão GR, Teixeira L, Araújo L, Paúl C, Ribeiro O. Self-medication in older European adults: Prevalence and predictive factors. Arch Gerontol Geriatr. 2020 Jul 21;91:104189. doi: 10.1016/j.archger.2020.104189. Epub ahead of print. PMID: 32717589.
- Community Pharmacy Survey on Patient Safety Culture: User's Guide, Agency for Healthcare Research and Quality, Prepared by: Westat, Rockville, MD Martha Franklin, M.A. Joann Sorra, Ph.D., July 2018
- Consumer survey on food supplements in the EU For Food Supplements Europe 22.04.2022
- European Food Safety Authority <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements>
- Féart C. Dietary Supplements: Which Place between Food and Drugs? Nutrients. 2020; 12(1):204. <https://doi.org/10.3390/nu12010204>
- Lifshitz A, Arrieta O, Burgos R, Campillo C, Celis MÁ, Llata M, Domínguez J, Halabe J, Islas S, Jasso L, Moreno M, Plancarte R, Reyes-Sánchez A, Ruiz-Argüelles G, Soda A, Verástegui E, Sotelo J. Self-medication and self-prescription. Gac Med Mex. 2020;156(6):600-602 English. doi: 10.24875/GMM.M21000456. PMID: 33877115.
- National Institute of Health, Dietary Supplements <https://ods.od.nih.gov/factsheets/WYNTK-Consumer/>
- Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2018 Jan 6;58:583-601. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052844. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28992429; PMCID: PMC6380172.
- Sample Size Calculator. <https://www.calculator.net/sample-size-calculator.html?type=1&ci=98&ci=4&pp=50&ps=2928914&x=111&y=17>
- Shafie, M.; Eyasu, M.; Muzeyin, K.; Worku, Y.; Martín-Aragón, S. Prevalence and determinants of self-medication practice among selected households in Addis Ababa community. PLoS ONE 2018, 13, e0194122. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]
- Under the Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 (DSHEA)
- WHO "Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for use in Self-Medication" Geneva 2000

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ САМОЛЕЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ДОБАВКАМИ В РА

Бархударян Л.А., Назарян А.В., Барсегян А.Б., Назарян Л.Г., Симонян М.Г.

ЕГМУ, кафедра управления фармации

Ключевые слова: БАД, пищевая добавка, самолечение, возраст, образование.

Целью данного исследования является изучение распространенности самолечения БАД-ами в Республике Армения.

Исследование среди потребителей проводилось методом опроса с использованием анкеты. В опросе приняли участие 385 совершеннолетних граждан РА. Полученные данные проанализировали с помощью SPSS (23.0).

По результатам исследования значительная часть потребителей (51,8%) сообщила об использовании различных видов биологических добавок. Примечательно, что значительный процент использования БАД-ов наблюдался среди лиц в возрасте 65 лет и старше, а также лиц с более высоким уровнем образования. Исследование также показало, что большинство потребителей склонны заниматься самолечением, когда сталкиваются с легкими заболеваниями, часто предпочитая использовать БАД-ы, не обращаясь за советом к специалистам в области здравоохранения. Эти результаты

дают ценную информацию о самолечении потребителей и использовании БАД-ов.

Результаты подчеркивают настоятельную необходимость целенаправленных вмешательств, направленных на повышение осведомленности о надлежащем использовании биологически активных добавок. Чтобы решить эти проблемы, медицинские работники, такие как врачи, фармацевты и другие соответствующие специалисты, играют решающую роль в консультировании пациентов и широкой общественности. Они должны предоставить исчерпывающие рекомендации относительно преимуществ и рисков, связанных с биологически активными добавками. Кроме того, важно расширить участие потребителей в системе медицинского страхования. Таким образом, потребители будут без колебаний обращаться за медицинской помощью, что гарантирует получение необходимой диагностики и профессиональной консультации.

SUMMARY

STUDY OF SELF-MEDICATION WITH DIETARY SUPPLEMENTS IN RA

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

YSMU, Department of Pharmaceutical Management

Keywords: *dietary supplement, food supplement, self-medication, age, education.*

The purpose of this research is to study the prevalence of self-medication with DS in the Republic of Armenia.

The study among consumers was conducted by the method of a survey using a questionnaire. The survey involved 385 adult citizens of the RA. The data obtained were analyzed using SPSS (23.0).

Based on the findings of the study, a significant proportion of the respondents (51.8%) reported having used various types of DS. Notably, a considerable percentage of DS usage was observed among individuals aged 65 years and above, as well as those with a higher level of education. The study also revealed that the majority of consumers tend to engage in self-medication when faced with minor illnesses, often opting to use DS without seeking advice from healthcare professionals. These

findings provide valuable insights into the self-medication by consumers and their use of DS.

The results underscore the urgent need for targeted interventions aimed at increasing awareness about the appropriate use of supplements. To address these concerns, healthcare professionals, such as physicians, pharmacists, and other relevant practitioners play a crucial role in counseling patients and the general public. They should provide comprehensive guidance regarding the benefits and risks associated with dietary supplements. Additionally, it is essential to enhance consumer involvement in the health insurance system. By doing so, consumers will be encouraged to seek medical help without hesitation, ensuring they receive the necessary diagnosis and professional advice.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.36-79>

УДК: 614.7+711.1+711.4

ГРАДОЭКОЛОГИЧЕСКИЙ КАРКАС КАК РАЦИОНАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЛАНДШАФТА СОВРЕМЕННЫХ ГОРОДОВ

Толовенкова Д.В.¹, Варданян К.К.²

¹ Мэрия города Казани

² ЕГМУ, Кафедра гигиены и экологии

Получена: 04.07.2023, рецензирована: 21.07.2023, принята: 23.10.2023

Ключевые слова: *зеленый каркас, озеленение, зеленая инфраструктура, зеленые насаждения, гигиена города, воздушный бассейн города, микроклимат города.*

Вопросы градостроительства в последние десятилетия находятся в центре внимания не только специалистов, но и всей мировой общественности, став одной из важнейших проблем века. Крупный современный город изменяет почти все составные элементы природы, так как в нем происходят наиболее концентрированные техногенные нагрузки на естественную среду. К числу основных факторов городской среды, отрицательно влияющих на организм человека, относятся: неблагоприятные природные условия, загрязненность воздушного бассейна, почв и вод города; шумовой дискомфорт; эффекты тепловых островов; электромагнитный и радиационный фоны и т.д.

Современный этап развития общества характеризуется всеохватывающей урбанизацией. Она сопровождается резкой концентрацией городского населения, увеличением темпов роста городов и вытеснением природы из урбанизованных пространств. Результатом этого является создание в городе дискомфортных условий, формируемых на общем фоне ухудшения санитарно-гигиенического состояния окружающей среды. Город, призванный служить человеку, приходит в противоречие с ним и окружающей средой [6, 4].

Из сказанного следует, что вопрос оптимизации среды обитания человека крайне актуален. Повышенное внимание со стороны специалистов к проблемам экологии и охраны здоровья населения, а также результаты исследований, свидетельствуют об увеличе-

нии влияния средовых факторов на здоровье людей [19]. Изменение качества среды обитания человека в городе ведет к снижению комфортности жизни в нем. «Комфортность» - это оптимальное состояние среды обитания, которая, являясь субъективным фактором, затрагивает ее внутреннее состояние (первое условие комфортности), параметры окружающей среды (второе условие комфортности) и гигиенические характеристики (третье условие комфортности) [12].

В сложном мире окружающей среды климатические параметры, растительность, поверхности и структуры постоянно взаимодействуют друг с другом. Из-за возникающих взаимозависимостей эти элементы нельзя рассматривать изолированно или анализировать независимо друг от друга. Для адекватного моделирования здоровой среды жизненно важно интегрировать все взаимодействующие элементы в одну систему [4].

Важно учитывать, что санитарно-гигиеническая комфортность городской среды является главным критерием ее оценки [13]. Чтобы сделать городскую жизнь комфортной необходимо дать природе больше свободы. Природосохранность — это связь с природой, которая характеризуется возможностью контакта человека и естественного пространства. Эта связь может быть непосредственной: физической, визуальной, психологической. Ее качество обеспечивается, прежде всего, сохранением естественных, природных пространств, а также организацией среды. Природа и даже сам человек постепенно вытесняются из города техникой, коммуникациями, оборудованием, постройками. Физическое загрязнение вызывает ухудшение санитарно-гигиенического состояния окружающей среды; визуальное, акустическое и энергоинформационное - отрицательно влияют на психическое и социальное благополучие населения, вызывают стресс. Комфорт психологический ценится человеком выше физического. В современной урбанизированной среде границы персонального пространства уменьшаются. Изучение путей экологизации городских пространств

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Варданян К.К.

ЕГМУ, Кафедра гигиены и экологии

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2

Эл. почта: Kristina.vardkaren@gmail.com

Тел.: (+374) 93939008

является существенным аспектом повышения качества жизненной среды [8, 9].

Город - искусственная среда и в настоящем, природа в городе — это часть инженерной инфраструктуры. Поэтому неверно рассматривать естественные природные сообщества как отдельные единицы (водоносные слои, животный мир, зеленые территории и др.) в структуре города в отрыве от инженерной составляющей.

Сегодня эти аспекты реализуются в плоскости наших городов как отдельные слои городского каркаса. Фактически, они переплетаются и размещаются в непосредственном соседстве друг от друга в городе, но при этом практически не взаимодействуют друг с другом. Это приводит к деградирующим городским функциям и слабой эффективности каждого слоя.

Вышеперечисленное становится более актуальным в свете изменений климата, которые регистрируются по всей планете. Это самая большая отдельно взятая угроза для здоровья, с которой столкнулось человечество. По прогнозам ВОЗ за 2030-2050 гг. климатические изменения на планете могут повлечь 250 тыс. случаев дополнительных смертей [5]. Во многих эпидемиологических исследованиях доказано влияние волн жары на различные показатели здоровья (обращаемость за экстренной медицинской помощью, заболеваемость, общая смертность и смертность от отдельных причин — болезней органов кровообращения, органов дыхания, пищеварения, нервной системы и др.). Во время волн жары при воздействии экстремально высоких температур происходят обезвоживание организма; нарушения микроциркуляции, что провоцирует тромбообразование с развитием инсультов; учащаются обострения заболеваний; смертность от ишемической болезни и других причин. Изменение климата в стране в целом выражается не только в повышении среднегодовых температур в весенне-летний период и волнах жары в ряде областей страны, и в понижении температур в зимний период, но и в развитии аномальных погодных явлений, росте частоты возникновения штормов, ливней и пр [15, 16].

Все регионы России находятся в зоне уязвимости, в особенности, обеспечивающие страну продуктами питания, что крайне актуально во времена продовольственных кризисов. К подобным экстремальным изменениям поселения оказываются не подготовлены, что влечет и высокие экономические риски для городской инфраструктуры, которая в большинстве российских городов не готова ни к изменениям климата, ни к при-

родным катаклизмам. Так, в 2021 году в России горели леса в Якутии, Сибири, Карелии, Нижегородской и Самарской областях, ущерб стране оценен в 3,7 млрд рублей [1]. Жители Краснодарского и Приморского краев столкнулись с наводнениями, а в республике Крым и в Ульяновской области объявили угрозу оползней. На страну обрушились все те катаклизмы, за которыми ранее наблюдали только издали, из новостных сводок. Помимо таких стихийных происшествий сейчас протекает процесс постепенных климатических изменений. Например, прошлым же летом, 22 июня, температура воздуха в Москве достигла +31,9 градусов, самый высокий показатель, зафиксированный 22 июня с 1879 года. Параллельно с этим растет уровень влажности, учащаются паводки [17, 20].

В прошлые века были накоплены значительные знания. Одним из важнейших проектов Советской власти за всю ее историю стал послевоенный «план преобразования природы». Всесторонне обоснованный с точки зрения как естественных наук, так и коммунистической идеологии, вписанный в ряд «проектов века», план в то же время опирался на достижения русской общественной мысли предыдущих эпох, в числе которых важнейшее место занимает «Философия общего дела» Н. Ф. Федорова. После голода 1891 года правительство России организовало экспедицию под руководством крупнейшего русского ученого-почвовед В. В. Докучаева, представившего практические рекомендации по борьбе с засухой с помощью создания лесозащитных полос. С 1898 по 1917 год в России было создано 11 лесозащитных полос, 170 овражно-балочных насаждений, 52 пескоукрепительных насаждения. Значительный вклад внесли В. В. Докучаева, П. А. Костычева [14]. Начатые еще в 1928 году работы по противодействию «непредсказуемому климату» привели к принятому в 1948 году постановлению «О плане лесозащитных лесонасаждений, внедрения травопольных севооборотов, строительства прудов и водоемов для обеспечения высоких устойчивых урожаев в степных и лесостепных районах Европейской части Советского Союза». Согласно плану началось грандиозное наступление на засуху путем посадки лесозащитных насаждений и строительства прудов. Уже в первые годы осуществления этого плана было посажено 2280 гектаров защитных деревьев. Планом предусматривалось: 1) создание сплошной сети лесополос шириной от 6 до 200 м, расчленяющей степь на изолированные прямоугольные поля и оконтуривающие балки, и овраги; 2) массовое строительство водоемов; 3) внедрение

травопольной системы земледелия, при которой часть пашни в севооборотах занята многолетними бобовыми и мятликовыми травами, являющимися кормовой базой и естественным средством восстановления и повышения плодородия почвы. Лесонасаждения должны были поглощать поверхностный сток талых и дождевых вод и уже тем самым противодействовать силе суховеев. Планировалось посадить 5000 км лесных полос по водоразделам Днепра, Донца, Дона и Волги. «Созданные лесополосы и водоемы, должны были существенно разнообразить флору и фауну. Таким образом, план совмещал в себе задачи охраны окружающей среды и получения высоких и устойчивых, не зависящих от капризов природы, урожаев. Он служил целям украшения территории и увеличения ее биоразнообразия» [40].

Это был план, позволяющий в кратчайшие сроки осуществить давнюю мечту «о превращении страны в цветущий сад». Но при этом план не был «волюнтаристским» или утопическим, а опирался на достижения русской науки и философской мысли. Важно, что в процессе преобразования основная роль отводилась не техническим, а биологическим факторам. «Итогом реализации этого грандиозного плана стало бы целенаправленное влияние на климат обширных пространств, создание более благоприятных условий для земледелия и общее улучшение экологической обстановки в стране.

Климатические изменения были весьма наглядны. Лесопосадки снижали эрозию почв – в особенности плоскостной смыв почвы, а также препятствовали образованию оврагов. За счет повышения интенсивности местного влагооборота росло количество атмосферных осадков. Концепция плана совмещала в себе задачи охраны окружающей среды и получения высоких урожаев. Очевидным становилось единство леса, поля и необходимость в их едином управлении. Это был первый проект создания градозэкологического каркаса, который впоследствии стали активно реализовывать в США, Китае, Западной Европе.

В России климатическая повестка поддерживается целым рядом и документов, и исследований. Основа формирования градостроительной политики, проектирования территорий и важных объектов городов – это внимание к здоровью населения. Понятие «устойчивый город» равнозначно понятию «экологический город» и «долгосрочная безопасность города», которое

включает в себя: соблюдение стандартов чистоты атмосферного воздуха; интенсивности солнечной радиации; соотношения открытых и затененных пространств; инсоляции помещений жилых и общественных зданий, а так же территорий; поддержание комфортной акустической среды; налаженную систему водоотведения и проницаемость поверхностей; акустический и световой фон в течение суток.

Устойчивая архитектура подразумевает уменьшение негативного воздействия зданий на окружающую среду – это возможно за счет умеренного использования материалов, энергии и других показателей. А зеленые технологии представляют собой экономически безопасные инновационные технологии: они позволяют сократить потребление ресурсов и негативное воздействие на окружающую среду, сохраняя их экономическую эффективность. Реализовывать эти намерения возможно через ключевые инфраструктурные аспекты: жилищный, инженерный, транспортный, социальный, экологический, историко-культурный. Такая каркасная инфраструктура обеспечивает стабильность городского развития.

Прецедентом, показавшим наглядно, что и любой другой город мира должен развиваться по взаимосвязанным и последовательным стратегиям или механизмам устойчивого развития городской структуры, регенерации и самосохранения стала пандемия COVID 19. Первое, что продемонстрировал режим самоизоляции – города должны проектироваться с опорой на концепцию пятиминутной пешеходной доступности (рис. 1) [40].

КОНЦЕПЦИЯ РАЗВИТИЯ ТЕРРИТОРИИ

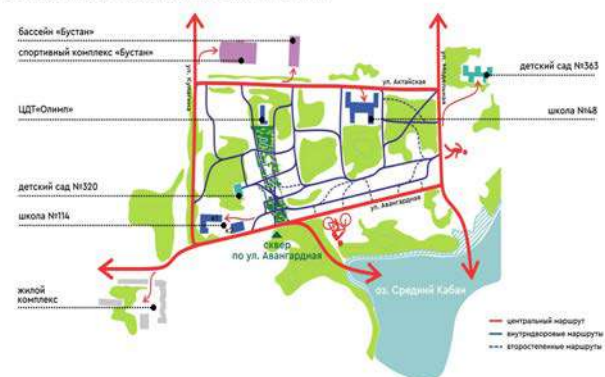


Рис. 1 Стратегия пешеходного каркаса г. Казани с увеличением пешеходной проницаемости и связанности

Исследование морфологии жилых кварталов

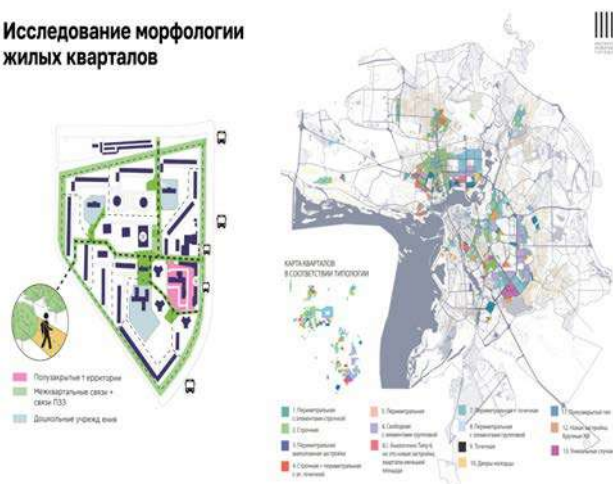


Рис. 2 Стратегия пешеходного каркаса г. Казани с морфологией жилых кварталов

Иными словами, дорогой и модный парк со множеством функций и услуг в центре города для конкретного жителя гораздо менее значим, чем деревья перед окном (рис. 2).

На сегодняшний день три четверти жителей России проживают в городах. При этом жизнь 85% из них не соответствует элементарным экологическим нормам. Отсюда, средняя продолжительность жизни по Российской Федерации составляет всего 70,5 лет – это на 13 лет меньше, чем в Сингапуре, одной из лидирующих стран в области создания градоэкологической инфраструктуры. А значит, новый спор о функциях и назначениях дворовых пространств также получил свой логический и очевидный ответ. Одновременно с этим стала очевидной необходимость изменения существующих норм застройки с учетом экосистемных услуг. Ключевыми параметрами здесь являются уплотнение и расширение функциональности в формирующейся застройке, что создаст возможность, в рамках одного района, получить максимальную выгоду от городских экосистемных услуг. По-прежнему важен параметр нормы озеленения на человека, причем, с учетом качественной составляющей [18, 22].

Нормы озеленения – определенное количество озелененной площади, «зеленых островков», приходящейся на одного жителя города, необходимое для удовлетворения потребностей в сфере рекреации, а также для улучшения условий жилой зоны. Благоприятные условия для проживания либо нахождения населения в выделенных функциональных зонах города регламентирует ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» путем сочетания их с определенным типом растительности.

На протяжении многих лет внимание гигиенистов было обращено на нормирование общей площади зеленых насаждений на одного жителя. Мнения ученых в отношении установления нормы значительно расходятся и колеблются в пределах от 18 до 67м² зеленых насаждений на 1 жителя. В целом средняя суммарная величина насаждений общего пользования на одного человека колеблется в зависимости от категории поселения. Для крупнейших, крупных и больших городов она должна составлять 16м², для средних городов – 13м², для малых городов – 8-10м², для сельских поселений – 12м². В настоящем нормы озеленения качественно и количественно уменьшились, многократно увеличилась нагрузка антропогенного фактора на Зеленый фонд городов. Снижены нормы озеленения для жилой зоны, составляющие всего лишь 7м² на человека. При этом ВОЗ рекомендует от 50м², а значения меньше 10м² критичны для здоровья горожан и никак не способствуют повышению устойчивости городов к изменению климата, скорее наоборот – усиливают негативные эффекты [7, 10, 11].

Особое место занимают вопросы озеленения городской территории. Озеленение – элемент комплексного благоустройства и ландшафтной организации территории, обеспечивающей формирование городской среды с активным использованием растительных компонентов, а также – поддержание ранее созданной или изначально существующей природной среды на территории города. Система озеленения в целом и ее отдельные элементы при рациональной организации оказывают существенное влияние на важнейшие показатели качества окружающей среды и здоровье населения [2, 3, 38].

Важно отметить, что вопросы озеленения приобретают особое значение для южных городов с жарким климатом, учитывая негативное влияние теплового стресса на здоровье населения [4].

Поскольку зеленые насаждения рассматриваются как важный фактор улучшения санитарно-гигиенических и бытовых условий жизни городского населения и вместе с тем как средство украшения города, создания максимально комфортных условий для жизни населения, научные и проектные предложения по развитию озеленения и его влиянию на здоровье очень многообразны. Природный ландшафт, естественный или искусственный, активно способствует восстановлению сил, возобновлению подвижного равновесия между организмом и окружающей средой. Общение с природой приводит к снятию нервного напряжения, успокоению,

что особенно ярко проявляется среди жителей больших городов [25, 34, 36, 41]. Проведенные среди различных групп населения опросы, показали, что вместо благоустроенных людям нужны озелененные и насыщенные растениями территории. Особенно остро это проявилось в эпоху вируса и пандемии [27, 18].

Исследование, проведенное в Швеции, продемонстрировало, что прослушивание звуков природы или урбанизации, воздействует на процесс восстановления от стресса у человека по-разному. Звуки природы намного облегчают и ускоряют процесс восстановления от стресса в отличие от звуков, свойственных городской среде [21].

Американскими исследователями доказано, что физический и визуальный контакт с озелененными зонами является живым ключом к здоровью. Элементы озеленения обязательно должны быть внедрены в относительно плотную городскую застройку, включая общественные здания и открытые территории, поскольку городской дизайн достаточно сильно влияет на здоровье и благополучие населения [30, 33, 37, 41].

В Нидерландах было проведено исследование, выявившее связь между близостью к озелененным зонам и распространенностью заболеваемости. Самые низкие показатели по числу зарегистрированных случаев болезней, а особенно синдрома тревоги и депрессии, были в тех районах, которые расположены в пределах 1 км от зеленых пространств [32, 38, 42].

Не только физический, но и визуальный контакт с природой оказывает положительное влияние на физическое и психическое здоровье человека. Визуальная среда человека, простое созерцание природы в окно, может предоставить широкие возможности для восстановления от стресса [23, 28, 35]. Исследование, проведенное R. Kaplan в шести многоэтажных домах, показало, что созерцание элементов природы из окна квартиры в значительно большей степени способствует повышению удовлетворенности окружающей средой и самооценки у жителей, чем созерцание унылых городских пейзажей [31].

Выяснено, что окружающая среда играет намного более существенную роль в состоянии здоровья детей, проживающих в плохой городской среде, чем ранее было признано. Результаты исследования указывают, что дети, условия жизни которых улучшились после обмена квартир на жилье в более озелененных районах, впоследствии имели тенденцию к более высоким уровням когнитивных функций, чем было ранее выявлено [39].

В последние десятилетия быстрое старение населения в мире актуализирует продвижение успешных стратегий старения, которые являются экономически эффективными, легкодоступными и более приемлемыми для пожилых людей. В связи с ростом стоимости медицинских услуг особую важность приобретает изучение преимуществ контакта с природой с целью улучшения ментального и физического здоровья пожилых. В течение последних десятилетий многочисленные научные данные свидетельствуют о положительной взаимосвязи между деятельностью, основанной на использовании природы Nature-Based activity (садоводческая терапия, садоводство, посещение скверов и занятия физкультурой в зеленых зонах города и др.) и здоровьем пожилых [26]. Исследование влияния озеленения, проведенное среди пожилых, также доказало улучшение у них когнитивных функций [29].

Лишенные озелененных территорий жилые районы создают тягостное впечатление, отрицательно влияют на настроение, самочувствие и работоспособность жителей. Визуальная среда и насыщенность ее зрительными элементами оказывают большое влияние на состояние здоровья человека как любой другой экологический фактор, составляющий среду обитания. Под видимой средой следует понимать окружающую среду, которую человек воспринимает через орган зрения – это лес, берег моря, горы, здания, сооружения, интерьеры жилых и производственных помещений. Сегодня до 80% своего времени человек имеет дело с объектами, требующими зрительного внимания. Крайне необходимо насыщение окружающей человека визуальной среды природной составляющей, поскольку длительное пребывание в условиях неблагоприятного визуального окружения отрицательным образом сказывается на психическом здоровье [4].

Таким образом, вышеизложенное позволяет утверждать, что рекреационные территории и благоустроенные парки – это здоровье и комфорт каждого жителя города любого возраста и достатка. Зеленые территории в городе – мощный санитарно- и психогигиенический фактор формирования и регулирования параметров городской среды, а структурированная и взаимоувязанная система озеленения является мощным ресурсом по оздоровлению окружающей среды, а также улучшению состояния здоровья и качества жизни людей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алеев Е. Greenpeace назвал 2021 год рекордным по площади лесных пожаров в России с начала века /ТАСС/ 19 сентября 2021 /https://tass.ru/proisshestiya/12442833/ режим доступа: 27.01.2023
2. Варданян К.К. Подходы к изучению состояния озеленения г. Еревана и разработке мер по его улучшению. Медицина, наука и образование, Ереван, 2018, 26. Ноябрь, с. 88-91.
3. Варданян К.К., Мурадян А.А. История создания и современная проблематика зеленой инфраструктуры Еревана // Медицинская Наука Армении НАН РА. Ереван, 2022, т. LXII, №4, с. 27-38
4. Варданян К.К. Основы озеленения лечебных учреждений. Ереван, Авторское издание, 2019, 261 с.
5. ВОЗ, 2021. Изменение климата и здоровье – ВОЗ [Электронный ресурс] URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health/Режим доступа: 27.01.2023
6. Григорян А.Г. Ландшафт современного города. М., 1986, 134 с.
7. Гончаров Н.П. Город, атмосфера, шум, человек. Алма-Ата, 1977, 96 с.
8. Иовлев В.И. Гуманитарно-экологический подход к архитектурному пространству //Архитектон: известия вузов, Екатеринбург, УралГАХА, 2006, №14, http://archvuz.ru/02/07/2010
9. Иовлев В.И. Экологические основы формирования архитектурного пространства (на примере Урала): Дис... докт. архитектуры, Москва, 2008, 304 с.
10. Квартковина Л.К., Семенютина А.В. Проблемы озеленения селитебных территорий // Гигиена и Санитария, М., 2007, №6, с. 37
11. Макаренко В.П., Жучков Д.В. К вопросу о нормировании зеленых насаждений в городе // «Вестник Приамурского государственного университета им. Шолом-Алейхема», Биробиджан, 2021, № 4 (45), с. 75-81
12. Мироненко В.П., Бодня С.В. Комфортность архитектурной среды лечебных комплексов /Строительство, материаловедение, машиностроение //Сборник научных трудов: Серия Стародубовские чтения 2008. Под общей редакцией д.т.н., проф. В.И. Большакова, Днепропетровск, ПГАСА, 2008, Вып. 45, ч. 2, с. 153-160. www.nbuv.gov.ua 17/02/2010
13. Неверова О.А. Экологическая оценка состояния древесных растений и загрязнения окружающей среды промышленного города (на примере Кемерово): Дис. ... докт. биол. наук, Кемерово, 2004, 358 с.
14. Петухов П.П. «Сталинский план преобразования природы» в контексте истории русской мысли // Pavel-petukhov.livejournal.com/634989.htm/3.02.2020/ Режим доступа 28.06.2023
15. Ревич Б.А. Риски здоровья населения при изменении климата Арктического макрорегиона //Научные труды народноохозяйственного прогнозирования РАН, М., 2020, № 18, с. 395-408
16. Ревич Б.А., Григорьева Е.А. Риски здоровью российского населения от погодных экстремумов в начале XXI в. Часть 1. Волны жары и холода. Проблемы анализа риска. 2021;18(2):12-33. https://doi.org/10.32686/1812-5220-2021-18-2-12-33 режим доступа: 27.01.2023
17. Таттимбетова Д.С., Голубева Е.И., Константинов П.И. Влияние волн тепла на комфортность проживания населения в городе Москве //Проблемы региональной экологии, М., 2022, №4, с. 87-93
18. Толовенкова Д.В. «Градоэкологический каркас как основа создания здоровых городов» /Оздоровление городской среды- М., 2022, №1, с. 108-117
19. Хохлов Л.К., Шипов А.А., Горохов В.И. Пожилое здоровье населения и современные экологические, социокультурные влияния //Ярославский педагогический вестник, 1997, №4. www.uspu.yar.ru 25/08/2009
20. Шартова Н.В., Шапошников Д.А., Константинов П.И., Ревич Б.А. Температура воздуха и смертность: исследование пороговых значений жары и чувствительности населения на примере Ростова-на-Дону //Фундаментальная и прикладная климатология, Москва, 2019, т. 2, с. 66-94 istina.msu.ru/publications/article/220181847
21. Alvarsson J.J., Wiens S., Nilsson M.E. Stress recovery during Exposure to Nature Sound and environmental Noise //International Journal of Environmental research and Public Health, 2010, № 7, PP. 1036-1046
22. Antonov A.V., Tolovenkova D.V., Mertsalova Y.V. Green urban frameworks in Russian cities: history methodology and perspectives. Kazan case study. Daygest of scientific articles of the international scientific-practical conference ISOCARP, 2021, Doha. /isocarp.org/programme/discussions/sponsor-lounge/proceedingsdoha/режимдоступа: 28.06.2023
23. Chun-Yen Chang, Ping-Kun Chen, William E. Hammit, Liza Machnik Psychophysiological Responses and Restorative Values of Wilderness Environments //USDA Forest service Proceedings RMPS, 2007, PP. 479 – 484. http://www.fs.fed.us/ 24/04/2010
24. Engemann K., Pedersen C.B., Argel, Jens-Christian Svenning Residential green space in childhood is associated with lower risk of psychiatric disorders from adolescence into adulthood//PNAS|March 12, 2019, v. 116, no. 11, PP. 5188-5193 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1807504116режимдоступа: 27.01.2023
25. Groenewegen P.P., Berg van den A.E., Vries de S. Verheij R.A. Vitamin G: effects of green space on health, well-being, and social safety //BMC Public Health, 2006, V. 6, № 149, http://www.narcis.nl/publication/RecordID 19/12/2011
26. Gagliardi C., Piccinini F. The use of nature – based activities for the well-being of older people: An integrative literature review// Archives of Gerontology and Geriatrics V. 83, July -August 2019, PP 315-327. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128876/
27. Girolamo G., Ferrari C., Candini V. et al. Psychological well-being during the COVID-19 pandemic in Italy assessed in a four-waves survey. Sci Rep 12, 17945 (2022). https://doi.org/10.1038/s41598-022-22994-4
28. Grindle B., Grindal G.P. Biophilia: Dose Visual Contact with Nature Impact on Health and Well-Being? //International Journal of Environmental Research and Public Health, 2009, № 6, PP. 2332-2343
29. Infantino M. Gardening: a strategy for health promotion in older women //JNY State Nurses Assoc., 2005, № 35 (2), PP. 10-17
30. Jackson E.L. The relationship of urban design to human health and condition // Landscape and Urban Planning, 2003, № 64, PP. 191-200
31. Kaplan R. The Nature of the View from Home //Environment and Behavior, 2001, V. 33, № 4, PP. 507-542
32. Maas J., Verheij R.A., Sijp de Vries, Spreeuwenberg P., Schellevis F.G., Groenewegen P.P. Morbidity is related to a green living environment //Journal of Epidemiology Community Health, 2009, № 63, PP. 967-973
33. Maller C., Townsend M., Pryor A., Brown P., Lawrence St. L. Healthy nature healthy people: “contact with nature” as an upstream health promotion intervention for populations //Health Promotion International, 2006, V. 21, № 1, PP. 45-54
34. Smith Jerry Healths and Nature: The Influence of Nature on Design of the Environment of Care. 2007, 20 p.http://www.healthdesign.org/advocacy/режим доступа: 26.01.2023
35. Vardanyan K.K., Hayrapetyan A.K., Ghazaryan G.A. Investigation of the psycho-emotional status of children by color diagnostics// The New Armenian Medical Journal, 2015, V.9, № 3, PP. 12-17
36. Van den Berg A.E., Maas J., Verheij R.A., Groenewegen P.P. Green space a buffer between stressful life events health //Social Science & Medicine, 2010, V. 70, Iss. 8, PP. 1203-1210
37. Van der Velden P.G., Contino C., Das M., van Loon P., Bosmans M.W. Anxiety and depression symptoms, and lack of emotional support among the general population before and during the COVID-19 pandemic. A prospective national study on prevalence and risk factors. J. Affect Disord., 2020, 277:540–48. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.026
38. Wang D., Lau K.K., Yu R., Wong S.Y.S., Kwok T.T.Y., Woo J. Neighbouring green space and mortality in community-dwelling elderly Hong Kong Chinese: a cohort study. BMJ Open, 2017 Aug 1;7(7): e015794. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015794. PMID: 28765127; PMCID: PMC5642810https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28765127/ режимдоступа: 26.01.2023
39. Wells N.M. At Home with Nature: Effect of “greenness” on children’s cognitive functions //Environment and Behavior, 2000, V. 22, № 6, PP. 775-795
40. WHO Manifesto for a healthy recovery from COVID-19. Geneva: World Health Organization 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/who-manifesto-healthy-recoverycovid19, accessed 16 March 2021)
41. WHO, 2021 Green and New Evidence and Perspectives for Action https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342931/9789289055666-eng.pdf, режимдоступа: 26.01.2023
42. Yeh C.T., Cheng Y.Y., Liu T.Y. Spatial Characteristics of Urban Green Spaces and Human Health: An Exploratory Analysis of Canonical Correlation. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 3227. https://doi.org/10.3390/ijerph17093227

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՔԱՂԱՔ-ԷԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿՄԱԽԵԸ՝ ՈՐՊԵՍ ԲՆԱԿԶՈՒԹՅԱՆ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ ԱՊԱՀՈՎՄԱՆ ՈԱՑԻՈՆԱԼ ԼՈՒԾՈՒՄ, ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՔԱՂԱՔՆԵՐԻ ԼԱՆԴՇԱՖՏԻ ՁԵՎԱԿՈՐՄԱՆ ՀԱՄԱՐՏոլովենկովա Դ.Վ.¹, Վարդանյան Բ.Կ.²¹ Կապանի քաղաքապետարան² Երևանի պետական բժշկական համալսարան, հիգիենայի և Էկոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ կանաչապատում, կանաչ ենթակառուցվածք, կանաչ տնկարկներ, քաղաքի հիգիենա, օդի ավապան, միկրոկլիմա, հոգեհիգիենա:

Շրջակա միջավայրի առողջացումը ժամանակակից առողջապահության լուրջ խնդիրներից է: Քաղաքային միջավայրի բարեկարգման և առողջացման արդյունավետ միջոցներից է կանաչապատումը ինչպես արդյունքների և իրականացման ժամկետների, այնպես էլ գնի տեսակետից:

Հատկապես կարևոր է հարավային քաղաքներում արհեստական միկրոկլիմայի ստեղծումը կանաչապատման

միջոցով: Լինելով տարածքի համալիր բարեկարգման և լանդշաֆտային կազմակերպման կարևորագույն մասնիկ՝ կանաչապատումն ապահովում է բարենպաստ միջավայրի ձևավորումը՝ բուսական բաղադրիչների գործունեությամբ:

Ուրբանիզացիայի, էկոլոգիական խնդիրների սրացման և ազատ տարածքներ չլինելու պատճառով անհրաժեշտ է ձեռնարկել որակապես այլ մոտեցումներ քաղաքային կանաչ տարածքների ստեղծման աշխատանքներում:

SUMMARY

CITY-ECOLOGICAL FRAME AS A RATIONAL SOLUTION FOR ENSURING THE HEALTH OF THE POPULATION IN FORMATION OF MODERN CITIES' LANDSCAPETolovenkova D.V.¹, Vardanyan K.K.²¹ Kazan Municipality² Yerevan State Medical University, Department of Hygiene and Ecology

Keywords: green infrastructure, greenery, landscaping, hygiene of the city, air environment, microclimate of the city.

Improvement of the environment is one of the major problems of modern healthcare.

One of the effective methods of improving and sanitation of the urban environment is greenery, both in terms of the outcome and implementation, as well as in terms of costs.

The creation of artificial microclimate in the southern cities

through their smart landscaping is of special importance.

Being a part of the area complex improvement and landscape organization, landscaping provides a favorable environment through effective use of herbal components.

The urbanization, aggravation of ecological problems as well as the chronic lack of free spaces require different qualitatively approaches in creation of urban green spaces.

«KAHOOT» ԱՌՑԱՆՑ ՀԱՐԹԱԿԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ՈՐՊԵՍ ՁԵՎԱՎՈՐՈՂ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ԳՈՐԾԻՔ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԴԱՍԱՎԱՆԴՄԱՆ ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ

Աբրահամյան Յ.Տ.

ԵՊԲՀ, ֆիզիոլոգիայի ամբիոն

Ստացված է՝ 09.09.2023, գրախոսված է՝ 12.10.2023, ընդունված է՝ 23.10.2023

Բանալի բառեր՝ ձևավորող գնահատում, ամփոփիչ գնահատում, հետադարձ կապ, «Kahoot»:

Բժշկական կրթության ժամանակակից միտումներն ուղղված են դասավանդման արդյունավետ մեթոդներին, որոնցով կապահովվի ուսուցումը ամբողջական կրթական համակարգում: Բժշկական կրթության ընթացքում ուսանողներն առնչվում են մի շարք խնդիրների՝ մեծ ծավալի ինֆորմացիա, այն յուրացնելու համար սահմանափակ ժամանակ, պարբերաբար անցկացվող քննություններ, որոնք հաճախ դեմոտիվացնում են: Դասավանդման ընթացքում դասախոսները ևս առնչվում են որոշակի խնդիրների՝ մեծաքանակ ուսանողների հետ կազմակերպել ուսանողակենտրոն ուսուցում, որը միաժամանակ կապահովի առարկայի վերաբերյալ գիտելիքների առավելագույն յուրացումը ուսանողների կողմից [9]: Տեսական առարկաների, այդ թվում՝ նաև ֆիզիոլոգիայի դասավանդման ընթացքում հաճախ կարիք է լինում ուսանողներին տալ լրացուցիչ բացատրություններ, թե որն է տվյալ առարկայի կարևորությունը ուսանողների հետագա կրթության և մասնագիտական զարգացման տեսանկյունից, ինչպես նաև համապատասխան առաջադրանքների միջոցով խթանել նրանց հետաքրքրվածությունը տվյալ դասընթացով:

Բազմաթիվ գրական տվյալներ վկայում են, որ ուսանողակենտրոն ուսուցումը լավացնում է ուսանողների ուսումնառության գործընթացը և առաջադիմությունը համեմատած ավանդական մեթոդների հետ, որոնց դեպքում առաջնային և գերակշռող է դասախոսի դերը դասավանդման ընթացքում [4, 12]: Դրանով պայմանավորված՝ շատ դասախոսներ շահագրգռված են ներդնելու ակտիվ ուսումնառության տարբեր մեթոդներ, որոնք կօգնեն մեծացնել առարկայի

նկատմամբ հետաքրքրվածությունը, ուսանողներին կցուցադրեն ախտաբանության և կլինիկական ասպեկտներում տվյալ առարկայի կիրառությունը [5]:

Դասավանդման և ուսումնառության վերջնարդյունքների առկայության որոշման կարևորագույն գործիք է գնահատումը: Գնահատումը սովորողների առաջադիմության ամբողջական դիտարկումն է, որը հենվում է նախապես որոշված նպատակների և վերջնարդյունքների վրա: Կա գնահատման երկու տեսակ՝ ձևավորող և վերջնական (ամփոփիչ): Ամփոփիչ գնահատումն իրականացվում է դասընթացի ավարտին և արտացոլում է ուսումնառության արդյունավետությունը: Ձևավորող գնահատումը նախատեսված է ուսումնառությունը բարելավելու և արագացնելու նպատակով սովորողներին առաջադիմության վերաբերյալ հետադարձ կապ տալու համար [6]: Ցանկացած բուհում ուսուցման որակն առաջնահերթ գնահատվում է ուսումնական ծրագրի ավարտից հետո վերջնական քննության արդյունքում: Սակայն բազմաթիվ հետազոտություններ և մասնագիտական գրականության տվյալներ վկայում են, որ ուսումնառության ընթացքում կազմակերպվող ձևավորող գնահատումը կարող է ստեղծել լրացուցիչ հնարավորություններ՝ նպաստելով ուսումնառությանը: Ձևավորող գնահատումն աստիճանաբար ավելի մեծ տարածվածություն է ստանում ակադեմիական շրջանակներում: Այն կարելի է դիտարկել որպես ուսումնառության արդյունավետության բարձրացմանը նպաստող գործիք [6, 7]: Ձևավորող գնահատումն ավելի արդյունավետ է դառնում, եթե այն ներառված է դասավանդման գործընթացում և ապահովում է սովորողներին անընդհատ, ժամանակին, հստակ հետադարձ կապի ապահովումը և ուղղված է սովորողների կողմից առարկայի առավել լավ և արդյունավետ յուրացմանը:

Ձևավորող գնահատումը սովորողի ինքնագնահատման տարբերակ է, որը հնարավորություն է տալիս նրան դատելու որոշակի գիտելիք ձեռք բերելու մասին [11]: Ձևավորող գնահատումը նաև սովորողների

* ՆԱՍԱՎԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Յ.Տ. Աբրահամյան

ԵՊԲՀ, ֆիզիոլոգիայի ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ ah200588@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 93 39 09 80

ուսումնառության ընթացքի գնահատման գործընթաց է, որը միտված է դասավանդումը և ուսումնառությունը կարգավորելու նպատակով հետադարձ կապ տրամադրելուն, ինչպես նաև սովորողների ուսումնական ծրագրի և առաջադիմության լավացմանը [3, 8]: Հետադարձ կապը կարող է նպաստել հետագա ուսումնառությանը՝ առկա գնահատականի վրա հիմնվելով: Որոշակի ուսումնասիրությունների արդյունքում պարզվել է առցանց ձևավորող գնահատման ազդեցությունը բժշկական բուհերի ուսանողների ուսումնառության արդյունավետության վրա: Իսկ ուսանողներն իրենց հերթին առցանց ձևավորող գնահատման մեթոդը գնահատել են որպես արդյունավետ ուսումնական գործունեություն [10, 11]:

Արդյունավետ ձևավորող գնահատումը պետք է խթանի սովորողներին՝ ստիպելով նրանց ներգրավվելու ուսումնական գործընթացում և կենտրոնացած լինի ուսումնառության ընթացքում սովորողների ընկալածը ստուգելու վրա [8]: Ճիշտ կազմակերպված ձևավորող գնահատումը մեծացնում է սովորողների կոգնիտիվ, սոցիալական, հուզական և մոտիվացիոն ցուցանիշները, ինչպես նաև խթանում է սովորելու ձգտումը:

Յուրաքանչյուր ուսանողի ուսումնառության ձևը խիստ անհատական է, ուստի ցանկալի է դասավանդման ընթացքում կիրառել մանկավարժական տարբեր մոտեցումներ և մեթոդներ՝ ըստ խմբի առանձնահատկությունների: Այնուամենայնիվ, պետք է նաև հաշվի առնել, որ կիրառվող մեթոդները պետք է բավարարեն ուսանողների ներգրավման 5 հիմնական մոտեցումները՝ միմյանց հետ հաղորդակցություն, գիտելիքի ձեռքբերում, գիտելիքի կիրառում, համագործակցություն և գիտելիքի փոխանցում:

ՀՀ բուհերում ուսումնառության արդյունքում ուսանողների ստացած գիտելիքը գնահատելու համար հիմնականում կենտրոնանում են ուսումնառության վերջնարդյունքների և դրանց գնահատման վրա՝ հաշվի առնելով, որ անընդհատ դիտվում է բարձրագույն կրթության որակի բարելավման միտում: Ցավոք, գնահատման համակարգերի մեծամասնությունը միայն վերջնական գիտելիքի չափման գործիք է և բնավ չի օգնում ստացված գիտելիքի լրացմանը և բարելավմանը: Դրան հակառակ՝ ուսումնառության ընթացքում կիրառվող ձևավորող գնահատման տարբեր մեթոդները, ըստ մասնագիտական գրականության մեջ առկա բավարար ապացույցների՝ կարող են խթանել ուսուցման գործընթացը՝ ստեղծելով ավելի բարենպաստ միջավայր դասավանդման և ուսուցման համար: Ձևավորող գնահատման կի-

րառումը դասավանդման ընթացքում կարող է նաև մոտիվացնել սովորողներին՝ ստիպելով նրանց հասնել ավելի լավ արդյունքի: Բացի դրանից, ձևավորող գնահատման առավել ակնառու առավելություններից է այն հանգամանքը, որ դրա կիրառման արդյունքում ինչպես սովորողները, այնպես էլ դասավանդողը կարող են լիարժեք տեղեկատվություն ստանալ ուսումնառության արդյունավետության և վերջնարդյունքներին հասնելու վերաբերյալ: Նման տեղեկատվությունը օգնում է դասավանդողին դատելու ուսումնական գործընթացի, կիրառվող մեթոդների արդյունավետության մասին [1]:

Տեխնոլոգիական առաջընթացի արդյունքում ի հայտ են եկել բազմազան կրթական ռեսուրսներ՝ տարբեր առցանց գործիքներ, որոնք հնարավորություն են տալիս իրականացնելու սովորողների կարիքների վրա հիմնված և տարբեր մեթոդներով իրականացվող դասավանդում: Նման ծրագրերը և առցանց կայքերը կարելի է օգտագործել ձևավորող գնահատում ապահովելու համար՝ հարմարեցնելով ցանկացած բնույթի պարապմունքներին: Տարբեր տեսակի թեստերի, իրավիճակային խնդիրների վրա հիմնված հարցերի կիրառումը՝ որպես դասավանդման և ուսումնառության մեթոդ, հնարավորություն է տալիս ակտիվորեն ներգրավելու սովորողներին և ապահովելու նրանց միջև համագործակցություն և գիտելիքի փոխանցում:

Ձևավորող գնահատում կարելի է իրականացնել տարբեր եղանակներով՝ ներառյալ թղթային տարբերակով թեստերը և օնլայն-վիկտորինաները: Ժամանակակից տեխնոլոգիաները հնարավորություն են տվել ներդնելու նոր մեթոդներ՝ առցանց հարթակների կիրառմամբ, ինչպիսիք են՝ «Kahoot»-ը, «Quizizz»-ը, «Quizlet»-ը, «Mentimeter»-ը և այլն: Նշված մեթոդները ձևավորված են խաղի տարբերակով և լայնորեն կիրառվում են որպես ձևավորող գնահատում ապահովող արդյունավետ գործիքներ: Մասնագիտական գրականության մեջ առկա հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ վերոնշյալ մեթոդների կիրառումը ուսուցման խթանման շնորհիվ նպաստում է սովորողների առաջադիմության զգալի բարձրացմանը, ինչպես նաև մեծացնում է սովորողների մոտիվացիան և ներգրավվածությունը [6, 13]:

«Kahoot»-ը առցանց հարթակ է, որը լայնորեն կիրառվում է կրթության բնագավառում: Այն հնարավորություն է տալիս ստեղծելու մի քանի տիպի, խաղի տարբերակով ցուցադրվող առաջադրանքներ՝ թեստային վիկտորինաներ, հարցումներ և մտազրուհիներ կրկնակցություն, որոնք հնարավորություն են տալիս սովորողներին մրցելու միմյանց հետ: Յուրաքանչյուր

հարցից հետո երևում են մասնակիցների հավաքած միավորները, ինչպես նաև հաղթողների ցուցակը [2]:

Այսպիսով, տվյալ հետազոտության նպատակն է եղել ուսումնասիրել «Ֆիզիոլոգիա» առարկայի գործնական պարապմունքների ընթացքում «Kahoot» ծրագրի՝ որպես ձևավորող գնահատման գործիքի կիրառման արդյունավետությունը:

Հետազոտության մեթոդները

Հետազոտությանը մասնակցել են ԵՊԲՀ ընդհանուր բժշկության ֆակուլտետի երկրորդ կուրսի հայախոս և անգլիախոս խմբերի 111 ուսանողներ: Ուսանողները տեղեկացված են եղել հետազոտության մասին և համաձայն են եղել մասնակցելու: Հաշվարկվել է յուրաքանչյուր խմբի ուսանողների միջին քննական գնահատականը յուրաքանչյուր ուսումնական կիսամյակի ավարտին: «Kahoot» ծրագրի միջոցով ձևավորող գնահատումն իրականացվել է ուսումնական առաջին և երկրորդ կիսամյակների ընթացքում՝ «Ֆիզիոլոգիա» դասընթացի յուրաքանչյուր բաժնի քննարկումն ավարտելուց հետո՝ ամփոփիչ դասի ընթացքում: Ընդ որում՝ հետազոտության ընթացքում յուրաքանչյուր խմբի կիսամյակային քննական արդյունքները համեմատվել են հաջորդ/նախորդ կիսամյակի արդյունքների հետ, որի ընթացքում պարբերաբար կիրառվել են «Kahoot» հարցումներ: «Ֆիզիոլոգիա» առարկայի երկու կիսամյակներում դասավանդվող նյութի բարդությունը գրեթե նույնն է: Յուրաքանչյուր «Kahoot» հարցման ընթացքում առաջադրվել է 40 հարց՝ 4 հնարավոր պատասխաններով: Յուրաքանչյուր հարցի համար ուսանողներին տրվել է 30-120 վայրկյան՝ պայմանավորված հարցի բարդությամբ: Տարբեր բարդության հարցերի ընտրությունը պայմանավորված է խմբերում տարբեր առաջադիմությամբ ուսանողների առկայությամբ: Դասընթացի ընթացքում «Kahoot»-ի կիրառմամբ կազմակերպվել են նաև խմբային աշխատանքներ, որոնց ընթացքում քննարկվել են իրավիճակային խնդիրներ ֆիզիոլոգիայի վերաբերյալ:

Հետազոտության արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտվողների բացարձակ մեծամասնության կողմից «Kahoot»-ը գնահատվել է որպես հարմար առցանց հարթակ: Ուսանողները նշել են, որ «Kahoot»-ը հարմար է կիրառել բջջային հեռախոսներով և համակարգչի կամ այլ տեխնիկայի կարիք չկա: Ըստ հետազոտվողների՝ «Kahoot»-ը ուսուցման գործընթացը դարձնում է առավել հաճելի և գրավիչ:

Բոլոր ուսանողները նշել են, որ «Kahoot»-ի կի-

րառման արդյունքում իրենք հնարավորություն են ունենում չափելի պատկեր ստանալու իրենց ձեռք բերած գիտելիքի վերաբերյալ, ինչպես նաև տարբերակելու թեմային վերաբերվող իրենց համար խնդրահարույց բաժինները: Այսպիսով, «Kahoot»-ը կարելի է դիտարկել որպես ուսանողների ակտիվ ուսուցմանը, ինքնաանդրադարձին և ինքնազնահատմանը նպաստող գործիք:

«Kahoot»-ը ապահովում է ներգրավվածությունը դասի ընթացքում: Դրա կիրառումը հնարավորություն է տալիս դասի ընթացքում յուրաքանչյուր պահի կենտրոնացնելու բոլոր ուսանողների ուշադրությունը կոնկրետ առաջադրանքի վրա և հետևելու ուսանողների մասնակցությանը:

«Kahoot»-ը նաև մեծացնում է ուսանողների հետաքրքրությունը, մոտիվացիան առարկայի նկատմամբ, քանի որ պարունակում է մրցակցային բաղադրիչ: Ուսանողները սովորաբար առաջին «Kahoot»-հարցումից հետո պարբերաբար հետաքրքրվում են հաջորդ ամփոփիչ հարցումների ժամկետներով՝ փորձելով ավելի լավ պատրաստվել դրանց: Այսպիսով, մրցակցային բաղադրիչի շնորհիվ «Kahoot»-ը օգնում է բարձրացնելու ուսանողի ինքնավստահությունը և խթանում նրա մասնակցությունը հետագա հարցումներին: Յուրաքանչյուր «Kahoot» հարցման ընթացքում բոլոր մասնակիցները մեծ ոգևորությամբ և ուշադրությամբ էին հետևում ճիշտ պատասխանների արդյունքում իրենց ձեռք բերած միավորներին և անընդհատ ձգտում էին բարելավել արդյունքը: Հետաքրքիր էր արձանագրել, որ ուսանողների բացարձակ մեծամասնությունը սխալ պատասխանի և կորցրած միավորների պատճառով չէր հուսահատվում: Ընդհակառակը, տվյալ ուսանողները հարցման ընթացքում իրենց սխալները և հարցի վերաբերյալ հետագա քննարկումը, ինչպես նաև հարցի վերաբերյալ մեծաթիվ սխալ պատասխանների արդյունքում դասախոսի կողմից տրված հետադարձ կապը և համապատասխան հանձնարարությունները գնահատել են որպես առավել խոր և մանրամասն ուսումնառություն ապահովող մեթոդ:

«Kahoot»-ի կիրառումը խմբային աշխատանքի ձևով հատկապես արդյունավետ է առավել խոր և ծավալուն գիտելիք ստուգելու համար, օրինակ՝ իրավիճակային խնդիրներ քննարկելիս: Այս ձևաչափը հնարավորություն էր տալիս ուսանողներին համեմատելու իրենց պատասխանները մյուս խմբերի պատասխանների հետ և հաջորդիվ կազմակերպված քննարկումների արդյունքում միմյանց բացատրելու դիտարկված սխալները: Դասի ընթացքում կի-

րառված տվյալ մեթոդը խթանում է ուսանող-ուսանող ուսուցումը (peer-to-peer learning), իսկ դասախոսի դերը կարևորվում է հնչող բացատրությունները համակարգելու և ուղղորդելու տեսանկյունից: Տվյալ մեթոդի դեպքում մեկ ամփոփիչ պարապմունքի ընթացքում կարելի է կիրառել մինչև 10 իրավիճակային խնդիր, ապահովել բովանդակային քննարկում յուրաքանչյուր հարցից հետո՝ հղում կատարելով դասընթացի մի քանի բաժինների, վերհիշելով նաև անցած նյութը:

Դասավանդողի համար «Kahoot»-ի կիրառման առավելություններից են համընդհանուր ներգրավվածությունը, կիսամյակի ընթացքում ձևավորող գնահատման և հետադարձ կապի ապահովումը: Նկար 1-ում ներկայացված է «Kahoot»-ով կիրառված հարցի օրինակ: Հարցման արդյունքում հնարավոր է յուրաքանչյուր նման հարցի համար ստանալ ամբողջական տեղեկատվություն, թե մասնակիցներից քանիսն են պատասխանել, քանիսն են տվել ճիշտ պատասխան: Եթե լինում են հարցեր, որոնց շատ մասնակիցներ սխալ են պատասխանել, «Kahoot»-հարցման ավարտին ծրագրի կողմից դրանք որակվում են որպես դժվար, որը դասավանդողին հնարավորություն է տալիս առանձնացնելու այդ հարցերը: Ամփոփիչ դասից հետո «Kahoot»-հարցման արդյունքում առանձնացված հարցերի և թեմաների վերաբերյալ կազմակերպվել են լրացուցիչ քննարկումներ համապատասխան խմբերում: Այսպիսով, «Kahoot»-ի կիրառումը դասավանդողին հնարավորություն է տալիս ստուգելու յուրաքանչյուր խմբում թեմայի յուրացման և վերջնարդյունքներին հասնելու աստիճանը՝ ի տարբերություն այն խմբերի, որտեղ «Kahoot» չի կիրառվել:

Դասավանդողը «Kahoot» մեթոդով հարցումից հետո կարող է նաև տեղեկատվություն ստանալ, թե յուրաքանչյուր մասնակից հարցերի քանի տոկոսին է ճիշտ պատասխանել, այսինքն՝ ստանալ սովորողների պատասխանների ամբողջական պատկերը, վերլուծել այն և քննարկել դիտարկված սխալները (Նկ. 2): Այս վերլուծության հիման վրա «Ֆիզիոլոգիա» դասընթացի ընթացքում ուսանողներին տրվել է անհատական հետադարձ կապ՝ նշելով որոշակի թեմաներ վերանայելու, սովորելու և կոնսուլտացիաների ներկայանալու անհրաժեշտության մասին:



3 - Quiz: Ինչ տեղի կունենա ապրիլ III խումբ և ռեզուս բացասական ռեցիպիենտին II խումբ ռեզուս դրական 300-րդ ապրիլ փոխներա...

Answer	Correct/Incorrect	Points
Ռեզուս արժեքը	Incorrect	0
Ռեցիպիենտի ապրիլ մեջ հոգալու Ծ ապրիլից հետո ստացվում	Correct	1
Ռեցիպիենտի մահ Ծ ապրիլից հետո Ծ ռեցիպիենտի Ծ ռեցիպիենտի ապրիլից հետո	Incorrect	1
Ռեցիպիենտի ապրիլ մեջ բնույթ ապրիլից հետո ստացվում	Incorrect	0
No answer	Incorrect	1

3 - Quiz: Ինչ տեղի կունենա ապրիլ III խումբ և ռեզուս բացասական ռեցիպիենտին II խումբ ռեզուս դրական 300-րդ ապրիլ փոխներա...

Player	Answered	Correct/Incorrect	Time	Points
Ուսանող 1	Ռեցիպիենտի մահ Ծ ապրիլից հետո Ծ ռեցիպիենտի Ծ ռեցիպիենտի ապրիլից հետո	Incorrect	58.9s	0
Ուսանող 2	Ռեցիպիենտի ապրիլ մեջ հոգալու Ծ ապրիլից հետո	Correct	58.7s	100
Ուսանող 3	No answer	Incorrect	---	0
Ուսանող 4	Ռեզուս արժեքը	Incorrect	57s	0
Ուսանող 5	Ռեզուս արժեքը	Incorrect	23s	0
Ուսանող 6	Ռեզուս արժեքը	Incorrect	86s	0
Ուսանող 7	Ռեզուս արժեքը	Incorrect	86.7s	0
Ուսանող 8	Ռեզուս արժեքը	Incorrect	57s	0
Ուսանող 9	Ռեզուս արժեքը	Incorrect	71s	0

Նկ. 1. «Kahoot» ծրագրի միջոցով տրված հարցերի վերաբերյալ վերլուծությունը

Nickname	Rank	Correct answers	Unanswered	Final score
Ուսանող 1	9	55%	1	15,033
Ուսանող 2	8	55%	---	16,228
Ուսանող 3	7	76%	---	22,035
Ուսանող 4	6	73%	---	22,214
Ուսանող 5	5	76%	---	22,935
Ուսանող 6	4	82%	---	25,041
Ուսանող 7	3	82%	---	25,064
Ուսանող 8	2	85%	1	25,581
Ուսանող 9	1	94%	---	27,727

Նկ. 2. «Kahoot» ծրագրի միջոցով իրականացված հարցման վերաբերյալ վերլուծությունը

«Kahoot»-ի պարբերական կիրառումը, ըստ ուսանողների գնահատման, նպաստել է «Ֆիզիոլոգիա» դասընթացի առավել խոր ուսումնառությանը և օգնել է իրենց բարձրացնելու առաջադիմությունը, նախապատրաստվելու համակարգչային քննության պայմաններին: «Kahoot» մեթոդով հարցումների ընթացքում բազմակի պատասխաններով թեստերի կիրառումն ապահովում էր ինտերակտիվ ծանոթացում քննական թեստերի (MCQ) նման հարցերին, իսկ յուրաքանչյուր հարցի համար տրվող սահմանափակ ժամանակը սովորեցնում էր ուսանողներին ավելի արագ մտածել և կողմնորոշվել: Աղյուսակ 1-ում ներկայացված են հետազոտությանը մասնակցած խմբերի կիսամյակային միջին գնահատականները: Ինչպես երևում է ներկայացված տվյալներից, «Kahoot» մեթոդը կի-

Աղյուսակ 1

Տարբեր խմբերի ուսանողների կիսամյակային միջին ամփոփիչ գնահատականները

Խմբի համարը	Ուսանողների քանակը	Կիսամյակային ամփոփիչ քննական գնահատականը (կիսամյակի ընթացքում «Kahoot» չի կիրառվել)	Կիսամյակային ամփոփիչ քննական գնահատականը (կիսամյակի ընթացքում ձևավորող գնահատման նպատակով կիրառվել է «Kahoot»)
Խումբ 1	15	6,9±0,6	7,3±0,5
Խումբ 2	11	7±0,4	7,3±0,5
Խումբ 3	9	6,6±0,6	7,8±0,4
Խումբ 4	11	6,8±0,6	7±0,4
Խումբ 5	13	6±0,5	7±0,5
Խումբ 6	10	5,1±0,5	5,5±0,4
Խումբ 7	14	6,9±0,5	7±0,4
Խումբ 8	14	6,8±0,4	7±0,4
Խումբ 9	14	7,1±0,4	7,3±0,5
Խմբի ուսանողների միջին գնահատականը		6,58	7,02

րառելու դեպքում խմբերի կիսամյակային ամփոփիչ միջին գնահատականը կազմում է 7,02 միավոր հնարավոր 10 միավորից, իսկ այն խմբերում, որտեղ «Kahoot» չի կիրառվել, կիսամյակային ամփոփիչ միջին գնահատականը եղել է 6,58 միավոր:

Հաշվի առնելով, որ «Kahoot» մեթոդը կիրառելու դեպքում յուրաքանչյուր խմբի ամփոփիչ կիսամյակային քննական միջին գնահատականը համեմատվել է տվյալ խմբի մյուս կիսամյակի միջին գնահատականի հետ, ապա պարզ է դառնում, որ «Kahoot»-ի կիրառումը, դրա միջոցով իրականացվող ձևավորող գնահատումը և տրված հետադարձ կապը կարող են որոշակիորեն բարելավել քննական ամփոփիչ գնահատականը: Իհարկե, բացի կիսամյակի ընթացքում իրականացվող ձևավորող գնատատումից, պետք է հաշվի առնել նաև քննական գնահատականի վրա ազդող այլ գործոններ՝ քննաշրջանի ընթացքում քննության ժամկետը, ուսանողի հոգնածության մեծացումը քննաշրջանի ավարտին մոտենալիս, քննությունների միջև օրերի

քանակը և այլն: Բացի դրանից, նույնիսկ կիսամյակի ընթացքում բարձր առաջադիմություն չցուցաբերած ուսանողների որոշ մասը կարող է քննությունից առաջ պատրաստվել և պատշաճ հանձնել քննությունը: Հաշվի առնելով այս ամենը՝ զարմանալի չէ, որ քննական ամփոփիչ գնահատականի կտրուկ փոփոխություններ չեն նկատվել «Kahoot»-ի միջոցով ձևավորող գնահատում ստացած և չստացած խմբերում:

Այսպիսով, ամփոփելով վերը նշվածը՝ կարելի է եզրակացնել, որ «Kahoot» առցանց հարթակի միջոցով հնարավոր է «Ֆիզիոլոգիա» դասընթացի ընթացքում իրականացնել ձևավորող գնահատում, որը ուսանողներին կարող է օգնել բարելավելու իրենց առաջադիմությունը՝ իրենց համար կիսամյակի ընթացքում ապահովելով օգտակար և արդյունավետ հետադարձ կապ, ինչպես նաև մեծացնելու ուսանողների ներգրավվածությունը և նրանց մոտիվացիան դասերի ընթացքում:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Almahal E.A., Osman A.A.A., Tahir M.E., Hamdan H.Z., Gaddal A.Y., Alkhidir O.T.A., Gasmalla H.E.E. Fostering formative assessment: teachers' perception, practice and challenges of implementation in four Sudanese medical schools, a mixed-method study. BMC Med. Educ. 2023, v.23(1): 247-257. doi:10.1186/s12909-023-04214-3.
- Cugelman B. Gamification: what it is and why it matters to digital health behavior change developers. JMIR Serious Games. 2013, v.1(1): e3.
- Dolin J., Black P., Harlen W., Tiberghien A. Exploring relations between formative and summative assessment. In: Dolin J., Evans R., editors. Transforming assessment. Contributions from science education research. Cham: Springer International Publishing. 2018, v.4: 53-80. doi 10.1007/978-3-319-63248-3_3.
- Goodman B.E., Barker M.K., Cooke J.E. Best practices in active and student-centered learning in physiology classes. Adv. of Physiol. Educ. 2018, v.42(3):417-423. doi: 10.1152/advan.00064.2018.
- Gould D.J., Terrell M.A., Fleming J. A usability study of users' perceptions toward a multimedia computer-assisted learning tool for neuroanatomy. Anat. Sci. Educ. 2008, 1:175-183.
- Ismail M.A.A., Mohammad J.A.M. Kahoot: a promising tool for formative assessment in medical education. Education in Medicine Journal. 2017, v.9(2):19-26. https://doi.org/10.21315/eimj2017.9.2.2.
- Lee G.B., Chiu A.M. Assessment and feedback methods in competency-based medical education. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2022, v.128(3): 256-262. doi:10.1016/j.anai.2021.12.010.
- Lim Y.S. Students' Perception of Formative Assessment as an Instructional Tool in Medical Education. Med. Sci. Educ. 2019, v.29(1): 255-263. doi:10.1007/s40670-018-00687-w.
- Lucey C.R., Hauer K.E., Boatright D., Fernandez A. Medical Education's Wicked

Problem: Achieving Equity in Assessment for Medical Learners. Acad. Med. 2020, v.95 (125 Addressing Harmful Bias and Eliminating Discrimination in Health Professions Learning Environments): S98-S108. doi:10.1097/ACM.0000000000003717.

10. Lull M.E., Mathews J.L. Online self-testing resources prepared by peer tutors as a formative assessment tool in pharmacology courses. Am. J. Pharm. Educ. 2016, v.80: 124-135.

11. Mondal H., Sahoo M.R., Samantaray R., Mondal S. Medical students' perception on the usefulness of online formative assessment: A single-center,

mixed-method, pilot study. J. Educ. Health Promot. 2021, v.10: 243-249. doi:10.4103/jehp.jehp_1198_20.

12. Walker A., Leary H. A problem-based learning meta-analysis: differences across problem types, implementation types, disciplines, and assessment levels. Interdiscip. J. Probl. Based Learn. 2009, v.3: 12-43.

13. Yeh C.J., Inman A.G. Qualitative data analysis and interpretation in counseling psychology: strategies for best practices. Couns. Psychol. 2007, v.35(3): 369-403.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕБ-ПЛАТФОРМЫ “КАНООТ” ДЛЯ ФОРМИРУЮЩЕГО ОЦЕНИВАНИЯ ВО ВРЕМЯ ПРЕПОДАВАНИЯ ФИЗИОЛОГИИ

Абраамян Э.Т.

ЕГМУ, кафедра физиологии

Ключевые слова: формирующее оценивание, суммативное оценивание, обратная связь, “Kahoot”.

Оценка является важным инструментом для определения результатов преподавания и обучения. Формирующее оценивание - это форма самооценки обучающегося, а также процесс оценки обучения преподавателем. “Kahoot” - это онлайн-платформа, широко используемая в сфере образования для предоставления обратной связи учащимся. Поэтому целью данного исследования было изучение эффективности использования программы “Kahoot” в качестве инструмента для формирующего оценивания на практических занятиях физиологии. В исследовании приняли участие 111 студентов второго курса факультета общей медицины ЕГМУ. Рассчитывалась средняя суммативная экзаменационная оценка для каждой группы студентов по итогам каждого учебного семестра. Формирующее оценивание по программе “Kahoot”

проводилось в течение первого и второго академического семестра. Результаты семестровых экзаменов каждой группы сравнивались с результатами следующего/предыдущего семестра, в течение которого регулярно использовались “Kahoot”-опросы. В каждом “Kahoot”-опросе использовалось 40 вопросов с 4 возможными ответами. На каждый вопрос отводилось 30-120 секунд в зависимости от сложности вопроса. Согласно результатам исследования, “Kahoot” - это инструмент для повышения мотивации студентов, их вовлеченности в процесс занятий и обеспечения формирующего оценивания, который может помочь студентам улучшить свою успеваемость, предоставляя им полезную и эффективную обратную связь в течение семестра. В течение курса физиологии также были организованы групповые работы с использованием “Kahoot”, в ходе которых обсуждались ситуационные проблемы, связанные с физиологией.

SUMMARY

USING “KAHOOT” WEB PLATFORM FOR FORMATIVE ASSESSMENT IN TEACHING OF PHYSIOLOGY

Abrahamyan H.T.

YSMU, Department of Physiology

Keywords: formative assessment, summative assessment, feedback, “Kahoot”.

Assessment is an important tool for determining the results of teaching and learning. Formative assessment is a form of students' self-assessment, as well as a process, during which the teacher can evaluate the learning process. “Kahoot” is an online platform widely used in education to provide a feedback. Therefore, the purpose of this study was to examine the effectiveness of using “Kahoot” as a formative assessment tool during practical classes of Physiology. 111 second-year students of the General Medicine Faculty of YSMU took part in the study. The average summative examination grade was calculated for each group of students at the end of each academic semester. Formative assessments using “Kahoot” were administered during

the first and second academic semesters. The results of each group's semester exams were compared with the results of the next/previous semester, during which “Kahoot” was regularly used. Each “Kahoot” survey consists of 40 multiple-choice questions. 30-120 seconds was given for each question, depending on the difficulty of the question. According to the study, “Kahoot” is a tool that can increase students' motivation, engagement, and provide formative assessment that can help students to improve their academic performance by providing useful and effective feedback throughout the semester. During the Physiology course, team-based learning was also organized using “Kahoot”, during which the cases related to physiology were discussed.

Հեղինակ	Էջ
Աբրահամյան Յ. Տ.	86
Ալոյան Դ.Ա.	45
Աղաջանովա Ե.Մ.	11
Առաքելյան Ն.Լ.	45
Բարխուդարյան Լ.Ա.	73
Բարսեղյան Ա.Բ.	73
Չալիկյան Գ.Գ.	11
Խաչատրյան Թ.Ա.	16
Կամբուլյան Լ.Վ.	62
Կեսոյան Ա.Ա.	45
Հովհաննիսյան Ե.Մ.	53
Մանվելյան Յ.Մ.	45
Մարկոսյան Ռ.Լ.	11
Մարտիրոսյան Դ.Ա.	68
Մելոյան Ս.Վ.	16
Մելքոնյան Է.Գ.	16
Մինասյան Ա.Մ.	16
Նազարյան Ա.Վ.	73
Նազարյան Լ.Գ.	73
Սահակյան Ա.Ա.	11

Հեղինակ	Էջ
Սիմոնյան Մ.Յ.	73
Տավարացյան Ա.Ռ.	16
Փարսադանյան Գ.Գ.	11
Աзатян В.Ю.	31
Աзатян Т.Ю.	39
Асланян А.С.	3
Варданян К.К.	79
Есаян Л.К.	31
Маргарян К.С.	3
Парунакян И.К.	31
Саргсян Т.С.	3
Толовенкова Д.В.	79
Шмавонян М.В.	31
Alexanyan N.	23
Hambardzumyan K.M.	26
Hambardzumyan Kh.M.	26
Manukyan S.A.	26
Simonyan A.	23
Voskanyan A.	23

