



ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ

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

ISSN 1829-1775



Թ. 37 ՄԱՅԻՍ 2024



ՎԻՏԱՄԻՆ Ը-Ի ՄԱԿԱՐԴԱԿԸ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ
ՄՈՒԿՈՎԻՍՑԻԴՈԶՈՎ ՀԻՎԱՆԴ ԵՐԵՆԱՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ **ԷԶ 3**



ԻՆԿՐՈՒՄՏԱՑԻՈՆ ՑԻՍՏԻՏ COVID-19-ՈՎ ՀԻՎԱՆԴԻ ԴԵՊՔՈՒՄ.
ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊՔԻ ՆԿԱՐԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆ **ԷԶ 12**



ԲԱՐՁՐԱԳՈՒՅՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ՈՒՍՈՒՑՄԱՆ
«ՇՐՋԱԾ ԴԱՍԱՐԱՆ» ՄՈԴԵԼԻ ՆԵՐՂՆՄԱՆ ՀԵՌԱՆԿԱՐՆԵՐԸ **ԷԶ 106**

ISSN 1829-1775



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

ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ
ԳԻՏԱՏԵՂԵԿԱՏՎԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

MEDICINE
SCIENCE AND EDUCATION
SCIENTIFIC AND INFORMATIONAL JOURNAL

ՄԱՅԻՍ - Թ. 37
MAY - No. 37

ԵՐԵՎԱՆ - 2024
YEREVAN - 2024

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.Ա. (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) Մուքիայան Հ.Վ. (Հայաստան)
Սկրտչյան 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)
Mkrtychyan L.N. (Armenia) Tatintsyanyan V.G. (Armenia)
Mkrtychian S.L. (Sweden) Turleyski K. (Poland)
Navasardyan G.A. (Armenia)

Technical Editors: Harutyunyan A.S. (Armenia)
Mardinyan 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
Պետոնեգիստորի վկայականի համար՝ 03Ա990254,
տրված՝ 23.12.2014թ.
Տպաքանակ՝ 150
Համարի թողարկման պատասխանատու՝
Բայկով Ա.Վ.
Թողարկման տարեթիվ՝ 2024

Տպագրումը՝ «Զուգի Փրինտ» ՍՊԸ
Հասցե՝ ք. Երևան, Լեռնիկյան 1, 125
Հեռ.՝ (+374) 91 19 29 00

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ	
ՎԻՏԱՄԻՆ Ը-Ի ՄԱԿԱՐԴԱԿԸ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ՍՈՒՎՈՐԿԻՍՑԻԴՈՂՈՎ ՀԻՎԱՆԴ ԵՐԵՄԱՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ	3
ՍՈՒՐ ԹՈՔԱՅԻՆ ԷՍԲՈԼԻԱՅՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ: ԵՐԿՈՒ ՏԱՐԿԱ ԴԻՏԱՐԿՈՒՄ ՀԵՐԱՑԻ ԹԻՎ 1 ՀԻՎԱՆԴԱՆՈՑԱՅԻՆ ՀԱՄԱԼԻՈՒՄ	7
ԻՆԿՐՈՒՍԱՑԻՈՆ ՑԻՍՏԻՏ COVID-19-ՈՎ ՀԻՎԱՆԴԻ ԴԵՊՈՒՄ. ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊՈՒ ԼԿԱՐԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆ	12
ՎԻՏԱՄԵՐԱԼ ԾԱՆՐ ԼԵՅՇՄԱՆԻՈՂ ԵՎ ՀԻՎԱՆԴԻ ԴԵՊՈՒՄ (ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊՈՒ)	16
НАРУШЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ АДАПТИВНО-ЗНАЧИМЫХ ГОРМОНОВ В ЖИДКИХ СРЕДАХ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ЛИЦ С ОРТОДОНТИЧЕСКИМ ПЕРЕМЕЩЕНИЕМ ЗУБОВ	21
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ДО И ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ	28
ՈՒՆԿՐԱՄԱՆՈՒՇԱԿԱԳՈՒԹՅԱՆ ՖՈՏՈՖՈՒԼԿՑԻՈՆԱԼԱՑՄԱՆ ԱՂԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՏՈՄԱՏՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԻՄՊԼԱՆՏԵՐԻ ՕՍՏԵՈՒԼՏԵԳՐԱՄԱՆ ԲԱՐԵԼԱԿԱՆ ՎՐԱ (ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՏԻՆԵՐԻ)	37
ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ПРИ СТАРЕНИИ ОРГАНИЗМА	43
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИА И МАТКИ	52
ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ	56
ДЕФИЦИТ МАГНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ	63
ՏՐԻԽՈՄՈՆԱՍ ՎԱԳԻՆԱԼԻՍ ՎԻՐՈՒՄԻ (TVV) ԱՂԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԱՆԱՆՑ ՄԻՋԱՍԵՆԱԿԱՆ ՏՐԻԽՈՄՈՆԻԱԶԻ ՎՐԱ	70
ԵՐԵՄԱՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ ԶԱՐԺՈՂԱԿԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ	77
ТОКСИНЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАК СВОЕОБРАЗНЫЕ СИЛЫ ПРИРОДЫ, ПРИХОДЯЩИЕ НА ПОМОЩЬ ЧЕЛОВЕКУ. ЯДЫ ЗМЕЙ. МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ. ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ	84
ՑԻԿԼԻ ԱՆԲԱԿԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՐԴԵՍ ՀԱՆՐԱՑԻՆ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴԻ ԽՆԴԻՐ	91
БИОГРАФИЯ УЧЕНЫХ В ДОКУМЕНТАХ: АРТАШЕС МЕЛИК-АДАМЯН, РУБЕН ЕОЛЯН	100
ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ	
ԲԱՐՁՐԱԳՈՒԹՅԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ՈՒՍՈՒՑՄԱՆ «ՇՐՋԱԿԸ ԴԱՍԱՐԱՆ» ՍՈՐԵՆԻ ԼԵՐԴՆԱՆ ՀԵՐԱՆԿԱՐՆԵՐԸ	106
ԲԺՇԿԱԳԻՏԱԿԱՆ ԼԵՋԻՆ ՈՒՍՈՒՑՄԱՆ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ	115

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.37-3>

ՀՏԴ՝ 616-056.76.616.37-003-053.2+615.356

ՎԻՏԱՄԻՆ D-Ի ՄԱԿԱՐԴԱԿԸ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ՄՈՒԿՈՎԻՍՑԻԴՈՉՈՎ ՀԻՎԱՆԴ ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Բաղդասարյան Վ.Ս., Զրիստոսյան Ա.Տ., Սիմոնյան Կ.Յ., Գասպարյան Ն.Ս., Խաչիկյան Ռ.Յ.
«Մուրացան» համալսարանական հիվանդանոց

Ստացված է՝ 01.12.2023, գրախոսված է՝ 10.01.2024, ընդունված է՝ 25.01.2024

Բանալի բառեր՝ մուկովիդիոզ (ՄԿ), վիտամին D, 25(OH)D-խոլեկալցիֆերոլ, վիտամին D-ի անբավարարություն, ճարպային փոխանակություն, մալաբորություն:

Նախաբան

Մուկովիդիոզը (ՄԿ) կամ կիստոզ ֆիբրոզը հաճախեալ ժառանգական հիվանդություններից է: Այն պայմանավորված է գենային մուտացիայով (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-ի գեն – CFTR) և բնորոշվում է բազմաօրգանային ծանր ախտահարումներով, հաշմանդամության վաղ զարգացմամբ, կյանքի համեմատաբար կարճ տևողությամբ: Ըստ ներկայումս գործող «Հիվանդությունների և պրոբլեմների միջազգային վիճակագրական զարգացման» կարգի՝ (X վերանայում) ՄԿ-ը նշված է IV դասում «Էնդոկրին համակարգի հիվանդություններ, սնուցման խանգարումներ և նյութափոխանակության խանգարումներ» համատեքստում: Ամբողջ աշխարհում ներկայումս արդիական է վիտամին D-ի դեֆիցիտը: Երկրաձևի ազդեցության շուրջ 1 միլիոնի շրջանում դիտվում է հիպովիտամինոզ D [10]՝ անկախ աշխարհագրական և կլիմայական պայմաններից: Հայաստանում նույն պատկերն է: Հնայած մեր հանրապետությունում արևոտ ժամերի տևողությունը տարեկան միջինը 2700 ժամ է, սակայն, ցավոք, վիտամին D-ի անբավարարության դեպքերը հաճախակի են մեր ազգաբնակչության շրջանում [6, 15]:

Անվիճելի է վիտամին D-ի կարևորագույն դերը ոսկրային համակարգ, դրա ձևավորման և գործառնությունների իրականացման համար: Այն ակտիվորեն մասնակցում է կենսաբանական բազմաթիվ կարևոր պրոցեսների, բնածին և ձեռքբերովի իմունիտետի ձևավորմանը (բակտերիային

վարակներ) [3, 8, 12]: Հայտնի է, որ վիտամին D-ով հագեցած մթերքների (ծովամթերքներ, ձկնեղեն և այլն) բանակը Հայաստանում սահմանափակ է:

Հարկ է նշել, որ մեր պոպուլյացիայում D հիպովիտամինոզը խորանում է նաև ոչ ճիշտ կենսակերպի գործոններից (սահմանափակ ֆիզիկական ակտիվություն, հազվադեպ զբոսանքներ, սպորտով ոչ լիարժեք զբաղվելը և այլն):

Ի վերջո, ճարպալույծ վիտամինների (A,D,E,K) երկրորդային դեֆիցիտը բնորոշ է մալաբորացիային, հատկապես ՄԿ-ով հիվանդներին [4,5]: Հայտնի է, որ վիտամին D-ի ներծծումն ընթանում է բարակ աղիներում սննդում առկա ճարպերի միջոցով: ՄԿ-ով հիվանդ երեխաների ենթաստամոքսային ախտահարման պատճառով խանգարվում են մարսողական պրոցեսները, զգալի նվազ է վիտամին D-ի ներծծումը: Պարզաբանված է, որ վիտամին D-ի ներծծման կարևորագույն պայմաններից է լեղու բավարար սեկրեցիան, որի պատճառով զգալիորեն խաթարված է ՄԿ-ի դեպքում: ՄԿ-ով բուժառուների շրջանում խանգարվում է նաև վիտամին D-ի նախաածանցյալների (խոլե- և էրգո-կալցիֆերոլների) հիդրօքսիլացումը լյարդում [7,13]: Ապացուցված է նաև վիտամին D-ի ցածր մակարդակի և թոքային ֆունկցիաների խանգարումների, բորբոքային պրոցեսների և նրանց սրացումների հաճախականության սերտ կապը: Ըստ վերոհիշյալների՝ անհրաժեշտություն առաջացավ հետազոտելու ՄԿ-ի կենտրոնում գրանցված հիվանդ երեխաների վիտամին D-ի մակարդակն արյան մեջ և համեմատել դրանք գործնականում առողջ երեխաների տվյալների հետ:

Հետազոտման նպատակը

Սույն հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել արյան մեջ վիտամին D-ի մակարդակը ՄԿ-ով հիվանդ երեխաների շրջանում, գնահատել այդ խմբի հիվանդների վիտամին D-ով բավարարվածությունը, ինչպես նաև վիտամին D-ի նշանակման կլինիկական արդյունավետությունը և վիտամին D-ի մակարդակի ցուցանիշների համեմատումը շնչառական հիվանդությունների դեպքում:

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Վ.Ս. Բաղդասարյան

ԵՊՀ, մանկաբուժության թիվ 1 ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0008, Մուրացանի 114

Էլ. փոստ՝ vachaganbaghdasaryan@yahoo.com

Հեռ.՝ (+374) 91 31 13 43

Աղյուսակ 1. ՄՎ-ով հիվանդների և հաճախակի հիվանդացող երեխաների (ՀՀԵ) 25(OH)D մակարդակները

Երեխաների տարիք	ՀՀԵ նգ/մլ n=59		ՄՎ-ով հիվանդներ նգ/մլ n=52	
	M	m	M	m
1-3 տարեկան	48,07 (n=12)	4,11	24,06 (n=7)	2,10
4-11 տարեկան	34,45 (n=30)	1,84	23,31 (n=29)	1,98
12-18 տարեկան	29,78 (n=17)	1,47	21,25 (n=16)	2,04

Հետազոտության մեթոդները

Կատարվել են համեմատական հետազոտություններ ՄՎ-ով հիվանդ երեխաների շրջանում վիտամին D-ի մակարդակների և շնչառական ֆունկցիաների խանգարումների աստիճանի, ինչպես նաև շնչառական եպիզոդների հաճախականության հետ:

Հետազոտություններում (աղ. 1) ներառվել են ՄՎ-ով հիվանդ 1-17 տարեկան (n=52) երեխաներ, որոնցից 39 տղա, 13 աղջիկ բուժառուների միջին տարիքը կազմել է 7,95±5,03 տարեկան: Բոլոր հիվանդների ախտորոշումները հաստատվել են քրտինքում քլորիդների բարձր մակարդակով և գենետիկական հետազոտությունների տվյալներով (հիմնական մուտացիան՝ F508del, 82%):

Որպես ստուգիչ խումբ (աղ. 1) ուսումնասիրվել են 1-17 տարեկան հաճախակի հիվանդացող երեխաները (ՀՀԵ) (n=59), որոնցից 37 տղա և 22 աղջիկ («Մուրացան» ՀՀ ամբուլատոր ծառայություն): Վիտամին D-ի մակարդակն արյան մեջ գնահատվել է ըստ Նրա միջանկյալ մետաբոլիտի քանակի:

Հետազոտություններն իրականացվել են «Մուրացան» կլինիկական ախտորոշիչ լաբորատորիայում 2020-2023թթ.՝ իմունոբեմոֆլուորիսցենսային մեթոդով՝ կիրառելով Roche, MAGLUMI 800, MAGLUMI x3 սարքավորումները:

Հետազոտությունների արդյունքների ինտերպրետացիան իրականացվել է ըստ Էնդոկրինոլոգների միջազգային ասոցիացիայի խորհրդատվական (2011թ.) և Եվրոպական կոնսենսուսի տվյալների: Դրանք են՝ ծանր դեֆիցիտ՝ մինչև 10 նգ/մլ, դեֆիցիտ՝ 10-20 նգ/մլ, անբավարարություն՝ 21-29 նգ/մլ, նորմալ մակարդակ՝ 30-70 նգ/մլ: Իսկ վիտամին D-ի 100 նգ/մլ-ից ավելի քանակը գնահատվում է որպես ավելցուկային, և այդ դեպքում դեղաչափի շտկման կարիք կա:

Ստացված տվյալների ստատիստիկ մշակումն իրականացվել է «IBM SPSS Statistics 24» ծրագրով, Շապիրո-Ուիլկի չափանիշներով: Տվյալները ներկայացված են միջին թվաքանակական (M) արժեքներով և դրանց շեղումներով (m): Որակական տվյալները ներկայացված են տոկոսներով և տոկոսների սխալներով: Տարբերությունները համարվել են ստատիստիկ էական, եթե $p < 0,05$:

Արդյունքները և քննարկումը

Ինչպես հետևում է աղյուսակ 1-ի տվյալներից, ՄՎ-ով հիվանդ երեխաների արյան մեջ որոշված 25(OH)D-ի մակարդակը հավաստիորեն ցածր է հսկիչ (ՀՀԵ) խմբի ցուցանիշից բոլոր տարիքային խմբերում: Ավելին՝ ՄՎ-ով հիվանդ երեխաների 15%-ի դեպքում (n=8) գրանցվել է խիստ ցածր՝ «ծանր դեֆիցիտ» մինչև 10 նգ/մլ մակարդակ:

Չնայած 25(OH)D-ն վիտամին D-ի ակտիվ տեսակը չէ, սակայն այն օրգանիզմում վիտամին D-ի պահեստային քանակի հստակ ցուցիչ է [2, 9]:

Հարկ է առանձնացնել ՄՎ-ով հիվանդ երեխաների հետևյալ երկու խմբերը՝ դեֆիցիտով – 10-20 նգ/մլ, (n=22, 42%) և ծանր դեֆիցիտով մինչև 10 նգ/մլ (n=8, 15%) վիտամին D-ի ցածր մակարդակներով, որոնց շրջանում թոքային սրացումները և արտաթոքային բարդություններն ավելի հաճախակի են՝ $p < 0,01$:

Անհրաժեշտ է ընդգծել այն փաստը, որ ՀՀԵ տարիքի աճին զուգահեռ 25(OH)D-ի մակարդակը համեմատաբար իջնում է: Հավանաբար դա պայմանավորված է ոչ ակտիվ ֆիզիկական ապրելակերպով, սակավ զբոսանքներով, վիտամին D-ի քիչ կամ ոչ սխտեմատիկ ընդունումներով, ինչպես նաև վիտամին D-ով հարուստ սննդամթերքների ոչ բավարար քանակի ընդունումով:

Հետազոտված երեխաներին առաջարկվել է վիտամին D-ի ամենօրյա շուրջամյա չափաքանակներ՝ համաձայն ընդունված նորմերի, որոնք ներկայացված են աղյուսակ 2-ում:

ՄՎ-ով բուժառուները ստացել են վիտամին D-ի ավելացված կամ առավելագույն, իսկ ՀՀԵ խումբը՝ նախնական չափաքանակներ: Նույնիսկ այս պարագայում ՄՎ-ով հիվանդների 25(OH)D ($p < 0,05$) մակարդակը զգալիորեն ցածր է եղել ՀՀԵ-ի համեմատ:

Չպետք է մոռանալ, որ չի կարելի մոլորվել վիտամինների դեղաչափերը ավելացնել մյուս վիտամինների, հատկապես ճարպալույծ վիտամինների՝ հիպերվիտամինոզներից խուսափելու համար:

Բացահայտվել է, որ վիտամին D-ի անբավարար քանակը Հայաստանում եզակի չէ: Մեր հանրապետության բնակչությունը երիտասարդ է (մոտ 24%-ը 18 տարեկանից փոքր է), հետևաբար մտահոգիչ

Աղյուսակ 2. Երեխաներին առաջարկվող վիտամին D (մգ/օր) դեղաչափերը

Տարիքը	Սկզբնական	Ավելացված	Առավելագույն
Մինչև 12 ամսական	400-500	800-1000	2000
1-10 տարեկան	800-1000	1600-3000	4000
11-18 տարեկան	8000-2000	1600-6000	10000

են ոչ միայն ՄՎ-ի, և շնչառական հիվանդությունների հաճախակի, ձգձգված ընթացքներով էպիզոդները, այլև նաև վաղ տարիքի երեխաների դեպքում ռախիտի զարգացման հավանականությունը [1, 11, 13, 14]:

Այսպիսով, անհրաժեշտ է, որ ՄՎ-ով բոլոր հիվանդները պարբերաբար հետազոտվեն (տարեկան 2-3 անգամ) 25(OH)D կապակցությամբ: Առա-

ջարկվում է բուժառուներին շարունակաբար ընդունել վիտամին D-ի էկվիվալենտ դեղաչափերը (աղ. 2), որպեսզի ապահովվեն արյան մեջ վիտամին D-ի 30 նգ/մլ-ից ոչ պակաս մակարդակը՝ մահացության թոթային սրացումների, արտաթոքային բարդությունների ցուցանիշները նվազեցնելու նպատակով:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., Евсеева Е.А., Лазарева С.И., Майкова И.Д. Недостаточность витамина Д у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. Педиатрическая фармакология. 2015;12(5):528-531

2. Капранов Н.И. и др. Национальная программа «Недостаточность витамина Д у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России. М.: «Педиатр», 2018, 967 с.

3. Aranow C. Vitamin D and the immune system. J. investing. Med. 2011;56:881-6

4. Bouillon R., Marcocci C. Carmeliet G., Bikle D., White J. Dawson-Hughes 13, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. Endocr Rev. 2019;40:1109-51

5. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A. Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Phystol Rev. 2016;06:365-408

6. Easteli R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N: Engl.: J. Med., 1998:338:736-46

7. Ginstina A., Adler R.A., Binkley N., Bollerslev J., Brouillon R. Dawson-Hugas B. et al. Consensus statement from 2nd international conference on controversies in vitamin D. Rev: Endocr. Metab. Disord., 2020:21:89-116

8. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. Clin. Endocrinol., 2012:76:315-25

9. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. Evaluation treatment and prevention of vitamin D Deficiency in Endocrine Society Clinical Practice-guideline. The journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2011: 96(7):1911-1930. DOI:10.1210/jc.2011-0385

10. Holick M.F. Vitamin D deficiency. N: Engl., J. Med., 2012; 357:266-81

11. Hutching N. et al. Vitamin D efficiency is widespread in Armenia: Poster presentation Armenian Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting, 11 Sep: 2020

12. Rosen Y., Daich J., Soliman J., Brathwaite E., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. Scand J. Rheumatol., 2016:45:439-47

13. Sempas C.T., Heijboer A.C., Bikle D.D., Bollerslev J., Bouillon T., Brannon P.M. et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D results from the first international conference on controversies in vitamin D. Br. J. Clin. Pharmacol., 2018:84:2194-207

14. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A., Maguiness K., Enders J., Robinson K.A. An update on the screening diagnosis, management and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. The journal of Clin. Endocrinology and Metabolism. 2012 97(4).1082-93:DOI:10.1210/jc.2011-3050

15. Washington DC, National Academy Press, 2010 Central Intelligence Agency, 2021: The World Factbook. "Arme-nin" <https://www.cia.gov/the-world-factbook/countries/armenia>. Accessed 06 May, 2021. Yerevan Municipality. Climate conditions

РЕЗЮМЕ

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В РА

Багдасарян В.С., Кристосдурян А.Т., Симонян К.Г., Гаспарян Н.М., Хачикян Р.Г.
МЦ «Мурацан»

Ключевые слова: муковисцидоз, витамин D, 25(OH)D-холекальциферол, недостаточность витамина D, жировой обмен, мальабсорбция.

С целью исследования уровня витамина D у детей больных муковисцидозом обследовано 52 пациента, контрольную группу составили 59 детей, часто болеющих. По возрасту больные были сопоставлены. Проведена сравнительная

оценка клинических проявлений заболевания, а также эффективности проводимой терапии витамином D.

Результаты полученных исследований свидетельствуют о необходимости контроля уровня витамина D в обеих группах больных, с целью обоснования необходимости длительной терапии витамином D.

SUMMARY

VITAMIN D LEVELS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS IN RA

Baghdasaryan V.S., Kristosduryan A.T., Simonyan K.H., Gasparyan N.M., Khachikyan R.H.
"Muratsan" MC

Keywords: cystic fibrosis, vitamin D, 25(OH)D-cholecalciferol, vitamin D deficiency, fat metabolism, malabsorption.

To examine vitamin D levels in children with cystic fibrosis, 52 patients were examined; the control group consisted of 59 children with frequent illnesses. Patients were compared by age. A comparative assessment of the clinical manifestations of the

disease and the effectiveness of vitamin D therapy was carried out. The results obtained from the studies indicate the need to control vitamin D levels in both groups of patients in order to justify the need for long-term therapy with vitamin D.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.37-7>

ՀՏԴ՝ 616.24-005.7

ՍՈՒՐ ԹՈՔԱՅԻՆ ԷՄԲՈԼԻԱՅՈՎ ՀԻՎԱՆՂՆԵՐԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ: ԵՐԿՈՒ ՏԱՐԿԱ ԴԻՏԱՐԿՈՒՄ ՀԵՐԱՑԻ ԹԻՎ 1 ՀԻՎԱՆՂԱՆՈՑԱՅԻՆ ՀԱՄԱԼԻՐՈՒՄ

Մալխասյան Ի.Է.², Հովակիմյան Մ.Յ.¹, Տերտերյան Ա.Ս.¹, Մարտիրոսյան Գ.Է.¹, Ավետիսյան Բ.Ա.¹, Վարդանյան Ա.Կ.¹, Հովհաննիսյան Մ.Ռ.¹, Սիսակյան Հ.Ս.¹

¹ԵՊԲՀ, սրտաբանության ամբիոն, Հերացի թիվ 1 հիվանդանոցային համալիր

²ԵՊԲՀ, անէսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոն, Հերացի թիվ 1 հիվանդանոցային համալիր

Ստացված է՝ 20.12.2023թ., գրախոսված է՝ 24.01.2024թ., ընդունված է՝ 25.04.2024թ.:

Բանալի բառեր՝ թոքային վարկերակի թրոմբոէմբոլիա, ռիսկի գնահատում, ելակետային բնութագրեր, մեծ ռիսկային հիվանդներ, կլինիկական ուղեցույցներ:

Թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիան (ԹԶԹԵ) ներհիվանդանոցային մահացությամբ ծանր պաթոլոգիա է, որը մեծ մասամբ չախտորոշված չէ: Չնայած բուժման և ախտորոշման առաջընթացին՝ շատ հիվանդներ ստանում են քիչ ապացուցողական բազայով բուժում ինչպես ներհիվանդանոցային, այնպես էլ ամբուլատոր պայմաններում: Անկախ սուր թոքային էմբոլիայի կառավարման գործում զգալի առաջընթացից՝ կլինիկական դեպքերի սուր վատթարացումը և հիվանդության մահացությունը շատ են:

Համաձայն ներկայիս ուղեցույցների՝ առաջնային ռեպերֆուզիոն թերապիան՝ համակարգային թրոմբոլիտիկ բուժումը զուգակցված էմբոլեկտոմիայով, խորհուրդ է տրվում ռիսկային սուր թրոմբոէմբոլիաների բուժման դեպքում [6,7]: Այնուամենայնիվ, այս մոտեցումները դեռևս սահմանափակ են կիրառվում: Անկայուն սուր թոքային էմբոլիայով հիվանդների 30-40%-ի դեպքում կիրառվում է համակարգային թրոմբոլիզիս [4]: Ենթամաշկային թրոմբոէկտոմիա դեռևս սահմանափակ է կատարվում: Ներհիվանդանոցային մահացությունը, ըստ տարբեր տվյալների, շարունակվում է մնալ բարձր և տատանվում է 15-50%-ի սահմաններում:

Ստորև հավաքված են տվյալներ Երևանի պետական բժշկական համալսարանի հիվանդանոցում 2 տարի տևողությամբ ԹԶԹԵ-ով դեպքերի նկարագրությամբ, գնահատված են բուժման եղանակները և ելքերը:

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Հ.Ս. Սիսակյան

ԵՊԲՀ, ընդհանուր և ինվազիվ սրտաբանության կլինիկա

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոթողենի 2

Էլ. փոստ՝ hamayak.sisakian@doctor.com

Հեռ.՝ (+374) 10 58 20 23

Թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիան սիրտ-անոթային մահացության և հիվանդացության տարածված պատճառներից մեկն է: Չնայած թոքային էմբոլիայի ախտորոշման ժամանակակից ճառագայթաբանական մեթոդների առաջընթացին՝ այնուամենայնիվ, բուժման մեջ ներգրավված հիվանդների շրջանում իրական պատճառների կառուցվածքային նկարագրությունը ոչ լիարժեք է ուսումնասիրված [1]: Սուր ԹԶԹԵ-ով հիվանդների ընդունման ելակետային տվյալների ազդեցությունը հիվանդության ընթացքի վրա թերևս թերի է նկարագրված: Այս հետազոտության նպատակը այդ բացը լրացնելն է:

Մեթոդները

Այս հետազոտության ուսումնասիրությունը ներառում է թոքային էմբոլիայի ախտորոշմամբ 57 հիվանդների կլինիկական վիճակի նկարագրություններ: Օգտագործվել է 2020-2022 թվականների հիվանդանոցային տվյալների բազան: Հետազոտվել են 18 տարեկանից մեծ հոսպիտալացված հիվանդներ, որոնց դեպքում բազմաշերտ համակարգչային կոնտրաստ անգիոգրաֆիայի միջոցով (GE Revolution, 64 շերտանի CT սքան) ախտորոշվել է սուր թոքային էմբոլիա: Բոլոր վերլուծությունները կատարվել են հետադարձ եղանակով: Բոլոր հիվանդների բնութագրական տվյալները ներկայացված են աղյուսակ 1-ում և 2-ում: Չափել ենք դեպքերի (PESI) ինդեքսը (թոքային էմբոլիայի ծանրության ինդեքս), որպեսզի գնահատենք ընդունվելիս հիվանդների կլինիկական ծանրությունը և ընտրենք նրանց համար ամենահարմար բուժման տարբերակը: PESI-ն ռիսկի գնահատման ինդեքս է, որով գնահատվում է նոր ախտորոշված թոքային էմբոլիայով (ԹԵ) հիվանդների մահացությունը [2,5]: Ինդեքսի միավորը հաշվարկվում է ըստ հետևյալ չափանիշների՝ տարիք, սեռ, անամնեզում չարորակ հիվանդություն, սրտային անբավարարություն, թոքերի քրոնիկական հիվանդություն, ինչպես նաև

ընդունվելիս առկա գիտակցության խանգառում, սրտի հաճախականության, սիստոլիկ ճնշման, շնչառության հաճախականության, ջերմաստիճանի, թթվածնի սատուրացիայի ցուցանիշներ: Ըստ այս ինդեքսի՝ հիվանդները բաժանվում են 4 խմբի՝ շատ մեծ ռիսկի, մեծ ռիսկի, միջանկյալ ռիսկի և փոքր ռիսկի (աղյուսակ 3):

Միայն շատ մեծ և մեծ PESI ռիսկի միավորներ ունեցող հիվանդները, որոնք չունենին թրոմբոլիտիկ բուժման հակացուցումներ, բուժվել են համակարգային թրոմբոլիզով [4]: Միջանկյալ և փոքր ռիսկի հիվանդները բուժվել են միայն հակակուագուլյանտ թերապիայով:

Սուր ԹՁԹԵ-ով հիվանդների մեծ մասի դեպքում հիվանդությունը հաստատվել է բազմադետեկտոր կոնտրաստ տոմոգրաֆիայի միջոցով (71,9%): Բոլոր հիվանդներն անցել են դուպլեքս ուլտրաձայնային և երակային կոմպրեսիոն հետազոտություն՝ խորանիստ երակների հնարավոր թրոմբոզը բացահայտելու համար [8]:

Ընդունվելիս սուր ախտորոշումը հաստատվել է այն դեպքերում, երբ թոքային էմբոլիայի ախտանիշների սկիզբը եղել է ոչ ավելի քան 14 օր առաջ: Հեմոդինամիկ անկայուն հիվանդներին, որոնց դեպքում հնարավոր չէր իրականացնել անհապաղ համակարգչային տոմոգրաֆիկ հետազոտություն, ԹՁԹԵ ախտորոշումը որոշվել է Դ-Դիմեր թեստով և աջ փորոքի ծանրաբեռնվածությանը բնորոշ տրանսթորակալ էխոսրտագրական ցուցանիշներով (28,1%): Բուժման և ռիսկի գնահատման ռազմավարությունները համապատասխանեցվել են Եվրոպական սրտաբանական ասոցիացիայի ուղեցույցներին (2019թ.) [3]: Հիվանդության մահացությունը գնահատվել է դիսհերձման արդյունքների բժշկական տվյալները վերանայելու հիման վրա: Հայտնաբերվել են նաև մահացության դեպքեր, որոնք անմիջականորեն պայմանավորված չեն եղել ԹՁԹԵ-ով, ինչպիսիք են մահացու արյունահոսությունը և մետաստատիկ հիվանդությունները:

Վիճակագրական վերլուծությունը

Տվյալներն արտահայտվել են տոկոսային հարաբերակցություններով: Մահերի քանակը որոշվել է բժշկական փաստաթղթերի և դիսհերձման արդյունքների ուսումնասիրությամբ: Մահացության ելքերը, որոնք պայմանավորված չէին հիմնական հիվանդությամբ, ներառում էին արյունահոսության, սեպսիսի և չարորակ հիվանդությամբ պայմանավորված դեպքերը:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ընդունված հիվանդների միջին տարիքը կազմել

է 64,6 տարի: Ամենահաճախեղ առկայող հիվանդությունը զարկերակային հիպերտենզիան էր (43,9%): COVID-19 ՊՇՌ թեստը դրական է եղել 8,8%-ի, իսկ հետևողիդային վարակը առկա է եղել հիվանդների 29,8%-ի դեպքում: Հիվանդների 70,2%-ը ստացիոնար է ընդունվել «շատ մեծ ռիսկի սուրթոքային էմբոլիա» ախտորոշմամբ՝ զուգակցված աջ փորոքի հարաճող անբավարարությամբ:

Սիմպտոմատիկ սուր ԹՁԹԵ-ով հոսպիտալացված 57 հիվանդներից 10,5%-ը ստացել է համակարգային թրոմբոլիտիկ բուժում: Միևնույն ժամանակ, թրոմբոլիտիկ թերապիայի բացարձակ և հարաբերական հակացուցումների պատճառով մեծ ռիսկային դեպքերի մեծ մասում հակակուագուլյացիոն բուժումը միակ հարմար թերապևտիկ տարբերակն է եղել (89,5%): Միայն ԹՁԹԵ-ով պայմանավորված հիվանդանոցային մահացությունը կազմել է 26,3%: Ոչ մահացու առատ արյունահոսություններ են հայտնաբերվել թրոմբոլիզիս ստացած հիվանդների 16,67%-ի, իսկ թրոմբոլիզիս չստացած հիվանդների 7,8%-ի դեպքում:

Արդյունքում մենք մեր ուսումնասիրության ընթացքում գնահատել ենք 33,3% ընդհանուր ներհիվանդանոցային մահացություն:

Ստորև ներառվել են հոսպիտալացումներից դուրսգրման բոլոր տվյալները, և գնահատվել է մեկ տարվա մահացությունն ու սուր ԹՁԹԵ-ի կրկնությամբ պայմանավորված ընդունումները: Աղյուսակ 4-ում ընդգրկված է ներհիվանդանոցային մահացության, 1 տարվա մահացության և ԹՁԹԵ-ով պայմանավորված կրկնակի ընդունումների քանակը:

Այս ուսումնասիրությամբ նշվել են ԹՁԹԵ-ով հիվանդների կլինիկական և ռադիոլոգիական տվյալները:

Հետազոտության արդյունքների վերլուծությունից պարզ է դառնում, որ ամենատարածված ուղեկցող հիվանդություններն են զարկերակային հիպերտենզիան (43,9%), ցածր արտամղման ֆրակցիայով սրտային անբավարարությունը (42,1%), խորանիստ երակային թրոմբոզը (31,6%), շաքարային դիաբետը (19,3%) և նախորդող ոչ սրտային վիրահատությունները (19,3%): Ընդունվածների շրջանում էական սեռային տարբերություններ չկան:

Այս ուսումնասիրության նպատակը ԹՁԹԵ-ով ընդունված հիվանդների անհատական բնութագրերը նշելն է, ուղեկցող հիվանդությունները նկարագրելը և դրանց ազդեցությունը հիվանդության ընթացքի վրա գնահատելը:

Համակարգային թրոմբոլիզիս ստացած հիվանդների ներհիվանդանոցային մահացությունը գնա-

Աղյուսակ 1.

Սուր ԹՁԹԵ-ով (թոքային վարկերակի թրոմբոէմբոլիա) հիվանդների ընդունելության տվյալները

	Հիվանդների քանակը	Տոկոսը
	57	
Տարիքը, միջինը	64,6	
Իգական սեռ	28	49,1%
Գիրություն	3	5,3%
Չարկերակային հիպերտենզիա	25	43,9%
Շաքարային դիաբետ	11	19,3%
Անեմիա	6	10,5%
Կոագուլոպաթիա	3	5,3%
Թոքային հիպերտենզիա	6	10,5%
Թոքերի քրոնիկական օբստրուկտիվ հիվանդություն	7	12,3%
Նախասրտերի շողացում	10	17,5%
Քրոնիկական սրտային անբավարարություն	24	42,1%
Սրտի փականային հիվանդություն	4	7,0%
Քրոնիկական երիկամային հիվանդություն	9	15,8%
Քրոնիկական լյարդային հիվանդություն	3	5,2%
Քաղցկեղ	5	8,8%
Սրտի իշեմիկ հիվանդություն	7	12,3%
Կրած իշեմիկ ինսուլտ	10	17,5%
Խորանիստ երակների թրոմբոզ	18	31,6%
Ծայրամասային զարկերակների հիվանդություն	2	3,5%
Նախորդող ոչ սրտային վիրահատություն	11	19,3%
COVID-19 դրական ՊՇՌ- թեստ	5	8,8%
Հետկովիդային վարակ	17	29,8%
Կարդիոգեն շոկ	14	24,6%
Էխոկարդիոգրաֆիկ աջփորոքային սուր անբավարարության առկայություն	19	33,3%

Աղյուսակ 2.

Ախտորոշման և բուժման առանձնահատկությունները

	Հիվանդների թիվը	Տոկոսը
ԹՁԹԵ-ն ախտորոշվել է համակարգչային շերտագրությամբ	41	71,9%
Համակարգչային շերտագրությամբ իրականացնելն անհնար է եղել՝ պայմա- նավորված սուր սրտային անբավարարությամբ	16	28,1%
Կիրառվել են վազոպրեսորներ	14	24,6%
Կիրառվել է թոքերի արհեստական շնչառության ապարատ	15	26,3%
Ստացել են հակակոագուլյացիոն բուժում	51	89,5%
Ստացել են համակարգային թրոմբոլիզիս	6	10,5%

Աղյուսակ 3.

Ընդունվելիս հիվանդների PESI ինդեքսի (թոքային էմբոլիայի ծանրության ինդեքս) քանակական բաշխվածությունը

	Հիվանդների թիվը	Տոկոսը
Փոքր ռիսկ	3	5,3%
Միջանկյալ ռիսկ	8	14,0%
Մեծ ռիսկ	9	15,8%
Շատ մեծ ռիսկ	40	70,2%

Աղյուսակ 4.

Մահացության և հոսպիտալացումների գնահատումը (հետապոստության տևողությունը 2 տարի)

	Հիվանդների թիվը	Տոկոսը
Ներհիվանդանոցային մահացությունը	19	33,3%
1 տարվա մահացությունը	7	12,3%
Հիվանդության կրկնությամբ պայմանավորված ընդունումները	3	5,2%

հատվել է 16,67% (6-ից 1-ը), իսկ հակակուագուլյանտ բուժում ստացածներինը՝ 35,29% (51-ից 18-ը): Թոքային զարկերակների երկկողմանի թրոմբոէմբոլիայով հիվանդների ներհիվանդանոցային մահացությունը գրանցվել է 35,5%(45-ից 16-ը), միակողմանի թրոմբոէմբոլիայով հիվանդներինը 25,0% (12-ից 3-ը): Ըստ աղյուսակ 1-ում տրված ուղեկցող հիվանդությունների հիվանդները պայմանականորեն բաժանվել են երկու խմբի՝ երկու և ավելի ուղեկցող հիվանդություններ ունեցողների՝ 63,15% (36 հիվանդ) և 1 կամ պակաս ուղեկցող հիվանդություններ ունեցողների՝ 36,84% (21 հիվանդ): Առաջին խմբի մահացությունը կազմել է 44,4% (36-ից 16-ը), երկրորդինը՝ 14,2% (21-ից 3-ը):

Ընթացիկ կլինիկական ուղեցույցներում խորհուրդ է տրվում կիրառել հակակուագուլյանտ բուժում փոքր և միջանկյալ ռիսկի ԹՁԹԵ-ով հիվանդների դեպքում, իսկ համակարգային թրոմբոլիզիս կամ թրոմբեկտոմիա՝ մեծ ռիսկի ԹՁԹԵ-ի դեպքում: Չնայած ըստ հիվանդության ուղեցույցների բուժման՝ աջ փորոքի հարաճող անբավարարությամբ և հեմոդինամիկ անկայունությամբ մեծ ռիսկ պարունակող ԹՁԹԵ-ն, ինչպես սպասվում էր, շարունակում է ունենալ ներհիվանդանոցային ծանր

մահացություն (33,3%): Մեծ ռիսկով հիվանդների վաղ հայտնաբերմանը և ներհիվանդանոցային մահվան կրճատմանը կարելի է հասնել՝ ռիսկի գործոնները ճանաչելով և համապատասխան բուժում իրականացնելով:

Արդյունքների ամփոփում

Միջինից մեծ ռիսկ պարունակող թոքային էմբոլիայով հիվանդները ունեն ներհիվանդանոցային ցածր մահացություն: Թրոմբոլիտիկ թերապիա չի կիրառվում հիվանդների գրեթե 90%-ի դեպքում՝ պայմանավորված բացարձակ և հարաբերական հակացուցումներով, ինչպես նաև հիվանդության ուշ ախտորոշմամբ: Հետևաբար կիրառելով ժամանակակից մեթոդները՝ հիվանդության արագ ախտորոշումը, ինչպես նաև ուղեկցող հիվանդությունների առկայության արագ գնահատումը կնպաստեն այս հիվանդների բուժման կազմակերպման բարելավմանը:

Շահերի բախում

Հեղինակները հայտարարում են, որ շահերի բախում չկա:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Andersson T., Söderberg S. Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities, and survival; analysis of a Swedish national cohort. BMC Cardiovasc Disord., 2017 Jun 14; 17(1):155. doi: 10.1186/s12872-017-0587-1 PMID: PMC5471722 PMID: 28615009
- Jiménez D., Lobo J.L., Barrios D., Prandoni P., Yusen R.D. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Chest, 2016 Jun PMID: 26768476 DOI: 10.1007/s11739-015-1388-0
- Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G., Harjola V., Huisman M.V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Áinle F.N., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L. ESC Scientific Document Group 2019, ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal, V. 41, Issue 4, 21 January 2020, pp. 543–603, PMID: 3150442 DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405,31 August 2019 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- Kucher N., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z. Massive pulmonary embolism Circulation 2006, PMID: 16432055 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592592
- Natanzon S.S., Fardman A., Chernomordik F., Mazin I., Herscovici R., Goitein O., Ben-Zekry S., Younis A., Grupper A., Matetzky S., Roy Beigel, PESI score for predicting clinical outcomes in PE patients with right ventricular involvement Heart Vessels 2022 Mar , PMID: 34420078 DOI: 10.1007/s00380-021-01924-w
- Paul J.D. Cifu A.S. Management of Acute Pulmonary Embolism JAMA, 2020 Aug. 11;324(6):597-598. doi: 10.1001/jama.2020.3905. PMID: 32780129
- Saar J.A., C. Maack European Society of Cardiology. Diagnosis and management of acute pulmonary embolism. ESC guidelines, 2014 Herz. 2015 Dec;40(8):1048-54. doi 10.1007/s00059-015-4378-0. PMID: 26626553
- Sandblad K.G., Rosengren A., Sörbo J., Jern S., Hansson P. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis—comorbidities and temporary provoking factors in a register-based study of 1.48 million people, Res. Pract. Tromb Haemost. doi: 10.1002/rth2.12714 eCollection 2022 May

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЛЕЧЕБНАЯ ОЦЕНКА БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ. ДВА ГОДА НАБЛЮДЕНИЙ В БОЛЬНИЧНОМ КОМПЛЕКСЕ «ГЕРАЦИ» № 1

Малхасян И.Э.², Овакимян М.О.¹, Тертерян А.М.¹, Мартиросян Г.Э.¹, Аветисян К.А.¹, Варданыан А.К.¹, Оганисян М.Р.¹, Сисакян А.С.¹

¹ЕГМУ, Кафедра кардиологии, Университетский клинический комплекс «Гераци» № 1

²ЕГМУ, Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, Университетский клинический комплекс «Гераци» № 1

Ключевые слова: *тромбоэмболия легочной артерии, оценка риска, исходные характеристики, пациенты высокого риска, клинические рекомендации.*

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой патологию с высокой госпитальной летальностью и затрудненной диагностикой. Несмотря на определенные достижения в лечении и диагностике, многие пациенты получают неудовлетворительное лечение с низкой доказательной базой как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Несмотря на значительный прогресс в лечении острой ТЭЛА, частота острых ухудшений и смертность остаются высокими.

Мы собрали данные клинической больницы Ереванского государственного медицинского университета об острых проявлениях ТЭЛА с последующим 2-летним наблюдением и оценили результаты и методы лечения.

Текущие клинические рекомендации советуют антикоагулянтную терапию у пациентов с ТЭЛА низкого и промежуточного риска и системный тромболизис или тромбэктомия у пациентов с ТЭЛА высокого риска. Несмотря на рекомендации, ТЭЛА высокого риска с выраженной правожелудочковой недостаточностью и гемодинамической нестабильностью, как и ожидалось, по-прежнему характеризуется высокой госпитальной летальностью (33,3%).

Раннее выявление пациентов с высоким риском и снижение внутрибольничной смертности могут быть достигнуты путем распознавания факторов риска и назначения индивидуального лечения. Продолжение исследований в этом направлении необходимы для правильного определения и совершенствования лечения таких пациентов.

SUMMARY

CLINICAL AND THERAPEUTIC ASSESSMENT OF PATIENTS WITH ACUTE PULMONARY EMBOLISM. TWO YEARS OF OBSERVATION IN THE HERATSI HOSPITAL COMPLEX NO. 1

Malkhasyan I. E.², Hovakimyan M.H.¹, Terteryan A. M.¹, Martirsyan G. E.¹, Avetsiyan Q. A.¹, Vardanyan A. K.¹, Hovhannisyan M.R.¹, Sisakian H.S.¹

¹YSMU, Department of Cardiology, "HERATSI" hospital complex No 1

²YSMU, Department of Anesthesiology and intensive care, "HERATSI" hospital complex No 1

Keywords: *pulmonary embolism, risk assessment, baseline characteristics, high-risk patients, clinical guidelines.*

Pulmonary embolism (PE) is a condition characterized by high in-hospital mortality rates and often goes undiagnosed. Despite advancements in both treatment and diagnosis, many patients still receive unclear, evidence-directed treatment in both hospital and outpatient settings. Although significant progress has been made in managing acute pulmonary embolism, the risk of acute clinical deterioration and mortality remains high.

Data collected from Yerevan State Medical University Hospital in Armenia on acute pulmonary embolism presentations, along with a two-year follow-up, were used to assess outcomes

and treatment modalities.

Current clinical guidelines recommend anticoagulation treatment for low- and intermediate-risk PE patients, while systemic thrombolysis or thrombectomy is recommended for high-risk PE patients. Despite adherence to guideline-based treatment, high-risk PE patients with advanced right ventricular failure and hemodynamic instability continue to experience high in-hospital mortality rates (33.3%). Early identification of high-risk patients and tailored treatment approaches may help reduce in-hospital mortality. Further studies are necessary to refine treatment strategies for such patients.

ԻՆԿՐՈՒՄՏԱՑԻՈՆ ՑԻՍՏԻՏ COVID-19-ՈՎ ՀԻՎԱՆԴԻ ԴԵՊՈՒՄ. ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊՈՒՄ ՆԿԱՐԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆ

Մարտիրոսյան Դ.Ա., Մուրադյան Ա.Ա.

ԵՊԲՀ, Ուրոլոգիայի և անդրոլոգիայի ամբիոն

Ստացված է՝ 02.04.2024, գրախոսված է՝ 17.04.2024, ընդունված է՝ 25.04.2024

Բանալի բառեր՝ COVID-19, կորոնավիրուս (SARS CoV-2), ինկրուստացիա, ցիստիտ, ներմիզուկային մասնա-
հատում:

11.03.2020թ.-ին Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը հայտարարեց նոր տեսակի կորոնավիրուսով (SARS CoV-2) հարուցված կորոնավիրուսային հիվանդությունը (COVID-19) որպես համաշխարհային պանդեմիա: 2023 թվականի օգոստոսի 6-ի դրությամբ 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 [7]: Այն շարունակում է մնալ արդի բժշկագիտության կարևորագույն խնդիրներից մեկը [8]: Կորոնավիրուսային հիվանդությունը (COVID-19) պոտենցիալ սուր շնչառական ծանր ինֆեկցիա է՝ հարուցված SARS CoV-2 հարուցիչով: Այն խիստ վարակիչ է, փոխանցման հիմնական ուղիները կոնտակտայինը և օդակաթիլայինն են: COVID-19-ը հիվանդությունն է, որը կարող է ունենալ սուր շնչառական վիրուսային ինֆեկցիայի թեթև կամ ծանր ընթացք, կարող է ուղեկցվել մի շարք այլ ախտանիշներով: Հիվանդության ախտածագումը բնորոշվում է վիրուսային մասնիկների մուտքով թոքերի էնդոթելիայի բջիջներ՝ անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի ռեցեպտորներին միանալով շնորհիվ, որն էլ հանգեցնում է մակրոֆագերի, բնական քիմերների ակտիվացման համախտանիշի առաջացման՝ հաջորդող ցիտոկինային փոթորիկով: COVID-19-ով հիվանդը սովորաբար ունենում է ջերմություն (98,6%), հոգնածություն (69,6%), չոր հազ (59,4%), մկանացավ (34,8%), դժվարաշնչություն (31,2%),

ինչպես նաև սրտխառնոց և փորլուծություն (10,1%) [2]: Հիվանդության ամենատարածված բարդությունը երկկողմանի վիրուսային թոքաբորբն է, որը շատ հիվանդների դեպքում հանգեցնում է շնչառական անբավարարության: COVID-19-ն իր բնույթով բազմա-
մակարդային է և կարող է հանգեցնել մարդու գրեթե ցանկացած օրգանի վնասման [3]: Բացառություն չեն նաև միզային համակարգի օրգանները:

Կլինիկական դեպքի նկարագրություն

39-ամյա կինը դիմել է ուրոլոգիական բաժանմունք՝ զանգատվելով ցավոտ, հաճախացած միզարձակությունից, մեզի մեջ արյան առկայությունից: Վերոնշյալ զանգատները հիվանդը նշում է վերջին 1 ամսվա ընթացքում: Ստացել է հակաբակտերիալ, հակաբորբոքային բուժում և ցավազրկոչներ: Անամնեզում միզային համակարգում զանգատներ և պաթոլոգիաներ հիվանդը չի նշում: Հոսպիտալացումից մոտ 2 ամիս առաջ հիվանդը բուժում է ստացել ինֆեկցիոն բաժանմունքում, որտեղ հոսպիտալացվել էր COVID-19, երկկողմանի պոլիսեզմենտար թոքաբորբ, երկրորդ աստիճանի շնչառական անբավարարություն ախտորոշմամբ: Բուժման ընթացքում տեղադրվել է միզային կաթետր, որը մեկ շաբաթ անց հեռացվել է: Հիվանդը ստացել է հակաբակտերիային, հակաբորբոքային, հորմոնալ, հակավիրուսային, հակամակարդիչ և ախտանիշային թերապիա: Մեզի ընդհանուր քննությամբ հայտնաբերվել են 7-8 լեյկոցիտներ տեսադաշտում և զգալի քանակությամբ էրիթրոցիտներ:

Ուրոլոգիական բաժանմունքում կատարված հետազոտություններով մեզի ընդհանուր քննությամբ հայտնաբերվել է հեմատուրիայի պատկեր (էրիթրոցիտները ծածկում էին ողջ տեսադաշտը), մեզի 2 անգամ կատարված բակտերիաբանական քննությամբ միկրոօրգանիզմների աճ չի նկարագրվել, *Mycobacterium tuberculosis* չի հայտնաբերվել: Կատարված սոնոգրաֆիկ քննությամբ երիկամներում նկարագրվել են քարեր մինչև 6 մմ չափի, միզապարկի պատերը հաստացած էին, լուսանցքում

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

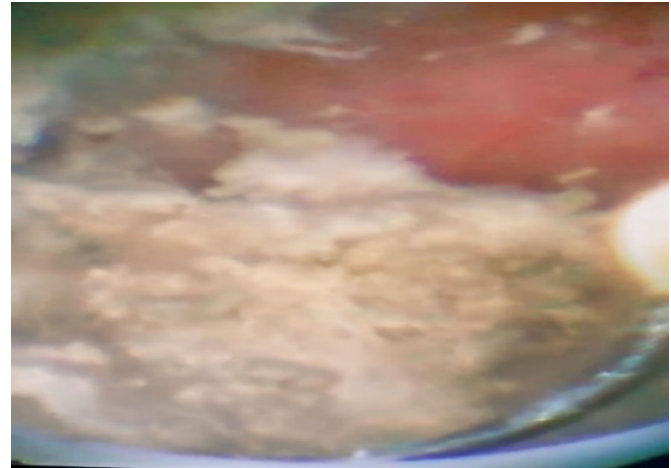
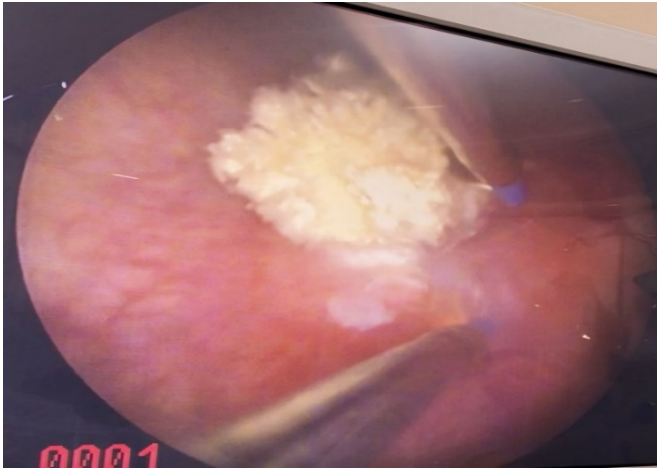
Դ.Ա. Մարտիրոսյան

ԵՊԲՀ, Ուրոլոգիայի և անդրոլոգիայի ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կորյունի 2

Էլ. փոստ՝ martirosyan_davit@yahoo.com

Հեռ.՝ (+374) 55 03 03 93



Նկ. 1 Ցիստոսկոպիայի ժամանակ հայտնաբերված օջախային փոփոխված, կրակաված, ինկրուստացված մասեր

Նկարագրվել են բազմաթիվ քարեր և արյան մակարդակներ, որոնց պատճառով տեսանելիությունը բավարար չէր: Կատարվել է նաև որովայնի և փոքր կոնքի ՋՇ՝ Ներերակային կոնտրաստավորմամբ, ըստ որի՝ դիտվել է ցիստիտի պատկեր միզապարկի լորձաթաղանթի ոչ հավասարաչափ պոլիպաձև հիպերպլազիայով, ամբողջ ծավալով եղել են կրակավման օջախներ, միզապարկի լորձաթաղանթը Ներերակային կոնտրաստավորման ժամանակ կոնտրաստ էր կլանում, նկարագրվել է հարմիզապարկային ճարպաբջջանքի ինֆիլտրացիայի և այտուցի պատկեր: Հաշվի առնելով հեմատուրիան և գործիքային հետազոտությունների արդյունքները՝ տվյալ հիվանդի դեպքում կատարվել է ցիստոսկոպիա: Ցիստոսկոպիայի ժամանակ միզածորանային բացվածքները ունեին տիպիկ տեղակայում, միզապարկի լորձաթաղանթի ամբողջ մակերեսով նկատելի էին օջախային փոփոխված, կրակաված, ինկրուստացված մասեր (Նկ. 1): Միզապարկի լորձաթաղանթի փոփոխված օջախների միջև առկա էին լորձաթաղանթի ինտակտ մասեր:

Իրականացվել է հիվանդի միզապարկի լորձաթաղանթի փոփոխված մասերի Ներմիզուկային մասնահատում, հեռացված հյուսվածքը ուղարկվել է ախտահյուսվածաբանական հետազոտության: Գործողությունից հետո տեղադրվել է միզային կաթետր, միացվել է իրիգացիոն համակարգ: Հետվիրահատական շրջանը ընթացել է հարթ, առանց բարդությունների, իրիգացիոն համակարգը հեռացվել է վիրահատությունից հետո երկրորդ օրը, միզային կաթետրը հեռացվել է վիրահատությունից հետո չորրորդ օրը:

Վիրահատվածաբանական հետազոտությամբ հյուսվածաբանական պրեպարատներում առկա

էր քրոնիկական, ակտիվ բորբոքման պատկեր՝ ենթալորձային շերտում անգիոմատոզով, արյունազեղման և Նեկրոզի օջախներով:

Եզրակացություն

SARS-CoV-2-ն ունի հատուկ եռաչափ սպիտակուցային կառուցվածք, որը բնութագրվում է անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտ 2-ի (ACE2) ընկալիչների հետ կապվելու ունակությամբ: Այս պայմաններում ACE2 արտադրող մարդու օրգանները կարող են գործել որպես թիրախային բջիջներ SARS-CoV-2-ի համար [4]: Չոուն և համահեղինակները նշում են, որ 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 [9]: Ենթադրվում է, որ COVID-19-ով հիվանդների շրջանում համեմատաբար հազվադեպ բարդություն է ինկրուստացիոն ցիստիտը: Չնայած միզային համակարգի ուրոթելում անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտ 2-ի (ACE2) ընկալիչների մեծ քանակությանը՝ միզապարկի ախտահարման պատճառը պարզաբանված չէ: Հետաքրքիր է, որ Լինգը և համահեղինակները COVID-19-ից ապաքինված 66 հիվանդների շրջանում կատարված հետազոտությամբ ցույց են տվել, որ վիրուսային ՌՆԹ-ն հայտնաբերվել է հիվանդների 6,9%-ի մեզի նմուշներում: Բացի դրանից, Նրանք նշել են, որ մեզի նմուշները դրական են մնացել Նույնիսկ այն բանից հետո, երբ բկանցքի բուրբի պատասխանը եղել է բացասական: Ի հակադրություն այս պնդմանը՝ Վանգը և համահեղինակները հաղորդում են, որ SARS-CoV-2 չի հայտնաբերվել մեզի նմուշներում գրանցված հիվանդների շրջանում [5]:

Միզապարկի ախտահարման զարգացման պատճառ կարող է SARS CoV-2-ի հետևանքով առաջացած միզապարկի պատի արյան հոսքի խանգարումը լինել: 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 պաթոգենեզի գործոն են և հայտնաբերվում են ստորին միզուղիների բազմաթիվ պաթոլոգիաների դեպքում [1]: Միկրոշրջանառության խանգարումները հավանաբար նույնպես կարևոր դեր ունեն COVID-19-ով պայմանավորված ինկրուստացիոն ցիստիտի պաթոգենեզում: Հեմոդինամիկ խանգարումների պատճառները

լիովին պարզաբանված չեն և կարող են պայմանավորված լինել ուղղակի վիրուսային ազդեցությամբ, իմունային միջնորդավորված մեխանիզմներով կամ դրանց համակցությամբ: Հնարավոր է, որ միզապարկի բորբոքումը պայմանավորված է տեղային էնդոթելիտով, որը բարդանում է տարբեր տրամաչափի անոթների թրոմբոզով և մեծացնում է միզապարկի պատի իշեմիան [6]: Այս կլինիկական դեպքում ցիստիտը, մեր կարծիքով, կարող է դիտարկվել որպես կորոնավիրուսային նոր վարակի բարդություն: Հաշվի առնելով վերոհիշյալը՝ հասկանալի է դառնում նշված խնդիրների շուրջ աշխատանք ծավալելու և բազմամասնագիտական մոտեցման անհրաժեշտությունը՝ տվյալ խնդրով հիվանդներին, ախտորոշելու և բուժելու համար:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. 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.
2. Desouky E. 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>
3. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. 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
4. Puliatti S., Eissa A., Eissa R., Amato M., Mazzone E., Dell' Oglio P., Sighinolfi M.C., Zoer A., Micali S., Bianchi G., Patel V., Wiklund P., Coelho R., Bernard J.-C., Dasgupta P., Mottre A., Rocco B. COVID-19 and urology. A comprehensive review of literature. <https://doi.org/10.1111/bju.15071>
5. 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)
6. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585
7. World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Dashboard WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data
8. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. 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
9. [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)

РЕЗЮМЕ

ИНКРУСТИРУЮЩИЙ ЦИСТИТ У ПАЦИЕНТА С COVID-19: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мартиросян Д.А., Мурадян А.А.

ЕГМУ, кафедра урологии и андрологии

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус (SARS CoV-2), инкрустация, цистит, трансуретральная резекция.

11.03.2020 Всемирная организация здравоохранения 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-бета-коронавирус. Наиболее частым осложнением заболевания является двусторонняя вирусная пневмония. COVID-19 носит мультисистемный характер и может вызвать поражение практически любого органа человека. Органы мочевыделительной системы не являются исключением. SARS-CoV-2 имеет специфическую трехмерную белковую структуру, характеризующуюся сильным связыванием с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). В этих условиях

органы человека, продуцирующие ACE2, могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2. Представлено клиническое наблюдение развития инкрустирующего цистита у больной COVID-19. Подробно описано клиническое течение и лечение данного заболевания. Приведены данные относительно возможного механизма развития инкрустирующего цистита у данной категории больных. По нашему мнению, инкрустирующий цистит можно рассматривать как осложнение новой коронавирусной инфекции. Его патогенетической основой, вероятно, является сродство SARS CoV-2 к рецепторам АПФ-2 в уротелии. Принимая во внимание вышеизложенное, становится понятной необходимость работы над указанной проблемой и необходимости мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с этой патологией.

SUMMARY

ENCRUSTED CYSTITIS IN A PATIENT WITH COVID-19: DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

*Martirosyan D.A., Muradyan A.A.**YSMU, Department of Urology and Andrology*

Keywords: *COVID-19, coronavirus (SARS CoV-2), encrusted cystitis, transurethral resection.*

From 11.03.2020, the World Health Organization 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 bilateral viral pneumonia. 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. A clinical observation of the development of encrusted cystitis in a COVID-19 patient is presented. The clinical course and treatment of this disease are described in details. The data on the possible mechanism of development of encrusted cystitis in this category of patients are presented. 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 ACE-2 receptors in the urothelium. Taking into account the above mentioned, there is the need to work further on these problems and the need for a multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of patients with this issue.

ՎԻՍՏԵՐԱԼ ԾԱՆՐ ԼԵՅՇՄԱՆԻՈՋ ԵՎ ՀԴՈՒԹՅՈՒՆ (ՎԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊԵ)

Աբրահամյան Ռ.Ա.^{1,2}, Ղարոյան Գ.Կ.^{1,2}, Աբրահամյան Լ.Ռ.^{1,2}, Ավագյան Տ.Գ.³, Աբրահամյան Ս.Յ.^{1,2}

¹ ԵՊԲՀ մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն

² Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ

³ ԵՊԲՀ, հյուսվածաբանության ամբիոն

Ստացված է՝ 29.02.2024, գրախոսված է՝ 20.03.2024, ընդունված է՝ 25.04.2024

Բանալի բառեր՝ վիսցերալ լեյշմանիոզ, հղիություն, հեպատոսպլենոմեգալիա, պանցիտոպենիա:

Վիսցերալ լեյշմանիոզը, որը հայտնի է նաև որպես սև տենդ կամ կալա-ազար, Էնդեմիկ պարագիտային հիվանդություն է, որն առավելապես տարածված է արևադարձային, մերձարևադարձային շրջաններում և Միջերկրական ծովի ավազանում: Աշխարհում ընդերային լեյշմանիոզի տարածվածությունը գնահատվում է տարեկան մոտավորապես 200,000-400,000 նոր դեպք և մալարիայից հետո մակաբուծային հիվանդություններից մահացությամբ երկրորդ տեղում է: Ողջ աշխարհում տարեկան գրանցվում է 20,000-30,000 մահ [6, 10, 23]:

Լեյշմանիոզի ընդերային տեսակը սովորաբար հարուցվում է *Leishmania donovani*, *L. infantum* կամ *L. chagasi* տեսակներով, սակայն չի բացառվում այդ հարուցիչներով հիվանդության այլ տեսակների առաջացումը: Հիվանդությունը տարածող միջատները հիմնականում «ֆլեբոտոմուս» դասի մլակների տարբեր տեսակներն են: Հիվանդության ռիսկի գործոններն են աղքատությունը, թերսնուցումը, անտառահատումը, սանիտարական անբավարար պայմանները և ուրբանիզացիան [1]:

Չնայած վիսցերալ լեյշմանիոզը հղիության ընթացքում հազվադեպ է, սակայն միջազգային մասնագիտական գրականության տվյալներով 1926-2020թթ. աշխարհում հաղորդվել է հղիության և վիսցերալ լեյշմանիոզի զուգակցման 72 դեպք [5]:

Հոդվածում ներկայացնում ենք հղի կնոջ ծանր վիսցերալ լեյշմանիոզի կլինիկական դեպք, որն ավարտվել է մոր և նորածնի լրիվ առողջացմամբ:

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Ռ.Ա. Աբրահամյան

ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ rirhpog@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 98 76 19 00

Կլինիկական դեպքը նկարագրելու և հրապարակելու համար ստացվել է ծննդկանի համաձայնությունը:

Դեպքի նկարագրությունը

Շիրակի մարզի գյուղական համայնքի բնակիչ 34 տարեկան հղին ուղեգրվել է ՎԱՊՍԳՀԻ հետևյալ ախտորոշմամբ. «հղիություն 34-35 շաբաթական, բարդացած մանկաբարձական անամնեզ, սուր ֆարինգիտ, հեպատոսպլենոմեգալիա»: Ընդունման ժամանակ հղին գանգատվել է մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացումից մինչև 38,5°C, ընդհանուր թուլությունից, ախորժակի բացակայությունից, գլխապտույտից, որովայնի ստորին հատվածի ցավերից: Նշում է, որ վերջին երկու շաբաթների ընթացքում ինքը և ընտանիքի անդամները տարել են սուր շնչառական վարակ, իր դեպքում ի հայտ է եկել նաև փորլուծություն՝ կանաչ գույնի սպեցիֆիկ հոտով: Անամնեզում նշում է չորս հղիություն, որից առաջինը՝ ինքնաբեր վիժում, երկրորդը՝ չգարգացող հղիություն, երրորդը՝ ժամկետային ծննդաբերություն, չորրորդը՝ առկա հղիությունն է:

Օբյեկտիվ քննությամբ ընդհանուր վիճակը գնահատվել է բավարար, մաշկը՝ մաքուր, գունատ, ստորին վերջույթների շրջանում առկա են այտուցներ, շնչառությունը քթով ազատ է, թոքերում աուսկուլտատիվ լսվում է կոշտացած շնչառություն: Սրտի աշխատանքը մաքուր է, տոները՝ պարզ, ռիթմիկ: Լեզուն չոր է, փառակալված: Որովայնը շոշափելիս մեծացած է, պնդացած: Լյարդը և փայծաղը հնարավոր չէ շոշափել արտահայտված ենթամաշկային ճարպաբջջանքի պատճառով (BMI 35,81 կգ/մ²): Միզարձակումն ազատ է, անցավ: Գոտկային բախման ախտանիշը բացասական է: Գիտակցությունը պարզ է, մենինգեալ և օջախային ախտանիշներ չկան: SpO₂ – 97%, 2/6 – 110/70 մմ/սս, Ps – 100 զարկ/1րոպե, տախիպնե [5, 19]:

Ըստ կլինիկական ախտորոշման՝ նշանակվել է հղիությունը պահպանող, հակաբակտերիային,

սիմպտոմատիկ թերապիա և պտղի ՇԴՍ (շնչառական դիսթրես համախտանիշ) կանխարգելում:

Ստացիոնարում կատարվել են անհրաժեշտ բոլոր լաբորատոր-գործիքային հետազոտությունները:

Լաբորատոր հետազոտություններով հայտնաբերվել է արտահայտված պանցիտոպենիա՝ RBC – $2,59 \times 10^6/\mu\text{L}$, WBC – $1,71 \times 10^3/\mu\text{L}$, PLT – $48 \times 10^3/\mu\text{L}$, HGB – 63 g/l, HCT – 19,2%, հիպոպրոտեինեմիա՝ 17,6 g/l: Որովայնի խոռոչի ՈւժՅ-ով հայտնաբերվել է լյարդի և փայծաղի մեծացում, նրանց երկայնական տրամագծի մեծացում համապատասխանաբար 22,5 սմ և 18,5×7,5 սմ, փայծաղային երակի լայնացում 1,5 սմ: Արգանդի խոռոչում առկա է զարգացող հղիություն 35 շաբաթական, ս/զ հաճախականությունը 150 զարկ, պտղի ենթադրյալ քաշը 2600,0 գրամ, ամնիոտիկ հեղուկի ինդեքսը նորմայի սահմաններում է, պլացենտայի հաստությունը 4,3 սմ: Արգանդային, պորտալարային, միջին ուղեղային զարկերակներում և երակային ծորանում արյան հոսքը գնահատվել է նորմալ:

Մեզի և կղանքի մանրէաբանական հետազոտությամբ ախտածին միկրոօրգանիզմներ չեն հայտնաբերվել: Կրծքավանդակի օրգանների ռենտգեն հետազոտությամբ հայտնաբերվել են աջակողմյան բրոնխոպնևմոնիայի օջախներ, թոքանկարի ուժգնացում: Հաշվի առնելով դինամիկայում հիվանդի լաբորատոր տվյալների վատթարացումը՝ կատարվել է COVID-19, Էպշտեյն-Բարի վիրուսի, լեպտոսպիրների, պարվովիրուսների ՊՇՌ հետազոտություններ. հակածիններ չեն հայտնաբերվել:

Կատարված բազմամասնագիտական խորհրդատվությունից հետո որոշվել է կատարել կրծոսկրի ոսկրածուծային պունկցիա, պունկտատի մորֆոլոգիական հետազոտությամբ հայտնաբերվել է ինտոքսիկացիային բնորոշ արտահայտված բջջային ինֆիլտրացիա:

Արյան՝ մակաբուծաբանական լաբորատորիայում կատարված իմունաբրոմատոգրաֆիկ՝ Leishmania IgG/IgM Rapid Test Cassete և իմունոֆերմետային՝ Leishmania infantum IgG ELISA հետազոտությունների արդյունքում ստացվել է դրական արդյունք: Հիվանդի դեպքում ախտորոշվել է վիսցերալ լեյշմանիոզ:

Համադրելով ստացված տվյալները՝ կատարվել է ծննդաբերության դրդում: Կինը ծննդաբերել է ծննդաբերական բնական ուղիներով: Ծնվել է կենդանի, արական սեռի 2960 գրամ քաշով, 50 սմ հասակով նորածին: Ըստ Ապգարի սանդղակի՝ գնահատվել 7-8 միավոր:

Վաղ նեոնատալ շրջանում նորածնի արյան հետազոտությամբ ևս Leishmania IgG/IgM Rapid Test Cassete, և իմունոֆերմետային՝ Leishmania infantum

IgG ELISA, հետազոտության արդյունքները եղել են դրական:

Հետծննդյան շրջանն ընթացել է առանց բարդությունների: Ծննդկանը տեղափոխվել է ինֆեկցիոն հիվանդությունների մասնագիտացված կենտրոն բուժում ստանալու նպատակով, ստացել է միջազգային և տեղական ուղեցույցներին համապատասխան թերապիա: Դուրս է գրվել լավացումով:

Դեպքի վերլուծությունը

Մակաբուծով վարակվածների մոտ 80%-ը կյանքի ընթացքում որևէ ախտանիշ չի ունենում: Հարուցիչը տասնյակ տարիներ կարող է մնալ օրգանիզմում մինչև այն պահը, երբ օրգանիզմում առաջանում են ֆիզիոլոգիական և ախտաբանական տեղաշարժեր, որով պայմանավորված՝ փոփոխվում է իմունային համակարգը, որն էլ հանգեցնում է վարակի ակտիվացմանը և ախտանշանների ի հայտ գալուն: Հետևաբար «լեյշմանիոզ» տերմինը վերաբերում է լեյշմանիա վարակի հետևանքով հիվանդանալու, այլ ոչ վարակվելուն [16, 26]:

Թեև մեր կողմից նկարագրված կլինիկական դեպքում հղին բնակավայրը չի փոփոխել և մշտապես բնակվել է ընտանիքի անդամների հետ, բայց լեյշմանիոզի կլինիկական դրսևորումներն ի հայտ են եկել միայն նրա դեպքում, որը և հաստատում է հղիության՝ որպես խթանիչ գործոն լինելու փաստը:

Հաստատված փաստ է, որ նորմալ հղիության դեպքում դիտվում են կնոջ իմունային պատասխանի փոփոխություններ՝ բջջային իմունիտետի նվազում և հումորալ իմունիտետի ակտիվացում: Բջջային իմունային մեխանիզմները ճնշելու դեպքում մեծանում է որոշ մակաբուծական վարակներով հիվանդանալու ռիսկը (օրինակ՝ լեյշմանիան, որի հանդեպ ձեռք է բերվում բջջային իմունային պատասխան): Այնուամենայնիվ, չնայած իմունաբանական ապացույցները ցույց են տալիս, որ հղիության ընթացքում վիսցերալ լեյշմանիոզի վտանգը կարող է ավելի մեծ լինել, սակայն կոնկրետ համաճարակաբանական տվյալներով չի հաստատվում այս վարկածը [20, 24]:

Հղիության ընթացքում կլինիկական դրսևորումները սովորաբար չեն տարբերվում ոչ հղիների դեպքում եղածներից [8]:

Ըստ ԱՀԿ-ի՝ վիսցերալ լեյշմանիոզի կլինիկական ախտորոշումը ներառում է անամնեզում երկշաբաթյա տենդը՝ բացառելով մալարիայի առկայությունը, ինչպես նաև սպլենոմեգալիան և կամ լիմֆադենոպաթիան: Հիվանդությունը կարող է դրսևորվել նաև ախորժակի բացակայությամբ, քաշի կորստով, հեպատոմե-

գալիայով, մաշկի մուգ գունավորմամբ, ինչպես նաև հիվանդության պրոգրեսիվող տեսակների դեպքում, հիպոպրոտեինեմիայով պայմանավորված, դիտվում են այտուցներ, ասցիտ, երկրորդային վարակի միացման նշաններ [22]:

Մեր դեպքում առկա էին գրեթե բոլոր վերը նշված կլինիկական ախտանիշները, խիստ արտահայտված էին ջերմության բարձրացման դրվագները, որը կարող էր պայմանավորված լինել նաև բրոնխոպնևմոնիայով, քանի որ հակաբակտերիային թերապիայի զուգակցմամբ դիտվել է ջերմության աստիճանական իջեցում:

Չնայած վերը նշված զանգատները համընդհանուր են բոլոր հիվանդների համար, սակայն հղիության հետ լեյշմանիոզի զուգակցման դեպքում առկա են որոշ առանձնահատկություններ: Այսպես՝ հղի կանանց շրջանում արյունաբանական տեղաշարժերը և հատկապես անեմիան ավելի արտահայտված է, և հաճախ է կարիք լինում կատարելու արյան փոխներարկում: Հղի արգանդի կողմից մեծացած օրգանների ճնշումը կարող է հանգեցնել դրանց պատռվածքների, իսկ հղիության ընթացքում փայծաղից ասպիրատի ստացումը (ախտորոշման ոսկե ստանդարտ) վտանգավոր է հղիության և պտղի համար: Բացի դրանից, հղիության ընթացքում կլինիկական դեպքի վարումը մշակելիս պետք է հաշվի առնել հիվանդության և բուժական միջամտությունների հետևանքները հղի կնոջ և պտղի վրա [9, 24, 25]:

Վիսցերալ լեյշմանիոզն ախտորոշելու համար սովորաբար հիմք են լաբորատոր հետազոտությունների արդյունքում ստացված տվյալները: Արյունաբանական թեստերով սովորաբար հայտնաբերվում են անեմիան, լեյկոպենիան, հարաբերական լիմֆոցիտոզը և թրոմբոցիտոպենիան: Այս փոփոխությունները համեմատելով ֆիզիոլոգիական հղիության շրջանակներում սպասվող տեղաշարժերի հետ՝ սինթեզիվ է առկա սակավարյունության և թրոմբոցիտոպենիայի միջև, որոնք արդեն իսկ սպասված փոփոխություններ են նորմալ հղի կնոջ դեպքում: Այնուամենայնիվ, լեյշմանիոզին բնորոշ է լեյկոպենիան, իսկ հղիություն ժամանակ սովորաբար առկա է լեյկոցիտոզի միտում նեյտրոֆիլային գրանուլոցիտների ավելացման հաշվին՝ որպես փոխհատուցման մեխանիզմ:

Հիվանդությանը բնորոշ մեկ այլ լաբորատոր փոփոխություն է ալբումին-գլոբուլին հարաբերակցության մեծացումը, որը նորմալ հղիությանը բնորոշ չէ, քանի որ առկա է բջջային և հումորալ իմունիտետների փոփոխություն, ինչը չի արդարացնում գլոբուլինի արտադրության շատացումը [21]:

Հղիության ընթացքում հիվանդությունը պտղին փոխանցվելը հազվադեպ է, սակայն այն կարող է առաջանալ կամ տրանսպլացենտար ճանապարհով հղիության ընթացքում, կամ, ամենայն հավանականությամբ, ծննդաբերության ընթացքում մորից երեխային արյան փոխանակման միջոցով [4, 13]:

Նման ուղղահայաց փոխանցումը կարող է խիստ վնասակար լինել պտղի և նորածնի համար, անգամ հանգեցնել ներարգանդային և նորածնային մահվան [3, 16, 15]:

Մեր կլինիկական դեպքին հատուկ են պտղի նորմալ ներարգանդային տվյալները և առողջ նորածնի ծնունդը:

Թեև լեյշմանիոզի ուղղահայաց փոխանցումը լավ ուսումնասիրված և հաստատված է կենդանիների մոտ, մարդկանց դեպքում կատարված ուսումնասիրությունները քիչ են և ստացված են ծննդաբերությունից մի քանի ամիս հետո ստացված կլինիկական դրսևորումների դիտարկումներով [2]: Ներկայումս հաստատված ուղեցույցներ չկան այն մասին, թե ինչպես կարելի է բացառել ուղղահայաց փոխանցումը, և թե ինչպես կարելի է իրականացնել երեխաների ախտորոշիչ մշտադիտարկում այս ժամանակահատվածում: Որոշ փորձագետներ առաջարկում են կատարել պլացենտայի հիստոպաթոլոգիական ուսումնասիրություն՝ մակաբույծի առկայությունը դիտարկելու համար [7]: Այս հետազոտությունը մեր դեպքում չի արվել, սակայն մասնագիտական գրականության մեջ նկարագրված բնածին վիսցերալ լեյշմանիոզների մեծ մասում պլացենտայի փոփոխություններ սովորաբար չեն նկատվել [14]:

Բնածին վարակված երեխաների ճնշող մեծամասնության դեպքում ախտանշանները զարգանում են կյանքի առաջին 12 ամիսների ընթացքում [13]: Եթե երեխան ասիմպտոմատիկ է, ապա պետք է կատարվի շճաբանական հետազոտություն կյանքի առաջին տարում [7]: Այնուամենայնիվ, մասնագիտական գրականության մեջ առկա տվյալները նորածինների հսկողության մեջ շճաբանական հետազոտությունների ներդրման վերաբերյալ հակասական են կամ առնվազն հուսահատեցնող [12]: Մասնավորապես նկարագրվել են նորածիններ Էնդեմիկ տարածքներում, որոնք ունեցել են դրական շճաբանական մարկերներ, սակայն երբեք չեն ունեցել դասական հիվանդություն, մինչդեռ մյուսների դեպքում զարգացել է վիսցերալ լեյշմանիոզը, իսկ շճաբանական մարկերները բացասական էին:

Նորածինների շրջանում ոսկրածուծի ասպիրատը լեյշմանիոզի ախտորոշման ոսկե ստանդարտն է [8]: Այն դեպքերում, երբ ոսկրածուծի հետազոտությունը հնա-

րավոր չէ կամ բացասական է, դրական ՊՇՌ արդյունքը ծննդաբերությունից անմիջապես հետո կարող է ցույց տալ ասիմպտոմատիկ ուղղահայաց փոխանցման հնարավորությունը, սակայն այն շատ օգտակար չէ հետազայում, քանի որ չի կարող բացառել վեկտորի փոխանցման հնարավորությունը [3]:

Մեր կլինիկական դեպքում ՊՇՌ հետազոտությունը չի կատարվել, իսկ ոսկրածուծի հետազոտություն իրականացնելուց ծնողները հրաժարվել են: Նորածնի շնաբանական հետազոտությունը, այն է՝ լեյշմանիայի դեմ հակամարմինների հայտնաբերումը ELISA-ի միջոցով դրական է եղել: Սակայն նման դեպքերում պետք չէ բացառել հակամարմինների մայրական ծագումը:

Վիսցերալ լեյշմանիոզի վերջնական ախտորոշումն իրականացվում է ախտահարված օրգաններից (ոսկրածուծ, փայծաղ, ավշային հանգույցներ) ասեղային ասպիրացիայի կամ բիոպսիայի միջոցով ստացված հյուսվածքային նմուշներում մակաբույծների (ամաստիգոտների) հայտնաբերմամբ [18, 22]:

Մեր դեպքում ախտորոշումը հաստատվել է դրական իմունաբոմատոգրաֆիկ շերտի ձևաչափի թեստում և դրական IgG-IgM հակամարմինների համադրությամբ ELISA-ի միջոցով:

Վիսցերալ լեյշմանիոզի ոչ սպեցիֆիկ, բազմաշերտ կլինիկական ախտանիշների առկայության դեպքում սովորաբար անհրաժեշտ է տարբերակել այն մի շարք այլ վարակիչ հիվանդություններից, ինչպիսիք են մալարիան, բրուցելոզը, որովայնային տիֆը, հիստոպլազմոզը, շիստոսոմոզը և այլն [8, 18]:

Բացի դրանից, ոսկրածուծի ճնշմամբ, սպլենոմեգալիայով և հեմոլիզով պայմանավորված խիստ արտահայտված արյունաբանական շեղումների պատճառով կարելի է կասկածել նաև լեյկեմիայի կամ լիմֆոմայի մասին [11, 18]:

Մեր կլինիկական դեպքի շրջանակներում կրծոսկրային պունկցիան և մի շարք այլ վարակիչ հիվանդությունների ախտորոշիչ մարկերների ստուգումը կատարվել է հենց տարբերակիչ ախտորոշման նպատակով:

Մասնագիտական գրականությունից և ուղեցույցներից ստացված տվյալներով արտահայտված վիսցերալ լեյշմանիոզի բուժումը հրամայական պահանջ է, քանի որ այն լեյշմանիոզի առավել ծանր տեսակն է. մահվան ելքը հաճախադեպ է: Հղի կանանց դեպքում բուժումը կարևորվում է նաև ուղղահայաց փոխանցման ռիսկը նվազեցնելու համար: Ներկայումս բուժման համար Liposomal Amphotericin-B-ն (L-AmB) ընտրության դեղամիջոց է՝ հիմնված բուժման արդյունավետության և անվտանգության վրա [17]:

Եզրակացություն

Չնայած վիսցերալ լեյշմանիոզը հազվադեպ է հղիության ընթացքում, սակայն այն միշտ պետք է դիտարկել կասկածելի ախտանիշներով հղիների դեպքում, հատկապես ատիպիկ կլինիկական պատկերի և ախտորոշիչ թեստներից ստացված կասկածելի արդյունքների դեպքում:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Barrett M.P., Croft S.L. Management of trypanosomiasis and leishmaniasis. *British Medical Bulletin*, 2012, 104: 175–96, PMC 3530408: PMID 23137768, doi: 10.1093/bmb/lds031
- Berger B.A., Bartlett A.H., Saravia N.G., Galindo Sevilla N. Pathophysiology of Leishmania infection during pregnancy. *Trends Parasitol.*, 2017, 33:935–46. doi: 10.1016/j.pt.2017.08.012
- Boelaert M., Sundar S. Leishmaniasis. In: Farrar J., Hotez P.J., Junghanss T., Kang G., Lalloo D., White N.J. editors. *Manson's Trop. Dis.*, 23rd ed., Elsevier Health Sciences, 2013, pp. 631–51
- Carlier Y., Truysens C., Deloron P., Peyron F. Congenital parasitic infections: a review. *Acta Trop.*, 2012, February, 121(2):55–70. 10.1016/j.actatropica.2011.10.018
- Dahal Prabin et al. Visceral Leishmaniasis in pregnancy and vertical transmission: A systematic literature review on the therapeutic orphans. 2021 Aug 10. doi: 10.1371/journal.pntd.0009650
- Desjeux P. The increase of risk factors for leishmaniasis worldwide. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 95 (3): 239–43, PMID 11490989, doi: 10.1016/S0035-9203(01)90223-8
- Figueiró-Filho E.A., Beitune P., Queiroz G.T., Somensi R.S., Morais N.O., Dorval M.E. et al. Visceral leishmaniasis and pregnancy: analysis of cases reported in a central-western region of Brazil. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2008, July, 278(1):13–16. 10.1007/s00404-007-0532-0.
- Figueiró-Filho E.A., Duarte G., El-Beitune P., Quintana S.M., Maia T.L. Visceral leishmaniasis (Kala-Azar) and pregnancy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2004, 12(1):31–40
- Gamal K. Adam, Mohamed A. Abdulla, Ahmed A. Ahmed, Ishag Adam. Maternal and perinatal outcomes of visceral leishmaniasis (kala-azar) treated with sodium stibogluconate in eastern Sudan. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2009;107:208–10. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.08.002
- Hellenic Center for Disease Control and Prevention. January 2015, Available: <http://www.keelpno.gr/>
- Kager P.A., Rees P.H. Haematological investigations in visceral leishmaniasis. *Trop. Geogr. Med.*, 1986, December, 38(4):371–9
- Maciel D.B., Silva T.A., Gomes L.I., de Oliveira E., Tibúrcio M.G., de Oliveira R.F. et al. Infection with Leishmania (Leishmania) infantum of 0 to 18-Month-old children living in a visceral leishmaniasis-endemic area in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2014, August, 91(2):329–35. 10.4269/ajtmh.13-0418
- Meinecke C.K., Schottelius J., Oskam L., Fleischer B. Subclinically infected mothers can serve as a reservoir for congenital transmission of visceral leishmaniasis: first case report and review of the literature. *Acta Parasitol Turcica*, 1997, 21:155
- Mescouto-Borges M.R., Maués É., Costa D.L., Pranchevicius M.C., Romero G.A. Congenitally transmitted visceral leishmaniasis: report of two Brazilian human cases. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2013, Mar-Apr, 17(2):263–6. 10.1016/j.

bjid.2012.10.017

15. Pagliano P., Ascione T., Di Flumeri G., Boccia G., De Caro F. Visceral leishmaniasis in immunocompromised: Diagnostic and therapeutic approach and evaluation of the recently released IDSA guidelines. *Infez. Med.*, 2016, 24:265–71
16. Pagliano P., Carannante N., Rossi M., Gramiccia M., Gradoni L., Faella F.S. et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, 55(2):229–33
17. Papageorgiou T., Pana Z., Tragiannidis A., Tsotoulidou V., Pratsiou E., Tzouveleakis G. et al. The first case of congenital leishmaniasis in a female infant in Greece. *J Paediatr. Child Health.*, 2010, October, 46(10):611–2
18. Pavli A., Maltezou H.C. Leishmaniasis, an emerging infection in travelers. *Int. J. Infect. Dis.*, 2010, December, 14(12):e10 32–9. 10.1016/j.ijid.2010.06.019
19. Pekelharing J.E., Gatluak F., Harrison T., Maldonado F., Siddiqui R., Ritmeijer K. Outcomes of visceral leishmaniasis in pregnancy: A retrospective cohort study from South Sudan. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2020;14:e0007992. doi: 10.1371/journal.pntd.0007992
20. Ritmeijer K., ter Horst R., Chane S., Aderie E.M., Piening T., Collin S.M. et al. Limited effectiveness of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence. *Clin. Infect. Dis.*, 2011, December, 53(12):e152–8. 10.1093/cid/cir674
21. Souza A.I., Filho M.B., Ferreira L.O.C. Alterações hematológicas e gravidez. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 2002, 24(1):29–36
22. Sundar S. Leishmaniasis In: Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J.L., Fauci A.S., Longo D.L., Loscalzo J. editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed, McGraw Hill, New York, 2015, pp. 1387–94
23. *WHO Fact sheet N 375*: World Health Organization
24. World Health Organization, Manual of visceral leishmaniasis. Geneva: WHO, 1996, Report No: WHO/Leish/96. 40
25. World Health Organization. Control of the leishmaniasis: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010. *World Heal. Organ. Tech. Rep. Ser.*, 949, 2010
26. World Health Organization, Leishmaniasis, 12 January 2023, [https:// www.who. int /news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis)

РЕЗЮМЕ

ТЯЖЕЛЫЙ ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ЛЕЙШМАНИОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Абрамян Р.А.^{1,2}, Гардян Г.К.^{1,2}, Абрамян Л.Р.^{1,2}, Авакян Т.Г.³, Абрамян С.О.^{1,2}

¹ ЕГМУ, Кафедра акушерства и гинекологии № 2

² Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии

³ ЕГМУ, Кафедра гистологии

Ключевые слова: висцеральный лейшманиоз, беременность, гепатоспленомегалия, панцитопения.

В Армении, как и во всем мире, висцеральный лейшманиоз во время беременности встречается исключительно редко и заслуживает особого внимания, поскольку данных об особенностях течения данной инфекции во время беременности и реальной возможности вертикальной передачи

заболевания недостаточно. По данным международной литературы, висцеральный лейшманиоз в сочетании с беременностью имеет неблагоприятный прогноз.

Однако, описанный нами клинический случай течения тяжелого висцерального лейшманиоза в сочетании с беременностью, завершился полным выздоровлением матери и плода.

SUMMARY

SEVERE VISCERAL LEISHMANIASIS AND PREGNANCY (CLINICAL CASE)

Abrahamyan R.A.^{1,2}, Ghardyan G.K.^{1,2}, Abrahamyan L.R.^{1,2}, Avagyan T.G.³, Abrahamyan S.H.^{1,2}

¹ YSMU, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2

² Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology

³ YSMU, Department of Histology

Keywords: visceral leishmaniasis, pregnancy, hepatosplenomegaly, pancytopenia.

Visceral leishmaniasis during pregnancy is rare both world-wide and in Armenia, and it deserves special attention due to little information available about the features of this infection during gestation as well as the real possibility of vertical transmission of the disease. According to the data obtained from the

international literature, the prognosis of visceral leishmaniasis in combination with pregnancy is unfavorable.

We describe a clinical case of visceral leishmaniasis associated with pregnancy, which, despite its severe course, ended with complete recovery of the mother and the fetus.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.37-21>

УДК: 616.314_089.2:616.89_008.19

НАРУШЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ АДАПТИВНО-ЗНАЧИМЫХ ГОРМОНОВ В ЖИДКИХ СРЕДАХ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ЛИЦ С ОРТОДОНТИЧЕСКИМ ПЕРЕМЕЩЕНИЕМ ЗУБОВ

Худавердян М.Д.¹, Татинцян Л.В.², Гамбарян А.К.³, Гебоян А.Г.⁴

¹ ЕГМУ, Стоматологический образовательный центр превосходства

² ЕГМУ, Кафедра терапевтической стоматологии

³ ЕГМУ, Кафедра нормальной физиологии

⁴ ЕГМУ, Кафедра ортопедической стоматологии

Получена: 03.01.2024, рецензирована: 31.01.2024, принята: 25.04.2024

Ключевые слова: ортодонтическое перемещение зубов, слюна, десневая жидкость, стресс-системы, адаптация, кортизол, пролактин, оксид азота, психоэмоциональный статус.

Одной из актуальных и широко разрабатываемых проблем в современной стоматологии является изучение причин возникновения челюстно-лицевых аномалий и их лечение. По данным различных авторов [4, 14, 17, 37] распространенность челюстно-лицевых аномалий среди детей до 3-х лет составляет 75%, а у лиц различных возрастных групп, в среднем, 30%. Несмотря на очевидную необходимость первостепенной разработки этиопатогенеза этих нарушений, основное внимание исследователей в последние годы направлено на внедрение в практику современных ортодонтических методов их коррекции. Следует однако отметить, что эффективность такой коррекции у различных лиц неоднозначна, что подтверждает необходимость понимания причин таких различий. Клинико-экспериментальные исследования, выполненные в этом направлении в основном посвящены изучению процессов ремоделирования и биомеханики перемещения, реактивным изменениям в костной ткани зубов [25, 29, 32, 38].

В ряде работ проведено изучение морфофункционального состояния тканей перемещенных зубов, анализ белковых фракций слюны, активность лизоцима с установлением существенного их изменения [1, 6, 11, 23].

Исходя из важной роли гормональной системы в

формировании тканей, в единичных экспериментальных работах исследована эффективность терапии животных с зубо-челюстными аномалиями половыми и тиреоидными гормонами [3, 26].

Следует однако подчеркнуть, что применение подобной гормонотерапии не обосновано изначальными данными о состоянии гормональных механизмов регуляции у животных, а тем более у людей до и в процессе их ортодонтического лечения. Более того, с учетом того общеизвестного факта, что в условиях различных воздействий на организм в первую очередь мобилизуются такие гормональные системы защитно-приспособительных реакций как стресс-реализующая кортикостероидная и стресс-лимитирующая NO-система, в условиях насильственного (ортодонтического) перемещения зубов следовало ожидать изменений таких показателей этих систем, как уровни кортизола и оксида азота, что не исключает, конечно, и наличия сдвигов в содержании других гормонов. То есть в данном случае насильственное, ортодонтическое перемещение зубов может рассматриваться в качестве классической модели стресс-воздействия.

Общеизвестно также, что всякие насильственные стресс-воздействия на организм животных и людей сопровождаются существенными изменениями в поведенческом статусе, а соответственно и в психоэмоциональном состоянии таких субъектов. Причем, установлена взаимозависимость между степенью психоэмоционального возбуждения и колебаниями в деятельности стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем [15].

В стоматологии имеются отдельные работы, посвященные изучению психоэмоционального статуса у лиц с различными патологиями [2, 10, 24, 35] и практически отсутствуют исследования по изучению психоэмоционального состояния у лиц с зубочелюстными аномалиями в динамике их ортодонтического лечения.

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

М.Д. Худавердян

ЕГМУ, стоматологический образовательный центр превосходства

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2

Эл. почта: khudaverdyanmargarita@gmail.com

Тел.: (+374) 95 00 11 11

Приведенные данные делают необходимым исследование у таких больных адаптивных и поведенческих реакций.

С учетом вышеизложенного целью настоящего исследования явилось проведение сравнительного анализа состояния психоэмоционального статуса, а также содержания кортизола, пролактина и оксида азота в слюне и десневой жидкости у больных с зубочелюстными аномалиями до и в динамике их ортодонтического лечения.

Материал и методы исследования

Для решения поставленных перед нами задач в исследования были вовлечены 30 здоровых лиц и 30 пациентов подросткового возраста (13-15 лет) с зубочелюстными аномалиями, которым проводилось ортодонтическое лечение с применением несъемной ортодонтической техники прямой дуги [16, 31].

Объектом исследования служили смешанная слюна и десневая жидкость. Родители пациентов давали согласие на взятие биоматериала. Весь материал был разделен на 6 групп:

I и II группы – материал, забираемый соответственно у здоровых лиц (контроль-1) и у больных с зубочелюстными аномалиями до начала ортодонтического лечения (контроль -2).

III, IV, V и VI группы - материал, забираемый у больных соответственно через 4-5 дней, 1 месяц от начала лечения, за 1 месяц до окончания лечения и спустя 1 месяц после лечения.

У исследуемых лиц проводились клинико-лабораторные исследования на предмет определения кортизола, пролактина, NO в слюне и десневой жидкости. Определение NO проводилось во II- VI группах.

Для забора десневой жидкости рекомендовали за день до прихода к врачу на ночь чистить зубы в течение 3-5 минут с техникой вовлечения зубодесневого края с целью очистки зубных отложений. До прихода к врачу пациенты не употребляли жидкость и пищу. Забор проводился утром без предварительной чистки зубов с целью получения нативной картины. Перед забором десневой жидкости исследуемые зубы с вестибулярной и оральной стороны укладывались ватными валиками и высушивались воздухом, а после этого, щадящим методом иглу, насаженную на инсулиновый шприц, вводили в зубодесневой желобок и путем отсасывания поршнем шприца забирали десневую жидкость. Далее собранную жидкость разбавляли в 1 мл физиологического раствора, которую помещали в

специальную пробирку для последующего замораживания в условиях -20°C .

Для забора нестимулированной смешанной слюны больным было рекомендовано прийти к врачу без употребления пищи и жидкости. Нестимулированную смешанную слюну в количестве 2 мл собирали в течение 5 минут в пластиковую пробирку и замораживали в условиях -20°C [30]. Считается установленным, что максимальная секреция кортизола у практически здорового контингента лиц приходится на временной интервал с 5 час 20 мин до 10 час 30 мин. В течение суток выработка гормона постоянно уменьшается и становится минимальной в поздние вечерние и в ночные часы [20, 27]. Именно поэтому взятие проб слюны и десневой жидкости у изучаемого контингента осуществлялось в интервале от 9 до 10 часов.

Для лабораторных исследований замороженную десневую жидкость и слюну размораживали, после чего подвергали иммуноферментному анализу на предмет определения кортизола и пролактина с использованием соответствующих кит-наборов производства DRG-International Inc. (США) и Biotech Research (Чехия). Содержание кортизола выражали в пг/мл, пролактина – в нг/мл. Уровень гормонов определяли на автоматическом спектрофотометре Stat-Fax 303 plus (США) в диапазоне волн поглощения 420-450 нм.

Часть размороженной слюны и десневой жидкости использовали для иммуноферментного определения в них уровня оксида азота (NO) с использованием специального тест-набора (Total Nitric Oxide Assay Kit), предназначенного для его определения в биологических жидкостях.

Оценка психоэмоционального статуса исследуемых лиц проводилась с помощью психодиагностических опросников, шкал и тестов. Состояние тревожности оценивалось с помощью шкалы самооценки тревожности Спилбергера (Spielberger Anxiety Questionnaire, SAQ) [5, 7, 36], депрессии - по шкале депрессии Бека (BDI – Beck Depression Inventory) [7, 22], а враждебности и агрессии – по опроснику A. Buss and A. Durkee (BDHI) [5, 7].

Во всех этих методиках используются опросники с различным количеством вопросов, отражающих исследуемые состояния пациентов, а ответы на них, выраженные в баллах, дают возможность количественно оценить степени их тревожности, депрессии и агрессии.

Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью программы SPSS 13 одновыборочного Т-анализа с учетом критерия Стьюдента.

Таблица 1
Уровни кортизола, пролактина и оксида азота в слюне и десневой жидкости у здоровых лиц и у больных с челюстно-лицевыми аномалиями до и в процессе их ортодонтического лечения

Исследуемые группы	Исследуемые показатели и объекты исследования					
	Кортизол		Пролактин		Оксид азота	
	Слюна М±m	Десневая жидкость М±m	Слюна М±m	Десневая жидкость М±m	Слюна М±m	Десневая жидкость М±m
I (контроль 1)	29,8±1,12	33,9±1,75	0,34±0,05	0,36±0,07	-	-
II (контроль 2)	27,85±0,94 (n=8)	35,56±1,47 (n=8)	0,45±0,04 (n=8)	0,44±0,05 (n=8)	87,72±16,52 (n=8)	187,3±30,15 (n=9)
III	32,9±1,1 (n=8) p < 0,01	43,32±1,83 (n=8) p < 0,01	0,81±0,15 (n=8) p < 0,05	0,93±0,19 (n=8) p < 0,05	105,7±13,2 (n=8) p > 0,05	210,2±25,1 (n=8) p > 0,05
IV	14,3±1,15 (n=8) p < 0,001	19,0±2,74 (n=8) p < 0,001	1,23±0,16 (n=8) p < 0,001	1,33±0,13 (n=8) p < 0,001	74,92±12,15 (n=8) p > 0,05	177±28,3 (n=8) p > 0,05
V	24,26±1,16 (n=7) p < 0,05	25,3±1,12 (n=7) p < 0,001	0,53±0,05 (n=7) p > 0,05	0,61±0,046 (n=7) p < 0,05	115,8±38,86 (n=8) p > 0,05	235,9±33,96 (n=8) p > 0,05
VI	20,8±2,79 (n=7) p < 0,05	32,9±2,52 (n=7) p > 0,05	0,33±0,04 (n=7) p > 0,05	0,33±0,05 (n=7) p > 0,05	185,5±39,54 (n=5) p < 0,05	69,64±17,88 (n=6) p < 0,01

Результаты и их обсуждение

В современной стоматологии сдвиги в содержании гормонов в слюне и десневой жидкости рассматриваются в качестве объективных критериев оценки состояния регионального эндокринного и иммунного гомеостаза, а также степени поражения мягких тканей ротовой полости и, в первую очередь, десны [18, 19, 28].

Поскольку и кортизол, и пролактин играют важную роль в формировании регионального иммуно-эндокринного гомеостаза и адаптивных реакций в органах и тканях ротовой полости, весьма перспективно их исследование в процессе ортодонтического лечения.

Результаты иммуноферментного определения содержания кортизола и пролактина в слюне и десневой жидкости при ортодонтическом перемещении зубов у лиц с челюстно-лицевыми аномалиями приведены в таблице 1. Как видно из таблицы 1, уровни кортизола и пролактина у пациентов II группы (контроль 2) не отличались от таковых у практически здорового контингента (контроль 1). Поэтому статистический анализ нами осуществлялся при сопоставлении данных, полученных у пациентов до (группа II), в динамике их лечения (III, IV, V группы) и после завершения лечения (VI группа).

Анализ полученных данных показал, что на 4-5 сутки после установления брекетов (III группа) уровень кортизола в слюне и, особенно, в десневой жидкости достоверно повышается, в то время как через

месяц после начала лечения (IV группа) определяются довольно низкие показатели кортизола, уровень которого был ниже такового у пациентов II группы соответственно в 1,9 и 1,8 раз.

Показатели кортизола в слюне относительно нормализовывались за месяц до завершения ортодонтического лечения (V группа), а в десневой жидкости – через месяц после снятия брекетов (VI группа).

У больных III и особенно IV группы также определялись высокие показатели пролактина в обоих изучаемых биообъектах. Так, уровень пролактина в слюне указанных групп превышал исходный уровень (II группа) соответственно в 1,5 и в 2,7 раза, а в десневой жидкости – в 2 и 3 раза. У того же исследуемого контингента за месяц до снятия брекетов и через месяц после завершения ортодонтического лечения показатели пролактина в слюне и десневой жидкости относительно нормализовались.

Как видно из таблицы в слюне и десневой жидкости в подавляющем большинстве исследуемых сроков наблюдалось статистически недостоверное повышение содержания оксида азота, за исключением его достоверного повышения в слюне после лечения. Причем такое недостоверное повышение содержания оксида азота, обладающего в нормальных условиях стресс-ингибирующим эффектом [8, 21, 32] свидетельствует о том, что процесс перемещения зубов, осуществляемый в нашем случае с помощью малоинвазивной бре-

Таблица 2

Уровни реактивной тревоги, депрессии и косвенной агрессии у здоровых лиц (контрольная группа) и больных с челюстно-лицевыми аномалиями до (I группа), в процессе (II группа) и после (III группа) ортодонтического лечения

Группы	Исследуемые показатели											
	Реактивная тревога				Депрессия				Косвенная агрессия			
	M±m	n	p	p ₁	M±m	n	p	p ₁	M±m	n	p	p ₁
Контроль-ная	23,9±0,632	20	-	-	2,6±0,563	20	-	-	4,7±0,13	20	-	-
I	37,1±2,474	10	<0,001	-	2,7±0,558	10	>0,05	-	6,1±0,26	10	<0,001	-
II	34,0±2,129	10	<0,001	>0,05	2,8±0,446	10	>0,05	>0,05	3,8±0,18	10	<0,001	<0,001
III	32,5±2,372	10	<0,01	>0,05	3,7±0,856	10	>0,05	>0,05	4,4±0,51	10	>0,05	<0,01

Примечание: M±m – среднее арифметическое;
n – число обследуемых;
p – степень достоверности различий между контрольной группой и группой больных;
p₁ – степень достоверности различий между показателями до (I), в процессе (II) и после (III) лечения

кетной техники, не сопровождается существенным воздействием стресс-лимитирующего NO-зависимого механизма, а процесс адаптации, как это установлено при действии на организм слабых раздражителей, осуществляется стресс-реализующими кортикостероидными механизмами.

Таким образом, у лиц с ортодонтическим перемещением зубов наблюдается волнообразное изменение показателей деятельности стресс-реализующих и лимитирующих систем с их возрастанием (активацией) в начальные сроки перемещения и тенденцией к восстановлению или нормализацией в конце и после лечения. Эти данные находятся в соответствии с динамикой изменений их содержания при различных экстремальных состояниях. В то же время, следует отметить, что хотя естественная активация кортикоидного и пролактинового звеньев адаптации у таких больных в определенной мере может обеспечить развитие восстановительных процессов, но с учетом разной степени такой активации у наших больных, дополнительное назначение им исследуемых гормонов может быть полезным.

Исследования психоэмоционального статуса проводились у здоровых лиц и у больных с зубочелюстными аномалиями до, через 5-10 дней от начала перемещения и спустя 20-30 дней после лечения.

Как известно, опросник враждебности и агрессии содержит очень много вопросов, отражающих эти состояния (физическая, вербальная и косвенная агрессия, раздражение, обида, подозрительность, негативизм, аутоагрессия), и поскольку статистический анализ всех ответов на них показал достоверно значимые изменения только в показателях косвенной

агрессии, мы не сочли необходимым представление в таблице всех данных и ограничились приведением лишь показателей этой агрессии.

Результаты тестирования психоэмоционального состояния показали, что у больных с челюстно-лицевыми аномалиями уровень реактивной тревоги и косвенной агрессии выше таковых, определяемых у здоровых лиц контрольной группы. Причем, эти показатели в процессе и после ортодонтического лечения оказались ниже данных, полученных до лечения.

Несмотря на наличие работ о высокой степени ассоциированности повышенного уровня тревоги с депрессивной симптоматикой [34] у лиц с психосоматической патологией, у обследованных нами больных мы не выявили случаев симптоматической (мягкой) или истинной депрессии (таблица 2).

Полученные данные свидетельствуют о влиянии аномалий челюстно-лицевого аппарата и ортодонтического лечения на психоэмоциональное состояние таких больных, что находится в соответствии с многочисленными исследованиями [9, 12, 13], свидетельствующими о наличии существенных психоэмоциональных расстройств при различных заболеваниях и эффективности проводимых при этом лечебных мероприятий.

Сравнительный анализ изменений показателей стрессреализующего кортикостероидного звена адаптации и психоэмоционального состояния больных, несмотря на их некоторую мозаичность, в целом показал их однонаправленность, что укладывается в общепринятые представления закономерного характера такой коррелятивной взаимосвязи.

Таким образом, обобщая результаты проведен-

ных исследований, можно заключить, что процесс ортодонтического перемещения зубов у больных с челюстно-лицевыми аномалиями сопровождается нарушением содержания адаптивно-значимых гормонов в жидких средах ротовой полости, а также изменением психоэмоционального статуса. В соответствии с этим таким больным может быть рекомендовано назначение стабилизаторов психоэмоционального состояния.

Выводы

1. В динамике ортодонтического перемещения зубов у больных с челюстно-лицевыми аномалиями отмечаются волнообразные изменения в слюне и десневой жидкости содержания кортизола и пролак-

тина с достоверным повышением их содержания в начальные сроки лечения и тенденцией к восстановлению в поздние сроки и нормализацией после завершения лечения. Содержание стресс-лимитирующего оксида азота не подвергается существенным изменениям.

2. Состояние психоэмоционального статуса у больных с ортодонтическим перемещением зубов характеризуется усилением реактивной тревоги и косвенной агрессии без особого изменения показателей депрессии и враждебности.
3. В процессе лечения таких больных можно рекомендовать коррекцию психоэмоционального статуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль Микати В.И. Адаптационные реакции тканей полости рта у детей на съемные ортодонтические аппараты, выполненные из разных пластмасс // Автореф. дисс...канд. мед. наук, М., 2003, 24 с.
2. Архангельская А.С. Влияние эстетики улыбки на психоэмоциональный статус пациентов с зубочелюстными аномалиями. // Автореф. дисс...канд. мед. наук, Москва, 2018, 24 с.
3. Гунько И.И., Чумаков В.Н., Лавинчук О.А. Гормональные, клинко-биохимические параллели при ортодонтической перестройке костной ткани и магнитотерапии. Современная стоматология, 2002, N3, с. 55-58
4. Ермуханова Г.Т., Етекбаева А.О. Изучение распространенности зубочелюстных аномалий, в том числе дистального прикуса у детей и подростков. Журн. Вестник КазНМУН1, 2021, с. 133-138
5. Карелин А.А. Психологические тесты, М.: «Владос», 2003, т. 1 и 2, с. 312/248
6. Калиниченко Ю.А., Колесник К.А., Сирточенко Т.А. Особенности иммунных реакций у подростков при применении несъемной аппаратуры на фоне патологии пищеварительного тракта. Вятский медицинский вестник, № 2(54), 2017, с. 92-97
7. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: Новейший справочник. М.: Изд-во ЭКСМО, СПб.: Сова, 2003, 928 с.
8. Малышев Н.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота. Биохимия, 1998, т. 63, вып. 7, с. 992-1006
9. Митин Н.Е., Тихонов В.Э., Абдишкин М.Д., Андрейцева Е.И. Влияние аномалий и деформаций зубочелюстной системы на психоэмоциональное состояние человека //Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» 2017, № 10, с. 237-239
10. Митин Н.Е., Тихонов В.Э., Гришин М.И. Влияние стоматологического ортодонтического лечения на самооценку и качество жизни стоматологических пациентов //Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» 2015, с. 249-253
11. Петрова Н.П. Сравнение показателей общего белка, альбуминов, антиоксидантной активности, диеновых конъюгатов нестимулированной ротовой жидкости у детей и подростков, нуждающихся в ортодонтическом лечении с применением различных аппаратов // Акт. вопросы клин. и эксперим. медицины. СПб: МАПО, 2003, с. 295-296
12. Секоян И.Э. Профиль личности больных ишемической болезнью сердца // Мат-лы Междунар. конф. «Современные аспекты реабилитации в медицине», Ереван, 2003, с. 311
13. Смулевич А.Б., Рапопорт С.И., Сыркин А.Л. и соавт. Органные неврозы: клинический подход к анализу проблемы // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, N1, 2002, с. 15-21
14. Тихонов В.Э., Митин Н.Е., Гришин М.И. Исследование распространенности аномалий положения зубов и прикуса у школьников, проживающих в условиях крупного города. //Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке», 2017, № 5 (19), с. 94-96
15. Троицкий М.С. Стресс и психопатология. Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал, 2016, N 4
16. Хорошилкина Ф.Я., Персин Л.С. Ортодонтия. Лечение зубочелюстно-лицевых аномалий современными ортодонтическими аппаратами. Клин. и тех. этапы их изготовления. Книга II, М.: ООО «Ортодент-Инфо», 1999, 270 с.
17. Чуйкин С.В., Аверьянов С.В. Распространенность зубочелюстных аномалий у школьников, проживающих в промышленном городе // Ортодонтия. 2006, т. 35, № 3, с. 8-10
18. Якушева Л.В. Гормонально-зависимые механизмы развития воспалительно-деструктивных процессов в пародонтальных тканях//Журн. Мед. вестник Евразии, N2, 2019, с. 29-43
19. Янушевич О.О., Сырбу О.Н. Роль половых гормонов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита (обзор литературы) // Российская стоматология, 2014, № 7, с. 3-7
20. Яковлев В., Шустов С. Суточные ритмы эндокринной системы у здорового и больного человека // М.: ВНИИТИ, 1989. «Медицина и здравоохранение», серия «Терапия», 65 с.
21. Acuña R., Back F., Barp C.G., Bortoloci T., Assrey J., Carobrez A.P. Role of nitric oxide on defensive behavior and long-term aversive learning induced by chemical stimulation of the dorsolateral periaqueductal gray matter. Neurobiology of Learning and Memory, 2023, V. 200, 107735
22. Beck A.T. Depression: causes and treatment. Philadelphia University of Pennsylvania Press, 1972
23. Burke J.C., Evans C.A., Crosby T.R., Mednieks M.I. Expression of secretory proteins in oral fluid after orthodontic tooth movement // Orthod Dentofacial Orthop., 2002 Mar, 121 (3), 210-215
24. Bertolini F., Russo V., Sansebastiano G. Pre and post surgical psycho-emotional aspect of the orthognathic surgery patient //Int. J. Adult Orthod. Orthognth. Surg., 2000, 15, 16-23
25. Darendellier A. Exploring the dimensions of root resorption. World Journal of Orthodontics, 2005, 6, 81
26. Haruyama N., Tgarashi K., Saeki S., Otsuka-Isoya M., Shinoda H., Mitani H. Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement. J. Dent Res., 2002, Jun; 81 (6), p. 406-410
27. Hallberg F., Cornelissen G., Marte-Sorensen K. Important time, though non causal, relations in atrial natriuretic peptide, cortisol and renin //Chronobiologia, 1986; 13(4): 61-64
28. Hofman L. Human saliva as a diagnostic specimen. J. Nutr., 2001, 131, 5, 21-25
29. Kako S. et al. Does local injection of reveromycin A inhibit tooth movement without causing systemic side effects?. Eur. J. Orthod., 43, 658-664, 2021
30. Malamud D., Tabak L. Saliva as a diagnostic fluid. The New York Academy of

- Sciences. New York, 1993, 694 p.
31. Proffit W.R. Contemporary Orthodontics. Third edition, 2006, 559 p.
32. Peristeri E., Pitsikas N. Effects of low doses of different nitric oxide (NO) donors in rat models of obsessive-compulsive disorder (OCD) and posttraumatic stress disorder (PTSD)- Nitric Oxide, V. 129, p. 1-7
33. Rizk M., Niederau C., Florea A, Kiessling F., Morgenroth A., M. Mottaghy F., K. Schneider R., Wolf M. & Rogerio B. Craveiro R.. Periodontal ligament and alveolar bone remodeling during long orthodontic tooth movement analyzed by a novel userindependent 3Dmethodology. Scientific Reports, 2023, 13:19919
34. Ruchkin V., Stickley A., Kopusov R., Sukhodolsky D., Isaksson J. Depressive symptoms and anger and aggression in Russian adolescents Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health, 2023, Nov 16;17(1):130
35. Sato K., Nakajo T., Agatsuma K. Differences between brain function of normal occlusions and malocclusion. Word Journal of Orthodontics, 2005, 6, 274
36. Spielberger Ch.D. The effects and methodological issues in anxiety research. In: Anxiety, current trends in therapy and research. (ed. Ch.D. Spielberger). New York-London, 1972, V. 21, P. 482
37. Wagner V.P, Arrué T., Hilgert E., Arús N.A., H.L.D. da Silveira, Martins M.D., J.A. Rodrigues. Prevalence and distribution of dental anomalies in a pediatric population based on panoramic radiographs analysis. European Journal of Paediatric Dentistry, 2020, V. 21/4
38. Yuan L., Zhan Q., Minyue B., Jianru Y. and Yu L. Biomechanical and biological responses of periodontium in orthodontic tooth movement: up-date in a new decade. International Journal of Oral Science, 2021, 13:20

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԱՏԱՄՆԵՐԻ ՕՐԹՈԴՈՆՏԻԿ ՏԵՂԱՇԱՐԺՄԱՍԲ ԱՆՁԱՆՑ ԲԵՐԱՆԻ ԽՈՌՈՉԻ ՀԵՂՈՒԿ ՄԻՋԱՎԱՅՐԵՐՈՒՄ ՀԱՐՄԱՐՄԱՆԸ ՆՊԱՏՈՂ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՀՈԳԵՅՈՒԶԱԿԱՆ ՎԻՃԱԿԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄԸ

ԽՈՒՆԱՎԵՐԴՅԱՆ Մ.Դ.¹, ՏԱՄԻՆԵՅԱՆ Լ.Վ.², ՂԱՄՔԱՐՅԱՆ Հ.Կ.³, ՀԵՐԵՅԱՆ Ա.Գ.⁴

¹ ԵՊԲՀ, ստոմատոլոգիական կրթության գերազանցության կենտրոն

² ԵՊԲՀ, թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն

³ ԵՊԲՀ, Նորմալ ֆիզիոլոգիայի ամբիոն

⁴ ԵՊԲՀ, օրթոպեդիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ ատամների օրթոդոնտիկ ուղղում, թուփ, լնդային հեղուկ, սթրես-համակարգեր, հարմարում, կորտիկոլ, պրոլակտին, պոստի օքսիդ, հոգեհուզական վիճակ:

Դիմաճնոտային անոմալիաներով մարդկանց շրջանում ուսումնասիրվել է բերանի խոռոչի հեղուկ միջավայրերում սթրես-ռեպլիկացիոն և սահմանափակող հորմոնների պարունակության փոփոխությունների դինամիկան, ինչպես նաև հոգեհուզական վիճակը մինչև ատամների օրթոդոնտային ուղղումը, ընթացքում և հետո:

Իմունաֆերմենտային վերլուծության եղանակով թթվում և լնդային հեղուկում կորտիզոլի և պրոլակտինի քանակները որոշելը ցույց է տվել ալիքաձև փոփոխություններ՝ բուժման սկզբում քանակի ավելացմամբ, ավելի ուշ շրջաններում վերականգնվելու միտումով, իսկ բրեկետները հանելուց հետո նախնական ցուցանիշներին վերադարձով: Ընդ որում՝ սթրես-սահմանափակող ազդոթի օքսիդի պարունակությունը

ոչ հավաստի ավելացել է:

Հիվանդների հոգեհուզական վիճակի զուգահեռ ուսումնասիրությունը ցույց է տվել ռեակտիվ անհանգստության և անուղղակի ագրեսիայի մակարդակների բարձրացում, որոնք նվազել են օրթոդոնտային բուժման ընթացքում և դրանից հետո: Դեպրեսիայի ցուցանիշների փոփոխություններ չեն նկատվել:

Հետազոտվող հիվանդների հարմարման սթրես-համակարգերի գործունեության և հոգեհուզական վիճակի ցուցանիշների համեմատական վերլուծությունը ընդհանուր առմամբ ցույց է տվել դրանց միանման ուղղվածությունը, որը համապատասխանում է դրանց փոխկապակցվածության մասին համընդհանուր պատկերացումներին:

SUMMARY

VIOLATION OF THE CONTENT OF ADAPTIVELY SIGNIFICANT HORMONES IN LIQUID MEDIA OF THE ORAL CAVITY AND THE PSYCHO-EMOTIONAL STATUS OF PERSONS WITH ORTHODONTIC DISPLACEMENT OF TEETH

Khudaverdyan M.D.¹, Tatintsyan L.V.², Ghambaryan A.K.³, Geboyanyan A.G.⁴

¹YSMU, Center of Excellence in Dental Education

²YSMU, Department of Therapeutic Stomatology

³YSMU, Department of Normal Physiology

⁴YSMU, Department of Prosthodontics

Keywords: *orthodontic displacement of teeth, saliva, gingival liquid, stress-syndrome, adaptation, cortisol, prolactin, nitric oxide, psycho-emotional status.*

The dynamics of changes in the content of stress-realizing and limiting hormones in the liquid media of the oral cavity, as well as the psycho-emotional status of people with maxillo-facial anomalies have been investigated before, during and after the process of orthodontic displacement of teeth.

The assessment of cortisol and prolactin content in the saliva and gingival liquid has been conducted by the method of immune-enzymic analysis, which revealed wave-like changes of their level with an increase in the primary terms of the treatment, tendency to restore in the late terms and turning back to the initial indices after removing the braces. At the same time

the content of stress-limiting nitric oxide underwent an unreliable increase.

The parallel investigation of patients with psycho-emotional status has revealed an increase in the level of reactive anxiety and secondary aggression, which decreased in the process and after the orthodontic treatment. No changes of depression indices were revealed.

The comparative analysis of the indices of the stress-system adaptation activity and the psycho-emotional state of the investigated patients has discovered their having mono-directionality, which fits into generally accepted ideas about their inter-relationship.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ДО И ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

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

¹ ЕГМУ, Кафедра терапевтической стоматологии

² Стоматологическая клиника «Ортодент»

Получена: 26.01.2024, рецензирована: 22.02.2024, принята: 25.04.2024

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, пародонт, комплексное лечение, пробиотик.

В настоящее время заболевания пародонта являются важной проблемой стоматологии. Это обусловлено широкой распространенностью поражений слизистой оболочки рта (СОР) и пародонта, разнообразием нозологических форм и связью их с системными патологиями, трудностями в диагностике и лечении, успех которых зависит от правильности поставленного диагноза [6, 7, 16].

Ткани пародонта являются сложным структурно-функциональным комплексом и принимают участие в различных функциях организма: жевании, глотании, речи, дыхании. В структуре основных заболеваний органов и тканей полости рта воспалительные процессы в пародонте занимают одну из лидирующих позиций, вызывая значительные функциональные расстройства челюстно-лицевой области вследствие потери зубов, что согласно данным ВОЗ имеет место в 5 раз чаще, чем при осложненных формах кариеса [20, 22]. Согласно ВОЗ, воспалительные заболевания пародонта являются одними из самых распространенных стоматологических заболеваний в мире после кариеса зубов [2, 5, 32]. Наиболее высокий уровень заболеваемости приходится на возраст 15-19 лет (55-89%) и 35-44 года (65-98%) [2, 5, 29]. Заболевания пародонта в современной стоматологии составляют одну из важнейших проблем в связи с их широкой распространенностью и комплексным характером поражений. Дело в том, что в патологический процесс вовлекаются не только собственно ткани пародонта, но и другие органы и системы. Изменения происходят также в различных звеньях гомеостаза организма человека, в том числе в процессах липопероксидации, иммунной, цитокино-

вой системах [9, 11, 12]. 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 [4, 27, 31].

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) вызывается вирусом из семейства ретровирусов подсемейства лентивирусов – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). При ВИЧ-инфекции избирательно поражаются Т-системы иммунитета. Инфицирование происходит при половом контакте, переливании крови или ее продуктов, а также внутриутробно. Поражения полости рта у ВИЧ-инфицированных больных рассматриваются как ранние клинические проявления, а также являются показателем развития заболевания [32].

Чаще всего в основе дифференциальной диагностики подобной патологии лежит визуальный осмотр и анализ клинических особенностей течения заболевания. Развитие патологии прямо связано с уменьшением количества CD4+ клеток, а также увеличением вирусной нагрузки и является независимым индикатором прогрессирования ВИЧ-инфекции. У лиц с неизвестным статусом по ВИЧ подобные изменения в полости рта могут служить признаком возможного наличия ВИЧ-инфекции, хотя сами по себе не являются диагностическими критериями [8, 10, 13, 17]. Связанная с ВИЧ патология полости рта присутствует у 30-80% ВИЧ-инфицированных лиц [18, 19]. У ВИЧ-положительных пациентов, не получающих лечения, наличие определенных проявлений такого рода в полости рта может служить признаком прогрессирования заболевания [14].

В доступной литературе наиболее полно изучены проблемы диагностики и лечения ВИЧ-ассоциированных поражений слизистой оболочки полости рта [23, 25, 26], тогда как пародонтологическим аспектам ВИЧ/СПИД уделено значительно меньшее внимание. В последние годы стали изучаться поражения пародонта у ВИЧ-инфицированных больных [15, 21, 24, 30].

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

В.Ю. Азатян

ЕГМУ, Кафедра терапевтической стоматологии

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2

Эл. почта: vahe.azatyan@gmail.com

Тел.: (+374) 91 32 67 73

Обобщая вышеизложенное, можно сказать, что диагностика ВИЧ-инфекции основана на сопоставлении эпидемиологических, клинических и лабораторных данных [32]. Представляется достаточно обоснованным мнение о том, что выявление немотивированных поражений пародонта у лиц с неизвестным статусом по ВИЧ может служить признаком возможного наличия или даже прогрессирования ВИЧ-инфекции, что диктует необходимость постоянной ВИЧ-настороженности врача во время стоматологического приема [28].

Целью исследования явилось изучение клинической картины пародонта у пациентов с ВИЧ-инфекцией до и после комплексного лечения.

Материал и методы исследования

Исследования проводились в Медицинском центре «Виолета» и Стоматологической поликлинике №1 ЕГМУ им. М. Гераци г. Еревана с 2021 по 2023 гг.

Обследовано 90 пациентов с ВИЧ-инфекцией до и 50 пациентов после комплексного лечения. Средний возраст пациентов составил $45,2 \pm 8,34$ ($C3 \pm CO$). Окончательный диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался на основании реакции WESTERN-BLOT.

Контрольную группу составили 100 лиц с поражением пародонта, не имеющие ВИЧ-инфекцию. Из них 38 (38%) женщин и 62 (62%) мужчин, средний возраст которых составил $37,99 \pm 16,66$ ($C3 \pm CO$).

Стоматологический статус изучен у всех пациентов основной и контрольной групп.

Комплексное лечение включало применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [32] для достижения супрессии вирусной нагрузки ВИЧ, стоматологическое лечение (санация полости рта) и применение пробиотиков [1, 3].

Все пациенты с ВИЧ-инфекцией получали «Брефвил» (производитель Sacura Italy, S.R.L.; активные вещества: *Saccharomyces boulardi* 8 mld UFC и цинк 10 мг). Препарат использовали местно в виде полосканий и приема по 2 саше в течение 10 дней.

Этические вопросы исследования

Для сохранения этического аспекта работы каждому участнику исследования разъясняли цель исследования и принцип добровольного участия. Письменное добровольное согласие об информированности было получено от всех участников. Обследования проводились с предварительного согласия главного врача и заведующего отделением клиники.

Исследование одобрено Этическим комитетом

ЕГМУ им. М. Гераци и соответствует принципам, обозначенным в «Хельсинкской декларации» (Хельсинки, Финляндия), пересмотренной в октябре 2000 года (Эдинбург, Шотландия).

Статистический анализ

Нами использованы различные методы статистики. Дескриптивный анализ включил следующие показатели: процентное распределение в группе (%) при категориальных данных, среднее значение ($C3$), отклонение от среднего значения (CO), минимальные и максимальные значения для непрерывных данных. Статистически достоверная разница между группами пациентов была рассчитана методом χ^2 для категориальных данных и методом t-критерия Стьюдента при сравнении каждой отдельной группы с контрольной группой или между двумя группами. Все непрерывные данные были предварительно рассмотрены на распределение для использования параметрических и непараметрических методов анализа. Для оценки эффективности лечения были использованы статистические методы одновыборочного t-критерия и критерия знаковых рангов Вилкоксона.

Для статистических анализов были использованы пакеты статистических программ SPSS IBM, R и Excel 2013. Excel 2013 был использован для ввода данных, SPSS IBM и R – для статистических анализов. Достоверным считалось общепринятое в медицинских исследованиях значение $p < 0,05$.

Критерии по всем вышеперечисленным методам исследования отражены в разработанной нами «Медицинской карте стоматологического пациента» (табл. 1).

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 пародонта и различных отделов СОР.

Выявляемость болезней пародонта у обследованных нами пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 100%. При объективном осмотре полости рта пациентов с ВИЧ-инфекцией выявлено наличие генерализованного воспалительного процесса в области маргинальной и альвеолярной частей десны (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, при исследовании ротовой полости при ВИЧ-инфекции наблюдались следующие закономерности изменений со стороны десен. Выявляемость гиперемии десен и рыхлости десневых

Таблица 1

Медицинская карта стоматологического пациента

АНКЕТНЫЕ ДАННЫЕ	
ФИО	
№ истории болезни или амбулаторной карты	
Возраст	
Адрес и № телефона	
Пол: муж., жен.	
Зубная формула	1817161514131211 2122232425262728 4847464544434241 3132333435363738
Состояние пародонта	
Подвижность зубов	I степень II степень III степень
Зубные отложения	Наддесневые Поддесневые
Наличие патологических десневых карманов > 3,5 мм	Есть Нет
Выделение из патологических карманов (ПК)	Есть Нет
Состояние десен	
Гиперемированные	Есть Нет
Цианотичные	Есть Нет
Отечные	Есть Нет
Рыхлые	Есть Нет
Атрофичные	Есть Нет
Кровоточивость	Есть Нет
Десквамации	Есть Нет
Скорость слюноотделения	Нормальная Гипосаливация
Наличие неприятного запаха изо рта	Есть Нет
Определение пародонтальных индексов	
Пародонтальный индекс (ПИ) по Расселу (PI Russel, 1967)	
Индекс кровоточивости (ИК) десневой борозды (SBI) по Miihlemann и Son (1971)	
Упрощенный индекс гигиены (УИГ) полости рта Грина – Вермиллиона (OHI-S, Oral Hygiene Index Simplified, J.C. Green - J.K. Vermillion, 1964)	

Таблица 2
Состояние маргинальной и альвеолярной частей десны у пациентов с ВИЧ-инфекцией (до лечения) и в контрольной группе

Признак		Контроль n=100		ВИЧ-инфекция n=90	
		абс.	%	абс.	%
Гиперемия	Нет	99	99	11	12,2
	Есть	1	1	79	87,8
Цианоз	Нет	75	75	79	87,7
	Есть	25	25	11	12,2
Отек	Нет	87	87	10	11,1
	Есть	13	13	80	88,9
Рыхлость сосочков	Нет	99	99	26	28,9
	Есть	1	1	64	71,1
Атрофия	Нет	100	100	47	52,2
	Есть	0	0	43	47,8
Кровоточивость	Нет	89	89	2	2,2
	Есть	11	11	88	97,8
Десквамация эпителия	Нет	100	100	85	94,4
	Есть	0	0	5	5,6

сосочков многократно и достоверно превышала последнюю в группе контроля ($p<0,001$). Отек десен наблюдался у 88,9% (80) обследованных, что достоверно выше приблизительно в 6 раз ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой, где данный признак поражения был выявлен у 13% пациентов, а кровоточивость десен наблюдалась у 97,8% (88) обследованных, что при сравнении с контрольной группой достоверно выше в 8 раз ($p<0,001$). Атрофия и десквамация эпителия десен в контрольной группе не выявлены. Соответственно данные показатели имеют статистически достоверную разницу по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$).

В группе пациентов с ВИЧ-инфекцией атрофия десен, которая характеризовалась уменьшением объема тканей десневых сосочков и десневого края в области нескольких зубов наблюдалась у 47,8% (43) обследованных ($p<0,001$), а десквамация эпителия десен наблюдалась у 5,6% (5) обследованных и характеризовалась отеком краевой десны, выраженной кровоточивостью и болезненностью ($p<0,0225$). Цианоз десен отмечался у 12,2% пациентов, что вдвое реже, чем в группе контроля ($p<0,0248$).

При стоматологическом обследовании помимо основных жалоб, характерных для поражения пародонта, выявлялись мягкий зубной налет, обильные наддесневые и поддесневые зубные отложения, выявлялись также патологическая подвижность зубов различной степени, наличие ПК $>3,5$ мм, гнойных выделений из

ПК, неприятного запаха изо рта (табл. 3).

По данным таблицы 3 у пациентов с ВИЧ-инфекцией наддесневые зубные отложения наблюдались у 61,1% (55) обследованных, что реже, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Поддесневые зубные отложения выявлялись почти одинаково в обеих группах ($p>0,417$). Наличие ПК $> 3,5$ мм выявлялись у 94,4% (85) обследованных, наблюдалась статистически достоверная разница по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Гнойные выделения из ПК и жалобы на наличие неприятного запаха изо рта достоверно не отличались от контрольной группы ($p>0,47$ и $p>0,0779$ соответственно). Необходимо отметить, что наличие мягкого зубного налета практически выявлялось у всех пациентов с ВИЧ-инфекцией и в контрольной группе. В связи с этим считаем нецелесообразным введение этого критерия в таблицу и анализ полученных результатов.

Анализируя данные патологической подвижности зубов I и III степеней у пациентов с ВИЧ-инфекцией и контрольной группы, статистически достоверной разницы не выявлено ($p>0,385$). II степень патологической подвижности у пациентов с ВИЧ-инфекцией выявлялась у 50% (45) обследованных, что статистически достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$), где данный признак выявлялся у 7% (7) пациентов.

Для оценки степени поражения пародонта так же, как в группах с гепатитами В и С, были определены ПИ:

Таблица 3

Состояние зубо-пародонтального комплекса у пациентов с ВИЧ-инфекцией (до лечения) и в контрольной группе

Признак абс.		Контроль n=100		ВИЧ-инфекция n=90	
		%	абс.	%	абс.
Наддесневые зубные отложения	Нет	2	2	38,9	35
	Есть	98	98	61,1	55
Поддесневые зубные отложения	Нет	61	61	66,7	60
	Есть	39	39	33,3	30
Подвижность зубов	I степень	29	29	25,6	23
	II степень	7	7	50	45
	III степень	5	5	1,1	1
	Отсутствует	59	59	23,3	21
Пародонтальные карманы >3,5 мм	Нет	61	61	5,6	5
	Есть	39	39	94,4	85
Гнойные выделения из патологических карманов	Нет	91	91	87,8	79
	Есть	9	9	12,2	11
Наличие неприятного запаха изо рта	Нет	26	26	15,6	14
	Есть	74	74	84,4	76

Таблица 4

Индексная оценка состояния тканей пародонта у пациентов с ВИЧ-инфекцией (до лечения) и в контрольной группе (СЗ ± СО)

Показатели	Контроль	ВИЧ-инфекция
PI, баллы	0,95±0,48*	4,08±0,9*
SBI, баллы	1,68±1,66*	3,01±0,11*
OHI-S, баллы	1,96±0,59#	2,03±0,47#

* p<0,001; # p>0,38

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 ВИЧ-инфекцией показатели ПИ статистически значимо отличались от показателей ПИ пациентов контрольной группы. Показатель индекса PI составил в среднем 4,08±0,9 балла, что выше значения индекса PI у пациентов контрольной группы в 4,3 раза, а показатель индекса SBI составил в среднем 3,01±0,11 балла, который также выше значения индекса SBI у пациентов контрольной группы в 1,8 раз. Разница данных статистически значима с высокой степенью достоверности (p<0,001). Показатель индекса OHI-S у пациентов с ВИЧ-инфекцией и в контрольной группе практически не отличается (p>0,38).

Тактика проведения лечебных мероприятий зависит от состояния гигиенического статуса полости рта, клинико-топографических особенностей поражения СОР и пародонта, иммунного статуса, а также тяжести основного заболевания.

План стоматологического лечения пациентов:

1. Определение гигиенического состояния полости рта;
2. Обучение правилам и методам рациональной индивидуальной гигиены (подбор средств гигиены);
3. Проведение профессиональной гигиены полости рта с использованием гигиенических щеток и полировочных резиновых чашек абразивных паст;
4. Орошение полости рта 0,2% раствором хлоргексидина, раствором фурацилина 1:5000;
5. Аппликационная анестезия СОР и десны;
6. Щадящее, с помощью ручных инструментов, удаление над- и поддесневых зубных отложений и некротизированных мягких тканей.

Описанный выше протокол выполнялся в клинических условиях (5 дней) до полного очищения от некротизированных тканей. Затем проводился комплекс профессиональной гигиены полости рта с использованием ручных кюреток для окончательного удаления над- и поддесневых зубных отложений, полирование

Таблица 5
Состояние маргинальной и альвеолярной частей десны у пациентов с ВИЧ-инфекцией до и после лечения

Признак		До лечения (n=50)		После лечения (n=50)	
		абс.	%	абс.	%
Гиперемия	Нет	10	20	24	48
	Есть	40	80	26	52
Цианоз	Нет	40	80	44	88
	Есть	10	20	6	12
Отек	Нет	6	12	23	46
	Есть	44	88	27	54
Рыхлость сосочков	Нет	14	28	28	56
	Есть	36	72	22	44
Атрофия	Нет	19	38	33	66
	Есть	31	62	17	34
Кровоточивость	Нет	2	4	26	52
	Есть	48	96	24	48
Десквамация эпителия десен	Нет	46	92	49	98
	Есть	4	8	1	2

поверхностей зубов гигиеническими щетками, резиновыми чашечками с использованием паст, а также сглаживание поверхности корня специальными борами.

Местное лечение полости рта проводилось на фоне этиотропного (противовирусного) лечения ВИЧ-инфекции (см. главу “Материал и методы”). С целью коррекции нарушений микробиоценоза в полости рта применялся пробиотик “Брефовил” - по 2 саше в день в течение 10 дней. Затем проводилось определение итоговых показателей гигиенических и пародонтальных индексов.

При исследовании состояния маргинальной и альвеолярной частей десны у пациентов с ВИЧ-инфекцией до и после лечения установлено, что многие показатели воспалительного процесса у обследованных претерпели существенную обратную динамику (табл. 5).

Так, после лечения уменьшилось число обследованных с отеком десен (в 1,6 раз) и кровоточивостью (в 2 раза) ($p<0,001$). С незначительно меньшей достоверностью выявлялись гиперемия десен ($p<0,004$), рыхлость десневых сосочков и атрофия десен ($p<0,005$) (в 1,5; 1,6; 1,8 раз, соответственно). Не установлено достоверной разницы между частотой выявляемости цианоза и десквамации эпителия десен ($p>0,25$; $p>0,18$).

Результаты объективного исследования зубо-пародонтального комплекса у пациентов с ВИЧ-инфекцией до и после проведенного комплексного лечения приведены в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, все показатели до и после проведенного комплексного лечения значительно уменьшились по частоте выявляемости и с высокой степенью достоверности, за исключением гнойных выделений из ПК, разница достоверности которой была несколько ниже ($p<0,05$). Наддесневые зубные отложения после лечения выявлены в 2 раза реже ($p<0,001$), поддесневые – в 2,3 раза ($p<0,005$), ПК $>3,5$ мм – в 1,6 раза ($p<0,001$), гнойные выделения из ПК – в 4 раза ($p<0,05$), жалобы на наличие неприятного запаха изо рта – в 1,8 раз ($p<0,001$).

Данные патологической подвижности зубов не претерпевали достоверных изменений до и после лечения. III степень подвижности не выявлена ни в одной из групп наблюдений.

Для определения степени поражения пародонта у пациентов с ВИЧ-инфекцией были определены пародонтальные индексы как до, так и после лечения, в частности: PI по Russel, SBI по Mühlemann and Son и OHI-S по J.C. Green- J.K. Vermillion, позволяющие судить о состоянии воспалительных изменений пародонта (табл. 7).

Показатели ПИ у пациентов с ВИЧ-инфекцией статистически значимо отличались в группах до и после проведенного комплексного лечения. Показатель индекса PI уменьшился в 1,3 раза ($p<0,001$), индекса SBI - почти в 1,4 раза ($p<0,001$), индекса OHI-S – в 1,6 раза ($p<0,001$).

Выводы

Таблица 6

Состояние зубо-пародонтального комплекса у пациентов с ВИЧ-инфекцией до и после лечения

Признак		До лечения (n=50)		После лечения (n=50)	
		абс.	%	абс.	%
Наддесневые зубные отложения	Нет	19	38	35	70
	Есть	31	62	15	30
Поддесневые зубные отложения	Нет	27	54	40	80
	Есть	23	46	10	20
Подвижность зубов	I степень	15	30	19	38
	II степень	24	48	18	36
	III степень	0	0	0	0
	Отсутствует	11	22	13	26
Пародонтальные карманы >3,5 мм	Нет	4	8	21	42
	Есть	46	92	29	58
Гнойные выделения из патологических карманов	Нет	42	84	48	86
	Есть	8	16	2	4
Наличие неприятного запаха изо рта	Нет	10	20	28	56
	Есть	40	80	22	44

Таблица 7

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

Показатели	До лечения	После лечения
PI, баллы	3,9±0,73*	2,98±0,33*
SBI, баллы	2,88±0,02*	2,12±0,11*
ОHI-S, баллы	1,54±0,38*	0,96±0,22*

* p<0,001

Таким образом, при сравнительном изучении поражений пародонта до и после комплексного лечения при ВИЧ-инфекции установлено, что основные сим-

птомы достоверно претерпевают динамику в сторону улучшения и выявляются с меньшей частотой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М. Обоснование и тактика назначения различных форм пробиотических препаратов //Фарматека, 2012, № 13, с. 77- 87

2. 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

3. Калюжин О.В. Возможности использования пробиотиков для укрепления противoinфекционной защиты в свете иммугомеостатической роли микробиоты // Эффективная фармакотерапия, 2013, № 27 (2), с. 12-25

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

5. 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>

6. Степанов Д.А., Федорова М.Г., Аверкин Н.С. Морфологические исследования в стоматологии // Вестник Пензенского государственного университета, 2019, № 1 (25), с. 80-84

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

8. Atallah-Yunes S.A., Murphy D.J., Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. Lancet Haematol., 2020, 7(8): e594-e600. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30126-5. 124

9. Beck J.D., Slade G.D. Epidemiology of periodontal diseases [Review]. Current Opinion Periodontology, 2014, 3: 3-9

10. Bergin P.J., Langat R., Omosa-Manyunyi G., Farah B., Ouattara G., Park H., Coutinho H., Laufer D., Fast P., Verlinde C., Bizimana J., Umvilighozo G., Nyombayre J., Ingabire R., Kuldane K., Cox J., McMorrow M., Fidler S., Karita E., Gilmour J., Anzala O. Assessment of Anti-HIV-1 antibodies in oral and nasal compartments of volunteers from 3 different populations. J. Acquir Immune Defic Syndr., 2016, 73(2): 130-7. doi: 10.1097/QAI.0000000000001094

11. 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

12. 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

13. Fidel P.L.J., Moyes D., Samaranayake L., Hagensee M.E. Interplay between oral immunity in HIV and the microbiome. Oral Dis., 2020, Suppl. 1: 59-68. doi: 10.1111/odi.13515

14. Fidel P.L.J., Thompson Z.A., Lilly E.A., Granada C., Treas K., Dubois K.R. 3rd,

ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ, ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ | ՄԱՅԻՍ 2024

- Cook L., Hashmi S.B., Lisko D.J., Mukherjee C., Vazquez J.A., Hagensee M.E., Griffen A.L., Leys E.J., Beall C.J. Effect of HIV/HAART and other clinical variables on the oral mycobiome using multivariate analyses. *mBio.*, 2021, 12(2): e00294-21. doi: 10.1128/mBio.00294-21
15. Gliosca L.A., Eramo L.R., Bozza F.L., Soken L., Abusamra L., Salgado P.A., Squassi A.F., Molgatini S.L. Microbiological study of the subgingival biofilm in HIV+/HAART patients at a specialized dental service. *Acta Odontol Latinoam.*, 2019, 32(3): 147-155
16. Iglesias-Sancho M., Llambí Mateos F., Salleras-Redonnet M. Drug compounding for diseases of the oral mucosa. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2020, 1(10): 822-828. doi: 10.1016/j.ad.2020.08.004
17. Jambeiro de Souza A., Gomes-Filho I.S., Lima da Silva C.A., Passos-Soares J.S., Simone Seixas da Cruz S., Trindade S.C., Figueiredo A.C.M.G., Yvonne de Paiva Buischi Y., Seymour G.J., de Moraes Marçílio Cerqueira E. Factors associated with dental caries, periodontitis and intra-oral lesions in individuals with HIV / AIDS. *AIDS Care*. 2018, 30(5): 578-585. doi: 10.1080/09540121.2017
18. Johnson N.W., Gabriela Anaya-Saavedra G., Webster-Cyriaque J. Viruses and oral diseases in HIV-infected individuals on long-term antiretroviral therapy: what are the risks and what are the mechanisms? *Oral Dis.*, 2020, 26 Suppl, 1: 80-90. doi: 10.1111/odi.13471
19. Kawaharada M., Satoshi Maruyama S., Abé T., Yamazaki M., Kurokawa A., Katagiri W., Takagi R., Hayashi T., Kobayashi T., Tanuma J.-I. Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders in the oral cavity: a clinicopathologic study of 4 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, 2021, 132(6): 687-697. doi: 10.1016/j.oooo.2021.05.015
20. 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
21. Lima C.F., Alves M.G.O., Furtado J.J.D., Marcucci M., Balducci I., Almeida J.D. Effect of HIV infection in the micronuclei frequency on the oral mucosa. *J. Oral Pathol. Med.*, 2017, 46(8): 644-648. doi: 10.1111/jop.12527
22. 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
23. Meer S. Human immunodeficiency virus and salivary gland pathology: an update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, 2019, 128(1): 52-59. doi: 10.1016/j.oooo.2019.01.001
24. de Paula Menezes R., de Melo Riceto É.B., Borges A.S., de Brito Röder D.V., dos Santos Pedrosa R. Evaluation of virulence factors of *Candida albicans* isolated from HIV-positive individuals using HAART. *Arch. Oral. Biol.*, 2016, 66: 61-65. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.02.004
25. Peacock M.E., Arce R.M., Cutler C.W. Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. *Oral Dis.*, 2017, 23(7): 866-888. doi: 10.1111/odi.12584
26. Pei R., Ji-Ke C., Yu G., Yang Y., Nan L., Liao Q., Wang J., Liu D., Yang S. Sexual behaviors related to HIV infection in Yi women of childbearing age in rural areas of southwest China. *AIDS Care*, 2020, 32(11): 1388-1392. doi: 10.1080/09540121.2020.1784445
27. Pires J.R., 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
28. Ronchetti A.M., Matheron S., Galicier L., Damond F., Mahjoub N., Chaghil N., Meignin V., Mechaï F., Simon F., Oksenhendler E., Gérard L. Lymphoma in HIV-2-infected patients in combination antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2021, 35(14): 2299-2309. doi: 10.1097/QAD.0000000000003015
29. 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
30. Sehgal H.S., Kohli R., Pham E., Beck G.E., Anderson J.R. Tooth wear in patients treated with HIV anti-retroviral therapy. *BMC Oral Health*, 2019, 19(1): 129. doi: 10.1186/s12903-019-0818-1
31. 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
32. World Health Organization (WHO). HIV. 2022. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids#:~:text=HIV%20continues%20to%20be%20a,2.0%20million%5D%20people%20acquired%20HIV.> Accessed 23 January, 2024

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՄԻԱՎ ՎԱՐԱԿՈՎ ԲՈՒԺԱՌՈՒՆԵՐԻ ՊԱՐՕՂՈՆՏԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՊԱՏԿԵՐ ՀԱՄԱԼԻՐ ԲՈՒԺՈՒՄԻՑ ԱՌԱՋ ԵՎ ՀԵՏՈ

Ազատյան Վ.Յու.¹, Եսայան Լ.Կ.¹, Պարունակյան Ի.Կ.²¹ ԵՊԲՀ, Թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն² «Օրթոդենտ» Ստոմատոլոգիական կլինիկա**Բանալի բառեր՝** ՄԻԱՎ վարակ, պարոդոնտ, համալիր բուժում, պրոբիոտիկ:

Ներկայումս պարոդոնտի հիվանդությունները հանդիսանում են ստոմատոլոգիայի կարևոր խնդիրներից մեկը: ԱՅԿ-ի տվյալներով՝ պարոդոնտի բորբոքային հիվանդությունները կարիեսից հետո աշխարհում ամենատարածված ստոմատոլոգիական հիվանդություններից են:

Հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել ՄԻԱՎ վարակով բուժառուների մոտ պարոդոնտի կլինիկական պատկերը համալիր բուժումից առաջ և հետո:

Հետազոտությունը իրականացվել է ք. Երևանի «Վեոլետա» բժշկական կենտրոնում և Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ի թիվ 1 ստոմատոլոգիական կլինիկայում 2021-2023 թթ. ընկած ժամանակահատվածում:

Համալիր բուժումից առաջ և հետո հետազոտվել է ՄԻԱՎ վարակով 90 բուժառու, որից 9-ը (10%) կանայք են, 81-ը (90%)՝ տղամարդիկ: Բուժառուների միջին տարիքը եղել է 45,2±8,34 (mean±SD): ՄԻԱՎ վարակի վերջնական ախտորոշումը կատարվել է WESTERN-BLOT ռեակցիայի հիման վրա: Հսկիչ խումբը բաղկացած էր 100 հոգուց պարոդոնտի հյուսվածքների ախտահարումներով, ովքեր

չունեին ՄԻԱՎ վարակ: Նրանցից 38-ը (38%) եղել են կանայք, իսկ 62-ը (62%) տղամարդիկ, որոնց միջին տարիքը եղել է 37,99±16,66 (mean±SD):

Ստոմատոլոգիական կարգավիճակն ուսումնասիրվել է հիմնական և հսկիչ խմբերի բոլոր բուժառուների մոտ:

Համալիր բուժումը ներառում էր հակառետրովիրուսային թերապիայի (HAART) կիրառումը՝ ՄԻԱՎ-ի վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը ճնշելու համար, ստոմատոլոգիական բուժում և պրոբիոտիկի օգտագործում:

ՄԻԱՎ-ով վարակված բուժառուների մոտ պարոդոնտի հյուսվածքների ախտահարման մակարդակը կազմել է 100%: ՄԻԱՎ վարակով բուժառուների բերանի խոռոչի օբյեկտիվ զննման արդյունքում հայտնաբերվել է գեներալիզացված բորբոքային պրոցեսի առկայությունը եզրային և ալվեոլյար լնդի հատվածում:

Այսպիսով, ՄԻԱՎ վարակի համալիր բուժումից առաջ և հետո պարոդոնտի ախտահարումների համեմատական ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ հիմնական ախտանիշները հավաստի ենթարկվում են բարելավման դինամիկայի և հայտնաբերվում են ավելի քիչ հաճախականությամբ:

SUMMARY

THE CLINICAL PICTURE OF PERIODONTIUM DISEASE IN PATIENTS WITH HIV INFECTION BEFORE AND AFTER COMPLEX TREATMENT

Azatyan V.Yu.¹, Yessayan L.K.¹, Parunakyan I.K.²¹ YSMU, Department of Therapeutic Stomatology² "Ortodent" Dental Clinic**Keywords:** HIV infection, periodontium, complex treatment, probiotic.

Currently, periodontium diseases are an important problem in dentistry. According to WHO, inflammatory periodontal diseases are one of the most common dental diseases in the world after dental caries.

The aim of the study was to study the clinical picture of periodontal disease in patients with HIV infection before and after complex treatment.

The study was carried out at the "Veoleta" Medical Center and No. 1 Dental Clinic of YSMU named after M. Heratsi of Yerevan from 2021 to 2023.

90 patients with HIV infection were examined before and after complex treatment, 9 (10%) of which were women and 81 (90%) were men. The average age of the patients was 45.2±8.34 (mean±SD). The final diagnosis of HIV infection was made based on the WESTERN-BLOT reaction. The control group consisted of 100 individuals with periodontal lesions, who did not have HIV

infection. Of these, 38 (38%) were women and 62 (62%) men, whose average age was 37.99±16.66 (mean±SD).

The dental status was studied in all patients of the main and control groups. Comprehensive treatment included the use of highly active antiretroviral therapy (HAART) to achieve suppression of the HIV viral load, dental treatment and the use of a probiotic.

The detection rate of periodontal disease in the HIV-infected patients we examined was 100%. An objective examination of the oral cavity of patients with HIV infection revealed the presence of a generalized inflammatory process in the area of the marginal and alveolar parts of the gums.

Thus, in a comparative study of periodontal lesions before and after complex treatment for HIV infection, it was found that the main symptoms reliably undergo dynamics towards improvement and are detected with less frequency.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.37-37>

ՅՏԴ՝ 616.314-089.843:616-073.75

ՈՒՆԵՐԱՄԱՆՈՒՇԱԿԱԳՈՒՅՆ ՖՈՏՈՖՈՒԼԿՑԻՈՆԱԼԱՑՄԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՏՈՄԱՏՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԻՄՊԼԱՆՏՆԵՐԻ ՕՍՏԵՈՒՆՏԵԳՐՄԱՆ ԲԱՐԵԼԱՎՄԱՆ ԿՐԱ (ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ)

Նամբարյան Ն.

¹ ԵՊԲՀ վիրաբուժական ստոմատոլոգիայի և դիմաձևոտային վիրաբուժության ամբիոն

Ստացված է՝ 01.04.2024թ., գրախոսված է՝ 16.04.2024թ., ընդունված է՝ 25.04.2024թ.:

Բանալի բառեր՝ կարճ իմպլանտներ, օստեոինտեգրացիա, ուլտրամալուշակագույն ֆոտոֆոլկսոկոնալացում:

Ստոմատոլոգիական իմպլանտները ներկայումս ատամներին փոխարինելու ստանդարտ ընթացակարգ են՝ ապահովելով բազմաթիվ առավելություններ. իմպլանտների երկարաժամկետ օգտագործման ցուցանիշները գերազանց են [14]: Այնուամենայնիվ, առաջին մի քանի ամիսների ընթացքում հիվանդների 1-2%-ի դեպքում անբավարար օստեոինտեգրացիայի պատճառով կատարվում է իմպլանտի առաջնային ձախողում, իսկ հիվանդների 5%-ի դեպքում իմպլանտի երկրորդային ձախողումը զարգանում է հաջող օստեոինտեգրացիայից մի քանի տարի անց պերիիմպլանտիտի պատճառով [11, 33, 44]:

Ատամնաբանային ելունի ոսկրային հյուսվածքի ապաճի դեպքում ատամնային իմպլանտացիայի խնդրի լուծման տարբերակներից է ոսկրավերականգնողական վիրահատությունների իրականացումը՝ ոսկրի քանակական պարամետրերը բարելավելու նպատակով և իմպլանտների նոր դիզայնի մշակումը, որոնք ունեն բավարար կենսամեխանիկական կայունություն [20]: Այս առումով լայն կիրառվում են իմպլանտների նվազագույն ինվազիվ տեխնոլոգիաները՝ առանց ոսկրային փոխպատվաստման, որը կարող է նվազեցնել վիրահատության ծավալը:

Անցած տասնամյակների ընթացքում իմպլանտների նյութերի և դիզայնի տեխնիկական առաջընթացը հանգեցրեց իմպլանտների տրամագծերի և երկարությունների նվազեցմանը, իմպլանտի մակերևույթի փոփոխություններին,

հետևաբար ավելացրեց ատամները փոխարինելու հնարավորությունը նույնիսկ ոսկրերի զգալի ապաճով հիվանդների դեպքում [32]:

Շատ հետազոտողներ ատամնաբանային ելունի ապաճով հիվանդների օրթոպեդիկ վերականգնման ժամանակ կարճ իմպլանտները դիտարկում են որպես ոսկրերի ուղղահայաց բարձրության մեծացման այլընտրանք՝ արձանագրելով կարճ իմպլանտների կիրառման կլինիկական մեծ արդյունավետություն (80%-100%) [15]:

Ըստ գիտական գրականության վերլուծության՝ կարճ իմպլանտների օգտագործումը արդյունավետության առումով հանգեցնում է կանխատեսելի արդյունքների [41, 47]: Սակայն կան մի շարք գիտական հետազոտություններ, որոնցում արձանագրվել է կարճ իմպլանտների հարիմալանտային ոսկրային ռեգրեցիայի, իմպլանտների բարդությունների, պրոթեզների ձախողումների ավելի մեծ տոկոս ստանդարտ իմպլանտների համեմատ և առաջարկվում է կարճ իմպլանտները (5-6մմ) օգտագործել զգուշորեն [37]: Ըստ գիտական հրատարակումների՝ կարճ իմպլանտների անհաջողությունները պայմանավորված են մի շարք գործոններով. կարճ իմպլանտների սահմանափակ մակերեսը կարող է պոտենցիալ ռիսկ պարունակել նրանց երկարաժամկետ կլինիկական գործառնության համար, քանի որ նրանք ծամողական ուժերի նկատմամբ ավելի քիչ դիմադրողականություն ունեն [40]:

Օստեոինտեգրացիան բարելավելու և ոսկր-իմպլանտ շփման արդյունավետությունը մեծացնելու համար կենսաբժշկական հետազոտություններն ուղղված են իմպլանտի մակերեսի կենսաակտիվ հատկությունների փոփոխմանը [43]:

Հայտնի է, որ իմպլանտի մակերեսի փոփոխման տարբեր մեթոդների կիրառմամբ կարելի է օպտիմալացնել օստեոինտեգրման գործընթացը [1, 2]: Հետևաբար կարճ տիտանի իմպլանտների մակրո և միկրո դիզայնը, մակերևույթը պետք է լինեն օպտիմիզացված՝

Ն. Նամբարյան

ԵՊԲՀ, վիրաբուժական ստոմատոլոգիայի և դիմաձևոտային վիրաբուժության ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոթողի 2

Էլ. փոստ՝ a.jilavyan@icloud.com

Հեռ.՝ (+374) 91 41 61 43

նրանց արդյունավետությունը բարելավելու և երկարա-
ժամկետ կայունությունը ապահովելու համար:

Տիտանե իմպլանտների մակերեսի հատկությունները ենթակա են փոփոխման ջերմաստի-
ճանի տատանումների, արտադրության, տե-
ղափոխման և պահպանման ժամանակ: Տիտանե իմպլանտի մակերևութային շերտը թթվածնի կամ մթնոլորտային օդի հետ շփումից անմիջապես հետո վե-
րածվում է տիտանի երկօքսիդի (TiO_2) [3]: Արտադրված իմպլանտների մակերևութային շերտի TiO -ն կարող է կորցնել ոսկրին կենսակախվորեն ինտեգրվելու իր ունակությունը 2 շաբաթից պակաս պահեստավորումից հետո, որի ընթացքում կատարվում է կենսաբանական ակտիվության դեգրադացիա [16]:

Այս հոդվածի նպատակն է քննարկել իմպլանտի մակերեսի ուլտրամանուշակագույն ֆոտոֆունկցիո-
նալացման դերը օստեոինտեգրացիայի և հակա-
բակտերիալ հատկությունների բարելավման գործում:

Այն փաստը, որ իմպլանտի մակերեսի փոփոխությունը կարող է ազդել օստեոինտեգրացիայի հաջողության վրա, ապացուցվել է տարբեր հե-
տազոտություններում [6]: Իմպլանտի մակերեսի ակտիվացումը թարմացնում է տիտանե իմպլանտների կենսաբանական ռեակտիվությունը, որը կորել է արտադրությունից և օդում պահելուց հետո, բարե-
լավում է իմպլանտի մակերեսի օստեոինտեգրացիոն հատկությունները ոսկրային հյուսվածքում [23]:

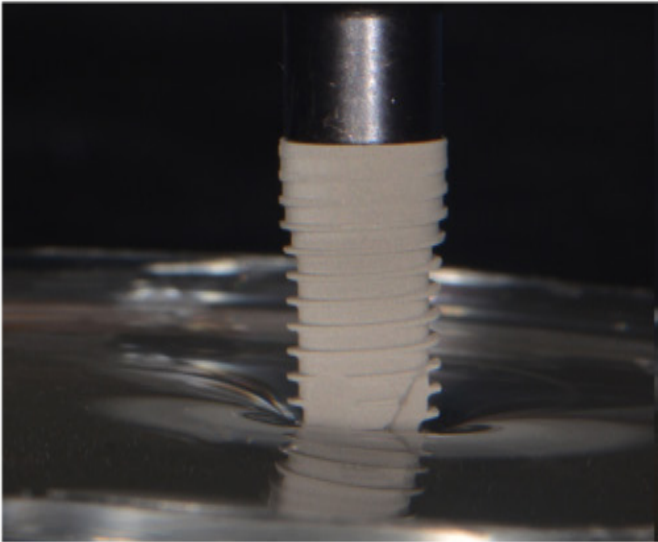
Ներկայումս հաջող իմպլանտային թերապիայի համար օստեոինտեգրացիան խթանելու համար կի-
րառվում են տիտանե իմպլանտների մոդիֆիկացման տարբեր մեթոդներ [29]:

Իմպլանտի մակերևութային մոդիֆիկացիան կի-
րառվում է մակերևութի էներգիան փոխելու համար, որի արդյունքում ավելանում են օստեոգեն բջիջների աճը և արագացված օստեոինտեգրման գործընթացը [12, 32]: Դրան կարելի է հասնել իմպլանտի մակերևութի կամ սուբստրակցիոն գործընթացների միջոցով, ինչպիսիք են օքսիդացումը կամ հալվումային գործընթացները, իմպլանտի մակերևութին միկրոխորշերի ստացումը տիտանի պլազմային փոշու, հիդրօքսիապատիտե և կալցիումի ֆոսֆատի նստեցման, մակերեսի թթվով մշակման (SLA), ինչպես նաև իոնային նստեցման եղանակներով՝ պլազմային իոնների ցողումով, էլեկտրաթիմական մշակումներով (անօդային օքսիդացում), միկրոաղեղային օքսի-
դացումով, վակուումային պրոցեդուրաներով, ֆիզիկա-
կան մեթոդներով՝ ալկալային ջերմային մշակմամբ (AH) և շերտ առ շերտ (LBL) ինքնահավաքմամբ և լազերային հալեցմամբ [21, 34, 28, 29, 49]:

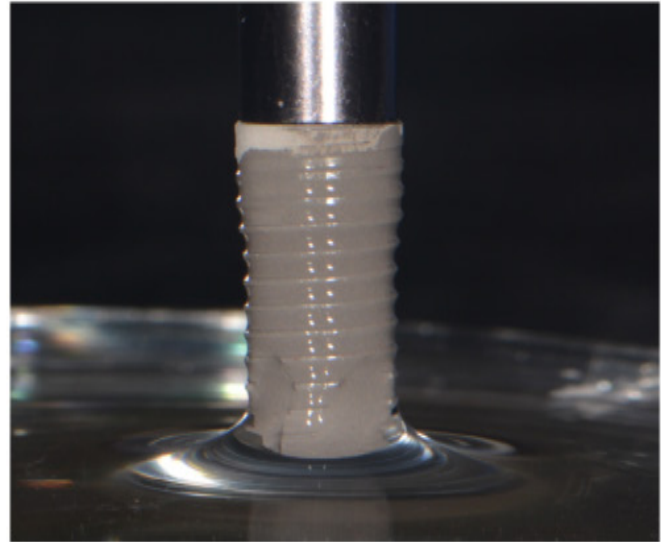
Վերոհիշյալ բոլոր մեթոդները հանգեցնում են իմպլանտի մակերեսի մեծացմանը՝ միաժամանակ նպաստելով մակերեսի հիդրոֆիլության բարելավմանը [32, 45]: Ապացուցված է, որ իմպլանտների մակերևութի մոդիֆիկացիան զգալիորեն մեծացնում է մակերեսը և կարող է բարելավել օստեոգեն բջիջների միգրացիան դեպի իմպլանտի մակերես և լավ ազդեցություն ունենալ իմպլանտների օստեոինտեգրման վրա [18, 31]:

Մարդու կողմից տեսանելի լույսն ունի 400–700 նմ ալիքի երկարության միջակայք: Ուլտրամանուշա-
կագույն ճառագայթումը ըստ ալիքի երկարությունների (10–400 նմ) դասակարգվում է որպես UVA (320–400 նմ), UVB (290–320 նմ) և UVC (10–290 նմ) [4]:

Ուլտրամանուշակագույն ճառագայթումը կամ ֆոտոֆունկցիոնալացումը մակերևութային մոդիֆի-
կացման նորագույն ինովացիոն մեթոդներից մեկն է, որը նպաստում է իմպլանտների օստեոինտեգրմանը [10]: Ուլտրամանուշակագույն ճառագայթումը երկար տարիներ կիրառվել է արդյունաբերական և բժշկական տեխնոլոգիաներում տարբեր մակերեսներ բարելավելու համար: Ուլտրամանուշակագույն ճառագայթումը հիմնականում գործում է ֆոտոթիմիական եղանակով: Կենսաբանական հետազոտություններում կիրառվող միջակայքը սովորաբար 200–400 նմ է, որը ներառում է բոլոր երկարությունները՝ UVA, UVB և որոշ UVC: Ֆոտոֆունկցիոնալացման (ՖՖ) ֆենոմենը, որն առաջին անգամ նկարագրվել է 2009 թվականին, սահմանվում է որպես ուլտրամանուշակագույն ճառագայթումից հետո տիտանի մակերևութի ձևափոխման ընդհանուր երևույթ, որը փոխում է իմպլանտի մակերեսի ֆիզի-
կական և քիմիական հատկությունները հիդրոֆոբից մինչև սուպերհիդրոֆիլ, որը նպաստում է սպի-
տակուլցի կլանման ակտիվացմանը, ֆիբրոբլաստների և օստեոբլաստների ակտիվության մեծացմանը, դրա-
կանորեն է ազդում օստեոինտեգրման վրա և խթանում է օստեոբլաստների նախնական ամրացումը իմպլանտի մակերեսին [5, 22, 50]: Ուլտրամանուշակագույն ճա-
ռագայթման ազդեցությունը TiO իմպլանտի մակերեսի վրա մակերևութային էներգիա է առաջացնում, որը ջուրը վերածում է հիդրօքսիլ ռադիկալների, ջրածնի և թթվածնի: Հետազոտական տվյալները ցույց են տվել, որ ուլտրամանուշակագույն ճառագայթումը զգալիորեն մեծացնում է նրա օստեոհադորոնականությունը, առա-
ջացնում է տիտանի մակերևութների էլեկտրաստատիկ վիճակի ձևավորում, որը հնարավորություն է տալիս ավելի արագ և ամբողջական հաստատելու ոսկր-
տիտան ինտեգրումը [17, 25, 28, 35, 46]: Ուլտրա-
մանուշակագույն ճառագայթումը մեծացնում է սպի-
տակուլցի կլանումը և կաչունությունը, ինչպես նաև



(A)



(B)

Նկ. 1. (A) Ուլտրամանուշակագույն ճառագայթով չմշակված իմպլանտի մակերեսի պատկերը, (B) ուլտրամանուշակագույն ճառագայթով մշակված հիդրոֆիլային փոփոխությունների պատկերը:

օստեոգեն բջիջների բազմացումը, տարբերակումը և հանքայնացումը *in vitro* [40]: Իմպլանտների բիոմեխանիկական թեստով ցույց է տրվել, որ ուլտրամանուշակագույն ճառագայթումը 4 անգամ արագացրել է իմպլանտների ինտեգրումը [38, 39]:

Ֆոտոֆունկցիոնալացման արդյունքում իմպլանտի մակերևույթի հատկությունների փոփոխությունը հիդրոֆոբից հիդրոֆիլ, փորձարկվել է՝ 2 իմպլանտների մակերեսները թորած ջրի մեջ թեթև ընկղմելով: Ֆոտոֆունկցիոնալացումը հաստատվել է՝ դիտելով, թե ինչպես է ջրում ընկղմվելուց անմիջապես հետո ֆոտոֆունկցիոնալացված իմպլանտի մակերևույթին ջուրը բարձրանում է, իսկ չֆոտոֆունկցիոնալացված իմպլանտի մակերևույթը չի փոխվում՝ մնալով չոր (Նկար 1) [30, 12]:

Ակիյոշի Ֆունատոն և Տակահիրո Օգավան 2013 թվականին առաջին անգամ կլինիկորեն ուսումնասիրել են ֆոտոֆունկցիոնալացման ազդեցությունը իմպլանտացիայի հաջողության, ապաքինման ժամանակի, օստեոինտեգրման արագության և իմպլանտի շուրջ մարզինալ ոսկրի մակարդակի փոփոխության վրա իմպլանտացիայից 1 տարի անց: Այս հետազոտության ընթացքում հեղինակները զեկուցել են, որ ֆոտոֆունկցիոնալացումը արագացրել և ուժեղացրել է տիտանի իմպլանտների օստեոինտեգրացիան տարբեր կլինիկական ոսկրային բարդ պայմաններում, նշել է, որ երկարաժամկետ լայնածավալ կլինիկական հետազոտությունների անհրաժեշտություն կա [15]:

Բակտերիալ վարակները իմպլանտների ծախողման հիմնական պատճառն են: Ատամների

իմպլանտները տեղադրվում են բերանի խոռոչի միջավայրում, որտեղ առատ են կենսաթաղանթ ձևավորող բակտերիաները: Վաղ ապաքինման փուլում վարակների զարգացումը օստեոինտեգրման գործընթացի ռիսկի գործոն է, որով պայմանավորված են իմպլանտների վաղ ծախողումների բարձր տեմպերը: Իմպլանտների և դրանց բաղադրիչների վրա պարզեն միկրոօրգանիզմների կուտակումը կարող է խթանել բորբոքային ռեակցիաները պերիիմպլանտային հյուսվածքներում: Վերջերս կատարված հետազոտությամբ ցույց է տրվել, որ իմպլանտները ենթարկվում են բերանի խոռոչի բարդ միջավայրի միկրոկենսաազդեցության: Տիտանե իմպլանտի մակերեսների ֆոտոֆունկցիոնալացումը կարող է նվազեցնել *Staphylococcus aureus*-ի, *Streptococcus sanguinis*-ի և *Streptococcus pyogenes*-ի մոնոտիպիկ կցումը և ձևավորումը [12, 13]:

Տիտանե իմպլանտների մակերեսների ուլտրամանուշակագույն ֆոտոֆունկցիոնալացումը ցույց է տվել հակամանրեային ազդեցություն՝ շնորհիվ ուժեղացված ֆոտոկատալիտիկ հատկությունների. այն նվազեցնում է իմպլանտի մակերեսի և բաղադրիչների վրա մանրէների կցման, կուտակման քանակը, հետևաբար կարող է ունենալ հակամանրեային ազդեցություն [6, 9, 48]:

Հայտնի է, որ ուլտրամանուշակագույն ճառագայթումը նաև հակամանրեային ազդեցություն ունի ֆոտոքիմիական ռեակցիաների պատճառով՝ ազդելով բակտերիաների ԴՆԹ-ի վրա [7, 8]: Ուլտրամանուշակագույն ճառագայթումը նվազեցնում է

բակտերիաների կաչումը TiO իմպլանտի մակերեսին՝ ճնշելով բակտերիաների աճը [17, 26, 27, 38]:

Իմպլանտների ֆոտոֆունկցիոնալացումը ներկայումս կիրառվում է նաև պերիիմպլանտիտի կանխարգելման և բուժման համալիրում [12, 24]: Ֆոտոֆունկցիոնալացումը ոչ միայն մեծացնում է իմպլանտի մակերեսի փոխազդեցությունը շրջապատող ոսկրերի հետ, որը նպաստում է օստեոինտեգրացիային, այլև միևնույն ժամանակ նվազագույնի է հասցնում բակտերիաների գաղութացումը՝ նվազեցնելով կենսաթաղանթի առաջացման ռիսկը:

Հետագա ուսումնասիրություններում պետք է հաշվի առնել լրացուցիչ գործոնների նշանակությունը, ինչպիսիք են հիվանդների բերանի խոռոչի հիգիենան, պարօդոնտալ կարգավիճակը, շաքարային դիաբետի առկայությունը և ծխելը:

Չնայած այն հանգամանքին, որ մասնագիտական գրականության մեջ կան բազմաթիվ կլինիկական և փորձարարական հետազոտություններ, որոնցով ապացուցվում է տիտանի մակերևույթների ուլտրամանուշակագույն ճառագայթման արդյունավետությունը, սակայն քիչ թվով աշխատանքներ են հրատարակվել, որոնցում ուսումնասիրվել է կարճ իմպլանտների ուլտրամանուշակագույն ֆոտոֆունկցիոնալացման ազդեցությունը օստեոինտեգրացիայի օպտիմալացման վրա:

Ներկայացված խնդիրների վերլուծությունը, ինչպես նաև նրանց լուծման անհրաժեշտությունը հիմնավորում են հետազոտությունների կարևորությունը՝ ուղղված ֆոտոֆունկցիոնալացման ազդեցության ուսումնասիրությանը, ստոմատոլոգիական կարճ իմպլանտների արդյունավետության բարելավմանը:

Հաշվի առնելով հարցի արդիականությունը՝ մեր երկարաժամկետ հետազոտության մեջ ներառվել են ուլտրամանուշակագույն ճառագայթված կարճ իմպլանտների գործառնության ցուցանիշների վերլուծությունը ծնոտների ոսկրային հյուսվածքի զգալի ապաճով հիվանդների դեպքում [18-22]:

Մեր կողմից կատարված հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ ուլտրամանուշակագույն ֆոտոֆունկցիոնալացված կարճ իմպլանտների

կիրառումը ատամնաբանային ելունի ոսկրային հյուսվածքի զգալի ապաճով հիվանդների շրջանում պրոթեզային վերականգնման կենսունակ այլընտրանք է՝ ոսկրավերականգնողական վիրաբուժական միջամտություններից խուսափելու և հետվիրահատական բարդությունները նվազեցնելու համար, ինչպես նաև բավարար են կիրառման մակարդակ ապահովելու համար (միջին 96,7%):

Եզրակացություն

Իմպլանտների օստեոինտեգրացիան բարելավելու համար տարբեր մեթոդներ են կիրառվում: Ուլտրամանուշակագույն ֆոտոֆունկցիոնալացումը իմպլանտների մակերեսը փոփոխելու առաջադեմ մեթոդներից մեկն է: Այս մեթոդը կարող է փոխել իմպլանտի մակերևույթը՝ այն դարձնելով ավելի հիդրոֆիլ, կարող է ուժեղացնել օստեոգեն բջիջների միգրացիան, ինչպես նաև ունի հակաբակտերիալ ազդեցություն՝ կանխելով իմպլանտի բաղադրիչների վրա կենսաթաղանթի ձևավորումը՝ դրանով իսկ մեծ դեր ունենալով պերիիմպլանտիտի կանխարգելման գործում: Ուլտրամանուշակագույն ֆոտոֆունկցիոնալացման արդյունավետությունը հիմնավորելու համար անհրաժեշտ է լրացուցիչ կլինիկական փորձարկումներ իրականացնել, որոնք ուղղված են իմպլանտացիայի բարդ դեպքերին:

Ամփոփում

Հոդվածում մասնագիտական գրականության համակարգված վերլուծությամբ քննվել է իմպլանտի մակերեսի ուլտրամանուշակագույն ֆոտոֆունկցիոնալացման դերը օստեոինտեգրացիայի և հակաբակտերիալ հատկությունների բարելավման գործում:

Համակարգված վերլուծության արդյունքները ցույց են տվել, որ ուլտրամանուշակագույն ֆոտոֆունկցիոնալացումն ազդում է իմպլանտների օստեոինտեգրման բարելավման վրա, ունի հակաբակտերիալ հատկություններ, որը կարևոր է բժիշկ մասնագետների համար, օգնելու է մեծացնելու իմպլանտների կիրառման արդյունավետությունը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Accioni F., Vázquez J., Merinero M., Begines B., Alcudia A. Latest Trends in Surface Modification for Dental Implantology: Innovative Developments and Analytical Applications. *Pharmaceutics*, 2022, 21;14(2):455. doi: 10.3390/pharmaceutics14020455
- Abu Alfaraj T., Al-Madani S., Alqahtani N.S., Almohammadi A.A., Alqahtani A.M., AlQabbani H.S., Bajunaid M.K., Alharthy B.A., Aljalfan N. Optimizing

Osseointegration in Dental Implantology: A Cross-Disciplinary Review of Current and Emerging Strategies. *Cureus*, 2023, 15(10):e47943. doi: 10.7759/cureus.47943

- Att W., Hori N., Takeuchi M., Ouyang J., Yang Y., Anpo M., Ogawa T. Time-dependent degradation of titanium osteoconductivity: an implication of biological aging of implant materials. *Biomaterials*, 2009, 30(29):5352-63

4. Austin E., Geisler A.N., Nguyen J., Kohli I., Hamzavi I., Lim H.W., Jagdeo J. Visible light. Part I: Properties and cutaneous effects of visible light. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2021, 84(5):1219-1231. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.048
5. Att W., Ogawa T. Biological aging of implant surfaces and their restoration with ultraviolet light treatment: A novel understanding of osseointegration. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implant.*, 2012;27:753-761
6. Alves C.H., Russi K.L., Rocha N.C., Bastos F., Darrieux M., Parisotto T.M., Girardello R. Host-microbiome interactions regarding peri-implantitis and dental implant loss. *J. Transl. Med.*, 2022 Sep 23;20(1):425. doi: 10.1186/s12967-022-03636-9
7. Abdullatif F.A., Al-Askar M. Does Ultraviolet Radiation Exhibit Antimicrobial Effect against Oral Pathogens Attached on Various Dental Implant Surfaces? A Systematic Review. *Dent. J. (Basel)*. 2022; 31;10(6):93. doi: 10.3390/dj10060093
8. Bono N., Ponti F., Punta C., Candiani G. Effect of UV Irradiation and TiO₂-Photocatalysis on Airborne Bacteria and Viruses: An Overview. *Materials (Basel)*, 2021 Feb 25;14(5)
9. Binns R., Li W., Wu C.D., Campbell S., Knoernschild K., Yang B. Effect of Ultraviolet Radiation on *Candida albicans* Biofilm Poly(methylmethacrylate) Resin. *J. Prosthodont. Implant. Esthet. Reconstr. Dent.* 2020;29:686-692
10. Choi B., Lee Y.C., Oh K.C., Lee J.H. Effects of photofunctionalization on early osseointegration of titanium dental implants in the maxillary posterior region: A randomized double-blinded clinical trial. *Int. J. Implant Dent.*, 2021;7:37. doi: 10.1186/s40729-021-00318-x
11. Chrcanovic B.R., Albrektsson T., Wennerberg A. Reasons for failures of oral implants. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2014;41(6):443-476
12. Chang L.C. Clinical Applications of Photofunctionalization on Dental Implant Surfaces: A Narrative Review. *J. Clin. Med.*, 2022 Sep 30;11(19):5823
13. de Avila E.D., Lima B.P., Sekiya T., Torii Y., Ogawa T., Shi W., Lux R. Effect of UV-photofunctionalization on oral bacterial attachment and biofilm formation to titanium implant material. *Biomaterials*, 2015;67:84-92. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.07.030
14. French D., Ofec R., Levin L. Long term clinical performance of 10871 dental implants with up to 22 years of follow-up: A cohort study in 4247 patients. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.*, 2021;23(3):289-297. doi: 10.1111/cid.12994
15. Felice P., Cannizzaro G., Barausse C., Pistilli R., Esposito M. Short implants versus longer implants in vertically augmented posterior mandibles: a randomised controlled trial with 5-year after loading follow-up. *Eur. J. Oral Implantol.*, 2014;7(4):359-69
16. Flanagan D. Photofunctionalization of Dental Implants. *J. Oral Implantol.*, 2016 Oct;42(5):445-450. doi: 10.1563/aaidd-joi-D-15-00145. Epub 2016 May 11. PMID: 27168159
17. Guo L., Zou Z., Smeets R., Kluwe L., Hartjen P., Gosau M., Henningsen A. Attachment and Osteogenic Potential of Dental Pulp Stem Cells on Non-Thermal Plasma and UV Light Treated Titanium, Zirconia and Modified PEEK Surfaces. *Materials (Basel)*, 2022 Mar 17;15(6):2225. doi: 10.3390/ma15062225
18. Ghambaryan N., Jilavyan A., Burnazyan S., Khudaverdyan M., Tunyan G., Hakobyan G. Clinical Outcome of Immediate Loading UV-Photofunctionalized Implants in Patients with Completely Edentulous Mandible, Placed with Guided Surgery. *J. Maxillofac Oral Surg.*, 2023;22(1):64-75. doi: 10.1007/s12663-022-01798-z
19. Ghambaryan N., Jilavyan A., Khachatryan G., Mathevosyan D., Tunyan G., Hakobyan G. Evaluation of the survival rate of short implants placed in the posterior atrophic mandible: 5-year clinical study. *Quintessence Int.*, 2022;17;53(8):690-696. doi: 10.3290/j.qi.b3095013
20. Ghambaryan N., Yessayan L., Hakobyan G. Long-term effectiveness of UV functionalised short (≤6 mm) dental implants placed in the posterior segments of the atrophied maxilla: controlled case series. *Odontology*, 2024. doi:10.1007/s10266-024-00926-0
21. Hakobyan G. et al. Efficiency of Implant-Prosthetic Rehabilitation in Patients with Short Implants Placed in Atrophic Posterior Mandible, 5 Years Results of a Prospective Single-Center Study. *Saudi J. Oral Dent Res.*, 2021; 6(9): 389-397
22. Ikeda T., Ueno T., Saruta J., Hirota M., Park W., Ogawa T. Ultraviolet Treatment of Titanium to Enhance Adhesion and Retention of Oral Mucosa Connective Tissue and Fibroblasts. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021;17;22(22):12396
23. Inchingolo A.M., Malcangi G., Ferrante L., Del Vecchio G., Viapiano F., Inchingolo A.D., Mancini A., Annicchiarico C., Inchingolo F., Dipalma G., Minetti E., Palermo A., Patano A. Surface Coatings of Dental Implants: A Review. *J. Funct. Biomater.*, 2023; 22;14(5):287. doi: 10.3390/jfb14050287
24. Ishii K., Matsuo M., Hoshi N., Takahashi S.S., Kawamata R., Kimoto K. Effects of Ultraviolet Irradiation of the Implant Surface on Progression of Periimplantitis—A Pilot Study in Dogs. *Implant. Dent.*, 2016;25:47-53.
25. Ikeda T., Hagiwara Y., Hirota M., Tabuchi M., Yamada M., Sugita Y., Ogawa T. Effect of photofunctionalization on fluoride-treated nanofeatured titanium. *J. BioMater. Appl.*, 2014;28:1200-1212. doi:10.1177/0885328213501566
26. Jain S., Williamson R.S., Marquart M., Janorkar A.V., Griggs J.A., Roach M.D. Photofunctionalization of anodized titanium surfaces using UVA or UVC light and its effects against *Streptococcus sanguinis*. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. BioMater.*, 2018;106:2284-2294
27. Johnson H.A., Williamson R.S., Marquart M., Bumgardner J.D., Janorkar A.V., Roach M.D. Photocatalytic activity and antibacterial efficacy of UVA-treated titanium oxides. *J. Biomater. Appl.*, 2020;35:500-514. doi: 10.1177/0885328220942669
28. Jemat A., Ghazali M.J., Razali M., Otsuka Y. Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants. *Biomed Res Int.*, 2015;2015:791725. doi: 10.1155/2015/791725
29. Juodzbalys G., Saprioniene M., Wennerberg A. New acid etched titanium dental implant surface. *Stomatology—Baltic Dental and Maxillofacial Journal*. 2003;5:101-105
30. Jimbo R., Ono D., Hirakawa Y., Odatsu T., Tanaka T., Sawase T. Accelerated photo-induced hydrophilicity promotes osseointegration: An animal study. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.*, 2011;13:79-85
31. Junker R., Dimakis A., Thoneick M., Jansen J. A. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 2009;20(4):185-206. doi: 10.1111/j.1600-0501.2009.01777.x
32. Kligman S., Ren Z., Chung C.H., Perillo M.A., Chang Y.C., Koo H., Zheng Z., Li C. The Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration and Biofilm Formation. *J. Clin. Med.*, 2021;12;10(8):1641
33. Kang D.Y., Kim M., Lee S.J., Cho I.W., Shin H.S., Caballé-Serrano J., Park J.C. Early implant failure: a retrospective analysis of contributing factors. *J. Periodontal Implant Sci.*, 2019 Sep 16;49(5):287-298
34. Knabe C., Klar F., Fitzner R., Radlanski R. J., Gross U. In vitro investigation of titanium and hydroxyapatite dental implant surfaces using a rat bone marrow stromal cell culture system. *Biomaterials*, 2002;23(15):3235-3245
35. Lee J.B., Jo Y.H., Choi J.Y., Seol Y.J., Lee Y.M., Ku Y., Rhyu I.C., Yeo I.L. The Effect of Ultraviolet Photofunctionalization on a Titanium Dental Implant with Machined Surface: An In Vitro and In Vivo Study. *Materials (Basel)*, 2019 Jun 28;12(13):2078
36. Lee C.T., Huang Y.W., Zhu L., Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: Systematic Review and meta-analysis. *J. Dent.*, 2017;62:1-12
37. Lemos C.A., Ferro-Alves M.L., Okamoto R., Mendonça M.R., Pellizzer E.P. Short dental implants versus standard dental implants placed in the posterior jaws: A systematic review and meta-analysis. *J. Dent.*, 2016;47:8-17. doi: 10.1016/j.jdent.2016.01.005
38. Nakhaei K., Ishijima M., Ikeda T., Ghassemi A., Saruta J., Ogawa T. Ultraviolet Light Treatment of Titanium Enhances Attachment, Adhesion, and Retention of Human Oral Epithelial Cells via Decarbonization. *Materials (Basel)*, 2020 Dec 31;14(1):151
39. Ogawa T. Ultraviolet photofunctionalization of titanium implants. *Int. J. Oral Maxillofac Implants*, 2014 Jan-Feb;29(1):e95-102. doi: 10.11607/jomi.te47. PMID: 24451893
40. Papaspyridakos P., De Souza A., Vazouras K., Gholami H., Pagni S., Weber H.P. Survival rates of short dental implants (≤6 mm) compared with implants longer than 6 mm in posterior jaw areas: A meta-analysis. *Clin. Oral Implant. Res.*, 2018;29(16):8-20. doi: 10.1111/clr.13289
41. Rohn A.R., Keshtkar A., Monzavi A., Hashemi K., Bitaraf T. Comparing Short Dental Implants to Standard Dental Implants: Protocol for a Systematic Review. *JMIR Res Protoc.*, 2018;18;7(1):e16. doi: 10.2196/resprot.8836
42. Souza J.G.S., Bertolini M.M., Costa R.C., Nagay B.E., Dongari-Bagtzoglou A.,

- Baro V.A.R. Targeting implant-associated infections: titanium surface loaded with antimicrobial. iScience. 2020 Dec 29;24(1):102008
43. Santiago A.S., dos Santos E.A., Sader M.S., Santiago M.F., de Almeida Soares G. Response of osteoblastic cells to titanium submitted to three different surface treatments. Brazilian Oral Research, 2005;19(3):203–208. doi: 10.1590/s1806-83242005000300009
44. Smeets R., Henningsen A., Jung O., Heiland M., Hammcher C., Stein J.M. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis—a review. Head and Face Medicine, 2014;10(1, article 34) doi: 10.1186/1746-160x-10-34
45. Smeets R., Stadlinger B., Schwarz F., Beck-Broichsitter B., Jung O., Precht C., Kloss F., Grobe A., Heiland M., Ebker T. Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. Biomed Res. Int., 2016;2016:6285620. doi: 10.1155/2016/6285620
46. Tabuchi M., Hamajima K., Tanaka M., Sekiya T., Hirota M., Ogawa T. UV Light-Generated Superhydrophilicity of a Titanium Surface Enhances the Transfer, Diffusion and Adsorption of Osteogenic Factors from a Collagen Sponge. Int. J. Mol. Sci., 2021 ; 24;22(13):6811
47. Torres-Aleman A., Fernández-Estevan L., Agustín-Panadero R., Montiel-Company J.M., Labaig-Rueda C., Mañes-Ferrer J.F. Clinical Behavior of Short Dental Implants: Systematic Review and Meta-Analysis. J. Clin. Med., 2020;12;9(10):3271. doi: 10.3390/jcm9103271
48. Yamada Y., Yamada M., Ueda T., Sakurai K. Reduction of biofilm formation on titanium surface with ultraviolet-C pre-irradiation. J. BioMater., Appl. 2014;29:161–171
49. Yeo I.L. Modifications of Dental Implant Surfaces at the Micro- and Nano-Level for Enhanced Osseointegration. Materials (Basel), 2019; 23;13(1):89. doi: 10.3390/ma13010089
50. Wang R., Hashimoto K., Fujishima A., Chikuni M., Kojima E., Kitamura A., Shimohigoshi M., Watanabe T. Light-induced amphiphilic surfaces. Nature, 1997;388:431. doi: 10.1038/41233

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ УФ-ФОТОФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ НА УЛУЧШЕНИЕ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Гамбарян Н.

ЕГМУ, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

Ключевые слова: короткие имплантаты, остеointеграция, УФ-фотофункционализация.

Цель данной статьи - обсудить роль УФ-фотофункционализации поверхности имплантата в улучшении остеointеграции и антибактериальных свойств.

В поиск литературы были включены следующие базы данных: PubMed, Embase, AWMF Online, National Clearing House, International Guidelines Network и Cochrane Library. Использовались следующие критерии поиска: поверхностные изменения имплантатов, улучшение остеointеграции имплантатов

путем УФ-фотофункционализации, эффект УФ-фотофункционализации для улучшения антибактериальных свойств имплантатов, фотофункционализация имплантатов в профилактике периимплантитного комплекса.

Всего было включено 50 статей, в которых исследовалось влияние воздействия УФ-излучения на имплантаты. Результаты обзора показали, что УФ-фотофункционализация способствует улучшению остеointеграции имплантатов и обладает антибактериальными свойствами, что важно для успешной работы имплантологов.

SUMMARY

THE EFFECT OF UV PHOTOFUNCTIONALIZATION ON IMPROVING THE OSSEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS. LITERATURE REVIEW

Ghambaryan N.

YSMU, Department of Surgical Stomatology and Maxillofacial Surgery

Keywords: short implants, osseointegration, UV photofunctionalization.

The purpose of this article is to discuss the role of UV photofunctionalization of the implant surface in improving osseointegration and antibacterial properties.

The following databases were included in the literature search: PubMed, Embase, AWMF Online, National Clearing House, International Guidelines Network and Cochrane Library. The following search criteria were used: surface changes in implants, improvement of osseointegration of implants by UV

photofunctionalization, effect of UV photofunctionalization to improve the antibacterial properties of implants, photofunctionalization of implants in the prevention of peri-implantitis complex.

A total of 50 articles were included that examined the effects of UV exposure on implants. The results of a review showed that UV photofunctionalization improves osseointegration of implants and has antibacterial properties, which is important for implantologists to improve implant success.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.37-43>

УДК: 616-097:612.017:612.6:57

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ПРИ СТАРЕНИИ ОРГАНИЗМА

Мовсисян М.Р.

ЕГМУ, Кафедра клинической аллергологии

ЕГМУ, Научно-образовательный центр фундаментальных исследований мозга «КОБРЕЙН»

Получена: 22.02.2024, рецензирована: 01.04.2024, принята: 25.04.2024

Ключевые слова: иммуностарение, старение, гуморальный иммунитет, вакцинация, противовирусный иммунитет, инфламейджинг, возрастные изменения.

Мировое население стремительно стареет и, согласно прогнозам, к 2050 году существенно возрастет число лиц в возрасте 60 лет и старше, особенно в странах с формирующейся экономикой [47].

Старение – это сложный и многогранный процесс, включающий множество механизмов, описанных многочисленными исследователями в последние годы. Несмотря на значительные успехи в наших познаниях, мы все еще далеки от полного понимания сути этого явления. Старение является неизбежной частью жизни, оно затрагивает каждую систему нашего организма, включая и иммунную систему. В связи с глобальными демографическими изменениями существует потребность в тщательном изучении механизмов, лежащих в основе старения иммунной системы.

Иммуностарение (англ. immunosenescence) – это сложное явление, характеризующееся значительными изменениями в иммунной системе, которые влияют на различные ее компоненты у людей пожилого возраста. В центре концепции старения лежит явление «инфламэйджинга» – состояния хронического вялотекущего воспаления, связанного с иммуностарением [20]. Понимание нюансов инфламэйджинга крайне важно для выяснения его влияния на функционирование иммунной системы. Не исключено, что по мере нашего продвижения в понимании этого процесса появятся возможности для целенаправленных вмешательств, которые будут способствовать более здоровому процессу старения.

В данном обзоре рассматриваются детали иммуностарения и проливается свет на возрастные

изменения в иммунной системе с акцентом на изменения в адаптивной иммунной системе. Был проведен литературный обзор 54 статей на английском языке, опубликованных до 2024 года. В поисковом портале PubMed для поиска соответствующей литературы были использованы ключевые слова: иммуностарение (immunosenescence), старение (aging), гуморальный иммунитет (humoral immunity), вакцинация (vaccination), противовирусный иммунитет (antiviral immunity), инфламейджинг (inflammaging), возрастные изменения (age-related changes). В обзор были включены экспериментальные и клинические исследования, а также обзоры и метаанализы.

Возрастные изменения в иммунной системе

По мере старения иммунная система проходит через постепенный процесс угасания, известный как иммуностарение. Этот процесс влияет на состав и функции всех звеньев иммунной системы: органов, клеток и цитокинов [38]. Иммуностарение – это многогранный и постепенно развивающийся процесс, который отражает длительный путь реструктуризации в иммунной системе на протяжении всей жизни человека [17]. Различные факторы, такие как генетика, пищевые привычки, физическая активность, воздействие патогенов, биологический пол и даже носительство цитомегаловируса (ЦМВ) человека, способствуют прогрессированию иммуностарения [45]. Это возрастное снижение функций иммунной системы приводит к изменениям в популяциях иммунных клеток, в частности Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров (NK-клетки), дендритных клеток, нейтрофилов и макрофагов, что способствует появлению таких возраст-ассоциированных заболеваний, как нейродегенеративные, онкологические, сердечно-сосудистые, аутоиммунные расстройства, повышение восприимчивости к инфекционным заболеваниям (COVID-19 и т.д.) [53]. Несмотря на сложность процесса иммуностарения, существуют его признанные маркеры: истощение пула стволовых клеток, нарушенная коммуникация клеток,

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

М.Р. Мовсисян

ЕГМУ, Кафедра клинической аллергологии

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2

Эл. почта: drmariam.movsisyan@gmail.com

Тел.: (+374) 55 24 74 54

геномная нестабильность, укорочение теломеров, эпигенетические модификации, нарушение белкового баланса, изменения в чувствительности к питательным веществам, дисфункция митохондрий и клеточное старение [33].

Инфламейджинг, характеризующийся хроническим вялотекущим воспалением, является важным признаком старения. Повышенные уровни провоспалительных медиаторов: интерлейкина-6 (IL-6) и С-реактивного белка (CRP), часто наблюдаются у пожилых людей, даже при отсутствии клинически диагностированных возрастных заболеваний таких, как болезни сердца, инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет 2 типа или онкология [40].

Как известно, при воздействии различных стрессовых факторов клетки входят в стабильное состояние, характеризующееся прекращением пролиферации, но в то же время, они активно метаболизируют и выделяют различные молекулы в окружающую среду. Клетки приобретают так называемый секреторный фенотип, ассоциированный со старением (Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP); они высвобождают провоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста и протеазы [12]. Роль SASP, в непосредственном процессе старения является сложной и не до конца понятной, но SASP может вносить свой вклад в развитие инфламейджинга, вероятно, из-за увеличения числа стареющих клеток с хронологическим старением в различных тканях и выделением ими провоспалительных цитокинов [51]. SASP играет двойственную роль, поскольку он принимает участие в заживлении ран и репарации тканей, но может вносить свой вклад и в развитие возраст-зависимых состояний, например, онкологических заболеваний [24, 11].

Иммуностарение влияет на все органы иммунной системы. Так, например, возрастная инволюция тимуса характеризуется постепенным сокращением его клеточного компонента и нарушением микросреды. Это приводит к нарушению дифференцировки коркового и мозгового вещества, уменьшению числа кортикальных и медуллярных эпителиальных клеток, разрастанию фибробластов и изменениям в периваскулярном пространстве. В результате нарушается нормальное развитие тимоцитов, что приводит к уменьшению числа ранних предшественников Т-лимфоцитов и двойных положительных клеток, а также увеличению числа двойных негативных клеток [41]. Дополнительные проблемы возникают из-за снижения уровней трофических цитокинов (например, IL-7) и снижения секретор-

ной функции в медуллярных клетках эпителия тимуса [3]. В результате стареющий тимус производит меньше наивных Т-лимфоцитов, уменьшается репертуар Т-клеточных рецепторов (TCR – англ. T-cell receptor), что подрывает способность иммунной системы бороться с патогенами.

В то же время изменения происходят и в селезенке. В ней увеличивается экспрессия IL-6, который препятствует рекрутированию Т-клеток и затрудняет фагоцитоз макрофагами в маргинальной зоне. Возрастные изменения в костном мозге влияют на гемопоэз и изменяют состав предшественников иммунных клеток [53]. В лимфатических узлах, важных для координации иммунного ответа, происходят определенные изменения в составе лимфоцитов: увеличение числа В-лимфоцитов, CD4⁺ Т-клеток памяти, снижение числа наивных CD4⁺ Т-клеток, В-лимфоцитов, секретирующих IgM, изменения в фолликулярных дендритных клетках, снижение продукции IgM и IgG, уменьшение их аффинности к антигенам [53, 7].

Возрастные изменения в линии Т-клеток

Как уже упоминалось ранее, тимус претерпевает инволюционные изменения на протяжении всей жизни, несомненно влияя на пул Т-лимфоцитов. Многими исследователями инволюция тимуса обозначается “ключевым процессом”, играющим главную роль в возрастных изменениях иммунной системы. Было показано, что тимусная инволюция у пожилых людей приводит к снижению количества наивных Т-клеток. Это снижение особенно выражено у лиц в возрасте 55 лет и старше, где наблюдается минимальное производство новых наивных Т-клеток, достигая практически нулевого уровня к 70 годам [36].

По мере старения уменьшение генерации новых Т-лимфоцитов тимусом приводит к адаптивному механизму, известному как гомеостатическая экспансия Т-клеток [50]. Этот механизм в какой-то мере компенсирует снижение наивного пула, однако, он происходит независимо от антигенной стимуляции. Этот процесс помогает поддерживать общее количество Т-клеток, но имеет последствия в виде снижения разнообразия TCR, так как в конечном итоге остаются олигоклональные Т-клетки.

Исследования показывают, что у молодых людей в возрасте до 30 лет более 65% TCR обнаруживаются с очень редкой частотой, приблизительно 1 на 20 миллионов населения. Оставшиеся 35% имеют частоту около 1 на 200 000, что поддерживает концепцию гоме-

остатической антиген-независимой экспансии наивных Т-клеток. Это разнообразие сохраняется до возраста 65 лет, после чего оно заметно снижается. К 75 годам наивные Т-клетки находятся с частотой ≥ 1 на 200 000, что указывает на то, что у пожилых людей сохраняется лишь 1% первоначального репертуара TCR [36, 23]. Кроме того, параллельно продолжается переход наивных Т-клеток в Т-клетки памяти. Таким образом, хотя эти механизмы помогают поддерживать общее количество Т-клеток в определенной степени, важно отметить, что разнообразие TCR склонно снижаться с возрастом, что способствует проблемам, возникающим в связи со старением иммунной системы [22].

Влияние старения на функции В-клеток

Изменения в качестве и потенциале гемопоэтических стволовых клеток, в частности склонность развития по миелоидному пути, способствуют возраст-зависимым изменениям популяции В-лимфоцитов [31]. Все пулы В-лимфоцитов, включая созревающие клетки, зрелые, наивные и В-клетки памяти, подвержены модификациям, ассоциированным со старением. Многие из этих процессов идентичны у людей и мышей.

В развивающихся В-лимфоцитах происходит перераспределение генов иммуноглобулинов на стадиях про- и пре-В-клеток, экспрессируя полный В-клеточный рецептор (BCR, B-cell receptor) на стадии незрелых клеток.

Незрелые клетки покидают костный мозг и проходят через переходные стадии развития прежде, чем поселиться в В-зависимых зонах. Пул наивных В-лимфоцитов достигает своего потенциала в период ранней молодости, что поддерживается непрерывным поступлением клеток из костного мозга. Там же проходят механизмы отбора В-клеток, которые включают в себя прохождение через критические контрольные точки. Эти контрольные точки представляют из себя процессы, связанные с успешной перестройкой генов иммуноглобулина и сигнализацией через пре-рецепторы клеток В. Сигнализация через BCR в пуле незрелых В-клеток играет ключевую роль в определении, какие клетки отбираются для дальнейшего развития. Этот процесс приводит либо к редактированию В-клеточного рецептора, либо к запрограммированной клеточной гибели. В конечном итоге, примерно 90% развивающихся В-клеток погибают до их выхода из костного мозга. Еще одна важная контрольная точка возникает на переходной стадии, где ауто- и поли-реактивные клетки В подвергаются отрицательному отбору. Этот

процесс отбора определяется специфичностью BCR и моделируется цитокином под названием BLyS (B lymphocyte stimulator, стимулятор лимфоцитов В) [31].

Связанные со старением изменения в производстве, отборе и поддержании первичных В-клеток наблюдаются как у мышей, так и у людей.

Так, гемопоэз смещается в сторону увеличения продукции миелоидных клеток, что приводит к снижению способности гемопоэтической стволовой клетки генерировать В-лимфоциты [9]. Этот процесс сопровождается многочисленными внутриклеточными изменениями, такими как снижение экспрессии ключевых факторов транскрипции, снижение уровней генов активации рекомбинации (RAG-Recombination Activating Genes) и нарушением экспрессии легкой цепи. Изменения в микроокружении костного мозга, включая снижение продукции IL-7 стромальными клетками костного мозга, способствуют возрастному снижению продукции В-клеток [34, 37, 10]. Несмотря на эти изменения, общее количество В-клеток на периферии остается относительно постоянным в течение жизни. Это достигается за счет увеличения продолжительности жизни зрелых В-клеток, гомеостатической экспансии клеток, прошедших через стимуляцию антигеном, снижения разнообразия репертуара и увеличения роли В1-субпопуляции у мышей [5].

У людей ситуация менее ясна с индивидуальными вариациями числа зрелых В-клеток, снижением доли и числа общих В-клеток с возрастом, а также менее разнообразным периферическим репертуаром В-клеток, коррелирующим с плохим общим здоровьем [27].

Также относительно недавно был описан новый подтип В-клеток, называемый В-лимфоцитами, ассоциированными со старением (ABC, англ. aging-associated B cells). Согласно исследованиям, В-лимфоциты, ассоциированные со старением – это уникальная подгруппа В-клеток, которая накапливается с возрастом; они могут быть обнаружены в периферической крови человека. ABC производятся фолликулярными В-клетками через образование иммунологического синапса, включающего CD40/CD40L и главный комплекс гистосовместимости класса II (MHC-II); их можно выделить из других В-лимфоцитов по таким маркерам, как CD11b, CD11c и T-bet, а также сигнальным путям – TLR7. ABC, прошедшие через соматическую гипермутацию и секретирующие аутоантитела, часто ассоциируются с аутоиммунными заболеваниями. С возрастом уровень ABC повышается, особенно их много у пожилых женщин с аутоиммунными расстройствами, например, си-

стемной красной волчанкой и ревматоидным артритом [53]. Хотя ABC экспрессируют рецепторы к BlyS, их способность к выживанию не зависит от способности связываться с этим фактором, в отличие от обычных В-клеток, что способствует изменениям в гомеостазе В-клеток с возрастом. Постепенно накапливающиеся ABC, которые не зависят от BlyS для выживания, занимают существенную долю, которая в норме занята наивными фолликулярными и маргинальными В-клетками [27].

Роль продукции антител в ответ на вирусную инфекцию

Иммунный ответ против вирусных инфекций в общем происходит по следующему сценарию.

Когда организм сталкивается с вирусной инфекцией, иммунный ответ инициируется механизмами врожденной иммунной системы. Зараженные клетки высвобождают интерфероны и провоспалительные цитокины, активируя НК-клетки для ликвидации вирусной угрозы. Параллельно зараженные клетки экспрессируют вирусные антигены на своей поверхности, стимулируя миграцию профессиональных антиген-представляющих клеток, таких как дендритные клетки. Дендритные клетки взаимодействуют с вирусными антигенами через паттерн распознающие рецепторы, затем способствуют созреванию наивных Т-хелперов в различные субпопуляции (Th1, Th17, Th2 и Treg), тем самым регулируя как врожденный, так и адаптивный иммунитет. Адаптивная иммунная система вступает в игру, когда происходит дифференцировка и клональная экспансия цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Т-киллеры напрямую нацеливаются на вирусные частицы и зараженные клетки для их уничтожения. Т-хелперы играют роль в привлечении иммунных клеток и дифференциации В-лимфоцитов.

В свою очередь, В-лимфоциты играют решающую роль в первичном и вторичном иммунном ответе. Они дифференцируются в два подтипа: плазматические клетки и клетки-памяти. Плазматические клетки производят вирусоспецифические антитела, которые нейтрализуют вирусные частицы, активируют каскад комплемента и осуществляют опсонизацию. В-клетки памяти, остающиеся в лимфатических узлах, играют ключевую роль в поддержании быстрого и более эффективного ответа при повторном контакте с патогеном. Во время повторного заражения эти клетки-памяти дифференцируются в активные плазматические клетки, вырабатывают антитела и быстро активируют

адаптивную иммунную систему, часто предотвращая клинические симптомы и обеспечивая более быстрое разрешение инфекции.

Антитела выполняют различные важные функции в иммунной системе. Вот некоторые из основных ролей антител:

- ◆ Нейтрализация: антитела могут нейтрализовать патогены (вирусы и бактерии), связываясь с ними и препятствуя инфицированию клеток “хозяина”. Эта нейтрализация может происходить путем блокирования входных ворот вируса или деактивации токсинов;
- ◆ Опсонизация: антитела помечают патогены для облегчения уничтожения иммунными клетками, например, макрофагами и нейтрофилами. Этот процесс маркировки, известный как опсонизация, улучшает распознавание и фагоцитоз помеченных патогенов;
- ◆ Активация системы комплемента: антитела могут активировать систему комплемента. Эта активация может привести к формированию мембраноатакующего комплекса и гибели патогена;
- ◆ Антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC): Антитела могут привлекать иммунные клетки, например, НК-клетки для выявления маркированных клеток. Связываясь с молекулами иммуноглобулинов на поверхности патогена, НК-клетки высвобождают цитотоксические вещества, чтобы индуцировать их апоптоз (программированную клеточную гибель);
- ◆ Преципитация: антитела могут связывать патогены вместе. Этот процесс, называемый агглютинацией, облегчает уничтожение группы патогенов фагоцитирующими клетками.

Антитела играют решающую роль в адаптивном иммунном ответе организма на патогенные вирусы, причем нейтрализация вирусов является ключевым механизмом антитело-опосредованной защиты.

Антивирусная активность антител дополнительно усиливается рядом механизмов: комплемент-опосредованным лизисом инфицированных клеток, фагоцитозом и ADCC. Нейтрализация происходит когда молекулы антител связываются с эпитопами на поверхности вирусной частицы, блокируя тем самым присоединение вируса к клеточным рецепторам и предотвращая вход в клетки хозяина. Это многофункциональное действие в конечном итоге приводит к потере вирулентности вирионов.

Трудности в противовирусной защите у пожилых людей

На примерах вируса гриппа и ЦМВ рассмотрим проблемы, возникающие при защите от вирусных возбудителей, у людей старшей возрастной группы.

Одним из основных факторов, вносящих свой вклад в заболеваемость и смертность пожилых людей, является сезонная циркуляция вирусов гриппа, при этом изменения в их иммунной системе способствуют этому явлению. Во-первых, значительные возраст-зависимые изменения происходят в эпителиальных клетках полости носа, первичном очаге инфекции. Как было показано исследованиями, уровни репликации вируса в назальных эпителиальных клетках (nasal epithelial cells, hNEC) пожилых людей остаются сопоставимыми с уровнями у более молодых людей, что позволяет предположить, что возраст не способствует репликации вируса. Более того, есть свидетельства о том, что hNEC людей старшего возраста высвобождают аналогичные или даже более высокие уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов по сравнению с таковыми более молодых людей. Возрастные изменения иммунной функции становятся очевидными и в других аспектах. Например, hNEC пожилых людей экспрессируют значительно меньше белка главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС-I), а также мРНК и белков, участвующих в процессинге антигена, что потенциально влияет на презентацию вирусных антигенов иммунным клеткам. Кроме того, уровни противовирусных медиаторов-IFITM1 и MX1, снижаются в эпителиальных клетках носа у пожилых людей, что потенциально ставит под угрозу врожденный иммунный ответ на грипп [8].

Что касается остальных звеньев иммунного ответа, то старение связано со снижением пролиферации специфичных для гриппа цитотоксических Т-клеток (CTL) и снижением реакции антител на вакцинацию против гриппа. Это предполагает нарушение адаптивного иммунного ответа, особенно в выработке специфичных для гриппа CTL, которые играют решающую роль в элиминации инфицированных вирусом клеток [43].

ЦМВ представляет собой серьезную проблему для иммунной системы пожилых людей. ЦМВ инфицированы большинство людей в возрасте до 40 лет [4]. Как представитель группы бета-герпесвирусов он создает пожизненную стойкую инфекцию путем интеграции в ДНК человека (виом человека) [28]. Обычно симптомы заболевания проявляются только у людей с

ослабленной иммунной системой, тогда как у здоровых симптомы зачастую не проявляются даже в пожилом возрасте. Однако исследования показали, что бессимптомное носительство ЦМВ на протяжении всей жизни связано с ускоренным иммуностарением, повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и более высоким общим уровнем смертности среди пожилых людей [1].

Считается, что во время персистенции ЦМВ в организме хозяина происходят периодические фазы реактивации, которые остаются бессимптомными, так как контролируются иммунными механизмами памяти у здоровых людей [16]. Хотя эти периоды реактивации клинически латентны, исследования выявили наличие ДНК ЦМВ в моче [49] и слюне [13] пожилых людей, что позволяет предположить, что у таких пациентов могут наблюдаться иммунологические дефекты при нейтрализации данного вируса.

Иммунологические изменения, наблюдаемые у пациентов, инфицированных ЦМВ, включают значительные изменения в различных популяциях Т-клеток независимо от возраста. Серопозитивность при данной инфекции коррелирует со снижением количества наивных CD4+ и CD8+ Т-клеток, а также с увеличением количества высокодифференцированных Т-клеток, характеризующихся потерей экспрессии CD28 [18]. У серопозитивных лиц ЦМВ-специфические Т-клетки могут значительно увеличиваться, составляя до 10% компартментов памяти CD4 и CD8 в крови, а в некоторых случаях достигать до 50% [26, 29].

Тесты, измеряющие специфические уровни IgG против поверхностных антигенов ЦМВ таких, как gB и белки пентамерного комплекса, не выявили существенных различий между молодыми и пожилыми пациентами, однако во всех анализах наблюдалась тенденция к снижению титров у пожилых людей [13].

Серопозитивность ЦМВ также связана со снижением иммунного ответа на вакцинацию против гриппа как у пожилых, так и у молодых людей, что подчеркивает ее негативное влияние на эффективность вакцинации [18].

Возрастные иммунные изменения делают вакцины менее эффективными и способствуют появлению побочных эффектов

Вакцины играют решающую роль в укреплении как индивидуального, так и общественного здоровья, особенно в борьбе с высокоинфекционными вирусными заболеваниями, которые способны поражать все

возрастные группы населения [54]. Влияние этих заболеваний особенно значимо среди пожилых лиц в возрасте 65 лет и старше, где наблюдается более высокий уровень госпитализаций [2].

Вакцинация в настоящее время является наиболее эффективным методом борьбы с сезонными вспышками гриппа, она особенно рекомендована для групп высокого риска [30]. Однако у пожилых людей выявлена определенная проблема с ответом иммунной системы на вакцину: проявляется более низкая реакция по сравнению с таковой у молодых. В качестве возможных причин этого явления было идентифицировано несколько процессов. Так, показано, что пожилые люди производят меньше высокоаффинных антител, возможно, из-за снижения способности их В-клеток проходить через процесс соматической гипермутации и переключения изотипа секретируемых иммуноглобулинов, что предполагает потенциальный дефект в генерации индуцированной активации цитидиндеаминазы (англ. activation-induced cytidine deaminase, AID). AID необходима для изменения класса секретируемых иммуноглобулинов, процесса, имеющего решающее значение для дифференцировки В-лимфоцитов [19]. Ограниченная эффективность инактивированной гриппозной вакцины у пожилых людей также связана со снижением продукции вакциносpezifических антител [44]. Дополнительные данные свидетельствуют о том, что причиной тому является общее снижение количества плазматических клеток, а не уровень секретируемых отдельными клетками антител [44, 21].

Было также показано, что пожилые люди демонстрируют другой клонотипический состав в ответ на вакцинацию от гриппа, характеризующийся доминированием клонотипов перекрестно-реактивных антител и меньшим количеством реактивных клонотипов H1 или H3, выявленных с помощью высокопроизводительного секвенирования транскриптов, кодирующих рецепторы В-клеток [21, 25].

Изменения иммунного ответа на вакцины могут сделать их не только менее эффективными, но и повысить вероятность возникновения серьезных побочных действий.

Например, вакцина против желтой лихорадки (ЖЛ) используется для ее профилактики с 1937 года, с того момента было введено более 500 миллионов доз [32]. Живая аттенуированная вакцина против ЖЛ 17D считается одной из самых безопасных и эффективных вакцин [35]. Серьезные побочные реакции на вакцину 17D наблюдаются очень редко; они включают

два синдрома, известных как нейротропное заболевание, связанное с вакциной против ЖЛ (англ. yellow fever vaccine-associated neurotropic disease, YEL-AND) и висцеротропное заболевание, связанное с вакциной против ЖЛ (англ. yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease, YEL-AVD). Пожилой возраст был идентифицирован как фактор риска появления побочных эффектов, вызванных вакциной против ЖЛ [32].

Исследования показывают, что все группы вакцинированных, даже пожилые люди, сохраняли титры серопротективных антител спустя десять лет после первоначальной вакцинации против ЖЛ. Средние геометрические титры через 10 лет не выявили существенных различий между группой пожилых людей и более молодыми субъектами. Это говорит о том, что вакцина против ЖЛ способствует формированию устойчивого и длительного иммунитета даже у пожилых людей [46].

Другое исследование показало, что начальный период после вакцинации различен у молодых и пожилых людей. Гуморальный иммунный ответ на вакцину против ЖЛ, по-видимому, прогрессирует более постепенно у пожилых людей по сравнению с молодыми. С возрастом ослабленный иммунный ответ на вакцину против ЖЛ позволяет аттенуированному вакцинному штамму вируса вызывать более высокие уровни виремии, что потенциально повышает риск серьезных нежелательных явлений. Так, у людей в возрасте 60 лет и старше наблюдается более медленное развитие гуморального ответа и более высокий уровень виремии по сравнению с молодыми людьми. Защитные уровни антител достигаются только у половины пожилых вакцинированных через десять дней после вакцинации, в отличие от более чем трех четвертей вакцинированных в группе молодых людей. Кроме того, средние геометрические титры нейтрализующих антител были значительно ниже через 10 и 14 дней после вакцинации у пожилых людей, что указывает на потенциальную корреляцию с возникновением висцеротропного заболевания, связанного с вакциной против ЖЛ (YEL-AVD) [42]. Были отмечены различные изменения в иммунном ответе, в том числе менее разнообразный репертуар специфических антител за счет более интенсивной, но менее эффективной гипермутации в активированных клональных линиях В-лимфоцитов [14]. Однако точное влияние этих изменений на эффективность и безопасность вакцин остается неясным.

Пожилые люди более уязвимы к инфекционным заболеваниям, поэтому эффективная вакцинация

становится важнейшим инструментом для защиты от болезней. Хотя вакцины предполагают потенциальное решение, однако изменения, лежащие в основе старения иммунной системы, делают пожилых людей неспособными обеспечить себе необходимый иммунный ответ. Несколько исследований показали, что уровень иммунной защиты у пожилых людей намного ниже, особенно после ревакцинации. Более низкие концентрации антител и повышенные темпы снижения уровня до достижения серопротективного порога связаны с иммуностарением – естественным ослаблением иммунной системы с возрастом. Органы здравоохранения различных стран, включая Австрию, рекомендуют пожилым людям делать повторные прививки через более короткие промежутки времени в связи с более быстрой утратой необходимого протективного уровня антител в организме людей возрастных групп [52].

Заключение

Таким образом, иммуностарение представляет собой серьезную проблему для здоровья и благопо-

лучия пожилого населения во всем мире. Возрастные изменения в иммунной системе, включая инволюцию тимуса, изменения в линии В-клеток и снижение иммунного ответа на вакцинацию, способствуют повышению восприимчивости к инфекциям и возрастным заболеваниям. Понимание механизмов, лежащих в основе иммуностарения, имеет решающее значение для разработки целенаправленных мер по поддержке здорового старения и повышению эффективности вакцин у пожилых людей. Стратегии, направленные на укрепление здоровья иммунитета, такие как изменение образа жизни, диетические вмешательства и новые виды иммунотерапии, предвещают улучшить иммунную функцию и снизить бремя возрастных заболеваний. Продолжение исследований в этой области имеет важное значение для углубления нашего понимания механизмов иммуностарения и разработки эффективных подходов для содействия безболезненному старению и улучшению качества жизни пожилых людей во всем мире.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aiello A.E., Chiu Y.L., Frasca D. How does cytomegalovirus factor into diseases of aging and vaccine responses, and by what mechanisms? *GeroScience*, 39(3), 261–271, 2017
2. Allsup S., Haycox A., Regan M. & Gosney M. Is influenza vaccination cost effective for healthy people between ages 65 and 74 years? A randomised controlled trial. *Vaccine*, 23(5), 639–645, 2004
3. Andrew D., Aspinall R. Age-associated thymic atrophy is linked to a decline in IL-7 production. *Exp. Gerontol.*, 2002, 37(2-3):455–63
4. Bate S.L., Dollard S.C. & Cannon M.J. Cytomegalovirus Seroprevalence in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988–2004. *Clin. Infect. Dis.*, 50, 1439–1447, 2010
5. Blanco E., Pérez-Andrés M., Arriba-Méndez S., Contreras-Sanfeliciano T., Criado I., Pelak O., Serra-Caetano A., Romero A., Puig N., Remesal A., Canizales J.T., López-Granados E., Kalina T., Sousa A.E., van Zelm M., van der Burg M., van Dongen J.J. M., Orfao A. EuroFlow PID group. Age-associated distribution of normal B-cell and plasma cell subsets in peripheral blood. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 141(6), 2208–2219, 2018
6. Buffa S., Bulati M., Pellicano M., Dunn-Walters D.K., Wu Y.C., Candore G., Vitello S., Caruso C., Colonna-Romano G. B cell immunosenescence: different features of naive and memory B cells in elderly. *Biogerontology*, 12(5), 473–483, 2011
7. Cakala-Jakimowicz M., Kolodziej-Wojnar P. & Puzianowska-Kuznicka M. Aging-Related Cellular, Structural and Functional Changes in the Lymph Nodes: A Significant Component of Immunosenescence? An Overview. *Cells*, 2021, 10(11), 3148
8. Chason K.D., Jaspers I., Parker J., Sellers S., Brighton L.E., Hunsucker S.A., Armistead P.M., Fischer W.A. "Age-Associated Changes in the Respiratory Epithelial Response to Influenza Infection." *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 73(12), 1643–1650, 2018
9. Cho R.H., Sieburg H.B., Muller-Sieburg, C.E. A new mechanism for the aging of hematopoietic stem cells: aging changes the clonal composition of the stem cell compartment but not individual stem cells. *Blood*, 111(12), 5553–5561, 2008
10. Clark M.R., Mandal M., Ochiai K. & Singh H. Orchestrating B cell lymphopoiesis through interplay of IL-7 receptor and pre-B cell receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 14(2), 69–80, 2014
11. Coppé J.-P., Desprez P.-Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Ann. Rev. Pathol.*, 5, 99–118, 2011
12. Coppé J.-P., Patil C.K., Rodier F., Sun Y., Muñoz D.P., Goldstein J., Nelson P.S., Desprez P.-Y., Campisi J. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*, 6(12), 2853–2868, 2008
13. Davies E.L., Noor M., Lim E.Y., Houldcroft C.J., Okecha G., Atkinson C., Reeves M.B., Jackson S.E., Wills M.R. HCMV carriage in the elderly diminishes anti-viral functionality of the adaptive immune response resulting in virus replication at peripheral sites. *Front Immunol.*, 13, 1083230, 2022
14. Davydov A.N., Obratsova A.S., Lebedin M.Y., Turchaninova M.A., Staroverov D.B., Merzlyak E.M., Sharonov G.V., Kladova O., Shugay M., Britanova O.V., Chudakov D.M. Comparative Analysis of B-Cell Receptor Repertoires Induced by Live Yellow Fever Vaccine in Young and Middle-Age Donors. *Front Immunol.*, 9, 2309, 2018
15. Dugan H.L., Henry C. & Wilson P.C.. Aging and influenza vaccine-induced immunity. *Cell Immunol*, 2020, 348, 103998
16. Dupont L., Reeves M.B. Cytomegalovirus latency and reactivation: Recent insights into an age old problem. *Rev. Med. Virol.*, 26(2), 75–89, 2016
17. Franceschi C., Monti D., Barbieri D., Grassilli E., Troiano L., Salvioli S. et al. Immunosenescence in humans: deterioration or remodelling? *Int. Rev. Immunol.*, 12(1), 57–74, 1995
18. Frasca D., Blomberg B. B. Aging, cytomegalovirus (CMV) and influenza vaccine responses. *Hum Vaccin Immunother*, 12(3), 682–690, 2016
19. Frasca D., Diaz A., Romero M., Landin A.M., Phillips M., Lechner S.C., Ryan J.G., Blomberg B.B. Intrinsic defects in B cell response to seasonal influenza vaccination in elderly humans. *Vaccine*, 28(51), 8077–8084, 2010
20. Fulop T., Larbi A., Pawelec G., Khalil A., Cohen A.A., Hirokawa K., Witkowski J.M. & Franceschi C. Immunology of Aging: The Birth of Inflammaging. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2023, 64(2), 109–122, 2023

21. Gonzalez K.J., Strauch E.M. Decreased vaccine protection of egg-based influenza vaccine in the elderly and nonhemagglutinin-focused immunity. *J. Clin. Invest.*, 131(15), e151732, 2021
22. Goronzy J.J., Fang F., Cavanagh M.M., Qi Q., Weyand C.M. Naïve T cell maintenance and function in human aging. *J. Immunol.*, 194(9), 4073–4080, 2015
23. Guimond M., Fry T.J., Mackall C.L. Cytokine signals in T-cell homeostasis. *J. Immunother.*, 28(4), 289–294, 2005
24. Jun J.-I., Lau L.F. The matricellular protein CCN1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing. *Nat. Cell Biol.*, 2010, 12(7), 676–685
25. Jung J., Mundle S.T., Ustyugova I.V., Horton A.P., Boutz D.R., Pougatcheva S., Prabakaran P., McDaniel J.R., King G.R., Park D., Person M.D., Ye C., Tan B., Tanno Y., Kim J.E., Curtis N.C., DiNapoli J., Delagrave S., Ross T.M., Ippolito G.C., Kleanthous H., Lee J., Georgiou G. Influenza vaccination in the elderly boosts antibodies against conserved viral proteins and egg-produced glycans. *J. Clin. Invest.*, 131(13), e148763, 2021
26. Klenerman P., Oxenius A. T-cell responses to cytomegalovirus. *Nat. Rev. Immunol.*, 16, 367, 2016
27. Kogut I., Scholz J.L., Cancro M.P. & Cambier J.C. B cell maintenance and function in aging. *Seminars in Immunology*, 24(5), 342–349, 2012
28. Koonin E.V., Dolja V.V., Krupovic M. The healthy human virome: From virus-host symbiosis to disease. *Curr. Opin. Virol.*, 47, 86–94, 2021
29. Klenerman P., Oxenius A. T-cell responses to cytomegalovirus. *Nat. Rev. Immunol.*, 16, 367, 2016
30. Lang P.O., Mendes A., Socquet J., Assir N., Govind S., Aspinall R. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clin. Interv. Aging*, 7, 55–64, 2012
31. LeBien T.W., Tedder T.F. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*, 112(5), 1570–1580, 2008
32. Lindsey N.P., Schroeder B.A., Miller E.R., Braun M.M., Hinckley A.F., Marano N., Slade B.A., Barnett E.D., Brunette G.W., Horan K., Staples J.E., Kozarsky P.E., Hayes E.B. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine*, 26(48), 6077–6082, 2008
33. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217, 2013
34. Ma S., Wang C., Mao X., Hao Y. B Cell Dysfunction Associated with Aging and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.*, 10, 318, 2019
35. Monath T.P. Yellow fever vaccine. *Expert Rev. Vaccines*, 4(4), 553–574, 2005
36. Naylor K., Li G., Vallejo A.N., Lee W.W., Koetz K., Bryl E., Witkowski J., Fulbright J., Weyand C.M., Goronzy J.J. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J. Immunol.*, 174(11), 7446–7452, 2005
37. Northrup D.L. & Allman D. Transcriptional regulation of early B cell development. *Immunol. Res.*, 42(1–3), 106–17, 2008
38. Pawelec G. Age and immunity: What is “immunosenescence”? *Exp. Gerontol.*, 105, 4–9, 2018
39. Prosch S., Staak K., Stein J., Liebenthal C., Stamminger T., Volk H.D., Kruger D.H. Stimulation of the human cytomegalovirus IE enhancer/promoter in HL-60 cells by TNFalpha is mediated via induction of NF-kappaB. *Virology*, 208, 197–206, 1995
40. Puzianowska-Kuźnicka M., Owczarz M., Wiczerowska-Tobis K., Nadrowski P., Chudek J., Slusarczyk P., Skalska A., Jonas M., Franek E., Mossakowska M. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. *Immun. Ageing*, 13, 21, 2016
41. Rezzani R., Nardo L., Favero G., Peroni M. & Rodella L.F. Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. *Age (Dordr)*, 2014 36(1), 313–351
42. Roukens A.H., Soonawala D., Joosten S.A., de Visser A.W., Jiang X., Dirksen K., de Grijter M., van Dissel J.T., Bredenbeek P.J., Visser L.G. Elderly subjects have a delayed antibody response and prolonged viraemia following yellow fever vaccination: a prospective controlled cohort study. *PLoS One*, 6(12), 27753, 2001
43. Samy R.P., Lim L.H.K. “DAMPs and influenza virus infection in ageing.” *Ageing Research Reviews*, 24 (Part A), 83–97, 2015
44. Sasaki S., Sullivan M., Narvaez C.F., Holmes T.H., Furman D., Zheng N.Y., Nishtala M., Wrammert J., Smith K., James J.A., Dekker C.L., Davis M.M., Wilson P.C., Greenberg H.B., He X.S. Limited efficacy of inactivated influenza vaccine in elderly individuals is associated with decreased production of vaccine-specific antibodies. *J. Clin. Invest.*, 121(8), 3109–3119, 2011
45. Santoro A., Bientinesi E. & Monti, D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res. Rev.*, 2021, 71, 101422
46. Schnyder J. L., de Jong H.K., Bache E.B., Schaumburg F., Grobusch M.P. Long-term immunity following yellow fever vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 12(3), 445–456, 2024
47. Shetty P. Grey Matter: Ageing in Developing Countries. *The Lancet*, 379(9823), 1285–1287, 2012
48. Simpson R.J., Lowder T.W., Spielmann G., Bigley A.B., LaVoy E.C., Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res. Rev.*, 11:404–420, 2012
49. Stowe R.P., Kozlova E.V., Yetman D.L., Walling, D.M., Goodwin, J.S., Glaser, R. Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging. *Exp. Gerontol.*, 42(6), 563–570, 2007
50. Surh C.D. & Sprent J. Homeostatic T Cell Proliferation. *J. Exp. Med.*, 192(4), 9–14, 2000
51. Waaijer M.E.C., Parish W.E., Strongitharm B.H., van Heemst D., Slagboom P.E., de Craen A.J.M., Sedivy J.M., Westendorp R.G.J., Gunn D.A., Maier A.B. The number of p16INK4a positive cells in human skin reflects biological age. *Ageing Cell*, 11(4), 722–725, 2012
52. Wagner A., Garner-Spitzer E., Jasinska J., Kollaritsch H., Stiasny K., Kundi M., Wiedermann U. “Age-related differences in humoral and cellular immune responses after primary immunisation: indications for stratified vaccination schedules.” *Scientific Reports*, 8(1), 9825, 2018
53. Wang Y., Dong C., Han Y., Gu Z., Sun C. Immunosenescence, aging and successful aging. *Front Immunol.*, 13:94279, 2022
54. Woods B., Revill P., Sculpher M., Claxton, K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value Health*, 19(8), 929–935, 2016

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՏԱՐԻՔԱՅԻՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԾԵՐԱՑՄԱՆ ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ

Մովսիսյան Մ.Ռ.

ԵՊԲՀ, Կլինիկական ալերգոլոգիայի ամբիոն

ԵՊԲՀ, «ԵՈՐԲԵՅՆ» ուղեղի հիմնարար հետազոտությունների գիտակրթական կենտրոն

Բանալի բառեր՝ իմունոսենեսենս, ծերացում, հումորալ իմունիտետ, պատվաստում, հակավիրուսային իմունիտետ, իմունոռեպրոբում, տարիքային փոփոխություններ:

Հաշվի առնելով համաշխարհային ժողովրդագրական փոփոխությունները՝ առաջանում է իմունային համակարգի ծերացման երևույթի հիմքում առկա մեխանիզմների մանրակրկիտ ուսումնասիրության անհրաժեշտություն:

Տարիքին զուգընթաց իմունային համակարգը անցնում է աստիճանական անկման գործընթացի միջով, որը հայտնի է որպես իմունոսենեսենս: Այս գործընթացն ազդում է իմունային համակարգի բոլոր բաղադրիչների՝ օրգանների, բջիջների և ցիտոկինների կազմի և գործառնության վրա: Իմունային ծերացումը բազմակողմանի և աստիճանական գործընթաց է, որն արտացոլում է մարդու կյանքի ընթացքում իմունային համակարգի վերակազմավորման երկար ճանապարհը:

Սույն հոդվածը ներկայացնում է իմունային ծե-

րացման մանրամասները, և լույս է սփռում իմունային համակարգի տարիքային փոփոխությունների վրա՝ կարևորելով հարմարվողական իմունային համակարգի փոփոխությունները:

Իմունային համակարգում տարիքային փոփոխությունները՝ ներառյալ ուրցագեղձի ինվոլյուցիան, B բջիջների փոփոխությունները և պատվաստումների նկատմամբ իմունային արձագանքի նվազումը, հանգեցնում են վարակների և տարիքային հիվանդությունների նկատմամբ զգայունության մեծացմանը: Իմունոսենեսենսի հիմքում առկա մեխանիզմների ըմբռնումը կարևոր նշանակություն ունի նպատակային միջամտությունների մշակման համար՝ աջակցելու առողջ ծերացմանը և բարելավելու պատվաստանյութի արդյունավետությունը տարեցների շրջանում:

SUMMARY

AGE-RELATED CHANGES IN THE IMMUNE SYSTEM DURING AGING

Movsisyan M.R.

YSMU, Department of Clinical Allergology

YSMU, "COBRAIN" Scientific and Educational Center for Fundamental Brain Research

Keywords: immunosenescence, aging, humoral immunity, vaccination, antiviral immunity, inflammaging, age-related changes.

Due to global demographic changes, there is a need for a thorough study of the mechanisms underlying the phenomenon of aging of the immune system.

As we age, the immune system goes through a gradual process of decline known as immunosenescence. This process affects the composition and functions of all parts of the immune system - organs, cells and cytokines. Immunosenescence is a multifaceted and gradually developing process that reflects a long path of restructuring in the immune system throughout a person's life.

This review examines the details of immunosenescence and sheds light on age-related changes in the immune system, with an emphasis on changes in the adaptive immune system.

Age-related changes in the immune system, including thymic involution, changes in B cell lineage, and decreased immune response to vaccination, contribute to increased susceptibility to infections and age-related diseases. Understanding the mechanisms underlying immunosenescence is critical to develop targeted interventions to support healthy aging and improve vaccine effectiveness in older adults.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И МАТКИ

Восканян М.А.^{1,2}, Саакян И.Т.²

¹ ЕГМУ, кафедра акушерства и гинекологии № 1

² Армяно-американский центр здоровья

Получена: 06.03.2024, рецензирована: 01.04.2024, принята: 25.04.2024

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, полип, субмукозная миома, гистероскопия, внутриматочная спираль.

Гиперплазия эндометрия (ГПЭ) является одной из основных форм пролиферативных изменений слизистой оболочки матки у женщин независимо от их возрастной категории. В патогенезе предопухолевых состояний эндометрия важная роль принадлежит гормональным нарушениям. Нормальные изменения слизистой матки во время менструального цикла и указанные выше патологические изменения эндометрия обусловлены нервными и эндокринными факторами, находящимися между собой в сложном и многообразном взаимодействии [6].

Гиперпластические процессы эндометрия преимущественно возникают в результате несбалансированной эстрогенной стимуляции эндометрия. Среди различных гиперпластических процессов частота этих заболеваний составляет от 5,8% до 6,2%, а превращение их в рак эндометрия от 10 до 12,4% [3].

Миома матки является наиболее распространенным новообразованием матки и выявляется у 20-30% женщин старше 30 лет [2].

Гиперпластические изменения в эндометрии и в матке возникают в результате нарушения нейроэндокринной регуляции, вследствие чего резко изменяется соотношение гонадотропных и половых гормонов [5].

Снижение уровня прогестерона, который в норме вызывает циклические секреторные преобразования эндометрия, приводит к тому, что эстрогены либо в результате значительного повышения, либо при длительном воздействии вызывают пролиферативные изменения как в слизистой оболочке матки, так и в ее стенке.

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

М.А. Восканян

ЕГМУ, Кафедра акушерства и гинекологии № 1

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2

Эл. почта: marinavoskgyn@gmail.com

Тел.: (+374) 91 46 54 80

Не исключается прямая корреляция уровня эстрогенов с массой тела иных, что связывают с повышенной ароматизацией в жировой ткани их предшественников – андрогенов [4].

Существуют различные классификации ГПЭ.

Классификация ВОЗ (1975) включает в себя гистологическое исследование различных видов ГПЭ:

1. эндометриальная гиперплазия (железистая, железисто-кистозная-очаговая и диффузная);
2. эндометриальные полипы (железистые, железисто – фиброзные, фиброзные);
3. атипическая гиперплазия или аденоматоз (очаговый либо диффузный, включающий и аденоматозные полипы) [1].

Классификация ВОЗ (1994) включает в себя четыре гистологические группы или четыре варианта ГПЭ – простую и сложную, с или без атипии:

1. простая гиперплазия эндометрия без атипии;
2. сложная гиперплазия эндометрия без атипии;
3. простая атипическая гиперплазия эндометрия;
4. сложная атипическая гиперплазия эндометрия.

Гиперпластические процессы в эндометрии имеют неодинаковую степень развития и иногда приобретают характер предракового заболевания. По мнению большинства авторов, железистая и железисто-кистозная гиперплазия не являются предраковыми процессами. К предраку эндометрия относят атипическую гиперплазию (аденоматоз) эндометрия (диффузная и очаговая формы). Особую онкологическую настороженность вызывает аденоматоз с интенсивной пролиферацией и атипизмом железистого эпителия, а также атипическая гиперплазия в базальном слое эндометрия [2].

Предраковые гиперпластические процессы переходят в рак эндометрия примерно у 10% больных (по данным разных авторов, от 2 до 50%); они нередко длительно персистируют, иногда подвергаются обратному развитию [7].

Цель исследования – провести сравнительный анализ методов лечения и выявить оптимальный метод лечения доброкачественных процессов полости матки после хирургического вмешательства.

Материалы и методы исследования

С 2020-2023 гг в гинекологическом отделении Армяно-американского центра здоровья обследованы и прошли соответствующее лечение 557 женщин с ГПЭ и субмукозной миомой матки. Возраст женщин колебался от 21 до 55 лет.

В Центре проведены следующие исследования: анамнез – семейный, акушерско-гинекологический (100%); гормональные исследования (пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, ЛГ, ФСГ, гормоны щитовидной железы); сонография органов малого таза (абдоминальная и трансвагинальная); диагностическое раздельное выскабливание полости матки и цервикального канала; аспирационная биопсия; гистологическое исследование эндометрия; Пар-тест (цитологическое исследование шейки матки) женщин; влагалищный мазок больных. В объективном статусе мы особое внимание обращали на массу тела, состояние молочных желез, на генитальный статус.

Основными жалобами у наблюдавшихся больных были: кровотечения во время менструации (меноррагия) – у 58% больных; ациклические кровотечения (метроррагия) – у 20% женщин; мажущие кровянистые выделения между менструациями, а также перед и после менструаций – в 45% случаев, в том числе нарушения менструальной функции по типу гиперменструального синдрома – 23% и альгодисменореи – 11%; боли внизу живота – у 12% женщин; бесплодие (первичное, вторичное) – у 30% больных; ожирение – у 10%. Длительность заболевания колебалась от 1 до 7 лет. Возраст менархе колебался от 11 до 16 лет.

Детородная функция у больных характеризовалась следующим образом: бесплодие – у 30% (I-ое бесплодие – 9%, II-ое бесплодие – 21%); выкидыши – у 12%; преждевременные роды – у 3%; осложнения в послеродовом периоде (кровотечение, выскабливание полости матки) – у 1% больных.

Результаты и обсуждение

Риск малигнизации гиперпластических процессов возрастает при метаболических нарушениях, обусловленных экстрагенитальными заболеваниями (ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена, гипертоническая болезнь, расстройства функций гепа-

тобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта), которые сопутствуют развитию патологии эндометрия.

ГПЭ и миомы матки чаще возникают на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении: при ановуляторном бесплодии, климактерическом периоде, синдроме поликистозных яичников. Гиперпластическим процессам сопутствуют и нередко играют определенную роль в патогенезе ожирение и гипергликемия.

Изучена роль гормональных изменений в развитии гиперпластических процессов эндометрия и тела матки.

Изучено соотношение данных гистологического исследования эндометрия и количества гормонов гипофиза. При пролиферации эндометрия выявлено снижение ЛГ и ФСГ в сыворотке крови в 18,4% случаев, а при ГПЭ – в 12,8% случаев; при предраковых и раковых заболеваниях эндометрия выявлено снижение уровня ФСГ и повышение уровня ЛГ.

Необходимо отметить, что изучение уровня гонадотропных (ФСГ, ЛГ, ПРЛ) и стероидных гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона) в постменопаузальном возрасте выявило существенные изменения их уровня. Повышенный уровень гонадотропных гормонов сохраняется длительное время до глубокой старости. У больных железистой гиперплазией эндометрия и полипами не было достоверных различий в уровне ЛГ по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста; у больных с аденоматозными изменениями эндометрия отмечено достоверное повышение концентрации ЛГ по сравнению с контролем. У больных с ГПЭ содержание ФСГ не отличалось от контроля, но у больных с железисто-фиброзными полипами было значительно повышено.

В Армяно-американском центре здоровья всем больным с целью лечения (удаления) полипа, гиперплазированного эндометрия и субмукозной миомы производилась гистерорезектоскопия с последующим обязательным гистологическим исследованием материала. После оперативного лечения пациентки были разделены на следующие 2 группы: в первую группу входили 176 женщин, которые получали соответствующее гормональное лечение – препараты аналогов прогестерона, синтезированные гестагены – норэтистерон (Норколут), дидрогестерон (Дюфастон) с 16-го по 25-й день менструального цикла, оксипрогестерона капронат (17-ОПК в/м); комбинированные эстроген-гестагенные оральные контрацептивы – Жанин, Ярина, Регулон, Линдинет – 30 с 5-го по 26-й день цикла в течение 6 и более месяцев; Фемостон с 1-го дня менструального цикла.

Побочные эффекты наблюдались у 13,6% всех женщин данной группы. Больные жаловались на мажущие кровянистые выделения из половых путей – в 5 случаях; нерегулярность менструального цикла – 2 женщины маточные кровотечения – в 2 случаях; в 10-ти случаях пациентки отмечали нагрубание, болезненность и дискомфорт молочных желез во второй половине менструального цикла; на тошноту, вздутие живота, боль и дискомфорт в животе жаловались 4 пациентки; на депрессию, нервозность – 2 женщины.

После окончания курсов лечения у 1-ой пациентки 1-ой группы наблюдался рост миоматозного узла, в 1-ом случае была выявлена ГПЭ, в 2-ух случаях диагностирован полипоз эндометрия.

Вторая группа включала 178 больных, которым после гистерорезектоскопии в качестве метода лечения была введена внутриматочная левоноргестрел-содержащая спираль (ЛНГ-ВМС) – Мирена, она устанавливалась в течение 7 дней после начала менструации, осложнений не было.

В течение первых месяцев применения спирали у 3-х пациенток были продолжительные кровотечения, которые прекратились к концу 3-го месяца. К концу 3-го месяца использования системы объем менструальной кровопотери снижался на 60%, а после 12 месяцев – на 97%. После 1-го года использования Мирены у 30% женщин развилась аменорея. Соответственно с этим отмечалось улучшение общего самочувствия, подъем уровня гемоглобина в крови. У 5-ти женщин имели место продолжительные, но скудные кровотечения (кровомазания). В 2-х случаях выявлены по ПАП-мазку ASCUS (англ. atypical squamous cells of undetermined significance) – атипичные клетки. В 1-ом случае LG-SIL CIN1. В 2-ух случаях были диагностированы фолликулярные кисты яичников. Признаков инфекций, болевого синдрома, выделений, ухудшения общего самочувствия ни в одном случае не было выявлено.

Контрольные осмотры проведены через 7-14 дней после введения спирали, через 3 месяца, а затем каждый год на протяжении всех 7 лет использования ЛНГ-ВМС. Периодически все больные проходили УЗИ – контроль полости матки и состояния яичников, а также цитологическое исследование шейки матки. Мирена существенно снижает риск возникновения кровотечений, препятствует развитию гиперплазии. В данной группе больных случаев повторения доброкачественных процессов эндометрия и матки не выявлено.

Закключение

Лечение ГПЭ зависит от многих факторов и требует комплексного подхода с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Классификация гиперпластических процессов эндометрия и матки основывалась на учете не только морфологических данных, но и на результатах клинических наблюдений, эндокринологических, цитологических исследований.

Данные наших исследований показали, что ЛНГ-ВМС является эффективным медикаментозным методом лечения меноррагий. После введения ВМС отмечается повышение уровня гемоглобина и сывороточного ферритина. Гормональная спираль является надежным методом профилактики повторных гиперплазий, полипов эндометрия и других патологий полости матки. После введения спирали у женщин развивается аменорея, но сохраняется овуляция. После снятия спирали фертильность и менструальный цикл полностью восстанавливаются. Благодаря низкому уровню препарата в плазме крови, системное действие прогестерона минимально. При использовании ЛНГ-ВМС в качестве терапии гиперпластических процессов снижается и выраженность дисменореи. ВМС – Мирена существенно снижает риск возникновения кровотечений, препятствует развитию гиперплазии эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекология. Справочник практического врача. Москва "МЕДпресс-информ", 2017, 2-ое издание, Сильвия К. Роузвия, с. 242-243
2. Kenneth R., Niswander Arthut T. Evans. Manual of Obstetrics 6th edition, 7-11
3. Kurman R.J., Kaminski P.F. & Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long- term study of 'untreated hyperplasia' in 170 patients. Cancer, 56, 403-412, 2021
4. Levonogestrel releasing intrauterine system in the treatment of menorrhagia. British Journal of Obstetrics and Gynecology, 97, 690-694, 2019
5. Shoupe D. and Haseltine F.P. Contraception. New York: Springer-Verlag, 13:46, 2021
6. Speroff L. and Darney P.D. A Clinical Guide for Contraception. Baltimore: Williams & Wilkins, 21:51, 2022
7. Vessey M., Clark & McKenzie I. Dilatation and curettage in young women. Health Bulletin, 39, 59-62, 2019

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԱՐԳԱՆԴԻ ԵՎ ԷՆԴՈՄԵՏՐԻՈՒՄԻ ԲԱՐՈՐԱԿ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Ոսկանյան Մ.Ա.^{1,2}, Սահակյան Ի.Տ.²¹ ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի N1 ամբիոն² Հայ-Ամերիկյան Առողջության Կենտրոն

Բանալի բառեր՝ Էնդոմետրիումի հիպերպլազիան, պոլիպ, էնթալործային միոմա, հիստերոսկոպիա, ներարգանդային պարույր:

Էնդոմետրիումի հիպերպլազիան պայմանավորված է բազմաթիվ գործոններով, որի դեպքում անհրաժեշտ է բուժման համալիր մոտեցում՝ հաշվի առնելով բուժառուների անհատական առանձնահատկությունները:

Արգանդի և Էնդոմետրիումի հիպերպլաստիկ պրոցեսների դասակարգումը հիմնվել է ոչ միայն մորֆոլոգիական տվյալների և կլինիկական դիտարկումների արդյունքների, ներգատական, բջջաբանական հետազոտությունների վրա:

Մեր հետազոտությունների տվյալները ցույց են տվել, որ լնոնոգեստրել պարունակող ներարգանդային պարույրը (ՆԱԴ) մենոռագիաների բուժման արդյունավետ դեղորայքային մեթոդ է: ՆԱԴ-ը տեղադրելուց հետո արձա-

նագրվում է հեմոգլոբինի և շիճուկային ֆերրիտինի մակարդակների բարձրացում: Հորմոնալ ՆԱԴ-ը դա հուսալի կանխարգելիչ մեթոդ է կրկնվող գերաճների, Էնդոմետրիումի պոլիպների և արգանդի խոռոչի մյուս ախտաբանությունների համար: ՆԱԴ-ը տեղադրելուց հետո առաջանում է ամենոռեա, բայց պահպանվում է ձվազատումը: ՆԱԴ-ը հեռացնելուց հետո պտղաբերությունը և դաշտանային ցիկլը ամբողջությամբ վերականգնվում են: Շնորհիվ արյան մեջ դեղորայքի մակարդակի ցածր լինելուն՝ պրոգեստերոնի համակարգային ազդեցությունը նվազագույն է: Լնոնոգեստրել-ՆԱԴ կիրառումը՝ որպես հիպերպլաստիկ պրոցեսների բուժում, նվազեցնում է նաև դիսմենեռեաների արտահայտվածությունը: Միռենան զգալիորեն նվազեցնում է արյունահոսությունների առաջացման ռիկը, խոչընդոտում է Էնդոմետրիումի հիպերպլազիաների առաջացումը:

SUMMARY

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF METHODS OF TREATMENT UTERINE AND ENDOMETRIAL BENIGN PROCESSES

Voskanyan M.A.^{1,2}, Sahakyan I.T.²¹YSMU, Department of Obstetrics and Gynecology N1²Armenian-American Health Center

Keywords: endometrial hyperplasia, polyp, submucous myoma, hysteroscopy, intrauterine device.

Endometrial hyperplasia treatment depends on many factors and requires an integrated approach to the treatment, taking into account individual characteristics of the patient.

Classification of endometrial and uterine hyperplastic processes was based on taking into account not only morphological data, but also clinical results, endocrine, and cytological studies. Our research data showed that levonogestrel containing intrauterine device (IUD) is an effective medical method of treatment of menorrhagia and hypermenstrual syndrome. After IUD insertion, increase in the level of hemoglobin and whey ferritin

has been registered. Hormonal IUD is a reliable, safe method of prevention of the recurrent hyperplasia, endometrial polyps and other pathology of the uterine cavity. After insertion of IUD, women develop amenorrhea, but saved ovulation. After removing the IUD, fertility and menstrual cycle are completely restored. Thanks to the low level of drug concentration in the whey, systemic action of progesterone is minimal. The use of LNH – IUD (Mirena) for treatment of hyperplastic processes decreases the dysmenorrheal severity. Mirena significantly decreases the risk of menstrual bleeding, protects development of endometrial hyperplasia.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Гиносян К.В.¹, Байрамян Т.Л.¹, Осипян М.А.¹, Егиазарян Н.Г.¹, Арутюнян С.В.¹, Аристакесян Ш.А.¹, Варданян В.С.¹, Казинян И.С.²

¹ЕГМУ, Кафедра внутренних болезней (ревматология)

²ЕГМУ, Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Получена: 01.03.2024, рецензирована: 03.04.2024, принята: 25.04.2024

Ключевые слова: системная красная волчанка, мониторинг, беременность, антифосфолипидный синдром.

Беременность требует особого ведения женщин с воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ) с целью контроля активности материнского заболевания и предотвращения осложнений у плода. Несмотря на гетерогенное течение РЗ при беременности, их влияние на течение беременности во многом связано со степенью активного воспаления и активности самих РЗ в момент зачатия. Поэтому точная оценка активности заболевания имеет решающее значение для наилучшего ведения беременных. Тем не менее, существуют ограничения в использовании обычных показателей активности заболевания во время беременности, поскольку некоторые показатели могут быть искажены симптомами или физиологическими изменениями, связанными с беременностью, а сама беременность может влиять на лабораторные параметры, используемые для оценки активности заболевания [5, 7, 9]. РЗ чаще поражают женщин детородного возраста. Планирование семьи стало для этих женщин реальностью благодаря более ранней диагностике и улучшенному лечению РЗ. Беременность – это деликатный период, который требует специального лечения для контроля материнского заболевания и предотвращения осложнений как для матери, так и для плода. Ведение РЗ во время беременности должно быть направлено на минимизацию влияния материнского заболевания на исход беременности [5, 9].

Цель статьи – подчеркнуть важность планирования и ведения беременности у больных с учетом

активности самого заболевания и возможных осложнений, возникающих как у матери, так и у плода. Данная статья даст возможность врачам-ревматологам, акушер-гинекологам, неонатологам выбрать наиболее рациональную и точную тактику ведения беременности у ревматологических больных (поскольку РЗ могут обостряться в период беременности, особенно СКВ – системная красная волчанка), а также обратить внимание на неблагоприятные исходы беременности (включая задержку внутриутробного развития (ЗВУР), преждевременные роды, невынашивание беременности и синдром неонатальной волчанки). Тщательный мониторинг таких пациентов во время беременности является ключом к предотвращению осложнений и снижению смертности как у матери, так и у плода.

У большинства пациенток ревматоидный артрит и ювенильный идиопатический артрит имеют тенденцию к спонтанному улучшению во время беременности, хотя и реже, чем описано в прошлом. СКВ же может обостряться при беременности почти в 50% случаев, включая поражение крупных органов почти в 25% случаев [1, 6, 24]. Влияние других заболеваний соединительной ткани на течение беременности или наоборот – менее изучено.

Особого внимания заслуживают беременные с антифосфолипидным синдромом (АФС), поскольку основные его клинические проявления приводят к осложнениям беременности. При этом, беременность, по-видимому, не ухудшает состояния (активности) системного васкулита, но обострение СКВ в период беременности может привести к развитию тяжелых осложнений беременности [16, 20].

На протяжении многих лет подобным женщинам (особенно с СКВ) не рекомендовали беременеть, учитывая высокую частоту неблагоприятных исходов, развития обострений, а также отсутствия доказательной базы об относительно безопасных вариантах лечения основного заболевания. Действительно, у женщин с СКВ и АФС особенно часто встречаются преэклампсия

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

С.В. Арутюнян

ЕГМУ, Кафедра ревматологии

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2

Эл. почта: harutyunyansveta97@gmail.com

Тел.: (+374) 41 35 45 10

Таблица 1
Дифференциальная диагностика между обострением СКВ и преэклампсией

	Обострение СКВ	Преэклампсия
Гипертензия	+	+++
Протеинурия	+	+++
Активный осадок мочи	+++	-
Лейкоциты в крови	Норма или ↓	↑(вторичный)
Тромбоциты	Норма или ↓	↓
Печеночные пробы	Норма	↑
Уровень комплементов	↓	Норма или ↑
Мочевая кислота	↓	Норма или ↑

и артериальная гипертензия. Неблагоприятные исходы беременности, наблюдаемые при СКВ, хорошо известны и включают ЗВУР, преждевременные роды, невынашивание беременности, а также синдром неонатальной волчанки, в связи с трансплацентарным преодолением SSA-Ro и SSB-La аутоантител [15, 20, 22]. По данным Clowse и соавторов, результаты исследований в США за 2000–2003 годы выявили превышающую в 20 раз смертность женщин с СКВ среди беременных [16]. Осложнения, такие, как преждевременные роды, преэклампсия и другие сопутствующие заболевания, связанные с неблагоприятными исходами беременности (диабет, артериальная гипертензия и тромбофилия) в 3–7 раз выше, чем у здоровой популяции [3, 17]. Bundhun P. K. с соавторами проанализировав данные 529778 женщин показали, что (кроме вышеизложенных осложнений) частота операций кесарева сечения, послеродовых инфекций значительно выше в группе пациенток с СКВ [10].

Риск обострений СКВ во время беременности остается предметом дискуссий. В большинстве проспективных исследований беременных с СКВ показано, что риск обострения заболевания выше в период беременности, хотя есть некоторые расхождения из-за неоднородности “определения обострения волчанки” и показателей, используемых для оценки ее активности. Новые исследования с использованием проверенных критериев для определения активности заболевания выявили 2-3-х кратное повышение активности СКВ во время беременности [13, 14, 18, 24].

Одной из самых сложных клинических головоломок является дифференциация между обострением СКВ и преэклампсией (табл. 1). Это особенно важно, так как до 20% волчаночных беременностей осложняются преэклампсией. Практическая значимость данного вопроса определяется тем, что при преэклампсии необходимо прервать беременность, а при обострении – лечить иммуносупрессивными препаратами

[3, 22]. Bellos I. и соавторы установили, что уровни мочевой кислоты в сыворотке крови повышены при преэклампсии и могут быть использованы для прогнозирования тяжести заболевания и осложнений беременности. Авторы предлагают включить мочевую кислоту в комбинированные прогностические модели [8].

Среди различных проявлений СКВ особое место занимает развитие люпус-нефрита, так как женщины со вторичным нефритом, планирующие беременность, нуждаются в более тщательном контроле. У пациентов с активным волчаночным нефритом (ВН) частота преждевременных родов, потери плода и осложнений у матери выше [2, 7, 11]. В целом у данной категории пациенток отмечается некоторое снижение фертильности, что объясняется активностью воспалительного процесса, длительным приемом цитостатиков (прежде всего, циклофосфамида), снижением функции почек и зачастую сочетанием вышеуказанных факторов. В то же время развитие гонадной недостаточности отмечается не всегда и определяется возрастом пациентки на момент начала приема циклофосфамида, а также кумулятивной дозой препарата [2, 10]. Диагностика ВН во время беременности может быть затруднена, поскольку он имеет общие черты с преэклампсией, включая гипертонию, протеинурию, тромбоцитопению и нарушения со стороны почек. Точная диагностика имеет решающее значение, так как лечение при этих состояниях существенно отличается [7, 13, 22].

Наличие артериальной гипертензии и повышенной протеинурии до 20-й недели беременности у женщин с СКВ скорее всего говорит о ВН (рис. 2) [13, 24]. Однако после 20-й недели беременности дифференциальная диагностика преэклампсии и ВН еще более усложняется. Высокое артериальное давление, выраженная протеинурия без гематурии, повышенный уровень мочевой кислоты и печеночных ферментов свидетельствуют о преэклампсии. Гипокомплементемия, повышенный титр анти-dsDNA аутоантител, гематурия,

Таблица 2

Клинико-лабораторные различия между преэклампсией и Lupus-нефритом

	Преэклампсия	Волчаночный нефрит
Гипертензия	После 20-ой недели	В любой период
Тромбоциты	Пения-норма	Пения-норма
Комплемент (C3, C4) Anti-ds DNA	Норма-низкий уровень-отрицательный	Низкий уровень Высокий
Креатинин	Норма-повышенный	Повышенный
Мочевая кислота	Высокий уровень	Норма
24 часовой Ca в моче	< 195 мг/дл	>195 мг/дл
Осадок мочи	Инактивный	Активный
Вовлечение других органов	Возможно поражение ЦНС и HELLP- синдром	Признаки активной СКВ
Ответ на глюкокортикостероиды (ГКС)	Нет	Да



Рис. 2 Алгоритм дифференциальной диагностики между обострением волчаночного нефрита и преэклампсией при сроке до 20 недель беременности [13]

активный мочевой осадок и наличие внепочечных симптомов СКВ предполагают активный ВН (табл. 2).

С середины второго до третьего триместра возникновение или усугубление протеинурии, гипертензии и нарушения функции почек могут быть обусловлены 3 причинами: преэклампсией, обострением ВН на фоне преэклампсии или только обострением ВН (рис. 3).

Низкий уровень плацентарного фактора роста (PIGF <70,3 пг/мл) и высокий уровень растворимого тирозинкиназоподобного фактора (sFlt1 >1872 пг/мл) говорят о начале преэклампсии; активный мочевой осадок с измененным соотношением факторов sFlt1 и PIGF- о наличии преэклампсии и обострения ВН; активный мочевой осадок с гематурией и более низким уровнем комплемента по сравнению с исходным уровнем - об обострении ВН (рис.3) [13, 14].

Одной из основных проблем современного акушерства является АФС, тактика ведения беременности при котором до конца не определена [4, 5]. АФС – клинико-иммунологический симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы и/или привычное



PIGF- плацентарный фактор роста
sFlt1-растворимый тирозинкиназоподобный фактор

Рис. 3 Алгоритм дифференциальной диагностики между обострением волчаночного нефрита и преэклампсией после 26-й недели беременности [13, 14]

невынашивание беременности. В основе развития клиники АФС лежит невоспалительный аутоиммунный процесс, характеризующийся выработкой антител к фосфолипидам (аФЛ) [4, 19]. Выделяют первичный и вторичный АФС.

Первичный АФС – это идиопатически возникающая патологическая выработка аФЛ, которая может долго протекать бессимптомно, а затем внезапно дебютировать венозными и/или артериальными тромбозами, спонтанными абортами и внутриутробной гибелью плода.

Выработка аФЛ на фоне уже протекающих системных заболеваний (СКВ, склеродермии, дерматомиозита и др.), а также при ряде других патологических состояний является признаком вторичного АФС. Несмотря на многочисленные исследования, механизм действия аФЛ и обусловленные ими клинические проявления до конца не изучены. Наиболее характерным проявлением АФС является акушерская патология (привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода), частота которой может дости-

Таблица 3
Лекарства и сроки их отмены при планировании беременности

Лекарства, требующие “washout”/отмены	Стратегии
Метотрексат	отменить за 1-3 мес. до беременности
Микофенолата мофетил	отменить за 6 нед. до беременности
Лефлуномид	применять холестирамин
Циклофосфамид	отменить за 3 мес. до беременности

гать до 80% [4, 20, 21]. Потеря плода может наступить в любые сроки беременности. Особого внимания заслуживает вторичный АФС при СКВ в период гестации. Известно, что сама по себе СКВ является фактором риска неблагоприятного течения и исхода беременности. Число неблагоприятных исходов беременности резко возрастает при наличии вторичного АФС [20, 21]. Возникновение осложнений беременности у больных СКВ с аФЛ связывают с угнетением продукции простаглицлина в организме матери и плода, а также с повреждением фосфолипидных структур эндотелиоцитов плаценты. Эти процессы нарушают развитие плаценты, ингибируют ее трансмиссионную способность и индуцируют развитие в ней и в сосудистом русле плода тромботических и инфарктных изменений. Кроме того, физиологические изменения в системе гемостаза, возникающие при беременности у женщин с аФЛ, обуславливают повышенный риск развития тромботических осложнений различных локализаций в период гестации. У аФЛ-позитивных женщин при отсутствии лечения лишь 9% беременностей заканчиваются рождением живых детей [3, 6]. Антитела к ФЛ включают волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые IgG и IgM и анти-β2-антитела к гликопротеину I. В дополнение к обнаружению аФЛ по крайней мере в двух случаях более чем через 12 недель, акушерский АФС (аАФС) определяется любым из следующих неблагоприятных факторов беременности. Исходы: необъяснимое привычное невынашивание беременности до 10-й недели гестации, необъяснимая гибель плода ≥10 недель гестации, преждевременные роды до 24 недели беременности из-за преэклампсии или плацентарной недостаточности [19, 25].

Другие осложнения аАФС включают тяжелый АФС, тромбоз, HELLP-синдром (гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов, низкий уровень тромбоцитов), ЗВУР, преждевременные роды, внутриутробную гибель плода, преэклампсию [3, 7, 10]. Неблагоприятные исходы беременности, в том числе невынашивание беременности во втором триместре, ЗВУР и преэклампсия наблюдались в связи с АФС в течение многих лет, однако только недавно было доказа-

но, что волчаночный антикоагулянт (ВА)-один из трех аФЛ, является основным предиктором неблагоприятных исходов беременности у женщин как с СКВ, так и без нее, несмотря на наличие или отсутствие других аФЛ [11, 20, 21].

Синдром неонатальной волчанки (СНВ) возникает в результате трансплацентарной передачи материнских анти-Ro/SSA (52 или 60 kD) или La/SSB (48 kD) антител. Приблизительно у одной трети женщин с СКВ выявляются анти-Ro/SSA и анти- La/SSB антитела [3, 6]. С симптомами люпус-синдрома на свет появляются по данным разных авторов от 1 до 10% детей от RoSS/A-позитивных матерей, однако риск рождения больного младенца возрастает на 20%, если предыдущий ребенок родился с люпус-синдромом [3, 4, 13]. Преходящими признаками синдрома являются характерная сыпь, нарушения функции печени, гематологические нарушения. Однако тяжесть состояния и смертность связаны с вовлечением в патологический процесс сердца плода, что приводит к аутоиммунному врожденному пороку сердца, блокадам вследствие воспалительных и фиброзных изменений в атрио-вентрикулярной проводящей системе сердца. Могут наблюдаться и более тяжелые осложнения, включая эндокардиальный фиброэластоз и дилатационную кардиомиопатию, которые могут развиваться даже при отсутствии нарушений проводимости [12]. Среди детей, рожденных с блокадами сердца общая смертность составляет 20%, 3-х летняя выживаемость – 79%, потребность в кардиостимуляторе – 64% [3, 12].

Следовательно, учитывая все вышеперечисленное, чтобы улучшить исход беременности, перед зачатием необходимо оценить риски предикторов АРО (Adverse Pregnancy Outcome) такие, как умеренная или тяжелая активность СКВ, инсульт в последние 6 месяцев, тяжелая легочная артериальная гипертензия, умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (фракция выброса <40%), ВН, ранняя преэклампсия в анамнезе (<28-й недели), HELLP-синдром и наличие АФС [20, 22]. Также важно выявить коморбидные заболевания, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия и оценить репродуктивный потенциал

пациентки, особенно принимающей циклофосфамид. Циклофосфамид обладает гонадотоксичностью, при которой снижается функция яичников. В этой связи, если планируется беременность, то нужно при возможности снизить дозу препарата или заменить его другим [5, 9]. Кроме циклофосфамида требуют к себе немало внимания и другие базисные препараты, которые было бы идеально отменить за 6 месяцев до планируемой беременности (табл. 3).

Гидроксихлорохин, пероральные ГКС, азатиоприн, циклоспорин-А и такролимус могут использоваться для предотвращения или лечения обострений СКВ во время беременности [11, 17]. Стоит упомянуть и о том, что женщины, принимавшие иммунодепрессанты, должны находиться под более тщательным наблюдением из-за более высокого риска инфицирования HPV (human papillomavirus).

EULAR (European League Against Rheumatism) рекомендует проводить мониторинг аАФС следующим образом [23].

1) Женщинам с высоким титром аФЛ, но без тромбоза или осложнений беременности в анамнезе (с СКВ или без нее), следует назначить аспирин (75–100 мг в день) во время беременности.

2) Женщинам только с аАФС (без тромбоза), с СКВ или без нее:

◆ при наличии ≥ 3 рецидивирующих спонтанных выкидышей до 10-й недели или гибели плода (≥ 10 -й недели) следует назначить: аспирин + гепарин в профилактической дозе;

◆ при преждевременных родах < 34 недель вследствие эклампсии /преэклампсии или плацентарной недостаточности следует назначить: аспирин или аспирин + гепарин в профилактической дозе;

◆ при наличии 'non-criteria' аАФС: наличие 2 рецидивирующих спонтанных выкидышей до 10-й недели или родоразрешения ≥ 34 недель вследствие эклампсии /преэклампсии следует назначить: аспирин или аспирин + гепарин в профилактической дозе;

◆ при наличии аАФС профилактическую дозу гепарина нужно продолжить еще 6 недель после родов;

◆ женщинам 'с критериальным' аАФС с рецидивирующей акушерской патологией следует назначить: аспирин + гепарин в терапевтической дозе + гидроксихлорохин или низкие дозы преднизолона в первом триместре;

◆ женщинам с тромбозами АФС следует назначить: аспирин + гепарин в терапевтической дозе.

Таким образом, тщательный мониторинг пациентов с СКВ во время беременности является ключом к предотвращению осложнений со стороны матери и плода [5, 13].

Кроме того, при принятии решения о лечении беременных с СКВ и АФС всегда следует сопоставлять потенциальные риски для плода с преимуществами контроля заболевания. Исходы беременности можно улучшить, планируя зачатие во время ремиссии заболевания, а также предусматривая риски предикторов неблагоприятного исхода беременности [9, 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошелева Н.М., Матянова Е.В., Федорова Е.В. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть I. Материнские исходы. Научно-практическая ревматология, 2019; 57 (2), 180-185
2. Халфина Т.Н., Максудова А.Н., Фахрутдинова О.Ю., Исламова Г.М. Беременность у пациенток с системной красной волчанкой и люпус-нефритом ПМ. 2013; №1-2 (69)
3. Abdwani R., Al Shaqsi L., Al-Zakwani I. Neonatal and Obstetrical Outcomes of Pregnancies in Systemic Lupus Erythematosus. Oman Med. J., 2018 Jan; 33(1):15-21
4. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Ferrer-Oliveras R. et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a survey of 1000 consecutive cases. Autoimmunity reviews 2019; 18(4):406-414
5. Andreoli L., Brucato A., Cetin I. et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann. Rheum. Dis., 2017; 76(3):476-85
6. Andreoli L., Nalli C., Lazzaroni M.G. et al. Long-term Outcome of Children Born to Women with Autoimmune Rheumatic Diseases, Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2022; 62:346-353
7. Attia D.H., Mokbel A., Haggag H.M. et al. Pregnancy outcome in women with active and inactive lupus nephritis: a prospective cohort study. Lupus, 2019; 28 (7): 806-817
8. Bellos I., Pandita A., Panza R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2021 Jan; 256:194-204
9. Buyon J.P., Kim M.Y., Laskin C.A. et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. Annals of internal medicine, 2015; 163(3):153-163
10. Bundhun P.K., Soogund M.Z., Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. J Autoimmun., 2017 May; 79:17-27
11. Bramham K., Hunt B., Germain S. et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. Lupus, 2010; 19(1):58-64
12. Brito-Zerón P., Izmirly P.M., Ramos-Casals M. et al. Autoimmune congenital heart block: complex and unusual situations. Lupus, 2016 Feb; 25(2):116-28
13. Dao K.H., Bermas B.L. Systemic Lupus Erythematosus Management in Pregnancy. Int. J. Womens Health, 2022 Feb 15; 14:199-211
14. del Carmen Zamora-Medina M., Orozco-Guillena O.A., Dominguez-Quintanab M. et al. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Strategies before, during and after pregnancy to improve outcomes. Revista Colombiana de

- Reumatologia, 2021;28:53-65
15. Lockshin M.D., Kim M., Laskin C.A. et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. Arthritis & Rheumatism, 64.7 (2012): 2311-2318
16. Machen L., Clowse M.E.B. Vasculitis and pregnancy. Rheumatic Disease Clinics, 2017; 43(2):239-247
17. Marder W., Littlejohn E.A., Somers E.C. et al. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2016;30(1):63-80
18. Maynard Sh., Guerrier G., Duffy M. Pregnancy in women with systemic lupus and lupus nephritis. Advances in Chronic Kidney Disease, 2019; 26.5: 330-337
19. Miyakis, S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). Journal of thrombosis and haemostasis, 2006;4(2),295-306
20. Ruffatti A., Tonello M., Visentin M.S. et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. Rheumatology, 2011 Sep;50(9):1684-9
21. Schreiber K., Radin M. Sciascia S. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2017; 29(6): 397-403
22. Sinkey R.G., Battarbee A.N, Bello N.A et al. Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of pregnancy: a comparison of international guidelines. Current hypertension reports, 2020;22: 1-10
23. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann. Rheum. Dis., 2019; 1296-1304
24. Tincani A., Dall'Ara F., Lazzaroni M.G. et al. Pregnancy in patients with autoimmune disease: a reality in 2016. Autoimmunity reviews, 2016; 15(10): 975-977
25. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis & Rheumatism, Official Journal of the American College of Rheumatology, 1999;42(7):1309-1311

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՀԱՄԱԿԱՐԳԱՅԻՆ ԿԱՐՄԻՐ ԳԱՅԼԱԽՏՈՎ ԵՎ ՀԱԿԱՖՈՍՖՈԼԻԴԻԴԱՅԻՆ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇՈՎ ՀՂԻՆԵՐԻ ՎԱՐՄԱՆ ԱՌԱՆՁԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Զ.Վ. Գինոսյան¹, Թ.Լ. Բայրամյան¹, Մ.Ա. Օսիպյան¹, Ն.Գ.Եղիազարյան¹, Ս.Վ. Հարությունյան¹, Շ.Հ. Արիստակեսյան¹, Վ.Ս. Վարդանյան¹, Ի.Ս. Ղապիկյան²

¹-ԵՊԲՀ Ներքին հիվանդությունների (ռևմատոլոգիա) ամբիոն

²-ԵՊԲՀ Ներքին հիվանդությունների պրոպեդևտիկայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ համակարգային կարմիր գայլախտ, մոնոտորինգ, հղիություն, հակաֆոսֆոլիպիային համախտանիշ:

Ռևմատոլոգիական աուտոիմուն հիվանդություններով հղիների վարումը պահանջում է հատուկ տակտիկա՝ մայրական հիվանդության ակտիվությունը գնահատելու և պտղի բարդությունները կանխարգելելու նպատակով: Չնայած ռևմատիկ հիվանդությունների հետերոգեն և ալիքաձև բնույթին՝ հղիության ընթացքը առավելապես պայմանավորված է բեղմնավորման պահին հղի կնոջ հիվանդության ակտիվության աստիճանով: Հղիությունը ինքնին կնոջ օրգանիզմում ենթադրում է ֆիզիոլոգիական փոփոխություններ, որոնք արտացոլվում են նաև լաբորատոր ցուցանիշների փոփոխությամբ: Այս նույն ցուցանիշները փոփոխվում են նաև ռևմատոլոգիական հիվանդության ակտիվության դեպքում: Քանի որ ռևմատիկ հիվանդությունների դեպքում հիմնականում կիրառվում են գլյուկոկորտիկոիդներ և ցիտոստատիկ իմունադեպրեսանտներ, ուստի դրանց կիրառումը տվյալ դեպքում

կախված է ոչ միայն հիվանդության ակտիվությունից, այլև հղիության փաստից. անհրաժեշտ է զգուշորեն ընտրել համապատասխան դեղի դեղաչափը և նախընտրությունը տալ պտղի համար անվտանգ դեղորայքային խմբերին: Այսպիսով, ռևմատիկ հիվանդության ընթացքը և բարդությունները հաշվի առնելով՝ պետք է տարբերակիչ ախտորոշում կատարել այս հիվանդությունների սրացման և հղիության պրոգնոստիկայի միջև՝ ուղղորդվելով այնպիսի լաբորատոր ցուցանիշներով, ինչպիսիք են՝ միզաթթուն, կոմպլեմենտի բաղադրիչները, լյարդային ֆերմենտները, միզային նստվածքի արդյունքները, արյան մեջ լեյկոցիտների: Հղիության ելքը կարելի է դարձնել բարենպաստ, եթե այն պլանավորվի հիվանդության ռեմիսիայի շրջանում՝ հաշվի առնելով հղիի կոմորբիդ հիվանդությունները: Սա է պատճառը, որ համակարգային կարմիր գայլախտով հղիների շրջանում մանրամասն մոնիտորինգը մոր և պտղի բարդությունների կանխարգելման լավագույն միջոցն է:

SUMMARY

PECULIARITIES OF DURATION AND MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Ginosyan K.¹, Bayramyan T.¹, Osipyanyan M.¹, Eghiazaryan N.¹, Harutyunyan S.¹, Aristakesyan Sh.¹, Vardanyan V.¹, Ghazinyan I.²

¹YSMU, Department of Internal Diseases (Rheumatology)

²YSMU, Department of Propedeutics of Internal Diseases

Keywords: *systemic lupus erythematosus, monitoring, pregnancy, antiphospholipid syndrome.*

Management of pregnancy among patients with rheumatological autoimmune diseases requires special attentiveness to control maternal disease activity and prevent fetal complications. Despite the heterogeneity of rheumatic diseases, the course of pregnancy depends mostly on the degree of disease activity at the time of conception. Pregnancy itself implies physiological changes, that are also expressed in laboratory tests. The same tests are changed during disease activity of the rheumatic disease. Since glucocorticoids and cytostatic immunosuppressants are mainly used in the treatment of rheumatic diseases, the prevalence of the drug depends in this case not only on the degree of activity of the disease, but also on the fact of the

pregnancy. It is necessary to carefully choose the appropriate drug dosage and prefer drug classes that are harmless for fetus. Thus, taking into consideration the course and complications of rheumatic disease, a differential diagnosis should be made to identify it from preeclampsia of pregnancy. Such laboratory indicators as uric acid, complement components, liver enzymes, urine sediment results, and the count of leukocytes in the blood can be used. The outcome of pregnancy can be favorable, if it is planned during the period of remission of the disease, taking into account the comorbid diseases of the pregnant woman as well. This is why detailed monitoring of a pregnant woman with systemic lupus erythematosus is the best way to prevent maternal and fetal complications.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.37-63>

УДК: 618.3_06:615.35

ДЕФИЦИТ МАГНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Бадалян А.А.

Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка, Ереван, Республика Армения

Получена: 07.03.2024, рецензирована: 02.04.2024, принята: 25.04.2024

Ключевые слова: беременность, дефицит магния, осложнения беременности, осложнения родов, влияние на плод, влияние на новорожденного.

Дефицит магния – один из самых распространенных видов нутриентного дефицита, что, безусловно, не может не сказаться на качестве протекания беременности [20, 33, 52]. Ведь беременным требуется в 1,5 раза больше магния в сутки, чем небеременным, что обусловлено возрастанием выведения магния почками, ростом и развитием плода [53].

Цель исследования заключалась в анализе современных научных публикаций, посвященных проблемам диагностики дефицита магния при беременности и его влияния на характер течения гестационного процесса.

Повышенная потребность в магнии при беременности возникает в силу ряда изменений в организме женщины: увеличения массы матки от 100 до 1000 г, увеличения общей массы крови в связи с ростом количества эритроцитов на 20-30%, увеличения молочных желез, высокого уровня эстрогенов, повышения уровня альдостерона. И если для женщин детородного возраста потребность в магнии, при условии исходно нормального его содержания, составляет 280 мг/сут, то для женщин в период беременности – 350 мг/сут, в период лактации – 390 мг/сут [19].

Магний имеет важное значение как для беременной женщины, так и для плода. Магний играет большую роль в устойчивости организма к стрессу путем снижения эффектов катехоламинов. Магний способствует уменьшению их синтеза, блокирует их выброс из депо и снижает чувствительность рецепторов к ним. Если рассматривать беременность как физиологический, но все-таки стресс, то необходимость в достаточном количестве магния становится бесспорной [16].

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

А.А. Бадалян

Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка

Адрес: РА, 0002, Ереван, пр. Маштоца 22

Эл. почта: hasmikbadalyandoc@gmail.com

Тел.: (+374) 91 52 34 94

Дефицит магния приводит к большому числу осложнений гестационного процесса. Беременность сама по себе является состоянием, сопровождающимся дефицитом этого макроэлемента [13]: уровни магния снижаются с увеличением срока беременности [39].

Дефицит магния, влияя на характеристики липидного обмена, синтез нуклеиновых кислот, трансмембранные процессы, а также регуляцию энергетического потенциала клетки, приводит к нарушению репродукции, и беременность, развивающаяся на фоне этих нарушений, может протекать с осложнениями [18].

Подтверждением данной точки зрения служит участие магния во многих биологических процессах на протяжении всей беременности: синтезе дезоксирибонуклеиновой кислоты в качестве кофактора, синтезе белка для ферментативных процессов, энергетическом метаболизме путем производства АТФ, регуляции сократимости гладких мышц в качестве блокатора кальциевых каналов [25, 29, 60].

К основным клиническим проявлениям дефицита магния можно отнести судороги и неясные боли в животе, сильное сердцебиение и истощение. При дефиците магния уравновешивающее действие на сердечно-сосудистую систему прекращается и повышается риск развития гипертонии у беременных. Кроме того, предполагается, что дефицит магния является причиной усиления тошноты во время беременности и возникновения преэклампсии (ПЭ) [8].

У многих женщин со 2 триместра преимущественно в ночные часы отмечаются болезненные судороги икроножных мышц. Регулярно повторяющиеся судороги указывают на первичность дефицита магния и описываются как спазмофилия, нормокальциевая тетания. Методом патофизиологического лечения является назначение препаратов магния [49].

В контексте приведенных данных отметим, что женщины с генетически обусловленным дефицитом магния наиболее часто испытывают судороги и нуждаются в пожизненной диетологической и фармакологи-

ческой поддержке. Молекулярно-генетические причины, приводящие к судорогам, могут включать редкие мутации в генах гомеостаза магния [49].

Существует связь между недостаточностью магния и осложнениями во время беременности: гестационный сахарный диабет (ГСД), преждевременные роды, ПЭ, задержка внутриутробного развития плода [30].

Установлено статистически значимое влияние низкого уровня магния (пороговые значения менее 0,66 ммоль/л в сыворотке) на частоту развития ряда осложнений беременности: повышение систолического артериального давления ($p=0,0003$), повышение диастолического артериального давления ($p<0,0001$), частоту эндокринных нарушений ($p=0,0002$), осложнений предыдущей беременности (например, плацентарной недостаточности, $p<0,0001$), отеков ($p<0,0001$), болей ($p=0,0004$) [47].

Сообщается о снижении общего уровня клеточного магния при ГСД, тогда как концентрация магния в сыворотке остается спорной [44]. Сывороточный магний также предлагается в качестве надежного маркера для прогнозирования послеродового перехода ГСД в сахарный диабет 2 типа [45]. Дефицит магния повышает риск инсулинорезистентности и увеличивает ожирение у потомства [14].

Низкие уровни магния во втором триместре были связаны с повышенным риском тромбоэмболии легочной артерии [57].

Пациенты с гипوماгнемией имели более активный статус коагуляции (низкие уровни тромбоцитов и фибриногена, высокие значения протромбинового времени, высокий уровень тромбин-антитромбинового комплекса, повышенную частоту ДВС-синдрома) ($p<0,001$) [54].

Как следствие отмеченного, уменьшение концентрации магния (менее 0,8 ммоль/л) в сыворотке в III триместре было статистически значимо связано с большей по сравнению с женщинами с нормальным уровнем магния общей кровопотерей в родах ($193,3\pm 11,82$ мл против $133,3\pm 3,34$ мл, $p<0,01$) и при кесаревом сечении ($812,5\pm 38,6$ против $707,7\pm 309$ мл, $p<0,05$). Важную роль играет дефицит магния при развитии гипертензии беременных и ПЭ. Так, содержание магния в эритроцитах менее 1,5 ммоль/л в III триместре определяет прогноз развития артериальной гипертензии, а уровень магния в эритроцитах менее 1,65 ммоль/л в I триместре служит прогностическим критерием формирования ретрохориальных гематом на ранних сроках [13].

Дефицит магния и гипертензия беременных, преэклампсия

Механизм повышения артериального давления при беременности на фоне недостаточности магния заключается в участии минерала в модуляции функции эндотелия, сократимости и реактивности сосудов. Магний стимулирует высвобождение эндотелиальных вазодилаторов: простациклина (PGI_2) и оксида азота. PGI_2 обладает выраженными сосудорасширяющими свойствами и является ингибитором агрегации тромбоцитов, синтезируется эндотелием кровеносных сосудов и корковым слоем почек. Тромбоксан A_2 (TXA_2) вырабатывается преимущественно тромбоцитами и обладает сосудосуживающими свойствами. При ПЭ наблюдается снижение продукции PGI_2 и увеличение TXA_2 из-за повреждения эндотелия сосудов [22, 23].

Дефицит магния также увеличивает выработку вазоактивных соединений и цитокинов, таких как эндотелин-1 (ЭТ-1). Снижение уровня магния приведет к увеличению уровня ЭТ-1, который стимулирует сократительную реакцию. Низкие уровни магния повышают реактивность артерий на сосудосуживающие средства, ослабляют ответ на вазодилаторы и усиливают вазоконстрикцию и периферическое сопротивление, что приводит к повышению артериального давления [22].

Было высказано предположение, что связь между дефицитом магния и повышением уровня фактора активации тромбоцитов является основным триггером развития этих состояний [27].

Изучены уровни кальция и магния в сыворотке беременных, у которых развилась ПЭ на сроках гестации 11–14 недель, 18–22 недели, 26–28 недель и в родах. Установлено, что уровни магния были ниже ($p=0,021$) на сроках гестации 18–22 недели у беременных с ПЭ по сравнению с женщинами без ПЭ [57].

Концентрация магния в крови при беременности, осложненной ПЭ, составила 0,81 ммоль/л и достоверно не отличалась от таковой при неосложненной беременности – 0,80 ммоль/л ($p>0,05$). Концентрация магния в крови снижалась с нарастанием степени тяжести ПЭ: при легкой степени – 0,85 ммоль/л, при средней – 0,80 ммоль/л, при тяжелой – 0,78 ммоль/л. Гипомагнемия выявлялась у 26% женщин с неосложненной беременностью и у 43% беременных с ПЭ. При ПЭ средней (34,5%) и тяжелой (56,5%) степени гипомагнемия выявлялась достоверно чаще, чем при ПЭ легкой степени (13,6%; $p<0,05$) [10].

Установлено, что средние уровни магния в сыворотке крови при тяжелой ПЭ достоверно были ниже

таковых по сравнению с беременными с ПЭ легкой степени и физиологически протекающей беременностью (0,61 ммоль/л, 0,72 ммоль/л, 0,92 ммоль/л, соответственно) ($p=0,008$; $p<0,05$) [51].

Более высокие уровни магния в крови во втором триместре беременности были связаны с более низким риском ПЭ [28]. Сообщается, что в выборке из 81 беременной женщины у женщин с ПЭ соотношение кальция и магния было значительно ниже, чем у женщин без ПЭ [46].

Однако имеется ряд сообщений о противоположных результатах. Так, в ряде исследований не было выявлено различий в уровнях магния у женщин с ПЭ и при физиологически протекающей беременности [31, 48].

Некоторые авторы утверждают, что уровень магния у пациенток с ПЭ на самом деле возрастает по сравнению с физиологически протекающей беременностью [32].

У пациенток с ПЭ установлены более высокие средние уровни магния и кальция в сыворотке, чем у беременных без ПЭ (2,85 против 2,09, $p=0,0001$; 4,45 против 4,85, $p=0,025$ соответственно); соотношение кальция и магния в сыворотке было ниже, чем у женщин без ПЭ (1,98 против 2,60, $p=0,0001$). Рекомендовано использовать соотношение кальция и магния в сыворотке крови менее 2,36 в качестве прогностического маркера развития ПЭ [58].

Сообщения о том, что уровни магния в сыворотке крови при ПЭ не отличаются от таковых при физиологически протекающей беременности, могут быть связаны с различиями в исследуемой популяции и потреблении пищи. Несмотря на отмеченные противоречия рекомендуется уровень магния в сыворотке рассматривать как прогностический фактор и принимать раннее добавку для профилактики ПЭ [51].

Дефицит магния и досрочное прерывание беременности

Помимо сказанного, дефицит магния может повышать риск ранних и поздних выкидышей, преждевременных родов вследствие повышения контрактильной активности миометрия [41]. Гипомагниемия является причиной более 85% случаев невынашивания беременности ранних сроков [7].

Уровень магния в сыворотке крови у женщин с выкидышами в анамнезе составил 0,783 (0,722-0,796) ммоль/л, и он оказался достоверно ниже по сравнению с данными пациенток без отягощенного анамнеза -

0,853 (0,785-0,931) ммоль/л, $p=0,0025$ [3].

Можно сделать заключение, что дефицит магния у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе имеет принципиальное значение в развитии у них невынашивания беременности [12].

Различные клеточные процессы, включая мышечное сокращение и растворение нейромедиаторов, зависят от передачи кальция. Магний помогает поддерживать баланс внутриклеточного и внеклеточного уровня кальция, который необходим для правильного функционирования мышц матки во время родов [55].

Кроме того, зафиксирована связь между магнием и кальцием в регуляции выработки гормонов, особенно окситоцина. Магний влияет на высвобождение и действие окситоцина, модулируя мышечную активность матки [26].

Магний угнетает процессы возбуждения в коре головного мозга, гипоталамусе, дыхательном и сосудодвигательном центре. Сниженное количество магния в крови вызывает активацию процессов возбуждения в ЦНС, что также повышает тонус матки [16].

На преждевременные роды так же существенно влияет воспаление, которое в основном может проявляться в выработке провоспалительных цитокинов, хемокинов и простагландинов. Магний связан с противовоспалительным и антиоксидантным действием и может играть важную роль в модуляции воспалительной реакции, связанной с преждевременными родами [42, 56].

Таким образом, магний играет решающую роль в модуляции воспаления и окислительного стресса, а дисбаланс уровней магния может нарушить эти процессы, потенциально способствуя началу преждевременных родов [36].

Результаты 11 обсервационных исследований подтверждают обратную связь между уровнем магния в сыворотке и частотой преждевременных родов. Анализ 6 рандомизированных исследований позволил установить снижение частоты преждевременных родов при адекватном потреблении магния [60]. Помимо возрастания частоты преждевременных родов при низких уровнях магния установлено и снижение массы тела новорожденных [35, 40].

Таким образом, оценка уровня магния в сыворотке может иметь неоценимое значение для прогнозирования и предотвращения преждевременных родов [43].

Влияние дефицита магния на состояние плода, ново-

рожденного

Тканями, наиболее зависящими от магния, являются ткани, имеющие максимальную плотность митохондрий: плацента, матка, мозг и миокард. Поэтому вследствие недостатка магния у беременной могут возникать раннее старение плаценты и гестационные осложнения: плацентарная недостаточность, преждевременные роды и ПЭ [21].

Среди тканей человеческого организма плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния из-за высокой концентрации митохондрий в плаценте. Правильное развитие плацентарной ткани является результатом тонкой балансировки между клеточной пролиферацией и апоптозом. Магний способствует поддержанию баланса между этими двумя процессами. При дефиците магния происходит инактивация белков и ингибирование физиологически нормального апоптоза, снижение активности щелочной фосфатазы в плаценте, что отрицательно сказывается на метаболизме фосфатов, везикулярном транспорте, что, в свою очередь, приводит к усилению апоптоза и уменьшению пролиферации плацентарной ткани. Дефицит магния связан с повышением уровня каспазы, одной из главных эндонуклеаз, маркирующих апоптоз [6, 24, 49].

Таким образом, проявления дефицита магния во время беременности включают обменные нарушения и плацентарную недостаточность. Именно дефицит магния, как основополагающий элемент формирования соединительной ткани, играет огромную роль в развитии плода и может приводить к формированию пороков сердца, подвывихам, недоразвитию соединительнотканых структур и т. д. Синдром внезапной смерти у новорожденных, судороги также могут быть результатом длительного отрицательного баланса магния [15]. Дополнительной функцией, которую выполняет магний, является синтез фундаментальных молекул, таких как рибонуклеиновая кислота и белки, необходимые для развития мозга, нервной системы и других важных органов плода [37, 60].

Гипомагниемия во время беременности приводит к гипотрофии плода из-за недостаточной передачи магния от матери к плоду через плаценту, а так же из-за нарушения объема циркулирующей плазмы и необходимости синтеза белка. Кроме белковой недостаточности, дефицит магния у плода приводит к нарушению энергообмена клеток и к усилению трансмембранного обмена. Магний является стабилизатором процессов митоза и мейоза. Нарушения этих процессов на этапах

эмбриогенеза в ранние сроки беременности приводят к формированию спорадических (случайных) генетических аномалий эмбриона (трисомии, микроделеции, транслокации хромосом), к аномалиям развития (пороки сердца, суставов) [4, 7].

Статус магния важен не только для развития плода во время беременности, но и в перинатальном периоде. Дефицит магния во время беременности может представлять опасность для здоровья как матери, так и новорожденного. Уровень магния в сыворотке в III триместре менее 0,8 ммоль/л свидетельствовал о повышении риска развития церебральной ишемии у новорожденного в 11 раз [13].

Последствия снижения уровня магния могут проявиться и во взрослой жизни потомства [30, 34]. В более позднем возрасте может наблюдаться отставание в физическом и психическом развитии и учебе, сложности поведения у ребенка, аутизм, дислексия, девиантное поведение, синдром дефицита внимания и гиперактивность [7, 11].

Также магний служит жизненно важным субстратом для эффективного применения пренатальной кортикостероидной терапии, которую назначают для ускорения созревания легких плода в определенных обстоятельствах [38]. Магний регулирует функцию глюкокортикоидных рецепторов и может влиять на реакцию на введение кортикостероидов [50].

Концентрация магния в печени младенцев первых недель жизни в среднем составляет 601,6 мкг/г органа (от 548,0 до 655,2 мкг/г). Концентрация магния в почках у младенцев выше, чем в печени и составляет в среднем 749,7 мкг/г органа (от 668,9 до 830,5 мкг/г). Концентрация магния в сыворотке крови новорожденного в раннем неонатальном периоде зависит от многих аспектов, и среди них наибольшую роль играют анте- и интранатальные факторы, состояние здоровья беременной, наличие перинатальной патологии, а также отдельные медицинские вмешательства. Магний, поступающий в организм беременной с продуктами питания, водой и медикаментами, легко проникает через плацентарный барьер от матери к плоду [5].

Магний в норме регулирует синтез альдостерона, поэтому при гипомагниемии продукция альдостерона увеличивается, что способствует задержке воды в организме матери и приводит к эмбриональным отекам [16].

Таким образом, недостаточность магния способствует развитию таких осложнений беременности, как ранние и поздние выкидыши, преждевременные роды,

артериальная гипертензия, ПЭ, фетоплацентарная недостаточность, дискоординация родовой деятельности, задержка роста плода, развитие отеков у матери и плода [1, 2]. У 33% женщин, имевших дефицит магния и не принимавших магнийсодержащие препараты, беременность завершилась в 35-36 недель преждевременно, у 50% развился ГСД, с потребностью инсулинотерапии, у 33% роды осложнились слабостью родовой деятельности, в 67% по результатам доплерометрии зафиксировано нарушение маточно-плацентарного кровообращения 1А степени. Дефицит магния заметно осложняет течение беременности и родов, что проведение профилактики гипомagneмии у беременных делает настоятельной необходимостью [17].

Из естественных природных источников поступления магния (молоко, масло, жирное мясо) усваивается только 35% магния. Его всасывание в кровь увеличивается в присутствии витамина В6 и органических кислот (молочной, оротовой и аспарагиновой). Всасывание Mg^{2+} неизменно уменьшается при избытке кальция и фосфатов [11].

Во время беременности динамика гомеостаза магния меняется в соответствии с потребностями развивающегося плода. На уровень магния у беременных

могут влиять изменения в работе почек и гормональная перестройка, а также повышенная потребность в магнии, необходимом для роста и развития плода во время беременности. Исследования показали, что добавки магния предотвращают ПЭ и задержку роста плода [59].

Важно отметить, что практически во все витаминно-минеральные комплексы для беременных магний включен в низкодоступных и плохоусвояемых соединениях неорганического магния. Предложенные в последнее время натуральные препараты для коррекции кальция и магния, полученные из костей животных и доломитной муки, скорлупы устриц, раковин, оставляют желать лучшего в плане очистки от вредных примесей, в частности от свинца. Недопустимо беременным использовать биологически активные добавки к пище, не имеющие специальной рекомендации для беременных [9].

Таким образом, роль дефицита магния в развитии осложнений беременности не вызывает сомнений. Актуальными остаются вопросы о методах диагностики, путях коррекции дефицита магния и определения оптимальных методов профилактики осложнений, развивающихся в этой связи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Ю.В., Толмачева Н.В. Влияние дефицита магния на репродуктивное здоровье женщины // Успехи современного естествознания, 2014, № 6, с. 13-18
2. Балан В.Е., Журавель А.С., Тихомирова Е.В. и соавт. Современный взгляд на необходимость коррекции дефицита магния при беременности // Медицинский Совет, 2017, т. 20, с. 198-202
3. Воскресенский С.Л., Грудницкая Е.Н., Небышинцев Л.М. Профилактика угрожающего абортa у женщин с невынашиванием беременности // Восточно-европейский научный журнал, 2022, № 7-1 (83), с. 33-37
4. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды // Трудный пациент, 2008, № 6 (8), с. 20-28
5. Дегтярева М.В., Карпова А.Л., Сенькевич О.А., Жакота Д.А. Обмен химических элементов у новорожденных. Часть 1. Распределение магния в организме // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2019, т. 7, № 3 (25), с. 59-65
6. Дикке Г.Б. Роль магния при физиологической беременности: контраргументы и доказательства // Медицинский совет, 2016, № 19, с. 96-102
7. Дикке Г.Б. Мифы и факты применения магния в акушерской практике // Акушерство, гинекология и репродукция, 2017, т. 11, № 3, с. 59-68
8. Елисеева Т., Мироненко А. Магний (Mg, Magnesium) – описание, влияние на организм, лучшие источники // Журнал здорового питания и диетологии, 2020, № 4 (14), с. 60-72
9. Кудинова Е.Г. Профилактика акушерских осложнений // РМЖ. Мать и дитя, 2017, № 26, с. 1952-1957
10. Макулова М.В., Селютин А.В., Сельков С.А. Влияние гипомagneмии на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови матери при беременности, осложненной гестозом // Акушерство и гинекология, 2016, № 3, с. 32-36
11. Малеев Ю.В. Особенности питания пациентов с новообразованиями // Вестник физиотерапии и курортологии, 2018, т. 24, № 3, с. 182
12. Небышинцев Л.М., Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л., Волковец Э.Н. Сывороточный магний у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе // Фундаментальная и клиническая медицина, 2023, т. 8, № 4, с. 8-15
13. Никифорова Н.В., Керимкулова Н.В., Громова О.А. и соавт. Клинико-диагностическое значение определения уровня магния в сыворотке крови и эритроцитах у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Вестник Ивановской медицинской академии, 2020, т. 25, № 3-4, с. 80-83
14. Новикова Н.Ю., Цибизова В.И., Первунина Т.М., Малушко А.В. Нутрициология и образ жизни при беременности // Российский журнал персонализированной медицины, 2023, № 3(2), с. 82-92
15. Орлова С.В., Никитина Е.А., Балашова Н.В. и соавт. Оценка скрытого дефицита магния у беременных // Медицинский совет, 2022, т. 16, № 5, с. 104-110
16. Петров Ю.А., Багновская А.Г., Блесманович А.Е. Влияние микронутриентов на репродуктивное здоровье женщины // Главный врач Юга России, 2020, № 1 (71), с. 40-43
17. Петрова А.Э., Соломеина Е.С., Киселева М.К. и соавт. Влияние дефицита магния на течение беременности и родов // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей V Международной (75 Всероссийской) научно-практической конференции, 2020, № 1, с. 110-115
18. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А. и соавт. Нарушение баланса свободных металлов и металлосодержащих белков в околоплодных водах при плацентарной недостаточности // Клиническая лабораторная диагностика, 2021, т. 66, № 5, с. 266-270
19. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // РМЖ, 2008,

- т. 16, № 4, с. 230
20. Чайка В.К., Железная А.А., Лунева Н.Н. Ведение осложненной беременности у беременной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (клинический случай) // Медико-социальные проблемы семьи, 2019, т. 24, № 1, с. 104-111
 21. Шанова О.В., Метелкина Т.А., Фролова Т.В. Оценка дефицита магния у детей и подростков // Амурский медицинский журнал, 2020, № 2 (30), с. 27-30
 22. Al Alawi A.M., Majoni S.W., Falhammar H. Magnesium and human health: perspectives and research directions // Int. J. Endocrinol., 2018, V. 2018, Article ID 9041694. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9041694>
 23. Al-Jameil N., Tabassum H., Ali M.N. et al. Correlation between serum trace elements and risk of preeclampsia: a case controlled study in Riyadh, Saudi Arabia // Saudi J. Biol. Sci., 2017, V. 24, pp. 1142-1148
 24. Altura B.M., Shah N.C., Jiang X.C. et al. Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2009, V. 297, № 1, H 86-92
 25. Aminomoghaddam S., Tond S.B., Nahavandi A.M. et al. Prediction of preterm labor by the level of serum magnesium using an optimized linear classifier // Medical Journal of the Islamic Republic of Iran., 2020, V. 34, p. 32
 26. Bharadwaj V.N., Meyerowitz J., Zou B. et al. Impact of magnesium on oxytocin receptor function // Pharmacetics, 2022, V. 14, № 5, p. 1105
 27. Chawla N., Shah H., Huynh K. et al. The Role of Platelet-Activating Factor and Magnesium in Obstetrics and Gynecology: Is There Crosstalk between Preeclampsia, Clinical Hypertension, and HELLP Syndrome? // Biomedicines, 2023, V. 11, № 5, p. 1343
 28. Chen Y., Ou Q.X., Chen Y. et al. Association between trace elements and preeclampsia: A retrospective cohort study // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2022, V. 72, 126971
 29. Chollat C., Sentilhes L., Marret S. Fetal neuroprotection by magnesium sulfate: from translational research to clinical application // Frontiers in neurology, 2018, V. 9, p. 247
 30. Dalton L.M., Ni Fhloinn D.M., Gaydadzhieva G.T. et al. Magnesium in pregnancy // Nutr. Rev., 2016., V. 74, № 9, pp. 549-557
 31. Dhungana A., Bharati A., Manandhar R., Karki C. A comparative study of serum uric acid, glucose, calcium and magnesium in preeclampsia and normal pregnancy // J. Pathol. Nepal, 2017, V. 7, pp. 1155-1161
 32. Elmugabil A., Hamdan H.Z., Elsheikh A.E. et al. Serum calcium, magnesium, zinc and copper levels in sudanese women with preeclampsia // PloS one, 2016, V. 11, № 12, p. e0167495
 33. Eltayeb R., Rayis D.A., Sharif M.E. et al. The prevalence of serum magnesium and iron deficiency anaemia among Sudanese women in early pregnancy: a cross-sectional study // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2019, V. 113, № 1, pp. 31-35
 34. Fanni D., Gerosa C., Nurchi V.M. et al. The role of magnesium in pregnancy and in fetal programming of adult diseases // Biological trace element research, 2021, V. 199, pp. 3647-3657
 35. Ferdous D., Kader M., Amin R. Study on association of serum magnesium with preterm labour // Sch. Int. J. Obstet. Gynecol., 2022, № 5, pp. 497-505
 36. Fiorentini D., Cappadone C., Farruggia G. Prata C. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency // Nutrients, 2021, V. 13, p. 1136
 37. Gelineau-van Waes J., van Waes M.A., Hallgren J. et al. Gene-nutrient interactions that impact magnesium homeostasis increase risk for neural tube defects in mice exposed to dolutegravir // Front. Cell. Dev. Biol., 2023, V. 11, p. 1175917
 38. Gentle S.J., Carlo W.A., Sylvia T.A.N. et al. Association of Antenatal Corticosteroids and Magnesium Sulfate Therapy With Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants // Obstetrics and gynecology, 2020, V. 135, № 6, p. 1377
 39. Hansu K., Cikim I.G. Vitamin and mineral levels during pregnancy // Rev. Assoc. Med. Bras., 2022, V. 68, № 12, pp. 1705-1708
 40. Jenabi E., Poorolajal J., Fereidooni B. et al. The association between maternal serum magnesium level and pregnancy outcomes // Journal of Postgraduate Medical Institute, 2017, V. 31, № 1, pp. 77-81
 41. Kharb S., Bhardwaj J., Goel K., Nanda S. Nutritional Aspects of Magnesium in Fetal Growth // Acta Scientific Nutritional Health, 2017, V. 2, № 12, pp. 03-07
 42. Kyathanahalli C., Snedden M., Hirsch E. Is human labor at term an inflammatory condition? // Biology of reproduction, 2023, V. 108, № 1, pp. 23-40
 43. Malathi T., Maddipati S.S. A comparative study of serum magnesium levels in preterm labour and term labour // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology, 2020, V. 9, № 8, pp. 3291-3297
 44. Musavi H., Mohammadi Tahroodi F., Fesahat F. et al. Investigating the Relationship between Magnesium levels and Diabetes Mellitus in Pregnant Women // Int. J. Mol. Cell. Med., 2019, V. 8, № 3, pp. 223-231
 45. Naser W., Adam I., Rayis D.A. et al. Serum magnesium and high-sensitivity C-reactive protein as a predictor for gestational diabetes mellitus in Sudanese pregnant women // BMC Pregnancy Childbirth, 2019, V. 19, № 1, p. 301
 46. Okoror C.E., Enabudoso E.J., Okoror O.T., Okonkwo C.A. Serum calcium magnesium ratio in women with preeclampsia at a tertiary hospital in Nigeria // International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2020, V. 149, № 3, pp. 354-358
 47. Orlova S., Dikhe G., Pickering G. et al. Risk factors and comorbidities associated with magnesium deficiency in pregnant women and women with hormone-related conditions: analysis of a large real-world dataset. // BMC Pregnancy and Childbirth, 2021, V. 21, pp. 1-9
 48. Owusu Darkwa E., Antwi-Boasiako C., Djagbletey R. et al. Serum magnesium and calcium in preeclampsia: a comparative study at the Korle-Bu Teaching Hospital, Ghana // Integr. Blood. Press. Control, 2017, V. 10, pp. 9-15
 49. Reddy S.T., Soman S.S., Yee J. Magnesium balance and measurement // Advances in chronic kidney disease, 2018, V. 25, № 3, pp. 224-229
 50. Roberts D., Brown J., Medley N., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth // Cochrane database of systematic reviews, 2017, V. 3, CD004454
 51. Saputri C.A., Sunarno I., Usman A.N. et al. Serum magnesium levels in normal pregnant women, severe preeclampsia, and severe preeclampsia with complications; a consideration for early supplementation? // Enfermería Clínica, 2020, V. 30, pp. 532-535
 52. Shankar H., Kumar N., Sandhir R. et al. Association of dietary intake below recommendations and micronutrient deficiencies during pregnancy and low birthweight // Journal of perinatal medicine, 2019, V. 47, № 7, pp. 724-731
 53. Spätling L., Classen H.G., Kisters K. et al. Supplementation of magnesium in pregnancy // J. Preg. Child. Health, 2017, V. 4 (302), p. 2
 54. Tonai K., Katayama S., Koyama K. et al. Association between hypomagnesemia and coagulopathy in sepsis: a retrospective observational study // BMC Anesthesiol., 2022, V. 22, № 1, p. 359
 55. Uwitonze A.M., Razzaque M.S. Role of magnesium in vitamin D activation and function // Journal of Osteopathic Medicine, 2018, V. 118, № 3, pp. 181-189
 56. Veronese N., Pizzol D., Smith L. et al. Effect of magnesium supplementation on inflammatory parameters: A meta-analysis of randomized controlled trials // Nutrients, 2022, V. 14, № 3, p. 679
 57. Wadhvani N., Dangat K., Randhir K. et al. Longitudinal Assessment of Calcium and Magnesium Levels in Women with Preeclampsia // Biol. Trace. Elem. Res., 2023, V. 201, № 7, pp. 3245-3255
 58. Winarno G.N.A., Pribadi A., Maruli H.J. et al. Ratio of serum calcium to magnesium levels on pregnancy with and without preeclampsia // Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2021, V. 27, e. 932032-1
 59. Zarean E., Tarjan A. Effect of Magnesium Supplement on Pregnancy Outcomes: A Randomized Control Trial // Adv. Biomed. Res., 2017, V. 6, p. 109
 60. Zhang Y., Xun P., Chen C. et al. Magnesium levels in relation to rates of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of ecological, observational, and interventional studies // Nutr. Rev., 2021, V. 79, № 2, pp. 188-199

ЛИТЕРАТУРА

ՄԱԳՆԵԶԻՈՒՄԻ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ՝ ՈՐՊԵՍ ԶՂԻՈՒԹՅԱՆ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՌԻՍԿԻ ԳՈՐԾՈՆ

Բադալյան Զ.Ա.

Մոր և մանկան առողջության պահպանման գիտահետազոտական կենտրոն

Բանալի բառեր՝ հղիություն, մագնեզիումի անբավարարություն, հղիության բարդություններ, ծննդաբերության բարդություններ, աղդեցություն պտղի վրա, աղդեցություն նոթածնի վրա:

Մագնեզիումի անբավարարությունը սննդանյութերում պակասի ամենատարածված տեսակներից է, որը, իհարկե, չի կարող չազդել հղիության որակի վրա: Ի վերջո, հղի կնոջ օրգանիզմին օրական 1,5 անգամ ավելի շատ մագնեզիում է անհրաժեշտ, քան ոչ հղիների օրգանիզմին, որը պայմանավորված է երիկամներով մագնեզիումի արտազատման, պտղի աճի զարգացման ավելացմամբ:

Մագնեզիումից ամենից շատ կախյալ հյուսվածքներն են ընկերքը, արգանդը, ուղեղը և սրտամկանը: Հետևաբար մագնեզիումի պակասի պատճառով հղի կնոջ դեպքում կարող են առաջանալ այնպիսի բարդություններ,

ինչպիսիք են՝ վաղ և ուշ վիժումները, ընկերքի վաղ ծերացումը, ընկերքային անբավարարությունը, զարկերակային հիպերտենզիան, նախաեկվամպիան, ծննդաբերական պրոցեսի անկանոնությունը, վաղաժամ ծննդաբերությունը, պտղի աճի հապաղումը:

Մագնեզիումի պակասը զգալիորեն բարդացնում է հղիության և ծննդաբերության ընթացքը, որով պայմանավորված է հղիների շրջանում հիպոմագնեզիումեմիայի կանխարգելման անհրաժեշտությունը:

Այսպիսով, մագնեզիումի անբավարարության դերը հղիության բարդությունների առաջացման գործում մեծ է: Ախտորոշիչ մեթոդները կատարելագործելու, մագնեզիումի անբավարարությունը շտկելու ուղիները և դրանով պայմանավորված բարդությունների կանխարգելման օպտիմալ մեթոդները շարունակում են մնալ արդիական:

SUMMARY

MAGNESIUM DEFICIENCY AS A RISK FACTOR FOR PREGNANCY COMPLICATIONS

Badalyan A.A.

Research Center of Maternal and Child Health Protection

Keywords: pregnancy, magnesium deficiency, pregnancy complications, childbirth complications, effect on the fetus, effect on the newborn.

Magnesium deficiency is one of the most common types of nutrient deficiency, which certainly has an impact on the quality of pregnancy. After all, pregnant women need 1.5 times more magnesium per day than non-pregnant, which is due to the increase in the removal of magnesium by kidneys, the growth and development of the fetus.

The tissues most dependent on magnesium are those with the highest mitochondrial density – placenta, uterus, brain and myocardium. Therefore, due to the lack of magnesium, a pregnant woman may experience such complications as: early and

late miscarriages, early aging of the placenta, placental insufficiency, arterial hypertension, preeclampsia, incoordination of labor, premature birth, fetal growth retardation.

Magnesium deficiency significantly complicates the course of pregnancy and delivery, which dictates the need to prevent hypomagnesemia in pregnant women.

Thus, the role of magnesium deficiency in the development of pregnancy complications is undeniable. The question of diagnostic methods and ways of magnesium deficiency correction as well as the identification of best methods of prevention of its complications remains relevant.

ՏՐԻԽՈՄՈՆԱՍ ՎԱԳԻՆԱԼԻՍ ՎԻՐՈՒՄԻ (TVV) ԱՇԴՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԱՆԱՆՑ ՄԻՉԱՍԵՌԱԿԱՆ ՏՐԻԽՈՄՈՆԻԱԶԻ ՎՐԱ

Ղարոյան Գ.Կ.

ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն

ԵՊԲՀ, ախտաբանական անատոմիայի և կլինիկական մորֆոլոգիայի ամբիոն

Ստացված է՝ 29.02.2024, գրախոսված է՝ 20.03.2024, ընդունված է՝ 25.04.2024

Բանալի բառեր՝ միզասեռական տրիխոմոնիազ, վիրուլենտություն, ցիտոադիեզիվություն, ցիտոտոքսիկություն, տրիխոմոնաս վագինալիս վիրուս:

Համաշխարհային վիճակագրության տվյալներով միզասեռական տրիխոմոնիազը սեռական ճանապարհով ամենահաճախակի փոխանցվող ոչ վիրուսային վարակն է, գնահատվում է տարեկան մոտ 170 միլիոն դեպք: 2020-ին, ըստ ԱՀԿ տվյալների, ամբողջ աշխարհում 15-49 տարեկանների շրջանում գրանցվել է տրիխոմոնիազի 156 միլիոն դեպք (73,3 մլն կին և 82,6 մլն տղամարդ), սակայն սա չի արտացոլում վարակի հստակ տարածվածությունը, քանի որ վիճակագրությունը ստացված է ըստ դիմելիության: Վարակված կանանց 50%-ը կազմում են սիմպտոմատիկ դեպքերը, իսկ անախտանիշ դեպքերի մեծ 30%-ի դեպքում գանգատներն ի հայտ են գալիս առաջին վեց ամսվա ընթացքում [59]:

Համաձայն ՀՄԴ 10-րդ վերանայման՝ տրիխոմոնազներով ախտահարումը կոչվում է տրիխոմոնիազ [53]: Տրիխոմոնիազն ունի բժշկական, սոցիալական և տնտեսական կարևոր հետևանքներ [7]: Կանանց շրջանում միզասեռական տրիխոմոնիազը, հատկապես դրանց մշտակայող տեսակները կարող են հանգեցնել մանկաբարձական և գինեկոլոգիական մի շարք բարդությունների:

Աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել կանանց միզասեռական տրիխոմոնիազի վերաբերյալ միջազգային մասնագիտական գրականությունը, վերլուծել տրիխոմոնաս վագինալիս վիրուսի (TVV) ազդեցությունը հիվանդության ընթացքի վրա, գնահատել արդիականությունը, վիրուլենտության վրա ազդող հիմնական գործոնները և կնոջ սեռական օրգանների վրա ունեցած ազդեցությունը:

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Գ.Կ. Ղարոյան

ԵՊԲՀ մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ gegham.ghardyan@mail.ru

Հեռ.՝ (+374) 98 76 19 00

Տրիխոմոնազները շատ հաճախ հանդես են գալիս որպես այլ վարակների, օրինակ, խլամիդիայի, գոնոռեայի, մարդու պապիլոմավիրուսի, երկրորդ տեսակի հերպեսի հետ: Հեշտոցային տրիխոմոնիազը 20-60% դեպքերում սովորաբար հանգեցնում է բակտերիալ վագինոզի առաջացմանը, իր հերթին բակտերիալ վագինոզի դեպքում մեծ է տրիխոմոնազներով վարակվելու ռիսկը: Վերջերս կարևորվում է նաև տրիխոմոնիազի կապը արգանդի վզիկի բաղկացնող և մարդու պապիլոմավիրուսի ու ՄԻԱՎ-ի փոխանցման մեծ ռիսկի հետ, որը բացատրվում է մեխանիկական պատնեշների վնասման և տեղային իմունային վիճակի խանգարմամբ [21, 22, 27, 37]:

Պերինատալ բարդություններն են ինքնաբեր վիժումները, վաղաժամ ծննդաբերությունները, պտղաթաղանթների վաղաժամ պատռումը, ցածր քաշով Նորածինների ծնունդը և այլն [48]: Մանր և համահեղինակները ցույց են տվել անգամ մայրական տրիխոմոնազային վարակի և երեխաների ինտելեկտուալ զարգացման միջև կապը [35]:

Չնայած դեռևս 1800-ականներից տրիխոմոնիազը ճանաչվել է որպես սեռավարակ, սակայն նրա վիրուլենտության վրա ազդող գործոնները դեռևս լրիվ ուսումնասիրված չեն և կարիք ունեն հետազոտության խորացման ուսումնասիրությունների: Միջազգային մասնագիտական գրականությունից ստացված տվյալների համաձայն՝ ներկայումս տրիխոմոնազային վիրուլենտությունը պայմանավորված է երկու հիմնական գործոններով՝ ցիտոադիեզիվությամբ և ցիտոտոքսիկությամբ [42]:

Հեշտոցային տրիխոմոնազը արտաբջջային պարագիտ է, և որպես արտաբջջային մակաբույժ՝ կենսունակությունը պահելու համար անհրաժեշտ է, որ այն, քայքայելով մակերեսային լորձային շերտը, ադիեզիվ մակերեսային էպիթելային բջիջներին կամ արտաբջջային մատրիքսի այլ բջջային և ոչ բջջային բաղադրիչներին: Բջիջներին, միկրոօրգանիզմներին կամ այլ մակերեսներին ադիեզիան հանգեցնում է ձվաձև ազատ լողացող մակաբույծից ամեոբաձևի վերածվելուն, որն ավելի շարժուն և կաշուն է [41]:

Հեթը ցույց է տվել, որ տրիխոմոնադի այս ամեռաձև տրանսֆորմացիան և շարժումները կարևոր են էպիթելի բջիջները վնասելու և ներթափանցելու համար [24]: Սա ենթադրում է, որ մակաբույծը օգտագործում է կամ հարմարվող ոչ սպեցիֆիկ, կամ մի քանի սպեցիֆիկ կապող մեխանիզմներ՝ ադիեզիան միջնորդելու և նրա մորֆոլոգիական վերափոխմանը ազդանշան տալու համար [46]: Այս ադիեզիվ մոլեկուլները կարելի է բաժանել երեք հիմնական խմբերի. նյութափոխանակային սպիտակուցներ՝ AP23, AP33, AP51, AP65, AP120, որոնք նաև ադիեզիվ հատկություններ ունեն, մակերեսային լիպոֆոսֆոգլիկան և թաղանթային սպիտակուցների հավաքածու, որոնցից շատերը վերջերս են հայտնաբերվել գենոմիկայի և պրոտեոմիկայի միջոցով: Այս ադիեզիվ մոլեկուլներից շատերի ակտիվությունը պայմանավորված է երկաթի իոններով [28]:

Ներկայումս բջջային ադիեզիայի, ֆագոցիտոզի, ապոպտոզի և ցիտոլիզի համար բջիջները ճանաչելու գործում մեծ դեր է տրվում մակաբույծի մակերեսին տեղակայված ոչ սպեցիֆիկ մանոզային ընկալիչներին: Մանոզը տեղակայված է էպիթելային բջիջների, լեյկոցիտների, էրիթրոցիտների մակերեսին: Պարագիտի կենսագործունեության համար կարևորվում է հատկապես էրիթրոցիտների քայքայումը: Քանի որ հեշտոցային տրիխոմոնադը չունի լիպիդներ սինթեզելու ունակությունը, ուստի էրիթրոցիտները կարող են լինել ճարպաթթուների հիմնական աղբյուրը, բացի լիպիդներից, երկաթը ևս խիստ կարևոր սննդանյութ է և, ինչպես նշվեց վերևում, անհրաժեշտ է ադիեզիվ մոլեկուլների ակտիվության համար [2]:

Միզասեռական ուղու էպիթելիոցիտներին կաչելուց հետո *T. vaginalis* բջիջները կուտակվում են՝ ձևավորելով ամեռաձև բջիջների ագրեգատներ, այնուհետև տարածվում են լորձաթաղանթի երկայնքով և միջբջջային տարածություններով, քայքայում միջբջջային կապերը, բազալ թաղանթը՝ թափանցելով ենթաէպիթելային հյուսվածք [32]:

Պարագիտի ցիտոտոքսիկությանը նպաստում են արտազատված տարբեր գործոններ՝ կաթնաթթուն, հիդրոլիտիկ ֆերմենտները՝ հիալուրոնիդազը, գլիկոզիդազները, մուցինազները, ադիեզիները, թթու ֆոսֆատազը և այլն [32]: Այս վիրուլենտ գործոնների մեծ մասն արտազատվում է դասական էնդոպլազմատիկ ցանց-Գոլջիի համալիր արտազատման մեխանիզմով [51]: Ավելին՝ հեշտոցային տրիխոմոնադն ունի նաև վիրուլենտ սպիտակուցներ արտադրելու ոչ սովորական ուղիներից լիզոսոմալ ուղին և արտաբջջային վեզիկուլներ [43, 52, 60]: Վերջիններս մեծ դեր ունեն բջիջ-բջիջ հաղորդակցման մեջ (տրիխոմոնադ - այլ

մակաբույծ, տրիխոմոնա - էպիթելային բջիջ) [38, 52]: Վեզիկուլները (էկզոսոմ) պարունակում են ավելի քան 200 սպիտակուցներ և քիչ քանակությամբ գենետիկական նյութ (dsRNA) [3, 52]: *In vitro* և փորձարարական կենդանիների վրա կատարված հետազոտության տվյալներով հաստատված է, որ վեզիկուլները փոխադրում են թիրախ բջջի թաղանթային գլիկոզամինոգլիկանների հետ և էնդոցիտոզի ճանապարհով հայտնվում թիրախ բջջի ներսում՝ առաջացնելով դրանց դիսֆունկցիա: Վերջինիս շնորհիվ տրիխոմոնադները նաև հեշտությամբ շրջանցում են մակրոօրգանիզմի իմունաբանական-պաշտպանական այս կամ այն պատնեշը՝ երբեմն կազմալուծելով այն [39, 44]:

Բացի վերը նշված ադիեզիվությունից և ցիտոտոքսիկ գործոններ արտազատելուց, մոլեկուլային կենսաբանության զարգացումը հնարավորություն տվեց հայտնաբերելու հարուցիչ վիրուլենտության վրա ազդող ևս մեկ կարևոր գործոն՝ տրիխոմոնադների վարակվածությունը վիրուսներով [19]:

Վիրուսանման մասնիկներ տրիխոմոնադներում առաջին անգամ նկարագրվել են դեռ 1985-ին: Հետագայում հաստատվել են որպես երկշղթա ՌՆԹ պարունակող վիրուսներ, որոնք ախտահարում են նախակենդանիներին [55, 56]: Այդ ժամանակներից ի վեր զգալի առաջընթաց է գրանցվել հատկապես վիրուսի մոլեկուլային և կառուցվածքային առանձնահատկությունների ուսումնասիրման հարցում:

Տրիխոմոնաս վագինալիս վիրուսը (TVV) պատկանում է *Totiviridae* ընտանիքին, գենոմը ներկայացված է դրական և բացասական շղթա մոնոսեզմենտավորված 4,5-5,5 կիլո-բազային զույգ (kbp) ՌՆԹ-ով և ՌՆԹ-պոլիմերազ ֆերմենտով՝ գենետիկ նյութը կրկնապատկելու համար [18]: Գենոմը շրջապատված է 85 կՊա, 120 ենթամիավորից բաղկացած իկոսաեդրիկ կապսիդով: Կապսիդի եռաչափ (3D) հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ամբողջ կապսիդի վրա տեղակայված են խողովակներ (channels): Այս խողովակները հանգեցնում են վիրուսի գենետիկական նյութի արտազատմանը դեպի տրիխոմոնադի ցիտոպլազմա, որն ավելի հաճախ կարելի է հայտնաբերել Գոլջիի համալիրի, պլազմատիկ թաղանթի մոտ՝ վակուոլների և էնդոցիտոզի բշտերի մեջ [4, 5, 40]: Վիրուսային մասնիկների կապը վերը նշված ուլտրա-կառուցվածքների հետ հանգեցնում է տրիխոմոնադների միջև վիրուսի փոխանցմանը: Հայտնի է, որ տրիխոմոնադները բազմանում են անսեռ բաժանմամբ՝ երկուական տրոհման միջոցով, որը միտոտիկ տրոհման տեսակ է: Ենթադրվում է, որ վիրուսի փոխանցումը կատարվում է ուղղահայց հենց այս երկուական տրոհման ժամանակ

[18, 47]: Վիրուսոլոգիական հետազոտություններով տրիխոմոնաս վագինալիսի վարակվածությունը TVV-ով տատանվում է: Մի քանի ուսումնասիրություններում (Կորեա, Իրան, Եգիպտոս, Ֆիլիպիններ) արձանագրվել է ցածր վարակվածություն՝ մոտ 14-20% [8, 15, 31, 45]: Այնուամենայնիվ, շատ այլ հետազոտություններում արձանագրվել է վարակվածության բարձր մակարդակ՝ 40-100% ամբողջ աշխարհում [11, 33, 58]: Այս տոկոսային տարբերությունները կարող են պայմանավորված լինել տեխնիկական և կլինիկական մի շարք գործոններով: Վենդելը և համահեղինակները, ինչպես նաև Կրավետը և համահեղինակները հայտնաբերել են, որ TVV-ներով վարակված տրիխոմոնադները առավել հաճախադեպ են մեծ տարիքում (միջին տարիքը՝ 38 տարեկան): Յեղիսակները ենթադրում էին, որ տրիխոմոնիազով վարակված մեծ տարիքի կանայք ունեն ավելի ցածր իմունային հսկողություն TVV-ի դեմ [20, 58]: Միևնույն ժամանակ, Յեյդերը և համահեղինակները կապ չեն գտել TVV մեկուսացվածների և ավելի մեծ տարիքի միջև [26]: Այսպիսով, TVV-ի վարակվածության և տարիքի միջև կապը դեռևս հակասական է, և անհրաժեշտ է իրականացնել լրացուցիչ ուսումնասիրություններ:

Տրիխոմոնասվիրուսները լավ հարմարեցված են տրիխոմոնադների. դրանք առաջացնում են քիչ վնասակար ազդեցություն նախակենդանիների վրա և պահպանում են հիմնականում ոչ ցիտոպաթիկ և մշտական վարակը [57]:

Ներկայումս, հիմնվելով ֆիլոգենետիկ անալիզների և գենոմային հաջորդականության որոշման վրա, առանձնացված է TVV վիրուսի 4 շտամ՝ TVV 1, TVV 2, TVV 3, TVV 4, որոնք կարող են հայտնաբերվել ինչպես մեկուսացված, այնպես էլ տարբեր զուգակցումներով: Ներկայումս նկարագրված է նաև TVV 5 [13, 15]: Գուդմանը և այլք առաջին անգամ զեկուցեցին, որ առանձին դեպքերում որոշ պարագիտներ կարող են վարակված լինել միաժամանակ հայտնի բոլոր 4 շտամներով: Սրանցից յուրաքանչյուրը և դրանց տարբեր զուգակցումները կարող են տարբեր կերպ անդրադառնալ տրիխոմոնիազի կլինիկական պատկերին և բուժման արդյունավետությանը: TVV 1 առաջինն է հայտնաբերվել և առավել հաճախադեպ տարբերակն է, որին հաջորդում են TVV 2-ը և TVV 3-ը. առավել քիչ տարածվածը TVV 4-ն է: TVV շատ դեպքերում դիտարկվում է որպես տրիխոմոնադների վիրուլենտության գործոն և իր հերթին մեծացնում է այլ վիրուլենտ գործոնների արտադրությունը, հարուցի պաթոգենությունը՝ փոփոխելով հիվանդության կլինիկական ընթացքը և բուժման արդյունավետությունը

[17]:

TVV-ները ազդում են TV-ի ընդհանուր սպիտակուցային էքսպրեսիայի, հատկապես ցիստեին պրոտեինազների և իմունոգլոբուլին P270-ի վրա, որոնք պայմանավորված են ցիտոտոքսիկությամբ, ցիտոադիեզիվությամբ, Էպիթելի բազալ թաղանթի քայքայմամբ՝ տիրոջ իմունային համակարգից խուսափելով [19, 23, 30, 42]:

Ինչպես արդեն նշվեց, հեշտոցային Էպիթելի վրա մակաբույծի ադիեզիան պաթոգենեզի կարևոր քայլ է և, այն հատկապես կարևոր է հեշտոցային տրիխոմոնադի գաղութացման ու կայունության ծնավորման համար [49]: Ադիեզիայի մակարդակն ավելի բարձր է տրիխոմոնասվիրուսով վարակված տեսակների դեպքում, քան չվարակվածների և ավելի բարձր է հատկապես TVV 1 և TVV 2 շտամների դեպքում [16]:

TVV-ով վարակվածությունը վերակարգավորում է նաև բարձր իմունոգենություն ունեցող P270 սպիտակուցի ցիտոպլազմատիկ ու թաղանթային էքսպրեսիան և ցիստեին պրոտեինազների որակական ու քանակական էքսպրեսիան [42]:

Ցիստեին պրոտեինազների վերակարգավորումը

Չայտնի է, որ ցիստեին պրոտեինազները այն ֆերմենտներն են, որոնք մասնակցում են սպիտակուցների քայքայմանը: Տրիխոմոնադային այս ֆերմենտները քայքայում են հեշտոցային Էպիթելի բազալ թաղանթը և Էպիթելիոցիտների այլ բաղադրիչներ՝ ներառյալ հեմոգլոբինը, ֆիբրոնեկտինը և կոլագեն IV-ը [1]: TVV-ն մեծացնում է նաև տրիխոմոնադներով IgA քայքայող ցիստեին պրոտեինազների էքսպրեսիան, իսկ այս իմունոգլոբուլինը, ինչպես հայտնի է, արտադատվում է լորձաթաղանթների բջիջներով և ունի կարևոր դեր տեղային հումորալ պաշտպանության մեջ: Մեծացած այս էքսպրեսիան հանգեցնում է TV-ի ադիեզիայի և ցիտոտոքսիկության առաջընթացին, որն իր հերթին հանգեցնում է տիրոջ օրգանիզմի իմունային համակարգից խուսափելուն [42]:

Իմունոգլոբուլին P270 սպիտակուցի վերակարգավորումը

TVV ունեցող TV-ում ոչ միայն առկա է ցիստեին պրոտեինազների մեծ էքսպրեսիա, այլև ավելացած է մակերեսային իմունոգլոբուլին P270 սպիտակուցի արտահայտումը: Ապացուցված է, որ TVV-ով վարակված TV-երը էքսպրեսում են P270 սպիտակուցը ինչպես ցիտոպլազմայում, այնպես էլ բջիջների մակերեսին: P270 մեծ էքսպրեսիայի ունակությունը դիտվել է միայն TVV պարունակող տրիխոմոնադների դեպքում: TVV կորցնելուց հետո TV-երը կորցնում են այս հատկությունը

և իմունոգեն այս սպիտակուցը շարունակում են արտահայտել միայն ցիտոպլազմայում [30, 54]: TVV-ի առկայությունը առաջացնում է փոխլրացնող փոխհարաբերություն P270-ի և ցիստեին պրոտեինազների միջև, որն օգնում է տրիխոմոնիազի գոյատևմանը, և պատասխանատու են բորբոքային պատասխանի ավելացման համար: Իմունոգեն այս սպիտակուցի մեծացած էքսպրեսիան առավել բնորոշ է TVV2-ին և TVV3-ին, քան TVV1-ին և TVV 4-ին [6]:

Ֆիչորովան և համահեղինակները ստացել են հեշտոցի լորձաթաղանթի բջջային կուլտուրայի փորձարարկան *in vitro* մոդել՝ տրիխոմոնադների պաթոգենեզը բջջային և մոլեկուլային մակարդակներում ուսումնասիրելու համար: Նրանք առաջին անգամ ցույց են տվել, որ TVV-ն կտրուկ վերակարգավորում է մարդու պրոբորբոքային պատասխանը, որոնք միջնորդավորված են TLR3 (toll-like receptor) և ինտերֆերոնի կարգավորիչ գործոնի (IRF)-3 ազդանշանային ուղիների միջոցով: Ավելին՝ Ֆիչորովան և համահեղինակները առաջին անգամ ցույց տվեցին, որ սովորական հակապարազիտային դեղամիջոցները, ինչպիսիք է առաջին ընտրության մետրոնիդազոլը, կարող են խորացնել TV-ով պայմանավորված բորբոքային պատասխանը, քանի որ վնասված և քայքայված պարազիտներից արտազատվում են TVV վիրիոնները, որոնք, օգտագործելով էնդոսոմալ ազդանշանային ուղին, ավելի են ուժեղացնում հակապարազիտար իմունային համակարգը՝ ներառյալ IL-8-ը, մակրոֆագային բորբոքային սպիտակուց (MIP)-3α-ն, ICAM-1-ը, IL-1β-ը, IL-6-ը, IFN-β-ն և այլն [10, 11, 12]: Բորբոքային այս ցիտոկինների և քեմոկինների բարձր մակարդակը կանխատեսական նշանակություն ունի վաղաժամ ծննդաբերության համար [9]: Այս բացահայտումները ներառում են TVV-ն մի մեխանիզմի մեջ, որը կարող է բացատրել, թե ինչու ներկայիս հակապարազիտային թերապիայով չի կանխվում վաղաժամ ծննդաբերությունը նույնիսկ այն դեպքում, երբ դիտվել է մակաբույծի լրիվ վերացում և նույնիսկ կարող է հանգեցնել TV վարակով պայմանավորված բորբոքային բարդությունների [29]:

Մասնագիտական գրականության ուսումնասիրման տվյալներով TVV- առկայության և կլինիկական ախտանիշների միջև հարաբերակցությունը վերջնականապես պարզաբանված չէ [34, 36, 58]: Ի հակադրություն սրա՝ որոշ աղբյուրներում ցույց է տրված հստակ կապ TVV առկայության և հիվանդությանը բնորոշ որոշ ախտանիշների միջև, ինչպիսիք են հեշտոցային արտադրությունը, էրիթեման և դիզուրիան [8, 13, 14, 29]: Սիմպտոմատիկ տեսակների դեպքում TVV 1-ը և TVV 2-ը ունեն յուրատեսակ

ազդեցություն: TVV 2-ը առավելապես արտահայտվում է հեշտոցի, արգանդի պարանոցի և վուլվայի էրիթեմայի, դիզուրիայի, դիսպարեունիայի, քորի և հեշտոցային արտադրության ցայտուն ախտանիշներով, մինչդեռ TVV1-ի դեպքում այս ախտանիշներն ավելի մեղմ են արտահայտված [16]:

Տրիխոմոնիազի բուժման համար ներկայումս որպես ընտրության դեղամիջոցներ առաջարկվում են Նիտրոմիդազոլային շարքի դեղերը [25]: Մասնագիտական գրականությունից ստացված տվյալներով տարբեր երկրներում տրիխոմոնիազի դեպքում դիտվող դեղակայունությունը աճ է գրանցել, սակայն այն անբավարար է ուսումնասիրված: Ուսումնասիրություններից մեկում կորելյացիա է դիտվել TV-ի գենոմի կետային մուտացիայի և դեղակայունության միջև: Էնդոսիմբիոտիկ վիրուսների առկայությամբ կարող է բացատրվել հեշտոցի անբարենպաստ միջավայրին, տիրոջ իմունային ռեակցիային և դեղորայքային թերապիային նրանց դիմակայելու կարողությունը: Մյուս կողմից տրիխոմոնասվիրուսով վարակվածությունը օգնում է մակաբույծին՝ նրան ավել կայուն դարձնելով հեշտոցային միկրոֆլորայի մեջ և առաջացնելով յուրահատուկ միմիկրիա՝ շեղելով դեպի հակավիրուսային իմունային պատասխանը, որը, սակայն, ի վիճակի չէ էլիմինացնելու վարակը [50]:

Այսպիսով, անհրաժեշտ է մշակել թերապևտիկ նոր ռազմավարություններ՝ կիրառելով տարբեր հակաբորբոքային մեթոդների համադրություններ և թիրախային թերապիա ոչ միայն պարազիտի, այլև նրա սիմբիոնտների դեմ:

Տրիխոմոնադները, որոնք վարակված են տրիխոմոնասվիրուսով, իրականում ցուցաբերում են մետրոնիդազոլի նկատմամբ բարձրացած զգայունություն [34]:

Ուսումնասիրված գրականության վերլուծության արդյունքում կարելի է եզրակացնել, որ TVV-ն ազդում է կանանց միզասեռական տրիխոմոնիազի տարբեր ասպեկտների վրա, մասնավորապես նրա որոշ տեսակներ ունեն P270 և ցիստեին պրոտեինազների էքսպրեսիան մեծացնելու ունակություն, որով էլ հարուցիչը պաշտպանվում է տիրոջ իմունային համակարգի պատասխանից: TVV-ի որոշ տեսակներ նաև ազդում են հիվանդի ախտանիշների ծանրության վրա: Դեռևս պարզաբանված չէ TVV-ի դերը մետրոնիդազոլի նկատմամբ ցուցաբերած կայունության հանդեպ, ինչպես նաև պարզաբանված չէ, թե ինչու TVV պարունակող TV-երն ավելի զգայուն են մետրոնիդազոլի նկատմամբ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Arroyo R. and Alderete J.F. Two *Trichomonas vaginalis* surface proteinases bind to host epithelial cells and are related to levels of cytoadherence and cytotoxicity. *Arch. Med. Res.*, 1995; 26: 279–285
- Arroyo R., González-Robles A., Martínez-Palomo A., Alderete J.F. Signalling of *Trichomonas vaginalis* for amoeboid transformation and adhesion synthesis follows cytoadherence. *Mol. Microbiol.*, 1993;7(2):299-309
- Artuyants A., Campos T.L., Rai A.K., Johnson P.J., Dauros-Singorenko P., Phillips A. et al. Extracellular vesicles produced by the protozoan parasite *Trichomonas vaginalis* contain a preferential cargo of tRNA-derived small RNAs. *Int. J. Parasitol.*, 2020;50:1145–1155. 10.1016/j.ijpara.2020.07.003
- Benchimol M., Chang T.H. and Alderete J.F. Visualization of new virus-like-particles in *Trichomonas vaginalis*. *Tissue Cell*, 2002; 34: 406–415
- Benchimol M., Monteiro S., Chang T.H. et al. Virus in *Trichomonas* – an ultrastructural study. *Parasitol. Int.*, 2002; 51: 293–298
- Bessarab I.N., Nakajima R., Liu H.W. et al. Identification and characterization of a type III *Trichomonas vaginalis* virus in the protozoan pathogen *Trichomonas vaginalis*. *Arch. Virol.*, 2011; 156: 285–294
- Cotch M.F. Program and abstracts of the 30th Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington D.C, American Society for Microbiology, 1990, Carriage of *Trichomonas vaginalis* (Tv) is associated with adverse pregnancy outcome, abstr. 681; p. 199
- El-Gayar E.K., Mokhtar A.B., Hassan W.A. Molecular characterization of double-stranded RNA virus in *Trichomonas vaginalis* Egyptian isolates and its association with pathogenicity. *Parasitol Res.*, 2016;115(10): 4027e36
- Fichorova R.N. Impact of T. vaginalis infection on innate immune responses and reproductive outcome. *J. Reprod. Immunol.*, 2009;83:185e9
- Fichorova R.N., Buck O.R., Yamamoto H.S., Fashemi T., Dawood H.Y. et al. The villain team-up or how *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis alter innate immunity in concert. *Sex Transm. Infect.*, 2013;89:460e6
- Fichorova R.N., Lee Y., Yamamoto H.S., Takagi Y., Hayes G.R. et al. Endobiont viruses sensed by the human host - beyond conventional antiparasitic therapy. *PLoS One* 2012;7:e48418
- Fichorova R.N., Trifonova R.T., Gilbert R.O., Costello C.E., Hayes G.R. et al. *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan triggers a selective upregulation of cytokines by human female reproductive tract epithelial cells. *Infect. Immun.*, 2006;74:5773e9
- Fraga J., Rojas L., Sarioego I. et al. Double-stranded RNA viral infection of *Trichomonas vaginalis* and association with clinical presentation. *Acta Protozool.*, 2007; 46: 93–98
- Fraga J., Rojas L., Sarioego I. et al. Double-stranded RNA viral infection of *Trichomonas vaginalis* and correlation with genetic polymorphism of isolates. *Exp. Parasitol.*, 2011, 127, 593–599
- Fraga J., Rojas L., Sarioego I. et al. Genetic characterization of three Cuban *Trichomonas vaginalis* virus. *Phylogeny of Totiviridae* family. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, 12: 113–120
- Fraga J., Rojas L., Sarioego I., Fernandez-Calienes A., Nuñez F.A. Species typing of Cuban *Trichomonas vaginalis* virus by RT-PCR and association of TVV-2 with high parasite adhesion levels and high pathogenicity in patients. *Arch. Virol.*, 2012, 157:1789e95
- Goodman R.P., Freret T.S., Kula T., Geller A.M., Talkington M.W. et al. Clinical isolates of *Trichomonas vaginalis* concurrently infected by strains of up to four *Trichomonasvirus* species (Family Totiviridae). *J. Virol.*, 2011;85:4258e70
- Goodman R.P., Ghabrial S.A., Fichorova R.N., Nibert M.L. *Trichomonasvirus*: a new genus of protozoan viruses in the family Totiviridae. *Arch. Virol.*, 2011, 156(1): 171–179
- Graves K.J., Ghosh A.P., Kissinger P.J., Muzny C.A. *Trichomonas vaginalis* virus: a review of the literature. *Int. J. STD AIDS*, 2019;30(5):496-504
- Graves K.J., Ghosh A.P., Schmidt N., Augostini N., Secor W.E., Schwabke J.R., Martin D.H., Kissinger P.J., Muzny C.A. *Trichomonas vaginalis* virus among women with trichomoniasis and associations with demographics, clinical outcomes, and metronidazole resistance. *Clin. Infect. Dis.*, 2019;69(12):2170-2176
- Grodstein F., Goldman M.B., Cramer D.W. Relation of tubal infertility to a history of sexually transmitted diseases. *Am. J. Epidemiol.*, 1993;137:577–584
- Hardy P.H., Hardy J.B., Nell E.E., Graham D.A., Spence M.R., Rosenbaum R.C. Prevalence of six sexually transmitted disease agents among pregnant inner-city adolescents and pregnancy outcome. *Lancet*, 1984;iii:333–337
- He D., Pengtao G., Ju Y., Jianhua L., He L., Guocai Z., Xichen Z. Differential protein expressions in virus-infected and uninfected *Trichomonas vaginalis*. *Korean J. Parasitol.*, 2017;55(2):121-128
- Heath J.P. Behaviour and pathogenicity of *Trichomonas vaginalis* in epithelial cell cultures: a study by light and scanning electron microscopy. *Br. J. Vener. Dis.*, 1981;57(2):106-117
- Heidary S., Bandehpour M., Valadkhani Z., Seyyed-Tabaee S., Haghighi A. et al. Double-stranded RNA viral infection in Tehran *Trichomonas vaginalis* isolates. *Iran J. Parasitol.*, 2013;8:60e4
- Heidary S., Bandehpour M., Valadkhani Z., Seyyed-Tabaee S., Haghighi A., Abadi A., Kazemi B. Double-stranded RNA viral infection in Tehran *Trichomonas vaginalis* isolates. *Iran J. Parasitol.*, 2013;8(1):60-64
- Heine P., McGregor J.A. *Trichomonas vaginalis*: a reemerging pathogen. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1993;36:137–144
- Hirt R.P., Noel C.J., Sicheritz-Ponten T., Tachezy J., Fiori P.L. *Trichomonas vaginalis* surface proteins: a view from the genome. *Trends Parasitol.*, 2007;23:540–547
- Jehee I., van der Veer C., Himschoot M. et al. Direct detection of *Trichomonas vaginalis* virus in *Trichomonas vaginalis* positive clinical samples from the Netherlands. *J. Virol. Methods*, 2017; 250: 1–5
- Khoshnan A., Alderete J.F. *Trichomonas vaginalis* with a double-stranded RNA virus has upregulated levels of phenotypically variable immunogen mRNA. *J. Virol.*, 1994;68(6):4035-4038
- Kim J.W., Chung P.R., Hwang M.K., Choi E.Y. Double-stranded RNA virus in Korean isolate IH-2 of *Trichomonas vaginalis*. *Korean J. Parasitol.*, 2007;45:87e94
- Lehker M.W., Sweeney D. *Trichomonad* invasion of the mucous layer requires adhesins, mucinases, and motility. *Sex Transm. Infect.*, 1999;75(4):231–238
- Luz Becker D., dos Santos O., Frasson A.P., de Vargas Rigo G., Macedo A.J. et al. High rates of double-stranded RNA viruses and *Mycoplasma hominis* in *Trichomonas vaginalis* clinical isolates in South Brazil. *Infect. Genet. Evol.*, 2015;34:181e7
- Malla N., Kaul P., Sehgal R. et al. The presence of dsRNA virus in *Trichomonas vaginalis* isolates from symptomatic and asymptomatic Indian women and its correlation with in vitro metronidazole sensitivity. *Indian J. Med. Microbiol.*, 2011; 29: 152–157
- Mann J.R., McDermott S., Barnes T.L., Hardin J., Bao H., Zhou L. Trichomoniasis in pregnancy and mental retardation in children. *Ann. Epidemiol.*, 2009;19(12):891- 899
- Masha S.C., Cools P., Crucitti T. et al. Molecular typing of *Trichomonas vaginalis* isolates by actin gene sequence analysis and carriage of T. vaginalis viruses. *Parasit. Vectors*, 2017; 10: 537
- Minkoff H., Grunebaum A.N., Schwarz R.H., Feldman J., Cummings M.C., Clark W.L., Pringle G., McCormack W.M. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984;150:965–972
- Nieves Y.R., Coceres V.M., Midlej V., de Souza W., Benchimol M., Pereira-Neves A. et al. Membrane-shed vesicles from the parasite *Trichomonas vaginalis*: characterization and their association with cell interaction. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2018;75:2211–2226. 10.1007/s00018-017-2726-3
- Olmos-Ortiz L.M., Barajas-Mendiola M.A., Barrios-Rodiles M., Castellano L.E., Arias-Negrete S., Avila E.E. et al. *Trichomonas vaginalis* exosome-like vesicles modify the cytokine profile and reduce inflammation in parasite-infected mice. *Parasite Immunol.*, 2017;39:e12426. 10.1111/PIM.12426
- Parent K.N., Takagi Y., Cardone G., Olson N.H., Ericsson M., Yang M., Lee Y., Asara J.M., Fichorova R.N., Baker T.S., Nibert M.L. Structure of a protozoan virus from the human genitourinary parasite *Trichomonas vaginalis*. *mBio* 2013;4(2):e00056-13
- Pereira-Neves A., Benchimol M. Phagocytosis by *Trichomonas vaginalis*: new insights. *Biol. Cell.*, 2007; 99:87–101

42. Provenzano D., Khoshnan A., Alderete J.F. Involvement of dsRNA virus in the protein composition and growth kinetics of host *Trichomonas vaginalis*. Arch. Virol., 1997; 142: 939-952
43. Rabouille C. Pathways of unconventional protein secretion. Trends Cell. Biol., 2017; 27: 230-240. 10.1016/j.tcb.2016.11.007
44. Rai A.K., Johnson P.J. *Trichomonas vaginalis* extracellular vesicles are internalized by host cells using proteoglycans and caveolin-dependent endocytosis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2019; 116: 21354-21360. 10.1073/pnas.1912356116
45. Rivera W.L., Justo C.A., Relucio-San Diego M.A., Loyola L.M. Detection and molecular characterization of double-stranded RNA viruses in Philippine *Trichomonas vaginalis* isolates. J. Microbiol. Immunol. Infect., 2015. pii: S1684-1182(15)00853-1
46. Ryan C.M., de Miguel N., Johnson P.J. *Trichomonas vaginalis*: current understanding of host-parasite interactions. Essays Biochem., 2011; 51: 161-175
47. Schwabke J.R. and Burgess D. Trichomoniasis. Clin. Microbiol. Rev., 2004; 17: 794-803, table of contents
48. Silver B.J., Guy R.J., Kaldor J.M., Jamil M.S., Rumbold A.R. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm. Dis., 2014; 41(6): 369-376
49. Singh B.N., Hayes G.R., Lucas J.J., Sommer U., Viseux N. et al. Structural details and composition of *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan in relevance to the epithelial immune function. Glycoconj. J., 2009; 26: 3e17
50. Snipes L.J., Gamard P.M., Narcisi E.M. et al. Molecular epidemiology of metronidazole resistance in a population of *Trichomonas vaginalis* clinical isolates. J. Clin. Microbiol., 2000; 38: 3004-3009
51. Stáfková J., Rada P., Meloni D., Žárský V., Smutná T., Zimmann N. et al. Dynamic secretome of *Trichomonas vaginalis*: case study of β -amylases. 2018, Mol. Cell. Proteomics, 17: 304-320. 10.1074/MCP.RA117.000434
52. Tu O., de Miguel N., Lustig G., Stevens G.C., Vashisht A.A., Wohlschlegel J.A. et al. (2013). *Trichomonas vaginalis* exosomes deliver cargo to host cells and mediate host: parasite interactions. PLoS Pathog., 9:e1003482. 10.1371/journal.ppat.1003482
53. Van Gerwen O.T., Muzny C.A. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis* infection. F1000 Res. 2019; 8:F1000 Faculty Rev-1666
54. Wang A.L., Wang C.C. and Alderete J.F. *Trichomonas vaginalis* phenotypic variation occurs only among trichomonads infected with the double-stranded RNA virus. J. Exp. Med., 1987; 166: 142-150
55. Wang A.L., Wang C.C. A linear double-stranded RNA in *Trichomonas vaginalis*. J. Biol. Chem., 1985; 260(6): 3697-3702
56. Wang A.L., Wang C.C. The double-stranded RNA in *Trichomonas vaginalis* may originate from virus-like particles. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986; 83(20): 7956-7960
57. Wang A.L., Wang C.C. Viruses of parasitic protozoa. Parasitol. Today, 1991; 7: 76-80
58. Wendel K.A., Rompalo A.M., Erbeling E.J., Chang T.H., Alderete J.F. Double-stranded RNA viral infection of *Trichomonas vaginalis* infecting patients attending a sexually transmitted diseases clinic. J. Infect. Dis., 2002; 186: 558e61
59. WHO, Trichomoniasis, 16 October 2023, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trichomoniasis>
60. Zimmann N., Rada P., Žárský V., Smutná T., Záhonová K., Dacks J. et al. Proteomic analysis of *Trichomonas vaginalis* phagolysosome, lysosomal targeting, and unconventional secretion of cysteine peptidases. Mol. Cell. Proteomics, 2021 21:100174. 10.1016/j.mcp.2021.100174

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ВИРУСА TRICHOMONAS VAGINALIS НА МОЧЕПОЛОВОЙ ТРИХОМОНИАЗ

Гардян Г.К.

ЕГМУ, Кафедра акушерства и гинекологии № 2

ЕГМУ, Кафедра патологической анатомии и клинической морфологии

Ключевые слова: мочеполовой трихомониаз, вирулентность, цитoadгезия, цитотоксичность, вирус *Trichomonas vaginalis*.

Трихомониаз как инфекция, передающаяся половым путем, и как причина инфекций нижнего полового тракта занимает второе место по распространенности во всем мире. В настоящее время трихомониаз как важный этиологический фактор репродуктивных заболеваний среди сексуально активного населения, приобретает все большее значение и связан с серьезными проблемами общественного здравоохранения. Профилактикой заражения является исключение некоторых социально-демографических и поведенческих факторов риска. У большинства женщин и мужчин заболевание

протекает асимптомно, в связи с чем диагностика и лечение не проводятся. За последние годы достигнуты большие успехи в эпидемиологии, диагностике и лечении трихомониаза. Большим достижением стало открытие вируса *Trichomonas vaginalis* (TVV) – TVV-инфекции трихомонад. На данный момент идентифицировано четыре вируса дцРНК. Изучение этих вирусов открывает большие горизонты относительно их роли в клиническом течении трихомониаза, развитии акушерских осложнений и практике гинекологической онкологии.

SUMMARY

EFFECT OF TRICHOMONAS VAGINALIS VIRUS ON GENITOURINARY TRICHOMONIASIS

Ghardyan G.K.

YSMU, Department of Obstetrics and Gynecology N 2

YSMU, Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology

Keywords: *genitourinary trichomoniasis, virulence, cytoadhesion, cytotoxicity, Trichomonas vaginalis virus.*

Trichomoniasis is considered as the second most frequent sexually transmitted infections and the second most common cause of lower genital tract infection worldwide. Because Trichomoniasis is highly prevalent in sexually active populations, it is now gaining greater recognition as an important source of reproductive morbidity and is clearly associated with significant public health problems. Certain socio-demographic and behavioral risk factors may assist in predicting the infection. A majority of women with trichomoniasis are asymptomatic; these patients

would thus escape detection and treatment under syndromic management recommendations. In recent years, many advances have been made in the epidemiology, diagnosis, and treatment of trichomoniasis. A major achievement was the discovery of trichomonas vaginalis virus (TVV) infection of trichomonads. So far, there have been four dsRNA viruses identified. The study of these viruses opens a large and wide field regarding their role in the clinical course and complications of trichomoniasis, especially from the point of view of obstetric complications and gynecological oncology.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.37-77>

ՀՏԴ՝ 616.853_053.31

ԵՐԵՄԱՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ ՇԱՐԺՈՂԱԿԱՆ ԽԱՆՈՒՄՆԵՐԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

Գալստյան Լ.Ս.¹, Հակոբյան Ա.Վ.¹, Ասատուրյան Շ.Ս.², Մանվելյան Հ.Ս.¹¹ ԵՊԲՀ, Նյարդաբանության ամբիոն² «Սուրբ Աստվածամայր» ԲԿ

Ստացված է՝ 08.02.2024, գրախոսված է՝ 07.03.2024, ընդունված է՝ 25.04.2024

Բանալի բառեր՝ մինչև 3 ամսական երեխաներ, հիպերկինետիկ և դիսկինետիկ շարժողական խանգարումներ, էպիլեպսիա, տարբերակիչ ախտորոշում, էլեկտրա-էնցեֆալոգրաֆիա:

Վաղ մանկական տարիքի երեխաների շրջանում հաճախ արձանագրվում են պարոքսիզմալ վարքագծեր, ինչպիսիք են բերանի շրջանի և լեզվի շարժումները, պառկած դիրքում հեծանիվ վարելու, քայլելու և ձեռքերի պատվող շարժումները, որոնց անհրաժեշտ է տարբերակել բուն էպիլեպտիկ բնույթ ունեցող ցնցումներից:

Տվյալ բանակալագմի շրջանում ոչ էպիլեպտիկ վարքագծերը տարբերվում են համար, հատուկ նշանակություն է տրվում տեսաէլեկտրաէնցեֆալոգրաֆիային: Այսպիսի տարբերակումը կարևոր է, քանի որ ոչ էպիլեպտիկ շարժողական խանգարումների դեպքում հակացնցումային դեղորայքային բուժում անհրաժեշտ չէ: Հարկ է նշել, որ անգամ էլեկտրաէնցեֆալոգրաֆիկ (ԷԷԳ) հետազոտությունը երբեմն բավարար չէ պարոքսիզմալ վարքագիծ դրսևորող նորածինների շրջանում տարբերակիչ ախտորոշման համար:

Տվյալ հոդվածի նպատակն է հստակեցնել վաղ տարիքի երեխաների շրջանում շարժողական խանգարումների դրսևորումների ժամանակը, դրանց անվանացանկը և անվանակարգումը՝ ներկայացնելով հնարավոր պատճառները, ախտաձագման և տարբերակիչ ախտորոշման հիմնախնդիրները:

Հետազոտության մեթոդաբանությունը

Համաձայն հակաձգողականության տեսության [1]՝ մինչև 1 տարեկան երեխաները բաշխվում են հետևյալ խմբերի.

- ◆ I խումբ՝ նեոնատալ շրջան (0-ից մինչև 28 օրական), որն ունի երկու ենթախումբ՝
 - ◆ վաղ նեոնատալ շրջան՝ մինչև 7 օրական,
 - ◆ ուշ նեոնատալ շրջան՝ մինչև 28 օրական,
- ◆ II խումբ՝ ներառվում են մինչև 3 ամսական առաջին հակաձգողականության ռեակցիան ցուցաբերող երեխաները, որոնք կարողանում են գլուխը պահել,
- ◆ III խումբ՝ ներառվում են մինչև 6 ամսական երկրորդ հակաձգողականության ռեակցիա ցուցաբերող երեխաները, որոնք կարողանում են նստել,
- ◆ IV խումբ՝ ներառվում են մինչև 9 ամսական երրորդ հակաձգողականության ռեակցիա ցուցաբերող երեխաները, որոնք կարողանում են կանգնել՝ հենվելով որևէ բանի,
- ◆ V խումբ՝ ներառվում են մինչև 12 ամսական չորրորդ հակաձգողականության ռեակցիան ցուցաբերող երեխաները, որոնք կարողանում են կանգնել՝ առանց որևէ բանի հենվելու:

Մենք սահմանափակվել ենք երեխայի ծնվելուց մինչև 3 ամսականը առավել հաճախադեպ ոչ էպիլեպտիկ պարոքսիզմալ (էպիգոդիկ) շարժողական խանգարումները՝ ներկայացնելով՝ հաշվի առնելով, որ վերջիններս տարբերվում են 3 ամսականից հետո դրսևորվող պարոքսիզմալ շարժողական խանգարումներից: Անդրադարձ չենք կատարել նաև այնպիսի առավել կայուն շարժողական խանգարումներին, ինչպիսիք են սպաստիկությունը, մկանային հիպոտոնիան կամ միոտոնիան:

Վերը նշված տարիքային շրջանում առանձնացվում են շարժողական խանգարումների երեք հիմնական տեսակները՝

- ◆ հիպերկինետիկ,
- ◆ դիստոնիկ կամ էքստրապիրամիդային,
- ◆ ակնաշարժողական:

Նորածնի հիպերկինետիկ շարժումները (Jitteriness of the Newborn)

Հիպերկինետիկ շարժումները կարող են պայմանավորված լինել բազմաթիվ գործոններով՝ ներառյալ նյութափոխանակության խանգարումները,

Լ.Ս. Գալստյան

ԵՊԲՀ, Նյարդաբանության ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոթողի 2

Էլ. փոստ՝ galstyanliliit@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 93 08 66 43

հիպոքսիկ-իշեմիկ էնցեֆալոպաթիան, նորածնին նշանակված կամ կրծքի կաթով փոխանցվող դեղերի դուրսբերումը, հիպոգլիկեմիան և հիպոկալցեմիան: Չնայած հիպերկինետիկ շարժումները երբեմն կարող են սխալմամբ շփոթել նորածնային էպիլեպտիկ նոպաների հետ, սակայն տարբերակիչ առանձնահատկությունն այն է, որ դրանք չեն ուղեկցվում էլեկտրաէնցեֆալոգրաֆիկ փոփոխություններով և հատուկ բուժման անհրաժեշտություն չկա: Ցանկացած անցողիկ նյութափոխանակության խանգարումների վերացումը կարող է նվազեցնել հիպերկինետիկ շարժումները [16]:

Նորածինների քնի բարորակ միոկլոնուսը: Նորածինների քնի բարորակ միոկլոնուսը ինքնուրույն անհետացող շարժողական խանգարում է [24]: Միոկլոնիկ ցնցումները դրսևորվում են քնի ժամանակ (non-REM) աչքերի ոչ արագ շարժումներով, ինչպես նաև վերջույթներում միակողմանի կամ երկկողմանի շարժումներով: Նորածնի արթնանալու ժամանակ կամ արթնացնելիս միոկլոնիկ շարժումները կտրուկ դադարում են: ԷԷԳ-ի գրանցումը միոկլոնիկ դրվագների ժամանակ առանց ախտաբանական շեղումների է: Միոկլոնուսը վերանում է 3-4 ամսականում [24]: Հաճախ նման շարժումները կարող են նմանակել նորածնային էպիլեպտիկ նոպաներին, անգամ էպիլեպտիկ ստատուսին [23]:

Վաղ մանկական տարիքի բարորակ միոկլոնուս: Վաղ մանկական տարիքի բարորակ միոկլոնուսը հազվադեպ վիճակ է և բնութագրվում է մկանային սպազմերով, որոնք կարող են նման լինել Վեստի համախտանիշ ախտորոշված էպիլեպտիկ սպազմերին: Վաղ մանկական տարիքի բարորակ միոկլոնուսն առաջանում է 12 ամսականից առաջ և ինքնաբերաբար վերանում է: ԷԷԳ հետազոտությունն առանց ախտաբանական շեղումների է, իսկ երեխայի նյարդաբանական զարգացումը համապատասխանում է նորմային [14]:

Շարժումները կարող են ներառել գլխի, իրանի կամ վերջույթների (գերակշռող վերին) կլաստերներով սպազմերը, անկանոն, կտրուկ և կարճատև ջղաձգումները և ակնագնդերի թարթումների դրվագները: Ախտորոշումը սովորաբար հիմնված է տեսա-ԷԷԳ-ի բացասական արդյունքների վրա: Հակացնցումային դեղերի նշանակումն ընդունված չէ: Միոկլոնիկ դրվագների ամբողջական վերացումը երեխաների շրջանում կարող է տևել 2 շաբաթից մինչև 8 ամիս [14]: Առաջնային տարբերակիչ ախտորոշումը կատարվում է Վեստի համախտանիշի հետ, ընդ որում՝ վերջինիս դեպքում ԷԷԳ-ն գրեթե միշտ շեղված է ախտաբանական սպեցիֆիկ տեսակով՝

հիպսառիթմիայով:

Պատշաճ ախտորոշումը շատ կարևոր է անհարկի և պոտենցիալ վնասակար հակակացնցումային դեղեր բուժումից խուսափելու համար [9]:

Չկոտոց: Չկոտոցը սովորաբար ամբողջովին բարորակ դրսևորում է նորածինների շրջանում: Այնուամենայնիվ, հաճախակի զկոտոց կարող է դիտվել ոչ կետոտիկ հիպերգլիցինեմիայի (գլիցինային էնցեֆալոպաթիայի) դեպքում, որը նյութափոխանակության խանգարում է և պայմանավորված է գլիցին ամինաթթվի ոչ լիարժեք յուրացմամբ: Այս հիվանդությունը դրսևորվում է ապնոեով, նորածնային էպիլեպտիկ նոպաներով և վաղ միոկլոնիկ էնցեֆալոպաթիայով [4]: Հաճախակի զկոտոց կարող է դիտվել նաև պտղի ներարգանդային կյանքի ընթացքում [8]:

Հիպերեկալեքսիա (Stiff-baby Syndrome): Հիպերեկալեքսիան հազվադեպ ոչ էպիլեպտիկ խանգարում է և բնութագրվում է անսպասելի լսողական, սոմատոսենսորային և տեսողական գրգռիչների նկատմամբ չափազանց արտահայտված արձագանքով, որին հաջորդում է ակնթարթային գեներալիզացված մկանային ձգվածությունը: Վերը նկարագրված էպիզոդները կարող են դրսևորվել ցանկացած ժամանակ՝ նորածնային շրջանից մինչև հասուն տարիք և նույնիսկ պտղի ներարգանդային կյանքի ընթացքում՝ որպես ոչ նորմալ շարժումներ:

Ավելի մեծ տարիքի երեխաների շրջանում նման ախտաբանական գրոհները կարող են պատճառ դառնալ, որ հիվանդներն ունեն արտահայտված մկանային ձգվածություն պարզ գիտակցության պահպանմամբ:

Նորածինների շրջանում կարող են դրսևորվել նաև քնի միոկլոնուս, շարժողական ֆունկցիայի ուշացում, մնուցման անհանդուրժողականություն և ապնոեի էպիզոդներ (շնչառության առնվազն 20 վայրկյան տևողությամբ հանկարծակի դադարեցում), որոնք կարող են հանկարծակի մահվան պատճառ դառնալ [5]:

Հիպերեկալեքսիան սովորաբար ժառանգական է, առավելապես աուտոսոմ դոմինանտ: Ընտանեկան դեպքերում հայտնաբերվում են գլիցինի ընկալիչների մուտացիաներ, որոնք հանգեցնում են նեյրոնների գերգրգռվածության: Տարբերակիչ ախտորոշիչ գործիքային հետազոտություններից էլեկտրամիոգրաֆիան ցույց է տալիս բնորոշ շարունակական մկանային ակտիվություն՝ հաջորդող կարճ ժամանակահատվածներով էլեկտրական ինակտիվությամբ: Կլոնազեպամի նշանակումը՝ զամմամաֆինակարագաթթու (GABA) ընկալիչների ագոնիստ հիպերտոնիայի և ապնոեի էպիզոդների դեպքում նախընտրելի բուժում է:

Սակայն կլոնագեպամը չի կարող զգալիորեն նվազեցնել մկանային կարկամվածության աստիճանը [20]:

Ապնոեի երկարատև էպիզոդների ժամանակ գլխի և ոտքերի հարկադիր ծալման պարզ շարժումը իրանի երկայնքով երբեմն կարող է փրկել հիվանդի կյանքը, թեև բենզոդիազեպինների ներերակային ներարկման անհրաժեշտություն կարող է լինել, եթե տվյալ շարժումը չհաջողվի կատարել:

Գլխի տրեմոր: Գլխի տրեմորը գլխի դանդաղ տատանողական շարժումներն են, որոնք սովորաբար սկսվում են 5-10 ամսականում, չնայած հազվադեպ կարող են առաջանալ ավելի վաղ տարիքում [7]: Գլխի տրեմորը կարող է բնութագրվել գերակշռող «այո-այո» կամ «ոչ-ոչ» շարժումով և երբեմն ուղեկցվում է գլխի մի փոքր թեքմամբ: Տատանումներն ունեն մոտ 1-2 3g հաճախականություն: Տրեմորը դառնում է առավել ընդգծված, երբ երեխան ուղիղ նայում է, ավելանում է շարժումների ժամանակ և անհետանում պառկած դիրքում կամ քնած ժամանակ [7]: Տրեմորը կարող է ուղեկցվել նաև ոտքերի թեթև դիստոնիայով: Նյարդաբանական զննումով և նեյրոլիզոլալիզացիայի արդյունքներով ախտաբանական շեղումներ չեն հայտնաբերում տվյալ երեխաների շրջանում:

Գլխի տրեմորի ելքը բարենպաստ է, այն ինքնաբերաբար անցնում է, սակայն որոշ դեպքերում անհրաժեշտ է լինում կիրառել բուժական միջոցառումներ (բետա-ադրենոկապառիչներ, հակախոլիներգիկ միջոցներ և պրիմիդոն) [7]:

Շարժողական ավտոմատիզմներ (հեծանիվ վարելու և լողալու շարժումներ): Շարժումների շատ տեսակներ, որոնք նախկինում ենթադրում էին նորածինների էպիլեպտիկ նոպաներ, ներկայումս ոչ էպիլեպտիկ շարժողական վարքագիծ են:

Տեսա-ԷԷԳ մշտադիտարկմամբ կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ նման շարժողական ավտոմատիզմների դեպքում ախտաբանական շեղումներ չեն հայտնաբերվում, հակացնցումային դեղ չի նշանակվում, վերջինս նշանակելու դեպքում կարող է անգամ հանգեցնել շարժումների առավել ասասկացմանը [21]:

Բերան-թշային-լեզվային ընդհատվող շարժումներ (Oral-buccal-lingual movements): Սրանք բավականին տարածված են նորածինների շրջանում, հաճախադեպ են վաղաժամ, անհաս ծնված բրոնխաթոքային ծանր դիսպլազիա ունեցող նորածինների շրջանում, դժվար է տարբերակել էպիլեպտիկ նոպաներից [19]:

Լեզվի ֆասցիկուլացիաներ: Լեզվի ֆասցիկուլացիաները մի խումբ մկանային մանրաթելերի ինքնաբուխ կծկումներն են, որոնք հաճախ կարող

են լինել ստորին շարժիչ նեյրոնների ընտրողաբար ախտահարման առաջնակի կլինիկական դրսևորման հիմնական ախտանշաններից՝ ողնաշարի մկանային ամիոտրոֆիա, բնածին հիպոմիելինացիոն նեյրոպաթիա և առաջնային եղջյուրի այլ դեներվացիոն պրոցեսներ, որոնք պահանջում են լրացուցիչ գենետիկ հետազոտություններով ախտորոշման հաստատում: Կարևորվում է երեխայի լեզվի դիտարկումը հանգիստ վիճակում, քանի որ ակամա, անկանոն շարժումները երբեմն դժվարացնում են հիվանդությունը ճշգրիտ ախտորոշել [19]:

Դիստոնիկ կամ էքստրապիրամիդային տեսակի շարժումներ

Տորտիկոլիս: Ֆիքսված տորտիկոլիսը սովորաբար պայմանավորված է կառուցվածքային անոմալիաներով (օրինակ՝ կրծոսկրաանրակապակած և մկանի անոմալիայով կամ արյունազեղումով, Կլիպել-Ֆեյլի համախտանիշով (Klippel-Feil syndrome), պարանոցի շրջանում անոմալիաներով և հետին գանգափոսում նորագոյացությամբ:

Բարորակ պարոքսիզմալ տորտիկոլիսը դրսևորվում է ծնվելուց հետո առաջին տարվա ընթացքում (սովորաբար մոտ 3 ամսականում) և բնութագրվում է գլխի մի կողմ թեքվելու դրվագներով՝ թեթևակի պտույտով: Գրոհները կարող են ուղեկցվել ոյուրագրգռությամբ, վիճակի վատթարացումով, փսխումներով կամ գունատությամբ:

Դրվագները տևում են րոպեներից մինչև ժամեր, երբեմն՝ օրեր և դրսևորվում են ամիսը մեկ կամ երկու անգամ: Հիվանդությունն ինքնաբերաբար անցնում է 5 տարեկանում [10]: Էլեկտրաենցեֆալոգրաֆիկ ախտաբանական շեղումներ չեն դիտվում: Ենթադրվում է, որ այս խանգարումը միգրենի տարբերակ է: Երեխաների շրջանում այն կարող է կյանքի ավելի ուշ շրջանում միգրենի զարգացման հիմք դառնալ, ընդ որում՝ սրա վերաբերյալ հաճախ առկա է ընտանեկան ծանրաբեռնվածություն: Հեմիպլեգիկ միգրենի ընտանեկան անամնեզ և CACNA1A մուտացիա ունեցող նորածինների շրջանում վերջերս կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ հիվանդության հիմքում առկա է կալցիումական կանալապաթիայի ֆենոտիպային տարբերակը [10]:

Գաստրոեզոֆագեալ ռեֆլյուքս և Սանդիֆերի համախտանիշ: Գաստրոեզոֆագեալ ռեֆլյուքսը պայմանավորված է շարժողական մի շարք խանգարումներով՝ ներառյալ տորտիկոլիսը և երեխայի դիստոնիկ կեցվածքը: Նման ասոցիացիան կոչվում է Սանդիֆերի համախտանիշ [6]: Երեխաների շրջանում նման

երևույթը պայմանավորված է կերակրափողի ստորին սեղմիչի անբավարար փակվելով, ընդ որում՝ նյարդաբանական որևէ դիսֆունկցիա չի հայտնաբերվում: Երեխայի վիճակի գնահատումը ներառում է ԲԻ-ի 24-ժամյա չափումը, ստամոքսի և 12-մատնյա աղիքի բարիումով հետազոտվելը, մանոմետրիան և էնդոսկոպիկ հետազոտությունը, որոնք կատարվում են գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքսի ախտորոշումը հստակեցնելու համար: Դեղորայքային բուժումը կատարվում է ստամոքսափայտի աղաթթվի սինթեզը ճնշող դեղերով կամ անտացիդներով կամ վիրաբուժական միջամտությամբ (ֆունդոպլիկացիա), որոնք բարելավում են վիճակը:

Եթե գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքսի ընթացքը, չնայած կատարված բուժմանը, բացասական է կամ ախտանշանները պահպանվում են, ապա պետք է կատարվի երկարատև տեսա-ԷԷԳ մշտադիտարկում: Երբեմն վաղ մանկական տարիքում պարզիալ էպիլեպսիան սկզբնական շրջանում ախտորոշվում է որպես գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքս [17]: Նորածինների շրջանում էպիլեպտիկ նոպաները տարբերակվում են նրանով, որ ուղեկցվում են ֆիզիկական զարգացման դանդաղումով, ինչպես նաև ակնագնդերի անկանոն շարժումներով:

Խորեոաթետոզ և դիստոնիա՝ պայմանավորված բրոնխաթոքային դիսպլազիայով: Պերլմանը և Վոլպը նկարագրել են էքստրապիրամիդալ շարժողական խանգարումներ վաղաժամ ծնված, ծանր բրոնխաթոքային դիսպլազիա ունեցող նորածինների շրջանում: Սովորաբար այն սկսվում է հետծննդյան երրորդ ամսից: Վերջույթների շարժումներն ընդգրկում են դիստալ հատվածները (սման է խորեային): Նման շարժումները ներառում են պարանոցը, իրանը և դեմքը: Բերան-թոքային-լեզվային շարժումները կարող են դրսևորվել լեզվի շարժումներով և դիսկինեզիաներով: Ենթադրվում է, որ խանգարման պատճառը բրոնխալական հիպոքսեմիայով պայմանավորված բազալ հանգույցների և թալամուսի կորիզների վնասվածքն է [18]:

Ախտաբանական շարժումների մեղմացմանը կարող են նպաստել բենզոդիազեպինների նշանակումը կամ ինքնաբերաբար՝ պայմանավորված ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում հիվանդների ընդհանուր վիճակի բարելավումով [18]:

Դիստոնիկ շարժումների այլ պատճառներ: Նորածնային շրջանում տիպիկ դիստոնիկ շարժումները բավականին հազվադեպ են, բայց կարող են ի հայտ գալ կամարաձև կեցվածքով, բռունցք անելով և լեզվի դուրս մղումով: Հայտնի է, որ նորածինների հիպոքսիկ-

իշեմիկ էնցեֆալոպաթիան հետագայում դառնում է դիստոնիկ շարժումների պատճառ և դրսևորվում է որպես աթետոիդ մանկական ուղեղային կաթվածի տեսակ: Կատարված գործիքային հետազոտություններից մագնիսական ռեզոնանսային շերտագրումը ցույց է տալիս բազալ հանգույցների ախտահարումներ: Երեխաների մտավոր զարգացումը կարող է լինել նորմալ՝ ուղեկցվելով շարժողական խանգարումներով: Այնուամենայնիվ, բացի բազալ հանգույցների ախտահարումից, վնասվում են նաև գլխուղեղի սպիտակ նյութը, կեղևը և ուղեղաբուլբ, որ հանգեցնում է նյարդաբանական ծանր դեֆիցիտի [15]:

Դիստոնիան և խորեոաթետոզը նկարագրվում են նաև վաղ մանկական շրջանում մետաբոլիկ հիվանդություններով (օրինակ՝ գլուտարային ացիդուրիա 1-ին տեսակ) և թմրամիջոցների ներարգանդային ազդեցությամբ երեխաների շրջանում [3]:

Բիլիռուբինային էնցեֆալոպաթիա: Նորածինների շրջանում սուր բիլիռուբինային էնցեֆալոպաթիան (կերնիկտերուս) դրսևորվում է օպիստոտոնուսով (սահմանվում է որպես երեխայի ոչ նորմալ կեցվածք, որը պայմանավորված է պարանոցի, գոտկային հատվածի և ստորին վերջույթների ծալիչ մկանների սպաստիկ կծկմամբ, որն առաջացնում է կամարաձև կեցվածք՝ պարանոցից մինչև կրունկ), ռետրոկոլիսով (ցերվիկալ դիստոնիայի տեսակ է, դրսևորվում է օրինաչափ, կրկնվող մկանային կծկումներով, որի պատճառով գլուխը հետ թեքված վիճակում է) և հիպերտոնիայով, ինչպես նաև մտավոր զարգացման դանդաղումով:

Հիպերբիլիռուբինեմիան հանգեցնում է գլխուղեղի բազալ հանգույցներում նեյրոնալ կապերի, ակնաշարժ նյարդի կորիզների և անդաստակախիսունջային նյարդի կորիզի վնասման: Հետծննդյան առաջին տարվա ընթացքում պրոցեսը վերածվում է բրոնխալական բիլիռուբինային էնցեֆալոպաթիայի, որը բնութագրվում է աթետոիդ շարժումներով, հայացքի ուղղահայաց հառումով և լսողության կորստով [22]:

Ակնագնդերի շարժողական խանգարումներ

Պարոքսիզմալ տոնիկ վերհայացք (Paroxysmal tonic upgaze): Պարոքսիզմալ տոնիկ վերհայացքը բնութագրվում է աչքերի կայուն դեպի վեր շեղման դրվագներով, հաճախ հայացքով ներքև նայելու փորձի ժամանակ ակնագնդերի սահմանափակ շարժումներով [11]: Երեխայի աչքերը կարող են այդ դիրքում պահպանվել մի քանի ժամից մինչև արթուն ժամերի մեծ մասը: Տեսա-ԷԷԳ ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ այս շարժումները ոչ էպիլեպտիկ բնույթ ունեն: Սկիզբը սովորաբար լինում է 4-10 ամսականում, թեև

հազվադեպ գրանցվում են դեպքեր անգամ 1 շաբաթականում:

Հիվանդության ախտածագումն անհայտ է, ենթադրվում է, որ պայմանավորված է ակնագնդերի ուղղահայց շարժումների համար պատասխանատու կեղև-մեզենցեֆալիկ ուղու անոմալիայով: Բարորակ հիվանդություն է, վիճակը բարելավվում կամ լավացումը դիտվում է մոտ 2,5 տարեկանում: Այնուամենայնիվ, տուժած երեխաների մեծամասնությունը, ըստ երևույթին, ունենում է նյարդաբանական և ակնաշարժ խնդիրներ, կա երկարատև հսկողության անհրաժեշտություն [11]:

Նորածինների օպտկլոնուս: Օպտկլոնուսն ակնագնդերի շարժունակության խանգարումն է, որը բնութագրվում է աչքերի՝ ցանկացած ուղղությամբ անկանոն, քառսային, կիսակոնյուգատ, արագ այս ու այն կողմ տատանումներով:

Ավելի մեծ տարիքի երեխաների շրջանում այն պայմանավորված է նեյրոբլաստոմայի և վարակային էնցեֆալոպաթիաներով [13]:

Նորածինների շրջանում օպտկլոնուսի դեպքերը հազվադեպ են, այն մեկուսացված և անցողիկ է, ինչպես նաև նյարդաբանական ստատուսում շեղումներ չեն հայտնաբերվում: Այնուամենայնիվ, օպտկլոնուսը նորածինների շրջանում դրսևորվում է նաև հիպօքսիկ-իշեմիկ էնցեֆալոպաթիայի, տեսողության կորստի և հերպեսային էնցեֆալիտով [13]:

Բնածին նիստագմ: Բնածին նիստագմը նկարագրվում է ակնագնդերի ռիթմիկ, զուգակցված, հորիզոնական տատանումներով, որոնք պահպանվում են երեխայի գլխի ցանկացած դիրքում [12]:

Ակնագնդերի շարժումները սկսվում են ծննդյան օրվանից կամ առաջին մի քանի օրվա ընթացքում, պահպանվում են ողջ կյանքի ընթացքում և կարող են պայմանավորված լինել տեսողական զգայական ախտաբանական պրոցեսներով: Նկարագրվում են ինչպես ընտանեկան, այնպես էլ սպորադիկ դեպքեր:

Նկարագրված են նաև բնածին նիստագմի անցողիկ տեսակները, որոնք սկսվում են վաղ տարիքից և հետընթաց են ապրում 8-9 ամսականում: Չնայած նրան, որ բնածին նիստագմը հազվադեպ է պայմանավորված տեսողական ուղիների արատներով

կամ ուռուցքներով, սակայն եթե առկա են տեսողական խանգարումներ, ապա պետք է դիտարկել նաև նեյրովիզուալիզացիայի անհրաժեշտությունը [12]:

Spasmus nutans: Spasmus nutans-ը վաղ մանկական տարիքում առաջացող համախտանիշ է: Այն բաղկացած է ախտանշանների եռյակից՝ գլխի շարժումներից, ակնագնդերի տատանումներից և գլխի անոմալ դիրքից: Ակնաբուժական և նյարդաբանական ախտաբանական շեղումներ չեն հայտնաբերվում: Այս համախտանիշը բարորակ է և ինքնաբերաբար անցնում է առանց որևէ բուժական միջամտության [2]:

Եզրակացություն

1. Հիպերկինետիկ շարժողական խանգարումները պարոքսիզմալ վարքագիծ են, չեն ուղեկցվում էլեկտրաէնցեֆալոգրաֆիկ անոմալիաներով: Այս խանգարումների մեծ մասը դրսևորվում է վաղ մանկության շրջանում: Հիպերեկալեքսիան կարող է դրսևորվել երբեմն պտղի ներարգանդային կյանքում՝ որպես աննորմալ շարժում:
2. Հիպերկինետիկ շարժողական խանգարումները նորածինների շրջանում սովորաբար ունեն բարենպաստ ելք և բուժման անհրաժեշտություն չկա: Այնուամենայնիվ, չափից ավելի հիպերկինետիկ շարժումների հիմքում կարող են ընկած լինել նյութափոխանակության խանգարման դրսևորումներից ոչ կետոտիկ հիպերգլիցինեմիան:
3. Դիստոնիկ շարժողական խանգարումները ներառում են էքստրապիրամիդային համակարգը և հաճախ պայմանավորված են սպեցիֆիկ հիվանդություններով: Սանդիֆերի համախտանիշով դրսևորվող դիստոնիան առավելապես պայմանավորված է գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքսով:
4. Պարոքսիզմալ տոնիկ վերհայացքը աչքի շարժողական խանգարում է, որը բնութագրվում է աչքերի կայուն դեպի վերև շեղման դրվագներով: Ամենահավանական պատճառը ենթադրվում է կեղև-մեզենցեֆալ ուղու մանրաթելերի անոմալիան:
5. Պարոքսիզմալ ոչ էպիլեպտիկ վարքագծերի տաբերակիչ ախտորոշման համար «ոսկե» ստանդարտ է տեսա-էլեկտրաէնցեֆալոգրաֆիան:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Аршавский И.А. Принцип доминанты в индивидуальном развитии организма // Журн. высш. нервн. деят., 1993, т. 43, № 4, с. 785-794
2. Aung T., Yap S.K., Yap E.Y., Fam H.B. Spasmus nutans. // Ann. Acad. Med., Singap., 1996 Jul, 25(4):596-8
3. Bian B., Liu Z., Feng D., Li W., Glutaric Aciduria Type 1: Comparison between Diffusional Kurtosis Imaging and Conventional MR Imaging.// AJNR Am. J. Neuroradiol., 2023 Aug, 44(8):967-973
4. Chokshi K. Riti, Cheng Anna, Ferrante Leah, Machie Michelle et al. Neonatal Encephalopathy with Hiccups and an Updated Diagnostic Approach. Neoreviews // Neoreviews, 2023 Nov 1;24(11):e741-e743
5. Cioni G., Biagioni E., Bottai P., Castellacci A.M., Paolicelli. Hyperekplexia and stiff-baby syndrome: an identical neurological disorder? // Ital. J. Neurol. Sci., PB. 1993;14:145-152
6. Czinn J. Steven, Blanchard Samra. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. // Paediatr. Drugs, 2013 Feb;15(1):19-27
7. DiMario F.Jr., Childhood head tremor. // J. Child Neurol., 2000; 15:22-25
8. Einspieler Christa, Prayer Daniela, Marschik B. Peter Fetal movements: the origin of human behavior. // Dev. Med. Child Neurol., 2021 Oct; 63(10):1142-1148
9. Ghossein Jamie, Pohl Daniela Benign spasms of infancy: a mimicker of infantile epileptic disorders. // Epileptic Disorders, 2019 Dec 1;21(6):585-589
10. Giffin N.J., Benton S., Goadsby P.J. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation. // Dev. Med. Child Neurol., 2002;44:490-493
11. Hayman M., Harvey A.S., Hopkins I.J., Kornberg A.J. et al. Paroxysmal tonic upgaze: a reappraisal of outcome. // Ann. Neurol., 1998;43:514-520
12. Korff C.M., Apkarian P., Bour L.J., Meuli R. et al. Isolated absence of optic chiasm revealed by congenital nystagmus, MRI and VEPs. // Neuropediatrics, 2003;34:219-223
13. Krolczyk S., Pacheco E., Valencia P., Papazian O., Yelin K et al. Opsoclonus: an early sign of neonatal herpes encephalitis. // J. Child Neurol., 2003;18:356-358
14. Maydell B.V., Berenson F., Rothner A.D., Wyllie E. Benign myoclonus of early infancy: an imitator of West's syndrome. // J. Child Neurol., 2001;16:109-112
15. Mercuri E., Barnett A.L. Neonatal brain MRI and motor outcome at school age in children with neonatal encephalopathy: a review of personal experience. // Neural. Plast., 2003;10:51-57
16. Mosca S., Martins J., Temudo T. Transient benign paroxysmal movement disorders in infancy. // Rev. Neurol., 2022 Feb 16;74(4):135-140
17. Nelson G.B., Olson D.M., Hahn J.S. Short duration of benign partial epilepsy in infancy. // J. Child Neurol., 2002;17:440-445
18. Perlman J.M., Volpe J.J. Movement disorder of premature infants with severe bronchopulmonary dysplasia: a new syndrome. // Pediatrics, 1989;84:215-218
19. Pinto L.C., Giliberti P. Neonatal seizures: background EEG activity and the electroclinical correlation in full-term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Analysis by computer-synchronized long-term polygraphic video-EEG monitoring. // Epileptic Disord., 2001;3:125-132
20. Praveen V., Patole S.K., Whitehall J.S. Hyperekplexia in neonates. // Postgrad. Med. J., 2001;77:570-572
21. Pressler M Ronit, Cilio Roberta Maria, Mizrahi M. Eli The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. // Epilepsia, 2021 Mar;62(3):615-628
22. Qian Shuo, Kumar Prateek, Testai D. Fernando Bilirubin Encephalopathy. // Curr. Neurol. Neurosci. Rep., 2022 Jul;22(7):343-353
23. Turanlı G., Senbil N., Altunbasak S., Topcu M. Benign neonatal sleep myoclonus mimicking status epilepticus. // J. Child Neurol., 2004;19:62-63
24. Vaccario M.L., Valenti M.A., Carullo A. et al. Benign neonatal sleep myoclonus: case report and follow-up of four members of an affected family. // Clin. Electroencephalogr., 2003; 34:15-17

РЕЗЮМЕ

О ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ У ДЕТЕЙ

Галстян Л.С.¹, Акопян А.В.¹, Асатурян Ш.С.², Манвелян О.М.¹

¹ ЕГМУ, Кафедра неврологии

² МЦ «Сурб Аствацамайр»

Ключевые слова: дети до 3-х месяцев, гиперкинетические и дискинетические двигательные нарушения, эпилепсия, дифференциальная диагностика, электроэнцефалография.

В статье обоснована актуальность исследований двигательных нарушений у детей, представлены возрастные особенности их исследования.

В статье представлены клинические проявления пароксизмальных двигательных нарушений в возрасте до 3 месяцев с учетом того, что последние принципиально отличаются от аналогичных явлений, возникающих после 3-месячного возраста. Основой возрастного распределения являются аспекты антигравитационного взгляда удержания головы ребенка, его сидения и стояния.

В данной категории детей для различения неэпилептических проявлений особое значение имеет видеоэлектроэнцефалография, при этом обосновывается особая важность последней, т.к. неэпилептические двигательные нарушения не требуют лечения противосудорожными препаратами. От-

мечается, что зачастую, даже ЭЭГ-исследование бывает недостаточным для уточнения диагноза.

На основании представленных данных можно заключить, что гиперкинетические двигательные нарушения характеризуются пароксизмальными проявлениями, не сопровождаются ЭЭГ-аномалиями. Большинство из них манифестируют в раннем детстве в виде гиперэксплексии, иногда и во внутриутробном периоде, имеют благоприятный исход и не требуют лечения, а дистонические двигательные нарушения, как правило, представлены с вовлечением экстрапирамидной системы и часто связаны со специфическими заболеваниями. При этом, дистония, проявляющаяся синдромом Сандифера, обусловлена, главным образом, гастроэзофагеальным рефлюксом.

Особо отмечено, что видео-ЭЭГ считается «золотым» стандартом дифференциальной диагностики пароксизмальных неэпилептических проявлений.

SUMMARY

ABOUT MOVEMENT DISORDERS IN CHILDREN

Galstyan L.S.¹, Hakobyan A.V.¹, Asaturyan Sh.S.², Manvelyan H.M.¹

¹YSMU, Department of Neurology

²“Surb Astvatsamayr” MC

Keywords: *children under 3 months, hyperkinetic and dyskinetic movement disorders, epilepsy, differential diagnosis, electroencephalography.*

The article substantiates the relevance of research into movement disorders in children and presents the age-related characteristics of their research.

The article presents the clinical manifestations of paroxysmal motor disorders under the age of 3 months, taking into account the fact that those are fundamentally different from similar phenomena in children above 3 months old. The basis for the age distribution are the aspects of antigravity perspective to a child’s head holding, sitting and standing.

In this category of children, a video electroencephalography is of particular importance for distinguishing non-epileptic manifestations. At the same time, the special importance of the latter is substantiated, because non-epileptic movement disorders do not require treatment with anticonvulsants. It is noted that

often even an EEG is insufficient to clarify the diagnosis.

Based on the data presented, it can be concluded that hyperkinetic movement disorders are characterized by paroxysmal manifestations and are not accompanied by EEG abnormalities. Most of them are manifested in early childhood in the form of hyperekplexia, sometimes in the prenatal period, have a favorable outcome and do not require treatment. In the meantime, the dystonic movement disorders, as a rule, are presented with the involvement of the extrapyramidal system and are often associated with specific diseases. At the same time, dystonia, manifested by Sandifer syndrome, is caused mainly by gastroesophageal reflux.

It is noteworthy that the video-EEG is considered to be the “golden” standard for the differential diagnosis of paroxysmal non-epileptic manifestations.

ТОКСИНЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАК СВОЕОБРАЗНЫЕ СИЛЫ ПРИРОДЫ, ПРИХОДЯЩИЕ НА ПОМОЩЬ ЧЕЛОВЕКУ. ЯДЫ ЗМЕЙ. МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ. 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: 31.03.2024, рецензирована: 15.04.2024, принята: 25.04.2024

Ключевые слова: тетродотоксин, нейротоксин, гуанидиновый токсин, жесткий каркас, биомембраны, ямкоголовые и гремучие змеи, тромбоцитопения, гемолиз, противоядие, паралич, антагонист.

Цель обзора – представление данных современной мировой литературы относительно разнообразия механизмов действия змеиных ядов. Доказано, что некоторые из этих токсичных соединений благодаря своим уникальным свойствам в минимальных дозах способны проявлять незаменимые целебные свойства и сегодня уже в качестве разработанных и опробованных лекарственных средств дополняют ряды противоаритмических, обезболивающих, противовоспалительных и других лекарственных средств.

Современная медицина постоянно нуждается в новых эффективных и избирательно действующих лекарствах с целью по возможности свести к минимуму побочные эффекты лекарств. В этой связи примечательно, что некоторые токсины естественного происхождения, как своеобразная сила природы, в минимизированных дозах становятся уникальными средствами при лечении разных заболеваний, проявляя при этом крайне низкий уровень токсичности.

Из обширного арсенала современной медицинской фармакопии порядка 10% соединений в качестве мишеней выбирают именно ионные каналы [7]. Это – препараты из группы анестетиков, анальгетиков, противоаритмических средств и некоторые другие. На примерах нескольких идентифицированных токсинов можно продемонстрировать, какими избирательными

и, при этом, отличающимися друг от друга могут быть механизмы действия природных соединений, в частности на натриевые каналы.

Биохимические аспекты механизмов токсического действия ядов разнообразных змей

Среди более чем 3500 видов змей приблизительно 400 видов ядовиты. Являясь сложными смесями белков и пептидов, катионов макроэлементов и небольших количеств микроэлементов, яды всех видов змей по механизмам токсического действия подразделяют на следующие группы [2]:

- ♦ яды, преимущественно нейротоксического воздействия, вызывающие паралич двигательной и дыхательной мускулатуры, ведущие к угнетению дыхательного и сосудодвигательного центров головного мозга при отравлении тетродотоксином. К ним относятся яды кобры и других змей семейства аспидов, а также морских змей;
- ♦ яды, преимущественно геморрагического воздействия, свертывающие кровь и оказывающие местное отечно-некротическое воздействие. Это – яды гадюковых: гюрзы и эфы, яды узкоголовых и, особенно, гремучих змей, вызывающие изменения резистентности кровеносных сосудов, механизмов свертывания крови, прямые или косвенные нарушения в функции сердечной, легочной, нервной и кровеносной систем;
- ♦ токсины как нейротоксического, так и геморрагического воздействия. Ими обладают змеи Центральной и Южной Америки, австралийские аспиды, некоторые виды гадюковых тропической фауны.

Тетродотоксин – один из самых высокоактивных токсинов в природе. Натриевые каналы – прекрасная мишень как для разнообразных токсинов, так и для тетродотоксина.

* 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

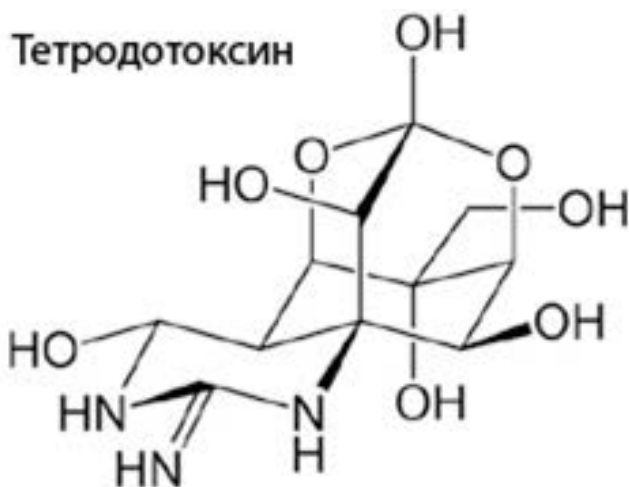


Рис. 1 Структура тетродотоксина

Поражение ЦНС проявляется оглушением, развитием интоксикационного психоза. Нейротоксическое воздействие связано с судорогами, парестезией и периферическими парезами. Особенно тяжело протекает токсическая миастения (при отравлении тетродотоксином яда кобры). Как правило, она сопровождается нарушением дыхания, вплоть до полной остановки [4].

Нужно отметить, что тетродотоксин характерен не только для некоторых видов змей. Его вырабатывают и бактерии рода *Vibrio*, обитающие в организме рыбы фугу, и содержится он в основном в яичниках, печени, кишечнике и коже этой рыбы (самый опасный и самый дорогой деликатес в Японии) [1]. Итак, тетродотоксин как действующее начало яда фугу, был открыт японским ученым Тахара. В 1972 году удалось получить тетродотоксин в кристаллическом виде. Трехмерную структуру яда установили независимо друг от друга несколько ученых в 1963-1964 годах. Тетродотоксин представляет собой соединение аминопергидрохиназолина с гуанидиновой группой (рис. 1).

Механизм токсичности тетродотоксина

Структура тетродотоксина не такая большая по сравнению с другими токсинами, имеющими пептидное строение (батрохотоксин – содержащийся в яде лягушек, конотоксин – в моллюсках типа «Conus»), но благодаря уникальной химической структуре, токсин выступает в качестве молекулярной пробки, физически закупоривающей натриевые каналы [7]. Нейротоксин ингибирует потенциал действия мембран нервных клеток, потенцирует ранний кратковременный поток ионов натрия, необходимый для начальной деполяризации мембран нервных клеток.

Форма и строение остатков гуанидиновой группировки – $(\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}-)$ в молекуле токсина похожи на строение гидратированного иона Na^+ в ионных каналах, благодаря чему (связывается с водородной связью) и он проникает внутрь поры каналов. Если в роли инициаторов выступает гуанидиновый участок молекулы тетродотоксина (та же группа присутствует в молекуле сакситоксина), то задняя массивная часть молекулы, имеющая жесткий каркас, застревает внутри поры, очень прочно связываясь с ее аминокислотными остатками посредством множества функциональных групп (рис. 2) [5, 8]. Каждая из них имеет специфический «ответчик» в поре. В таком закупоренном состоянии ток ионов Na^+ через канал становится невозможным. Благодаря конической форме молекулы тетродотоксина надежность подобной молекулярной пробки настолько высока, что летальная доза токсина крайне мала (10 мкг/кг) для человека, по сравнению даже с цианидом калия (KCN – 1,7 мг/кг). По сравнению со стрихнином, тетродотоксин сильнее в 400 раз, а по сравнению с кокаином – в 160000 раз. Но главным является тот факт, что не все потенциал-чувствительные натриевые каналы одинаково чувствительны к токсину и не все из них становятся его непосредственными жертвами при отравлении. Более чувствительны натриевые каналы в центральной и периферической нервной системах, а также в скелетных мышцах. Внешние признаки тяжелого поражения очень напоминают действие миорелаксантов. Смерть наступает от паралича дыхательных мышц.

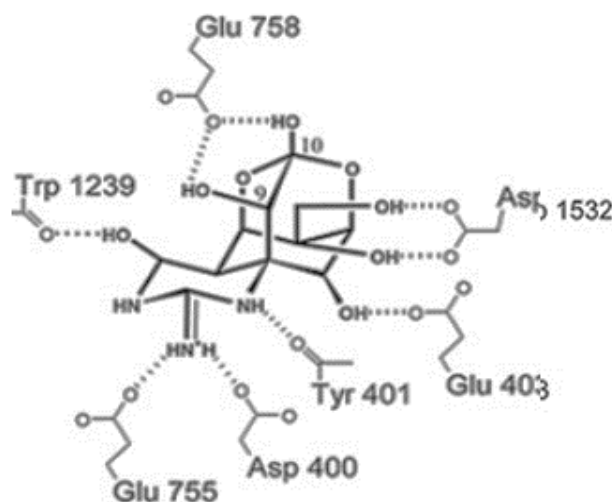


Рис. 2 Связывание тетродотоксина с аминокислотами

Гематологические нарушения при отравлении токсинами других змей

Нарушения такого характера проявляются при отравлении ядами ямкоголовых и гремучих змей [11]. Нейротоксические эффекты при укусах ямкоголовых змей выражены слабо. Антитокс к яду ямкоголовых плохо купирует нейротоксическое действие. Однако, поражение ядом гремучих змей, обитающих в Калифорнии, в штатах Юта и Аризона, чревато развитием паралича дыхания даже при отсутствии значительных местных или гематолитических расстройств. Яды гремучих змей вызывают изменение резистентности кровеносных сосудов, противосвертывающее действие на кровь, прямые или косвенные изменения в деятельности сердца и легких, нарушение функции нервной и кровеносной систем, а яд гадюк оказывает коагулирующее действие [12].

Сердечно-сосудистые поражения

Может развиваться гипотензия, обычно вследствие снижения объема циркулирующей крови, увеличения проницаемости капилляров, потери жидкости, белков, эритроцитов. Гипотензия усугубляется коагулопатией и высвобождением вазоактивных аминов. При тяжелой интоксикации формируется кровоподтек за счет кровоизлияния в окружающие ткани. Но этого недостаточно для развития анемии у пострадавших. Исключение составляют маленькие дети, у которых внесосудистый объем крови пропорционально больше, нежели у взрослых. Отечность с кровоподтеками или без таковых распространяется от места укуса на окружающие ткани в течение нескольких часов и может переходить с конечностей на туловище. В яде гремучих змей содержится много ферментов: протеазы, гиалуронидаза, L-аминоксидаза, фосфолипаза A_2 и другие, избыточное количество которых, особенно последнего, вызывают тяжелую деструкцию тканей в месте укуса [10]. Как правило, развиваются тромбоцитопения, гипофибриногенемия и увеличивается время коагуляции. Фосфолипаза A_2 состоит из 129 аминокислотных остатков (относительная молекулярная масса=14629, изоэлектрическая точка $Pi=10$). Содержание фосфолипазы A_2 в яде этих змей (присутствующих в клетках биомембран) резко превышено. Несмотря на то, что этот фермент играет важную роль в регуляции метаболизма фосфолипидов, среди механизмов разрушения мембраны существует тип механизма саморазрушения фосфолипазой, которая активируется ионами Ca^{2+} и специфичен для змеиных ядов. Фосфо-

липаза A_2 является основной причиной интоксикаций, вызванных змеиным ядом, и при этом оказывает дозозависимое действие.

С одной стороны, фосфолипаза A_2 запускает каскад арахидоновой кислоты, вызывая накопление тромбоксана A_2 , известного как фактор агрегации тромбоцитов, в результате чего стимулируется процесс тромбообразования или тромботический синдром [8]. С другой стороны, большие количества фосфолипазы A_2 способствуют гидролизу фосфатидилхолина и образованию большого количества лизофосфатидилхолина (рис. 3). Физиологически нормальное количество лизофосфатидилхолина оказывает большое влияние на нормальные физикохимические свойства биомембран, но в избыточных количествах оказывает детергентное повреждающее действие на биомембраны и способствует образованию цитолитиков (лизолецитин, лизофосфатидилхолин), разрушающих мембраны эритроцитов, тучных клеток и вызывающих соответствующие патологические сдвиги, приводя к гемолизу эритроцитов. Наблюдается картина, схожая с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [6]. ДВС – подобный синдром проявляется особенно при укусах ямкоголовых змей.

Известно, что при нормальном процессе свертывания крови тромбин высвобождает фибринопептиды А и Б (как мономеры фибрина) из фибриногена и одновременно активирует фактор XIII, стабилизирующий фибриновый сгусток. Яд ямкоголовых змей содержит подобный тромбину фермент, который, однако, не полностью высвобождает фибринопептиды А и В из фибриногена и не активирует фактор XIII. В результате действия яда уменьшается содержание в крови фибриногена с образованием неполноценного и легко лизируемого сгустка. Не происходит истинного тромбообразования. Наблюдается тромбоцитопения, гемолиз эритроцитов, что ведет к сильному кровотечению с обескровливанием тканей [6, 11].

Наблюдается картина схожая с ДВС-синдромом. Отравление считается очень тяжелым, если у пострадавшего развился истинный ДВС-синдром. Вероятно, это происходит вследствие быстрого всасывания большого количества яда, особенно при его попадании непосредственно в сосуд в момент укуса.

Лабораторные исследования, которые назначают пострадавшим от укусов гремучих змей:

- ♦ определение количества форменных элементов крови, подсчет тромбоцитов, оценка фибриногена, продуктов деградации фибрина, протромбино-



Рис. 3 Гидролиз фосфатидилхолина

вого времени, парциального тромбопластинового времени [12]. У некоторых пациентов развиваются тяжелая гипофибриногенемия и тромбоцитопения на фоне очень слабой отечности и чаще это происходит при укусах детенышами гремучих змей [6];

- ◆ мазок крови, анализ мочи и определение креатинфосфокиназы;
- ◆ как правило, препараты крови не назначают. Проявления такого рода интоксикации устраняются при введении противоядия (кроме случаев с активным кровотечением);
- ◆ при положительной пробе с лошадиной сывороткой крови необходимо введение препарата антивенин [13, 15].

Лечение осуществляют в отделении интенсивной терапии под непосредственным врачебным контролем, имея наготове лекарства и оборудование для устранения анафилактической реакции. Предварительно пациенту назначают антигистаминные и, возможно, стероидные препараты, капельно – адреналин. Антивенин вливают крайне медленно, а при малейших признаках анафилаксии введение прекращают и увеличивают скорость инфузии адреналина.

Об осложнениях при лечении антивенином

Так как в препарате содержится большое количество чужеродного белка, существует риск возникновения реакций гиперчувствительности [11]. В ранние сроки, это – анафилаксия, а в отдаленные (через 1-2 недели) – сывороточная болезнь, для которой характерна лихорадка, боли в суставах, уртикарная сыпь. Данное состояние поддается лечению стероидными и антигистаминными препаратами [6]. Для профилактики иногда назначают антибиотики, так как клиническую картину интоксикации ядом гремучей змеи трудно отличить от инфекционного поражения тканей. Но есть и мнения против использования антибиотиков, поскольку частота развития инфекции в таких ранах низ-

ка и считается, что яд сам обладает противомикробными свойствами.

Применение в медицине. Как тетродотоксин превратился в уникальное средство при лечении разных заболеваний?

Сегодня тетродотоксин широко применяется не только в экспериментальной медицине, электрофизиологических исследованиях мембран различных клеток, но и установлены безопасные дозы этого вещества, при которых более четко проявляется его лечебный эффект и практически не проявляется токсическое действие.

В растворимой форме тетродотоксин применяется в медицине как анальгетик при невралгиях, артритах и ревматизме. В Японии уже продают тетродотоксин в качестве болеутоляющего, выпускается он также в инъекционной форме в виде хлористоводородной.

Выявлено, что эффект тетродотоксина аналогичен опиоидам, поскольку и он блокирует ионные каналы в мембранах нервных и мышечных клеток, тем самым препятствует передаче нервного сигнала и вызывает паралич мышц. Но, так как производные опиоидов, блокируя рецепторы в головном и спинном мозге, как правило, за короткое время вызывают привыкание и приводят к летальному исходу при передозировке, нужно было бы найти метод, позволяющий медленно и в небольших количествах вводить в организм тетродотоксин. Комбинация тетродотоксина с биоразлагаемым полимером (который, заодно, подавляет токсический эффект) позволила использовать еще меньшее количество тетродотоксина. Гидролиз, происходящий в организме, постепенно разрушает полимер, и в итоге токсин выделяется постепенно, а анестезирующий эффект сохраняется на протяжении целой недели.

Хотя к блокаторам потенциал-зависимых каналов принадлежат многие препараты (анестетики, противоаритмические и др.), главное отличие их от тетродотоксина в том, что они действуют только в высоких

концентрациях.

Тетродотоксин эффективен при лечении астмы, кашля, мышечных спазмах при столбняке. Шесть лекарственных препаратов в форме мазей, содержащие в своем составе яд гадюки: Випросал В, Алвипсал, Салвисар и Наятокс (яд кобры обыкновенной) применяются как болеутоляющие мази для наружного применения.

Пользоваться этими средствами нужно с большой осторожностью, так как специфические антитоды против тетродотоксина неизвестны. Но в случаях отравления в качестве противоядия употребляют белки, связывающие токсины гуанидинового ряда в связи с тем, что активной частью структуры тетродотоксина является гуанидиновая группа. Змеиный яд применяется в изготовлении анатоксинов, которыми иммунизируют животных для получения противоядий (противозмеиных сывороток иммуноглобулинов) [6, 15].

Белки и пептиды, содержащиеся в змеином яде, могут быть использованы для создания лекарств от сердечно-сосудистых заболеваний. Яд некоторых змей обладает кардиопротекторным эффектом, то есть способен устранять дисфункцию сердечной мышцы, а также эффективно снижать повышенное давление. Ученым известно несколько выделенных из змеиного яда пептидов, действующих на сердечно-сосудистую систему человека [14, 16, 17]. Причем действие это самое разное, например, брадикининопотенцирующие пептиды вызывают снижение артериального давления за счет того, что в крови снижается концентрация ангиотензина и повышается уровень брадикинина. Такие пептиды содержатся в яде кобры.

В ходе экспериментов было установлено, что при укусе змеи у крыс понижается частота сокращений предсердий. И если в природе яд змеи таким образом обездвиживает небольших животных, то в медицине это свойство яда может быть использовано при создании препаратов длительного действия при гипертонии,

хотя в некоторых случаях натрийуретические пептиды способны привести к тяжелой гипотонии. Потому и авторы исследования полагают, что наиболее эффективны в данном случае искусственно созданные пептиды. Так, в яде земляной и синайской гадюк учеными найдены сарафотоксины [3, 9], которые у мышей вызывают дисфункцию левого желудочка, бронхоспазм. Мыши, получившие дозу такого яда в природе или в условиях лаборатории, в течение нескольких минут погибают от остановки сердца. А у человека сарафотоксины вызывают аритмию. В научных исследованиях сарафотоксин используется для создания моделей вазоспазма.

Существуют группы змеиных ядов, которые в высокой концентрации крайне опасны, а в низкой – могут использоваться в медицине. Например, трехпетельные токсины, они значительно увеличивают внутриклеточную концентрацию кальция, что является спусковым крючком к целому ряду патологических процессов, которые приводят к некрозу клетки [3]. Это высокотоксичные соединения, но в микродозах могут быть полезны при инфаркте миокарда, когда сократительная функция сердца снижается.

Из яда гадюк, живущих в Африке, выделен белок альтернагин-С, который вызывает рост сердечных сокращений [3, 18]. В природе сердце мелких животных просто не выдерживает такой нагрузки, а в медицине белок может быть использован, когда пациент сталкивается с гипоксией.

Закключение

Итак, многие свойства змеиных ядов оказываются уникальными, и в правильно подобранных дозах змеиные яды могут быть использованы для создания высокоэффективных лекарств нового поколения, в дополнение к ряду противоаритмических, обезболивающих, противовоспалительных и других фармакологических групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Մարգարյան Կ.Ս. «Թունագիտություն» դասագիրք բժշկական բուհերի ուսանողների համար Երևանի Մ. Գեորգու անվ. պետական բժշկական համալսարան, 2015թ. 680էջ, 201-204, 307-310
2. Մարգարյան Կ.Ս. Թունագիտական քիմիա: Դասագիրք բուհերի ուսանողների համար-Եր: Գեղիկակալին հրատարակություն, 2008-512 էջ, 351-353
3. Аверин А.С., Уткин Ю.Н. Сердечно сосудистые эффекты токсинов змеиного яда. Российский научный журнал Acta Naturae- 2021, 13, 4-14
4. Куценко С. А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание / С. А. Куценко- СПб: ООО, Издательство Фолиант, 2004.- 720 с.
5. Кольцова Ю.А., Булычева О.С. Токсикологические аспекты сакситоксина и тетрадотоксина. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012, N 1, с. 56-56
6. Линг Л.Дж., Кларк Р.Ф., Тимоти Б., Эрикссон Д.Х., Трестрейл Ш. Секреты токсикологии. Перевод с английского. Под редакцией Е. А. Лужникова, Санкт-Петербург, 2006, с.376-378
7. Тихонов Д. Б. Яды против ионных каналов. "Химия и жизнь" Биология, Биофизика, Биохимия, 2014, 3, 24-28
8. Averin A., Starkov V., Utkin Y. Effects of the Heterodimeric Neurotoxic Phospholipase A2 from the Venom of Vipera nicoskii on the Contractility of Rat Rapillary Muscles and Thoracic Aortas // Toxins-2024.,v.16, 2 ,100. doi: 10.3390/toxins16020100
9. Averin A. S., Nenor M. N. Starkov V. G. et al. Effect of Cardiotoxins from Naja

- oxiana Cobra Venom on Rat Heart Muscle and Aorta: A Comparative Study of Toxin-Induced Contraction Mechanisms// *Toxins*- 2022, v. 14, 2, 88 DOI: 10.3390/toxins14020088
10. Bush S.P., Hegewald K.G., Green S. M. et al. Effects of a negative pressure venom extraction device (Extractor) on local tissue injury after artificial rattlesnake envenomation in a porcine model. *Widerness und Enviromental Medicine*. 2000, 11, 3, p.180-188. doi: 10.1580/1080-6032(2000)011[0180:eoanpv]2.3.co;2.
11. Casewell N.R., Jackson T.N.W, Laustsen A.H; Sunagar K; Causes and Consequences of snake Venom Variation. *Trends Pharmacol. Sci*. 2020, Aug; 41(18), 570-581
12. Chippaux J. P., Snake bites. Appraisal of the global situation// *Bull. World Health Org.*, 1998; 76, p. 515-524
13. Dunnihoo D.R., Rush B.M., Wise R.B. et al. Snake bite poisoning in pregnancy. A review of the literature// *J. Reprod. Med.*, 1992, 37, p.653-658
14. Holstege C.P., Miller M.B., Wermuth M. et al. Crotalid snake envenomation// *Crit.*

Care Clin., 1997,13, p. 889-921

15. Kalita B., Utkin Y.N., Mukhorjee A.K. Current Insights in the Mechanisms of Cobra Venom Cytotoxins and their Complexes in inducing Toxicity. *Impliation in Antivenom Therapy// Toxins* 2022. v. 14, 12, 839. DOI: 10.3390/toxins14120839
16. Kini K.M., Koh. C.Y. Snake venom three-finger-toxin and their potential in drug development targeting cardiovascular diseases. *Biochem. Pharmacol.* DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114105
17. Sartim M.A., Nogueira R.C., Cavalcante T.T.A. et al. Hemodynamic impairment induced by Crotoxin using *in vivo* and *ex vivo* approach in a rat model, *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 232, article 123408, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123408
18. Sciani J.M., Pimenta D.C. The modular nature of bradykinin potentiating peptides isolated from snake venoms J. of *Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases* 2017; v. 23, 45, doi: 10.1186/s40409-017-0134-7

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԲՆԱԿԱՆ ԾԱԳՄԱՆ ԹՈՒՅՆԵՐ, ՈՐՈՆՔ ՈՐՊԵՍ ԲՆՈՒԹՅԱՆ ՅՈՒՐԱՏԵՍԱԿ ՈՒԺԵՐ, ԿՈՉՎԱԾ ԵՆ ՕԳՆԵԼՈՒ ՄԱՐԴՈՒՆ: ՕՁԻ ԹՈՒՅՆԵՐ: ԹՈՒՆԱԿՈՐ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄԸ: ԿԻՐԱՌՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՄԵԶ

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

¹ ԵՊԲՀ, ֆարմացիայի ամբիոն

² ԵՊԲՀ, օրթոպեդիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն

³ ԵՊԲՀ, բժշկության պատմության դասընթաց

Բանալի բառեր՝ տետրոդոտոքսին, նեյրոտոքսին, գլուսնիդինային տոքսին, կենսաթաղանթ, շառաչող օձ, թրոմբոցիտոպենիա, հեմոլիզ, ներհակորդ, հակաառիթմիկ, հակաթոյն, ցավազրկող:

Ժամանակակից բժշկության պահանջներից է բխում ակտիվ և ընտրողականությամբ օժտված նոր դեղանյութերի ստեղծումը, որոնք հնարավորինս նվազագույնի կհասցնեն կիրառվող դեղերի կողմնակի և թունավոր ազդեցությունները, ինչպես դրանց մեկուսի, այնպես էլ համատեղ զուգորդումների դեպքում: Այդ իմաստով առավել հետաքրքիր է այն փաստը, որ որոշ տոքսիններ՝ որպես բնության զարմանահրաշ ուժեր, իրենց յուրատեսակ քիմիական կառուցվածքի շնորհիվ դառնում են այլընտրանքային դեղամիջոցներ ամենատարբեր հիվանդությունների բուժման նպատակով, որոշ դեպքերում ցուցաբերելով ամենամեծ թունավոր հետևանքներ: Սույն աշխատանքը նպատակաուղղված է նման թույների, մասնավորապես օձի թույնի տոքսիկ մեխանիզմների բիոքիմիական հատկությունների լուսաբանմանը, թունավորումների դեպքում կիրառվող հակաթոյնները ճշգրիտ ընտրելու կողմնորոշմանը (այնքանով, որքանով թույնի կառուցվածքից է բխում հակաթոյնի արդյունավետությունը) և, ամենակարևորը, դրանց այս կամ այն օրգան -համակարգի վրա բուժիչ ազդեցության ֆենոմենի բացահայտմանը:

Այնքանով, որքանով դեղի թունավոր հատկությունը հիմնականում նրա դեղաբանական ազդեցության շարունակական դրսևորումն է, աշխատանքում ներկայացված ամենատարբեր (կոբրա, իժ, շառաչող, բոժոժավոր և այլն) օձերի թույներում առկա տոքսիններից մեկի դեպքում ազդեցության թիրախը ԿԼՀ-ի, ԾԼՀ-ի և կմախքային մկանների նատրիումական անցուղիներն են, հեմոռագիկ ազդեցություն ցուցաբերող տոքսինների դեպքում՝ արյունատար անոթները, իսկ առավելապես պեպտիդային կառույց ունեցողների դեպքում, երբ թույնից անջատվում է ալտերնազին-C սպիտակուցը, թիրախ է սրտամկանը, որը կհանգեցնի վերջինիս կծկողա-

կանության աճին: Եթե ցածրամոլեկուլային կառուցվածքով տետրոդոտոքսինը կամ սաքսիտոքսինը (մոլյուսկների թույն) ակտիվ բաղադրամաս եղող գլուսնիդինային մնացորդի (հիդրատացված նատրիում իոնի կառուցվածքային նմանակ) շնորհիվ ներթափանցում է նատրիումական անցուղիների ճեղքերով՝ հանդես գալով մոլեկուլային «խցանի դերում», իորով էլ պայմանավորվում է վերջինիս թերապևտիկ չափաքանակներով հակաառիթմիկ, ցավազրկող ազդեցությունը, ապա բրադիկինինը պոտենցող պեպտիդները (կոբրայի թույն) հանգեցնում են զարկերակային ճնշման իջեցման, որի հետևանքով արյան մեջ նվազում է անգիոտենզինի և մեծանում բրադիկինինի կոնցենտրացիան:

Ուստի դրանց հիման վրա ստեղծված են երկարատև ազդեցության հակազերճնշումային դեղեր, մինչդեռ Na-միզամուղ պեպտիդներ պարունակող թույները կարող են ծանր ուղղակեցվածքային թերճնշման պատճառ դառնալ:

Շառաչող և փոսագլուխ օձերի (հատկապես դրանց ծագերի) խայթից խախտվում է արյան համակարգի ռեգիստենտականությունը՝ հանգեցնելով հիպոֆիբրինոգենեմիայի, թրոմբոցիտոպենիայի և էրիթրոցիտների հեմոլիզի:

Աֆրիկյան իժից անջատված ալտերնազին-C սպիտակուցը մեծացնում է սրտամկանի կծկողականության ուժը, որն էլ կարող է օգտակար լինել սրտամկանի ինֆարկտի դեպքում, երբ սրտի պոմպային ֆունկցիան ընկճված է, իսկ իժի որոշ տեսակների դեպքում հայտնաբերված սառաֆոտոքսինը հանգեցնում է ծախս փորոքի դիսֆունկցիայի և առիթմիայի զարգացմանը: Հետաքրքիր է այն փաստը, որ տետրադոտոքսինի ներառումը կենսաթաթալով պոլիմերի կազմում կրճատում է վերջինիս թունայնությունը այնքանով, որքանով օրգանիզմում հիդրոլիզի ընթացքում թույնն անջատվում է աստիճանաբար, և անզայացնող ազդեցությունը պահպանվում է բավականին երկար:

SUMMARY

POISONS OF NATURAL ORIGIN, WHICH, AS UNIQUE FORCES OF NATURE, ARE MEANT TO HELP PEOPLE. SNAKE POISONS. THE MECHANISM OF TOXIC EFFECT. MEDICINAL USAGE

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

¹YSMU, Department of Pharmacy

²YSMU, Department of Orthopedic Stomatology

³YSMU, Course of History of Medicine

Keywords: *tetrodotoxin, neurotoxin, guanidine toxin, rigid framework, bio membranes, pit-headed, rattling, thrombocytopenia, hemolysis, antidote, paralysis, antagonist, antiarrhythmic, analgesic.*

Modern medicine demands the development of novel medications with selectivity and activity that will reduce the adverse and toxic effects of existing medications as much as possible, while using both in monotherapy and in combination therapy. In this sense, it is more fascinating that certain poisons, which are incredible powers of nature, may be used as alternative medications to treat a wide range of illnesses, despite sometimes having very mild side effects because of their distinct structure. This work aims to cover the biochemical aspects of the poisonous mechanisms of these poisons, particularly snake venom, and to provide guidance for the precise selection of antidotes to be utilized in cases of poisoning (to the extent that the antidote's efficiency is derived from the structure of poison) and, most importantly, to identify the phenomenon of curing effects on one or more organ systems.

When a drug's toxic property is primarily a continuous manifestation of its pharmacological effect, as is the case with one of the toxins found in the venoms of the widest variety of snakes discussed in the work (cobra, viper, etc.), the effect's target is the sodium channels in the skeletal muscles, in CNS and PNS, whereas in toxins that exhibit a hemorrhagic impact the target is blood vessels. For toxins with a peptide structure- when the

altrenagin-C protein is detached from the poison - the target is the myocardium, which will result in an increase in the latter's contractility. If the tetrodotoxin or saxitoxin (mollusc poison) with a low molecular structure due to the guanidine residue (a structural analogue of the hydrated sodium ion) - an active ingredient, penetrates through the cracks of the sodium channels, acting as a molecular "stopper", having the antiarrhythmic, pain-relieving effect in therapeutic doses, then bradykinin-potentiating peptides (cobra venom) lead to a decrease in arterial pressure. As a result, blood angiotensin decreases and bradykinin concentration increase. Hence, long-acting antihypertensive drugs have been made on their premise, whereas poisons containing Na-diuretic peptides can cause extreme orthostatic hypotension. The bite of pit vipers (particularly snakelets) affects the resistance of the blood system, causing hypofibrinogenemia, thrombocytopenia, and hemolysis of erythrocytes.

The alternagin-C protein separated from the African viper increases myocardial contractility, which may be valuable in myocardial infarction, when the pumping work of the heart is failed, and sarafotoxin found in a few species of viper leads to the ventricular dysfunction and arrhythmia. It is interesting to note that the inclusion of tetrodotoxin in a biodegradable polymer reduces its toxicity, to the extent that the poison is released gradually during hydrolysis in the body, and the anesthetic effect is maintained for quite a long time.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.37-91>

ՀՏԴ՝ 613.27:577.17.049

ՑԻԿԻ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՐՊԵՍ ՀԱՆՐԱՅԻՆ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴԻ ԽՆԴԻՐ

Զոթանյան Ա.Յ.¹, Ավետիսյան Լ.Ռ.,¹ Առուստամյան Մ.Ա.²¹ ԵՊԲՀ, հիգիենայի և Էկոլոգիայի ամբիոն² ԵՊԲՀ, մանկաբուժության թիվ 1 ամբիոն

Ստացված է՝ 19.02.2024թ., գրախոսված է՝ 21.03.2024թ., ընդունված է՝ 25.04.2024թ.:

Բանալի բառեր՝ միկրոէլեմենտներ, հող, ցինկ, նորմաներ, սննդային աղբյուրներ:

Միկրոնուտրիենտային անբավարարությունը հանրային առողջության արդի մտահոգիչ խնդիրներից է: Մարդը, լինելով բնության անբաժանելի մաս, իր օրգանիզմի քիմիական կազմով շրջակա միջավայրի քիմիական կազմի հայելային արտացոլումն է: Այս միտքը զարգացրել է ակադեմիկոս Վերնադսկին, որը ցույց է տվել, որ բուսական և կենդանական օրգանիզմների միկրոէլեմենտներով ապահովվածության աստիճանն ուղղակիորեն պայմանավորված է երկրի կեղևում (հողում) նրանց առկայությամբ: Այն հողատեսակները, որտեղ պարունակվում են բույսերի համար հասանելի անբավարար քանակի միկրոէլեմենտներ, չեն կարող ապահովել ինչպես բույսերի, այնպես էլ կենդանիների և վերջին հաշվով նաև մարդու համապատասխան տարրերի անհրաժեշտ մակարդակների պահանջները [42]:

Հողը պարունակում է բոլոր քիմիական էլեմենտները, որոնք քիչ թե շատ հավասարաչափ տարաբաշխված են երկրի կեղևում: Սակայն պայմանավորված երկրաբանական և հողառաջացման գործընթացներով երկրի առանձին շրջաններում դիտվում են քիմիական տարրերի պարունակության հավելյալ կամ անբավարար մակարդակներ, որը համապատասխանաբար արտացոլվում է կենդանի օրգանիզմների միկրոէլեմենտային հաշվեկշռում: Այս դեպքում դիտվում են կամ օրգանիզմում միկրոտարրերի կուտակման բնույթի ու կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի սինթեզի փոփոխություններ, փոխանակային գործընթացների վերակառուցում և նոր ադապտիվ մեխանիզմների առաջացում, կամ էլ զարգանում են այնպիսի խանգարումներ, որոնք հանգեցնում են

էնդեմիկ հիվանդությունների [5]: Այնուամենայնիվ, միկրոէլեմենտների անբավարարությամբ պայմանավորված՝ պրոբլեմներն առավել շատ են և ըստ մասնագիտական գրականության տվյալների՝ կարող են վերաբերել աշխարհի բնակչության մեկ երրորդին [42]: Այս խնդիրները սովորաբար առավել բնորոշ են զարգացող երկրներին, որտեղ մարդիկ հիմնականում սնվում են տեղական արտադրության մթերքներով [33]:

Միկրոէլեմենտների մեծ մասն օրգանիզմ է անցնում բուսական ծագման սննդամթերքով, կենդանական մթերքում (կաթ, կաթնամթերք, միս և այլն) այս տարրերի պարունակությունը մեծ չէ: Միկրոէլեմենտների օրական պահանջի 1-10%-ն էլ լրացվում է խմելու ջրով, բացառությամբ ֆտորի, որի զգալի մասն օրգանիզմ է անցնում այս ճանապարհով [4]:

Միկրոէլեմենտներից ցինկը, երկաթը, սելենը, պղինձը, յոդը, մոլիբդենը, մանգանը, կոբալտը և քրոմը կենսական նշանակություն ունեցող էլեմենտներ են մարդու օրգանիզմի համար [22]: Օրգանիզմում գտնվելով միևնույն քանակներով (միկրոգրամներով և միկրոգրամներով) միկրոէլեմենտներն իրականացնում են իրենց ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաները: Դրանք կատարում են կենսաբանական հատուկ դեր՝ հանդես գալով որպես ֆերմենտատիվ համակարգերի բաղադրիչներ, կենսականորեն կարևոր բջջային մեխանիզմներում գեղային ու մետաբոլիկ կարգավորման գործոններ: Մարդու օրգանիզմում միկրոէլեմենտների անբավարար քանակները կարող են հանգեցնել ամենատարբեր առողջական խնդիրների, այդ թվում աճի և զարգացման խանգարումների, իմունային համակարգի ընկճման, օքսիդատիվ սթրեսի ակտիվացման, կոգնիտիվ ֆունկցիաների նվազման, գլյուկոզի նկատմամբ տոլերանտության անկման, ոսկրային հյուսվածքի խտության կորուստների և այլն [38]:

Միկրոէլեմենտների փոխհարբերությունները ինչպես միմյանց, այնպես էլ մակրոտարրերի և սննդի այլ բաղադրիչների հետ բավական բարդ է: Վերջինս անդրադառնում է ինչպես նրանց յուրացմանը, այնպես էլ բջջային և մոլեկուլյար մակարդակով ընթացող

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Ա.Յ. Զոթանյան

ԵՊԲՀ, հիգիենայի և Էկոլոգիայի ամբիոն

Հասցե՝ 0025, Երևան, Կոթանյանի 2

Էլ. փոստ՝ Kotanyan.armin@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 93 18 44 19

գործընթացներին: Հաստատված է ֆիզիոլոգիական անտագոնիզմ մի կողմից պղնձի, մյուս կողմից մոլիբդենի, ցինկի և մանգանի միջև: Ցինկի և երկաթի հավելյալ քանակների ընդունումը կարող է հանգեցնել պղնձի անբավարարության զարգացմանը [43]: Ցինկը պոտենցում է մոլիբդենի բացասական ազդեցությունը, իսկ նրա հավելյալ քանակները կարող են նպաստել պղնձի անբավարարության զարգացմանը: Երբեմն ցինկի քիչ պարունակությունն օրգանիզմում պղնձի, կադմիումի և կապարի հավելյալ քանակների՝ օրգանիզմ ներմուծման հետևանք է (որոնք հանդես են գալիս որպես ֆունկցիոնալ անտագոնիստներ) [6]:

Ըստ որոշ հեղինակների՝ բնակչության շրջանում առողջական խնդիրներն առավելապես պայմավորված են յոդի, սելենի և ցինկի անբավարարությամբ [42]:

Հայաստանի Հանրապետությունը զբաղեցնում է Հայկական լեռնաշխարհի հյուսիսարևելյան մասը: Հանրապետության տարածքի շուրջ 55%-ը արդյունավետ խոնավության աննշան պաշարներով չոր-արիդ գոտիներ են, որտեղ առանց ոռոգման գյուղատնտեսական կուլտուրաների մշակումն անհնար է: ՀՀ տարածքը բնութագրվում է որպես լեռնային կենսաերկրաբանական գավառ, որտեղ առկա է հողերի (սկսած մերձալպյանից մինչև լեռնային գորշ կիսաանապատային տեսակները) արտահայտված ուղղաձիգ գոտիականություն [1]: Ընդհանուր առմամբ հանրապետության մշակելի և անմշակ հողերի մեծ մասը աղբատ է միկրոէլեմենտների շարժուն տեսակներով, վերջիններիս պարունակությունն ավելի շատ է այն հողերում, որտեղ կուտակված են հումուսային շերտեր: ՀՀ տարբեր հողատեսակներում միկրոէլեմենտների շարժուն տեսակների պարունակության առավել քիչ ապահովվածության մակարդակներ են դիտվում մանգանի, բորի և ցինկի դեպքում [3]:

Միկրոէլեմենտներից մասնավորապես ցինկի պարունակությամբ առավել քիչ են ապահովված Նոյեմբերյանի, Իջևանի, Բերդի, Աշոցքի, Բաղրամյանի, Կապանի և Մեղրու տարածաշրջանները: Cu-ի, Mo-ի, երբեմն նաև Zn-ի շատ պարունակություններ կան Չանգեզուրի և Թումանյանի հանքավայրային տարածաշրջանների հողերում [7]: Zn-ի շատ պարունակություններ են դիտվում նաև Թալինում, Աշտարակում, Եղվարդում, Աբովյանում: Մեր կողմից իրականացված էկոլոգիական և համաճարակաբանական հետազոտությունների արդյունքում հողում ցինկի անբավարարության դեպքում ՀՀ բնակչության շրջանում դիտարկվել է Էնդոկրին, Նյարդային, մարսողական և հեպատոբիլիար համակարգերի հիվանդությունների տարածվածության վիճակագրորեն

նշանակալի ավելացում [2]:

Այս աշխատանքի նպատակն է եղել ուսումնասիրել վերջին տարիների գիտական գրականության այն աղբյուրները, որոնք վերաբերում են շրջակա միջավայրում միկրոէլեմենտների, մասնավորապես ցինկի պարունակությանը, օրգանիզմում այս էլեմենտի կենսաբանական նշանակությանը և անբավարարության դեպքում առաջ եկող առողջական խնդիրներին, ինչպես նաև ներկայացնել տվյալներ տարբեր երկրների բնակչության շրջանում ցինկի անբավարարության տարածվածության և սննդամթերքում ցինկի պարունակության վերաբերյալ:

Ցինկը բոլոր կենդանի օրգանիզմներին անհրաժեշտ միկրոէլեմենտ է: Այն մեծ նշանակություն ունի սպիտակուցների, նուկլեինաթթուների սինթեզում և մետաբոլիզմի բոլոր մակարդակներում որպես կոֆակտոր ընդգրկված է 200-ից ավելի ֆերմենտների կազմում [8, 38]: Ցինկն անհրաժեշտ միկրոէլեմենտ է նաև կենսաբանական թաղանթների կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ ամրողջականության պահպանման, ինչպես նաև մեծ ակտիվությամբ ազդեսիվ ազատ ռադիկալների վնասազերծման համար [15]:

Ցինկի հատկությունները որոշվում են նրա էլեկտրոնային կոնֆիգուրացիայով, այն հեշտությամբ ձևավորում է կոորդինացիոն համալիրներ տարբեր լիգանների հետ: Ցինկն ակտիվորեն ներգրավվում է օրգանիզմի տարբեր գործառնություններում. այն, որ նա հանդես է գալիս որպես մի շարք ֆերմենտների կոֆակտոր, ինչպես նաև սպիտակուցների և ազդանշանային մոլեկուլների կառուցվածքային բաղադրիչ, ընդգծում է նրա նշանակությունը ԴՆԹ-ի և սպիտակուցների սինթեզում, բջջային մետաբոլիզմի ու իմունային պատասխանի դեպքում: Ցինկի անբավարարությունը (zinc deficiency, ZnD) ասոցացվում է ֆերմենտային ակտիվության խանգարման, իմունիտետի թուլացման, ալերգիկ ռեակցիաների և հոգեկան առողջության խանգարումների հետ: Բացի ասվածից, ցինկը ցուցաբերում է հակաօքսիդանտային և հակաբորբոքային հատկություններ, որը կարևորում է այս էլեմենտի նշանակությունը քրոնիկական հիվանդությունների դեպքում [34]:

Մի շարք այլ հեղինակներ նշում են, որ սննդակարգում ցինկը կարևորագույն միկրոէլեմենտներից մեկն է, որի անբավարարությունը հանգեցնում է ֆիզիկական զարգացման դանդաղեցման, կոգնիտիվ ֆունկցիաների և ուսուցման գործընթացների խաթարման, վերքերի ապաքինման ձգձգման, լուծի, ինֆեկցիոն հիվանդությունների և անեմիայի զարգացման [12, 37, 50]: Այս դեպքում կարող է

արձանագրվել նաև համի ընկալման խանգարումներ, որը ցինկի անբավարարության հաճախորդագրված ախտանշաններից է [27]:

Ցինկը դրականորեն է ազդում աճի և զարգացման գործընթացների վրա, այն փոխազդում է ոսկրերի աճի գործընթացներում ներգրավված այնպիսի կարևոր հորմոնների հետ, ինչպիսիք են սոմատոմեդին-Կ-ն, օստեոկալցինը, տեստոստերոնը, վահանաձև գեղձի հորմոնները և ինսուլինը: Ցինկը սերտորեն կապված է ոսկրային փոխանակության հետ, որտեղ այս էլեմենտի կոնցենտրացիան այլ հյուսվածքների համեմատ շատ բարձր է, և այն կալցիֆիկացված մատրիքսի առանցքային բաղադրիչ է [40]:

Հայտնի է, որ ցինկը գործում է որպես իմունային մեդիատոր՝ ապահովելով օրգանիզմի նորմալ իմունային պատասխանը վարակների դեպքում: Բազմաթիվ կլինիկական և փորձարարական դիտարկումներ ցույց են տալիս, որ ցինկը ներգրավված է T և B բջիջների, ինչպես նաև բնական քիլլեր բջիջների մի շարք իմունային ֆունկցիաների կարգավորման մեջ [36]: Այն պաշտպանում է բջիջներն օքսիդատիվ սթրեսից, թիմուլինի կոֆակտոր է, որը մոդուլավորում է ցիտոկինների արտազատումը և խթանում պրոլիֆերացիան: Ցինկի համարժեք ընդունումն ապահովում է Th1 պատասխանը, նպաստում է մաշկի և լորձաթաղանթի ամբողջականության պահպանմանը, ցինկի իոնները ուղղակի հակավիրուսային ազդեցություն են ունենում ճնշելով ռիմովիրուսի ռեպլիկացիան: ZnD-ն հանգեցնում է օքսիդատիվ սթրեսի զարգացման՝ մեծացնելով ԴՆԹ-ի վնասման ռիսկը: Այն հանգեցնում է մակրոֆագերի և նեյտրոֆիլների ֆագոցիտար ակտիվության խաթարման, բնական քիլլեր բջիջների ակտիվության նվազման: ZnD-ն կարող է հանգեցնել նաև ուրցագեղձի ինվոլյուցիայի, որի հետևանքով ընկճվում է լիմֆոցիտների պրոլիֆերացիան, հակամարմինների առաջացումը, Th1-ի կողմից ցիտոկինների սինթեզը, նվազում են նաև դանդաղ գերզգայունության մաշկային դրսևորումները [23]:

Վերջին հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ցինկը նշանակալիորեն ազդում է նաև հոգեկան առողջության վրա: Ցինկի անբավարարությունը նպաստում է հոգեկան առողջության այնպիսի խանգարումների, ինչպիսիք են դեպրեսիան, տագնապը, ուշադրության անբավարարության համախտանիշը, գերակտիվությունը: Ցինկն անհրաժեշտ է նեյրոտրանսմիտերների, այդ թվում սերոտոնինի, դոֆամինի և նորադրենալինի պատշաճ գործունեության համար: Ցինկը մասնակցում է նաև հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-մակերիկամային առանցքի (HPA)

ակտիվության կարգավորմանը, այդ պատճառով անբավարարությունը կարող է հանգեցնել HPA առանցքի ակտիվության կարգավորման խանգարումների և կորտիզոլի մակարդակի բարձրացման՝ նպաստելով տագնապի և դեպրեսիաների զարգացմանը [45]: Գլյուկոկորտիկոիդների հիմնական թիրախը հիպոկամպն է, որտեղ կարող են զարգանալ գլյուտամատերգիկ նեյրոհաղորդման խանգարումներ, որն իր հերթին ցինկի դեֆիցիտի դեպքում կարող է հանգեցնել դեպրեսիվ ախտանշանների և ագրեսիվ վարքի դրսևորմանը: Հիպոկամպում գլյուկոկորտիկոիդներով միջնորդավորված գլյուտամատերգիկ նեյրոհաղորդման խանգարումը ներգրավված է նաև նեյրոդեգեներատիվ խանգարումների, օրինակ՝ Ալցհեյմերի հիվանդության զարգացման մեխանիզմներում [45]: Ցինկի հավելումները բարենպաստ ազդեցություն են թողնում հոգեկան առողջության վրա՝ բարձրացնելով տրամադրությունը և թեթևացնելով դեպրեսիայի նշանները դեպրեսիվ խանգարումների դեպքում [44]:

ZnD-ն, որը հիմնավորվում է շիճուկում կամ պլազմայում այս էլեմենտի որոշակի խտությունների առկայությամբ, շատ ավելի տարածված է ցածր և միջին եկամուտ ունեցող երկրներում [20]: Այն աշխարհում ամենատարածված միկրոէլեմենտային անբավարարություններից մեկն է և պայմանավորում է նշված երկրներում հիվանդացության բարձր ցուցանիշները [51]: Մի շարք հղիսականների կողմից ուսումնասիրվել է տարբեր երկրների (թվով 188) ազգային պարենային հաշվեկշռում ցինկի ու ֆիտատների պարունակությունը, հաշվարկվել և գնահատվել է նաև ցինկի մատչելի (ներծծվող) բաժնիները: Համաձայն այդ հետազոտության աշխարհի բնակչության մոտավորապես 17%-ը ենթակա է ցինկի անբավարար օգտագործման ռիսկին, ընդ որում տարածաշրջանային առումով այն էապես տատանվում է՝ կազմելով 7,5% բարձր եկամուտ ունեցող շրջաններում, 30%՝ Հարավային Ասիայում [50]:

Միկրոնուտրիենտային անբավարարությունը հանրային առողջության մտահոգիչ խնդիրներից է և ցածր ու միջին եկամուտ ունեցող շատ երկրներում այն սովորաբար պայմանավորված է անբավարար սննդով, սննդակարգի վատ որակով, ցածր կենսահասանելիությամբ (ինհիբիտորների առկայությամբ, պատրաստման եղանակով և այլ) և կամ վարակների առկայությամբ [29, 35]:

Ըստ Ի. Զակմակի՝ ZnD-ն աշխարհում մանկական մահացության հիմնական պատճառներից մեկն է [17]: Ցինկի հոմեոստազի ցանկացած փոփոխություն

և օրգանիզմում նրա պարունակության նվազում կարող է երեխաների շրջանում հանգեցնել իմունային դիսֆունկցիայի, ինչպես նաև մտավոր, ֆիզիկական և սեռական հասունացման ուշացման [13]: Ենթադրվում է նաև, որ պտղի դեպքում ցինկի անբավարարությունն իր որոշակի դերն ունի հետագայում չափահասների շրջանում ախտաբանական պրոցեսների զարգացման մեջ [30]: Մի շարք հեղինակներ նշում են, որ Zn-ի պակասությունը զրոքալ առումով տարեկան ավելի շատ մահվան պատճառ է դառնում, քան ցանկացած այլ միկրոնուտրիենտ (բացառությամբ վիտամին A-ի), և Zn-ի հավելումների կիրառումը երեխաների մահացության նվազեցման ամենաազդեցիկ միջամտություններից մեկն է [11, 46]:

Բարձր եկամուտ ունեցող Արևմտյան Եվրոպայի մի շարք երկրներում, ուսումնասիրելով 1-3 տարեկան երեխաների շրջանում ցինկի անբավարարությունը և դրա հետ ասոցիացվող գործոնները՝ ներառյալ սննդային ցինկի անցումը օրգանիզմ, պարզել են, որ այն դրսևորվում է երեխաների 31,3%-ի շրջանում: Միևնույն ժամանակ ցինկի բավարար և անբավարար մակարդակ ունեցող երեխաների շրջանում չի արձանագրվել սոցիալ-տնտեսական բնութագրերի վիճակագրական տարբերություններ, որոշակի կապ չի հայտնաբերվել նաև այդ տարրի սննդային քանակների և օրգանիզմում ցինկի անբավարարության միջև [48]:

Ֆրանսիայում միևնույն երեք տարեկան առողջ երեխաների շրջանում ցինկի անբավարարություն է արձանագրվել 21%-ի դեպքում, իսկ Նոր Զելանդիայում 12-20 ամսականների շրջանում այն կազմել է 38% [14, 32]:

Ըստ Բ. Չ. Ալլուեի տվյալների՝ ցինկի անբավարարությունն էսենցիալ էլեմենտներից ամենատարածվածն է ամբողջ աշխարհում, որովհետև հսկայական հողատարածքներում ցինկի քիչ քանակները հիմնական հատիկային կուլտուրաներում բրնձում, եգիպտացորենում և ցորենում, այս էլեմենտի անբավարար պարունակության պատճառ են դառնում [9]: Շատ երկրներում մշակովի հողերի զգալի մասը բնութագրվում է ցինկի քիչ պարունակությամբ: Օրինակ՝ Հնդկաստանում նման հողերը կազմում են ընդհանուր հողատարածքների 50%-ը [17]:

Ցինկի պակասը հողում կարևոր սահմանափակում է մշակաբույսերի բերքատվության համար: Աշխարհի կիսաչոր և չոր տարածաշրջաններում ցինկի անբավարարությունը շատ տարածված է ֆիքսացիան ավելանալու և լուծելիությունը նվազելու պատճառով: Քանի որ հողերն իրենց եռությամբ ակալային են և կրային, սահմանափակ օրգանական նյութերով և բարձր pH-ով, ուստի բույսերի համար Zn-ը քիչ հասանելի է: Չոր և կիսաչոր

տարածաշրջաններում ցինկի անբավարարությունը պայմանավորված է կալցիումի կարբոնատի շատ և օրգանական նյութերի քիչ պարունակությամբ [54]:

Մի շարք հեղինակներ ուսումնասիրել են Նեպալում հողում ցինկի անբավարար քանակների հնարավոր բացասական ազդեցությունը մանկական բնակչության առողջության վրա: Նրանք նշում են, որ հողում Zn-ի պակասը սահմանափակում է ինչպես մշակաբույսերի բերքատվությունը, այնպես էլ այս էլեմենտի պարունակությունը պարենային մշակաբույսերում, և վերջին հաշվով երեխաների օրգանիզմում: Նրանք ենթադրում են, որ դա հատկապես Հարավային Ասիայում երեխաների կարճահասակության պատճառ է: Նրանց կողմից առաջարկվում է Zn-ով հարստացված պարարտանյութ կիրառել [10]: Սակայն մի շարք այլ հեղինակների կարծիքով պարարտանյութերից ցինկի կլանումը գյուղատնտեսական կուլտուրաների կողմից սովորաբար քիչ է (<1%), և նման դեպքերում կենսահարստացումը բազմախոստումնային մեթոդ է հատիկային կուլտուրաներում ցինկի բարձր խտությունների կուտակման համար [49]:

Հողում ցինկի քիչ պարունակության դեպքում բույսերի մեջ կարող է անցնել և հավելյալ քանակներով կուտակվել կադմիումը: Վերջինս քիմիական առումով շատ նման է ցինկին և կարող է մրցակցել նրա հետ բիոքիմիական մեխանիզմներում: Ասիական երկրների հացահատիկային կուլտուրաներում կադմիումի շատ քանակները մեծ անհանգստություն են պատճառում, քանի որ այս էլեմենտի նույնիսկ շատ փոքր քանակները թունավոր են մարդկանց համար:

Ցինկի անբավարարությանը կարող է հանգեցնել նաև ժամանակակից սննդակարգը, որն աչքի է ընկնում ռաֆինացված մթերքների լայն ընդգրկմամբ և չի պարունակում հանքային տարրերի բավարար քանակներ: Այլ խնդիր է թերսնուցումը հատկապես մանկական բնակչության շրջանում: Երեխաների թերսնուցումը աշխարհում տարեկան երեք միլիոն մահվան հիմնական պատճառ է: Այն հանգեցնում է աճի և զարգացման տեմպերի դանդաղեցման, հյուծման և միկրոէլեմենտային անբավարարության [12]: Միկրոէլեմենտներից անբավարարության առումով հատկապես երեխաների շրջանում առանձնանում է ցինկը [21], որի անբավարարությամբ պայմանավորված՝ աճի և զարգացման տեմպերի դանդաղումն ավելի կարևոր խնդիր է երկու տարեկանից մեծ երեխաների դեպքում: Կրծքի կաթով կերակրումը միևնույն երկու տարեկան երեխաների դեպքում կարող է ապահովել երեխաների ցինկի պահանջը [16]: Բացի դրանից, ներարգանդային զարգացման ընթացքում

երեխայի օրգանիզմում ցինկի կուտակումը կարող է հետազայում մասամբ փոխհատուցել ցինկի կարիքը [28]: Այս համատեքստում Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը և Միավորված ազգերի կազմակերպության մանկական հիմնադրամը ներկայումս երաշխավորում են միկրոէլեմենտների փոշու ձևաչափի կիրառումը, որը պարունակում է 4,1-5 մգ ցինկ, 14 այլ միկրոէլեմենտներ [25]: Վահիդ Մոնֆարտը և այլք համակարգված որոնում են իրականացվել «PubMed»-ում, «Scopus»-ում և «Web of Science»-ում, ութ ուսումնասիրությունների (1586 մասնակիցների ներառմամբ) համախմբված արդյունքների վերլուծմամբ ցույց տալով, որ ցինկի հավելումը զգալիորեն նպաստում է հասակի, քաշի և տարիքով պայմանավորված հասակի ավելացմանը [31]:

Ցինկի անբավարարության խորացմանը կարող են հանգեցնել մի շարք հիվանդություններ, ֆիզիոլոգիական վիճակներ և ապրելակերպի որոշ առանձնահատկություններ: Օրգանիզմում ցինկի ոչ ադեկվատ կարգավիճակ ունեցողներից են.

- ◆ Ստամոքս-աղիքային համակարգի խնդիրներով, աղիների բորբոքային հիվանդությունից տառապող կամ բարիատրիկ վիրահատություն տարած մարդիկ՝ պայմանավորված սննդի անբավարար քանակներով, աքսորեցիայի նվազման կամ բորբոքային գործընթացների հետևանքով միզուղիներով արտազատումն ավելանալու պատճառով [19]:
- ◆ Բուսակերները (հատկապես վեգանները), որոնց շրջանում բուսական սննդից ցինկի կենսահասանելիությունն ավելի ցածր է, քան խառը սննդից. բուսակերները սովորաբար օգտագործում են մեծ քանակությամբ լոբազգիներ և ամբողջահատիկ ձավարեղեն, որոնք հարուստ են ֆիտատներով: Այս միացություններն աղիքներում ցինկի հետ կազմում են անլուծելի միացություններ և խոչընդոտում յուրացումը [39]: Արդյունքում, բուսակերների և վեգանների շրջանում սովորաբար ցինկի ընդունումն ավելի քիչ է, նրանց մոտ արյան շիճուկում ցածր է նաև ցինկի մակարդակը:
- ◆ Հղիները և կերակրող մայրերը բավական զգայուն են ZnD-ի նկատմամբ: Լայնածավալ հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ հղիության ընթացքում ZnD-ը պայմանավորում է ծննդաբերական տարբեր խնդիրներ, այդ թվում վաղաժամ ծնունդներ, ցածր քաշ և արատներ [52]: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ հղիության ընթացքում ցինկի համապատասխան քանակներ ընդունելը որոշիչ նշանակություն ունի նշված

անբարենպաստ հետևանքներից խուսափելու համար [18]:

- ◆ Նորածինները, որոնք կերակրվում են բացառապես կրծքով, որտեղ ցինկի կոնցենտրացիան հասնում է առավելագույն մակարդակի ծնվելուց հետո՝ առաջին ամսվա ընթացքում, իսկ հետո իններորդ ամսում, նվազում է մոտավորապես 75%-ով: Այս կտրուկ անկման պատճառով 6 ամսականից հետո միայն կրծքի կաթը բավարար չէ Նորածնի ցինկի պահանջը բավարարելու համար [26]:
- ◆ Մարդիկ, որոնք չարաշահում են ավիտոլը, նրանց օրգանիզմում 30%-50% դեպքերում դիտարկվում է ցինկի քիչ քանակ, որովհետև էթանոլի օգտագործումը նվազեցնում է ցինկի աղիքային կլանումը և ավելացնում մեզի միջոցով ցինկի արտազատումը [41]:

Աղյուսակ 1-ում ներկայացված են ցինկի սննդային նորմաները երեխաների, չափահասների, հղիների և կերակրող մայրերի ֆեպեում [24]:

Ցինկի սննդային հարուստ աղբյուրներ են միսը, ձուկը և ծովամթերքը, ձուն և կաթնամթերքը: Նույնպես պարունակում են ցինկ [26]: Լոբիազգիները, ընկուզեղենը և ամբողջահատիկ ձավարեղենը պարունակում են ցինկ, սակայն այդ մթերքներից ցինկի կենսահասանելիությունն ավելի քիչ է, քան կենդանական մթերքներից [26]: Մրգերն ու բանջարեղենը շատ քիչ են ցինկ պարունակում:

Սննդից ներծծվող ցինկի քանակը տատանվում է 5-50%, պայմանավորված սննդակարգում բուսական ծագման մթերքների (որոշիչ է ֆիտատների պարունակությունը) առկայությամբ [26]: Ցինկի կլանումը խառը կերակուրներից կամ սննդակարգերից, որոնք պարունակում են և՛ կենդանական, և՛ բուսական ծագման մթերքներ, ավելի քիչ է, քան միայն կենդանական ծագման մթերքներ պարունակող սննդակարգերից կամ սննդից [53]:

Աղյուսակ 2-ում թվարկված են մի շարք մթերքներ և դրանցում ցինկի պարունակությունը մեկ չափաբաժնում [47]:

Այսօր ինչպես մարդու, այնպես էլ կենդանիների օրգանիզմի վրա հողի քիմիական կազմի պոտենցիալ վնասակար ազդեցության խնդիրներն առավել քննարկվում են՝ պայմանավորված հողի աղտոտվածությամբ, սակայն մեծ առումով հողի բնական քիմիական տարրերի հավելյալ կամ անբավարար քանակներով պայմանավորված խնդիրները կարող են առավել կարևոր լինել [43]: Այս տարրերը, լինելով օրգանիզմում հետքային քանակներով, շատ կարևոր դեր ունեն հիմնական կենսական

Աղյուսակ 1

Ցիկլի առաջարկվող սննդային նորմաները

Տարիքը	Արական սեռ, մգ	Իգական սեռ, մգ	Հղիներ, մգ	Կերակրող մայրեր, մգ
Մինչև 6 ամսական	2	2	-	-
7-12 ամսական	3	3	-	-
1-3 տարեկան	3	3	-	-
4-8 տարեկան	5	5	-	-
9-13 տարեկան	8	8	-	-
14-18 տարեկան	11	9	12	13
19+ տարեկան	11	8	11	12

Աղյուսակ 2

Ցիկլի պարունակությունը տարբեր մթերքներում

Սննդամթերք	Չափաբանակը	մգ	Օրվա արժեքը, %
Ոստրե, խաղաղօվկիանոսյան, եփած	3 ունցիա*	28,2	256
Տավարի միս, փափկամիս, տապակած	3 ունցիա	3,8	35
Դդմի սերմեր, բոված	1 ունցիա	2,2	20
Հացահատիկային պատրաստի նախաճաշեր՝ ցինկով հարստացված, օրվա անհրաժեշտ պահանջի 25%-ի չափով	1 բաժին	2,8	25
Հացահատիկեղեն, վարսակ, սովորական չհարստացված, ջրով եփած	1 բաժակ	2,3	21
Խոզի միս, խորոված	3 ունցիա	1,9	17
Հնդկահավի կրծքամիս, տապակած	3 ունցիա	1,5	14
Պանիր, չեդդեր	1,5 ունցիա	1,5	14
Ծովախեցգետին, եփած	3 ունցիա	1,4	13
Ոսպ, խաշած	½ բաժակ	1,3	12
Սարդինա, յուղի մեջ պահածոյացված	3 ունցիա	1,1	10
Հունական յոգուրտ	6 ունցիա	1,0	9
Կաթ, 1% յուղայնությամբ	1 բաժակ	1,0	9
Գետնանուշ, չոր բոված	1 ունցիա	0,8	7
Բրինձ, շագանակագույն, երկարահատիկ, եփած	½ բաժակ	0,7	6
Ձուլ մեծ	1 ձուլ	0,6	5
Լոբի, պահածոյացված	½ բաժակ	0,6	5
Հաց, ամբողջահատիկ, ցորեն	1 կտոր	0,6	5
Ձուկ, սաղմոն, եփած,	3 ունցիա	0,5	5
Բրոկոլի, կտրատած, եփած	½ բաժակ	0,4	4
Բրինձ, սպիտակ, երկարահատիկ, եփած	½ բաժակ	0,3	3
Հաց, սպիտակ	1 կտոր	0,2	2
Չերի լոլիկ	½ բաժակ	0,1	1
Հապալաս	½ բաժակ	0,1	1

*1 ունցիա՝ 28,35գ:

ֆունկցիաների կարգավորման հարցերում և բոլոր այն դեպքերում, երբ ջրի և սննդի միջոցով դրանք օրգանիզմ են ներմուծվում անբավարար քանակներով կարող են պատճառ տանել առողջական լուրջ խնդիրների [42]: Մյուս կողմից ժամանակակից սննդա-կարգի առանձնահատկությունները, սննդային սխալ սովորությունները, ռաֆինացված սնունդը, սննդի ցածր կալորիականությունը [38], ինչպես նաև էկոլոգիա-կան և սոցիալական ամենատարբեր խնդիրները, այդ թվում ուրբանիզացիան, հողերի անապատացումն ու էռոզիան պայմաններ են ստեղծում օրգանիզմում միկրոէլեմենտների կարգավիճակի խանգարման և բացասական հնարավոր հետևանքների խորացման համար [42]: Այստեղից հետևում է, որ մարդու օրգանիզմում միկրոէլեմենտների վերջնական բալանսը

առաջին հերթին պայմանավորված է միջավայրային պայմաններով և անհրաժեշտության դեպքում կարող է կարգավորվել կամ սննդային կենսահավելումներով, կամ բժշկական պրեպարատներով [6]:

Այսպիսով, բնակչության առողջությունը պահպանելու և կյանքի որակը լավացնելու նպատակով անհրաժեշտ է կրճատել միջավայրային տարբեր գործոնների ազդեցությամբ պայմանավորված բնակչության մահացությունը և նվազեցնել հիվանդացությունը: Այստեղ կարևոր նախա-պայման է համապարփակ հետազոտությունների արդյունքում ռիսկի գործոնների հնարավորիսս ամբողջական վերլուծությունը և համապատասխան ուղղություններով ծրագրերի մշակումն ու իրականացումը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Հայաստանի ագրոկլիմայական ռեսուրսները //ՀՀ ԱԻՆ Հայաստանի հիդրոդերմոկլիմայականության և մոնիթորինգի պետական ծառայություն.- Երևան, 2011. - էջ 5:
- Քոթալյան Ա.Յ. ՀՀ տարածքում միջավայրային բնական գործոնների բժշկաէկոլոգիական հիմնահարցերը, ք.գ.դ. գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսություն, Երևանի Մ. Չերացու անվան պետական բժշկական համալսարան.- 2015.-էջ 148-160:
- Амирджанян Ж.А. Микроэлементы в почвах республики Армения и эффективность применения микроудобрения //Автореф. дисс..... д.с.х.н., Москва, 1993. 56 с.
- Гигиена //Под общей редакцией Г.И. Румянцев, Москва, 2001, 607,с.
- Ковальский В.В. Геохимическая экология //Москва, 1974, с. 88-104
- Орлов Д.С. Микроэлементы в почвах и живых организмах //Соросовский образовательный журнал, 1998, №1, с. 61-68
- Унанян С.А. Эколого-токсикологическая оценка экосистем техногенных зон Лорийского марза и пути реабилитации почв //Автореф. дисс..... д.с.х.н., Ереван, 2012, 49 с.
- Ackland M.L., Michalczyk A. Zinc deficiency and its inherited disorders - a review //Genes Nutr., 2006, Mar; 1(1):41-9
- Alloway B.J. Soil factors associated with zinc deficiency in crops and humans // Environ Geochem. Health, 2009, Oct; 31(5):537- 48
- Bevisa, Kim K., Guereña D. Soil zinc deficiency and child stunting: Evidence from Nepal //Journal of Health Economics, V. 87, January 2023, 102691
- Bhutta Z.A., Das J.K. et al. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? Lancet Nutrition Interventions Review Group, the Maternal and Child Nutrition Study Group. Review //Lancet, 2013 Aug 3;382(9890):452-477. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60996-4. Epub 2013 Jun 6
- Black R.E., Victora C.G. et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. Review //Lancet, 2013 Aug 3;382(9890):427-451. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60937-X. Epub 2013 Jun 6
- Black R.E. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world //J. Nutr., 2003 May; 133(5 Suppl 1):1485S-9S
- Bouglé D., Laroche D., Bureau F. Zinc and iron status and growth in healthy infants. Eur. J. Clin. Nutr., 2000;54:764-767. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601087
- Bray T.M., Bettger W.J. The physiological role of zinc as an antioxidant //Free Radic. Biol. Med., 1990, 8(3):281-91
- Brown K.H., Engle-Stone R., Krebs N.F., Pearson J.M. Dietary intervention strategies to enhance zinc nutrition: promotion and support of breastfeeding for infants and young children. FoodNutr. Bull., 2009;30(1 suppl1):144-S171
- Cakmak I. Enrichment of fertiliser with zinc: An excellent investment for humanity and crop production in India //J. Trace Elem. Med. Biol., 2009, 23(4):281-9
- Carducci B., Keats E.C., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Cochrane Database Syst. Rev., 2021;2021(3). Availableat: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub6>
- Ehrlich S., Mark A.G., Rinawi F., Shamir R., Assa A. Micronutrient Deficiencies in Children With Inflammatory Bowel Diseases. Nutr. Clin. Pract., 2020;35:315-22
- Gupta S., Brazier A.K.M., Lowe N.M. Zinc deficiency in low- and middle-income countries: prevalence and approaches for mitigation //Journal of Human Nutrition and Dietetics 2020;33:624-43
- Hassanein M., Zaki N.M., Ahmed A.G. Effect of Zn foliar application on growth and yield characteristics of two wheat cultivars. Curr. Sci. Int., 2019;8(3):491-8
- Hambidge M. Biomarkers of Trace Mineral Intake and Status. J. Nutr., 2003;133(3):948S-955S.Availableat: <http://doi.org/10.1093/jn/133.3.948S>
- Haryanto B., Sukmasari T., Wintergerst E., Maggini S. Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality //Vitam. Miner., 2015;4:1-15. DOI:10.4172/2376-1318.1000128
- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press, 2001
- Jefferds M.E., Irizarry L., Timmer A., Tripp K. UNICEF—CDC global assessment of home fortification interventions 2011: current status, new directions, and implications for policy and programmatic guidance. FoodNutr Bull., 2013;34(4):434-43. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- King J.C., Cousins R.J. Zinc. In: Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J., Tucker K.L., Ziegler T.R. eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:189-205
- Kodama H., Tanaka M. et al. Japan's Practical Guidelines for Zinc Deficiency with a Particular Focus on Taste Disorders, Inflammatory Bowel Disease, and Liver Cirrhosis Int. J. Mol. Sci., 2020 Apr; 21(8): 2941. Published online 2020 Apr 22. doi: 10.3390/ijms21082941
- Liu E., Pimpin L., Shulkin M., Kranz S., Duggan C.P., Mozaffarian D., Fawzi W.W. Effect of zinc supplementation on growth outcomes in children under 5 years of age. Nutrients, 2018;10(3):377. doi: 10.3390/nu10030377
- Maghee P.J., McCann M.T. Conference on 'targeted approaches to tackling current nutritional issues' micronutrient deficiencies: current issues. Proceeding of the Nutrition Society 2018:147-9. doi: 10.1017/S0029665118002677
- Maret W., Sandstead H.H. Possible roles of zinc nutriture in the fetal origins of disease // Exp. Gerontol., 2008, May; 43(5):378-81

31. Monfared V., Salehian A. et al. The effect of zinc supplementation on anthropometric measurements in healthy children over two years: a systematic review and meta-analysis // BMC Pediatrics volume 23, Article number: 414 (2023) Published: 23 August 2023
32. Morgan E.J., Heath A.L. et al. Red meat and a fortified manufactured toddler milk drink increase dietary zinc intakes without affecting zinc status of New Zealand toddlers. J. Nutr., 2010;140:2221–2226. doi: 10.3945/jn.109.120717
33. Oliver M.A. Soil and human health: a review // European Journal of Soil Science, 1997, 48(4): 573-592
34. Patil R., Sontakke T. et al. Zinc: an essential trace element for human health and beyond // Food and Health, 2023;5(3):13. <https://doi.org/10.53388/FH2023013>
35. Pobee R.A., Aguree S., Colecraft E.K. et al. Food insecurity and micronutrient status among Ghanaian women planning to become pregnant // Nutrients, 2020;12:470. 10.3390/nu12020470
36. Prasad A.S. and Bao B. Molecular Mechanisms of Zinc as a Pro-Antioxidant Mediator: Clinical Therapeutic Implications // Antioxidants (Basel), 2019 Jun; 8(6): 164. Published online 2019 Jun 6. doi: 10.3390/antiox8060164
37. Roohani N., Hurrell R. et al. Zinc and its importance for human health: An integrative review // J. Res. Med. Sci., 2013 Feb; 18(2): 144–157
38. Roussel A.M. New aspects on trace element metabolism disturbances in man and pet animals // Revue Méd. Vét., 2000, 151, 7, 637-642
39. Ryu M.-S., Aydemir T.B. Zinc. In: Marriott B.P., Birt D.F., Stallings V.A., Yates A.A., eds. Present Knowledge in Nutrition. 11th ed., Cambridge, Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2020:393-408
40. Salgueiro M.J., Zubillaga M.B. The Role of Zinc in the Growth and Development of Children // Nutrition, 2002;18:510–519. ©Elsevier Science Inc. 2002
41. Skalny A.V., Skalnaya M.G., Grabeklis A.R., Skalnaya A.A., Tinkov A.A. Zinc deficiency as a mediator of toxic effects of alcohol abuse. Eur. J. Nutr., 2018;57:2313–22
42. Steinnes E. Human health problems related to trace element efficiencies in soil // In: 19th World Congress of Soil Science, Soil Solutions for a Changing World. Brisbane, Australia, 1-6 August, 2010, V. 44, pp. 11-15
43. Steinnes E. Soils and geomedicine // Environ Geochem Health, 2009, 31:523–535
44. Swardfager W., Herrmann N. et al. Potential roles of zinc in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder // Neurosci Biobehav Rev., 2013;37(5):911–929. Available at: <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.03.018>
45. Takeda A., Tamano H. et al. Behavioral Abnormality Induced by Enhanced Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Axis Activity under Dietary Zinc Deficiency and Its Usefulness as a Model. Review // Int. J. Mol. Sci., 2016 Jul 16;17(7):1149. doi: 10.3390/ijms17071149
46. Tam E., Keats E.C. et al. Micronutrient Supplementation and Fortification Interventions on Health and Development Outcomes among Children Under-Five in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis // Nutrients, 2020 Feb; 12(2): 289. Published online 2020 Jan 21. doi: 10.3390/nu12020289
47. U.S. Department of Agriculture. Food Data Central external link disclaimer, 2022
48. Vreugdenhil M., Marjolijn D. et al. Prevalence of Zinc Deficiency in Healthy 1–3-Year-Old Children from Three Western European Countries // Nutrients, 2021 Nov; 13(11): 3713. Published online 2021 Oct 22. doi: 10.3390/nu13113713
49. Wang Y.H., Zou C.Q. et al. Cost of agronomic biofortification of wheat with zinc in China // Agron. Sustain. Dev., 36 (2016), pp. 44-51
50. Wessells K.R., Brown K.H. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting // PLoS One. 2012;7(11):e50568. doi: 10.1371/journal.pone.0050568. Epub 2012 Nov 29
51. Wieringa F.T., Dijkhuizen M.A. et al. Determination of zinc status in humans: which indicator should we use? // Nutrients, 2015;7(5):3252–63. [DOI: 10.3390/nu7053252]
52. Wilson R.L., Grieger J.A. et al. Association between maternal zinc status, dietary zinc intake and pregnancy complications: a systematic review. Nutrients, 2016, 8
53. World Health Organization, Food and Agriculture Organization. Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition external link disclaimer. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ ЦИНКА

Котанян А.О.¹, Аветисян Л.Р.¹, Арустамян М.А.²

¹ ЕГМУ, Кафедра гигиены и экологии

² ЕГМУ, Кафедра педиатрии № 1

Ключевые слова: микроэлементы, почва, цинк, нормы, источники питания.

Дефицит микронутриентов вызывает растущую озабоченность общественного здравоохранения. Микроэлементы, встречающиеся в организме в следовых количествах, играют очень важную роль в регуляции основных жизненно важных функций, и во всех случаях, когда они поступают в организм с водой и пищей в недостаточном количестве, они могут вызывать серьезные проблемы со здоровьем. С другой стороны, особенности современного питания, неправильные пищевые привычки, рафинированная и низкокалорийная пища, а также различные экологические и социальные проблемы, в том числе урбанизация, опустынивание и эрозия земель, создают благоприятные условия для нарушения статуса микроэлементов в организме и углубления возможных негативных последствий.

Цинк – эссенциальный микроэлемент, необходимый всем живым организмам. Он имеет большое значение в синтезе белков, нуклеиновых кислот и входит в качестве кофак-

тора более чем в 200 ферментов на всех уровнях обмена веществ. Дефицит цинка (ZnD) связан с нарушением активности ферментов, нарушением иммунитета, аллергическими реакциями, задержкой физического развития, нарушением когнитивных функций и расстройствами психического здоровья. Кроме того, цинк проявляет антиоксидантные и противовоспалительные свойства, что подчеркивает важность этого элемента при хронических заболеваниях.

ZnD является одной из ведущих причин детской смертности во всем мире. Любое изменение гомеостаза цинка и снижение его содержания в организме могут привести к нарушению иммунной функции у детей, а также к задержке умственного, физического и полового созревания. Существует также предположение, что дефицит цинка у плода имеет в дальнейшем определенную роль в развитии патологических процессов у взрослых.

ZnD гораздо чаще встречается в странах с низким и средним уровнем дохода. Это считается одним из наиболее распространенных дефицитов микроэлементов в мире и связа-

но с высоким бременем болезней в этих странах. Однако в ряде стран Западной Европы дефицит цинка также значителен, и по некоторым данным у здоровых детей 1-3 лет распространенность ZnD составляет 31,3%.

Дефицит микроэлементов, в частности цинка, у населения обычно связан не только с недостаточным потреблением пищи, плохим качеством рациона, но и с низким содержанием цинка в почве. Согласно ряду исследований, дефицит цинка является наиболее распространенным из эссенциальных элементов во всем мире, поскольку огромные площади

земель имеют низкий уровень цинка и, следовательно, дефицит цинка в основных зерновых культурах: рисе, кукурузе и пшенице.

Самые богатые пищевые источники цинка — мясо, рыба и морепродукты. Яйца и молочные продукты также содержат цинк. Бобовые, орехи и цельнозерновые продукты содержат цинк, но биодоступность цинка из этих продуктов ниже, чем из продуктов животного происхождения. Фрукты и овощи содержат очень мало цинка.

SUMMARY

TEMPORARY ISSUES OF PUBLIC HEALTH CONNECTED WITH ZINC DEFICIENCY

Kotanyan A.H.¹, Avetisyan L.R.¹, Arustamyan M.A.²

¹YSMU, Department of Hygiene and Ecology

²YSMU, Department of Pediatrics No 1

Keywords: *microelements, soil, zinc, the norms, food sources.*

Micronutrient deficiencies are of growing public health concern. Microelements, found in trace amounts in the body, play a very important role in the regulation of basic vital functions, and in all cases when they are introduced into the body through water and food in insufficient amounts, they can cause serious health problems. On the other hand, the features of the modern diet, wrong food habits, refined food, low-calorie food, as well as various ecological and social problems, including urbanization, land desertification and erosion, create favorable conditions for the disturbance of the status of microelements in the body and the deepening of possible negative consequences.

Zinc is an essential trace element necessary for all living organisms. It is of great importance in the synthesis of proteins, nucleic acids and is included as a cofactor in more than 200 enzymes at all levels of metabolism. Zinc deficiency (ZnD) is associated with impaired enzyme activity, compromised immunity, allergic reactions, retardation of physical development, impairs cognition and mental health disorders. In addition, zinc exhibits antioxidant and anti-inflammatory properties, which highlights the importance of this element in chronic diseases.

ZnD is one of the leading causes of child mortality worldwide. Any change in zinc homeostasis and a decrease in its content in the body can lead to immune dysfunction in children, as well as a

delay in mental, physical and sexual maturation. There is also an assumption that zinc deficiency in the fetus has a certain role in the development of pathological processes in adults.

ZnD is much more common in low-income and middle-income countries. It is considered one of the most common micronutrient deficiencies in the world and is associated with a high burden of disease in these countries. However, in a number of countries of Western Europe, zinc deficiency is also significant and according to some data, ZnD prevalence was 31.3% in healthy children aged 1–3 years.

Deficiency of microelements, particularly zinc, among the population is usually related not only to inadequate food intake, poor diet quality, but also with low zinc content in the soil. According to a number of studies, zinc deficiency is the most common of the essential elements worldwide, because huge areas of land are low in zinc and therefore deficient in zinc in the main cereal crops: rice, maize and wheat.

The richest food sources of zinc include meat, fish, and seafood. Eggs and dairy products also contain zinc. Beans, nuts, and whole grains contain zinc, but the bioavailability of zinc from these foods is lower than that from animal foods. Fruits and vegetables contain very little zinc.

БИОГРАФИЯ УЧЕНЫХ В ДОКУМЕНТАХ АРТАШЕС МЕЛИК-АДАМЯН РУБЕН ЕОЛАН

Гарибджанян С.Г.¹, Меликян В.Г.^{1,2}

¹ Институт истории НАН РА

² ЕГМУ, кафедра общественных дисциплин

Получена: 15.03.2024, рецензирована: 29.03.2024, принята: 25.04.2024

В статье на основе архивных документов впервые с дополнениями предоставляются авторские биографии именитых деятелей армянской медицины Арташеса Мелик-Адамяна и Рубена Еоляна.

АРТАШЕС МЕЛИК-АДАМЯН



Видный ученый-терапевт, педагог, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Арташес Александрович Мелик-Адамян родился 28 августа 1885 года в селении Шулавер (Шаумян)

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Меликян В.Г.

ЕГМУ, кафедра общественных дисциплин

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2

Эл. почта: v_melikyan@mail.ru

Тел.: (+374) 91 30 54 85

бывшей Тифлисской губернии в семье крестьянина. В 1906 году окончил Тифлисскую гимназию, а в 1911 году – медицинский факультет Харьковского университета. Проработав 14 лет в Харькове в клиниках крупных клиницистов – Опенховского, Георгиевского и Шатилова, А. Мелик-Адамян в 1925 году был приглашен в Ереван на работу в Государственный университет Армении как преподаватель и заведующий кафедрой факультетской терапии. В дальнейшем продолжал плодотворную научно-педагогическую деятельность в Ереванском медицинском институте. В 1936-1937 годах был заместителем директора, а в 1938 году и директором Ереванского медицинского института. В 1929 году получил звание профессора. В 1937 году защитил докторскую диссертацию на тему «Материалы к изучению гипотонического синдрома».

Перу А. Мелик-Адамяна принадлежат около 65 научных трудов и 3 монографии, которые посвящены заболеваниям сердечно-сосудистой системы, прижизненной диагностике инфарктов миокарда (одна из первых работ, напечатанная в 1939 году), поражению внутренних органов при тяжелых случаях малярии, внедрению единой классификации новых методов лечения, изучению ревматизма на предприятиях города Еревана. Им впервые был предложен новый у нас метод лечения суставных форм ревматизма – интракутанная аутогемотерапия. Мелик-Адамяном еще в 1933 году впервые было изучено экспериментально и клинически влияние некоторых пищевых продуктов (в частности тархуна, котема, трав, употребляемых в пищу в большом количестве в Закавказье) на желудочную секрецию и на функцию почек. Велись многолетние наблюдения и изучение терапевтического действия винограда и виноградного сока при заболеваниях печени, почек, сердца и т. д. В результате были изучены физико-химические свойства лечебных сортов винограда и разработаны методика, показания и противопоказания к применению их.

В числе других проблем большое актуальное значение имела проблема изучения курортов Армении. Эта работа проводилась методически в течение 12-ти лет, преимущественно в экспедиционном порядке. Было изучено влияние высокогорья на сердечно-сосудистую систему, действие минеральных вод курорта «Джермук» при различных заболеваниях. Мелик-Адамяном был разработан целый ряд новых методов лечения. Из них особого внимания заслуживают: аутоуринотерапия, интракутанная аутогемотерапия, адреналинотерапия, эфедринотерапия, бделлотерапия, рациональная терапия в условиях войны. Все они прочно вошли в клиническую практику.

Среди печатных трудов А. Мелик-Адамяна отметим следующие: «К вопросу о язве желудка и 12-типерстной кишки» (1927); «Славянская минеральная вода для внутреннего употребления» (1924); «Про вредности медицинских работников» (1926); «Здоровье работников детских изоляторов» (1926); «Борьба со старостью» (1930); «Роль воды и питьевая болезнь» (1931); «Новые курорты Армении» (1932); «Научные учреждения Наркомздрава» (1932); «Ревматизм. Клинический очерк» (1934); «Современное состояние и пути развития курортов Армении» (1934); «Курорт Исти-Су как будущий бальнеопитьевой курорт» (1935); «Высокогорные климатические станции Армении» (1935); «Эфедрин и эфедринотерапия» (1935); «К прижизненной диагностике инфарктов миокарда» (1940); «Рациональная терапия в условиях военного времени» (1942); «Роль курортов в условиях военного времени и опыт лечения военно-травматических больных и инвалидов войны на курорте Джермук» (1944); «К патогенезу хилезных и псевдохилезных асцитов» (1945); «Горный климат как целебный фактор при малярии» (1946); «Бальнеоклиматический курорт Джермук и его перспективы» (1947); «Грязевое лечение на курорте Джермук» (1947); «Наблюдения над эффективностью лечения на курорте Джермук» (1947); «Бальнеоклиматические ресурсы Армении и их использование в четвертой пятилетке» (1946).

Именем А. Мелик-Адамяна названы клиника госпитальной терапии Ереванского медицинского института, терапевтическое отделение республиканской клинической больницы, курорт N1 Джермука, улицы в Ереване и Джермуке.

Арташес Мелик-Адамян умер 10 марта 1949 года в Ереване (Подробнее см.: Национальный архив Армении. Ф. 952. Оп. 1. Д. 75, 80, 82, 96, 97 101, 117, Саркисян З.А., А.А. Мелик-Адамян. Ереван, 1972).

Ниже впервые публикуется автобиография А.А. Мелик-Адамяна, хранящаяся в Национальном архиве Армении.

АВТОБИОГРАФИЯ АРТАШЕСА МЕЛИК-АДАМЯНА

21 декабря 1947 г.

г. Ереван

Родился в 1885 году в селе Шаумян (бывшей Шулавери) в семье крестьянина. Первоначальное образование получил в сельской школе, где учился 3 года. Гимназию окончил в 1906 году в Тифлисе. В том же году поступил на медицинский факультет Харьковского университета, который и окончил в 1911 году. По окончании был оставлен сверхштатным ординатором при факультетской терапевтической клинике Харьковского университета у профессора Опенховского, а с сентября 1912 года был переведен штатным ординатором факультетской терапевтической клиники того же университета. С этого года и по настоящее время состою без перерыва академическим работником-преподавателем в терапевтических клиниках. Первые 14 лет в Харькове, а с 1925 года – в Ереване в качестве профессора и заведующего кафедрой факультетской терапии. В Харькове, помимо научно-педагогической работы принимал активное участие в реорганизации Харьковского медицинского института, состоял на многих выборных академических должностях, а также принимал активное участие в организации здравоохранения (1919-1920 гг.), занимая много лечебно-консультативных и административных должностей. В том числе: консультанта Украинского Курортного управления, заведующего лечебным отделом горздрава; консультанта лечебной комиссии для ответственных работников; врача-терапевта ЦК КП(б) Украины с 1919 года вплоть до отъезда в Ереван. К 125-и летнему юбилею Харьковского медицинского института в 1935 году включен в число 13-ти профессоров «Знатные люди» Харьковского медицинского института (см. альбом «Харьковский медицинский институт: 1810-1935 гг.). До империалистической войны, в летние месяцы, работал в земстве, врачом на Брянском заводе в Днепропетровске и в Институте физических методов лечения в Севастополе. В годы империалистической войны, будучи освобожден от военной службы по должности, работал также в госпиталях Союза городов, заведовал инфекционным отделом губернской земной больницы. Осенью 1925 г., получив приглашение занять кафедру факультетской терапевтической клиники меди-

цинского факультета Государственного университета Армении, переехал в Ереван. За время работы в должности старшего ассистента неоднократно заведовал, по несколько месяцев, кафедрой, замещая профессора, читал студентам частные курсы. В 1929-1930 гг. был в заграничной научной трехмесячной командировке в Париже. В 1936-1937 гг. был заместителем директора, а потом и директором Ереванского медицинского института. Освобожден по личной просьбе. В 1937 г. после защиты диссертации утвержден Всесоюзным комитетом высшей школы в степени доктора медицины. В 1940 г. удостоен звания заслуженного деятеля науки.

Ведя все эти годы научно-педагогическую работу, нес и большую общественную нагрузку. Состоял три года председателем секции научных работников Медицинского института. Состоял членом оргбюро последних съездов-терапевтического, курортологического, эндокринологического. Ныне состою председателем Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения Армянской ССР, председателем Медицинского общества Армении, председателем Республиканского ревматического комитета, членом правления Всесоюзного общества терапевтов, членом Всесоюзного научно-курортного совета, членом правления Армянского общества культурной связи с границей.

В деле повышения обороноспособности страны и помощи фронту вел постоянную работу в различных комиссиях. Состоял консультантом в нескольких госпиталях, а с 1938 года и до последнего времени был также председателем Республиканской военно-врачебной комиссии при Республиканском военкомате.

Имею до 60 научных работ. Из них печатных – 32. Научно-исследовательская работа посвящена преимущественно вопросам теории и практики обширного раздела патологии внутренних органов, в том числе и краевой патологии. С 1925 г. живу в Ереване. Женат. В 1947 году избран депутатом Верховного Совета Армянской ССР.

[подпись] (проф. Мелик-Адамян А.А.)

**Национальный архив Армении. Ф. 952. Оп. 1.
Д. 97. Л. 6-9. Подлинник. Машинопись.**

РУБЕН ЕОЛЯН



Знаменитый ученый-хирург и педагог, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Академии медицинских наук СССР, заслуженный деятель науки Рубен Осипович Еолян является одним из основателей хирургической науки и высшего образования в Советской Армении. Родился 29 мая (6 июня) 1894 года в городе Горисе в семье крестьянина. В 1913 году окончил Бакинское реальное училище, а в 1919 – медицинский факультет Киевского университета. С начала 1920-х годов работал в Горисской уездной больнице старшим врачом и хирургом. Начиная с 1927 года Р. Еолян находился на преподавательской работе в качестве ассистента, доцента, с 1934 года – заведующего кафедрой хирургии на санитарном факультете Ереванского медицинского института. С 1935 по 1940 год был заведующим кафедрой общей хирургии на лечебном факультете мединститута, а с 1940 года – заведующим кафедрой факультетской хирургии. Одновременно с 1933 года по совместительству был директором и научным руководителем Армянского филиала Московского института переливания крови. В 1947 году по его инициативе в Ереване был основан научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови на базе Республиканской станции переливания крови (с 1937 года), бессменным руководителем которого он был до конца жизни (ныне этот

институт носит имя Р. О. Еоляна).

Р. Еолян в 1937-1954 годах был председателем Общества хирургов Армянской ССР, являлся членом правления Всесоюзного общества хирургов, членом правления Всемирного общества хирургов, членом Международной ассоциации хирургов (1953-1955). Он дважды был избран депутатом Совета Национальностей Верховного Совета СССР (II и III созывов в 1946-1955 гг.).

Р. Еолян - автор многочисленных научных трудов, которые посвящены вопросам клинической хирургии, травматологии, переливания крови, онкологии, анестезиологии, почечной недостаточности, краевой патологии, трофической функции нервной системы, лечения сульфаниламидами инфекционных болезней, повреждения конечностей. Среди его опубликованных работ отметим: «К вопросу о малярийных нарывах селезенки» (1927), «К вопросу об ущемленных грыжах» (1928), «Редкий случай тяжелого повреждения кишечника с исходом в выздоровление» (1930), «К этиологии эндемического уrolитиаза в Армении» (1930), «Лечение геморроя инъекциями хининуретана» (1929), «Некоторые данные об эхинококкозе в Армении» (1931), «Руководство по военно-полевой хирургии» на армянском языке (1934), «Переливание крови». Монография на армянском языке (1935), «Промышленный травматизм в медных рудниках Кафана», «О показаниях к первичной ампутации конечностей» (1937), «Об обсеменяющих формах внекишечного амебиаза» (1939), «Лекции по частной хирургии» (1955), «Использование пенициллина в хирургии» (1955) и др.

Рубен Еолян умер 1 июля 1955 года в Ереване.

(Подробнее см.: Национальный архив Армении. Ф. 1. Оп. 98. Д. 313.

Ниже впервые публикуется автобиография Р. О. Еоляна, хранящаяся в Национальном архиве Армении.

АВТОБИОГРАФИЯ РУБЕНА ЕОЛЯНА

15 января 1945 г.

г. Ереван

Родился 29 мая 1894 г. в г. Горисе Зангезурского уезда в семье крестьянина. После окончания сельской школы поступил в Бакинское реальное училище, которое окончил в 1913 г. По конкурсу в том же году был принят в Военно-медицинскую академию, но не перенес тяжелого тогда режима академии, перевелся на медицинский факультет Киевского университета, который окончил его весной 1919 г. и был оставлен при

кафедре госпитальной терапии профессора Ф.Г. Яновского, где работал еще студентом 5-го курса.

В конце 1919 г. приехал в Ереван. В течение нескольких месяцев 1920 г. был старшим врачом 12-й горной батареи. Во второй половине 1920 г. был ординатором хирургического отделения Ереванского военного госпиталя. В начале 1921 г. участвовал в гражданской войне при советизации Армении и подавления дашнакской авантюры в качестве старшего врача Камарлинского отряда. В 1921-1922 гг. служил в Красной армии в качестве старшего врача и хирурга Герюсинского военного лазарета. В 1922 г. названный лазарет был переформирован в гражданскую больницу, и я остался старшим врачом и хирургом Герюсинской уездной больницы, где я работал по 14 сентября 1924 г. В 1924-1925 гг. был в научной командировке и работал в госпитальной хирургической клинике Одесского медицинского института. В конце 1925 г. - в начале (первой половине) 1926 г. работал ординатором хирургического отделения Ереванской 2-й городской клинической больницы. В первой половине 1927 г. работал в хирургическом отделении Черногоградской больницы и одновременно заведовал хирургическим кабинетом поликлиники в г. Баку. С 1927 по 1931 г. был ассистентом второй хирургической клиники и кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией Ереванского медицинского института. В 1930-1931 году кафедру оперативной хирургии Ереванского мединститута в течение всего учебного года вел самостоятельно. В 1931 году получил звание доцента и был избран преподавателем военно-полевой хирургии. В первой половине 1932 г. в течение 6 месяцев находился в научной командировке в Ленинграде и работал в хирургической клинике Военно-медицинской академии. С 1932 по 1934 г. был преподавателем военно-полевой хирургии и одновременно старшим ассистентом хирургической клиники. В 1934 г. был избран заведующим кафедрой хирургии на санитарном факультете Ереванского мединститута. С 1935 по 1940 г. был заведующим кафедрой общей хирургии на лечебном факультете мединститута. С 1940 г. по настоящее время состою заведующим кафедрой факультетской хирургии (факультетская хирургическая клиника). Одновременно с 1933 г. по настоящее время по совместительству состою директором и научным руководителем Республиканского филиала Московского института переливания крови. В 1935 г. по совокупности научных работ мне была присуждена степень кандидата медицинских наук. В начале 1936

г. получил звание профессора. В мае 1937 г. защитил диссертацию на степень доктора медицинских наук на тему «Материалы к изучению язв нижних конечностей». В этой экспериментально-клинической работе мною впервые были даны новые пути по получению экспериментальных язв конечностей и указаны наиболее эффективные пути по лечению названных язв. Советом Мединститута и Высшей квалификационной комиссией в 1937 г. мне была присуждена ученая степень доктора медицинских наук. В степени доктора медицинских наук утвержден Комитетом высшей школы.

Помимо вышеуказанных двух долгосрочных научных командировок, в течение многих лет находился в непродолжительных научных командировках и работал по изучению многих вопросов хирургии в различных хирургических клиниках Москвы и Ленинграда. Начиная с 1926 г. был участником всех всесоюзных хирургических съездов и республиканских хирургических съездов. На некоторых из этих съездов имел доклады и выступления. Был избран в 1932 г. в состав оргкомитета XXII Всесоюзного съезда хирургов в Москве. В настоящее время являюсь председателем оргкомитета по созыву III Закавказского съезда хирургов и председателем хирургического общества (Еревана). Одновременно являюсь научным руководителем Единого научного студенческого общества Ереванского медицинского института. Состою председателем хирургической секции медицинского общества Армянской ССР и членом президиума Ученого совета при Наркомздраве.

Имею 30 печатных работ, напечатанных в различных союзных и заграничных хирургических журналах. 3 работы монографического характера. В настоящее время мною заканчивается другая монографическая работа на тему «Абсцессы печени и их хирургическое лечение». В скором времени мною будут закончены также четыре работы на различные хирургические темы. Начиная с 1935 г. моими ассистентами и другими сотрудниками сделано много докладов на различные хирургические темы на съездах, конференциях и за-

седаниях хирургической секции. Работы напечатаны. Закончены 3 кандидатские диссертации и защищены осенью 1940 г. (ассистенты Паронян, Согомонян и Азарян).

Владею армянским, русским, азербайджанским, французским, немецким (слабо) и английским (слабо) языками.

В течение многих лет своей деятельности я постоянно принимал живое участие в общественной работе. Неоднократно избирался членом месткома больниц и клиник, членом бюро Секции научных работников, в президиумы правления научных обществ. В 1923-1924 гг. избирался членом городского Совета Гориса. В 1938 г. был избран членом Центральной избирательной комиссии по выборам в Верховный Совет Армянской ССР. В 1939 г. избран депутатом Ереванского городского совета трудящихся, состою по настоящее время.

Осенью 1940 г. Президентом Верховного Совета Армянской ССР мне было присвоено звание заслуженного деятеля науки. Неоднократно награждался за лечебную и научно-педагогическую деятельность. В 1940 г. Наркомздравом СССР был награжден значком «Отличник здравоохранения» за деятельность по переливанию крови в республике. В феврале 1943 г. командованием Закавказского фронта я был награжден орденом «Красная звезда» за хирургическую работу в эвакуогоспиталях Армянской ССР. В эвакуогоспиталях республики в качестве консультанта продолжаю работать и в настоящее время. Одновременно работаю в республиканском военном комиссариате в качестве члена военно-врачебной комиссии. Являюсь депутатом Верховного Совета СССР II созыва.

**Заслуженный деятель науки,
профессор Р. Еолян**

**Национальный архив Армении. Ф. 1. Оп. 98. Д.
313. Л. 24-30. Подлинник. Машинопись.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Հայաստանի ազգային արխիվ (ՀԱԱ), ֆ.952, ց.1, գ.97, թթ. 6-9

2. Հայաստանի ազգային արխիվ (ՀԱԱ), ֆ.1, ց.98, գ.313, թթ. 24-30

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԳԻՏԱԿԱՆՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՓԱՍՏԱԹՂԹԵՐՈՒՄ ԱՐՏԱՇԵՍ ՄԵԼԻՔ-ԱԴԱՄՅԱՆ ՌՈՒԲԵՆ ՅՈԼՅԱՆ

Ղարիբջանյան Ս.¹, Մելիքյան Վ.^{1,2}

¹ ՀՀ ԳԱԱ պատմության ինստիտուտ

² ԵՊԲՀ, հասարակագիտական առարկաների ամբիոն

Կենսագրական բնույթի հոդվածում արխիվային փաստաթղթերի հիման վրա առաջին անգամ ներկայացվում են հայ բժշկագիտության և բժշկության անվանի գործիչներ Ա. Մելիք-Ադամյանի և Ռ. Յոլյանի կենսագրությունները:

Ընթերցողի ուշադրության ենք ներկայացնում գիտնա-

կան բժիշկ մանկավարժների ամբողջական հեղինակային կենսագրությունները, որոնցում նոր նյութերի միջոցով լրացվում ու ամբողջական է դառնում անվանի բժշկապետների անցած ուղին:

SUMMARY

BIOGRAPHIES OF SCIENTISTS IN DOCUMENTS ARTASHES MELIK-ADAMYAN RUBEN YOLYAN

Gharibjanyan S.¹, Melikyan V.^{1,2}

In this biographical article, the biographies of A. Melik-Adamyanyan and R. Yolyan, famous figures of the Armenian medical science and medicine, are presented for the first time on the basis of the archived documents.

We present to the reader's attention the complete author

biographies of scientist doctors and pedagogues. The new materials make the path of the renowned doctors complete and comprehensive.

ԲԱՐՁՐԱԳՈՒՅՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ՈՒՍՈՒՑՄԱՆ «ՇՐՋՎԱԾ ԴԱՍԱՐԱՆ» ՄՈԴԵԼԻ ՆԵՐՂՆՄԱՆ ՀԵՌԱՆԿԱՐՆԵՐԸ

Բայկով Ա.Վ., Պետրոսյան Լ.Ջ.

ԵՊԲՀ, կրթական ծրագրերի բաժին

Ստացված է՝ 01.04.2024, գրախոսված է՝ 19.04.2024, ընդունված է՝ 25.04.2024

Բանալի բառեր՝ «շրջված դասարան», բարձրագույն
բժշկական կրթություն, ուսանողակենտրոն դասա-
վանդում, տեղեկատվական տեխնոլոգիաներ:

Ներածություն

Արագ զարգացող աշխարհում բժշկական
կրթությունը մշտապես դինամիկ փոփոխման է
ենթարկվում պայմանավորված սոցիալ-տնտեսական
փոփոխությունների, հանրության պահանջի, բուժաշխատողների
պատասխանատվության շրջանակի փոփոխմամբ և,
հիարկե, բժշկագիտության սրընթաց առաջընթացով
[31]:

Ներկայումս բժշկական կրթության մեջ կի-
րառվում են դասավանդման բազմաթիվ մեթոդներ՝
դասախոսություններ (lecture-based learning),
լաբորատոր-փորձարարական պարապմունքներ
(practicals), խնդրի վրա հիմնված ուսուցում (problem
based learning), սիմուլյացիոն ուսուցում (simulation
training), ստանդարտացված պացիենտների միջոցով
ուսուցում (standardized patient), ուսուցում հիվանդի
մահճակալի մոտ (bedside teaching), հեռավար
ուսուցում (distance learning, e-learning) և այլն [1, 3,
11, 42]: Նշված մեթոդների շրջանակներում ուսանողի
և դասախոսի դերերը տարբեր են և ժամանակի
ընթացքում ենթարկվել են էական փոփոխությունների:
Տեղեկատվական տեխնոլոգիաների (SS) սրընթաց
զարգացման դարաշրջանում ուսանողներն ավելի շատ
կախվում ունեն գաղտնիքից և համացանցից, պակաս
հարմարվող են դասական կրթական մոտեցումներին:
Ուսանողներն այլ կարիքներ և սպասելիքներ ունեն
կրթական համակարգից, և ավանդական կրթությունը
այլևս չի համապատասխանում դրանց [28]: Ժամա-
նակակից կրթությունը զարգանում է այնպիսի կրթա-
կան միջավայրերի ձևավորման ուղղությամբ, որտեղ

ուսանողները բախվում են իրական խնդիրների, որոնք
պետք է լուծվեն՝ կիրառելով նախապես ձեռք բերված
գիտելիքը [44]: Նկարագրվածը ամբողջովին համա-
պատասխանում է «շրջված դասարան» մոդելի (ՇԴՄ,
flipped classroom) համատեքստին, որի դեպքում դա-
սավանդման ավանդական, դասախոսակենտրոն
մոտեցումների համեմատ լսարանային և արտալսա-
րանային ուսուցման բաղադրիչները «շրջված» են:
ՇԴՄ-ն խմբային ինտերակտիվ ուսուցում է լսարանում
և համակարգչային ինքնուրույն ուսումնառություն լսա-
րանից դուրս [13]:

Նպատակը

Հետազոտության նպատակն է ներկայացնել
ՇԴՄ-ի դերը բարձրագույն բժշկական կրթության մեջ և
քննարկել դրա ներդրման հնարավորությունները:

Նյութերը և մեթոդները

Սույն հոդվածը մշակելու համար օգտագործվել
են համացանցում հասանելի անգլալեզու, հայալեզու
և ռուսալեզու հրապարակումներ (հետազոտական
և ակնարկային հոդվածներ, գիտաժողովների ժողո-
վածուներ, զեկուցումներ): Համապատասխան գրա-
կանությունն որոնելու համար կիրառվել են «flipped
classroom», «inverted classroom», «flipped classroom
in medical education», «перевёрнутый класс» բանալի
բառերը՝ առանց հրապարակման տարեթվի սահմանա-
փակման:

Արդյունքները և քննարկումը

Ավանդական և ուսանողակենտրոն կրթական մոդելները

Ուսումնական հաստատություններում կիրառվող
դասավանդման ավանդական մոդելի համաձայն՝
ուսումնառողները սովորաբար դասին ներկայանում
են առանց նախապես հանձնարարություն ստանալու,
առանց քննարկվելիք թեմային ծանոթանալու, իսկ դա-
սավանդողը դասաժամը տրամադրում է թեման ներկա-
յացնելուն և բացատրելուն: Դասի վերջում դասախոսը

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Ա.Վ. Բայկով

ԵՊԲՀ, կրթական ծրագրերի բաժին

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ msejournal@yahoo.com

Հեռ.՝ (+374) 10 30 10 00, ներքին՝ 301

Աղյուսակ 1.

Ավանդական կրթական մոդելի առավելությունները և թերությունները

Առավելությունները	Թերությունները
Հնարավորություն է տալիս ինֆորմացիա հաղորդելու միաժամանակ մեծ թվով ուսանողների [1, 42]:	Դասախոսակենտրոն է [36]:
Գրագետ մասնագիտական խոսքի, հռետորական արվեստի, բարդ երևույթները պարզ բացատրել կարողանալու ցուցադրություն է:	Շեշտավորում է գիտելիքը, այլ ոչ դրա կիրառությունը [36]:
Հարմար է և հեշտ պլանավորվող [42]:	Ուսանողը մենակ է մնում գիտելիքի կիրառման առաջադրանքներ կատարելիս:
Ապահովում է կրթական գործընթացի ստանդարտացում և վերահսկելիություն:	Հաշվի չեն առնվում առանձին ուսանողի անհատական կարիքները:
Ֆինանսապես և ժամանակի տեսանկյունից պակաս ծախսատար է [40, 47]:	Ուսանողները պակաս կենտրոնացած են դասախոսության ընթացքում [36]:
-	Հեռավարձ կապի քիչ հնարավորություններ կան:
-	Քիչ հնարավորություններ կան հաղորդակցվելու միմյանց և դասախոսի հետ [36]:

արտալսարանային աշխատանքի համար տալիս է առաջադրանքներ (օր.՝ վարժություններ և խնդիրներ): Ստացվում է, որ ուսումնառության գործընթացի «պարզ» մասը ուսանողը դասավանդողի հետ կատարում է լսարանում, իսկ «բարդ» մասը՝ ինքնուրույն: Ինչպես նկարագրում էր Կալիֆորնիայի պետական համալսարանի Կրթության բոլեջի դոցենտ A. King-ը. «... պրոֆեսորը դասախոսում է, իսկ ուսանողները լսում են և գրառումներ անում: Պրոֆեսորը կենտրոնական կերպար է՝ «իմաստունը՝ բեմում», մեկը, ով գիտելիք ունի և փոխանցում է այդ գիտելիքը ուսանողին, որը պարզապես հիշում է ինֆորմացիան, ապա վերարտադրում այն քննությանը՝ հաճախ նույնիսկ չմտածելով դրա մասին» [30]: Չնայած մոդելը հնարավորություն է տալիս միատեսակ, ստանդարտացված գիտելիք փոխանցելու միաժամանակ մեծ թվով ուսումնառողների, սակայն այն հարմար է և հեշտ պլանավորվող, ինչպես նաև այն դասախոսակենտրոն է, հաշվի չեն առնվում առանձին ուսանողների կարիքները, պակաս է նպաստում մասնագիտական, հաղորդակցման հմտությունների ձևավորմանը: Եթե հարցը դիտարկենք Բլումի տաքսոնոմիայի տեսանկյունից, ապա ստացվում է, որ **գիտելիք և ըմբռնում** մակարդակների կրթական վերջնարդյունքների ձեռքբերման գործընթացն իրագործվում է դասախոսի օգնությամբ, իսկ ավելի դժվար, բարձր մակարդակների կրթական վերջնարդյունքների (**կիրառում, վերլուծություն, գնահատում, ստեղծում**) ձեռքբերման հարցում ուսանողը մնում է առանց աջակցության [15, 27]: Հետևաբար այս դեպքում կարծես ստորադասվում են ուսանողի կարիքները, իսկ դասախոսը և բուհը ռեսուրսներ և ժամանակ չեն ծախսում տարիներով կիրառված և ամրապնդված

մեթոդը փոխելու համար: Քանի որ ուսանողները պասիվ լսողների կարգավիճակում են, նրանց հնարավորություն չի տրվում լավագույնս դրսևորելու իրենց անհատական ունակությունները: Արդյունքում ուսանողները դժվարանում են կիրառել վերացական գիտելիքը իրական խնդիրները լուծելու համար [23]: Ամփոփելով՝ ներկայացնենք ավանդական կրթական մոդելի առավելությունները և թերությունները աղյուսակ 1-ում:

Կրթության, մասնավորապես բարձրագույն բժշկական կրթության մեջ դասավանդման դասախոսակենտրոն մեթոդները ավանդաբար ունեցել են բավական մեծ մասնաբաժին: ՀՀ բժշկական բուհերում լսարանային դասախոսությունների ժամային ծանրաբեռնվածությունը առ այսօր կազմում է կոնտակտային ժամաքանակի մոտ 20-30%-ը: Այն զուտ գիտելիք է փոխանցում և քիչ արդյունավետ է դրա կիրառման տեսանկյունից [36]: Այնինչ բժշկական կրթության առանձնահատկություններից մեկն այն է, որ կրթական ծրագրերի սահմանված վերջնարդյունքներով գերակշռում է հմտությունների և կարողունակությունների մասնաբաժինը, և գիտելիքի մասը ծառայում է դրանց ձևավորման համար: Այսպես՝ ՀՀ բժշկական կրթության առաջատար ԵՊՀ՝ «Բուժական գործ» մասնագիտության կրթական ծրագրի 12 վերջնարդյունքներից միայն մեկն է զուտ գիտելիքի մակարդակում [43], իսկ ՀՀ «Բժշկություն» որակավորումների ոլորտային շրջանակի բնութագրերում «Գիտելիք և իմացություն» բաժինը ներկայացված է 1 կետով ընդհանուր 5-ից [2]:

Հաշվի առնելով մասնագիտական կրթական ծրագրերի վերջնարդյունքները, ուսանողների անհատական ունակությունները, սովորելու ոճը, ուսումնա-

Աղյուսակ 2.

Ուսանողակենտրոն և դասախոսակենտրոն դասավանդման համեմատությունը

	Դասախոսակենտրոն դասավանդում	Ուսանողակենտրոն դասավանդում
Որոշումների կայացում	Որոշողը դասախոսն է:	Ուսանողի կարծիքը մեծ կշիռ ունի:
Դերեր	Ուսանողը պասիվ է, դասախոսը՝ ղեկավարող:	Ուսանողն ակտիվ է, դասախոսը՝ օգնող և աջակցող:
Պատասխանատվությունը	Կրում է դասախոսը:	Պատասխանատու են միասին:
Ուսումնական գործընթացի ընթացքը	Գիտելիքի պասիվ փոխանցում:	Գիտելիքի կիրառում:
Մասնակիցները	Սահմանափակում չկա:	Փոքր խմբային աշխատանք:
Կրթական վերջնարդյունքը	Գիտելիքի ձեռքբերում:	Հմտությունների և կարողունակությունների ձեռքբերում:
Հետադարձ կապը	Անբավարար է:	Ակտիվ է և անհրաժեշտ:

կան միջավայրի այլ գործոններից կախվածություն ունենալու աստիճանը և առկա մարտահրավերները (օր.՝ SS զարգացում, արհեստական բանականության գործիքների գործածում)՝ անհրաժեշտություն է առաջանում վերանայելու ավանդական դասախոսակենտրոն ուսուցումը: Ներդրվում են այնպիսի մոդելներ, որոնք յուրաքանչյուր ուսանողի հնարավորություն կտան ինքնադրսևորվելու, ինքնակազմակերպվելու, ինքնուրույն լինելու սեփական ժամանակի տնօրինման հարցում այսպիսով ավելի շեշտավորելով դասավանդման ուսանողակենտրոն մոտեցումները: Դրանց դեպքում ուսանողներն ու դասախոսները աշխատում են համագործակցային մթնոլորտում, դասախոսը աստիճանաբար ինֆորմացիայի աղբյուրից վերածվում է ավագ գործընկերոջ, ով պետք է առաջնորդի և աջակցի կրտսեր գործընկերոջը [18]: Բացի բուն ուսումնական գործընթացն ավելի աշխույժ և գրավիչ դարձնելուց, ուսանողակենտրոն դասավանդումը նաև հնարավորություն է տալիս ուսանողներին սովորելու, թե ինչպես կարելի է տեսական գիտելիքը կիրառել գործնականում, փաստացի պատրաստվելու ինքնուրույն մասնագիտական գործունեությանը: Ուսանողակենտրոն դասավանդման դեպքում ուսանողը գործընթացի ակտիվ, լիիրավ, այլ ոչ թե պասիվ մասնակից է (աղյուսակ 2):

2024-ին միջազգային ծրագրային հավատարմագրում ստացած ԵՊԲՀ-ում դասավանդման և ուսումնառության ավանդական մեթոդներին և ձևերին զուգահեռ լայնորեն կիրառվում է նորարարական մեթոդների լայն շրջանակ: Ուսումնական գործընթացում կիրառվում են դասախոսությունը, փոքր խմբերում ուսուցումը, գործնական աշխատանքը, լաբորատոր պարապմունքը, կուրսային աշխատանքը, միկրոպրեպարատների ուսումնասիրությունը, մակրոպրեպարատների, դիակների, ֆանտոմների, մուլյաժների ցուցադրությունը, թաչսքին անատոմիական սեղանը, ուսանողական տետրերի վարումը, ֆլեշքարտերը, խաղի հիման վրա ուսուցումը, հիվանդի մահճակալի մոտ ուսուցումը, ուսուցողական ֆիլմերի դիտումը, ամսագրային ակումբները, թիմային ուսուցումը, ինտերակտիվ և պրոբլեմային ուսուցումը, սիմուլյացիոն ուսուցումը, վարժասարքերի և կենդանիների վրա վիրաբուժական մանիպուլացիաների կատարումը, իրավիճակային խնդիրները, ծրագրային ապահովման կիրառմամբ ուսուցումը, ՇԴՄ տարրերը [43]:

Հմտությունների և կարողունակությունների վրա հիմնված բժշկական կրթությունը հատկապես կարիք ունի ուսանողակենտրոն դասավանդման և ուսումնառության նորարարական մոդելի, որոնցից է ՇԴՄ-ն:

«Շրջված դասարան» մոդելը

ՇԴՄ-ն խառն ուսուցման (blended learning) ձև է, որը ներառում է դեմ առ դեմ առկա ուսուցման և համացանցի կիրառմամբ հեռավար ուսուցման բաղադրիչներ [24]: ՇԴՄ-ը հաճախ վերագրվում է այն դասընթացներին, որոնցում կիրառվում են ասինխրոն տեսադասախոսություններ և իրավիճակային խնդիրներ ու վարժություններ, այն բնորոշվում է որպես ուսուցման տեխնիկա, որը բաղկացած է երկու մասից՝ լսարանում խմբային ինտերակտիվ ուսուցումից և լսարանից դուրս համակարգչային ինքնուրույն աշխատանքից [13]: Այլ կերպ ասած, ավանդական դասավանդումը «շրջված» է. այն ինչ արվում էր լսարանում,

փոխարինվում է արտալսարանային աշխատանքով [38]: Այս դեպքում ուսանողները լսարանում ոչ թե դասախոսություն են լսում և ապա տանը հանձնարարություններ կատարում, այլ ծրագրին համապատասխան ուսումնական նյութերը կարդում և տեսադասախոսությունները դիտում ու ունկնդրում են տանը, իսկ լսարանում լուծում են խնդիրներ, քննարկում և լուծում առաջադրանքներ դասախոսի ուղղորդմամբ [38]:

ՇԴՄ-ն առավել ուշադրություն գրավեց և կիրառելի դարձավ SS զարգացմանը զուգընթաց: Դրանում կարելի է համոզվել՝ ուսումնասիրելով հանդեսների առցանց շտեմարաններում ՇԴՄ-ին վերաբերող հրապարակումների վիճակագրությունը: Օրինակ՝ Web of Science Core Collection շտեմարանում 2012-ին ներկայացված է 3, իսկ 2021-ին՝ 260 հրապարակում՝ նշանակալի աճ գրանցելով 2020-ին (382) [9]:

ՇԴՄ-ի արտալսարանային բաղադրյալը: Այս բաղադրյալը (առցանց հասանելի դասագրքեր, այդ թվում՝ աուդիոդասագրքեր, ամսագրեր, աուդիոդասախոսություններ, տեսադասախոսություններ, պոդքաստեր, անիմացիաներ, ինտերակտիվ խաղեր և այլն) մեծ առաջընթաց ունեցավ 20-րդ դարի վերջից սկսած և օրեցօր հազեցում է նոր հնարավորություններով: 1990-ականներին լայնորեն տարածվեցին ուսումնական ձայնագրություններ և տեսագրություններ, որոնք հասանելի էին տարբեր կրիչներով, սակայն սահմանափակ կիրառություն ունեին: 2000-ականների սկզբից ինտերնետի սրընթաց զարգացումը հնարավորություն տվեց առցանց հարթակում տեղադրելու և լայն լսարանին հասանելի դարձնելու տարբեր ձևաչափերի ուսումնական նյութեր:

2007թ. Կոլորադոյի Նահանգի Վուդլենդ Պարկի ավագ դպրոցի քիմիայի ուսուցիչներ J. Bergmann-ը և A. Sams-ը տեսաձայնագրեցին և հրապարակեցին իրենց դասախոսությունները առցանց՝ հիմնական թիրախ-լսարան համարելով դասերից բացակայած ուսանողներին: Արդյունքում այդ դասախոսությունները լայնորեն տարածվեցին և կիրառվեցին ինչպես սովորողների, այնպես էլ դասավանդողների կողմից ամբողջ աշխարհում [12]: Աստիճանաբար առցանց հարթակները, այդ թվում YouTube և Moodle հարթակները ակտիվորեն ներառվեցին դասավանդման և ուսուցման գործընթացում [7, 12, 17, 43]: Այսօր համացանցում գրեթե բոլոր մասնագիտությունների համար կարելի է գտնել բազմաթիվ դասագրքեր, ուսումնական ձեռնարկներ, ուղեցույցներ, տեսահոլովակներ, աուդիոդասախոսություններ և վիդեոդասախոսություններ, անիմացիաներ, ֆիլմեր և այլն,

ինչպես ազատ հասանելությամբ, այնպես էլ բաժանորդագրությամբ:

Արտալսարանային բաղադրյալի զարգացմանը զարկ տվեց COVID-19 համավարակը, երբ բազմաթիվ բուհերում ուսուցման գործընթացը առցանց էր, որը ստիպեց հմտանալ օնլայն տարբեր գործիքների կիրառման մեջ և ուսումնական նյութերը հասանելի դարձնել համացանցում [29]: Այս շրջանը մարտահրավեր էր և՛ դասախոսների, և՛ ուսանողների համար ուսումնական գործընթացը կազմակերպելու և արդյունավետ իրականացնելու, իսկ SS ոլորտի ընկերություններին՝ կիրառման համար առավել հարմար ծրագրեր մշակելու համար: Ձեռքբերված հմտությունները կիրառվում են նաև այսօր. դասախոսներն իրենց ավելի ազատ են զգում ուսումնական նյութերը առցանց հասանելի դարձնելու հարցում, իսկ ուսանողությունը վարժվել է ինքնուրույն սովորել առցանց ուսումնական նյութերով:

Ուսումնական նյութերի համացանցային ռեսուրսների առկայությունը հնարավորություն է տալիս ուսանողներին դառնալու ավելի կազմակերպված ու նպատակաուղղված, ինքնուրույն, շարժունակ և պատասխանատու [3]: Նրանք կարող են թեման սովորել իրենց հարմար արագությամբ և տեղում, վերադիտել տրամադրված նյութը որքան անհրաժեշտ է [8, 37]: Դասախոսները կարող են ավելի խորացնել դասավանդման մեջ SS գործիքների գործածության վերաբերյալ իրենց գիտելիքները, ստեղծվում են նաև շարունակական կրթության լայն հնարավորություններ [3]:

ՇԴՄ-ի լսարանային բաղադրյալը: Դասին ուսանողների պատրաստ ներկայանալը ստեղծում է լայն հնարավորություններ ուսումնական անելիքները բազմազան դարձնելու համար: Նախ՝ կարևոր է դասի սկզբում ժամանակ հատկացնել թեմայի առանցքային կետերը և ուսանողների հարցերը քննարկելու համար [21]: Ապա՝ պայմանավորված տվյալ խմբում ներգրավված ուսանողների սովորելու առանձնահատկություններով՝ դասախոսը կարող է ընտրել անելիքների օպտիմալ համակցում, որն ապահովում է տեսականից ավելի մեծ արդյունավետությամբ անցում գործնականին: Ընդ որում՝ կիրառվող գործիքները և բովանդակությունը կարող են լինել պարզից բարդի անցումով: Թեմային վերաբերող պարզ, գիտելիքահեն վարժությունները դասախոսին կօգնեն հասկանալու ուսանողների պատրաստվածության աստիճանը, վերհանելու ուսանողների կողմից թեմայի դժվար մասերի ընկալման աստիճանը: Այսպիսի վարժությունները նաև ավելացնում են ուսանողների պատասխանատվությունը՝ դասին պատրաստված

ներկայանալու համար [21]: Աստիճանաբար կարելի է անցում կատարել ավելի բարդ առաջադրանքների, որոնք լուծելու համար անհրաժեշտ է *կիրառել* տեսական գիտելիքը, *վերլուծել տվյալները, գնահատել ստացված արդյունքները, ստեղծել նորը*: Դասախոսն այս դեպքում ավելի շատ մարզիչի, մենթորի դերում է, քան գիտելիքի պասիվ փոխանցողի: Դասի ընթացքում կարելի է կիրառել նաև mentimeter.com հարթակը, որն աստիճանաբար և հաջողությամբ ներդրվում է ԵՊԲՅ-ում [43]:

ՇԴԲ-ի շրջանակներում լսարանային աշխատանքի բնույթը, կիրառվող մեթոդները, ուսանողների ակտիվությունը կարող են տարբերվել՝ պայմանավորված դասընթացի պահանջներով: Լսարանային աշխատանքը կարող է ներառել ուսանողակենտրոն ուսուցման հետևյալ մեթոդները.

- ◆ **Քննարկում, բանավեճ:** Այն մեծապես բարձրացնում է ուսանողների ներգրավվածության աստիճանն ու բարելավում աշխատանքի որակը [25]: Քննարկումը կարող է փոխվել փաստարկման՝ զարգացնելով ուսանողների՝ սեփական մտքերն ապացուցելու և հիմնավորելու հմտությունները [27]:
- ◆ **Համատեղ ուսուցում:** Սա ուսուցման այն ռազմավարությունն է, որի դեպքում խմբի յուրաքանչյուր անդամ պարտավորված է ոչ միայն ինքը սովորել թեման, այլև օգնել դասընկերոջը՝ այն ավելի լավ յուրացնելու [35]: Խմբի յուրաքանչյուր անդամ խնդրի վրա աշխատում է այնքան, մինչև բոլորը յուրացնեն նյութը [27]:
- ◆ **Համագործակցային աշխատանք:** Այս դեպքում ուսանողները բաժանվում են առանձին խմբերի, և յուրաքանչյուր խումբ իր առաջադրանքն է ստանում: Խմբի անդամները հանձնարարված խնդրի վրա աշխատում են անհատապես և միաժամանակ կարծիքներ են փոխանակում խմբի մյուս անդամների հետ՝ խնդիրների ու գործառնությունների հնարավոր վերաբաշխմամբ [25, 27]:
- ◆ **Խնդրի վրա հիմնված ուսուցում:** Այս մեթոդում կոնկրետ խնդիրը (պրոբլեմը) կիրառվում է որպես նոր գիտելիքի ձեռքբերման և ինտեգրման սկզբնական փուլ [27, 46]:
- ◆ **Դեպքի ուսումնասիրություն:** Դասախոսն ուսանողների հետ քննարկում է որոշակի դեպք (թեյս), և նրանք խորապես ուսումնասիրում են խնդիրը [27, 34]:
- ◆ **Էվրիստիկական մեթոդը** հիմնվում է տրված խնդրի քայլ առ քայլ լուծման վրա [48]: Սա իրականացվում է դասավանդման գործընթացում փաստերի անկախ

ամրագրման և դրանց միջև կապերի հաստատման միջոցով [27]:

- ◆ **Ստազորոհ:** Ըստ այս մեթոդի՝ տրված թեմայի վերաբերյալ հնարավորինս շատ և արմատապես տարբեր գաղափարներ ու կարծիքներ են արտահայտվում [19]: Այս կերպ պայմաններ են ստեղծվում խնդրի հանդեպ ստեղծագործական մոտեցում ձևավորելու համար [27]:
- ◆ **Դերային խաղեր և սիմուլյացիա (իրավիճակի մոդելավորում):** Նախապես մշակված սցենարով իրականացվող խաղերը ուսանողներին հնարավորություն են ընձեռում խնդիրը տարբեր տեսանկյուններից գնահատելու [32]: Դրանք ուսանողներին օգնում են ձևավորելու այլընտրանքային տեսակետներ: Այսպիսի խաղերը, ինչպես նաև քննարկումները ուսանողներին օգնում են իրենց մտքերն ինքնուրույն արտահայտելու և քննարկումներին մասնակցելու հմտություններ ձևավորելու [27]:
- ◆ **Հիվանդի մահճակալի մոտ ուսուցում:** Դասական բժշկական կլինիկական ուսուցման մեթոդ է, որն իրականացվում է իրական բուժհաստատությունում՝ իրական բուժառուների ներգրավմամբ: Ուսանող – բուժառու – բժիշկ-դասախոս եռանկյունու ներդաշնակ աշխատանքն ապահովում է արդյունավետ ուսուցում: Ուսուցման այս մեթոդը ներկայումս հատկապես կարևորվում է որոշ պրոցեդուրային հմտություններ, հատկապես հաղորդակցական հմտությունների հղկելու համար իրական բուժհաստատության պայմաններում: Թեև վերջին շրջանում դրա կիրառելիությունը նվազում է, այնուամենայնիվ այն մնում է ըստ էության պարտադիր և անփոխարինելի [11, 14, 43]:

Ուսումնական գործընթացում ուսանողների դերը հաշվեկշռելու համար անհրաժեշտ է հաշվի առնել նրանց անհատական ունակությունները և ուսումնական միջավայրի այլ գործոններից կախվածություն ունենալու աստիճանը, սովորելու ոճը, որի նպատակով առաջարկվել են տարբեր հարցաշարեր և սանդղակներ: Օրինակ՝ 1974թ. Sh.W. Riechmann-ի և A.F. Grasha-ի առաջարկած սանդղակով սովորողները բաժանվում են 6 խմբի՝ անկախ (independent), խուսափող (avoidant), համագործակցող (collaborative), կախյալ (dependent), մրցակցող (competitive) և մասնակցող (participant) [41]: Ուսումնառողները ցուցաբերում են տարբեր կախվածություն դասախոսից, ունեն թիմային աշխատանքում ներգրավվելու տարբեր ձգտումներ, սովորելու տարբեր արագություն և այլն: Դասախոսից առավել մեծ կախվածություն ցուցաբերում են կախյալ ուսանողները,

առավել քիչ՝ անկախ ուսանողները, թիմային աշխատանքում առավել հաջողում են համագործակցող և մասնակցող ուսանողները, իսկ մրցակցողները միշտ ձգտում են լինել լավագույնը և գովասանքի արժանանալ: Դասախոսի համար առավելագույն մարտահրավեր են խուսափող ուսանողները, որոնց դժվար է մոտիվացնել և ներգրավել գործընթացում [41]: Ուսանողների այսպիսի բազմազանության *դեպքում* ՇԴՄ-ով աշխատելու համար դասախոսը մանկավարժական մեծ պատրաստվածություն պետք է ունենա:

Լսարանային աշխատանքում մեկ այլ մարտահրավեր է SS զարգացումը և արհեստական բանականության գործիքների հասանելիությունը: Ցույց է տրված, որ գաջեթային կախվածություն ունեցող ուսանողներն ավելի վատ են կատարում արտալսարանային հանձնարարությունները, դասերին դժվար են կենտրոնանում, տուժում է նրանց հաղորդակցման ունակությունը [33]: Արհեստական բանականության (մասնավորապես ChatGPT հարթակի) կիրառումը հնարավորություն է տալիս արագ գտնել հարցի պատասխանը, սակայն նվազեցնում է ուսանողների՝ խնդիրը հասկանալու ձգտումը և սովորելու հմտությունների զարգացումը, հաղորդակցությունը միմյանց և դասախոսների հետ, ավելացնում է տեղեկատվության անորակ և սխալ լինելու հավանականությունը [22]: Այնուամենայնիվ, SS և արհեստական բանականության գործիքների ճիշտ գործածումը կարող է նաև նպաստավոր լինել. գաջեթները կարող են լսարանային աշխատանքում կիրառվել առաջադրված խնդրի վերաբերյալ տեղում տեղեկատվություն փնտրելու, գծապատկերներ կազմելու, տվյալների վերլուծություն և հաշվարկներ կատարելու համար:

Բժշկական կրթության մեջ ՇԴՄ-ի արդյունավետության մասին կան բազմաթիվ հասանելի տվյալներ: 2016-ին Չինաստանի Կենտրոնական հարավային համալսարանում անցկացված հետազոտությունը ցույց տվեց, որ ֆիզիոլոգիայի դասընթացը ՇԴՄ-ով դասավանդված ուսանողները զուգահեռ ընթացող և բարձր կուրսերում դասավանդվող դասընթացներից ցուցաբերեցին շուրջ 5%-ով բարձր առաջադիմություն՝ ի տարբերություն ավանդական դասախոսությունների մեթոդով ուսուցանված ուսանողների [26]: Մեկ այլ հետազոտությամբ ցույց է տրվել, որ ակնաբուժության դասընթացը ՇԴՄ-ով անցկացնելը նպաստում է ժամանակը խնայելուն, որը հատկապես կարևոր է կարճատև դասընթացների դեպքում [17]: Նշվել է բժշկական բուհերի ուսանողների ձեռքբերումների տեսանկյունից

մոդելի մեծ արդյունավետության մասին ավանդական դասախոսությունների համեմատ [6, 16]: Ուսանողների կարծիքով այն հետաքրքիր է, զարգացնում է հետազոտական և հաղորդակցության հմտությունները, դասախոսի հետ հաղորդակցությունն ավելի արդյունավետ է [6, 8]:

Այսպիսով, ՇԴՄ-ը կարելի է կիրառել բժշկական նախադիպումային կրթության մակարդակում: Նախակլինիկական դասընթացներում այն կարելի է հաջողությամբ գործածել տեսական գիտելիքը «նյութականացնելու» և գործնականացնելու համար: Կլինիկական դասընթացներում դասախոսի հետ կլինիկական միջավայրում կոնտակտի թանկարժեք ժամանակն առավել արդյունավետ է օգտագործել հմտությունների և կարողունակությունների զարգացման, այլ ոչ թե գիտելիքի ձեռքբերման համար:

«Շրջված դասարան» մոդելի առավելությունները և թերությունները

ՇԴՄ-ի առավելությունները: Մոդելը ավելացնում է ուսանողի ներգրավվածությունը ուսումնական գործընթացում: Այն ուսանողներին ճկուն ռեժիմով ցանկացած վայրում աշխատելու և ուսումնական նյութերը բազում անգամներ վերադիտելու հնարավորություն է տալիս: Մոդելն ուսումնառությանն օժանդակում է քննարկումների, նախագծերի և տարատեսակ այլ միջոցառումների միջոցով, տրամադրում ավելի շատ ժամանակ ուսանող-դասախոս շփման համար: Այն նպաստում է թեմայի առավել խորքային ընկալմանը և բարելավում ինքնակազմակերպումն ու ժամանակի կառավարումը [5, 37]:

ՇԴՄ-ի կիրառումը բժշկական կրթության մեջ հնարավորություն է ընձեռում բարելավելու ուսումնառողների իմացական ծանրաբեռնվածության և մոտիվացիայի կառավարումը [39]: Ըստ որում իմացական ծանրաբեռնվածության կառավարման լավարկումը ներառում է անհատական ժամային ռեժիմով աշխատանքի հնարավորությունը և նյութի բովանդակության ու ձևի հարմարեցումը ուսումնառողի անհատական առանձնահատկություններին և պահանջներին: Մոդելը բարելավում է նաև ուսանողների թե՛ արտաքին (մրցակցություն և թիմայնություն), թե՛ ներքին մոտիվացիան (ինքնուրույնություն) [39]:

ՇԴՄ-ի մոդելի թերությունները: Մոդելի արտալսարանային բաղադրյալը չկատարած (դասին անպատրաստ) ուսանողների մասնակցությունը բուն դասին ուսանողի համար դժվարություն կարող է ստեղծել: Հնարավոր են որոշ տեխնիկական խնդիրներ (ինտերնետային վատ կապ, սմարթֆոնի

և պլանշետների համար հատուկ ծրագրային ապահովման անհրաժեշտություն): Մոդելը պահանջում է դասախոսների աշխատանքի հստակ պլանավորում և պատրաստություն, այն ավելացնում է դասախոսական կազմի աշխատանքի ծավալը և ծախսած ժամանակը [5, 6, 37]: Որոշ ուսանողների դեպքում արտալսարանային բաղադրյալից հնարավոր է գրանցվի թույլ մոտիվացիա, առաջանա ինքնամեկուսացում [5, 37]: Որոշ թեմաների, բաժինների կամ նույնիսկ դասընթացների դեպքում ՇԴՄ-ի կիրառումը ավելի սահմանափակ է (օր.՝ ձեռքի հմտություններ ձեռք բերելու դեպքում) [37]:

«Շրջված դասարան» մոդելի ներդրման հնարավորություններն ու խնդիրները

Ուսուցման գործընթացում ՇԴՄ-ն նպատակահարմար է ներդնել քայլ առ քայլ՝ դասեր քաղելով սխալներից և բարելավելով հաջորդ քայլերը: Անհրաժեշտ է ընտրել արտալսարանային աշխատանքի առավել հարմար բովանդակություն, որին առնչվող գործնական մասը կարելի է կատարելագործել լսարանում: Կարևոր է ուսանողներին նախապես ներկայացնել ՇԴՄ-ի նպատակը և առավելությունները՝ հատկապես ընդգծելով արտալսարանային աշխատանքի պատշաճ կատարման անհրաժեշտությունը [39]:

Անհրաժեշտ է, որ արտալսարանային աշխատանքի նյութերը ընտրվեն կամ կազմվեն դասընթացի ուսումնական ծրագրին և կրթական վերջնարդյունքներին համահունչ և ժամանակին տրամադրվեն ուսանողներին (առնվազն դասից 1 շաբաթ առաջ): Սովորելու համար ուսանողներից պահանջվող ժամանակը գնահատելիս պետք է հաշվի առնել նրանց ծանրաբեռնվածությունը զուգահեռ ընթացող դասընթացներով [21]: Անհրաժեշտ է, որ հստակ սահմանված լինի ուսանողի կողմից մեկ դասին պատրաստվելուն հատկացվող արտալսարանային աշխատանքի ժամանակը (օր.՝ 20-60 ր) [21, 24, 39, 45]: Խորհուրդ է տրվում ձայնագրել և կիրառել կարճ (մինչև 6 ր տևողությամբ) տեսահոլովակներ, որոնք ներկայացված են դինամիկ փոփոխվող, պարզ նկարներով (էկրանին նույն պատկերը չպետք է 20 վայրկյանից ավելի լինի) և զուգահեռ բացատրվում են աուդիոտեքստով [20, 39, 45]: Պետք է նաև ուսանողներին տրամադրել հանձնարարված նյութի վերաբերյալ ստուգիչ հարցեր [21, 24, 39]: Լսարանային ժամանակը պետք է առավել օգտիմալ

օգտագործվի խմբային ազատ ոճի գործնական աշխատանքի (workshop), խնդրի կամ դեպքի վրա հիմնված ուսուցման համար՝ կիրառելով դասից առաջ ձեռք բերված գիտելիքը [39]:

Բժշկական բուհում ՇԴՄ-ի բարեհաջող ներդրման համար պետք է հաշվի առնել հորիզոնական համապատասխանեցման անհրաժեշտությունը (ուսումնառության, դասավանդման, ստուգման մեթոդների և ձևերի, նյութական և մարդկային ռեսուրսների, տեխնոլոգիական հագեցվածության և միջավայրային առանձնահատկությունները) [4, 27]: Առաջնային դեր ունի բուհի պատրաստակամությունը ռեսուրսներ տրամադրելու ՇԴՄ-ի ներդրման և շարունակական կատարելագործման համար. դրանք են՝ դասախոսների վերապատրաստումը, անհրաժեշտ տեխնիկական միջոցներով լսարանների, դասասենյակների, կլինիկաների հագեցումը, առցանց հարթակներում տեղադրվող ուսումնական նյութերի հեղինակային իրավունքի հարցերի հստակեցումը և այլն:

Եզրակացություն

Բարձրագույն բժշկական կրթական ծառայությունների տրամադրման միջազգային շուկայում սուր մրցակցակցությունը պարտադրում է ոչ միայն և ոչ այնքան ճկուն գնային քաղաքականություն, այլև միջազգային ստանդարտներին (օր.՝ World Federation for Medical Education) համապատասխան որակյալ կրթության տրամադրում: Վերջիններս կարևորում են կրթական մեթոդաբանությունը և տեղեկատվական տեխնոլոգիաների կիրառումը [10]: Բուհի ռազմավարական և զարգացման ծրագրերով ամրագրված դասավանդման, ուսումնառության և ստուգման մեթոդների բազմազանեցումը և բազմաբաղադրյալ համակարգերին ամբողջական անցումը հնարավոր է իրականացնել նաև արդի ՇԴՄ-ի ներդրմամբ: Այդ դեպքում, իհարկե, կպահանջվեն նյութական ներդրումներ, էլետրոնային հարթակներին ինստիտուցիոնալ բաժանորդագրություն, դասախոսական կազմի վերապատրաստում, կազմակերպարարական լուծումներ՝ պայմանավորված դասընթացներում մեթոդի պարտադիր հաստատմամբ և ուսումնական նյութերը պատրաստելու հետ կապված դասախոսական կազմի հավելյալ աշխատանքով: Սակայն ՇԴՄ-ի ներդրմամբ ապագա բժիշկների մասնագիտական որակների և բավարարվածության բարելավումը երաշխավորված է:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Ավետիսյան Ս.Ա., Բայկով Ա.Վ., Պետրոսյան Լ.Ջ. Բժշկական կրթության մեթոդաբանությունը. դասականից նորարարական, «Բարձրագույն բժշկական կրթությունը. ներկան և ապագան» ուսումնամեթոդական XX գիտաժողով նվիրված ԵՊԲՀ 95-ամյակին, հոկտեմբեր 27-29, Նյութերի ժողովածու, Երևան, 2014, 9-16:
2. «Բժշկություն» ոլորտային որակավորումների շրջանակի քննությամբ, ՀՀ ԿԳՄՍ նախարարի հուլիսի 4-ի թիվ N1232-Ա/2 հրամանի հավելված:
3. Ղամբարյան Գ.Վ., Բայկով Ա.Վ. Հեռավար ուսուցումը բժշկական կրթության համակարգում, «Բարձրագույն բժշկական կրթությունը. ներկան և ապագան» ուսումնամեթոդական XX գիտաժողով նվիրված ԵՊԲՀ 95-ամյակին, հոկտեմբեր 27-29, Նյութերի ժողովածու, Երևան, 2014, 127-133:
4. Մուրադյան Ա.Ա., Ավետիսյան Լ.Ռ., Բայկով Ա.Վ., Ավետիսյան Գ.Ա., Բարոյան Կ.Մ. Կրթական ծրագրերի համապատասխանեցման գործընթացը Երևանի Մ. Դերաթու անվան պետական բժշկական համալսարանում. Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, N30, Երևան, 2020, 23-29:
5. Воронина М.В. Перевернутый класс – инновационная модель обучения// Открытое образование, т. 22, № 5, 2018, 40-51
6. Лутохина Ю., Киреева Н., Волель Б. Результаты внедрения подхода «перевернутый класс» с элементами проектной деятельности в институте клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета// Медицинское образование и профессиональное развитие, 2022, т. 13, № 4, 81-92
7. Николенко В.Н., Ризаева Н.А., Оганесян М.В., Залужная Э.В., Болотская А.А., Булыгин К.В. «Перевернутый класс» как форма реализации наставнической деятельности// Современные проблемы науки и образования, 2023, №4
8. Полиданов М.А., Кондрашкин И.Е., Блохин И.С., Тупикин Д.В. Инновационные технологии обучения. «Перевернутый класс»: сущность и особенности применения в медвузе//Психосоматические и интегративные исследования, 2020, 6:0303
9. Ağırman N., Ercoşkun M.H. History of the flipped classroom model and uses of the flipped classroom concept//International Journal of Curriculum and Instructional Studies, 2022, v. 12, N 1, 71-88
10. Basic medical education WFME global standards for quality improvement. The 2020 Revision. P. 29. <https://wfme.org/wp-content/uploads/2020/12/WFME-BME-Standards-2020.pdf>.
11. Baykov A.V., Shaghatyan T.L. Bedside teaching in undergraduate medical education//Medicine, Science and Education, Yerevan, 2022, N 33, 35-41
12. Bergmann J., Sams A. Flip Your Classroom: Reach Every Student in Every Class Every Day, United States of America, International Society for Technology in Education, 2012, p. 124
13. Bishop J.L., Verleger M.A. The Flipped Classroom: A Survey of the Research, 120th American Society for Engineering Education Annual Conference and Exposition, 30, 2013, 1-18
14. Blaschke A.L., Rubisch H.P.K., Schindler A.K. et al. How is modern bedside teaching structured? A video analysis of learning content, social and spatial structures. BMC Med. Educ., 2022, 22(1), 790
15. Bloom B.S. "Reflections on the development and use of the taxonomy", In Rehage Kenneth J., Anderson Lorin W., Sosniak, Lauren A. (eds.), Bloom's taxonomy: A forty-year retrospective, Yearbook of the National Society for the Study of Education, v. 93, Chicago, National Society for the Study of Education, 1994
16. Chen K.S., Monrouxe L., Lu Y.H., Jenq C.C., Chang Y.J., Chang Y.C., Chai P.Y.C. Academic outcomes of flipped classroom learning: a meta-analysis, Med. Educ., 52, 2018, 910-24
17. Dombrowski T., Wrobel C., Dazert S., Volkenstein S. Flipped classroom frameworks improve efficacy in undergraduate practical courses - a quasi-randomized pilot study in otorhinolaryngology, BMC Med. Educ., 2018, 18(1), 294
18. Garrett T. Student-Centered and Teacher-Centered Classroom Management: A Case Study of Three Elementary Teachers, The Journal of Classroom Interaction, 2008, v. 43, 1, 34-47
19. Goswami B., Jain A., Koner B.C. Evaluation of Brainstorming Session as a Teaching-learning Tool among Postgraduate Medical Biochemistry Students, Int. J. Appl. Basic Med. Res., 2017, 7(Suppl 1), S15-S18
20. Guo P.J., Kim J., Rubin R. How video production affects student engagement: An empirical study of MOOC videos, In Proceedings of the first ACM conference on Learning @ scale conference, Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, 2014, 41-50
21. Han E., Klein K.C. Pre-Class Learning Methods for Flipped Classrooms, Am. J. Pharm. Educ., 2019, 83(1):6922
22. Hasanein A.M., Sobaih A.E.E. Drivers and Consequences of ChatGPT Use in Higher Education: Key Stakeholder Perspectives, Eur. J. Investig. Health Psychol. Educ., 2023, 13(11), 2599-2614
23. Herrington J., Oliver R. An instructional design framework for authentic learning environments, Educ. Technol. Res. Dev., 2000, 48(3), 23-48
24. Hew K.F., Lo C.K. Flipped classroom improves student learning in health professions education: a meta-analysis, BMC Med. Educ., 2018, 18(1), 38
25. Hu X., Zhang H., Song Y., Wu C., Yang Q., Shi Z., Zhang X., Chen W. Implementation of flipped classroom combined with problem-based learning: an approach to promote learning about hyperthyroidism in the endocrinology internship, BMC Med. Educ., 2019, 19(1):290
26. Ji M., Luo Z., Feng D., Xiang Y., Xu J. Short- and Long-Term Influences of Flipped Classroom Teaching in Physiology Course on Medical Students' Learning Effectiveness, Front Public Health, 2022, 10:835810
27. Karakhanyan S., Militosyan L., Topchyan R., Soghikyan K., Baykov A., Ayvazyan M., Khachatryan R., Gyulazyan V., Mazmanyan A. A guideline for aligning academic programmes to the Armenian national qualifications framework, Yerevan 2017, p. 85 (in english), p. 107 (in armenian)
28. Khayat M., Hafezi F., Asgari P., Talebzadeh Shoushtari M. Comparison of the effectiveness of flipped classroom and traditional teaching method on the components of self-determination and class perception among University students, J. Adv. Med. Educ. Prof., 2021, 9(4), 230-237
29. Kim T.H., Kim J.S., Yoon H.I., Lee J., Lee J.J.B., Byun H.K., Cho Y., Kim Y.B., Lee I.J., Kim K.H., Chang J.S. Medical student education through flipped learning and virtual rotations in radiation oncology during the COVID-19 pandemic: a cross sectional research, Radiat. Oncol., 2021, 16(1):204
30. King A. From Sage on the Stage to Guide on the Side, College Teaching, 1993, 41:1, 30-35
31. Kofi Dickson, Ocansey Wiredu, Xu Zhiwei, Zhang Xu, Xu Wenrong, Qian Hui, Mao Fei Current and Emerging Medical Education Teaching Methods-Keeping up with the Evolving Medical Sciences, Revista de Educación (Madrid), 2021, 392(5), 52-104
32. Lane J., Slavin S. Simulation in Medical Education: A Review, Simulation and Gaming – Simulat. Gaming, 2001, v. 32, no. 3
33. Mabarah B., Sugianti L. Gadget Addiction and the Students' Achievement, International Journal of Social Learning, 2021, v. 1, no. 3, 321-332
34. McLean S.F. Case-Based Learning and its Application in Medical and Health-Care Fields: A Review of Worldwide Literature, Journal of Medical Education and Curricular Development, 2016, 3
35. Melzner N., Greisel M., Dresel M., Kollar I. Regulating self-organized collaborative learning: the importance of homogeneous problem perception, immediacy and intensity of strategy use, Int. J. Comput. Support Collab. Learn., 2020, 15(2), 149-177
36. Miller C.J., McNear J., Metz M.J. A comparison of traditional and engaging lecture methods in a large, professional-level course, Adv. Physiol. Educ., 2013, 37(4), 347-55
37. Nichat A., Gajbe U., Bankar N.J., Singh B.R., Badge A.K. Flipped Classrooms in Medical Education: Improving Learning Outcomes and Engaging Students in Critical Thinking Skills, Cureus, 2023, 15(11):e48199
38. Nouri J. The flipped classroom: for active, effective and increased learning – especially for low achievers, Int. J. Educ. Technol. High. Educ., 2016, 13, 33
39. Phillips J., Wiesbauer F. The flipped classroom in medical education: A new standard in teaching, Trends in Anaesthesia and Critical Care, 2022, v. 42, 4-8
40. Prichard K.W., Sawyer R.M. Handbook of college teaching: theory and

- applications, Bloomsbury Academic, 1994, p. 471
41. Riechmann Sh.W., Grasha A.F. A Rational Approach to Developing and Assessing the Construct Validity of a Student Learning Style Scales Instrument, *The Journal of Psychology*, 1974, 87:2, 213-223
 42. Schaefer S.M., Dominguez M., Moeller J.J. The Future of the Lecture in Neurology Education, *Semin. Neurol.*, 2018, 38(4), 418-427
 43. Self-evaluation report on accreditation of higher education programme, "General medicine" continuous and integrated degree programme (English), YSMU, 15.06.2023, Annex. № 1, p. 91
 44. Sharma N., Lau C.S., Doherty I., Harbutt D. How we flipped the medical classroom, *Med. Teach.*, 2015, 37(4), 327-330
 45. Tolks D., Schäfer C., Raupach T., Kruse L., Sarikas A., Gerhardt-Szép S., Kllauer G., Lemos M., Fischer M.R., Eichner B., Sostmann K., Hege I. An Introduction to the Inverted/Flipped Classroom Model in Education and Advanced Training in Medicine and in the Healthcare Professions, *GMS J. Med. Educ.*, 2016, 33(3)
 46. Trullàs J.C., Blay C., Sarri E., Pujol R. Effectiveness of problem-based learning methodology in undergraduate medical education: a scoping review, *BMC Med. Educ.*, 2022, 22(1):104
 47. Wang Y. A Comparative Study on the Effectiveness of Traditional and Modern Teaching Methods, 5th International Conference on Humanities Education and Social Sciences, 2022, 270-277
 48. Zottmann J.M., Dieckmann P., Taraszow T., Rall M., Fischer F. Just watching is not enough: Fostering simulation-based learning with collaboration scripts, *GMS J. Med. Educ.*, 2018, 35(3)

РЕЗЮМЕ

ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ МОДЕЛИ ОБУЧЕНИЯ «ПЕРЕВЕРНУТЫЙ КЛАСС» В ВЫСШЕЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Байков А.В., Петросян Л.Дж.

ЕГМУ, Отдел образовательных программ

Ключевые слова: «перевернутый класс», высшее медицинское образование, студентоцентрированное образование, информационные технологии.

В быстроменяющемся современном мире медицинское образование динамично меняется, следуя за изменением социально-экономической ситуации, рамок ответственности медработников, запросов общества и бурным развитием медицинской науки. Система образования развивается в направлении обеспечения особой среды, в которой студенты решают реальные задачи, основываясь на усвоенном знании. Описанное полностью соответствует контексту модели «перевернутый класс» (МПК).

Целью исследования явилась демонстрация роли МПК в высшем медицинском образовании и обсуждение перспектив ее внедрения. Изучены доступные литературные интернет-источники на английском, армянском и русском языках

(исследовательские и обзорные статьи, сборники докладов конференций).

Выяснилось, что МПК шире применяется в образовании параллельно с развитием информационных технологий. МПК обеспечивает самостоятельность, возможность работы в режиме гибкого графика в любом месте, неограниченный пересмотр материалов. МПК способствует глубокому пониманию учебного материала, оставляя больше времени для непосредственного общения студента и преподавателя. Модель повышает мотивацию студентов.

Внедрение МПК в медицинском вузе потребует материальных вложений, институциональной подписки на электронные платформы, переподготовки преподавательского состава, организационно-правовых решений. Однако внедрение МПК безусловно обеспечит улучшение профессиональных качеств и удовлетворенность будущих врачей.

SUMMARY

PROSPECTS OF IMPLEMENTATION OF THE "FLIPPED CLASSROOM" LEARNING MODEL IN HIGHER MEDICAL EDUCATION

Baykov A.V., Petrosyan L.J.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Department for Academic Programs

Keywords: "flipped classroom", higher medical education, student-centered learning, information technologies.

In the rapidly developing world, medical education undergoes constant dynamic changes driven by the socio-economic factors, public demand, changes in the scope of responsibility of medical personell and, of course, the rapid advancements in medicine and science. Modern education is evolving towards creating educational environment, where students encounter real problems to be solved by applying acquired knowledge. This perfectly aligns with the "flipped classroom" learning model, wherein students engage in self-study through online learning materials prior to class followed by interactive group learning activities during class time.

The purpose of the study is to elucidate the role of the "flipped classroom" learning model in higher medical education and to explore the possibilities of its implementation. Accessible

online publications in English, Armenian and Russian (research and review articles, conference collections, reports) were reviewed.

It has been found out that along with the development of IT, the "flipped classroom" model has become more applicable. It gives a student the opportunity to be independent, to work anywhere in a flexible mode, and to revise learning materials multiple times. The model contributes to an in-depth understanding of the topic, provides enough time for student-lecturer communication. The model increases student motivation.

The implementation of the "flipped classroom" learning model in the University will require material investments, institutional subscription to electronic platforms, training of teaching staff, managerial and legal solutions. However, the implementation of the "flipped classroom" model ensures improvement of the professional qualities and satisfaction of future doctors.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.37-115>

ՀՏԴ՝ 61(071.1):811.19:37

ԲԺՇԿԱԳԻՏԱԿԱՆ ԼԵԶԿԻ ՈՒՍՈՒՑՄԱՆ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Սուքիասյան Յ.Վ., Թոռոնյան Ն.Ա.

ԵՊԲՀ, հայոց լեզվի և բժշկական տերմինաբանության ամբիոն

Ստացված է՝ 04.04.2024թ., գրախոսված է՝ 18.04.2024թ., ընդունված է՝ 25.04.2024թ.:

Բանալի բառեր՝ կրթական համակարգ, բժշկագիտական լեզու, տերմինաբանություն, ելույթ, տառադարձություն, խնդրառություն, համաձայնություն:

Նախաբան

Ներկայումս ոչ մասնագիտական բուհերում հայոց լեզվի ուսուցումը չափազանց արդիական է ոչ միայն հայոց լեզվի ուսուցման ռազմավարական նշանակությամբ, այլև ժամանակակից գիտական, սոցիալ-տնտեսական, հասարակական-քաղաքական ոլորտներում անհատի մայրենի խորքային իմացության, խոսք կառուցելու, գրագետ, ազատ և անկաշկանդ հաղորդակցվելու պահանջով: Խոսքն իբրև մշակութային արժեք ձևավորելը նպատակաուղղված է նաև ազգային ինքնագիտակցություն և դիմագիծ ունեցող, հասարակության, երկրի և աշխարհի զարգացման մեջ ներդրում անելու ունակ անհատի ինքնաիրացմանը, նրա արժեհամակարգի ձևավորմանը: Իսկ բանավոր և գրավոր խոսքին տիրապետելու կարողություններ և հմտություններ մշակելու, խոսքի մշակույթ ձևավորելու համար անհրաժեշտ է ունենալ հարուստ բառապաշար, որը խոսքի շինանյութն է, տիրապետել լեզվական գիտելիքին՝ բովանդակալից խոսք կառուցելու համար:

Գաղտնիք չէ, որ բուհերում մասնագիտական հայերենի ուսուցման վիճակը բարելավման կարիք ունի, և այդ աշխատանքը պետք է լինի շարունակական՝ արձագանքելով գիտությունների զարգացման արդի միտումներին: Ընդ որում, «մասնագիտական հայերեն» հասկացությունը հարկ է ընկալել լեզվական գիտելիքի ավելի լայն տիրույթում՝ չսահմանափակվելով սոսկ գործող տերմինաբանական հարացույցներով կամ նորակազմ եզրույթներ շրջանառության մեջ դնելով:

Պետք է մասնագիտական հայերենի դասընթացը կառուցել քերականական գիտելիքի գրեթե ամբողջ ծա-

վալով՝ հնչյունաբանությունից մինչև ոճաբանություն:

Սույն հոդվածի նպատակը հայերենի բուհական դասընթացի անհրաժեշտության հիմնավորումն է, բովանդակության ճշտումը: Այս առումով ուշագրավ է ԵՊԲՀ հայոց լեզվի ամբիոնի փորձը մասնագիտական լեզվի ուսուցման խնդիրների շուրջ լուծումներ առաջադրելու առումով:

Իրավիճակ

Բժշկագիտությունը անընդհատ զարգացող և հզորացող գիտաճյուղերից է: Բժշկագիտության բնագավառում նորանում են հիվանդությունների բուժման միջոցներն ու մեթոդները, տեխնոլոգիաները, գիտատեխնիկական առաջընթացով պայմանավորված՝ ստեղծվում են նոր գործիքներ ու սարքավորումներ, ուստի օր օրի նորանում են նաև բժշկագիտական տերմինները:

Վերջին տարիների մեր դիտարկումները ցույց են տալիս, որ բժշկական մասնագիտական խոսքում օտարաբանությունները ոչ միայն ավելացել են, այլև կառուցվածքային-քերականական առումով բազմաբնույթ են դարձել: Մեկ-երկու տասնամյակ առաջ մեծ մասամբ ռուսերենից անցած օտարաբանությունները հիմնականում առնչվում էին կապերի գործածությանը, խնդրառությանը, որոշ չափով նաև համաձայնությանը: Ներկայումս բժշկագիտական խոսքում օտարաբանությունները թափանցել են նաև բայերի, ածականների, դերանունների, մակբայերի գործածության ոլորտներ: Լեզվական բազմաբնույթ աղավաղումներով ու անճշտություններով մասնագիտական լեզուն հարկադրված և անուղղակիորեն յուրարցնում է նոր սերունդը՝ սովորելով դասագրքերում առկա թեություններով առատ լեզուն: Կտրուկ ավելացել է հայալեզու գիտական գրականության քանակը, որը, անկասկած, պայմանավորված է կրթական և մասնագիտական կրթական համակարգի հայացմամբ: Փոխվել են նաև սովորողների պահանջները. եթե նախկինում ուսանողները յուրացնում էին տերմինների օտար եզրը՝ որպես մասնագիտական բառ, ապա ներկայումս, յուրացնելով օտար տերմինները, սովորողներն ուզում են իմանալ նաև դրանց հայերեն համարժեքները: Ուստի կրթական և գիտական ոլորտներում անփո-

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Յ.Վ. Սուքիասյան

ԵՊԲՀ, հայոց լեզվի և բժշկական տերմինաբանության ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոթյունի 2

Էլ. փոստ՝ henvs@mail.ru

Հեռ.՝ (+374) 91 74 87 86

խարհնեղի են մասնագիտական բառարանների նշանակությունը թե՛ մասնագետների, թե՛ սովորողների համար: Դրանց անհրաժեշտությունը պայմանավորված է նախևառաջ լեզուն անադարտ պահելու պահանջով, և վերջապես բառարաններում տրվում են բառերի բազմազան իմաստները, որոնք իմանալով և յուրացնելով հնարավորություն է ընձեռվում ընտրելու խոսքաշարում ամենահամապատասխանը, դիպուկը և ճիշտը: Մենք դիտարկել ենք այն փաստը, որ երբ խոսվում է հայերենով արտահայտված մասնագիտական նախադասությունների մասին, բժիշկների մեծ մասը այն պատկերացնում է միայն որպես տերմին, այսինքն՝ մասնագիտական բառ: Այն տպավորությունն է ստեղծվում, թե բժշկագիտական խոսքը միայն տերմին է և ուրիշ ոչինչ: Իհարկե, դա այդպես չէ, քանի որ բժշկագիտական ոլորտը հիվանդությունների, հիվանդի գանգատների, վիճակի, զարգացող կլինիկական ընթացքի, նախաՎիրահատական, վիրահատական և հետվիրահատական իրողությունների ու բարդությունների, դեղերի բաղադրության և այլնի մասին նկարագրություններով հարուստ գիտական ոլորտներից մեկն է: Հասկանալի է, որ վերոհիշյալ նկարագրությունները, բացատրությունները, եզրակացությունները սերունդներին հանձնվում են գրավոր և բանավոր լեզուներով, որոնք միայն տերմիններով արտահայտելն անպատկերացելի է: Գիտական լեզուն էլ սնվում է մայր լեզվի բառապաշարից, քերականական ու բառակազմական օրինաչափություններից, կանոններից, և դրանք պարզապես անհնար է չպահպանելը կամ անտեսելը: Ցավոք, ներկայիս դպրոցական համակարգը, չի ապահովում նույնիսկ մայրենի լեզվի այնպիսի նվազագույն իմացություն, որ բավարար հիմք դառնա կրթությունը բարձրագույն ուսումնական հաստատություններում լիարժեքորեն շարունակելու համար: Խնդիրը բարդանում է նաև նրանով, որ շրջանավարտ դպրոցականների միայն մի փոքր մասն է օգտվում կրկնուսուցման համակարգից, որը, իհարկե, մասամբ է դրան օգնում, քանի որ նախ մասնագիտությունների միայն մի փոքր մասի համար է պահանջվում բուհական ընդունելության միասնական քննություն հայոց լեզվից՝ խախտելով «Լեզվի մասին» ՀՀ օրենքի դրույթը, ըստ որի՝ «Լեզվի մասին» ՀՀ օրենքի 2-րդ հոդվածի 5-րդ մասը պահանջում է. «Հայաստանի Հանրապետության բոլոր միջնակարգ-մասնագիտական, մասնագիտական-տեխնիկական և բարձրագույն ուսումնական հաստատություններում հայոց լեզվի ընդունելության քննությունը և հայոց լեզվի ուսուցումը պարտադիր են», երկրորդ՝ այդ քննությունը հիմնականում ենթադրում է դպրոցական ծրագրով նա-

խատեսված ընդամենը գրագիտության որոշակի մակարդակ ու քերականության իմացություն [4]: Վերոնշյալը մասնավորեցնելով բժշկական համալսարան ընդունվողների առումով՝ ուշադրության արժանացնելով նրանց լեզվական գիտելիքները՝ մասնագիտական խոսքը կյանքի կոչելու նպատակով, պատկերը, մեղմ ասած, անմխիթարական է դառնում. ուսանողների մեծ մասը բուհ է ընդունվում ուղղագրական թերաբժեք գիտելիքներով, աղքատ բառապաշարով, լեզվական որևէ իրողության անծանոթ, և միտք արտահայտելու, բառապաշարը հարստացնելու առաջին աշխատանքները գրեթե միշտ ձախողվում են:

Հիմնավորումներ

Անհերքելի է, որ մայրենի լեզվի կատարյալ իմացությունը նպաստում է մասնագիտական ունակությունների, գիտելիքների սահմանների ընդլայնմանը, մասնագիտական նյութի բովանդակության յուրացմանը: Խնդիրը կարևորվում է հատկապես, երբ նկատի ենք ունենում ցավալի այն իրողությունը, որ ներկայումս գրեթե բոլոր բնագավառներում մասնագիտական լեզուն հեղեղված է հայերենի լեզվամտածողությանն անհարիր ոճական, քերականական տարատեսակ ու տարաբնույթ սխալներով, անհաջող պատճենված արտահայտություններով, խոսքի տրամաբանական թերություններով, անհարկի օտարաբանություններով: Այս ամենի հետևանքով բուհական դասընթացներում նախատեսված գիտելիքը շատ դեպքերում լիարժեքորեն չի հասնում սովորողին, տեղիք է տալիս թյուրըմբռնումների և հասկանալի դառնալու համար պահանջում է սովորականից մի քանի անգամ ավելի մտավոր լարում ու եռանդ: Անկասկած է, որ հայերենի, նրա մասնագիտական տվյալ ոճի առանձնահատկությունների բավարար իմացությունը այն անհրաժեշտ հիմքն է, որ հնարավորություն է տալիս յուրացնելու տվյալ ոլորտի գիտելիքները, այսինքն՝ մեծապես նպաստում է մասնագետ դառնալուն:

ԵՊՀ հայոց լեզվի և բժշկական տերմինաբանության ամբիոնը մասնագիտական հայերենի ուսումնական ծրագիրը կազմելիս նկատի է առել այն հանգամանքը, որ ապագա բժիշկները պետք է ունենան գրավոր խոսքի կառուցման և բանավոր հաղորդակցման հմտություններ, որը չափազանց կարևոր է մանավանդ բժիշկ-բուժառու հարաբերություններում: Դրանով պետք է ապահովվի բուժառուի՝ որպես ՀՀ քաղաքացու՝ պետական լեզվով տեղեկատվություն ստանալու սահմանադրական իրավունքը: Իսկ դա նշանակում է այն, որ բժշկի

խոսքը պետք է ամբողջապես ընկալելի լինի բժշկական օգնություն ստացող քաղաքացիների համար: Հետևաբար ապագա բժիշկը պետք է կարողանա իր մասնագիտական գրավոր և բանավոր խոսքը կառուցել գրագետ, դիպուկ և հստակ ձևակերպումներով՝ զերծ բառագործածության, օտարաբանության և այլ սխալներից:

Ուսանողների՝ բժշկագիտական տեքստ կազմելու և հիվանդությունը նկարագրելու կարողությունը և հմտությունը զարգացնելու նպատակով մեր ամբիոնում տարիներ շարունակ մշակվել է գործնական աշխատանքների պարզից բարդ համալիր համակարգ: Համացանցային տարբեր նյութերի հիման վրա ցուցադրվում են տարբեր հիվանդությունների ունեցող անձանց մարմնամասեր, օրգաններ՝ հանձնարարելով նկարագրել դրանք: Այնուհետև ուսանողների աշխատանքները համեմատելու-հակադրելու վերլուծության մեթոդով վեր են հանվում սխալ կազմությունները, դրանք բացատրվում են, առաջարկվում է գտնել առավել դիպուկ բառի գործածությունը տվյալ նկարագրության մեջ: Արդյունքում ուսանողները ստանում են մասնագիտական կապակցված խոսք՝ յուրացնելով խոսք կազմելու անհրաժեշտ լեզվական իրողությունները: Արգասաբեր աշխատանք է նաև հիվանդի գանգատները և հիվանդության ախտանշանները ներկայացնելու կարողությունների զարգացումը: Այսպես՝ աշխատանքի սկզբնափուլում որոշ ուսանողներ գանգատ և բողոք բառերի իմաստները՝ «Հիվանդը գանգատվում է» նախադասության մեջ գործածելով «բողոքում է» տարբերակը: Բացատրվում են դրանց տարբերությունները: Հիվանդության կլինիկական ընթացքը ներկայացնելիս դասախոսը ուղղորդում է ուսանողներին գործածելու համապատասխան բայեր՝ դիտվում է (են), նկատվում է (են) ..., կատարվում է (են), իրականացվում է (են) ... և այլն: Բառագործածության սխալներն ուղղելու նպատակով գործնական ճանապարհով ևս կատարվում են տարաբնույթ աշխատանքներ. ընտրվում են հարանունների այն զույգերը, որոնք հաճախդեպ են բժշկագիտական խոսքում՝ հավաքել-հավաքագրել (անամնեզը հավաքում են, ոչ թե հավաքագրում, ինչպես նշում են բազմաթիվ բժիշկներ), վերաբերել-վերաբերվել, զեկուցում-զեկույց, զերծ-զուրկ, ժառանգել-ժառանգություն ստանալ և այլն: Մասնակի աշխատանքներ են կատարվում որևէ իրողության վիճակագրություն կազմելու ուղղությամբ: Ըստ հանձնարարության՝ ուսանողները իրենց շրջապատում իրականացնում են հարցում, որոնց արդյունքների հիման վրա կազմում են գրաֆիկ կամ տրամագիր, ապա բանավոր վերլուծում են ներկայացված տվյալները: Այսպիսի

մասնակի աշխատանքներն ավարտվում են վերջնական համակցված հանձնարարությամբ՝ ըստ իրենց նախասիրության՝ ներկայացնել զեկուցում որևէ հիվանդության վերաբերյալ՝ առաջնորդվելով համապատասխան պլանով, ինչպես ընդունված է բժշկության ոլորտում՝ 1. հիվանդության պատմությունը, 2. պատճառները, 3. հիվանդի գանգատները, 4. ախտանշանները, 5. ախտորոշումը, 6. հիվանդության ընթացքը, 7. բուժումը, 8. ելքը, 9. կանխարգելումը, 10. բժշկի խորհուրդները:

Աշխատանքն ավարտելուց հետո ուսանողները լրացնում են «Հիվանդության պատմագիր», «Եզրակացություն» ձևաթղթերը՝ զարգացնելով բժշկագիտական գրավոր խոսք կառուցելու կարողություններն ու հմտությունները:

Գիտական ոլորտում և գիտաճյուղերում կարևոր խնդիրներից մեկն էլ տառադարձությունն է: Տառադարձությունը տերմինական գիտաբառապաշարի ամբողջության մեջ առանձնահատուկ տեղ է զբաղեցնում, որի համար անհրաժեշտ են տառադարձության նորմավորված հստակ կանոններ և այդ կանոններն անհրաժեշտաբար կիրառելու համար՝ քաջատեղյակություն: Իսկ ինչ է տառադարձությունը և ճիշդ է տառադարձության անհրաժեշտությունն առաջանում:

Ըստ Էդուարդ Աղայանի՝ տառադարձությունը՝ 1. Որևէ լեզվի կամ բարբառի հնչյունների գիտական՝ հնչյունական գրությամբ վերարտադրելը՝ գրելը: 2. Այդ տառերի կամ պայմանական նշանների համակարգը: 3. Մի լեզվի այբուբենով գրածը մի այլ լեզվի այբուբենով գրելը [1]:

Հայտնի է նաև, որ մի լեզվից մի այլ լեզու կատարված տառադարձությունը առաջացնում է մի շարք բարդություններ՝ պայմանավորված երկու լեզուների հնչյունական տարբերություններով: Սակայն տառադարձվող տերմինը երկրորդ լեզվով ոչ միայն արտասանվում է, այլև գրվում: Ուստի առաջանում է նաև տառադարձված տերմին գրելու խնդիրը, քանի որ յուրաքանչյուր լեզու ունի իր մշակված, կանոնակարգված ուղղագրական կանոնները: Տառադարձված տերմինը ենթարկվում է տառադարձվող լեզվի ուղղագրական կանոններին: Օրինակ՝ հունարեն **օֆթալմ(-ո)** (հուն. *ophthalmos* աչք) տերմինով կազմված բարդ բառը, եթե այն երկրորդ բաղադրիչն է, հայերենում տառադարձվելիս բառամիջում գրվում է **օ**՝ ենթարկվելով հայերենի ուղղագրական կանոնին, այսպես՝ **panophthalmitis - պանօֆթալմիտ, anophthalmia - անօֆթալմիա, enophthalmus - էնօֆթալմ** և այլն:

Անցյալ դարի 80-ական թվականներից հայ

գրականության մեջ և մամուլում օտար բառերի և հատուկ անունների տառադարձություն կատարելիս ակնհայտորեն շեղումներ նկատվեցին 1939 թվականին տերմինաբանական կոմիտեի կողմից հաստատված կանոններից: Անհրաժեշտություն առաջացավ հայերենում վերանայելու բաղաձայնների տառադարձման կանոնները, որոնք վավերացվեցին Ա. Ղարիբյանի, Գ. Չահուկյանի և այլոց նախագծերի հիման վրա: Այսպես՝ ըստ Ա. Ղարիբյանի նախագծի (1957թ. մայիս)՝ «ռուսերեն **be**-ն տառադարձել հայերեն **իե**. օրինակ՝ Вьетнам - Վիետնամ, премьер - պրեմիեր և այլն» [2]:

Ըստ Գ. Չահուկյանի նախագծի, որը հաստատվել է 1983թ. սեպտեմբերի նիստում, ՀՍՍՀ Մինիստրների խորհրդին առընթեր տերմինաբանական կոմիտեն հաստատեց և հանձնարարեց ուղղորդվել որոշ բաղաձայնների, տառակապակցությունների, միջին արտասանություն ունեցող որոշ հնչյունների և որոշ ձայնավորների վերաբերյալ վերանայված ու հստատված կանոնների համաձայն [3]:

Այսպիսով, գիտակրթական համակարգում հայոց լեզվի արդի փուլում արդիական խնդիր է բժշկագիտական տերմինների տառադարձության կանոնների պահպանումն ու ամրագրումը: Հայտնի է, որ բժշկագիտական լեզվի տերմինները կազմված են հունա-լատինական տերմինատարրերից, նախածանցներից, վերջածանցներից, արմատներից: Բժշկագիտական տերմինները ներկայումս էլ պետք է տառադարձվեն ամրագրված գործող կանոններով: Սակայն այդ կանոնների թերիմացությունը կամ չիմացությունը բժշկագիտական մասնագիտական գրավոր խոսքում տեղիք է տալիս ուղղագրական սխալների, որի պատճառով էլ հաճախ բառերի իմաստները դառնում են անըմբռնելի:

Բժշկական մասնագիտական գրականությունը հեղեղված է նաև խնդրառության, համաձայնության, շարադասության բազմաթիվ սխալներով, որոնք մեր լեզու են սպրդել հատկապես օտարաբանություններից, մասնավորապես ռուսերենից կատարված պատճենված թարգմանությունների պատճառով՝

խաթարելով հայերենի լեզվամտածողությունը, խանգարելով ուսանողին՝ յուրացնելու մասնագիտական միտքը, մասնագիտական բովանդակությունը: Այսպես՝ խնդրառության սխալներ՝ դեղը լավ է անդրադառնում հիվանդների վրա, ... խոչընդոտում է բնականոն զարգացմանը, համաձայնության սխալներ՝ ... դիտվում է սրտխառնոց, գլխապտույտ և թուլություն, ... առաջանում է տեղային ցավ, ոսկրերի բեկորների տեղաշարժ և ճրթճրթոց, շարադասության սխալներ՝ բարդ անատոմիական կառուցվածք, մանր մետաղական և ոսկրային բեկորներ, առատ ներքին արյունահոսություն և այլն:

Եզրակացություն

Այսպիսով, անհրաժեշտ ենք համարում պնդել, որ «Մասնագիտական հայոց լեզու» առարկայի դասընթացը՝ որպես հանրակրթական դպրոցի «Հայոց լեզու» առարկայի շարունակություն՝ մասնագիտական թեքումով, ոչ մասնագիտական բուհերում ոչ միայն կարևոր է, այլև հրատապ: Բուհերը ոչ միայն պատրաստում են մասնագետներ, այլև միաժամանակ կրթում են հայոց ազգային պետության քաղաքացիներ, որոնց ազգային ինքնության կարևորագույն բաղադրիչներն են պետական լեզուն ու ազգային մշակույթը:

Հրատապ խնդիր են այդ դասընթացի արդյունավետությունը բարձրացնելը՝ բովանդակային ու որակական արդիական նշանոցներ սահմանելով, դասագրքերը և ուսումնական այլ նյութերը կատարելագործելով, ոչ մասնագետների թարգմանությունները վերահսկելով, նոր մեթոդներ ու տեխնոլոգիաներ կիրառելով, ժամաքանակն ավելացնելով, դասընթացի որակը վերահսկելով: Միաժամանակ անհրաժեշտ է մշակել մեթոդներ՝ գործնական ճանապարհով զարգացնելու ուսանողների հաղորդակցական, խոսք կառուցելու կարողությունները և հմտությունները՝ հայերենի, հատկապես մասնագիտական հայերենի պահանջարկը մեծացնելու և մրցունակությունը բարձրացնելու նպատակով:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Աղայան Էդ., Արդի հայերենի բացատրական բառարան, հ. 2, «Հայաստան» հրատ., Երևան, 1976, էջ 1413:
2. Տերմինաբանական և ուղղագրական տեղեկատու, Երևանի համալսարանի հրատ., Երևան, 1988, էջ 258:
3. Տերմինաբանական և ուղղագրական տեղեկատու, Երևանի համալսարանի հրատ., Երևան, 1988, էջ 258:
4. <https://www.arlis.am/DocumentView.aspx?docid=90418>

РЕЗЮМЕ

ПРОБЛЕМЫ ПРЕПОДАВАНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ЯЗЫКА

Сукиасян Г.В., Торунян Н.А.

ЕГМУ, Кафедра армянского языка

Ключевые слова: *система образования, медицинский язык, терминология, транскрипция, запрос, согласие.*

В статье отмечается о необходимости улучшения состояния профессионального преподавания армянского языка в университетах и его путях.

Цель данной статьи – обосновать необходимость преподавания курса армянского языка в университете и уточнение содержания. В этом плане примечателен опыт кафедры армянского языка ЕГМУ в предложении решения проблемы преподавания языка в целях развития у студентов умения на армянском языке профессионально составлять медицинский текст и описывать заболевания. За годы работы на кафедре

была разработана система практических занятий от простого до сложного.

В статье обосновывается то утверждение, что курс «Профессиональный армянский язык» как продолжение предмета «Армянский язык» общеобразовательной школы с профессиональной направленностью в непрофессиональных вузах не только важен, но и актуален. Университеты не только готовят специалистов, но и одновременно обучают граждан армянского национального государства, в которых государственный язык и национальная культура являются важнейшей составляющей национальной идентичности.

SUMMARY

CHALLENGES OF MEDICAL LANGUAGE TEACHING

Sukiasyan H.V., Torunyan N.A.

YSMU, Department of Armenian Language

Keywords: *educational system, medical language, terminology, term, transcription, declension, agreement.*

The article delves into the imperative need and strategies to enhance the quality of professional Armenian teaching within the University settings. Its objective is to underscore the significance of integrating Armenian language courses into the University curricula and to elucidate the course's content. In this context, the experience of the YSMU Armenian Language Department stands out for its contribution to resolving challenges in teaching professional language. Over the years, the department has progressively developed a comprehensive system of

practical tasks, aimed at fostering students' proficiency in composing medical texts and describing diseases.

The article argues convincingly for the inclusion of the "Professional Armenian Language" course, building upon the subject of "Armenian Language" in the secondary education, particularly in non-specialized universities. It emphasizes that Universities not only equip students with professional skills, but also play a pivotal role in nurturing citizens of the Armenian national state, wherein the national language and culture constitute integral components of their identity.

Հեղինակ	Էջ
Աբրահամյան Լ.Ռ.	16
Աբրահամյան Ռ.Ա.	16
Աբրահամյան Ս.Յ.	16
Առուստամյան Մ.Ա.	91
Ասատուրյան Շ.Ս.	77
Ավագյան Տ.Գ.	16
Ավետիսյան Լ.Ռ.	91
Ավետիսյան Զ.Ա.	7
Բաղդասարյան Վ.Ս.	3
Բայկով Ա.Վ.	106
Գալստյան Լ.Ս.	77
Գասպարյան Ն.Մ.	3
Թոռունյան Ն.Ա.	115
Խաչիկյան Ռ.Յ.	3
Հակոբյան Ա.Վ.	77
Հովակիմյան Մ.Յ.	7
Հովհաննիսյան Մ.Ռ.	7
Ղամբարյան Ն.	37
Ղարոյան Գ.Կ.	16, 70
Մալխասյան Ի.Է.	7
Մանվելյան Յ.Ս.	77
Մարտիրոսյան Գ.Է.	7
Մարտիրոսյան Դ.Ա.	12
Մուրադյան Ա.Ա.	12
Պետրոսյան Լ.Զ.	106
Սիմոնյան Կ.Յ.	3
Սիսակյան Յ.Ս.	7
Սուքիասյան Յ.Վ.	115

Հեղինակ	Էջ
Վարդանյան Ա.Կ.	7
Տերտերյան Ա.Ս.	7
Քոթանյան Ա.Յ.	91
Քրիստոսդուրյան Ա.Տ.	3
Աзатын В.Ю.	28
Аристакесян Ш.А.	56
Арутюнян С.В.	56
Асланян А.С.	84
Бадалян А.А.	63
Байрамян Т.Л.	56
Варданян В.С.	56
Восканян М.А.	52
Гамбарян А.К.	21
Гарибджанян С.Г.	100
Гебоян А.Г.	21
Гиносян К.В.	56
Егизарян Н.Г.	56
Есаян Л.К.	28
Казинян И.С.	56
Маргарян К.С.	84
Меликян В.Г.	100
Мовсисян М.Р.	43
Осипян М.А.	56
Парунакян И.К.	28
Саакян И.Т.	52
Саргсян Т.С.	84
Татинцян Л.В.	21
Худавердян М.Д.	21

