

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 2 (263) Февраль 2017

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 2 (263) 2017

Published in cooperation with and under the patronage  
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

**GMN: Georgian Medical News** is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

**GMN** is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

**GMN: Медицинские новости Грузии** - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, рецензии, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

**GMN: Georgian Medical News** – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал  
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,  
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,  
образования и искусств США.  
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета**

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),  
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),  
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),  
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии**

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,  
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,  
Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили,  
Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава,  
Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили, Фридон Тодуа,  
Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,  
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,  
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

**Версия:** печатная. **Цена:** свободная.

**Условия подписки:** подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

**По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.**

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313  
тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: [ninomikaber@hotmail.com](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@dgmholding.com](mailto:nikopir@dgmholding.com)

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93**

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,  
Education, Industry & Arts (USA)

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council**

Michael Bakhmutsy (USA), Alexander Gënning (Germany), Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA), Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Lauri Managadze - Head of Editorial board**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Asatiani, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Pridon Todua, Kenneth Walker, Manana Zhvania

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 3<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91  
995 (32) 222-54-18  
995 (32) 253-70-58  
Fax: 995 (32) 253-70-58

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

NINITECH INTERNATIONAL, INC.  
3 PINE DRIVE SOUTH  
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Библиографическое описание литературы составляется на языке текста документа. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующему номеру данной работы в списке литературы.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned  
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

## ავტორთა საქურაღებო!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალებების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

<b>Wollina U., Koch A., Schönlebe J., Tchernev G.</b> CARCINOSARCOMA OF SKIN (SARCOMATOID CARCINOMA) – A RARE NON-MELANOMA SKIN CANCER (CASE REVIEW) .....	7
<b>Wollina U., Tchernev G.</b> ILVEN - COMPLETE REMISSION AFTER ADMINISTRATION OF TOPICAL CORTICOSTEROID (CASE REVIEW) .....	10
<b>Garmash O.</b> AN ERUPTION PATTERN OF DECIDUOUS TEETH IN CHILDREN BORN WITH FETAL MACROSOMIA DURING THE FIRST YEAR OF LIFE .....	14
<b>Варжапетян С.Д.</b> УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СМЕШАННОЙ ФОРМЫ ЯТРОГЕННОГО ВЕРХНЕЧЕЛУСТНОГО СИНУСИТА СТОМАТОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ .....	24
<b>Мусаев Т.Н.</b> ОРТОТОПИЧЕСКОЕ ОТВЕДЕНИЕ МОЧИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ (ОБЗОР) .....	29
<b>Шкробот С.И., Сохор Н.Р., Милевская-Вовчук Л.С., Ясний О.Р., Шкробот Л.В.</b> КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПЕРИОДА ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	35
<b>Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В., Демиденко А.В., Визир М.А., Кочубей О.А.</b> АКТИВНОСТЬ НЕСФАТИНА-1 У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩИМ ПРЕДИАБЕТОМ ИЛИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	44
<b>Вирстюк Н.Г., Вакалюк И.И.</b> ВЛИЯНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ .....	50
<b>Popov M., Lyadova T., Volobuyeva O., Shepileva N., Kozlov A., Sorokina O.</b> CYTOKINE PRODUCTION PECULIARITIES IN DIFFERENT FORMS OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION .....	55
<b>Dunamalyan R., Mardiyan M., Danielyan L., Mkrtchyan S., Chopikyan A.</b> QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH RICKETS IN YOUNG AGE IN ARMENIA.....	60
<b>Кудабаева Х.И., Батырова Г.А., Базаргалиев Е.Ш., Агзамова Р.Т., Нуфтиева А.И.</b> МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С УВЕЛИЧЕННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ В ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ .....	64
<b>Maуyenova D., Karp L., Zhussupov B., Abilmazhinov M.</b> QUALITY OF LIFE OF PEOPLE LIVING WITH HIV: IDENTIFICATION OF THE DETERMINANTS .....	71
<b>Элашвили Е.Н., Велиджанашвили И.Г.</b> ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУЛЯРЕМИИ В ГРУЗИИ.....	81

<b>Lursmanashvili L., Gulua L., Turmanidze T., E nukidze M., Machavariani M., Sanikidze T.</b> BIOLOGICAL ACTIVITY OF GREEN TEA EXTRACTS .....	88
<b>Саимова А.Ж., Чайжунусова Н.Ж., Кайрханова Ы.О., Узбеков Д.Е., Хоши М.</b> ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЛОКОМОТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ И МАССУ КРЫС .....	93
<b>Гонгадзе М.В., Антелава Н.А., Лилуашвили К.Н., Окуджава М.В., Пачкорია К.З.</b> ВЛИЯНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА, КОРВИТИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ ПАРАЦЕТАМОЛОМ, У КРЫС.....	99
<b>Гонгадзе М.В., Антелава Н.А., Лилуашвили К.Н., Окуджава М.В., Пачкорია К.З.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ L-КАРНИТИНА, КОРВИТИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНДРОМЕ РЭЙЯ У КРЫС .....	105
<b>Korda M., Meretskyi V., Meretska I.</b> IMMUNOLOGICAL DISTRESS IN EXPERIMENTAL CRANIAL TRAUMA COMBINED WITH INSULIN DEPENDENT DIABETES (EXPERIMENTAL STUDY).....	111
<b>Sivsvivadze K., Jokhadze M., Tushurashvili P., Murtazashvili T., Imnadze N.</b> DEVELOPMENT OF LC-MS/MS METHOD FOR DETERMINATION OF THE OLANZAPINE IN HUMAN PLASMA.....	118
<b>Патараиа Г.К., Багашвили Т.И., Андроникашвили Г.Т., Гурашвили Т.Т., Гогешвили К.Ш., Авалишвили М.Г.</b> ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПОЗИЦИИ СВИНЦА .....	125

## CARCINOSARCOMA OF SKIN (SARCOMATOID CARCINOMA) – A RARE NON-MELANOMA SKIN CANCER (CASE REVIEW)

<sup>1</sup>Wollina U., <sup>1</sup>Koch A., <sup>2</sup>Schönlebe J., <sup>3</sup>Tchernev G.

<sup>1</sup>Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Department of Dermatology and Allergology;  
<sup>2</sup>Institute of Pathology “Georg Schmorl”; Dresden, Germany; <sup>3</sup>Medical Institute of Ministry of Interior (MVR),  
Department of Dermatology and Dermatologic Surgery, Sofia, Bulgaria

Non-melanoma skin cancer represents the leading cancer diagnosis among patients of Caucasian race rising with age. The most common neoplasias are basal cell carcinoma, keratoakanthoma, and squamous cell carcinoma [1]. Despite all the efforts to educate the populace about skin cancer, we still face patients with unrecognized large tumors. Particularly, neglected skin cancer with locally advanced disease can be seen in elderly patients [13].

### Material and methods. Case report.

An 88-year-old female patient was admitted to the emergency department after a fall in her flat. Consequently, she was referred to our department due to a rapidly grown, symptomless, exophytic tumor in the supraclavicular area. On examination at the dermatology department, we observed a firm, exophytic, reddish tumor covered by crusts, about 4 cm in diameter and easily movable to the ground (Fig. 1).

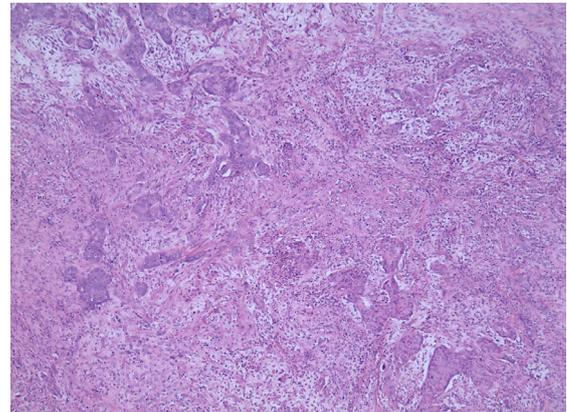


A

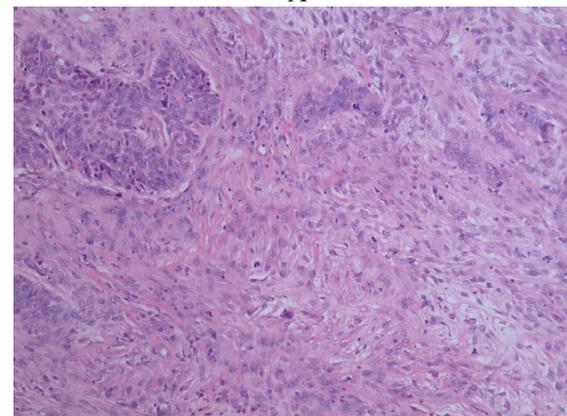


B

Fig. 1. Carcinosarcoma of skin in the supraclavicular fossa. A, Frontal view suggesting keratoakanthoma. B, Lateral view demonstrating an asymmetric exophytic growth merely seen in squamous cell carcinoma



A



B

Fig. 2. Carcinosarcoma of skin, histopathology (hematoxylin-eosin stain). A, Overview of the dual morphology with mesenchymal (sarcomatous) and epithelial components. The mesenchymal components show a variable morphology, partly spindle-shaped, partly myxoid and chondroid (original magnification x 4). B, Detail with solid epithelia basaloid trabecules and mostly spindle-shaped mesenchymal cells. Mitotic activity with atypical mitoses is seen in both epithelial and sarcomatous components (original magnification x 10)

The preliminary diagnosis was squamous cell carcinoma or large keratoakanthoma, however, the central keratinous plug was missing. Instead an ulceration covered by crusts was noted. The tumor was removed by delayed Mohs surgery (R0 resection). The resulting defect was closed by tissue expansion and sutured by two-layered stitches. Healing was unremarkable. Nodal metastases were ruled out by ultrasound.

The tumor was analyzed histologically (Fig. 2). An ulcerated biphasical nodular tumor was composed of partly fibrous spindle cellular elements, partly myxoid and chondroid mesenchymal components with cellular atypia, atypical mitoses and focal necrosis. Some multinucleated tumor cells were noted. Trabecular and island-like solid epithelial tumor components demonstrated increased mitotic activity and cellular atypia. There was no vascular invasion noted. The diagnosis of a basaloid carcinosarcoma was confirmed.

**Results and their discussion.** Carcinosarcoma or sarcomatous carcinoma of skin is a rare cutaneous neoplasm composed of an epithelial cell component which is intermingled by a variable amount of sarcomatous tissue [2,8]. The epithelial component may be either basaloid, squamous, pilomatrical, or trichoblastic. The most common cell type is basaloid, with less than 60 cases reported worldwide. The sarcomatous component may show an osteosarcomatous or leiomyosarcomatous differentiation [3,9,12].

The clinical presentation is nonspecific and may resemble basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, keratoakanthoma or Merkel cell carcinoma. Another important differential diagnosis is cutaneous metastasis [6,14]. Most of the cases occur within the head-and-neck-region of elderly patients with a mean age of 75 years [9,11].

Three morphologic criteria have been defined for diagnosis of carcinosarcoma, i.e. (i) neoplasm with dual epithelial and sarcomatous components characterized by histology and immunohistology, (ii) exclusion of collision tumors or metastases, and (iii) recognition of a solid coherent proliferation but without sarcomatous stromal changes in the surrounding tissue [10].

Harms et al. [7] have analyzed four carcinosarcomas with basal cell carcinoma and osteosarcomatous components for copy number variations (CNVs) and copy-neutral loss of heterozygosity (CN-LOH) by comparative genomic hybridization/single-nucleotide polymorphism array and Sanger sequencing. Multiple CNV/CN-LOH patterns events were detected in all tumors, alike basal cell carcinoma (BCC). In three of four tumors, similar CNV/CN-LOH patterns of epithelial and sarcomatous cells were noted, allowing the argument for a common clonal origin. In addition, allelic loss at 9p21 (CDKN2A), 9q (PTCH1), 16 (CDH1, E cadherin), and 17p (TP53) were harbored by carcinosarcomas.

Zbacnik et al. [14] have performed immunostainings. This group of authors have confirmed coexpression of p53 in dual components, and reported the coexpression of p16 and p63.

Mohs surgery is the treatment of choice (Clark et al. 2017) in these cases [6]. Without Mohs surgery, a recurrence rate of 33% was reported (Chung et al. 2016). Lymph node metastases from carcinosarcomas were reported in up to 17% of cases (Chittari et al. 2012; Chung et al. 2016) [4,5].

In conclusion, neglected skin tumors may be of non-specific gross morphology. They need histological confirmation to provide to right treatment.

## REFERENCES

1. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Skin cancer: epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *Dermatol Ther* (Heidelb) 2017;7(Suppl 1):5-19.
2. Biernat W, Kordek R, Liberski PP, Woźniak L. Carcinosarcoma of the skin. Case report and literature review. *Am J Dermatopathol* 1996;18(6):614-619.
3. Bigby SM, Charlton A, Miller MV, Zwi LJ, Oliver GF. Biphasic sarcomatoid basal cell carcinoma (carcinosarcoma): four cases with immunohistochemistry and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2005;32(2):141-147.
4. Chittari K, Birnie AJ, Kulkarni KR, Perks AG, Varma S. Sarcomatoid carcinoma of the hand: a clinical case with an aggressive and uncommon presentation. *Clin Exp Dermatol* 2012;37(5):505-508.
5. Chung HJ, Wolpowitz D, Scott G, Gilmore E, Bhawan J. Squamous cell carcinoma with osteoclast-like giant cells: a morphologically heterologous group including carcinosarcoma and squamous cell carcinoma with stromal changes. *J Cutan Pathol* 2016;43(2):148-157.
6. Clark JJ, Bowen AR, Bowen GM, Hyngstrom JR, Hadley ML, Duffy K, Florell SR, Wada DA. Cutaneous carcinosarcoma: a series of six cases and a review of the literature. *J Cutan Pathol* 2017;44(1):34-44.
7. Harms PW, Fullen DR, Patel RM, Chang D, Shalin SC, Ma L, Wood B, Beer TW, Siddiqui J, Carskadon S, Wang M, Palanisamy N, Fisher GJ, Andea A. Cutaneous basal cell carcinosarcomas: evidence of clonality and recurrent chromosomal losses. *Hum Pathol* 2015;46(5):690-697.
8. Izaki S, Hirai A, Yoshizawa Y, Kitamura K, Inoue T, Hatoko M, Itoyama S, Inazu M. Carcinosarcoma of the skin: immunohistochemical and electron microscopic observations. *J Cutan Pathol* 1993;20(3):272-278.
9. Mc Menamin ME, Goh SG, Poblet E, Gostelow BE, Robson A, Calonje E. Sarcomatoid basal cell carcinoma-predilection for osteosarcomatous differentiation: a series of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30(10):1299-1308.
10. Müller CS, Pföhler C, Schiekofer C, Körner R, Vogt T. Primary cutaneous carcinosarcomas: a morphological histogenetic concept revisited. *Am J Dermatopathol* 2014;36(4):328-339.

11. Rose RF, Merchant W, Stables GI, Lyon CL, Platt A. Basal cell carcinoma with a sarcomatous component (carcinosarcoma): a series of 5 cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(4):627-632.
12. Tse JY, Pawlak AC, Boussahmain C, Routhier CA, Dias-Santagata D, Kalomiris D, Hoang MP. Basal cell carcinoma with osteosarcomatous component. *Am J Dermatopathol* 2013;35(2):261-265.
13. Varga E, Korom I, Raskó Z, Kis E, Varga J, Olah J, Kemeny L. Neglected basal cell carcinomas in the 21st century. *J Skin Cancer* 2011; 4.
14. Zbacnik AP, Rawal A, Lee B, Werling R, Knapp D, Mesa H. Cutaneous basal cell carcinosarcoma: case report and literature review. *J Cutan Pathol* 2015;42(11):903-910.

## SUMMARY

### CARCINOSARCOMA OF SKIN (SARCOMATOID CARCINOMA) – A RARE NON-MELANOMA SKIN CANCER (CASE REVIEW)

<sup>1</sup>Wollina U., <sup>1</sup>Koch A., <sup>2</sup>Schönlebe J., <sup>3</sup>Tchernev G.

<sup>1</sup>Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Department of Dermatology and Allergology; <sup>2</sup>Institute of Pathology "Georg Schmorl"; Dresden, Germany; <sup>3</sup>Medical Institute of Ministry of Interior (MVR), Department of Dermatology and Dermatologic Surgery, Sofia, Bulgaria

Non-melanoma skin cancer incidence is rising worldwide. The leading neoplasias are basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. We report on an 88-year-old female patient with a rapidly grown, symptomless, exophytic tumor of the supraclavicular area.

Examination at the dermatology department has revealed a firm, exophytic, reddish tumor covered by crusts, about 4 cm in diameter and easily movable to the ground.

The tumor was removed by delayed Mohs surgery (R0 resection). The resulting defect was closed by tissue expansion. Nodal metastases were ruled out by ultrasound.

Histologic investigation revealed a biphasical nodular tumor composed of partly fibrous spindle cellular elements, partly myxoid and chondroid mesenchymal components with cellular atypia, atypical mitoses and focal necrosis. Some multinucleated tumor cells were noted. Trabecular and island-like solid epithelial tumor components demonstrated increased mitotic activity and cellular atypia. There was no vascular invasion. The diagnosis of a basaloid carcinosarcoma was confirmed.

Basaloid carcinosarcoma is an extremely rare cutaneous neoplasia with less than 30 patients reported. Complete

wide excision or Mohs surgery are the favored treatment options.

**Keywords:** non-melanoma skin cancer, carcinosarcoma, sarcomatoid carcinoma, elderly.

## РЕЗЮМЕ

### КАРЦИНОСАРКОМА КОЖИ (САРКОМАТОЗНАЯ КАРЦИНОМА) - РЕДКИЙ НЕМЕЛАНОМНЫЙ РАК КОЖИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

<sup>1</sup>Воллина У., <sup>1</sup>Коч А., <sup>2</sup>Шёнлебе Дж., <sup>3</sup>Чернев Г.

<sup>1</sup>Академический учебный госпиталь Дрезден-Фридрихштадт, департамент дерматологии и аллергологии; <sup>2</sup>Институт патологии "Георг Шморл", Дрезден, Германия; <sup>3</sup>Медицинский институт Министерства внутренних дел (МВР), отделение дерматологии и дерматологической хирургии, София, Болгария

Заболееваемость немеланомным раком кожи имеет тенденцию роста во всем мире. Ведущими неоплазиями являются базально-клеточная карцинома и плоскоклеточный рак. Авторами представлен обзор и обсуждение клинического случая быстро растущей бессимптомной экзофитной опухоли надключичной области у 88-летней пациентки.

При обследовании в дерматологическом отделении обнаружена твердая, легко подвижная, экзофитная опухоль красноватого цвета, размером около 4 см диаметре, покрытая корками.

Опухоль была удалена с помощью отсроченной операции MOHS (резекция R0). Операционный дефект удален методом расширения ткани. Ультразвуковое обследование исключило наличие узловых метастазов.

Гистологическое исследование выявило двуфазную узловую опухоль, состоящую из частично волокнистых веретеновидных клеточных элементов, частично миксоидных и хондроидных мезенхимальных компонентов с клеточной атипией, атипичных митозов и очагового некроза. Отмечены некоторые многоядерные опухолевые клетки. Трабекулярные и островковые компоненты твердой эпителиальной опухоли демонстрировали повышенную митотическую активность и клеточную атипию. Сосудистого вторжения не отмечалось. Подтвержден диагноз базалоидной карциносаркомы.

Базалоидная карциносаркома - чрезвычайно редкая кожная неоплазия, которая выявлена в менее чем 30 пациентах. Полное удаление или операция MOHS являются предпочтительными вариантами лечения.

## რეზიუმე

კანის კარცინოსარკომა (სარკომატოზური კარცინომა) – კანის იშვიათი არამელანომური კიბო (კლინიკური შემთხვევა)

<sup>1</sup>უ. ვოლინა, <sup>1</sup>ა. კოჩი, <sup>2</sup>ჯ. შონლეგე, <sup>3</sup>გ. ჩერნევი

<sup>1</sup>აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი დრეზდენ-ფრიდრიხშტადტი, დერმატოლოგიის და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>პათოლოგიის ინსტიტუტი “გიორგ შმორლი”, დრეზდენი, გერმანია; <sup>3</sup>შინაგან საქმეთა სამედიცინო ინსტიტუტი, დერმატოლოგიის და დერმატოლოგიური ქირურგიის განყოფილება, სოფია, ბულგარეთი

კანის არამელანომური კიბოთი ავადობას მსოფლიოში ზრდის ტენდენცია აქვს. ძირითად ნეოპლაზიებს წარმოადგენს ბაზალურ-უჯრედოვანი კარცინომა და ბრტყელუჯრედოვანი კიბო. ავტორების მიერ წარმოდგენილია საკითხის მიმოხილვა და 88 წლის პაციენტ ქალში ლავიწხედა მიდამოს სწრაფად მზარდი უსიმპტომო ეგზოფიტური სიმსივნის კლინიკური შემთხვევის განხილვა.

დერმატოლოგიურ განყოფილებაში გამოკვლევისას

აღმოჩნდა მკვრივი, იოლად მოძრავი, დაახლოებით 4 სმ-ის დიამეტრით, ქერცლით დაფარული, მოწითალო ფერის ეგზოფიტური სიმსივნე, რომელიც მოცილებულ იქნა MOHS-ოპერაციის მეთოდით (R0 რეზექცია). საოპერაციო დეფექტი მოცილდა ქსოვილების გაფართოების მეთოდით. კვანძოვანი მეტასტაზების არსებობა გამოირიცხა ულტრაბგერითი გამოკვლევით. ჰისტოლოგიური კვლევით დადგინდა ნაწილობრივ ბოჭკოვანი თითისტარისებრი უჯრედული ელემენტებისგან, ნაწილობრივ კი - მიქსოიდური და ქონდროიდული მეზენქიმური კომპონენტებისგან (უჯრედების ატიპიურობით), ატიპიური მიტოზისა და კეროვანი ნეკროზისგან შემდგარი ორფაზოვანი კვანძოვანი სიმსივნე. აღინიშნა ზოგიერთი მრავალბირთვიანი სიმსივნური უჯრედიც. მკვრივი ეპითელური სიმსივნის ტრაბეკულური და კუნძულოვანი კომპონენტები აღენდნენ მომატებულ მიტოზურ აქტივობას და უჯრედულ ატიპიურობას. სისხლძარღვოვანი ჩანართები არ აღინიშნებოდა. დადასტურდა ბაზალიდური კარცინოსარკომის დიაგნოზი. ბაზალიდური კარცინოსარკომა კანის უკიდურესად იშვიათი ნეოპლაზიაა, რომელიც არაუმეტეს 30 პაციენტშია გამოვლენილი. სრული მოცილება ან MOHS-ოპერაცია მკურნალობის უპირატეს ვარიანტებს წარმოადგენს.

## ILVEN - COMPLETE REMISSION AFTER ADMINISTRATION OF TOPICAL CORTICOSTEROID (CASE REVIEW)

<sup>1</sup>Wollina U., <sup>2</sup>Tchernev G.

<sup>1</sup>Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Department of Dermatology and Allergology;

<sup>2</sup>Medical Institute of Ministry of Interior (MVR), Department of Dermatology and Dermatologic Surgery, Sofia, Bulgaria

An eighteen month old female patient presented with a 1-week history of markedly pruritic linear eruption, located on her right infracostal area. The lesion appeared extremely suddenly with a verrucous-like linear presentation, following Blaschko's lines, and affecting the skin on the right side of the abdomen, above the anterior superior spina iliaca (Fig. 1a,b).

There was a negative family history for dermatologic diseases, and mother's history indicated reported no comorbidities. Laboratory studies, including total and differential blood counts and biochemistry, were within normal ranges. A biopsy revealed hyperkeratosis, alternating parakeratosis and orthokeratosis with hypergranulosis, mild spongiosis, psoriasiform epidermal hyperplasia and a mild perivascular lymphocytic infiltrate within the superficial dermis. Based

on the clinical and microscopic findings, a diagnosis of inflammatory linear verrucous epidermal nevus was made. Once daily application of topical calcineurin inhibitor tacrolimus 0.03% ointment for 2 weeks has shown no effect on the lesion. Consequently, the treatment was switched to a topical application of mometasone furoate 0.1% under occlusion for another 2 weeks, which led to complete resolution of the clinical symptoms and excellent efficacy within the 3 month follow up period (Fig. 1c,d).

Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN) is a relatively rare disorder with an onset at early age, consisting of pruritic linear papules and/or plaques and histologic features resembling psoriasis or lichenoid dermatitis [6,10]. Based on the clinical and histological similarities and partial therapeutic response to anti-psoriatic drugs, the question

has been raised whether or not ILVEN is a disease entity distinct from linear psoriasis [11,13]. In fact, the disease is generally classified within the group of congenital hamartomas of embryonal ectodermal origin, as a variant of verrucous epidermal nevus, representing approximately 5% of all epidermal nevi, with predominance in females and with general therapeutic resistance [6,10]. In terms of pathogenesis, ILVEN is regarded as a dyskeratotic disease, caused by somatic mutations that result in genetic mosaicism [6,11]. It has been suggested that the disease may be associated with an increase in the production of interleukins 1 and 6, tumor necrosis factor-alpha, and intercellular adhesion molecule 1 [6].



*Fig. a,b - Verrucous liner lesion, histologically verified as ILVEN, affecting the skin on the right side of the abdomen above the anterior superior spina iliaca, in an 18-month-old female patient. c,d - There was complete resolution of the clinical symptoms with an excellent aesthetic result after application of mometasone furoate 0.1% under occlusion for 2 weeks*

The classic clinical manifestations include recurrent inflammatory phenomena with chronic eczematous or psoriasiform characteristics, consisting of erythematous and verrucous papules with intense pruritus and a linear distribution following Blaschko's lines, usually with unilateral involvement [6,10,11]. Morag and Metzker modified the diagnostic criteria for ILVEN in 1985 by including early age of onset, predominance in females, frequent involvement of the left leg, pruritus, a distinctive psoriasiform appearance, and a noteworthy refractoriness to therapy [6,12]. Although familial cases have been reported, most

examples of the disease are sporadic [6]. Systematized ILVEN covering more than 50% of the skin surface has been also reported [11]. Furthermore, ILVEN may occur as a part of a syndrome with other systemic manifestations, including a wide spectrum of mucosal, cutaneous, and skeletal abnormalities, confirming the diversity of clinical settings within which these lesions can arise [9]. The clinical differential diagnosis includes lichen striatus, linear Darier disease, linear porokeratosis, linear lichen planus, linear psoriasis, the verrucous stage of incontinentia pigmenti and nevoid psoriasis, each having a similar clinical presentation but with different pathogenesis and clinical course [2]. An important differential diagnosis is blaschkitis, another pruritic inflammatory dermatosis along the Blaschko line, which is characterized by a spongiotic epidermis, lichenoid lymphohistiocytic infiltrate and papulovesicular eruption. The disease is responsive to topical corticosteroids but may resolve without specific treatment. Both disorders belong to the group of Blaschko-linear acquired inflammatory skin eruptions (BLAISE) [1,8].

Although the ILVEN is generally considered resistant to therapy, various therapeutic options have been reported as effective in individual cases, depending on the location and size of the lesion, the patient's age and the side effects of the treatment [11,12].

An interesting hypothesis was made by Hofer in 2006, based upon his clinical observation that some ILVEN cases respond to anti-psoriatic and anti-inflammatory treatment with only mild reduction in the itching and inflammation associated with an underlying verrucous epidermal naevus, while other cases are treated successfully with anti-inflammatory and anti-psoriatic therapy, implying that they have no underlying naevus [7,11]. He suggests that the latter should be called inflammatory linear verrucous eruption, representing a psoriatic manifestation with a segmental type 1 mutation, while ILVE(N) with co-occurrence of psoriasis vulgaris may be interpreted as a type 2 segmental manifestation [7]. Although still controversial, this hypothesis appears to explain the variable degree of response in some cases to different therapeutic modalities.

Despite the established partial response to topical anti-psoriatic treatment, successful treatment response to topical tacrolimus and fluocinonide, as well as to 0.005% calcipotriol ointment in patients with ILVEN has been also described [3,6,10,12]. Although surgical excision generally tends to be followed by rapid recurrence, surgical removal with full thickness excision and skin grafting has been used with success in cases of giant lesions [2]. Other options include dermabrasion, CO<sub>2</sub> laser or combined laser therapy using a 10,600-nm CO<sub>2</sub> laser and fractional CO<sub>2</sub> laser; these are alternative therapeutic options with varying ratios of efficacy and safety [5]. TNF- $\alpha$ -blockers have been also proposed as therapeutic alternatives in view of the similarities between ILVEN and psoriasis [11]. Oral retinoid therapy

could also be effective, but is limited by its side effects and contraindications [2,10]. A significant response of ILVEN to potent topical corticosteroids under occlusion was first reported in 1992 [4]. Intralesional corticosteroid injections have also been reported to provide symptomatic relief [4]. Since then, however, data regarding the effectiveness of topical corticosteroids in ILVEN are limited.

In conclusion, we report a case of ILVEN in an eighteen-month-old female patient. The lesion failed to respond to the topical application of tacrolimus, but total resolution of the symptoms and an excellent aesthetic result were achieved with use of topical application of mometasone furoate 0.1% under occlusion for 2 weeks, with no signs of recurrence to date. Although well known, the effectiveness of potent corticosteroids in ILVEN is nowadays neglected, with preference given to the newest therapeutic alternatives; however, these may be of limited availability to some patients (as in the present case), due to the young age or other circumstances. We want to highlight the value of the so-called “old gold”, which may be the only therapeutic option in some cases but also can be highly effective in ILVEN.

## REFERENCES

1. Aravind M, Do TT, Cha HC, Fullen DR, Cha KB. Blaschkoliner acquired inflammatory skin eruption, or blaschkitis, with features of lichen nitidus. *JAAD Case Rep.* 2016;2(2):102-4.
2. Behera B, Devi B, Nayak BB, Sahu B, Singh B, Puhan MR. Giant inflammatory linear verrucous epidermal nevus: successfully treated with full thickness excision and skin grafting. *Indian J Dermatol.* 2013; 58(6):461-3.
3. Böhm I, Bieber T, Bauer R. Successful therapy of an ILVEN in a 7-year-old girl with calcipotriol. *Hautarzt.* 1999; 50(11):812-4.
4. Cerio R, Jones EW, Eady RA. ILVEN responding to occlusive potent topical steroid therapy. *Clin Exp Dermatol.* 1992; 17(4):279-81.
5. Conti R, Brusolino N, Campolmi P, Bonan P, Cannarozzo G, Moretti S. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus: why a combined laser therapy. *J Cosmet Laser Ther.* 2013; 15(4):242-5.
6. Gon Ados S, Minelli L, Franzon PG. Case for diagnosis. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(5):729-31.
7. Hofer T. Does inflammatory linear verrucous epidermal nevus represent a segmental type 1/type 2 mosaic of psoriasis? *Dermatology.* 2006; 212(2):103-7.
8. Keegan BR, Kamino H, Fangman W, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Pediatric blaschkitis: expanding the spectrum of childhood acquired Blaschko-linear dermatoses. *Pediatr Dermatol.* 2007 ;24(6):621-7.
9. Kumar CA, Yeluri G, Raghav N. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus syndrome with its polymorphic presentation - A rare case report. *Contemp Clin Dent.* 2012; 3(1):119-22.
10. Mutasim DF. Successful treatment of inflammatory linear verrucous epidermal nevus with tacrolimus and fluocinonide. *J Cutan Med Surg.* 2006; 10(1):45-7.
11. Renner R, Colman A, Sticherling M. ILVEN: is it psoriasis? Debate based on successful treatment with etanercept. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88(6):631-2.
12. Renner R, Rytter M, Sticherling M. Acitretin treatment of a systematized inflammatory linear verrucous epidermal naevus. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85:348-50.
13. Sengupta S, Das JK, Gangopadhyay A. Naevoid Psoriasis and ILVEN: Same Coin, Two Faces? *Indian J Dermatol.* 2012; 57(6):489-91.

## SUMMARY

### ILVEN - COMPLETE REMISSION AFTER ADMINISTRATION OF TOPICAL CORTICOSTEROID (CASE REVIEW)

<sup>1</sup>Wollina U., <sup>2</sup>Tchernev G.

<sup>1</sup>Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Department of Dermatology and Allergology;

<sup>2</sup>Medical Institute of Ministry of Interior (MVR), Department of Dermatology and Dermatologic Surgery, Sofia, Bulgaria

Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN) is a relatively rare disorder with an onset at early age, consisting of pruritic linear papules and/or plaques and histologic features resembling psoriasis or lichenoid dermatitis. The disease is a version of mosaicism caused by somatic mutations. ILVEN belongs to the heterogeneous group of congenital hamartomas of embryonal ectodermal origin, as a variant of verrucous epidermal nevus, representing approximately 5% of all epidermal nevi, with predominance in females and with general

therapeutic resistance. We report on an 18-month-old female patient with ILVEN, who failed to respond to topical tacrolimus, but achieved complete resolution with topical application of mometasone furoate 0.1% under occlusion for 2 weeks, with no signs of recurrence to date. Consequent topical therapy can provide excellent results in young children.

**Keywords:** inflammatory linear verrucous epidermal nevus.

## РЕЗЮМЕ

### БОРОДАВЧАТЫЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕВУС (ILVEN) - ПОЛНАЯ РЕМИССИЯ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕСТНОГО КОРТИКОСТЕРОИДА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

<sup>1</sup>Воллина У., <sup>2</sup>Чернев Г.

<sup>1</sup>Академический учебный госпиталь Дрезден-Фридрихштадт, департамент дерматологии и аллергологии; <sup>2</sup>Медицинский институт Министерства внутренних дел (МВР), отделение дерматологии и дерматологической хирургии, София, Болгария

Воспалительный линейный бородавчатый эпидермальный невус (ILVEN) - относительно редкое заболевание, которое обычно начинается в раннем возрасте, состоит из зудящих линейных папул и/или бляшек и гистологических признаков, схожих с псориазом или лихеноидным дерматитом. Болезнь представляет собой разновидность мозаицизма, вызванного соматическими мутациями. ILVEN принадлежит к гетерогенной группе врожденных гамартом эмбрионального эктодермального происхождения, является вариантом бородавчатого эпидермального невуса. Бородавчатая форма составляет примерно 5% всех эпидермальных невусов, характеризуется преобладающей распространенностью среди пациентов женского пола и общей резистентностью к лечебным мероприятиям. Авторы предлагают обзор и обсуждение клинического случая ILVEN у 18-месячной пациентки, резистентного к местному лечению препаратом Такролимус. Полное излечение было достигнуто местным применением 0,1% мометазона фууроата в течение 2 недель. Признаки рецидива не отмечаются по сегодняшний день. Местная терапия обеспечивает положительные результаты среди маленьких детей с ILVEN.

## რეზიუმე

მეჭკეჭისებური ეპიდერმული ნევეუსი (ILVEN) – სრული რემისია ადგილობრივი კორტიკოსტეროიდის გამოყენების შემდგომ (კლინიკური შემთხვევა)

<sup>1</sup>უ. ვოლინა, <sup>2</sup>გ. ჩერნევი

<sup>1</sup>აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი დრეზდენ-ფრიდრიხ-შტადტი, დერმატოლოგიის და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>შინაგან საქმეთა სამედიცინო ინსტიტუტი, დერმატოლოგიის და დერმატოლოგიური ქირურგიის განყოფილება, სოფია, ბულგარეთი

ანთებითი ხაზოვანი მეჭკეჭისებური ეპიდერმული ნევეუსი (ILVEN) შედარებით იშვიათი დაავადებაა, რომელიც, ჩვეულებრივ, ადრეულ ასაკში იწყება, შედგება ქავილის გამომწვევი ხაზოვანი პაპულებისაგან და/ან ფოლაქებისაგან, აქვს ფსორიაზის და ლიქენოიდური დერმატიტის მსგავსი პისტოლოგიური ნიშნები. დაავადება წარმოადგენს სომატური მუტაციებით გამოწვეულ მოზაიციზმის ნაირსახეობას. ILVEN მიეკუთვნება ემბრიონული ექტოდერმული წარმოშობის თანდაყოლილი გამარტომების ჰეტეროგენულ ჯგუფს და წარმოადგენს მეჭკეჭისებური ეპიდერმული ნევეუსის ვარიანტს. მეჭკეჭისებური ფორმა ყველა ეპიდერმული ნევეუსის დაახლოებით 5%-ს შეადგენს, ხასიათდება უპირატესი გავრცელებით ქალებში და ზოგადი რეზისტენტობით სამკურნალო ჩარევის მიმართ. ავტორები მიმოიხილავენ საკითხს და განიხილავენ 18 თვის ასაკის გოგონას ILVEN-ის კლინიკურ შემთხვევას, რეზისტენტობით პრეპარატ ტაკროლიმუსით ადგილობრივი მკურნალობის მიმართ. სრული განკურნება შესაძლებელი გახდა 0,1%-იანი ფუროათის მომეტაზონით ორთვიანი ადგილობრივი მკურნალობის შემდეგ. რეციდივის ნიშნები ამ პერიოდისათვის არ შეიმჩნევა. ადგილობრივი თერაპია უზრუნველყოფს ILVEN-ის მკურნალობის დადებით შედეგს მცირეწლოვან ბავშვებში.

## AN ERUPTION PATTERN OF DECIDUOUS TEETH IN CHILDREN BORN WITH FETAL MACROSOMIA DURING THE FIRST YEAR OF LIFE

Garmash O.

*Kharkiv National Medical University, Therapeutic Dentistry Department, Ukraine*

At the present time, one of the problems of interest in medicine is the study of causes and effects associated with the birth of a child with fetal macrosomia. The fetal macrosomia diagnosis can be made when child's birth weight is equal to or to more than 4,000 g [16].

The number of children born with macrosomia has increased against the background of a general rise in the average weight of the body among the population of economically advanced countries [8,12,15,22]. The children with fetal-macrosomia make up to 20% of the total number of newborns [12,13,15,16]. The fetal macrosomia is known not only due to the immediate consequences but also owing to the long-term effects [26].

The processes of tooth eruption, tooth root formation, and the maturation of the dentogingival complex are the stages of maxillofacial system development, while the terms and patterns of deciduous and permanent tooth eruption are one of the indicators of children's general somatic health [25].

It is known [6] that, at the age of one year, the child should normally have, on average, 8 teeth. Numerous scientific publications prove that the occurrence of tooth eruption in pairs, in specific terms, and in a specific sequence are influenced by a lot of such factors as pre-term birth, the course of antenatal period, mother's and father's ages and level of health [21], their diet, and the consequences of past illnesses [10,19]. Gender and race also have an impact.

Breast-feeding, bottle-feeding, or mixed one (the availability or absence of masticatory load) during the first year of child's life is also a known factor impacting the terms of deciduous tooth eruption [1,3]. Regional features are known to occur in the mean terms of deciduous tooth eruption [4].

Our previous investigation [2] has revealed that the birth height-weight parameters significantly influence the terms of deciduous tooth eruption in children in Kharkiv City population, which agree with the results obtained for other areas [18,23,24].

The information in the literature on the terms of deciduous tooth eruption in children born with a body weight high for gestational age is very scarce and contradictory (e.g., [7,14]). Khuraseva [7] has pointed at the existence of delayed deciduous tooth eruption, while some studies (e.g., [14]) emphasize early tooth eruptions in children born with fetal macrosomia.

The fact that a lot of factors influence the terms of tooth eruption results in the deviations from the standard terms of deciduous and permanent tooth eruption both towards early and delayed eruption [19].

It is common to distinguish between the biological and chronologic delay of tooth eruption.

In the case of eruption not taking place in the presence of 2/3 or more of formed tooth's root, the delay is defined as biological. The degree to which the root system is formed is determined by using an X-ray examination, which does not belong to the accepted techniques for examining children during their first years of life [11]. The chronologic delay of deciduous tooth eruption is considered to be an eruption, which occur later than 2 standard deviations from the mean of the norm for eruption time in the population [20,25].

Evidence for deviations from the generally accepted norms of deciduous tooth eruption is the basis for developing preventive programs and determining terms for starting the treatment of maxillofacial area, thereby the chronological norms are used for deciduous teeth.

The facts mentioned above give reasons to consider the study of the terms of deciduous tooth eruption in children born with fetal macrosomia to be relevant.

The aim of this research is to study the impact of body over-weight at birth on the dental health of children during their first year of life. The paper deals with the following tasks:

1. The examination the possible reasons for macrosomia in a group of children.
2. The determination of the correlation between the states of a child at birth (macrosomia/normosimia) and terms of deciduous tooth eruption (the delayed/timely/early eruption) expressed in a number of teeth at the age of one year.

The database has been collected at one of the Kharkiv City clinic (Kharkiv City, Ukraine).

**Material and methods.** A retrospective analysis of medical records of patients in the first department at the 23 Municipal Children's Clinic of Kharkiv City has been carried out. In the course of the study, we have analyzed the medical records of the children born between 2001 and 2013. The medical records have been binned into two groups. The main group is comprised of the medical records of the children born within the

normal term range of 37 to 42 weeks' gestation age with fetal macrosomia. The comparison group is comprised of the medical records of the children born within the normal term range of 37 to 42 weeks' gestational age with height and weight that correspond to the gestational terms (fetal normosomia).

The degree of the development of the maxillofacial system is evaluated using the chronological norms of deciduous tooth eruption, specifically, using the number of teeth erupted before the age of one year.

The data from children's development histories for the number of teeth, which they had between the ages of 4 and 12 months, have been analyzed in order to determine the average terms of the commencement of tooth eruption and the average growth rates. These results have been utilized to find the differences in the children with fetal macrosomia and the children born with normal height-weight parameters. To determine the average time of first tooth eruption and deciduous growth rate for each of the groups under study, we have used the hypothesis about a linear dependence between the number of teeth erupted and the age of the child. Processing the data and testing this hypothesis by the multiple linear regression analysis are performed with the STATISTICA 6.0 software package.

**Results and their discussion.** In total, we have studied 3236 children's medical records, among them 248 (7.66%) medical records of the children born with fetal macrosomia. The medical records of 234 children with fetal normosomia are also studied. Table 1 shows the parameters of the data available for the analysis.

*Data on the Pregnancy Number of the Mothers of the Children in the Survey Sample.* The main group (data on 240 mothers are available) has 85 (35.4%) children who are born of the first pregnancy, the comparison group (data on 223 mother are available) has 108 (48.4%) children who are born of the first pregnancy. The main group has 67 (27.9%) children who are born of the second pregnancy, and the comparison group has 31 (13.9%) children. The main group has 42 (17.5%) children who are born of the third pregnancy; the comparison group has 31 (13.9%). The main group has 23 (9.6%) children born of the fourth pregnancy, and the comparison group has 12 (5.4%) children born of the fourth pregnancy. The main group has 9 (3.8%) children who are born of the 5th pregnancy, and the comparison group has 9 (4%). The main group has 14 (5.8%) children who are born of the six and higher order pregnancy, and the comparison group has 4 (1.8%) children.

*Data on the Labor Number of the Mothers of the Children in the Survey Sample.* The information about the number of labors is available for 277 mothers in the main group and for 216 mothers in the comparison group. The main group consists of 123 (54.2%) firstborn children, while the comparison group is comprised of 153 (70.8%) firstborn children. The main group contains 77 (33.9%) second-born children and the comparison group 49 (22.7%).

Eighteen (7.9%) children in the main group and eleven (5,1%) children in the comparison group are born in the third labor. Four (1.8%) children in the main group are born in the fourth labor. Three (1.3%) children in the main group and one child in the comparison is born in the fifth labor.

Table 1. Data on the number of newborns which take part in the research, the number of children born in specified year, the number of examined medical records for different years and group distribution

Year of birth	Number of children born with macrosomia (boys/girls)	Number of children born with normosomia (boys/girls)	Total number of children born in specified year	Number of examined medical records	Total number of registered children
2001	12 (7/5)	21 (11/10)	426	191	10,141
2002	12 (5/7)	16 (9/7)	434	212	10,200
2003	11 (7/4)	16 (10/6)	425	216	8,801
2004	11 (8/3)	22 (11/11)	411	212	7,200
2005	13 (9/4)	14 (8/6)	419	264	7,149
2006	15 (9/6)	16 (9/7)	388	254	7,168
2007	19 (17/2)	25 (17/8)	394	278	7,088
2008	30 (21/9)	24 (16/8)	424	271	7,213
2009	28 (21/7)	19 (13/6)	389	270	7,005
2010	23(16/7)	16 (11/5)	410	292	7,100
2011	28 (22/6)	16(14/2)	398	313	7,164
2012	27 (11/6)	16 (10/6)	420	337	7,207
2013	19 (11/8)	14 (8/6)	404	296	7,282

Table 2. Statistical data on the gestation duration in the mothers of children with both fetal macrosomia (Main group) and normosomia (Comparison group)

Gestation duration (week)	Mothers in main group (number/%)	Mothers in Comparison group (number/%)
37	1/0.4%	10/4.7%
37-38	1/0.4%	5/2.3%
38	14/6.3%	23/10.7%
38-39	8/3.6%	17/7.9%
39	29/13%	46/21.5%
39-40	24/10.8%	29/13.6%
40	75/33.6%	61/28.5%
40-41	28/12.6%	6/2.8%
41	37/16.6%	15/7%
41-42	4/1.8%	1/0.5%
42	2/0.9%	1/0.5%

In the sixth and higher order labors, two (0.9%) children are born in the main group and two (0.9%) children are born in the comparison group.

The data presented above agree with the results [17] and support their conclusion that the number of pregnancies and labors affects an increase in the probability of delivering a macrosomic baby.

The average value of mother's age in the main group is equal to  $28.31 \pm 0.65$ , and  $27.28 \pm 0.75$  in the comparison group. The average value of father's age in the main group is  $31.93 \pm 0.91$ , and  $30.85 \pm 0.98$  in the comparison group. Although the average age of parents of children with fetal macrosomia is slightly higher than the average age of parents of children with normosomia, the difference is not reliable.

According to the available data, twenty eight (11.8%) of 237 mothers of children with macrosomia are over 35 years old, while the mothers of children with normosomia are over 35 years old in 23 (10.2%) of 255 cases. Twenty four (11%) of 217 fathers of children in the group with fetal macrosomia are over 40 years old, and 23 (11%) of 209 fathers of children with fetal normosomia are over 40 years old. Hence, our research do not support the data in [17] that fetal macrosomia occurs more often in children of older parents.

Table 2 shows that the gestation period of mothers in the second group lasted slightly longer than the gestation period of mothers in the second (comparison) group (data are available for 223 mothers in the main group and for 214 mothers in the comparison group).

Sixty four (25.8%) children in the main group and forty two (17.9%) in the comparison group are delivered via a Cesarean section.

Five-minute Apgar scores are available for 224 children in the main group and 200 children in the comparison group. Two (0.9%) children in the main group and four (2%) children in the comparison group have a score of 10. Eighty three children (37%) in the main group and ninety one (45%) children in the comparison group have a score of 9. One hundred and thirty two (59%) children in the main group and ninety four (48%) children in the comparison group have a score of 8. Six (2.7%) children in the main group and six (3%) children in the comparison group have a score of 7. One child (0.4%) in the main group and four (2%) children in the comparison group are have a score of 6. The data show that, on average, children with fetal normosomia are enduring the birth process better rather than the children with fetal macrosomia, which also agrees with other studies (e.g., [17]).

Twenty (0.8%) children in the main group and thirty (1.3%) children in the comparison group are born with perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy.

Table 3 shows the total amount of statistical sampling of weight-height parameters in the newborns for both groups and their year of birth.

The statistical data presented above for the 13 year period do not confirm, on average, an increase in the height-weight parameters at birth for children with fetal macrosomia and normosomia, which contradicts other studies [9,12,15].

The expectation of body weight of the children in the main group at birth is equal to  $4.19 \pm 0.03$  kg, and of the children in the comparison group  $3.34 \pm 0.04$  kg. The average value of the newborns height in the main group is  $54.79 \pm 0.28$  cm, and in the comparison group  $51.86 \pm 0.25$  cm. The average value of the head circumference of the children in the main group is  $36.3 \pm 0.18$  cm, and of the children in the comparison group  $34.69 \pm 0.15$  cm. The average value of the children chest

Table 3. Average children weight, height, head and chest circumference at birth with both fetal macrosomia and normosomia

Year of birth	Body weight (kg)	Height (cm)	Head circumference (cm)	Chest circumference (cm)
	Macrosomia Normosomia	Macrosomia Normosomia	Macrosomia Normosomia	Macrosomia Normosomia
2001	4.22 ± 0.14	55.5 ± 1.13	36.58 ± 0.83	36.73 ± 0.61
	3.32 ± 0.11	51.95 ± 0.98	34.71 ± 0.66	33.76 ± 0.57
2002	4.21 ± 0.11	54.36 ± 1.73	36.36 ± 0.86	35.73 ± 0.85
	3.17 ± 0.44	51.13 ± 1.27	34.64 ± 0.66	34.5 ± 0.84
2003	4.17 ± 0.11	55.09 ± 2.09	36.13 ± 0.94	36.13 ± 0.94
	3.29 ± 0.11	51.81 ± 1.34	34.25 ± 0.67	33.29 ± 0.75
2004	4.21 ± 0.18	53.45 ± 0.63	36.5 ± 0.77	35.88 ± 1.04
	3.3 ± 0.1	51.86 ± 0.73	34.65 ± 0.49	33.89 ± 0.64
2005	4.14 ± 0.16	53.15 ± 1.41	36.12 ± 0.65	35.85 ± 1.13
	3.24 ± 0.1	50.93 ± 0.8	34.29 ± 0.48	33.5 ± 0.44
2006	4.26 ± 0.12	55 ± 1.09	36.38 ± 1.06	36.31 ± 1.09
	3.41 ± 0.15	52.13 ± 1.18	34.93 ± 0.49	34.13 ± 0.55
2007	4.2 ± 0.15	55.42 ± 1.43	36.38 ± 0.85	35.88 ± 0.98
	3.36 ± 0.08	51.83 ± 0.58	34.98 ± 0.62	33.95 ± 0.7
2008	4.17 ± 0.05	54.87 ± 0.86	36 ± 0.58	35.96 ± 0.42
	3.42 ± 0.11	52.083 ± 0.92	35.18 ± 0.38	34.23 ± 0.39
2009	4.19 ± 0.08	54.96 ± 0.93	36.65 ± 0.42	36 ± 0.5
	3.29 ± 0.14	51.84 ± 0.84	34.46 ± 0.53	33.75 ± 0.72
2010	4.2 ± 0.08	54.74 ± 0.97	36.16 ± 0.63	35.95 ± 0.52
	3.49 ± 0.12	52.38 ± 0.93	34.43 ± 0.81	34.71 ± 0.89
2011	4.13 ± 0.064	54.29 ± 0.67	36.4 ± 0.65	35.9 ± 0.5
	3.42 ± 0.14	52.56 ± 0.91	34.87 ± 0.51	34.13 ± 0.51
2012	4.21 ± 0.09	54.81 ± 0.76	36 ± 0.69	36.1 ± 0.59
	3.31 ± 0.17	51.06 ± 0.88	34.32 ± 0.71	33.6 ± 0.79
2013	4.2 ± 0.11	55.95 ± 0.68	36.4 ± 0.5	35.87 ± 0.41
	3.29 ± 0.18	52.36 ± 1.19	34.58 ± 0.63	33.75 ± 0.67

circumference in the main group is 36±0.18 cm, and of the children in the comparison group 33.96±0.17cm. The difference in the parameters under consideration for the main group and the comparison group is reliable.

Table 4 shows the weight-height parameters for the same children at the age of one year in each group.

The expected value of body weight for one-year-old children in the main group is 11.2±0.17 kg and 10.36±0.15 kg for children in the comparison group. The average value of children height at the age of one year in the main group is 77.68±0.54 cm and 75.96±0.43 cm in the comparison group. The average value of the children head circumference at the age of one year in the main group is 46.89±0.32 cm and 46.29±0.32 cm in the comparison group. The average value of the children chest circumference is 48.29±0.42 cm in the main group, while it is 47.55±0.4 in the comparison group. Hence, the expected value of children height and weight in the main and comparison groups are reliably different,

while the difference between average values of head and chest circumference is not perceptible.

#### *The Data on Deciduous Tooth Eruption.*

The data on the number of teeth in the 6-month children with fetal normosomia is available in 121 medical records. Twelve (10.7%) records indicate that tooth eruption started at the age of 4.5 – 5.5 months. Sixty two (51.2%) children have not had a single tooth at the age of 6 months.

Two hundred eighteen children with fetal normosomia have data on the number of teeth erupted till the age of 11 – 12 months, among them 188 (86.%) children have 6 – 10 teeth at the age of one year, which is considered normal, and only five (2.3%) children with fetal normosomia have two teeth at the age of one year. Four (1.8%) children have eleven or more teeth. According to [5], the acceleration of child development leads to early deciduous tooth eruption in the generation of healthy children, which does not agree with this study.

The data on the number of teeth at the age of 6 months are available for 121 children with fetal macrosomia. Among them, eight (6.6%) children have tooth eruption started at the age of 4-5 months. Till the age of 6 months, eighty five (70.2%) children have not had a single tooth.

Data on the number of teeth at the age of 11-12 months are available for 125 children with fetal macrosomia. One hundred (65,4%) children have 6-10 teeth at the age of 11-12 months, four (2.6%) children have not a single tooth at the age of one year, and three (2%) children with fetal macrosomia have 2 teeth at the age of 1 year. Five (3.3%) children have 11 or more teeth at the age of one year.

To determine the difference between macrosomic and

normosomic children in the average time of *first tooth eruption* and the deciduous teeth growth rate, the children's medical record data on the number of teeth that the children have at the age of 4 to 12 month have been analyzed. The parameters of the linear regression models that predict the number of teeth at a certain age have been calculated. The data on girls and boys are calculated separately.

Table 5 shows the amount of statistical data for children with both fetal macrosomia and normosomia at birth.

The number of records for macrosomic vs normosomic boys and for macrosomic vs normosomic girls shows a variation that does not exceed a factor of 3 in all age groups under consideration.

Table 4. Average children weight, height, head and chest circumference at the age of one year for children with both fetal macrosomia and normosomia at birth

Year of Birth	Body weight (kg)	Height (cm)	Head circumference (cm)	Chest circumference (cm)
	<u>Macrosomia</u> <u>Normosomia</u>	<u>Macrosomia</u> <u>Normosomia</u>	<u>Macrosomia</u> <u>Normosomia</u>	<u>Macrosomia</u> <u>Normosomia</u>
2001	<u>11.65 ± 0.63</u>	<u>80 ± 3.03</u>	<u>47.5 ± 1.45</u>	<u>50 ± 1.88</u>
	10.36 ± 0.52	76.06 ± 1.78	46.26 ± 1.01	46.59 ± 1.46
2002	<u>11.07 ± 0.66</u>	<u>76 ± 4.79</u>	<u>46.9 ± 2.14</u>	<u>48.13 ± 2.09</u>
	10.39 ± 0.74	76 ± 1.26	46.15 ± 1.13	46.9 ± 1.79
2003	<u>11.16 ± 1</u>	<u>76 ± 4.5</u>	<u>47.33 ± 2.87</u>	<u>49.67 ± 7.99</u>
	10.43 ± 0.62	76.12 ± 1.55	46.42 ± 1.28	48.27 ± 1.3
2004	<u>10.91 ± 0.73</u>	<u>77 ± 1.55</u>	<u>48.44 ± 3.54</u>	<u>48.5 ± 3.9</u>
	10.68 ± 0.48	76.06 ± 1.9	46.72 ± 0.62	48.91 ± 1.38
2005	<u>11.63 ± 0.85</u>	<u>79.83 ± 2.71</u>	<u>47.63 ± 2.71</u>	<u>49.89 ± 2.79</u>
	10.42 ± 0.69	75.33 ± 2.21	46.13 ± 0.88	48.63 ± 1.39
2006	<u>11.99 ± 1.64</u>	<u>78.13 ± 4.59</u>	<u>47 ± 1.63</u>	<u>49.33 ± 2.45</u>
	10.49 ± 0.7	74.4 ± 1.66	45.75 ± 2.19	47.3 ± 3.65
2007	<u>11.45 ± 0.55</u>	<u>78.95 ± 1.61</u>	<u>47.18 ± 1.08</u>	<u>48.55 ± 1.14</u>
	10.47 ± 0.62	76.61 ± 1.81	46.94 ± 0.81	47.31 ± 0.82
2008	<u>11.1 ± 0.5</u>	<u>76.83 ± 1.81</u>	<u>46.81 ± 1.14</u>	<u>47.75 ± 1.09</u>
	10.27 ± 0.46	75.58 ± 1.25	46.69 ± 1.87	47.31 ± 1.26
2009	<u>11.2 ± 0.55</u>	<u>77.63 ± 2.06</u>	<u>46.31 ± 1.24</u>	<u>48.31 ± 1.64</u>
	9.96 ± 0.57	77.04 ± 1.46	46.13 ± 1	47.13 ± 1.18
2010	<u>11.42 ± 0.47</u>	<u>78.06 ± 1.68</u>	<u>47.28 ± 0.84</u>	<u>48.84 ± 0.92</u>
	10.48 ± 0.53	75.46 ± 1.38	45.42 ± 2.19	46.8 ± 1.57
2011	<u>10.92 ± 0.44</u>	<u>77.11 ± 0.96</u>	<u>46.36 ± 0.63</u>	<u>47.11 ± 1.46</u>
	10.13 ± 0.96	76.9 ± 2.37	46.4 ± 1.48	47.35 ± 2.15
2012	<u>10.98 ± 0.66</u>	<u>77.24 ± 2.02</u>	<u>46.65 ± 0.76</u>	<u>47.14 ± 1.05</u>
	9.75 ± 0.48	75.44 ± 1.44	45.72 ± 1.39	46.94 ± 1.25
2013	<u>10.69 ± 0.74</u>	<u>77.27 ± 1.85</u>	<u>46.09 ± 0.97</u>	<u>47.91 ± 1.23</u>
	10.67 ± 0.64	75.9 ± 1.04	46.5 ± 0.88	48.44 ± 1.04

Table 5. Summarized data on the amount of statistics for children with both fetal macrosomia and normosomia at birth

Groups	Macrosomia		Normosomia	
	Boys	Girls	Boys	Girls
Participants				
Total number of medical records	168	83	147	88
Number of data in medical records for 4–12-month-old children	606	272	541	296
Number of data in medical records for 4-month-old children	53	-	-	-
Number of data in medical records for 5-month-old children	53	33	46	21
Number of data in medical records for 5.5-month-old children	52	32	45	22
Number of data in medical records for 6-month-old children	77	40	81	33
Number of data in medical records for 7-month-old children	69	37	58	39
Number of data in medical records for 8-month-old children	58	27	46	31
Number of data in medical records for 9-month-old children	62	24	54	31
Number of data in medical records for 10-month-old children	52	27	49	25
Number of data in medical records for 11-month-old children	46	15	38	19
Number of data in medical records for 12-month-old children	84	37	124	75

The straight lines obtained from the regression analysis are as follows:

$$z = (0.939 \pm 0.030)n - (4.891 \pm 0.246)$$

(1)

for boys with fetal macrosomia,

$$z = (1.039 \pm 0.027)n - (5.451 \pm 0.242)$$

(2)

for boys with fetal normosomia,

$$z = (0.894 \pm 0.043)n - (5.077 \pm 0.356)$$

(3)

for girls with fetal macrosomia,

$$z = (1.009 \pm 0.037)n - (5.519 \pm 0.338)$$

(4)

for girls with fetal normosomia,

where  $z$  is the number of the teeth,  $n$  is the age of the corresponding children in months.

The coefficients of determination have turned to be sufficiently large and to vary in the range of 0.61 – 0.73, which shows that the relationship between the dependent variable (number of teeth) and the predictor (age) is adequately represented by the linear regression.

The third row in Table 6 shows the average age (i.e.,  $n$ ) until the child has no teeth, which is estimated from Equations (1 – 4) for  $z = 0$ .

Table 6. Multiple linear regression analysis of the data on the children with both fetal macrosomia and normosomia at birth

Groups	Macrosomia		Normosomia	
	Boys	Girls	Boys	Girls
Participants				
$n$ , month (average age the child has no teeth, month)	$5.21 \pm 0.43$	$5.68 \pm 0.67$	$5.24 \pm 0.37$	$5.47 \pm 0.54$
Teeth growth rate, teeth per month	$0.939 \pm 0.030$	$0.894 \pm 0.037$	$1.039 \pm 0.027$	$1.009 \pm 0.037$
Average age the child has 1 tooth, month	$6.15 \pm 0.46$	$6.57 \pm 0.71$	$6.28 \pm 0.4$	$6.48 \pm 0.58$
Average number of teeth at the age of one year	$6.34 \pm 0.61$	$5.65 \pm 0.87$	$7.02 \pm 0.57$	$6.59 \pm 0.78$

The fourth row in Table 6 shows the average teeth growth rate (coefficient at  $n$ ) in Equations (1 – 4).

The fifth row in Table 6 shows average age (i.e.,  $n$ ) of the child when they have one tooth ( $z = 1$  in Equations (1 – 4)). The sixth row in Table 6 shows the average number of teeth at the age of one, which is estimated from Equations (1 – 4), i.e.,  $z$  for  $n = 12$ .

All estimates in Table 6 are presented with the corresponding 0.95 confidence intervals.

The estimates in the third row in Table 6 suggest that children usually have no teeth before the first or second week in the sixth month of their life, and the boys usually have the time of first tooth eruption slightly earlier than the girls, yet this estimate is not reliable because it falls within the confidence interval. The difference between the age when the first tooth eruption occurs in the children of the same gender with fetal macrosomia and in the same children with fetal normosomia is considerably lower than the difference for the same children of opposite gender.

Consider the differences in the teeth growth rate in the girls and boys with both fetal macrosomia and normosomia at birth. Table 6 (fourth row) shows that the difference in the teeth growth rate in the boys and girls with macrosomia or normosomia is insignificant: the rate for the boys is

slightly higher than for the girls although the difference is above a significance level of 0.05. The teeth growth rate in the boys (girls) with macrosomia is less than the teeth growth rate in the boys (girls) with normosomia, and the difference of approximately 0.1 teeth per month is below a significance level of 0.05.

Table 6 (fifth row) shows that the average age when the child has 1 tooth falls within the 6.15 – 6.57 months range when the 0.95 confidence intervals overlap.

Table 6 (sixth row) shows that the average number of teeth at the age of one year in the boys (girls) with macrosomia is less approximately by 1 tooth than the average number of teeth at the age of one year in the boys (girls) with normosomia, although the 0.95 confidence intervals overlap.

The difference between the number of teeth observed and the number of teeth determined from the regression model (residual) is a random variable. The normal distribution of these residuals is a necessary and sufficient condition for the regression analysis to be applied correctly. The data are binned with regard to the residuals and the corresponding histograms have been computed and analyzed. Figure 1 and Figure 2 show the histograms for girls and boys, respectively.

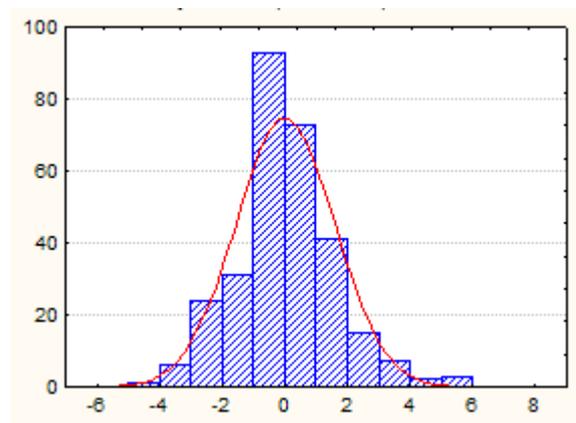
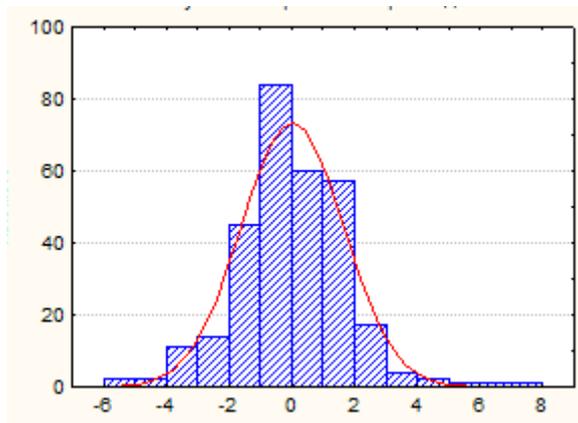


Fig. 1. Residual distribution for macrosomic girls (left panel) and normosomic girls (right panel)

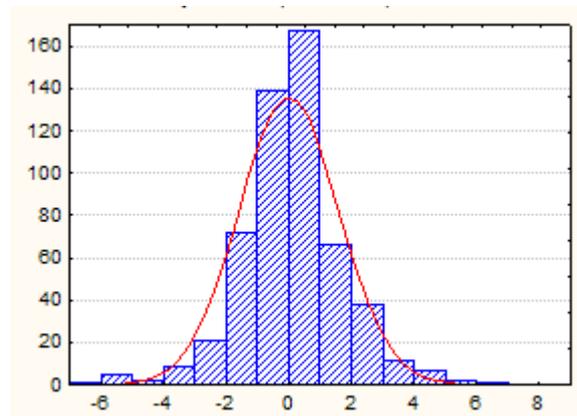
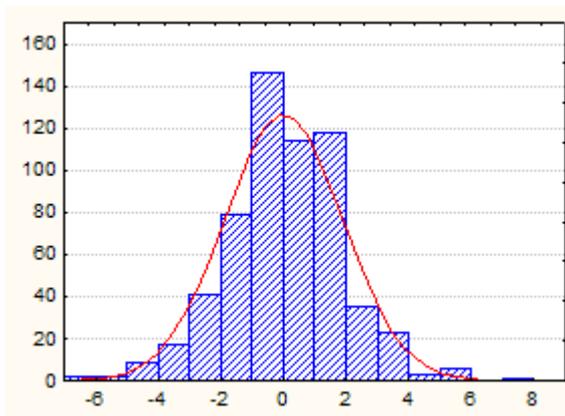


Fig. 2. Residual distribution for macrosomic boys (left panel) and normosomic boys (right panel)

The left panels in Figures 1 and 2 show histograms for children with fetal macrosomia, and the right panels for children with fetal normosomia. The red lines in the panels represent expected normal distributions of the residuals. The chi-square goodness-of-fit test has shown that our sample of data has a normal distribution with a significance level of 0.05. This result also confirms the applicability of the regression analysis in our case.

Nevertheless, it is necessary to mention that there is a difference between histograms showing the distributions of the residuals obtained for the children with fetal macrosomia and for the children with fetal normosomia. Specifically, the standard deviation for macrosomic boys and girls is greater than for normosomic boys and girls, and a second maximum appears in the histogram for macrosomic girls.

The latter can suggest that the processes acting intrauterinely exert their effects and result in macrosomia due to either the intrauterine obesity, or greater intrauterine body growth rate, or a balanced increase in intrauterine body weight and height.

Hence, this retrospective statistical study shows the existence of particularity in the process of odontogenesis in both girls and boys born with fetal macrosomia.

Altogether, the study requires an increase in statistical data to clarify particular properties and to find new features in the processes that are associated with high body weight at birth.

### Conclusions.

1. This study have confirmed that the number of pregnancies and deliveries influence the likelihood of having a child with fetal macrosomia. At the same time, evidence for a greater likelihood of having a child with fetal macrosomia in the older parents has not been found.
2. The data analyzed do not confirm an increase in height-weight parameters at birth for children with fetal macrosomia and normosomia when averaged over a period of 13 years.
3. The difference in the expectations of height and weight for the children in the macrosomic and normosomic groups remains reliable until the age of one year, while the difference observed in the averaged values of children's chest and head circumference at the age of one year is not reliable.
4. The retrospective statistical study has also shown that fetal macrosomia leads to the disruption in the development of the maxillofacial system. Children born with fetal macrosomia have, on average, a lower rate of teeth growth and a greater spread in the number of teeth that have erupted by a certain age.

### REFERENCES

1. Галактионова М.Ю., Измestьева О.В. Сроки прорезывания временных зубов и характер вскармливания детей первого года жизни. *Мать и дитя в Кузбассе* 2012; 1(48): 52–55.
2. Гармаш О.В., Лихачева Н.В., Хижняк В.М., Копытов А.А. Различие в сроках прорезывания временных зубов у детей с диагнозами рожденный до срока, пренатальная гипотрофия и синдром задержки внутриутробного развития. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация* 2013; 22/1 (11): 43–47.
3. Гармаш О.В. Назарян Р.С., Будрейко Е.Н. Стоматологические аспекты синдрома задержки внутриутробного развития в анамнезе у детей дошкольного возраста. *Світ медицини та біології* 2013;3: 89–91.
4. Миллер О.В. Характеристика сроков прорезывания временных зубов у детей раннего возраста, проживающих в крупном промышленном центре (на примере г. Красноярск): Дис. ... канд. мед. наук. Красноярск: Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого: 2012; 112.
5. Харитоновна Т.Л., Лебедева С.Н., Казакова Л.Н. Ранняя профилактика кариеса зубов у детей. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011; 1: 260–262.
6. Хоменко Л.А. Терапевтическая стоматология детского возраста. К.: Книга плюс; 2007: 816.
7. Хурасева А.Б. Адаптация новорожденных и их развитие в первый год жизни в зависимости от массы тела при рождении. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация* 2014; 4/175 (25): 102–105.
8. Bao C., Zhou Y., Jiang L., Sun C., Wang F., Xia W., Han F., Zhao Y., Wu L. Reasons for the increasing incidence of macrosomia in Harbin, China. *BJOG* 2011;118:93–98.
9. Begić A., Halilović J.H. The Acceleration of Birth-Weight and Birth Length of Hypotrophic and Hypertrophic Newborns from Tuzla Canton from 1976 to 2007. *Coll Antropol.* 2015; 39(2): 353–362.
10. Bockmann M.R., Hughes T.E., Townsend G.C. Genetic modeling of primary tooth emergence: a study of Australian twins. *Twin. Res. Hum. Genet.* 2010; 13 (6): 573–581.
11. Cameron A. Widmer R. *Handbook of Pediatric Dentistry* 4th Edition. Imprint: Mosby; 2013: 562.
12. Donma M.M. Macrosomia, topoftheiceberg: the charm of underlying factors. *Pediatr Int.* 2011; 53(1):78–84. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2010.03198.x.
13. Haji-Ebrahim-Tehrani F., Kazemi H., Kordi M. Prevalence and outcome of the macrosomic infants. *Acta Medica Iranica.* 2007; 45(6): 505–509.
14. Karmakar R.N. *Forensic medicine and toxicology: theory, oral & practical.* Academic Publishers; 2015: 612.
15. Lahmann P.H., Wills R.A., Coory M. Trends in birth-

- size and macrosomia in Queensland, Australia, from 1988 to 2005. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009; 23: 533–541.
16. Martin J.A., Hamilton B.E., Sutton P.D., Ventura S.J., Menacker F., Kirmeyer S. Births: final data for 2004. *National Vital Statistics Reports.* 2006; 55 (1): 1–101.
17. Najafian M., Cheraghi M. Occurrence of Fetal Macrosomia Rate and Its Maternal and Neonatal Complications: A 5-Year Cohort Study. *ISRN Obstetrics and Gynecology* 2012; DOI: 10.5402/2012/353791.
18. Peedikayil F.C. Delayed tooth eruption. *E-Journal of Dentistry* 2011; 1 (4): 81–86. Mode of access: <http://www.ejournalofdentistry.com/ebook/Issue4/index.html>
19. Răducanu A.M., Feraru V.I. Delayed eruption – Case study. *OHDMBSC* 2007;6 (4): 58–65.
20. Rasmussen P, Kotsaki A. Inherited retarded eruption in the permanent dentition. *J Clin Pediatr Dent* 1997;21:205-11.
21. Sajjadian N., Shajari H., Jahadi R., Barakat M.G., Sajjadian A. Relationship between birth weight and time of first deciduous tooth eruption in 143 consecutively born infants. *PediatrNeonatology.* 2010; 51(4): 235–237.
22. Schack-Nielsen L., Molgaard C., Sorensen T.I., Greise G., Michaelsen K.F. Secular change in size at birth from 1973 to 2003: national data from Denmark. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14:1257–1263.
23. Seow W.K. A study of the development of the permanent dentition in very low birth weight children. *Pediatr. Dent.* 1996; 18(5): 379–384.
24. Seow W.K. Effects of preterm birth on oral growth and development. *Australian Dental Journal* 1997; 42 (2): 85–91.
25. Suri L., Gagari E., Vastardis E. Delayed tooth eruption: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. A literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2004; 126:432–445.
26. Wang Y., Gao E., Wu J., Zhou J., Yang Q., Walker M.C., Mbikay M., Sigal R.J., Nair R.C., Wen S.W. Fetal macrosomia and adolescence obesity: results from a longitudinal cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 (8): 923–928.

## SUMMARY

### AN ERUPTION PATTERN OF DECIDUOUS TEETH IN CHILDREN BORN WITH FETAL MACROSOMIA DURING THE FIRST YEAR OF LIFE

**Garmash O.**

*Kharkiv National Medical University, Therapeutic Dentistry Department, Ukraine*

The paper aims at studying the effect of body overweight at birth on the dental health of 482 children in the Kharkiv City (Ukraine) during their first year of life over the 2001 and 2013 interval.

The macrosomia set is comprised of the medical records of the children born with fetal macrosomia, and the nor-

mosimia set of the medical records of the children born with weight and height that correspond to the gestation age. The gestation age of all children is 37 to 42 weeks'.

To determine the average time of first tooth eruption and deciduous teeth growth rate for each of the sets under study, we have used the hypothesis about a linear dependence between the number of erupted teeth and the age of the child.

Processing statistical data is performed applying the multiple linear regression analysis.

The reasons for macrosomia in the children are examined. The number of pregnancies and deliveries influence the likelihood of having a child with fetal macrosomia. A greater likelihood of having a child with fetal macrosomia in the older parents is not found.

The correlation between the states of a child at birth (macrosomia/normosimia) and terms of deciduous tooth eruption (the delayed/timely/early eruption) expressed in a number of teeth at the age of one year is determined.

The difference in the teeth growth rate between the boys and girls within the both sets are insignificant. The children born with macrosomia have a lower rate (approximately 0.1 tooth per month) of teeth growth and a greater spread in the number of teeth that erupt by a certain age.

**Keywords:** fetal macrosomia, deciduous tooth eruption time.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОЖДЕННЫХ С МАКРОСОМИЕЙ

**Гармаш О.В.**

*Харьковский национальный медицинский университет, кафедра терапевтической стоматологии, Украина*

Целью исследования явилось изучение влияния избыточного веса тела при рождении (макросомии) на процесс прорезывания зубов в течение первого года жизни у детей Харьковской популяции. Одна из задач исследования – изучение причин, приведших к макросомии, а также определение корреляции между статусом ребенка при рождении (макросом или нормосом) и сроками прорезывания временных зубов (раннее, запаздывающее или своевременное), которые отражаются на числе зубов ребенка в возрасте одного года.

Статистический материал собран в №23 городской детской клинике г. Харькова. Проанализировано

482 истории развития детей, рожденных в период 2001-2013 гг. Основную группу составили записи из медицинской документации детей, рожденных в срок (гестационный возраст от 37 до 42 недель) с макросомией плода. Группа сравнения состоит из медицинской документации детей, рожденных в срок, однако с нормальными для гестационного возраста (нормосомия) массо-ростовыми параметрами. Для определения средних сроков прорезывания первого зуба, а также средней скорости роста зубов для каждой из исследуемых групп использована гипотеза о том, что после начала прорезывания число прорезавшихся зубов линейно зависит от возраста ребенка. Обработка статистических данных и проверка состоятельности гипотезы осуществлены с использованием программного пакета STATISTICA 6.0 (модуль “множественная регрессия”).

Результаты исследования показали, что с увеличением количества беременностей и родов матери увеличивается вероятность рождения ребенка с макросомией. Данные о том, что ребенок-макросом чаще рождается у родителей старшего возраста результаты проведенного исследования не подтвердили.

Разница между темпами роста зубов у мальчиков и девочек как в группе макросомов, так и в группе нормосомов незначительна. Дети, рожденные с макросомией плода, имеют в среднем более низкую скорость роста зубов (приблизительно на 0,1 зуба в месяц) в сравнении с детьми соответствующего пола, однако с нормальными массо-ростовыми параметрами при рождении. У них также наблюдается больший разброс в количестве прорезавшихся к определенному возрасту временных зубов.

#### რეზიუმე

დროებითი კბილების ამოჭრის თავისებურება მაკროსომიით დაბადებულ წლამდე ასაკის ბავშვებში

ო. გარმაში

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, თერაპიული სტომატოლოგიის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დაბადებისას ჭარბი წონის (მაკროსომია) გავლენის შეფასება დროებითი კბილების ამოჭრის პროცესზე ხარ-

კოვის პოპულაციის ბავშვებში. კვლევის ერთ-ერთ ამოცანას შეადგენდა მაკროსომიის გამომწვევი მიზეზების განსაზღვრა, აგრეთვე, კორელაციის გამოვლენა დაბადების დროს ბავშვის სტატუსის (მაკრო- თუ ნორმოსომია) და დროებითი კბილების ამოჭრის ვადებს (ნაადრევი, დაგვიანებული თუ დროული) შორის, რაც აისახება კბილების რაოდენობაზე წლამდე ასაკის ბავშვებში.

სტატისტიკური მასალა შეგროვილია ქ. ხარკოვის ბავშვთა №23 კლინიკაში; გაანალიზებულია 2001-2013 წწ. დაბადებული ბავშვების განვითარების 482 ისტორია. ძირითადი ჯგუფი შეადგინა დროულად დაბადებულმა ბავშვებმა (გესტაციის ასაკი - 37-42 კვირა) დაბადებისას მაკროსომიით, შედარების ჯგუფი შეადგინა დროულად დაბადებულმა ბავშვებმა გესტაციის ასაკისთვის ნორმალური წონა-სიგრძის პარამეტრებით (ნორმოსომია).

პირველი კბილის ამოჭრის და მისი ზრდის სინქარის საშუალო ვადების განსაზღვრის მიზნით ორივე ჯგუფში გამოყენებული იყო ჰიპოთეზა, რომ კბილთა ამოჭრის დაწყების შემდგომ მათი რაოდენობა ხაზოვან დამოკიდებულებაშია ბავშვის ასაკთან.

სტატისტიკური მონაცემების დამუშავება და ჰიპოთეზის სარწმუნოების შემოწმება განხორციელდა პროგრამული პაკეტით STATISTICA 6.0 (მოდული “მრავლობითი რეგრესია”).

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ დედის ორსულობის და მშობიარობის რიცხვის ზრდასთან ერთად მატულობს ბავშვის მაკროსომიით დაბადების ალბათობა. მონაცემი იმის შესახებ, რომ ბავშვი მაკროსომიით უფრო ხშირად იბადება ასაკოვანი მშობლების შემთხვევაში, წარმოდგენილ კვლევაში არ დადასტურდა.

განსხვავება კბილების ზრდის ტემპში ბიჭებსა და გოგონებს შორის როგორც მაკროსომთა, ასევე ნორმოსომთა ჯგუფში უმნიშვნელოა. მაკროსომიით დაბადებულ ბავშვებს შედარებით იგივე სქესის და წონა-სიგრძის ნორმალური პარამეტრების ბავშვებთან ახასიათებს კბილების ზრდის ნაკლები სინქარე (დაახლოებით თვეში 0,1 კბილით) და გარკვეული ასაკის მიღწევისას განსხვავება ამოჭრილი კბილების რაოდენობაში.

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СМЕШАННОЙ ФОРМЫ ЯТРОГЕННОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА СТОМАТОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Варжапетян С.Д.

*ГЗ «Запорожская академия последипломного образования МЗ Украины»,  
кафедра хирургической и терапевтической стоматологии, Украина*

Анализ литературы последних лет указывает, что в патогенезе стоматогенных верхнечелюстных синуситов преобладают различные ятрогенные факторы [5,7]. Одним из таких факторов являются инородные тела стоматогенного происхождения в просвете синуса. В этио-патогенетической классификации ятрогенной группы стоматогенных верхнечелюстных синуситов данные случаи развития синусита отнесены к смешанной форме и составляют около 21% всех госпитализированных с воспалением верхнечелюстной пазухи [1].

В основе лечения стоматогенных верхнечелюстных синуситов лежит комплекс терапевтических и хирургических мероприятий. Цель терапевтического лечения – воздействие на патогенную микробную флору [3]. Назначение антибактериальных препаратов в острой фазе болезни на амбулаторном приеме и в начальном периоде пребывания больных в специализированных отделениях чаще проводится эмпирически. Предварительная антибиотикотерапия продлевает период госпитального лечения пациентов, а ее необоснованность может стать непосредственной причиной появления резистентных штаммов микроорганизмов, дисбиоза и вялого затяжного течения синусита [3,4].

Целью хирургического лечения является устранение источника инфекции, например причинного зуба, при его наличии, удаление инородных тел из синуса полипов, измененной слизистой оболочки, закрытие ороантрального соустья. Все хирургические манипуляции в синусе проводятся после купирования острого воспаления терапевтическими методами [5]. Поэтому важнейшим моментом в планировании лечения ятрогенного верхнечелюстного синусита является не только установление наличия патологического процесса и его формы, но и определение характера или фазы воспалительного процесса [6].

В современной клинике актуальной задачей остается ранняя диагностика острого воспаления верхнечелюстной пазухи при отсутствии выраженных клинических симптомов заболевания. Немаловажным является вопрос малоинвазивности диагностических методов и стоимость процедур. Высокая чувствительность к жидким компонентам, безопасность и низкая стоимость ультразвукового исследования в В-режиме является наиболее доступным для обнаружения отека мембраны Шнайдера [8]. Широкое внедрение ультрасонографии в клиническую стоматологию позволит повысить эф-

фективность диагностики различных форм ятрогенного верхнечелюстного синусита.

Целью исследования явилась оценка эффективности ультразвукового исследования в диагностике смешанной формы ятрогенного верхнечелюстного синусита.

**Материал и методы.** Двухмерное ультразвуковое исследование верхнечелюстных пазух 21 (100,0 %) пациенту (средний возраст 40,2±14,0 года) со смешанной формой ятрогенного верхнечелюстного синусита стоматогенного происхождения проводили ультразвуковым диагностическим аппаратом ACUSON X 500, ATSmод.539 (SIEMENS) в В-режиме по методике В.В. Шиленковой [6] с применением линейного датчика с длиной рабочей поверхности 37 мм, с частотным режимом 7,5-10 МГц.

Диагноз смешанной формы ятрогенного синусита ставили на основании данных клинического и рентгенологического исследований после обнаружения стоматогенного инородного тела в просвете синуса. Обломок удаленного зуба выявлен в 12 (57,1%) верхнечелюстных пазухах (рис. 1), пломбировочный материал – в 9 (42,9%) синусах (рис. 2). Оценку патологических изменений в пазухах и их интерпретацию проводили согласно известным критериям [2,6].

Результаты исследования в таблицах представлены в абсолютных значениях (abs.), в долях, выраженных процентами (P) и в ошибках доли (S±P). Статистический анализ абсолютных величин полученных результатов проводили методом Стьюдента, сравнение долей – методом  $\chi^2$ .

**Результаты и их обсуждение.** При первичном клиническом обследовании пациентов со смешанной формой ятрогенного верхнечелюстного синусита отек мягких тканей лица выявлен в 28,1% случаев.

По данным двухмерной ультрасонографии средний показатель толщины мягких тканей по проекции передней стенки верхнечелюстного синуса с наличием инородного тела составил 13,0±2,7 мм, на здоровой стороне – 12,0±2,7 мм. Разница составила 1,0 мм (7,7%). В 11 (52,4%) наблюдениях показатели толщины мягких тканей подглазничной области на больной и здоровой сторонах были одинаковы. В 3 (14,3%) наблюдениях разница между показателями на здоровой и пораженной сторонах



Рис. 1. Смешанная форма ятрогенного верхнечелюстного синусита справа. Инородное тело в просвете синуса - обломок корня зуба. Конусно-лучевая компьютерная томография (сагиттальный срез)

составила 1 мм. По 1 (4,8%) случаю разница данных показателей составила 2 мм и 3 мм. У 2 (9,5%) пациентов – 4 мм, что указывает на выраженный отек тканей.

Согласно данным литературы [2], толщина слизистой оболочки, которая в здоровых пазух на УЗИ находится в пределах 4,74 (+0,42) мм, при катаральной форме риносинусита утолщается до 12 мм, при гнойной форме – до 8 мм, при ремиссии – до 2 мм. В исследуемой группе толщина слизистой оболочки, покрывающей переднюю стенку здоровых верхнечелюстных пазух, составила, в среднем, 7,7±1,3 мм, а пазух с присутствием инородного тела в просвете – 10,1±1,7 мм (разница в 2,4±0,6 мм (23,7%).

Эхогенность мембраны верхнечелюстной пазухи определяется субъективно и зависит от ее акустических свойств [6]. Во всех 18 (85,7%) здоровых пазухах, в которых была возможность визуализации слизистой оболочки, последняя сонографически оценена как обычная, здоровая – изохогенная (таблица 1). Среди пораженных пазух такая оценка поставлена в 8 (38%) случаях. Повышенная эхогенность (гиперэхогенность) с участками уплотнения, вызванная утолщением и склерозом мембраны, обнаружена также в 8 (38%) случаях ( $p>0,05$ ), в том числе с наличием включений неправильной формы – в 2 (9,5%). Ослабление эхосигнала (гипоэхогенность) за счет жидкого компонента – вы-

Таблица 1. Эхогенность слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при травматическом ятрогенном синусите (n=21)

Ультразвуковой признак слизистой оболочки	Частота встречаемости		P
	abs.	P±S	
гипоэхогенная	5	23,8 ± 9,2	>0,05
гиперэхогенная	8	38,0 ± 10,6	>0,05
изоэхогенная	8	38,0 ± 10,6	>0,05

примечание: p - достоверность разницы показателей со всеми исследуемыми показателями

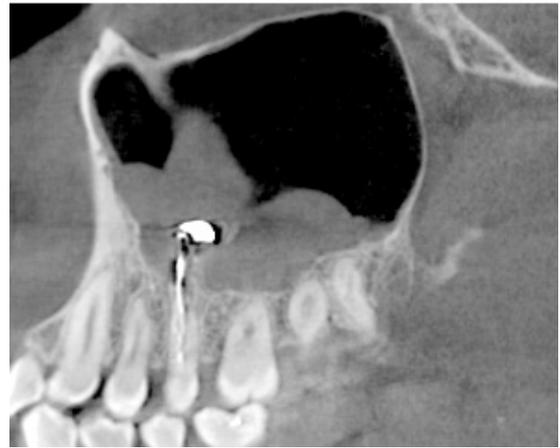


Рис. 2. Смешанная форма ятрогенного верхнечелюстного синусита справа. Инородное тело в просвете синуса – корневой герметик. Конусно-лучевая компьютерная томограмма (фронтальный срез)

пота в толще слизистой отмечено в 5 (23,8%) синусах ( $p>0,05$ ). Отсутствие содержимого – акустическая тень – картина неизмененного синуса отмечена в 10 (47,6%) случаях,  $p<0,05$  (рис. 3).

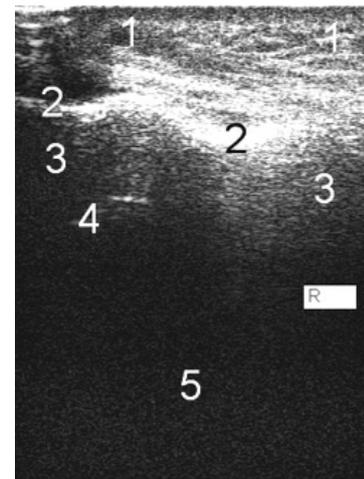


Рис. 3. Смешанная форма ятрогенного верхнечелюстного синусита. Двухмерное ультразвуковое изображение верхнечелюстной пазухи: 1 – толщина мягких тканей по проекции передней стенки пазухи; 2 – волнутая передняя костная стенка пазухи; 3 – слизистая оболочки пазухи однородная, утолщена неравномерно; 4 – гиперэхогенное включение на слизистой передней стенки; 5 – акустическая тень

Таблица 2. Содержимое верхнечелюстной пазухи при травматической форме ятрогенного синусита (n=21)

Ультразвуковой признак	Частота встречаемости		p
	Абс.	P±S	
гиперэхогенное	7	33,3±10,3	p <sup>2</sup> < 0,05
гипоэхогенное	1	4,8±4,6	p <sup>1</sup> < 0,05 p <sup>5</sup> < 0,05
анэхогенное	3	14,3±7,6	p <sup>5</sup> < 0,05
акустическая тень	10	47,6 ± 10,9	p <sup>2</sup> < 0,05 p <sup>4</sup> < 0,05

примечание: p<sup>1</sup> – достоверность разницы частоты выявления признака с частотой гиперэхогенности, значима при ≤ 0,05; p<sup>2</sup> – достоверность разницы частоты выявления признака с частотой гипоэхогенности, значима при ≤ 0,05; p<sup>3</sup> – достоверность разницы частоты выявления признака с частотой аноэхогенности, значима при ≤ 0,05; p<sup>4</sup> – достоверность разницы частоты выявления признака с частотой акустической тени, значима при ≤ 0,05

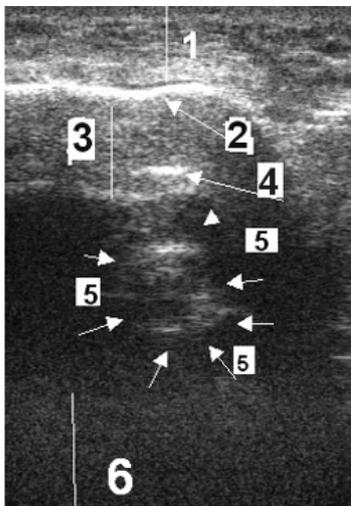


Рис. 4. Смешанная форма ятрогенного верхнечелюстного синусита. Двухмерное ультразвуковое изображение верхнечелюстной пазухи. Определяется: 1 – толщина мягких тканей в проекции передней стенки пазухи; 2 – вогнутая передняя костная стенка пазухи; 3 – равномерно утолщенная слизистая; 4 – гиперэхогенный сигнал в толще слизистой; 5 – анэхогенное образование (киста), спаянное со слизистой оболочкой; 6 – отсутствие визуализации задней стенки.

Гиперэхогенное содержимое обнаружено в 7 (33,3%) пазухах, что могло быть следствием хронического синусита или гнойной экссудации. Наличие гнойного выпота подтвердилось в 1 (4,8 %) случае, по характерной при двухфазной сонографии линейной тени задней стенки синуса. Выявленные 6 (28,6%) случаях гиперэхогенные включения различного диаметра дифференцировать не удалось. Предположение о природе гиперэхогенных включений (полип или инородное тело) составляли по степени выраженности звукового сигнала, плотности и форме образований (рис. 4) Гипоэхогенное содержимое как признак присутствия жидкостного компонента в пазухе отмечено всего в 1 (4,8%) случае (p<0,05). Анэхогенное содержимое – кистозно измененная слизистая оболочка (14,3 %) было

достоверно меньше акустической тени (47,6%), p<0,05 (таблица 2). Различия между частотой встречаемости пазух с гиперэхогенным содержимым и неизмененных пазух при смешанной форме синусита статистически достоверны (p<0,05).

При острых риносинуситах неоднородная эхоструктура, также как и неравномерное утолщение слизистой оболочки является признаком гнойного синусита [2,6]. Проведенные наблюдения показали, что данные изменения при стоматогенных синуситах с первично хроническим течением обнаруживаются при отсутствии клинических признаков гнойного гайморита и являются следствием длительного воспаления слизистой синуса. При смешанной форме ятрогенного синусита неоднородная и однородная эхоструктура выявлена почти с одинаковой частотой: в 12 (57,1%) и 9 (42,9%) случаях, соответственно (p>0,05). Утолщение слизистой оболочки достоверно чаще было равномерное – в 15 (71,4 %) синусах, p<0,05. Дугообразная форма задней стенки пазухи, выявленная у 9 (42,9 %) пациентов, указывала на серозный характер экссудата в пазухе. Ровная, прямолинейная форма задней стенки обнаружена у 2 (9,5%) больных. Неравномерное утолщение слизистой оболочки пазухи, как признак хронического воспаления при стоматогенных синуситах, отмечено в 5 (23,8%) пазухах. В 1 (4,8%) случае описана фрагментация слизистой оболочки – показатель острого воспаления.

Таким образом, при смешанной форме ятрогенного верхнечелюстного синусита встречается как острая фаза заболевания, так и обострение хронического воспаления, которые протекают по типу катарального синусита. При этом, одинаково часто наблюдаются: гиперэхогенность слизистой, что указывает на склеротические изменения при обострении хронического синусита, акустическая тень – при первичном синусите и отсутствии хронического воспаления в пазухе. В большинстве наблюдений форма задней стенки пазухи указывает на серозную экссудацию.

## Выводы.

1. При ультразвуковом исследовании верхнечелюстных пазух со смешанной формой ятрогенного синусита наиболее часто выявлены признаки здоровой пазухи (38,0-47,6% случаев) и хронического воспаления (33,3 – 38,0%).
2. Ультразвуковая сонография верхнечелюстных пазух в В-режиме позволила выявить острую фазу воспалительного процесса в 23,8% случаев.
3. Несмотря на отсутствие выраженных клинических симптомов острого синусита, данные ультразвукового исследования позволили своевременно установить диагноз и выбрать адекватное хирургическое лечение без предварительной антибактериальной терапии 76,2% пациентам с инородным телом в синусе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Варжапетян С. Д., Гулюк А.Г. Класифікація ятрогенних верхньощелепних синуситів стоматогенного походження // Новини стоматології. – 2015. – № 4 – С. 48-54.
2. Застеба Т. А. Ультрасонография при воспалительных заболеваниях верхнечелюстных пазух: Автореф. дис...

канд. мед. наук. – Ташкент, 2004. – 18 с.

3. Морозова О. В. Диагностика и лечение различных форм грибкового синусита: Автореф. дис... д. мед. наук. – С-Пб., 2012. – 42 с.
4. Мужичкова А. В. Клинико-морфологические особенности хронизации воспалительного процесса в верхнечелюстной пазухе: Автореф. дис...канд. мед. наук. – М., 2011. – 22 с.
5. Сипкин А. М., Никитин А. А., Лапшин В. П. и др. Верхнечелюстной синусит: современный взгляд на диагностику, лечение и реабилитацию // Альманах клинической медицины. – 2013. – № 28. – С. 82-87.
6. Шиленкова В. В. Острые и рецидивирующие синуситы у детей (диагностика и лечение): Автореф. дис... канд. мед. наук. – Москва, 2008 – 43 с.
7. Rosenfeld R. M., Piccirillo J. F., Chandrasekhar S. S., et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2015. –Vol. 152, Issue (2 Suppl). – S1–39.
8. Fufezan O., Asavoai C., Cherecheş Panta P., et al. The role of ultrasonography in the evaluation of maxillary sinusitis in pediatrics // Medical Ultrasonography 2010. – Vol. 12, N1. – P. 4-11.

## SUMMARY

### ULTRASOUND DIAGNOSIS OF FORMS IATROGENIC MAXILLARY SINUSITIS

Varzhapetyan S.

*SE “Medical Academy Postgraduate Education of Zaporozhye of the Ministry Health of Ukraine”,  
Department of Surgical and Therapeutic Dentistry, Ukraine*

Purpose of the study was to evaluate the effectiveness of diagnosis of the mixed form of iatrogenic maxillary sinusitis. Was studied 21 (100%) patients with a fragment of a remote tooth in the sinus - 12 (57,1%), with a filling material - 9 (42,9%) in the maxillary sinus with an ultrasound diagnostic device ACUSON X 500, ATsmod.539 (SIEMENS) in B-mode using a linear sensor with a working surface length of 37 mm, with a frequency mode of 7.5-10 MHz. The evaluation of pathological changes in the sinuses and their interpretation were carried out according to the criteria given in the literature. Analysis of the results of the study in the tables is presented in absolute values (abs.). In fractions expressed in percentages (P) and in share errors (S±P). Statistical analysis of the absolute values of the obtained results was carried out by the Student method, comparison of the shares by the  $\chi^2$  method.

Edema of the facial soft tissues was revealed in 28.1% of cases, the average soft tissue thickness from the projection of the anterior wall of the affected maxillary sinus was 13.0±2.7 mm, the thickness of the mucosa covering the front wall was 10.1±1.7 mm. Healthy-isoechogenic sinus mucosa is noted in 8 (38%) cases. Echosignal weak-

ening (hypoechoicality) due to the liquid component is in 5 (23,8%) sinuses (p>0.05).

Hyperechoic contents were found in 7 (33.3%) sinuses, Anechogenous contents - cystically altered mucosa (14.3%) Differences between the incidence of sinuses with hyperechoic contents and unchanged sinuses with a mixed form of sinusitis were statistically significant (p<0.05).

Thus, the criteria of a healthy sinus (in 38,0-47,6% of cases) and chronic inflammation (33,3-38,0%) were often met. The acute phase of the inflammatory process was noted in 23.8%.

In the mixed form of iatrogenic maxillary sinusitis, both the acute phase of the disease and the exacerbation of chronic inflammation occur, which proceed according to the type of catarrhal sinusitis. At the same time, hyperechoicality of the mucosa is equally observed, indicating sclerotic changes - with exacerbation of chronic sinusitis, and acoustic shade - with primary sinusitis and absence of chronic inflammation in the sinus. In the absence of severe clinical symptoms of

acute sinusitis, according to ultrasound, it is possible to clarify the presence or absence of fluid in the sinus. In the latter case, surgical treatment without preliminary antibacterial therapy is indicated (in our study - 76.2% for patients with a foreign body in the sinus).

**Keywords:** iatrogenic maxillary sinusitis, catarrhal sinusitis, mixed form of iatrogenic maxillary sinusitis, ultrasound diagnostic

## РЕЗЮМЕ

### УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СМЕШАННОЙ ФОРМЫ ЯТРОГЕННОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА СТОМАТОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Варжапетян С.Д.

*ГЗ «Запорожская академия последипломного образования МЗ Украины», кафедра хирургической и терапевтической стоматологии, Украина*

Целью исследования явилась оценка эффективности ультразвукового исследования в диагностике смешанной формы ятрогенного верхнечелюстного синусита.

Исследованы верхнечелюстные пазухи 21 (100%) пациента, с обломком удаленного зуба в синусе – 12 (57%), с пломбирочным материалом - 9 (43%) посредством ультразвукового диагностического аппарата ACUSON X 500, ATsmod.539 (SIEMENS) в В-режиме с применением линейного датчика с длиной рабочей поверхности 37 мм, с частотным режимом 7,5-10 МГц. Анализ результатов исследования представлен в абсолютных значениях (abs.), в долях, выраженных процентами (P) и в ошибках доли (S±P). Статистический анализ абсолютных величин полученных результатов проводили методом Стьюдента, сравнение долей – методом χ<sup>2</sup>.

Отек мягких тканей лица выявлен в 28,1% случаев, средний показатель толщины мягких тканей по проекции передней стенки пораженного верхнечелюстного синуса составил 13,0±2,7 мм, толщина слизистой оболочки покрывающей ее переднюю стенку – 10,1±1,7 мм. Здоровая – изоэхогенная слизистая синуса отмечена в 8 (38%) случаях. Ослабление эхосигнала (гипоэхогенность) за счет жидкого компонента – в 5 (23,8%) синусах (p>0,05).

Гиперэхогенное содержимое обнаружено в 7 (33,3%) пазухах, анэхогенное содержимое – кистозно измененная слизистая оболочка - в 3 (14,3%). Различия между частотой встречаемости пазух с гиперэхогенным содержимым и неизмененных пазух при смешанной форме синусита статистически достоверны (p<0,05).

В 38,0-47,6% случаев выявлены признаки здоровой пазухи, в 33,3-38,0% случаев - хронического воспаления. Острая фаза воспалительного процесса отмечена в 23,8% случаев.

При смешанной форме ятрогенного верхнечелюстного синусита встречается как острая фаза заболевания, так и обострение хронического воспаления, которые протекают по типу катарального синусита. При этом, с одинаковой частотой наблюдались как гиперэхогенность слизистой, что указывает на склеротические изменения при обострении хронического синусита, так и акустическая тень – при первичном синусите и отсутствии хронического воспаления в пазухе. В большинстве наблюдений форма задней стенки пазухи указывает на серозную экссудацию. Несмотря на отсутствие выраженных клинических симптомов острого синусита, данные ультразвукового исследования позволили своевременно установить диагноз и выбрать адекватное хирургическое лечение без предварительной антибактериальной терапии 76,2% пациентам с инородным телом в синусе.

რეზიუმე

ზედა ყბის იატროგენული სინუსიტის შერეული ფორმის ულტრაბგერითი დიაგნოსტიკა

ს. ვარჯაპეტიანი

*უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს ზაპოროჟიეს დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, ქირურგიული და თერაპიული სტომატოლოგიის კათედრა, უკრაინა*

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ზედა ყბის იატროგენული სინუსიტის შერეული ფორმის ულტრაბგერითი გამოკვლევის დიაგნოსტიკური ეფექტურობის შეფასება.

შესწავლილია 21 (100%) პაციენტის ზედა ყბის ღრუ. მათ შორის 12 (57%) პაციენტი იყო ამოღებული კბილის ნატეხით და 9 (43%) – ბჯენის მასალით სინუსში. ზედა ყბის მდგომარეობა შესწავლილი იყო ულტრაბგერითი დიაგნოსტიკური აპარატით ACUSON X 500, ATsmod.539 (SIEMENS) В-რეჟიმში ხაზოვანი გადამცემის გამოყენებით სამუშაო ზედაპირის სიგრძით 37 მმ, სისშირის რეჟიმით 7,5-10 მჰც.

ცხრილებში შედეგების ანალიზი წარმოდგენილია აბსოლუტურ სიდიდეებში, პროცენტებში გამოსატყულ წილებში და მათ ცდომილებაში (S±P). მიღებული შედეგების აბსოლუტური მახვენებლების სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა სტიუდენტის, ხოლო წილების შედარება – χ<sup>2</sup> მეთოდით.

სახის რბილი ქსოვილების შეშუპება გამოვლინდა შემთხვევათა 28,1%. დაზიანებული ზედა ყბის სინუსის წინა კედლის პროექციაზე რბილი ქსოვილების სისქის საშუალო მაჩვენებელმა შეადგინა  $13,0 \pm 2,7$  მმ, ლორწოვანი გარსის სისქემ, რომელიც ჰვარავს წინა კედელს –  $10,1 \pm 1,7$  მმ. სინუსის ჯანმრთელი იზოგენური ლორწოვანი აღინიშნა 8 (38%) შემთხვევაში, ექსოგნალის შესუსტება (ჰიპოქოგენურობა) თხელი კომპონენტის ხარჯზე – 5 (23,8%) სინუსში ( $p > 0,05$ ).

ჰიპერექოგენური შიგთავსი გამოვლინდა 7 (33,3%) ღრუში, ანოქოგენური შიგთავსი – ლორწოვანი გარსი კისტოზური გადაგვარებით 3 (14,3%) შემთხვევაში. სინუსიტის შერეული ფორმის დროს გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ჰიპერექოგენური შიგთავსით ღრუსა და უცვლელი ღრუს არსებობის სიხშირის მაჩვენებლებს შორის. ჯანმრთელი ღრუს ნიშნით გამოვლინდა 38,0-47,6% შემთხვევა, ქრონიკული ანთების - 33,3-38,0%; ანთებითი პროცესის მწვავე ფაზა აღინიშნა 23,8%.

ზედა ყბის იატროგენული სინუსიტის შერეული ფორმის დროს ადგილი აქვს დაავადების როგორც მწვავე ფაზის, ასევე ქრონიკული ანთების გამწვავებას და მის კატარალური სინუსიტის სახით მიმდინარეობას. ამასთან, აღინიშნება ლორწოვანის ჰიპერექოგენობა, რაც ქრონიკული სინუსიტის დროს სკლეროზულ ცვლილებებზე მიუთითებს.

ქრონიკული სინუსიტის გამწვავების და ასევე აკუსტიკური ჩრდილის დროს პირველადი სინუსიტის და ღრუში ქრონიკული ანთების არსებობის პირობებში ხშირ შემთხვევაში, ღრუს უკანა კედლის ფორმა სეროზული ექსუდაციის არსებობაზე მიუთითებს. მწვავე სინუსიტის კლინიკური სიმპტომების გამოხატულების არ არსებობის შემთხვევაში ღრუში სითხის ალბათობის დახუსტება ხდებოდა ულტრაბერითი კვლევით.

კვლევაში მოყვანილია ქირურგიული მკურნალობის შემთხვევები (76,2% პაციენტი სინუსში უცხო სხეულით) წინასწარი ანტიბაქტერიული თერაპიის ჩატარების გარეშე.

## ОРТОТОПИЧЕСКОЕ ОТВЕДЕНИЕ МОЧИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ (ОБЗОР)

Мусаев Т.Н.

*Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан*

Несмотря на успехи развития современной онкологии, лучевой терапии, клеточной и молекулярной биологии, основой лечения инвазивного рака мочевого пузыря (РМП), остается радикальная цистэктомия (РЦЭ). Основным вопросом, который приходится решать после выполнения РЦЭ, является отведение мочи, от чего зачастую зависят отдаленные результаты лечения больных.

С точки зрения качества жизни (КЖ), все варианты дривации мочи можно разделить на 2 большие группы: 1) операции, при которых моча выделяется постоянно и больные вынуждены пользоваться мочеприемниками и 2) операции, позволяющие больному удерживать мочу и эвакуировать ее по своему желанию [8].

Идея контролируемого выведения мочи нашла свое решение в создании изолированных от кишечника резервуаров, способных накапливать мочу и опорожняться по желанию пациента. Основными задачами при выполнении подобных операций являются: 1) создание резервуара достаточной ёмкости; 2) формирование

механизма, защищающего верхние мочевые пути от рефлюкса мочи и инфицирования с одной стороны, и препятствующего образованию стриктуры мочеточников, с другой; 3) конструирование механизма, удерживающего мочу в резервуаре и выпускающего ее по желанию пациента [8].

При ортотопическом отведении мочи дистальный сфинктер обеспечивает механизм удержания мочи. Используя опыт радикальной простатэктомии, можно выполнять тщательную апикальную диссекцию, которая позволяет сохранить сфинктерный механизм и дистальные отделы сосудисто-нервных пучков. Выворачивание мукозы кишечника позволяет сопоставить её со слизистой оболочкой уретры, что также способствует удержанию мочи и уменьшает вероятность образования стеноза [23]. Многие пациенты учатся опорожнять резервуар посредством напряжения мышц передней брюшной стенки и расслаблением тазового дна, однако, некоторые неспособны к адекватному опорожнению и вынуждены прибегать к самокатетеризации (10-30% случаев) [10,29,30].

Критерии отбора пациентов для ортотопической реконструкции основываются, прежде всего, на медицинских параметрах и уровне социального статуса пациента. К медицинским параметрам относятся функциональное состояние почек, стадия болезни, отсутствие патологии со стороны желудочно-кишечного тракта; к социальным критериям - возраст пациента, отсутствие сопутствующих болезней, индекс массы тела и мотивация – желание пациента сохранить естественный акт мочеиспускания [7,12,42].

По мнению многих специалистов из ведущих клиник мира, обладающих большим опытом РЦЭ, абсолютным противопоказанием к ортотопическому отведению является длительная обструкция верхних мочевых путей, нарушение функции почек, повышение сывороточного креатинина выше 150-200 мкмоль/л, а также больные, которым выполняется уретрэктомия, не могут претендовать на ортотопический мочевой пузырь [17,26,35]. Следует отметить, что показания к упомянутой уретрэктомии базируются на результатах срочного гистологического исследования во время РЦЭ. Интраоперационно, довольно часто приходится сталкиваться с такими проблемами, как распространение опухоли за пределы мочевого пузыря и пальпируемые лимфатические узлы. Перед хирургом встает дилемма – какой вариант отведения выполнить? Данные литературы и собственный опыт отделения онкоурологии НЦО МЗ АР позволяют судить о том, что при возникновении локального рецидива в малом тазу у такой категории больных, его прорастание в стенки резервуара неизбежно с дальнейшим развитием гематурии. Помимо этого, до недавнего времени считалось, что эти пациенты могут быть лишены возможности проведения лучевой терапии, ввиду вероятного развития стриктур анастомоза. В нашем отделении, в случае, когда при интраоперационной ревизии устанавливается местнораспространенная стадия болезни или пальпируемая лимфаденопатия, отведение мочи выполняется иным, гетеротопическим вариантом. Пациентам преклонного возраста, особенно с дисциркуляторной энцефалопатией, не следует создавать ортотопический мочевой пузырь. Их трудно обучить мочеиспусканию по времени и самокатетеризации. По мнению некоторых авторов [11,12], четких возрастных рамок не существует, скорее в данных ситуациях следует оценивать биологический возраст, чем календарный. Процесс разработки и внедрения противопоказаний к формированию ортотопического резервуара был довольно растянутым по времени. Ниже приводятся абсолютные и относительные противопоказания для ортотопического отведения мочи [7,8,11,21,26,35,39].

Абсолютные противопоказания:

1. Опухоль в уретре и/или шейке мочевого пузыря;
2. Любой позитивный хирургический край удаленного препарата;

3. Распространение опухоли за пределы стенок мочевого пузыря;
4. Отдаленные метастазы;
5. Стрессовое недержание мочи II–III степени в анамнезе (у женщин);
6. Неврологические заболевания, в результате которых страдают мышцы тазового дна и наружный сфинктер.

Относительные противопоказания:

1. Неспособность освоить самокатетеризацию;
2. Единичные метастазы в регионарных лимфатических узлах;
3. Мультифокальное поражение мочевого пузыря переходно-клеточным раком со степенью злокачественности High grade
4. Мультифокальные очаги Carcinoma in situ.

РЦЭ с формированием ортотопических континентных резервуаров является одной из сложных операций в хирургии малого таза и ассоциирована с определенным количеством осложнений, которые по данным различных авторов варьируют в пределах 10-66% [7,24,27]. Из них на долю осложнений, которые связаны непосредственно с резервуаром приходится около 25-30%. Эти осложнения делятся на ранние и поздние. На долю ранних осложнений приходится 10% (несостоятельность энтеро-энтеро, уретеро-резервуарного, резервуаро-уретрального анастомозов, острый пиелонефрит и т.д). 20% осложнений приходится на долю поздних осложнений, которые включают в себя метаболические нарушения, хронический пиелонефрит, формирование камней и стеноз мочеточниковых анастомозов [5,31,35].

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений в поздние сроки после РЦЭ с илеоцистопластикой, является метаболический ацидоз, однако в условиях современных кишечных резервуаров и правильного отбора пациентов актуальность ее невелика. Для создания резервуаров не рекомендуется использовать тонкокишечные сегменты длиннее 40-50 см, так как при этом нарушается абсорбционная способность кишечника и может развиваться дефицит некоторых микроэлементов и витаминов, в частности витамина В<sub>12</sub> [8]. Хорошо известно, что длина кишечного сегмента, площадь его поверхности, продолжительность нахождения мочи в резервуаре, функция почек, концентрация, осмолярность мочи и её рН непосредственно связаны с выраженностью кислотно-щелочных и электролитных нарушений. Метаболический ацидоз крайне редко бывает тяжелым. Чаще он бессимптомный. По данным Mills R.D. и соавт. [33], в связи с атрофией кишечных ворсин и уменьшением транспорта электролитов у абсолютного большинства больных ацидоз исчезает со временем. С целью профилактики ацидоза в некоторых клиниках, обладающих большим опытом ортотопических реконструкций, пациентам в раннем послеоперационном периоде рекомендуется

введение бикарбонатных растворов [9,20,33,44]. Среди электролитных нарушений, таких как гипокалиемия, гипокальциемия и гипомagneмия, чаще встречается гипокалиемия, требующая срочной коррекции. Данное состояние связано с вымыванием калия не только с мочой, но и с кишечной секрецией. Последствия, вызванные дефицитом калия, кальция и магния после восполнения, удачно корригируются [9,15,40,45].

Проблема антирефлюксной защиты верхних отделов мочевыводящей системы при кишечной континентной деривации мочи весьма актуальна. Этап создания мочеточнико-резервуарного анастомоза считается одним из самых критических во время формирования ортотопического континентного мочевого резервуара. Ранее считалось аксиомой, что антирефлюксная защита верхних мочевыводящих путей – одна из основных целей при любой форме континентной деривации мочи. Разработка и внедрение универсальной и надежной методики антирефлюксной защиты по экстрамуральной методике с низкой частотой возникновения стриктур уретеро-кишечного анастомоза явилось дополнительной мотивацией онкоурологов к ее выполнению [13,36]. Два исследования Studer U.E. и Hohenfellner R. продемонстрировали отсутствие клинического значения рефлюкса при прямых формах имплантации мочеточников при ортотопической деривации: не было атак пиелонефрита и значимого нарушения функции почек [28,41]. Studer U.E. предложил имплантировать мочеточники в изоперистальтический сегмент кишки длиной до 20 см и сообщил об отсутствии рефлюксов в этих случаях. Возможно, наиболее простой вариант был описан Le Duc и Camey [1,8]; сущность метода заключается в небольшом разрезе в мукозе, расположении мочеточника между углами слизистой оболочки и фиксации его узловыми швами. Использование антирефлюксных процедур позволяет предупредить рефлюкс у 85% пациентов, однако, увеличивает риск обструкции мочеточников в сравнении с прямым уретероилеальным анастомозом, при котором частота развития стриктур уретерорезервуарного анастомоза минимальна и на порядок меньше по сравнению с антирефлюксными методиками [8,14,32,36,37,43]. Это ставит перед дилеммой: необходима ли вообще антирефлюксная защита верхних мочевыводящих путей при конструировании кишечного резервуара низкого давления. Вопрос этот по сей день является дискуссионным: не достигнуто определенного консенсуса по методике формирования уретеро-резервуарного анастомоза. Низкий уровень осложнений и легкость воспроизведения делают технику антирефлюксной имплантации привлекательной альтернативой существующим методикам.

В настоящее время предложено множество модификаций формирования ортотопического мочевого пузыря.

Во многих клиниках мира ортотопический вариант деривации мочи после РЦЭ на сегодняшний день является вполне обычной операцией, которую при отсутствии противопоказаний выбирают чаще других [2,4,6,38,42]. При выборе кишечного трансплантата, необходимого для реконструкции мочевого резервуара, руководствуются различными доводами.

В 1958 году M. Camey сформулировал концепцию использования сохраненного сфинктера мочеиспускательного канала для регуляции удержания мочи после РЦЭ. Описанная позже техника - ортотопическая илеоцистопластика – операция Camey I (1979) стала стимулом бурного развития технологий ортотопической подвздошно-кишечной пластики [цит. по 30]. Относительно простая операция Camey I в настоящее время представляет исторический интерес. Имеется множество модифицированных методик по Camey. Один из вариантов модифицированной методики (Л.Г. Манагадзе) тонкокишечной пластики по Camey-Le D выглядит следующим образом: изолируют 30-40 см тонкой кишки на расстоянии 15 см от слепой кишки, стараясь выделить сегмент так, чтобы его середина без натяжения достигала уретры, после чего, левый мочеточник антирефлюксно анастомозируют с левым «рогом» кишечного сегмента. Следующим этапом осуществляют кишечно-уретральный анастомоз, и затем правый мочеточник трансплантируют по антирефлюксной методике в верхушку правого «рога» кишечного сегмента. Недостатками предложенного способа являются часто развивающееся ночное недержание мочи, причины которого авторы находят в значительных перистальтических сокращениях тубулярного сегмента кишки и в ослаблении мышц тазового дна [7].

В 1959 г. W. Goodwin сообщил о первом использовании детубуляризованного (рассеченного) участка подвздошной кишки для реконструкции мочевого резервуара низкого давления. Данный способ позволил не только увеличить емкость резервуара и снизить минимальные пики внутри резервуарного давления, но и уменьшить вероятность ретроградного рефлюкса, развития вторичного хронического пиелонефрита, а также снизить процент недержания мочи [22].

На основании методики W. Goodwin в 1985 г. U.E. Studer предложен и сформирован континентный ортотопический резервуар из 50-60 см отдела подвздошной кишки. Основной особенностью операции является использование 20 см приводящей к резервуару подвздошной кишки в качестве антирефлюксной защиты. Мочеточники имплантируются в проксимальный отдел приводящего сегмента ileum прямым анастомозом. Исследования клиники РОНЦ им Н.Н. Блохина, Гоцадзе Д.Т. (Онкологический центр Грузии) и клиники Турецкого университета Гази показали, что длинный изоантиперистальтический приводящий сегмент под-

вздошной кишки предотвращает забрасывание мочи из резервуара в верхние мочевые пути [1,2,6,8,41]. В 1995 году U.E. Studer и соавт. представили опыт лечения первых 100 больных. По их данным средняя функциональная ёмкость резервуара сразу после операции составила 120 мл, через 6 месяцев – 450 мл и через 1 год – 500 мл. При переполнении резервуара контрастным веществом, возникал рефлюкс, однако перистальтика мочеточников и афферентного сегмента быстро выводили контраст в резервуар. Во время мочеиспускания давление в резервуаре не повышалось, так как не было координированного сокращения его стенок. Преимуществом данной методики является то, что процесс мочеиспускания максимально приближен к нормальному, не требуется стома в отличие от гетеротопических вариантов деривации мочи, что позволяет сохранить привычный образ жизни, и не происходит обратного заброса мочи и негативного влияния на почки. К недостаткам можно отнести большую длительность хирургического вмешательства, недержание мочи первые месяцы после операции. Восстановление контроля над мочеиспусканием может занимать до 6-12 месяцев. Кроме того у 20% пациентов длительно наблюдается ночное недержание мочи, а у 5-10% - дневное. Нередко для опорожнения требуется самокатетеризация искусственного мочевого пузыря – т.е. введение мочевого катетера для обеспечения оттока мочи [8].

Параллельно, с 1986 г. в Германии, в университетской клинике города Ульм, Рихардом Хаутманом развивается новое направление в формировании ортотопических резервуаров. Резервуар, предложенный Хаутманом, формируется из 60-70 см тонкой кишки, который обладает большой ёмкостью с целью уменьшения ночного недержания мочи. В классическом случае изолированный сегмент кишки рассекается по антимезентериальному краю по всей длине с образованием небольшого U-образного лоскута для анастомоза с уретрой. Детубулизованный сегмент кишки укладывается в виде буквы «W», прилежащие края разрезов сшиваются между собой непрерывными швами, мочеточники анастомозируются с латеральными стенками резервуара с использованием антирефлюксной методики Le Duc. Затем накладывается анастомоз между уретрой и сформированным резервуаром с помощью 6 одиночных швов. В 1999 году Hautmann и соавторы представили результаты лечения первых 363 больных РМП, прослеженных 11 лет после создания ортотопического резервуара. 96,1% Больных мочились самостоятельно, 3,9% пациентов катетеризировались непостоянно, 1,7% катетеризировались регулярно. Авторы считают, что результаты хорошие и данная операция должна применяться [25]. Основным преимуществом данного варианта является, во-первых, более физиологичная сферичная форма резервуара и простата перехода от ортотопического к гетеротопическому варианту в случае, когда у пациента недостаточно длинная брыжейка

тонкой кишки. Данный вариант гетеротопического резервуара запатентован нашими Белорусскими коллегами [3].

Среди методик формирования ортотопических резервуаров из илеоцекального сегмента наиболее широкое применение нашел метод Mainz pouch I, однако существует множество других модифицированных методик формирования илеоцекального резервуара. Техника Mainz (mixed augmented ileum and cecum) впервые описана R. Hohenfellner в Германии в городе Маинц. Данная методика была создана для катетеризуемого континентного гетеротопического резервуара. Позже этот резервуар нашел широкое применение для ортотопического отведения мочи. По имеющимся данным в литературе средняя емкость резервуара составляет 500 мл. Удержание мочи в течение дня наблюдается у 93% пациентов, в течение ночи – у 75%. Несмотря на хорошие функциональные результаты, в связи с поздними метаболическими нарушениями, данная методика стала реже использоваться [16].

Анализируя эволюцию методов отведения мочи в современной литературе, можно встретить единичные работы по формированию неоцистов из желудочной стенки. Некоторые авторы, конструирующие резервуар из желудка, отмечают его многочисленные достоинства. Преимуществом является отсутствие кишечной слизи, значительно меньший инфекционный статус в резервуаре и тем самым практически полное отсутствие камнеобразования, очень низкая частота гиперхлоремического ацидоза и практически полное опорожнение резервуара в силу строения желудочной стенки в связи с чем не наблюдается остаточная моча. Самой значимой отрицательной чертой является, что выкроенный из большой кривизны желудка трапециевидный стебель на питающей ножке не всегда удается дотянуть до малого таза. Помимо этого, в некоторых работах отмечено, что давление в данном резервуаре выше, чем в илеальных резервуарах [24].

Параллельно с развитием методик тонкокишечных резервуаров, развивались и методики формирования резервуаров из сигмовидной кишки. Следует отметить, что некоторые авторы описывают методики детубулизованного сегмента сигмовидной кишки. Данные методики использовались, в основном, после эвисцерации органов малого таза, для сокращения длительности реконструктивного этапа. Выбор сигмовидной кишки ряд авторов [1,8] объясняют некоторым ее сходством с функцией мочевого пузыря, меньшей реабсорбционной способностью слизистой оболочки и продуцированием слизи, а также большей сократительной силой мышечной стенки, в отличие от тонкой кишки. Однако ввиду короткой длины брыжейки сигмовидный резервуар далеко не всегда удается без натяжения анастомозировать с уретрой. В 1994 году Da Pozzo опубликовал результаты

выполнения 21 сигмопластики с применением детубуляризации по антибрыжеечной стороне сигмовидной кишки. У 20 больных отмечалось дневное удержание мочи уже через 9 месяцев. Ночное удержание мочи имело место у 12 пациентов. В данной работе не было опубликовано данных о серьезных метаболических осложнениях [18]. Данный метод в отличие от других методов толстокишечной реконструкции (Mainz-pouch I, Indiana pouch, Benson-Olsson) по сей день применяется в клинической практике.

Следует отметить, что изучение абсорбционной способности слизистой резервуаров из подвздошной и толстой кишки в одном из больших исследований показало, что абсорбция натрия не отличалась между двумя типами резервуаров. Абсорбция хлоридов была выше в толстокишечном резервуаре. Так как ионы хлора являются весьма значимыми для развития метаболических расстройств, подвздошная кишка может считаться более предпочтительной для создания резервуаров, особенно при нарушении функции почек [19].

В заключение необходимо отметить, что ни одна из форм отведения мочи не лишена проблем, однако ортотопическое отведение мочи даёт шанс большей адаптации к обычным условиям жизни и возникающие в связи с этим риски приемлемы. Метод ортотопической деривации мочи должен быть доступен для всех подходящих для этого пациентов, подвергающихся РЦЭ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Велиев Е.И., Лоран О.Б. Проблема отведения мочи после радикальной цистэктомии и современные подходы к ее решению. Ж. Практическая онкология 2003; 4: 231-234.
2. Гоцадзе Д.Т., Чакветадзе В.Т. Цистэктомия с сохранением предстательной железы и семенных пузырьков: прогноз и реальность. Ж. Онкоурология 2009; 2: 52-56.
3. Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков С.Л. Оригинальная методика формирования континентного гетеротопического резервуара после цистэктомии. Ж. Рецепт. 2005; 3: 88-89.
4. Красный, С.А. Радикальное хирургическое лечение инвазивного рака мочевого пузыря. Ж. Онкоурология 2007; 1: 69-75.
5. Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков С.Л. и др. Препятствия ранних тяжелых осложнений радикальной цистэктомии. Ж. Онкоурология 2010; 4: 42-47.
6. Лыков А.В., Кельн А.А., Купчин А.В. Ортотопическая илеоцистопластика: ретроспективный сравнительный анализ двух методик. Ж. Онкоурология 2014; 4: 42-46.
7. Манагадзе Л.Г., Чигогидзе Т.Г., Родионов А., Гоцадзе Д.Т. Методы надпузырного отведения мочи и цистопластики. Урология и нефрология 1994; 3: 45-49.
8. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.: 2003: 717.
9. Павлов В.Н., Пушкарев А.М., Кондратенко Я.В. Динамика маркеров повреждения почек, состояние азотистого и водно-электролитного обмена у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, до и после радикального хирургического лечения. Ж. Онкоурология 2012; 4: 27-33.
10. Павлов В.Н., Загитов А.А., Казихинуров А.О. Реабилитация больных с урологическими осложнениями после радикальных операций на органах таза. Ж. Саратовский научно-медицинский журнал 2009; 4: 619-622.
11. Петров С.Б., Король В.Д., Левковский Н.С. Радикальная цистэктомия, как основной метод лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Ж. Практическая онкология 2003; 4: 225-230.
12. Сафиуллин К.Н., Карякин О.Б. Радикальная цистэктомия в лечении немусечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Ж. Онкоурология 2012; 2: 40-44.
13. Abol-Enein H., Ghoneim M.A. A novel uretero-ileal reimplantation technique: the serous lined extramural tunnel. J. Urology 1994; 3: 1193-1197.
14. Abol-Enein H., Ghoneim M.A. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. J. Urology 2001; 1: 1427-1432.
15. Albersen M., Joniau S., Van Poppel H. et al. Urea-splitting urinary tract infection contributing to hyperammonemic encephalopathy. J. Nat Clin Pract Urology 2007; 4: 455-458.
16. Benson M.C., Olson C.A. Urinary diversion – in Campbell's Urology. 6<sup>th</sup> edition; 1992: 2654-2720.
17. Burkhard F.C., Kessler T.M, Mills R., Studer U.E. Continent urinary diversion. J. Oncology and Hematology 2006; 3: 255-264.
18. Da Pozzo L.F., Colombo R. et al. Detubularized sigmoid colon for bladder replacement after radical cystectomy. J. Urology 1994; 5: 1409-1412.
19. Davidson T., Akerlund S. et al. Absorption of sodium and chloride in continent reservoirs for urine: comparison of ileal and colonic reservoirs. J. Urology 1994; 2: 335-3337.
20. Degener S., Roth S., Mathers M.J. Follow-up care - consequences of urinary diversion after bladder cancer. Urology 2014; 2: 253-264.
21. EAU Guidelines 2010-2014. Muscle invasive and metastatic bladder cancer.
22. Goodwin W.E., Winter C.C. Technique of sigmoidocystoplasty. J. Surg. Gynecol. Obstet. 1959; 108: 370-372.
23. Gschwend J.E., May F., Paiss T., et al. High dose pelvic irradiation followed by ileal neobladder urinary diversion: complications and long term results. J. Brit. Urology 1996; 2: 680-684.
24. Hauri D. Can gastric pouch as orthotopic bladder replacement be used in adults? J. Urology 1988; 3: 931-935.
25. Hautmann R.E., De Petriconi R. et al. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J. Urology 1999; 2: 422-428.
26. Hautmann R.E., Abol-Enein H., Hafez K. et al. Urinary diversion. J. Urology 2007; 1: 45-49.

27. Hautmann R.E., Hautmann S.H. Complications associated with urinary diversion. *J. Nat Rev Urology* 2011; 8: 667-677.
28. Hohenfellner R., Black P., Leissner J., Allhoff E.P. Refluxing ureterointestinal anastomosis for continent cutaneous urinary diversion. *J. Urology* 2002; 3: 1013-1017.
29. Horenblas S., Meinhardt W., Ijzerman W. Sexuality preserving cystectomy and neobladder: initial results. *J. Urology* 2001; 4: 837-840.
30. Jiminez V.K., Marshall F.F. Surgery of bladder cancer. *Campbells Urology*. 8th ed.
31. Lee R.K., Abol-Enein H., Artibani W. et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. *J. British Journal of Urology Int.* 2014; 1: 11-23.
32. Maksimovic H.M., Markovic B.B., Pejic T. et al. Interventional radiology methods of treating ureteral strictures developed on anastomoses after the radical cystectomy in Mainz pouch II and ileal conduit derivation. *J. Acta Chir Jugosl* 2007; 4: 83-87.
33. Mills R.D., Studer U.E. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J. Urology* 1999; 1: 1057-1066.
34. Moon A., Vasdev N. Continent urinary diversion. *J. Indian Journal of Urology* 2013; 4: 303-309.
35. Moon A., Vasdev N., Thorpe A. Continent urinary diversion. *J. Indian Journal of Urology* 2014; 4: 303-309.
36. Pannek J., Senge T. History of urinary diversion. *J. Urol. Int.* 1998; 60: 1-10.
37. Sataa S., Zrayer O., Mizouni H. et al. Percutaneous Dilatation of Non-malignant Ureteroenteric Anastomotic Strictures in Patients with Urinary Diversion After Cystectomy for Bladder Cancer: 7 patients. *J. Uro Today Int J* 2012; 5(6): 59-63.
38. Saber A. Urinary Diversion: Historical Aspect and Patient's Satisfaction. *J. Urology and Nephrology Open Access J.* 2014; 1: 14-21.
39. Siracusano S., Ciciliato S., Visalli F. Current Trends in Urinary Diversion in Men, In: *Bladder Cancer - From Basic Science to Robotic Surgery*. J InTech Corporation 2012; 354-360.
40. Stein R., Rubenwolf P. Metabolic Consequences after Urinary Diversion. *J. Front Pediatr.* 2014; 2: 15.
41. Studer U.E., Danuser H., Thalmann G.N. et al. Antireflux nipples or afferent tubular segments in 70 patients with ileal low pressure bladder substitutes: long-term results of a prospective randomized trial. *J. Urology* 1996; 4: 1913-1917.
42. Thuroff J.W., Hampel C., Leicht W. Indications for different types of urinary diversion. *J. Urology* 2012; 4: 473-476.
43. Touiti D., Gelet A., Deligne E. et al. Treatment of uretero-intestinal and uretero vesical strictures by Acucise balloon catheter. *J. European Urology* 2002; 1: 49-54.
44. Vasdev N., Moon A., Thorpe A. Metabolic complications of urinary intestinal diversion. *J. Indian Journal of Urology* 2013; 4: 310-315.
45. Van der A. F., Joniau S., Van Poppel. Metabolic changes after urinary diversion. *J. Adv Urol.* 2009; 2: 43-51.

## SUMMARY

### ORTHOTOPIC URINE DERIVATION AFTER RADICAL CYSTECTOMY (REVIEW)

Musayev T.

*National center of oncology, Baku, Azerbaijan*

In this article modern methods of choice in orthotopic urine derivation and reconstruction of urine reservoir from different parts of digestive tract are reviewed. Orthotopic replacement of urinary bladder is a standard after radical cystectomy, which provides recovery of urination, full social and psychological rehabilitation of patients. But radical cystectomy with orthotopic reservoir is the method of treatment which causes

many complications in early and late postoperative periods. That requires multimodal approach to correction. Strongly recommended methods of urine derivation should be widely used in specialized surgical centers.

**Keywords:** radical cystectomy, urine derivation, orthotopic reservoir, ascidosis, continence.

## РЕЗЮМЕ

### ОРТОТОПИЧЕСКОЕ ОТВЕДЕНИЕ МОЧИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ (ОБЗОР)

Мусаев Т.Н.

*Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан*

В обзоре описывается формирование современных подходов к выбору способа ортотопической деривации мочи и реконструкции мочевых резервуаров из различных отделов желудочно-кишечного тракта. Ортотопическое замещение мочевого пузыря – стандартная форма его

замены после радикальной цистэктомии (РЦЭ), которая обеспечивает восстановление самостоятельного мочеиспускания, полноценную социальную и психологическую реабилитацию пациентов. Однако, РЦЭ с формированием ортотопических резервуаров является

методом лечения, который влечет за собой определенные осложнения как в раннем периоде, так и в более поздние сроки. Ортотопическое отведение мочи даёт шанс большей адаптации к обычным условиям жизни

и возникающие в связи с этим риски приемлемы. Метод ортотопической деривации мочи должен быть доступен для всех подходящих для этого пациентов, подвергающихся РЦЭ.

რეზიუმე

შარდის ორტოტოპიური დერივაცია რადიკალური ცისტექტომიის შემდეგ (მიმოხილვა)

თ. მუსავეი

ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრი, ბაქო, აზერბაიჯანი

მიმოხილვაში აღწერილია თანამედროვე მიდგომების ფორმირება შარდის ორტოტოპიური დერივაციის და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სხვადასხვა ნაწილიდან შარდის რეზერვუარების რეკონსტრუქციის საშუალებების არჩევის თვალსაზრისით. შარდის ბუშტის ორტოტოპიური ჩანაცვლება მისი შეცვლის სტანდარტული ფორმაა რადიკალური ცისტექტომიის (რცე) შემდეგ, იგი უზრუნველყოფს შარდის დამოუკიდებელი გამოყოფის აღდგენას და პაციენტების სრულ

სოციალურ და ფსიქოლოგიურ რეაბილიტაციას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ რცე ორტოტოპიური რეზერვუარის ფორმირებით წარმოადგენს მკურნალობის მეთოდს, რომელიც იწვევს გართულებებს როგორც ადრეულ, ასევე მოგვიანებით პერიოდში და მოითხოვს ექიმის მულტიდისციპლინურ მიდგომას მათი კორექციისადმი. შარდის დერივაციის გამოცდილი, წარმატებული მეთოდები ფართოდ უნდა იქნას გამოყენებული სპეციალიზებულ ქირურგიულ ცენტრებში.

## КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПЕРИОДА ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Шкробот С.И., Сохор Н.Р., Милевская-Вовчук Л.С., Ясний О.Р., Шкробот Л.В.

*Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина*

Гемодинамический ишемический инсульт (ГДИ) называют инсультом «истощения гемодинамического резерва». Считается, что у больных с артериальной гипертензией (АГ) в реализации данного подтипа ишемического инсульта (ИИ) задействованы характерные гипертонические изменения интрацеребральных артерий, которые приводят к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока. В результате сужается диапазон ауторегуляции и происходит его сдвиг в сторону более высоких значений артериального давления (АД) при очевидной неспособности к дополнительному расширению мозговых сосудов [1]. В этих условиях даже «обычные» колебания АД, в первую очередь у пациентов с лабильным течением АГ, могут индуцировать развитие очаговой ишемии мозга. Особенностью ГДИ является отсутствие обтурации артерии, в бассейне которой формируется инфаркт, развивающийся вследствие локальной недостаточности мозгового кровотока.

АГ является одной из основных причин ИИ [3,4] и играет особую роль в патогенезе всех видов мозгового инсульта и в большинстве случаев служит непосредственной причиной мозговых катастроф [5]. Однако

наибольшую роль АГ играет именно при возникновении лакунарного инсульта и ГДИ.

Важнейшим патологическим следствием АГ является гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и сосудистой стенки в ответ на увеличение нагрузки и растяжения. При повышении АД развивается клеточная пролиферативная реакция, причем чем выше АД и длительнее АГ, тем больше выражена гипертрофия миокарда и стенки артерии [6]. При стабильной тяжелой АГ гипертрофия ЛЖ определяется более чем у 90% больных. Гипертрофия ЛЖ при хронической АГ является в значительной степени адаптивным процессом, однако оказывает неблагоприятное влияние на клиническое течение АГ и ее последствия [4]. Предыдущими исследованиями показано, что именно гипертрофия ЛЖ и его патологическое ремоделирование, а не уровень АД, независимо связаны с повышенным риском инсульта во всех возрастных группах и у лиц разного пола, что является предиктором высокого риска летального исхода у больных АГ [7]. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), независимо от уровня АД и других факторов риска, определяет кардиальную, цереброваскулярную и об-

щую смертность, как в общей популяции, так и у лиц с различными формами сердечно-сосудистой патологии [8,9]. Доказано, что гипертрофия ЛЖ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений независимо от уровня АД и других факторов риска с худшим прогнозом у больных с концентрической гипертрофией ЛЖ [10,11,13,15,16,18]. Исследование LIFE также подтвердило прогностическое значение геометрии ЛЖ для развития осложнений у лиц с АГ и продемонстрировало корреляционную связь между степенью гипертрофии ЛЖ и тяжестью ИИ [21]. Выявлена определенная зависимость между сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и функциональным результатом ИИ, которая однако уменьшалась с поправкой на возраст, исходную тяжесть инсульта и уровень глюкозы [14]. При АГ имеют место структурные изменения сосудистой стенки, преимущественно артериол и капилляров, вызывающие повышение периферического сопротивления [3], причиной чего является изменение свойств сосудистой стенки, т.н. ремоделирование сосудов - значимый механизм, который отвечает за процессы повышения сосудистого резерва, ауторегуляцию церебрального кровотока и развитие атеросклероза [19].

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению патогенетических механизмов при ИИ, недостаточно изученным остается значение изменений параметров центральной и церебральной гемодинамики для функционального результата различных подтипов ИИ, в частности ГДИ.

Целью исследования явилось изучение особенностей морфометрических показателей сердца, нарушений центральной гемодинамики и их влияния на течение острого периода гемодинамического ишемического инсульта.

**Материал и методы.** Обследовано 116 больных с ГДИ, которые находились на лечении в инсультном отделении Тернопольской областной коммунальной клинической психоневрологической больницы с верифицированным диагнозом ИИ по данным компьютерной томографии (КТ) или магнито-резонансной томографии (МРТ). Критериями исключения из исследования являлись: наличие повторных ИИ и нарушения сознания глубже сопора по шкале Глазго (ШГ) менее 9-10 баллов, хроническая сердечная недостаточность II Б - III стадии и

выше III функционального класса по NYHA, хроническая болезнь почек (скорость фильтрации  $\leq 60$  мл/мин).

Возраст больных с ГДИ составил от 45 до 74 лет, в среднем,  $60,74 \pm 0,81$  лет. Исследовались пациенты двух возрастных категорий: 45-59 лет (I возрастная группа) - 55 (47,4%) больных и 60-74 года (II возрастная группа) - 61 (52,6%) больной. Мужчин было 67 (57,8%), женщин - 49 (42,2%) (таблица 1).

Степень нарушения неврологических функций определяли по шкале NIHSS (Odderson I.R., 1999) в динамике на 1, 7 и 14 сутки. Выделяли легкие (до 5 баллов), средне-тяжелые (6 – 13 баллов), тяжелые (14-20 баллов) и очень тяжелые инсульты (более 20 баллов).

Для подтверждения диагноза ИИ, определения его локализации и размеров использованы нейровизуальные методы исследования - КТ на аппарате Astelon 4, (Toshiba, Япония) или МРТ – на аппарате Magnetom Avanto, 1,5 Тl (Simens, Германия). В соответствии с изменениями, выявленными на КТ и МРТ, больные разделены на 3 группы: с малым ИИ (до  $10 \text{ см}^3$ ) - 18 (15,5%) больных, ИИ средних размеров ( $10-100 \text{ см}^3$ ) - 74 (63,8%) и большим ИИ ( $>100 \text{ см}^3$ ) - 24 (20,7%) пациентов. ГДИ в каротидном бассейне был диагностирован у 98 (84,5%), в вертебробазилярном - у 18 (15,5 %) больных.

Гемодинамический тип инсульта устанавливали исходя из следующих критериев:

- 1) начало заболевания - внезапное или ступенчатое, как при нагрузке, так и в состоянии покоя;
- 2) отсутствие потенциальных источников кардиоэмболии и гемодинамически значимого стеноза или окклюзии магистральных артерий головы (МАГ);
- 3) на КТ разного размера очаги с локализацией в зоне смежного кровоснабжения, в т. ч. корковые инфаркты, очаги в перивентрикулярном и белом веществе семиовальных центров;
- 4) наличие патологии экстра- и/или интракраниальных артерий: атеросклеротического поражения, деформации артерий (угловые изгибы, петлеобразования)
- 5) наличие гемодинамического фактора, а именно - начало инсульта на фоне повышения АД (гипертонического кризиса).

Для установления подтипа ИИ и уточнения функционального состояния экстракраниального и интра-

Таблица 1. Распределение больных с ГДИ по возрасту и полу (n=116)

Возраст	Пол			
	Мужчины (n=67)		Женщины (n=49)	
	абс.	%	абс.	%
45-59 лет	31	26,7	24	20,7
60-74 лет	36	31,0	25	21,6

краниального церебрального кровотока проведено ультразвуковое исследование. Его изучали в первые 3 дня мозгового инсульта с помощью транскраниального дуплексного сканирования (ТКДС) на аппарате Philips HDI (США) в следующих артериях: общих сонных (ОбщСА), наружных сонных (НаружСА), внутренних сонных (ВСА), позвоночных (ПА) - в сегментах V1 и V2, в передних мозговых (ПМА), среднемозговых (СМА), задних мозговых (ЗМА), основной (ОА) и интракраниальном отделе позвоночной артерии (ПА). Определяли следующие гемодинамические параметры: внутренний диаметр сосудов, максимальную систолическую скорость кровотока ( $V_s$ , см/с), скорость в конце диастолического цикла ( $V_d$ , см/с), периферическое сопротивление (IR), общий объемный кровоток (СВФ, мл/мин/100 г) и толщину комплекса «интима-медиа» (КИМ) в ОбщСА. Морфометрические показатели сердца оценивали методом эхоплерокардиографии (ЭхоДКГ) на аппарате «Biomedica» (Япония) в соответствии с рекомендациями ASE, 2005. Определяли: толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ЛЖ (КСР и КДР). В В-контролируемом М-режиме получены расчетные показатели: фракция выброса (ФВ) по Simpson, конечный систолический и диастолический объемы (КСО и КДО) ЛЖ, относительная толщина миокарда (ОТМ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле ASE и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) [1]. Определяли тип геометрии ЛЖ и показатели центральной гемодинамики: ударный объем (УО), минутный объем сердца (МОК), сердечный индекс (СИ). Диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ оценивали по показателям трансмитрального диастолического кровотока и в режиме импульсно-волнового тканевого доплера на уровне митрального фиброзного кольца.

Контрольную группу (КГ) составили 30 пациентов, репрезентативных по возрасту и полу по отношению к пациентам с ИИ: 13 мужчин и 17 женщин в возрасте от 49 до 70 лет. Средний возраст лиц КГ составил  $61,2 \pm 1,8$  года.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у 109 (95,6%) больных в анамнезе имела место АГ от 3 до 15 лет. У 47 (40,5%) больных ГДИ возник на фоне изолированной АГ, у 65 (57,0%) обнаружено сочетание АГ и атеросклероза, у 4 (3,5%) - АГ и сахарного диабета II типа. Независимо от пола, чаще отмечалось сочетание АГ и атеросклероза. У больных в возрасте 45-59 лет чаще имела место изолированная АГ, 60-74 года - сочетание АГ и атеросклероза. Среди факторов риска наиболее частыми были психоэмоциональная нагрузка - у 45 (38,8%), курение - у 38 (33,3%), избыточный вес - у 34 (29,3%). Комбинированные факторы риска отмечались у 29 (25,0%) больных. Среди лиц в возрасте 45-59 лет наибольший процент составили

больные, которые имели психоэмоциональное напряжение и комбинированные факторы. Среди больных 60-74 лет преобладали гиподинамия, избыточный вес, дислипидемия и комбинированные факторы риска (80,1%). При этом у пациентов II возрастной группы отмечалось сглаживание гендерных различий среди факторов риска ГДИ.

У 67 (57,8%) больных ГДИ возникал во время физической активности, реже после сна - у 26 (22,4%) и ночью - у 15 (12,9%) больных. У 95 (83,3%) больных инсульт начинался остро, у 13 (11,2%) пациентов отмечались предвестники в виде транзиторной ишемической атаки (ТИА). Такое начало преобладало у больных со стенозом МАГ.

У всех пациентов ГДИ развился на фоне гипертонического кризиса. Систолическое артериальное давление (САД) в дебюте составило ( $184,2 \pm 13,2$ ) мм рт. ст., диастолическое давление (ДАД) - ( $100,9 \pm 4,8$ ) мм рт. ст. Колебания САД составило от 170 до 220 мм рт. ст., ДАД - от 95 до 130 мм рт. ст. Проявления СН I ст. наблюдались у 44 (38,6%), СН II А - у 12 (10,5%) пациентов. У 11 (9,6%) больных с ГДИ отмечалось раннее неврологическое ухудшение. В течение первых 14 дней умерли 2 (0,8%) больных.

В соответствии со шкалой NIHSS у 40 (34,5%) больных диагностирован легкий ГДИ, у 59 (50,9%) - инсульт средней тяжести, у 13 (11,2%) - тяжелый и у 4 (3,4%) пациентов - очень тяжелый инсульт. На 1 сутки тяжесть инсульта составила  $9,24 \pm 0,54$  баллов. На 7 сутки средний балл по шкале NIHSS составил ( $7,77 \pm 0,49$ ) баллов, что достоверно меньше в сравнении с первыми сутками. При этом, у 87 (73,1%) пациентов неврологический дефицит достоверно уменьшился, у 24 (20,7%) - не изменился, у 5 (4,3%) - выросла очаговая симптоматика. На 14 сутки достоверное уменьшение неврологического дефицита выявлено у 98 (84,5%), отсутствие положительной динамики - у 15 (12,9%) пациентов, у 3 (2,6%) пациентов наблюдалась достоверно отрицательная динамика.

Не установлено достоверной разницы между тяжестью ГДИ на 1 сутки у пациентов разных возрастных групп. У больных в возрасте 45-59 лет степень неврологического дефицита составила  $9,16 \pm 0,65$  баллов, 60-74 года -  $8,67 \pm 0,57$  баллов. Тяжесть ГДИ в разных возрастных группах достоверно не отличалась на 7 сутки:  $7,58 \pm 0,52$  и  $7,18 \pm 0,57$  баллов и на 14-е сутки:  $6,77 \pm 0,86$  и  $6,22 \pm 0,60$  баллов, соответственно.

При анализе факторов, влияющих на тяжесть и течение инсульта, зависимости между возрастом больных и степенью неврологического дефицита в разные сроки острого периода ГДИ не установлено. Исходный уровень АД (САД и ДАД) не коррелировал со значениями NIHSS. Подобные результаты отмечены в работе не-

которых авторов [17,19], которые также указывают на отсутствие влияния уровня гипертензии в начале заболевания на отрицательный исход инсульта. Согласно другим когортным исследованиям, исходный уровень АД прогнозирует результат острого ИИ [20].

Установлена слабая зависимость между размерами ИИ и тяжестью инсульта на 1 сутки ( $r=0,28$ ,  $p=0,021$ ). Умеренная связь обнаружена между исходной тяжестью инсульта и его локализацией ( $r=0,33$ ,  $p=0,011$ ). Наиболее тяжелые ГДИ диагностированы при височно-теменной локализации очага. Выявлена достоверная связь между тяжестью ГДИ и его размером на 7 ( $r=0,38$ ,  $p=0,012$ ) и 14 сутки ( $r=0,37$ ,  $p=0,011$ ), локализацией очага инфаркта на 14 сутки ( $r=0,36$ ,  $p=0,009$ ).

Таким образом, анализ клинической симптоматики показал, что величина и локализация очага играют определенную роль для степени тяжести ГДИ в дебюте заболевания и влияют на скорость регресса неврологического дефицита в течение первых 14-ти суток заболевания.

Установлено, что наибольшее влияние на тяжесть ГДИ имеет совокупность таких факторов, как возраст, выходное САД, степень сознания по ШГ, размер ГДИ. С учетом этих факторов с помощью метода множественной линейной регрессии на 1 сутки рассчитали

коэффициент регрессии  $R = 0,51$ ,  $p < 0,001$ . При этом наибольшую значимость имел размер очага -  $0,39$ , и значение ШГ -  $0,31$ . Для возраста и САД стандартизированные показатели  $\beta$  составили менее 1. На 7-е сутки ГДИ -  $R=0,62$ ,  $p < 0,001$ . Для размера очага стандартизированный показатель  $\beta$  составил  $0,36$ , для ШГ -  $0,42$ . На 14-е сутки  $R = 0,60$ ,  $p < 0,001$  ( $\beta$  для размера очага= $0,32$ , для ШГ -  $0,40$ ).

Оценка морфометрических показателей сердца и центральной гемодинамики проведена с помощью ЭхоДКГ (таблица 2).

У 92 (79,3%) больных выявлена гипертрофия ЗСЛЖ и МЖП, что подтверждено размерами ЗСЛЖ и МЖП, которые были достоверно выше, чем в КГ. Гипертрофия ЛЖ легкой степени отмечалась у 56 (48,3%), умеренной - у 35 (30,2%) больных. Размеры ЛП достоверно не отличались от значений КГ. Дилатация ЛП наблюдалась у 22 (19,0%) пациентов. Размеры ЛЖ (КДР и КСР), в среднем, находились в пределах нормальных значений и не отличались от показателей КГ. Однако у 21 (18,1%) пациента выявлено незначительное увеличение размеров ЛЖ. Значительно реже отмечалась дилатация полости ПЖ - у 9 (7,4%) больных. У 77 (66,4%) больных наблюдалась удовлетворительная сократительная способность миокарда ЛЖ ( $ФВ \geq 55\%$ ), у 39 (33,6%)

Таблица 2. Морфометрические показатели сердца в остром периоде ГДИ ( $M \pm m$ )

Показатель	КГ (n=32)	Больные с ГДИ (n=116)
ЗСЛЖ, см	1,13±0,03	1,21±0,02*
МЖП, см	1,14±0,02	1,26±0,02*
Передне-задний размер ПЖ, см	2,22±0,07	2,45±0,06*
ЛП, см	3,73±0,08	3,82±0,05
ПП, см	3,28±0,07	3,01±0,10
КДР, см	4,91±0,10	4,97±0,07
КДО, мл	119,25±4,95	116,67±3,95
КСР, см	3,41±0,10	3,40±0,08
КСО, мл	44,86±3,19	49,14±3,01
Аорта, см	3,41±0,04	3,23±0,05*
ФВ, %	62,21±1,08	57,07±0,97*
УО, мл	76,05±3,21	69,68±2,45*
МОК, л·хв.	5,51±0,19	4,96±0,18*
ОТМ, ус. ед.	0,46±0,02	0,50±0,02*
ММЛЖ, г	251,80±16,25	290,98±9,39*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	132,68±6,15	144,30±4,39*
СИ, л/(хв·м <sup>2</sup> )	2,60±0,12	2,49±0,08
Е/А	1,10±0,10	0,83±0,08*
Е, м/с	0,84±0,14	0,48±0,04*
А, м/с	0,76±0,11	0,58±0,05*
Ve/Va	0,92±0,05	0,64±0,06*

примечание: \* - показатели достоверные относительно КГ ( $p < 0,01$ )

ФВ составила  $\leq 5\%$ , но более 45%: средние значения ФВ были достоверно ниже в сравнении с КГ. Значения МОК колебались в пределах от 2,2 до 10,0 л • мин.

В остром периоде ГДИ чаще встречался эукинетический тип гемодинамики - в 54 (46,6%) случаях: СИ составил  $2,81 \pm 0,30$  л /мин•м<sup>2</sup>, несколько реже - у 52 (44,8%) гипокинетический - СИ -  $1,73 \pm 0,42$  л/мин•м<sup>2</sup> и только у 8 (6,6%) больных - гиперкинетический тип центральной гемодинамики - СИ -  $4,70 \pm 0,24$  л/мин•м<sup>2</sup>. Эукинетический и гиперкинетический тип гемодинамики поддерживался нормальным или повышенным МОК, который, в свою очередь, обеспечивался за счет нормальной геометрии сердца, увеличения частоты сердечных сокращений и иногда за счет увеличения размеров ЛЖ (КДР и КДО).

У пациентов с ГДИ выявлены достоверно более высокие показатели ОТМ ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ, что свидетельствует о наличии гипертрофии и патологического ремоделирования ЛЖ. Нормальная геометрия ЛЖ наблюдалась у 20 (17,2%) больных (все больные в возрасте 45-59 лет), у остальных 96 (82,8%) - патологическое ремоделирование ЛЖ. Так, у 42 (36,2%) пациентов с ГДИ отмечалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ -  $187,1 \pm 15,1$  г/м<sup>2</sup>, ОТМ -  $0,39 \pm 0,02$ ), еще у 44 (37,9%) - концентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ -  $152,2 \pm 8,2$  г/м<sup>2</sup>, ОТМ -  $0,51 \pm 0,03$ ) и у 10 (8,6%) больных - концентрическое ремоделирование ЛЖ (ИММЛЖ -  $113,3 \pm 6,1$  г/м<sup>2</sup>, ОТМ -  $0,60 \pm 0,01$ ).

Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ у 25 (59,5%) больных сочеталась с эукинетическим, у 7 (16,7%) - гипокинетическим и у 10 (23,8%) - гиперкинетическим типом гемодинамики. При концентрической гипертрофии ЛЖ у 25 (56,8%) больных отмечался эукинетический и у 19 (43,2%) - гипокинетический тип гемодинамики. У больных с нормальной геометрией ЛЖ во всех случаях выявлен гипокинетический тип гемодинамики (СИ в пределах 1,7-2,1). При концентрическом ремоделировании ЛЖ также наблюдался гипокинетический тип гемодинамики - у 6 (60,0%) больных и у 4 (40,0%) - эукинетический.

ДД ЛЖ выявлена у 67 (57,8%) больных, преимущественно за релаксационным типом - в 62 (53,4%) больных. Только у 5 (4,3%) пациентов наблюдалась ДД с псевдонормальным типом. Средние значения E и индекса E/A были достоверно ниже по сравнению с КГ. Время изоволюмической релаксации ЛЖ составило  $240,63 \pm 5,15$  мс.

Проведенный анализ морфометрических показателей сердца у пациентов разного возраста показал отсутствие достоверной разницы практически по всем определяемым показателям у больных двух возрастных групп. Достоверная разница наблюдалась лишь по ФВ, которая была выше у больных 45-59 лет -  $59,24 \pm 1,10\%$  по сравнению с пациентами 60-74 лет  $54,70 \pm 1,05\%$ . Гипертрофия ЛЖ и МЖП обнаружена у 38 (69,1%) боль-

Таблица 3. Морфометрические показатели сердца в зависимости от степени тяжести ГДИ (M±m)

Показатель	Тяжесть ГДИ			
	Легкий (n=40)	Среднетяжелый (n=59)	Тяжелый (n=13)	Очень тяжелый (n=4)
ЗСЛЖ, см	1,24±0,04	1,22±0,03	1,16±0,05	1,18±0,06
МЖП, см	1,27±0,04	1,27±0,03	1,26±0,06	0,95±0,05
Передне-задний размер ПШ, см	2,55±0,10	2,47±0,09	2,14±0,10*	2,30±0,10*
ЛП, см	3,74±0,10	3,65±0,07	3,30±0,08*	3,60±0,12
КДР, см	5,08±0,14	4,83±0,09	4,89 ±0,12	4,65 ±0,20*
КДО, мл	126,72±7,79	111,78±4,93	114,16±9,43	109,59±13,50
КСР, см	3,61±0,17	3,32±0,10*	3,24±0,12*	3,30±0,20*
КСО, мл	56,76±6,94	45,57±3,47*	45,36±6,57*	44,00±7,12*
Аорта, см	3,31±0,07	3,32±0,05	2,83±0,10*	2,60±0,08*
ФВ, %	58,94±1,79	56,60±1,09	54,76±1,95*	51,50±1,50*
УО, мл	76,24±3,75	65,86±2,89*	67,47±4,08*	54,25±1,25*
МОК, л•мин	5,78±0,37	4,63±0,21*	4,41±0,30*	3,95±0,05*
ОТМ, ус. ед.	0,51±0,04	0,51±0,02	0,49±0,03	0,39±0,04*
ММЛЖ, г	308,65±14,83	289,66±13,67	275,69±18,81	217,75±12,62*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	153,92±7,31	143,04±6,24	136,99±11,09	86,40±12,80
СИ, л/(мин•м <sup>2</sup> )	2,81±0,17	2,27±0,09*	2,24±0,28*	1,95±0,05*
E/A	0,92±0,08	0,82±0,09	0,73±0,10*	0,79±0,13*

примечание: \* - показатели достоверны по отношению к значениям больных с легким ГДИ (p<0,001)

ных I возрастной группы и у 54 (88,5%) больных 60-74 лет. Однако достоверного различия между толщиной ЗСЛЖ и МЖП у пациентов двух возрастных групп не выявлено. Не выявлено достоверного различия в выраженности ДД ЛЖ у больных разного возраста. Так, соотношение Е/А у пациентов двух возрастных групп составило соответственно -  $0,79 \pm 0,08$  и  $0,87 \pm 0,10$ , IVRT -  $135,57 \pm 5,40$  и  $146,82 \pm 6,83$  мс.

Проанализированы морфометрические показатели сердца в зависимости от степени тяжести ГДИ (таблица 3). Установлена зависимость показателей центральной гемодинамики от степени тяжести ГДИ. У пациентов с легким ГДИ выявлены достоверно более высокие показатели УО, МОК и СИ по сравнению с другими пациентами.

Установлены достоверно более высокие показатели ФВ, КСР и КСО ЛЖ у больных с легким неврологическим дефицитом по сравнению с пациентами с тяжелым и очень тяжелым ГДИ. Полученные данные, по всей вероятности, указывают на сочетание гипертрофии ЛЖ с небольшими его размерами, что приводит к уменьшению основных гемодинамических показателей (УО, МОК и СИ) и играет отрицательную роль в возникновении неврологического дефицита при гемодинамическом подтипе ИИ. Наблюдался рост выраженности ДД у больных с ГДИ при увеличении степени тяжести ИИ, что сказывалось на уменьшении соотношения Е/А. Достоверное различие отмечено между больными с легким ИИ и тяжелым и очень тяжелым ГДИ. Рестриктивный тип ДД наблюдался у 4 пациентов с тяжелым и очень тяжелым ГДИ и у 1 пациента с инсультом средней тяжести.

Проанализировано влияние морфометрических показателей сердца на степень выраженности и регресс неврологической симптоматики в течение острого периода ГДИ (таблица 4). Установлена достоверная зависимость тяжести ГДИ от таких показателей как толщина ЗСЛЖ, КДР ЛЖ, ФВ, УО, МОК, СИ на 1, 7, 14 сутки инсульта. Выявлена зависимость размера ЛП от значений NIHSS на 1 сутки ( $r = -0,30$ ,  $p = 0,009$ ).

Выявлена зависимость между типом ремоделирования ЛЖ и тяжестью ГДИ на 1 сутки. При нормальной геометрии ЛЖ степень тяжести ИИ составила  $6,62 \pm 1,43$ , при концентрической гипертрофии -  $9,11 \pm 1,64$ , эксцентрической гипертрофии -  $8,75 \pm 1,80$  и при концентрическом ремоделировании -  $28 \pm 1,31$  баллов. Наблюдалась достоверная разница между тяжестью инсульта при нормальной геометрии ЛЖ и при патологических типах ремоделирования ( $p < 0,01$ ).

Установлено влияние диастолической дисфункции на функциональный результат ГДИ, на что указывает зависимость между показателем  $V_e/V_a$  и значениями модифицированной шкалы Ренкина на 14 сутки:  $r = -0,49$ ,  $p = 0,011$ . Полученные результаты свидетельствуют о том, что ДД замедляет функциональное восстановление при данном подтипе ИИ.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что морфометрические показатели сердца, обусловленные длительностью АГ, уровнем АД, достоверно коррелируют с тяжестью ГДИ в остром его периоде.

С помощью метода множественной линейной регрессии выбраны несколько показателей, которые имеют наибольшее прогностическое значение для определения тяжести ГДИ на 1, 7 и 14 сутки. Наиболее значимыми являются ФВ, размеры ЛП, КСР ЛЖ, толщина ЗСЛЖ. При учете данных показателей на 1 сутки ГДИ показатель регрессии  $R = 0,47$ ,  $p = 0,021$ . На 1 сутки тяжесть ГДИ в большей степени зависела от размера ЛП. Стандартизированный показатель  $\beta$  для размера ЛП составил 0,31, для ФВ - 0,27. При ГДИ выявлена обратная зависимость между тяжестью инсульта и толщиной ЗСЛЖ.

Рассчитаны формулы, с помощью которых можно прогнозировать тяжесть ГДИ на 7 и 14 сутки, учитывая морфометрические показатели сердца и исходную тяжесть инсульта.

Прогнозируемая тяжесть ГДИ на 7 сутки =  $-5,079 - 0,013 \times \text{ФВ} + 1,302 \times \text{ЛП} - 0,25 \times \text{КДР} + 1,727 \times \text{ЗСЛЖ} + 0,855 \times \text{тяжесть ГДИ на 1 сутки}$ .  $R = 0,896$ ,  $F = 52$ .

Таблица 4. Показатели корреляции между морфометрическими показателями сердца и степенью неврологического дефицита в остром периоде ГДИ

Показатели	NIHSS		
	1 сутки	7 сутки	14 сутки
ФВ	$r = -0,28$ , $p = 0,032$	$r = -0,33$ , $p = 0,005$	$r = -0,43$ , $p = 0,007$
ЗСЛЖ	$r = -0,32$ , $p = 0,004$	$r = -0,47$ , $p = 0,003$	$r = -0,36$ , $p = 0,008$
КДР ЛЖ	$r = -0,38$ , $p = 0,007$	$r = -0,42$ , $p = 0,009$	$r = -0,38$ , $p = 0,002$
УО	$r = -0,32$ , $p = 0,005$	$r = -0,38$ , $p = 0,001$	$r = -0,41$ , $p = 0,002$
МОК	$r = -0,35$ , $p = 0,002$	$r = -0,48$ , $p = 0,006$	$r = -0,41$ , $p = 0,014$
СИ	$r = -0,34$ , $p = 0,010$	$r = -0,45$ , $p = 0,004$	$r = -0,43$ , $p = 0,007$

Таблица 5. Показатели корреляции между морфометрическими показателями сердца и пиковой систолической скоростью кровотока на стороне очага в остром периоде ГДИ

Vs	Морфометрические показатели сердца	
	УО	МОК
ОбщСА правая	r=0,55, p=0,006	r=0,47, p=0,020
ОбщСА левая	r=0,66, p=0,001	r=0,59, p=0,003
ВСА правая	r=0,66, p=0,001	r=0,59, p=0,003
ВСА левая	r=0,44, p=0,008	r=0,50, p=0,010
ПА правая	r=0,49, p=0,002	r=0,50, p=0,011
ЗМА правая	r=0,20, p=0,071	r=0,42, p=0,009

Прогнозируемая тяжесть ГДИ на 14 сутки =  $-11,961 - 0,031 \times \text{ФВ} + 1,978 \times \text{ЛП} - 0,314 \times \text{КДР} + 2,55 \times \text{ЗСЛЖ} + 0,857 \times \text{тяжесть ГДИ на 1 сутки}$ . R=0,899, F=35.

В качестве примера, приводится сравнение результатов наблюдений и прогнозируемых величинах при ГДИ на 7 сутки (рис.).

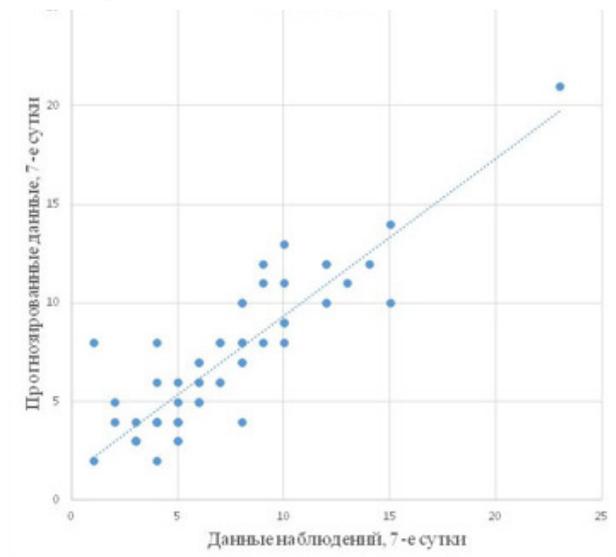


Рис. Сравнение прогнозируемых данных и данных наблюдений

Установлено, что данные, полученные в результате проведенных исследований, и расчетные показатели хорошо согласуются между собой.

Поскольку ведущим патогенетическим механизмом ГДИ является нарушение параметров центральной гемодинамики, проанализировано влияние морфометрических показателей сердца на показатели экстра- и интракраниального кровотока при данном подтипе ИИ (таблица 5).

Установлено влияние центральной гемодинамики на Vs экстракраниальных сосудов. При этом чаще достоверные корреляции встречались при правополушарной локализации ГДИ. Выявлена зависимость между показателями УО,

МОК и Vs на стороне инфаркта по обеим ОбщСА, ВСА и правой ПА. СИ коррелировал с показателями Vs в правой ВСА (r=0,46, p=0,012) и правой ПА (r=0,50, p=0,008) на стороне очага при инфарктах в правой СМА. Достоверная связь обнаружена между СИ и Vs в правой ВСА (r=0,46, p=0,020) и правой ПА (r=0,50, p=0,018) на стороне очага.

На Vs в СМА на пораженной стороне достоверное влияние имела ФВ. Так корреляционная связь между ФВ и Vs в левой СМА составила r=0,60, p=0,003, в правой СМА - r=0,38, p=0,009. Установлены достоверные прямые корреляции между ФВ ЛЖ с Vs в правом сифоне ВСА (r=0,60, p=0,008) и правой ПА (r=0,69, p=0,014).

Таким образом, выявлено, что в остром периоде ГДИ показатели центральной гемодинамики УО, МОК коррелируют со скоростью кровотока в систолу в экстракраниальных сосудах: в обоих ОбщСА, ВСА и правой ПА; СИ - с Vs в правой ВСА и ПА. ФВ положительно коррелирует с Vs в правой и левой СМА.

Среди других морфометрических показателей сердца установлена зависимость между СВФ и ФВ (r=0,55, p=0,005) и КСР ЛЖ и СВФ (r=0,30, p=0,015). Обнаруженная связь между СВФ и ФВ, по всей вероятности, свидетельствует о прямом влиянии сократительной способности сердца на мозговой кровоток при данном подтипе ИИ.

Результатами других исследований без разделения ИИ на патогенетические подтипы установлено, что при наличии ишемической болезни (ИБС) проявляется тенденция к обратной взаимосвязи между регрессом неврологического дефицита и значениями УО и МОК [10]. Установлено прямое влияние сниженной ФВ ЛЖ на объемный кровоток в артериях каротидной системы, что приводит к истощению церебральной ауторегуляции, гипоперфузии и критическому ухудшению мозгового кровообращения, особенно у больных с окклюзионным поражением мозговых артерий [5].

#### Выводы.

1. Среди клинических факторов, которые влияют на течение острого периода ГДИ, наиболее значимы: раз-

мер очага, уровень сознания на первые сутки, исходное САД, возраст больного.

2. ГДИ возникает на фоне изменений морфометрических показателей сердца и нарушений центральной гемодинамики. Достоверную связь с тяжестью ГДИ на 7 и 14 сутки имеют фракция выброса, размеры ЛП, толщина ЗСЛЖ, КДР ЛЖ, включение которых в разработанные модели прогноза повышает достоверность прогнозирования степени восстановления неврологических функций в остром периоде. Установлено влияние диастолической дисфункции на функциональный результат острого периода ГДИ, на что указывает зависимость между показателем  $V_e/V_a$  и значениями модифицированной шкалы Ренкина на 14 сутки ( $r=-0,49$ ,  $p=0,011$ ).

3. Установлена взаимосвязь между параметрами церебральной гемодинамики и морфометрическими показателями сердца: скорости кровотока в экстракраниальных сосудах (обоих ОбщСА, ВСА) от УО, МОК, СИ; скорости кровотока в обеих СМА и СBF - от фракции выброса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вилкенсфод У. Справочник по эхокардиографии. М.: Медицинская литература; 2008: 229.
2. Задионченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. / Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. // Рус.мед.журн. – 2002. – Т. 10. – № 1. – С. 34-41.
3. Мищенко Т.С. Достижения в области сосудистых заболеваний головного мозга за последние 2 года // Здоров'я України. – 2010. - №5. – С. 12-13.38
4. Мурашко Н.К. Церебральний гемодинамічний резерв у хворих на артеріальну гіпертензію. /Н.К. Мурашко, Самаалі Хішем // Ліки України. – 2010. - №1 (127). – С. 112-114.
5. Подлеснова Е.Ю. Патогенетические варианты цереброваскулярных нарушений при ишемической болезни сердца // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.: 14.00.13 Нервные болезни – Саратов. – 2004. - 139 с.
6. Поливода С.Н., Колесник Ю.М., Черепок А.А. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: Практическое руководство. – К.: Четверта хвиля, 2005. – 800 с.
7. Скворцова В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения // Consilium medicum (Системные гипертензии). 2005. - №2, — С.3-10.
8. Ткаченко О.В., Цьоха І.О. Ішемічний інсульт: прогностичні аспекти клінічних, лабораторних та нейровізуальних характеристик. – 2012. – 112 с.
9. Трещинська М.А., Головченко Ю.І., Ключникова О.О. та ін. Вибір гіпотензивного препарату у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цереброваскулярною патологією MedicLab.com.ua. <http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=16567> Ссылка активна на 17.03.2017
10. Трунова Е. С. Состояние сердца и течение острого периода ишемического инсульта: Автореф. дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.00.13. – М.: 2008. - 142 с.
11. Abboud H High blood pressure in early acute stroke: a

- sign of a poor outcome? / Abboud H, Labreuche J, Plouin F, Amarencо P. // J Hypertens. - 2006. – Vol. 4(2). P. - 381–386.
12. Bombelli M. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in- and out-of office blood pressure values / Bombelli M., Facchetti R., Carugo S. et al. // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2458-2464.
  13. Chung-Wen Chen. Changes in left atrial functional indexes in ischemic stroke patients / Chung-Wen Chen, Shu-Yi Chen, Rey-Nein Tung // Journal of Chinese Medical Association. – 2013. – Vol. 76. – P. 564-569.
  14. Cuadrado-Godia E. Heart failure in acute ischemic stroke/ Cuadrado-Godia E, Ois A, Roquer J: Curr Cardiol Rev. – 2010. – Vol. 6 (3). – P. 202-213.
  15. Dahlof B. Cardiovascular morbidity and mortality in losartan interventional for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. for the LIFE Study Group. // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.
  16. Jensen MB, Blood pressure as an independent prognostic factor in acute ischemic stroke. /Jensen MB, Yoo B, Clarke WR et al. // J Hypertens. 2008. – Vol. 26 (7). – P. 1446–1452.
  17. Latha Ganti Stead. The impact of blood pressure hemodynamics in acute ischemic stroke: a prospective cohort study /Latha Ganti Stead, Sailaja Enduri, M Fernanda Bellolio et al. // Int J Emerg Med. - 2012 January 17.
  18. Michael A. Bauml Left ventricular hypertrophy: An overlooked cardiovascular risk factor // Cleveland Clinic Journal of Medicine. - 2010. - Vol. 77. – P. 381-387.
  19. Marco R. Di Tullio. Left Ventricular Mass and Geometry and the Risk of Ischemic Stroke /Marco R. Di Tullio, Donna R. Zwas, Ralph L. Sacco et al. // Stroke. – 2003. – Vol. 34(10). – P. 2380.
  20. Mathias T. Low Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Acute Ischemic Stroke May Be Predictive of Poor Functional Outcome (P03.199)/ T. Mathias, K. Albright, T. Beasley et al. // Neurology. – 2013. – Vol. 12. – P. 190.
  21. Yasuno S. Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in leftventricular mass in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan / Yasuno S., Ueshima K., Oba K. et al. Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 1706-1712.

## SUMMARY

### CLINICAL-HEMODYNAMIC PECULIARITIES OF THE COURSE OF HEMODYNAMIC ISCHEMIC STROKE IN ACUTE PERIOD

**Shkrobot S., Sokhor N., Milevska-Vovchuk L., Yasniy O., Shkrobot L.**

*I.Y. Horbachevskyy Ternopil State Medical University, Ukraine*

The aim of the research is to study the peculiarities of cardiac morphometric parameters, the parameters of central

hemodynamics and their impact on the course of hemodynamic ischemic stroke in acute period.

116 patients were performed Echo-Doppler-cardiography in acute period of hemodynamic ischemic stroke in order to evaluate cardiac morphometric parameters. These patients were also performed transcranial duplex scanning.

The results established that among significant clinical factors that influence the course of the acute period of hemodynamic ischemic stroke the most important are: the size of the focus, the level of consciousness on the 1st day, primary systolic arterial pressure, age of the patient. Hemodynamic ischemic stroke occurs on the background of changes of cardiac morphometric parameters and the disorders of the central hemodynamics. There is a close connection between the severity of hemodynamic ischemic stroke on the 7th and 14th day with the ejection fraction, the size of left atrium, the thickness of posterior wall of left ventricle, final diastolic size of left ventricle. The interrelation between the parameters of cerebral hemodynamics and cardiac morphometric parameters was established.

Conclusions: cardiac morphometric parameters and parameters of central hemodynamics can be predictors of the course of hemodynamic ischemic stroke in acute period.

**Keywords:** hemodynamic ischemic stroke, acute period, central hemodynamics, cerebral hemodynamics.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПЕРИОДА ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

**Шкробот С.И., Сохор Н.Р., Милевская-Вовчук Л.С., Ясний О.Р., Шкробот Л.В.**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, Украина*

Целью исследования явилось изучение особенностей морфометрических показателей сердца, нарушений центральной гемодинамики и их влияния на течение острого периода гемодинамического ишемического инсульта.

116 больным в остром периоде гемодинамического ишемического инсульта (ГДИ) проведены Эхо-доплерокардиография для определения морфометрических показателей сердца и транскраниальное дуплексное сканирование.

Установлено, что среди клинических факторов,

которые влияют на течение острого периода ГДИ, наиболее значимы: размер очага, уровень сознания на 1-е сутки, исходное систолическое артериальное давление, возраст больного. ГДИ возникает на фоне изменений морфометрических показателей сердца и нарушений центральной гемодинамики. Достоверную связь с тяжестью ГДИ на 7 и 14 сутки имеют фракция выброса, размеры левого предсердия, толщина задней стенки и конечно-диастолический размер левого желудочка. Установлена взаимосвязь между параметрами церебральной гемодинамики и морфометрическими показателями сердца.

Авторы статьи предполагают, что морфометрические показатели сердца и параметры центральной гемодинамики являются предикторами течения острого периода ГДИ.

## რეზიუმე

მწვავე ჰემოდინამიკური იშემიური ინსულტის მიმდინარეობის კლინიკურ-ჰემოდინამიკური თავისებურებანი

ს. შკრობოტი, ნ. სოხორი, ლ. მილერსკაია-ვოვჩუკი, ო. იასნი, ლ. შკრობოტი

ტერნოპოლის ი.ი. გორბაჩევსკის სახელობის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულის მორფომეტრიული თავისებურებების, ცენტრალური ჰემოდინამიკის დარღვევების და მათი გავლენის შეფასება ჰემოდინამიკური იშემიური ინსულტის (ჰდი) მწვავე პერიოდის მიმდინარეობაზე.

116 ავადმყოფს ჰდი-ის მწვავე პერიოდში გულის მორფომეტრიული მაჩვენებლების განსაზღვრის მიზნით ჩატარდა ექოდოპლეროკარდიოგრაფია და ტრანსკრანიული დუპლექსური სკანირება.

ნატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ კლინიკურ ფაქტორებს შორის, რომელიც ზეგავლენას ახდენს ჰდი-ის მწვავე პერიოდის მიმდინარეობაზე, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია: კერის ზომა, გონებრივი მდგომარეობა პირველი დღე-ღამის განმავლობაში, საწყისი სისტოლური არტერიული წნევა, ავადმყოფის ასაკი. ჰდი ვითარდება გულის მორფომეტრიული მაჩვენებლების ცვლილების და ცენტრალური ჰემოდინამიკის დარღვევის ფონზე. ჰდი-ის სიმძიმესთან მე-7 და მე-14 დღეს სარწმუნოდ კორელირებს განდევნის ფრაქციის, მარცხენა წინაგულის ზომების, უკანა კედლის სისქის და მარცხენა პარკუჭის მაქსიმალური დიასტოლური ზომის მაჩვენებლები. დადგენილია ურთიერთკავშირი ცერებრული ჰემოდინამიკის პარამეტრებსა და

გულის მორფომეტრიულ მახვენებლებს შორის. ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ გულის მორფომეტრიული მახვენებლები და ცენ-

ტრალური ჰემოდინამიკის დარღვევები შეიძლება წარმოადგენდეს ჰდი-ის მწვავე პერიოდის მიმდინარეობის პრედიქტორებს.

## АКТИВНОСТЬ НЕСФАТИНА-1 У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩИМ ПРЕДИАБЕТОМ ИЛИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Ковалева О.Н., Ашеулова Т.В., Демиденко А.В., Визир М.А., Кочубей О.А.

*Харьковский национальный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренней медицины №1, основ биоэтики и биобезопасности, Украина*

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одной из значимых медико-социальных проблем ввиду широкой распространенности, которая приводит к высокой степени инвалидизации и смертности населения. Наличие сопутствующей патологии существенно ухудшает течение и прогноз заболевания. Коморбидным состоянием зачастую выступает сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), повышающий риск сосудистых осложнений почти в 10 раз. По прогнозам экспертов Международной федерации диабета, общее количество больных СД к 2030 году превысит 552 млн. Более 300 млн. лиц пребывают в состоянии предиабета [10]. Своевременное выявление предиабета имеет важное социальное значение, так как нарушение толерантности к глюкозе приводит к манифестации СД 2 типа и осложнениям сердечно-сосудистых заболеваний [3,18].

Частой причиной гипергликемии и инсулинорезистентности выступает ожирение. Сочетание артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, гипергликемии и дислипидемии является высоким риском основных сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к смертности [1]. Поэтому, прогностически важным направлением современной науки является изучение метаболически активных веществ, влияющих на углеводный обмен, в частности, маркера метаболических нарушений – несфатина-1.

Несфатин-1, протеин, который впервые был выделен японскими учеными в 2006 г., является эндогенным пептидом, который широко экспрессируется в центральной и периферической системах, особенно концентрирован в гипоталамусе. Кроме способности регулировать потребность в пище, снижая аппетит и количество производимого организмом жира, несфатин-1 имеет широкий спектр преимущественно паракринных эффектов и играет существенную роль в различных физиологических и патофизиологических процессах, таких как сердечно-сосудистая регуляция, нейроэндокринный контроль секреции гормона стресса, участие в механизмах формирования поведенческих

реакций возбуждения. Исследования показывают, что формирование несфатина-1 физиологически может происходить и в островках поджелудочной железы и регулируется уровнем гликемии [15]. Уровень несфатина-1 понижен у лиц с СД 2 типа и показано, что это достоверно коррелирует со способностью организма секретировать инсулин. С другой стороны, несфатин-1 усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина, способствуя проникновению Са<sup>2+</sup> через каналы L типа [16]. На сегодняшний день экспериментальные исследования показывают, что несфатин-1 действует как на метаболизм глюкозы, так и на чувствительность к ней [7]. По сей день механизм воздействия несфатина-1 на регуляцию глюкозы полностью не известен. Данные литературы и последних исследований о связи диабета и уровня несфатина-1 противоречивы. Вопрос, возможно ли использовать определение уровня несфатина-1 для вспомогательной диагностики СД и предиабета вызывает несомненный интерес и весьма значим.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось определение активности несфатина-1 у больных гипертонической болезнью и предиабетом или сахарным диабетом 2 типа.

**Материал и методы.** Для изучения активности несфатина-1 в зависимости от нарушения углеводного обмена обследовано 83 больных ГБ, 58 из них находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении Коммунального учреждения здравоохранения (КУОЗ) «Харьковская городская клиническая больница №11», 25 – в терапевтическом отделении КУОЗ «Чугуевская центральная клиническая больница им. Н.И. Кононенко». Больные разделены на 3 группы: I группа – 38 (45,78%) больных ГБ без сопутствующих нарушений углеводного обмена; II группа – 23 (27,72%) больных ГБ и предиабетом; III группа – 22 (26,50%) больных ГБ и СД 2 типа. Группу контроля составили 10 практически здоровых волонтеров, сопоставимых по полу и возрасту.

Всем пациентам измерялся уровень артериального давления (АД) в положении сидя после 5-минутного отдыха по методу М.С. Короткова [2]. Верификацию диагноза с определением стадии и степени ГБ проводили согласно критериям Украинского общества кардиологов и рекомендациям Европейского общества гипертензии/кардиологов [13].

Предиабет выявляли согласно критериям Европейской ассоциации по изучению СД (EASD) и ВОЗ [11]. Диагноз СД 2 типа устанавливался эндокринологом после комплексного клинико-инструментального обследования пациента на основании критериев экспертной группы ВОЗ. Все пациенты получали терапию бигуанидами в дозе 1600-2500 мг/сут.

В исследование не включали пациентов с вторичной АГ, сопутствующей аутоиммунной патологией, с хроническими заболеваниями печени и почек, выраженными нарушениями сердечного ритма и проводимости, острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью III ст.

Антропометрические измерения включали определение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и соотношения ОТ/ОБ. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: масса тела (кг)/квадрат роста (м<sup>2</sup>). Признаком абдоминального ожирения (АО) считался ОТ >94 см у мужчин, ОТ >80 см у женщин [20]. Значение ОТ/ОБ >0,90 у мужчин и >0,85 у женщин считалось признаком висцерального или абдоминального типа распределения жировой ткани.

Оценка гликемического профиля проводилась биохимическим методом на основании определения уровня глюкозы и инсулина натощак и спустя 120 мин. после проведения стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Использовался набор реактивов DRG® Инсулин (DRG Instruments GmbH, Германия, Марбург).

Для определения уровня несфатина-1 применялся иммуноферментный метод с использованием набора реагентов Kono Biotech® Human Nesfatin-1 ELISA Kit.

Для количественной оценки инсулинорезистентности использовались индексы HOMA-IR, CARO и FIRI. Индекс HOMA-IR рассчитывался по формуле: HOMA-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5. Индекс CARO рассчитывался по формуле: CARO = глюкоза (ммоль/л) / инсулин (мкМЕ/мл) и при значении индекса менее 0,33 состояние расценивалось как гиперинсулинемия. Индекс FIRI (индекс инсулинорезистентности натощак) рассчитывался по формуле: FIRI = глюкоза плазмы натощак x иммунореактивный инсулин / 25.

Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики. Данные представлены как средняя и стандартная ошибка среднего. Для сравнения результатов использовали критерий Вилкоксона, критерий Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни, медианный тест. Для оценки взаимосвязей показателей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу отбрасывали при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст обследованных больных ГБ составил  $58,16 \pm 0,66$  лет; мужчин ( $n=32$ ) -  $59,57 \pm 1,16$  лет; женщин ( $n=51$ ) -  $60,64 \pm 1,53$  лет.

Показатели уровня несфатина-1 в основных группах составили  $7,66 \pm 0,15$ ,  $7,45 \pm 0,21$  и  $7,50 \pm 0,28$  нг/мл, соответственно ( $p > 0,05$ ). Учитывая недостоверность в разнице между полученными данными, для более детального исследования основные группы были разделены на подгруппы в зависимости от наличия ожирения.

В данной выборке пациентов антропометрическое исследование показало наличие АО у подавляющего большинства больных во всех группах. Среди 38 пациентов I группы с ГБ без сопутствующего нарушения углеводного обмена выявлено 20 (52,63%) пациентов с АО. II группу составили 13 (56,52%) больных ГБ с предиабетом и АО и 10 (51,35%) пациентов без АО. Наибольший процент больных с АО выявлен в группе с ГБ и СД 2 типа. Из 18 (34,46%) больных III группы наличие АО установлено у 14 (63,34%) пациентов (таблица 1).

Анализ гликемического профиля, индексов инсулинорезистентности (ИР) показал достоверное различие в значениях глюкозы и инсулина натощак и после ПГТТ, индексах HOMA в группах пациентов со значительным увеличением показателей в случае коморбидного состояния.

Уровень несфатина-1 был повышен во всех подгруппах пациентов в сравнении с контрольной группой, особенно у пациентов с ГБ, нормогликемией без АО (таблица 2).

Проведенный корреляционный анализ показал множественные достоверные взаимосвязи несфатина-1 с антропометрическими параметрами и компонентами углеводного профиля. Так, в группе больных ГБ, без нарушения углеводного обмена и АО установлена прямая достоверная зависимость активности пептида с индексом ОТ/ОБ ( $r=0,379$ ,  $p < 0,05$ ). У больных ГБ, АО без нарушения углеводного обмена выявлена зависимость уровня несфатина-1 от индекса ОТ/ОБ ( $r=0,244$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Сравнительная характеристика результатов антропометрии во всех группах исследуемой популяции,  $M \pm SE$

Группа / Показатель	ГБ+нормогликемия (n=38)		ГБ+предиабет (n=23)		ГБ+СД 2 типа (n=22)		Группа контроля (n=10)
	Без АО	С АО	Без АО	С АО	Без АО	С АО	
Возраст, лет	60,38±4,74	58,26±1,47	60,50±1,50	57,77±2,12	69,00±4,14	62,57±1,37	58,50±1,14
Масса тела, кг	69,63±3,50	94,43±2,87*^	65,00±7,00	110,23±5,71*^#	67,50±2,50	99,86±4,94*^#	65,41±2,45
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,90±0,94	34,42±0,85*^	21,93±1,86	40,08±1,76*^#	24,49±1,26	36,69±1,79*^	22,38±0,34
ОТ, см	80,63±3,06	109,67±2,40*^	81,50±7,50	122,92±3,25*^#	79,50±2,84	114,50±4,19*^#	75,83±2,12
ОБ, см	94,50±2,00	119,14±1,90*^	94,00±6,00	129,15±3,75*^#	97,50±2,10	124,00±4,28*^#	95,67±0,66
Индекс Т/Б	0,85±0,02	0,92±0,01*^	0,86±0,02	0,96±0,02*^	0,82±0,03	0,92±0,02*^	0,79±0,02
САД, мм рт.ст.	150,63±3,71*	153,69±2,09*	155,00±5,00*	167,69±4,26*^#	168,75±4,27*#	169,29±3,66*#	122,08±2,57
ДАД, мм рт.ст.	86,25±1,57*	88,45±1,11*	92,50±2,50*	93,46±2,43*	93,75±2,39*#	96,79±2,38*#	76,25±1,64

примечание: \* - разница достоверна при сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ); ^ - разница достоверна при сравнении с пациентами без АО соответствующей группы; # - разница достоверна при сравнении с группой ГБ с нормогликемией ( $p < 0,05$ ). САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей углеводного профиля во всех группах исследуемой популяции,  $M \pm SE$

Группа / Показатель	ГБ+нормогликемия (n=38)		ГБ+предиабет (n=23)		ГБ+СД 2 типа (n=22)		Группа контроля (n=10)
	Без АО	С АО	Без АО	С АО	Без АО	С АО	
Глюкоза, ммоль/л	4,37±0,15	4,56±0,08	6,15±0,18*#	6,33±0,15*#	6,74±0,72*#	7,13±0,34*#	4,64±0,15
Глюкоза ПГТ, ммоль/л	5,75±0,50	6,18±0,23	7,99±0,31*#	8,93±0,32*^#	-	-	6,04±0,23
Инсулин, мкМЕ/мл	22,31±3,21*	31,52±1,73*^	39,08±2,07*	46,66±6,66*^#	28,54±7,71	37,89±4,25*^#	13,23±0,69
НОМА	4,36±0,66	6,45±0,40*^	8,30±0,83*#	13,41±2,17*^#	8,87±2,70*	11,46±1,46*^#	2,72±0,16
CARO	0,22±0,03*	0,17±0,01*	0,17±0,01*	0,17±0,02*	0,30±0,12	0,22±0,03*	0,36±0,03
FIRI	3,93±0,59	5,81±0,36*^	10,17±0,75*#	12,07±1,95*^#	7,08±2,43*#	10,31±1,31*^#	2,45±0,15
Несфатин-1, нг/мл	8,46±0,26*	7,51±0,16*^	8,04±0,23*	7,36±0,24*^	8,14±0,52*	7,31±0,32*^	4,54±0,13

примечание: \* - разница достоверна при сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ); ^ - разница достоверна при сравнении с пациентами без АО соответствующей группы; # - разница достоверна при сравнении с группой ГБ с нормогликемией ( $p < 0,05$ )

Исследование активности несфатина-1 показало достоверное увеличение уровня пептида в общей популяции больных ГБ в сравнении с группой контроля ( $p < 0,001$ ), что подтверждает гипотезу о прогипертензивном действии пептида. У больных ГБ и АО, но без нарушения углеводного обмена выявлена корреляционная зависимость уровня несфатина-1 от САД ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ). Согласно проведенным ранее исследованиям [6], данный эффект обусловлен воздействием несфатина-1 на меланокортиновую и окситоциновую системы, потенцированием вазоконстрикции вследствие ингибирования продукции оксида азота.

Участие несфатина-1 в развитии артериальной гипертензии в виде ее индуцирования показано учеными

в эксперименте при введении несфатина интрацеребрально [5]. Однако в отличие от центрального эффекта адипокина, периферическое действие несфатина в отношении сердечной мышцы заключается в ограничении участка повреждения в период ишемия-реперфузия за счет активации гуанилатциклазы, протеинкиназы G и экстрацеллюлярной сигнал-регулирующей киназы, подразумевая протективные эффекты повышения уровня несфатина-1.

Наши результаты согласуются с данными Zhao Y.M и соавт. [22] о том, что уровень несфатина-1 в китайской популяции достоверно повышается у лиц с артериальной гипертензией. Помимо установленных взаимосвязей уровня несфатина-1 с ИМТ, САД, ДАД

по результатам проведенной логистической регрессии, уровень несфатина-1 является независимым предиктором высокого сердечно-сосудистого риска, а также повышение адипокина у лиц с ожирением является предиктором развития артериальной гипертензии.

При анализе уровня несфатина-1 во всей выборке пациентов без АО, уровень несфатина-1 достоверно выше, чем у пациентов с АО, а именно  $8,31 \pm 0,19$  нг/мл и  $7,44 \pm 0,13$  нг/мл, соответственно ( $p=0,003$ ). Выявлено достоверное различие ( $p=0,001$ ) в показателях несфатина-1 в группе с ГБ и нормогликемией в зависимости от наличия АО. Некоторыми исследователями [9,14] установлены значительное снижение уровня несфатина-1 у больных с ожирением в сравнении с группой контроля и отрицательная корреляционная связь с ИМТ, объемами талии и бедер. Учитывая анорексигенное действие адипоцитокина, снижение несфатина-1 в плазме крови у лиц с ГБ обуславливает большее употребление пищи, что способствует дальнейшему увеличению массы тела [14].

Анализ значений несфатина-1 в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена достоверных отличий в группах ( $p>0,001$ , Kruskal-Wallis, ANOVA) не показал, однако отмечена тенденция к снижению уровня пептида при сочетании АО и глюкометаболических нарушений. Результаты исследования согласуются с данными Algul S. [4], согласно которым исследование уровней несфатина-1 у лиц с предиабетом и СД 2 типа в сравнении с группой контроля выявляет тенденцию к снижению активности адипокина у лиц с сопутствующей гипергликемией натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе и достоверным снижением у пациентов с СД 2 типа и метаболическим синдромом, предполагая роль инсулинорезистентности в снижении уровня несфатина-1 у больных с нарушенным углеводным обменом. Гипергликемия вызывает снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, в ответ на это увеличивается секреция инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, формируется гиперинсулинемия. Повышение индекса ИР НОМА выявлено у 22 (57,89%) больных I группы и у 16 (69,56%) - II группы, что также подчеркивает неблагоприятный прогноз заболевания, т.к. доказано, что ИР ассоциируется с атеросклеротическим поражением как коронарных, так и периферических сосудов и является независимым фактором риска сосудистых осложнений [3].

В группе больных ГБ без нарушения углеводного обмена и АО установлена прямая достоверная зависимость активности пептида с индексом Т/Б ( $r=0,379$ ,  $p<0,05$ ), уровнем глюкозы постпрандиально ( $r=-0,749$ ,  $p<0,05$ ). У больных ГБ, АО без нарушения углеводного обмена выявлена зависимость уровня несфатина-1 от индекса ОТ/ОБ ( $r=0,244$ ,  $p<0,05$ ), глюкозы натощак ( $r=0,313$ ,

$p<0,05$ ), инсулина натощак ( $r=0,361$ ,  $p<0,05$ ) и НОМА-IR ( $r=0,430$ ,  $p<0,05$ ).

У пациентов с предиабетом без АО выявлена достоверная связь уровня несфатина-1 с ИМТ ( $r=-0,760$ ,  $p<0,05$ ), индексом Т/Б ( $r=-0,741$ ,  $p<0,05$ ), инсулином ( $r=0,853$ ,  $p<0,05$ ), НОМА ( $r=0,829$ ,  $p<0,05$ ). Подобные взаимосвязи выявлены у больных ГБ и СД 2 типа: несфатин-1 - индекс Т/Б ( $r=0,606$ ,  $p<0,05$ ), инсулин ( $r=0,759$ ,  $p<0,05$ ), НОМА ( $r=0,959$ ,  $p<0,05$ ). У пациентов с ГБ, СД 2 типа и сопутствующим АО вышеперечисленные корреляционные связи утрачены, что требует дальнейшего изучения.

В эксперименте продемонстрировано участие несфатина-1 в углеводном обмене путем ингибирования секреции глюкагона, а также предполагается его глюкозозависимый инсулинотропный эффект [16,22]. Секреторный ответ несфатина-1 на изменение уровня глюкозы в эксперименте *in vitro* в восемь раз меньше, чем реакция на инсулин [8]. Постпрандиально, уровень несфатина-1 не изменялся ни у здоровых грызунов, ни у животных с СД 2 типа [12], подразумевается локальная, а не системная функция несфатина-1 в регуляции метаболизма.

Определение уровня несфатина-1 у 83 пациентов с гипертонической болезнью показало достоверное повышение его уровня у всех пациентов по сравнению с данными практически здоровых волонтеров, что подтверждает гипотезу о прогипертензивном действии пептида. Обращает на себя внимание, что уровень несфатина-1 был выше у пациентов с ГБ с нормогликемией без абдоминального ожирения, чем у пациентов с ГБ и нарушенным углеводным обменом. Снижение уровня несфатина-1 у пациентов с ГБ, гипергликемией, абдоминальным ожирением, по всей вероятности, косвенно указывает на наличие корреляционных связей уровня несфатина-1 с уровнями глюкозы и инсулина натощак у больных ГБ и предиабетом, тогда как отсутствуют у больных ГБ и СД 2 типа. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амбросова Т.М., Ковальова О.М., Ащеулова Т.В. Прогностичні маркери формування і прогресування ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2012; 12 (39): 4-8.
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Робоча група з артеріальної гіпертензії української асоціації кардіологів. 2016.
3. Ковалева О.Н. Предиабет – диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии. Здоров'я України. 2012; 1: 24-25.
4. Algul S., Ozkan Y., Ozcelik O. Serum nesfatin-1 levels in patients with different glucose tolerance levels. *Physiol Res.* 2016; e-pub ahead of print.

5. Angelone T., Quintieri A. M., Amodio N., Cerra M. C. Endocrine orchestration of cardiovascular, gastrointestinal and hypothalamic control. *Curr Med Chem* 2011; 18(32): 4976–4986.

6. Ayada C., Toru U., Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia*. 2015; 19(1): 4-10.

7. Dore R., Levata L., Lehnert H., Schulz C. Nesfatin-1: functions and physiology of a novel regulatory peptide. *J Endocrinol*. 2017; 232(1): 45-65.

8. Foo K.S., Brauner H., Ostenson C. G., Broberger C. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state. *J. of Endocrinology*. 2010; 204: 255–263.

9. Guo Y., Xing M., Sun W. Plasma nesfatin-1 level in obese patients after acupuncture: a randomized controlled trial. *Acupunct Med*. 2014; 32(4): 313–317.

10. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. [www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance](http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance).

11. Kucukler F. K., Gorkem U., Simsek Y., Kocabas R., Gulen S., Guler S. Low level of Nesfatin-1 is associated with gestational diabetes mellitus. *Gyn. Endocrinology*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2016.1180679>

12. Li Q.C., Wang H.Y., Chen X., Guan H.Z., Jiang Z.Y. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regulatory Peptides*. 2010; 159: 72–77.

13. Mancia G., Laurent S., Agabiti E. 2013 guidelines for the management of arterial hypertension: Task Force document. *European Heart Journal*. 2013; (34): 2159–2219.

14. Mirzaei K., Hossein-nezhad A., Keshavarz SA. Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects. *Diabetes Metab Syndr*. 2015; 9(4): 292–298.

15. Mohan H., Gasner M., Ramesh N., Unniappan S. Ghrelin, ghrelin-O-acyl transferase, nucleobindin-2/nesfatin-1 and prohormone convertases in the pancreatic islets of Sprague Dawley rats during development. *J Mol Histol*. 2016; 47(3): 325-36.

16. Nakata M., Yada T. Role of NUBC2/nesfatin-1 in glucose control: diverse functions in islets, adipocytes and brain. *Curr Pharm Des* 2013; 19(39): 6960-6965.

17. Oh-I S., Shimizu H. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 2006; 443: 709-712.

18. Palavra F., Reis F., Marado D., Sena A. Biomarkers of Cardiometabolic Risk, Inflammation and Disease. Springer International Publishing, Switzerland. 2015; 165.

19. Riva M., Nitert M., Voss U. Nesfatin-1 stimulates glucagon and insulin secretion and beta cell NUCB2 is reduced in human type 2 diabetic subjects. *Cell Tissue Res*. 2011; 346: 393–405.

20. Rydén L. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes,

and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart. J*. 2013; 34 (39): 3035-3087.

21. Stengel A., Mori M., Tache Y. The role of nesfatin-1 in the regulation of food intake and body weight: recent developments and future endeavors. *Obes. Rev*. 2013; 14: 859-870.

22. Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F & Liu JN The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010; 391: 1039–1042.

23. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org., 2006.

24. Zhao Y., Ma X., Wang Q., Zhou Y., Zhang Y., Wu L., Ji H., Qin G., Lu J., Bi Y., Ning G. Nesfatin-1 correlates with hypertension in overweight or obese Han Chinese population. *Clin. Exper. Hypertension*. 2015; 37 (1): 15-20.

## SUMMARY

### NESFATIN-1 ACTIVITY IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND PREDIABETES, TYPE 2 DIABETES

**Kovalyova O., Ashcheulova T., Demydenko A., Vizir M., Kochubiei O.**

*Kharkov National Medical University, Department of Propaedeutic to Internal Medicine No.1, Basis of Bioethics and Biosafety, Ukraine*

Essential hypertension (EH) is one of the important problems and comorbidity negatively affects the prognosis of the disease. Substantial thing is investigation of metabolic substances that influence the carbohydrate profile.

Aim - investigation of the nesfatin-1 activity in patients with Essential hypertension and prediabetes/type2 diabetes.

83 patients with EH were examined and divided into groups according to dysglycemia and abdominal obesity. Significant increasing of nesfatin-1 in patients with EH  $7,81 \pm 0,26$  ng/ml was found comparing to controls  $4,54 \pm 0,13$  ng/ml,  $p < 0,05$ . In patients with EH with obesity, without dysglycemia level of nesfatin-1 was higher than in obese ones ( $8,31 \pm 0,19$  ng/ml,  $7,44 \pm 0,13$  ng/ml correspondently ( $p = 0,003$ )). In patients with EH and dysglycemia the tendency to decreasing of nesfatin in case of accompanied obesity was found. Correlation of nesfatin-1 and systolic blood pressure ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ) was revealed in patients with EH, abdominal obesity without dysglycemia.

Increasing of nesfatin-1 in EH comparing to controls was found. Correlations of nesfatin-1 with carbohydrate profile

components showed possible involvement of nesfatin-1 in carbohydrate disorders. Controversies of nesfatin-1 data in patients with EH, dysglycemia, obesity, possibly, connected with polymorbidity and needs further investigation.

**Keywords:** essential hypertension, prediabetes, type 2 diabetes, abdominal obesity, nesfatin-1.

## РЕЗЮМЕ

### АКТИВНОСТЬ НЕСФАТИНА-1 У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩИМ ПРЕДИАБЕТОМ ИЛИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В., Демиденко А.В., Визир М.А., Кочубей О.А.

*Харьковский национальный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренней медицины №1, основ биоэтики и биобезопасности, Украина*

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одной из значимых проблем, а коморбидность существенно ухудшает прогноз заболевания. Актуальным является изучение веществ, влияющих на углеводный обмен.

Целью данного исследования явилось определение активности несфатина-1 у больных гипертонической болезнью и предиабетом или сахарным диабетом 2 типа.

Обследовано 83 больных ГБ, которые распределены на группы в зависимости от наличия дисгликемии и абдоминального ожирения. Выявлено достоверное увеличение уровня несфатина-1 в целой выборке больных ГБ  $7,81 \pm 0,26$  нг/мл в сравнении с группой контроля  $4,54 \pm 0,13$  нг/мл,  $p < 0,05$ . У больных ГБ, абдоминальное ожирение (АО) без нарушения углеводного обмена выявило корреляционную зависимость уровня несфатина-1 от систолического артериального давления ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ). У пациентов без АО, уровень несфатина-1 выше, чем с АО, ( $8,31 \pm 0,19$  нг/мл и  $7,44 \pm 0,13$  нг/мл, соответственно  $p = 0,003$ ). У больных ГБ и дисгликемией выявлена тенденция к снижению уровня пептида при сочетании АО и глюкометаболических нарушений.

На основании полученных результатов установлено повышение несфатина-1 в сравнении с группой контроля. Корреляционные связи несфатина-1 с компонентами углеводного профиля подтверждают факт влияния пептида на глюкометаболические нарушения. Разнонаправленность данных в отношении активности

несфатина-1 у больных с АО и дисгликемией, по всей видимости, связана с полиморбидностью и требует дальнейшего изучения.

## რეზიუმე

ნესფატიინი-1-ის აქტივობა ჰიპერტონული დაავადების მქონე პაციენტებში თანმხლები პრედიაბეტი ან შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით

ო. კოვალიოვა, ტ. აშეულოვა, ა. დემიდენკო, მ. ვიზირ, ო. კოჩუბეი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის პროპედევტიკის №1, ბიოეთიკის და ბიოუსაფრთხოების კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნესფატიინი-1-ის აქტივობის შესწავლა ჰიპერტონული დაავადების (ჰდ) მქონე პაციენტებში პრედიაბეტის, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის კომორბიდობით.

კვლევაში მონაწილეობდა 83 პაციენტი ჰდ-ით, რომლებიც განაწილდა ჯგუფებად დისგლიკემიის და აბდომინური სიმსუქნის არსებობის მიხედვით. ჰდ-ის მქონე პაციენტთა მთელ ამონარჩევში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ( $4,54 \pm 0,13$  ნგ/მლ,  $p < 0,05$ ), გამოვლენილია ნესფატიინი-1 დონის სარწმუნო ზრდა ( $7,81 \pm 0,26$  ნგ/მლ). ჰდ-ით და აბდომინური სიმსუქნით პაციენტებში ნახშირწყლების ცვლის დარღვევის გარეშე ნესფატიინი-1 დონე კორელირებს საშუალო არტერიულ წნევასთან ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ). აბდომინური სიმსუქნის გარეშე პაციენტებში ნესფატიინი-1 დონე უფრო მაღალია, ვიდრე აბდომინური სიმსუქნით პაციენტებში, შესაბამისად,  $8,31 \pm 0,19$  ნგ/მლ,  $7,44 \pm 0,13$  ნგ/მლ,  $p = 0,003$ . ჰდ-ით და დისგლიკემიით პაციენტებში აბდომინური სიმსუქნის და გლუკომეტაბოლური დარღვევების თანხვედრის დროს გამოვლინდა პეპტიდის დონის შემცირების ტენდენცია. კვლევის შედეგებით დადგინდა ნესფატიინი-1-ის ზრდა, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

ნესფატიინი-1-ის და ნახშირწყლების პროფილის კომპონენტების კორელაციური კავშირი ამტკიცებს პეპტიდის ზეგავლენას გლუკომეტაბოლურ დარღვევებზე. ნესფატიინი-1 აქტივობის მონაცემთა განსხვავებულობა აბდომინური სიმსუქნის და დისგლიკემიის მქონე პაციენტებში შესაძლებელია პოლიმორბიდობასთან იყოს დაკავშირებული და მოითხოვს შემდგომ კვლევას.

## ВЛИЯНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Вирстюк Н.Г., Вакалюк И.И.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина*

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается наиболее распространенным хроническим заболеванием гепато-билиарной системы, которое в совокупности с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа достигло масштабов эпидемии [3]. Известно, что в основе неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), как одного из вариантов течения НАЖБП, лежит накопление липидов, что обуславливает клеточное повреждение гепатоцитов, развитие воспаления и фиброзирование структуры печени [7]. Доказано, что более чем у 25% больных с ожирением имеет место НАСГ. Причем, в 40% из них обнаруживаются значительные фибротические изменения печени F3 стадии [5,7].

Установлено, что пациенты с гиперлипидемией относятся к группе высокого риска развития НАЖБП, что обуславливает необходимость проведения их скрининга на наличие стеатоза или фиброза печени [2,9]. Биопсия печени, будучи золотым стандартом оценки морфологической структуры печени, потенциально ассоциируется с высоким риском возникновения осложнений. Поэтому, в настоящее время, большое внимание уделяется неинвазивным методам оценки течения НАЖБП, которые позволяют не только получить данные, значимые для постановки диагноза, но и наблюдать за течением заболевания в долгосрочной перспективе и оценивать эффективность лечения [11,12]. Среди таких методик наиболее оптимальной для больных ишемической болезнью сердца (ИБС), совмещенной с НАЖБП, является определение целого ряда показателей, позволяющих, в целом, провести оценку стеатоза, фиброза и активности НАЖБП.

В свою очередь, рациональный подход к модификации образа жизни занимает весомую нишу в комплексном лечении пациентов с данной коморбидной патологией и включает физическую активность, психические нагрузки, и способ питания [4]. Применение диетотерапии у данной категории больных позволяет не только улучшить контроль гликемии, дислипидемии и сердечно-сосудистого риска, но и способствует лечению стеатоза печени и сдерживает прогрессирование НАЖБП [4,5].

Целью исследования явилась оценка влияния образа жизни на активность неалкогольной жировой болезни печени путем воздействия на процессы фиброобразования и стеатоз печени у больных стабильной ишемической болезнью сердца.

**Материал и методы.** Наблюдались 105 больных (средний возраст -  $57,3 \pm 4,2$  лет) стабильной ИБС, совмещенной с НАЖБП, перенесших острый коронарный синдром более 3 месяцев назад. Диагноз стабильной ИБС был верифицирован по результатам электрокардиографии (ЭКГ), коронарографии и наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда в соответствии с унифицированным клиническим протоколом «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (Приказ МЗ Украины № 152 от 02.03.2016 года) [1]. Диагноз НАЖБП устанавливали в соответствии с унифицированным клиническим протоколом «Неалкогольный стеатогепатит» (Приказ МЗ Украины № 826 от 06.11.2014 года) [6], адаптированным клиническим наставлением «Неалкогольная жировая болезнь печени» [5], согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO) [8].

Всем больным проведено общее клиническое обследование (анализ жалоб, анамнез болезни и жизни, объективный статус), определение антропометрических показателей (масса тела, рост, индекс массы тела - ИМТ), ЭКГ, коронарография, эхокардиография, оценка функционального состояния печени, исследование липидного профиля крови, определение уровня гликемии натощак, оценка величины маркеров фиброза.

ИМТ вычисляли по общепринятой формуле: масса тела (кг)/рост ( $m^2$ ). Показатель в пределах  $18,5-24,9$  кг/ $m^2$  расценивали как норма;  $25,0-29,9$  кг/ $m^2$  - как избыточная масса тела,  $>30$  кг/ $m^2$  - как ожирение.

Функциональное состояние печени оценивали по активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови спектрофотометрическим методом с использованием стандартных наборов. Уровень общего билирубина в сыворотке крови определяли фотоколориметрическим методом с использованием соответствующего стандартного набора. Уровень общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) в плазме крови определяли фотоколориметрическим методом в модификации Libermann-Burchard с использованием наборов реактивов «Витал», (Россия). Уровень глюкозы в крови натощак определяли глюкозооксидазным методом. Величину маркеров фиброза (альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин

A1, коллаген IV типа) в сыворотке крови определяли иммунотурбидометрическим методом на иммуноферментном анализаторе.

Больные были разделены на контрольную (I группа - n=32) и основную (II группа - n=73) группы. В каждой группе, в зависимости от течения НАЖБП, выделены 2 подгруппы: подгруппа А - пациенты с неалкогольным жировым гепатозом (НАЖГ); подгруппа Б - пациенты с НАСГ. Больные получали базовое стандартное лечение согласно с клиническими протоколами и руководством МЗ Украины [1,5,6].

Больные контрольной группы не соблюдали рекомендации по коррекции пищевого статуса. У больных основной группы применяли индивидуальный подход к диетотерапии, заключающийся в расчете энергетической ценности диеты в зависимости от потребностей основного обмена и фактора физической активности, в соответствии с рекомендациями ВОЗ из расчета энергетических затрат [6].

Уровень основного обмена определяли по формуле:  
- для женщин =  $(0,0342 \times \text{масса тела в кг} + 3,5377) \times 240$  ккал/день;  
- для мужчин =  $(0,0484 \times \text{масса тела в кг} + 3,6534) \times 240$  ккал/день.

Пациентам с избыточной массой тела и ожирением рекомендовали уменьшить энергетическую ценность питания на 500 ккал в сутки. Общие энергетические затраты определяли по формуле: уровень основного обмена  $\times$  фактор физической активности [6]. Больным основной группы назначали средиземноморскую диету, в которой суточная квота пищевого белка составляла 15% от общих энергетических затрат, жиров - 30%, углеводов - 55%, мононенасыщенных жирных кислот - 15%, полиненасыщенных жирных кислот - 5%, насыщенных жирных кислот - менее 10%, холестерина - менее 200 мг, пищевых волокон - 20 г [10,13].

Больным рекомендовали придерживаться индивидуального режима растущих физических нагрузок в зависимости от срока после перенесенного острого коронарного синдрома и толерантности к физическим нагрузкам, соответственно, к которым определяли фактор физической активности. Пациентам рекомендовали полный отказ от курения и алкоголя, избегать пассивного курения, ограничить употребление поваренной соли до 5 г в сутки и меньше, жидкости - до 1,2-1,5 л в сутки, соблюдать режим питания - 5-6 раз в сутки небольшими порциями. Оценку антропометрических и биохимических показателей проводили до и спустя 6 месяцев лечения.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программного обеспечения

- табличного процессора «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica» v. 10.0 StatSoft, USA. Оценку достоверности различия средних величин проводили с помощью парного t-критерия Стьюдента. Средние величины представлены в виде  $(M \pm m)$ , где M - среднее значение показателя, m - стандартное отклонение среднего. Результаты считали статистически достоверными при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У всех обследованных больных наблюдали наличие избыточной массы тела или ожирения (таблица). Анализ базальных уровней биомаркеров фиброза, стеатоза печени и активности НАЖБП выявил достоверные различия между больными с НАЖГ и НАСГ, как основной, так и контрольной групп. В частности, уровень альфа-2-макроглобулина у больных ИБ группы был на 19,8% выше в сравнении с ПА группой ( $p < 0,05$ ). Показатель гаптоглобулина и аполипопротеина А1 у пациентов ИБ группы был на 29,2% и 27,9%, соответственно, меньше в сравнении со ПА группой ( $p < 0,05$ ). Подобную направленность изменений наблюдали у больных контрольной группы. В частности, у больных ИБ группы уровень альфа-2-макроглобулина на 18,0% превышал показатель IA группы ( $p < 0,05$ ). В свою очередь, гаптоглобулин и аполипопротеин А1 в ИБ группе были на 28,0% и 26,0% ниже в сравнении с IA группой ( $p < 0,05$ ) соответственно. Уровень коллагена IV типа у больных ИБ группы был на 50,8% выше показателя IA группы; во ИБ группе на 52,9% превышал значение лиц IA группы ( $p < 0,05$ ).

Величина общего билирубина у больных ИБ группы была в 2,2 раза больше показателя пациентов ПА группы ( $p < 0,05$ ). Соответственно, АСТ и АЛТ превышали показатель больных НАЖГ II группы в 2,1 и 1,9 раза ( $p < 0,05$ ). Уровень ГГТП почти вдвое был выше, чем у лиц ПА группы ( $p < 0,05$ ). Аналогичные изменения показателей функционального состояния печени наблюдались у пациентов контрольной группы.

Уровень ОХ и ТГ у больных НАСГ основной группы был на 17,7% и 22,5% выше показателя ПА группы ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе величина ОХ и ТГ у пациентов с НАСГ превышала значение больных НАЖГ на 15,3% и 24,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно. У всех обследованных больных обнаружена гипергликемия. Причем, если у пациентов ИБ группы уровень глюкозы натощак был на 10,5% выше в сравнении со ПА группой, то в ИБ группе этот показатель превышал значение лиц IA группы на 11,2% ( $p < 0,05$ ).

Спустя 6 месяцев после лечения у больных основной группы отмечалась положительная динамика изменений всех показателей в сравнении с базальным уровнем и контрольной группой, в частности, ИМТ после лечения снизился на 14,3% во ПА группе и 12,6% во ИБ группе ( $p < 0,05$ ). Обнаружены достоверные из-

Таблица. Динамика биомаркеров фиброза у больных стабильной ишемической болезнью сердца, совмещенной с неалкогольной жировой болезнью печени под влиянием лечения, (M±t)

Показатель, единицы измерения	Контрольная группа (n=32)		Основная группа (n=73)			
	IA группа (n=17)	IB группа (n=15)	до лечения		после лечения	
			IIA группа (n=37)	IIB группа (n=36)	IIA группа (n=37)	IIB группа (n=36)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Δ	30,57±4,36	32,84±2,57	30,84±2,24	33,94±2,57	27,86±2,37 # -2,98	30,12±2,57 # -3,82
Альфа-2- макроглобулин, г/л Δ	3,23±0,92	3,94±0,98	3,19±0,57	3,98±0,62	1,85±0,43 ** -1,34	2,66±0,51 ** -1,32
Гаптоглобулин, г/л Δ	0,32±0,09	0,25±0,11	0,31±0,05	0,24±0,06	0,47±0,07 ** +0,16	0,35±0,04 ** +0,11
Аполипопротеин A1, г/л Δ	1,21±0,10	0,96±0,15	1,19±0,07	0,93±0,09	2,14±0,06 ** +0,95	1,58±0,08 ** +0,65
Колаген-4, мкг/л Δ	136,17±10,51	205,48±11,43	142,35±5,67	217,59±7,30	97,54±5,23 ** -44,81	165,37±6,52 ** -52,22
Общий билирубин, мкмоль/л Δ	35,74±3,85	78,32±3,92	33,36±2,64	74,27±3,72	19,67±2,54 ** -13,69	42,24±3,36 ** -32,03
ГГТП, Ед/л Δ	83,19±4,38	162,68±5,25	85,21±2,49	167,53±5,68	50,53±2,38 ** -34,68	98,46±5,32 ** -69,07
АСТ, ммоль/л Δ	1,07±0,12	2,18±0,14	1,05±0,03	2,21±0,05	0,56±0,04 ** -0,49	1,12±0,06 ** -1,09
АЛТ, ммоль/л Δ	0,98±0,13	1,92±0,15	0,94±0,04	1,86±0,06	0,52±0,05 **	0,97±0,05 **
ОХ, ммоль/л Δ	6,95±1,18	8,21±1,34	6,39±0,23	7,76±0,42	4,92±0,27 ** -1,47	6,64±0,37 ** -1,12
ТГ, ммоль/л Δ	2,74±0,36	3,62±0,41	2,89±0,17	3,73±0,25	2,21±0,18 ** -0,68	2,92±0,18 ** -0,81
Глюкоза натощак, ммоль/л Δ	5,97±1,19	6,72±1,20	6,12±0,54	6,84±0,67	5,26±0,32 ** -0,86	5,77±0,48 ** -1,07

примечание: \* - достоверность различия по сравнению с показателем контрольной группы в соответствующих подгруппах (p<0,05) # - достоверность различия по сравнению с показателем до лечения в соответствующих подгруппах (p<0,05) Δ - разница изменения показателя спустя 6 месяцев после лечения относительно величины до лечения

менения по всем показателям фиброза: у больных НАСГ II группы величина альфа-2-макроглобулина снизилась в 1,7 раза в сравнении с базальным уровнем и в 1,5 раза - с IB группой (p<0,05). Уровень гаптоглобулина увеличился на 34,0% (IIA группа) и 31,4% (IIB группа) в сравнении с показателями до лечения

и на 31,9% и 28,6% в сравнении с IA и IB группами (p<0,05), соответственно. Аполипопротеин A1 во IIA группе увеличился на 44,4% и 43,5% по сравнению с исходным показателем и IA группой (p<0,05). У больных IIB группы этот показатель был на 41,1% и 39,2% больше величины до лечения и уровня лиц IB группы

( $p < 0,05$ ), відповідно. Рівень колагену IV типу у хворих ПА групи знизився на 31,5% в порівнянні з його базальним значенням і на 28,7% - в порівнянні з ІА групою ( $p < 0,05$ ). У хворих ІБ групи величина колагену IV типу достовірно знизилася на 24,0% і 19,5% в порівнянні з вихідним значенням і рівнем ІБ групи ( $p < 0,05$ ), відповідно.

Подібні зміни спостерігали за показателями функціонального стану печінки: ГГТП у хворих ПА і ІБ груп знизилася в 1,6 і 1,7 рази в порівнянні з вихідним значенням ( $p < 0,05$ ) відповідно. Рівень АСТ і АЛТ у хворих ПА групи знизився в 1,9 і 1,8 рази в порівнянні з показателем до лікування ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів ІБ групи спостерігали зменшення величини цих показників відповідно в 2,0 і 1,9 рази в порівнянні з базальним значенням і рівнем І групи ( $p < 0,05$ ).

В процесі лікування відзначено зменшення вираженості дисліпидемії: рівень ОХ в ІІ групі знизився на 44,1% і 41,3% в порівнянні з вихідним значенням і величиною у хворих ІА групи ( $p < 0,05$ ) відповідно. У пацієнтів ІБ групи цей показник був на 31,9% нижче його базального значення і на 23,6% нижче рівня ІБ групи. ТГ знизився на 30,7% (ІА група) і 27,7% (ІБ група) ( $p < 0,05$ ). Рівень глікемії натощак у хворих ПА і ІБ груп знизився на 16,3% і 18,5%, що на 13,5% і 9,5% нижче показателя ІА і ІБ груп ( $p < 0,05$ ), відповідно.

**Висновок.** Модифікація образу життя хворих стабільної ІБС позитивно впливає на перебіг НАЖБП, знизивши активність захворювання шляхом угнетення процесів фіброзоутворення і стеатозу печінки, що, в цілому, зупиняє прогресування даної коморбідної патології. Далішні дослідження цілеспрямовано направити на розробку ефективних диференційованих підходів до відновлювального лікування і реабілітації хворих стабільної ІБС, суміщеної з НАЖБП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кравченко В.В., Соколов М.Ю., Талаєва Т.В. Уніфікований клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця». Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року. Available from: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20150716\\_1dod.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf).
2. Фадєєнко Г.Д., Нікіфорова Я.В. Профілактика прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки. Здоров'я України. 2016; 51-3.
3. Фадєєнко Г.Д., Чернишов В.А. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих. Укр тер ж. 2014; 2: 11-20.
4. Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Харченко В.В. Особливості харчування хворих на неалкоголь-

ний стеатогепатит у поєднанні з гіпертрофічною кардіоміопатією. Здоров'я України. 2014; 1 (31): 38-9.

5. Харченко Н.В., Ліщишина О.М., Анохіна Г.А. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки». 2014. Available from: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod\\_akn\\_dn\\_20140616\\_2.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf).

6. Хобзей М.К., Харченко Н.В., Ліщишина О.М. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит». Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року. Available from: [http://moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20141106\\_0826\\_dod\\_ukp\\_nsg.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf).

7. Alkhoury N., McCullough A.J. Noninvasive Diagnosis of NASH and Liver Fibrosis Within the Spectrum of NAFLD. Gastroenterol Hepatol. 2012; 8 (10): 661-68.

8. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016; 64 (6): 1388-1402.

9. Fouad A., Sabry D., Ahmed R., Kamal M., Allah S.A., Marzouk S., et al. Comparative diagnostic study of biomarkers using FibroMax™ and pathology for prediction of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: an Egyptian study. Int J Gen Med. 2013; 6: 127-34.

10. Nseir W., Hellou E., Assy N. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014; 20 (28): 9338-44.

11. Poynard T., Morra R., Halfon P., Castera L., Ratziu V., Imbert-Bismut F., et al. Meta-Analyses of FibroTest Diagnostic Value in Chronic Liver Disease. Medscape. 2017. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/572453>.

12. Poynard T. Performance of FibroMax (SteatoTest, ActiTest, FibroTest) in patients with NAFLD for predicting liver lesions (Steatosis, Activity and Fibrosis) assessed by SAF scoring system and FLIP algorithm AASLD. Liver-Learning. 2014. Available from: <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2014/thelivermeeting/60882/undefined>.

13. Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., Ward G., Trost N., Hofferberth S., et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2013; 59: 138-43.

## SUMMARY

**THE INFLUENCE OF LIFESTYLE ON BIOMARKERS OF FIBROSIS IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY HEART DISEASE ON THE BACKGROUND OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

**Virstyuk N., Vakalyuk I.**

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

Purpose - to assess the impact of lifestyle on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity by influencing

the fibrotic processes and hepatic steatosis in patients with stable coronary heart disease (CHD).

105 patients with stable CHD, combined with NAFLD were observed: Group I – control group; Group II – basic group. In each group, patients with non-alcoholic steatosis (subgroup A) and non-alcoholic steatohepatitis (subgroup B) were isolated. General clinical examination, electrocardiography, coronary angiography, echocardiography, liver functional state, serum lipid profile, fasting glucose, markers of fibrosis were conducted to all patients.

After treatment in patients of Group II positive changes in all parameters vs. basal levels and the control group were found: significantly decreased body mass index, alpha-2-macroglobulin and type IV collagen levels; increased apolipoprotein A1 and haptoglobin levels; decreased severity of dyslipidemia; improved parameters of the liver functional state.

Modification of lifestyle of patients with stable CHD influences positively on the NAFLD course, reducing disease activity by inhibiting fibrotic processes and hepatic steatosis that, in general, inhibits the progression of this comorbid disorder.

**Keywords:** stable coronary heart disease, non-alcoholic fatty liver disease, lifestyle modification.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Вирстюк Н.Г., Вакалюк И.И.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина*

Целью исследования явилась оценка влияния образа жизни на активность неалкогольной жировой болезни печени путем воздействия на процессы фиброобразования и стеатоз печени у больных стабильной ишемической болезнью сердца.

Обследовано 105 больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП): I группа - контрольная; II группа - основная. В каждой группе выделяли пациентов с неалкогольным жировым гепатозом (НАЖГ, подгруппа А) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСТ, подгруппа Б). Больным проведено общее клиническое обследование, ЭКГ, коронарография, эхокардиография, оценка функционального состояния печени, исследование липидного профиля крови, опре-

деление уровня гликемии натощак, оценка величины маркеров фиброза. Больные контрольной группы не соблюдали рекомендации по коррекции пищевого статуса. У больных основной группы применяли индивидуальный подход к диетотерапии, им рекомендовано уменьшить энергетическую ценность питания на 500 ккал в сутки и придерживаться индивидуального режима растущих физических нагрузок в зависимости от срока после перенесенного острого коронарного синдрома и толерантности к физическим нагрузкам.

Под влиянием лечения у больных основной группы отмечена положительная динамика изменений по всем показателям в сравнении с базальным уровнем и контрольной группой: достоверно снизились индекс массы тела, уровень альфа-2-макроглобулина и коллагена IV типа; повысился уровень гаптоглобулина и аполипопротеина А1; уменьшилась выраженность дислипидемии; улучшились показатели функционального состояния печени.

Модификация образа жизни больных стабильной ИБС положительно влияет на течение НАЖБП, снижая активность заболевания путем угнетения процессов фиброобразования и стеатоза печени, что, в целом, сдерживает прогрессирование данной коморбидной патологии.

## რეზიუმე

ცხოვრების წესის ზეგავლენა ფიბროზის ბიომარკერებზე ავადმყოფებში გულის სტაბილური იშემიით ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების ფონზე

ნ. ვირსტიუკი, ი. ვაკალიუკი

*ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ივანო-ფრანკოვსკი, უკრაინა*

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ცხოვრების წესის გავლენის შეფასება ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების აქტიურობაზე, ღვიძლის ფიბროზული წარმონაქმნებისა და სტეატოზის პროცესებზე ზემოქმედების გზით გულის სტაბილური იშემიით ავადმყოფებში.

შესწავლილია 105 ავადმყოფი გულის სტაბილური იშემიით და ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ჰეპატოზით.

ავადმყოფები დაიყო 2 ჯგუფად: I – საკონტროლო, II - ძირითადი. ორივე ჯგუფში გამოიყო 2 ქვეჯგუფი: არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ჰეპატოზით (A ქვეჯგუფი) და არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით (B ქვეჯგუფი). ყველა ავადმყოფს ჩაუტარდა ზოგადი კლინიკური კვლევა, ელექტროკარდიოგრაფია, კორონაროგრაფია, ექოკარდიოგრაფია, ღვიძლის

ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება, სისხლის ლიპიდური პროფილის კვლევა, გლიკემიის დონის განსაზღვრა უზომოდ, ფიბროზის მარკერების შეფასება.

ჩატარებული მკურნალობის შედეგად ძირითადი ჯგუფის ავადმყოფებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, აღინიშნა ცვლილებების დადებითი დინამიკა: სარწმუნოდ დაქვეითდა სხეულის მასის ინდექსი, ალფა-2-მაკროგლობულინის და IV ტიპის კოლაგენის დონე, იმატა ჰაპტოგლობინის და აპოლიპოპროტეინ-AI-ის დონემ, შემცირდა დის-

ლიპიდემიის მაჩვენებელი, ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობა გაუმჯობესდა.

ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ გულის სტაბილური იშემიით ავადმყოფების ცხოვრების წესის შეცვლა დადებითად მოქმედებს ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების მიმდინარეობაზე, ამცირებს რა დაავადების აქტივობას ღვიძლის ფიბროზის და სტეატოზის პროცესების დათრგუნვით, რაც, მთლიანობაში, აფერხებს აღნიშნული კომორბიდული პათოლოგიის პროგრესირებას.

---

## CYTOKINE PRODUCTION PECULIARITIES IN DIFFERENT FORMS OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

<sup>1</sup>Popov M., <sup>1</sup>Lyadova T., <sup>1</sup>Volobuyeva O., <sup>2</sup>Shepileva N., <sup>1</sup>Kozlov A., <sup>1</sup>Sorokina O.

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkov National University; <sup>2</sup>Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education, Kharkov, Ukraine

Urgency of Epstein-Barr virus (EBV) is associated with high degree of public infection as specific antibodies to EBV are detected in almost 95% of adult population. Specific tropism of EBV to immunocomponent cells, system lesion of internal organs, wide range of clinic forms of the disease as well as absence of specific prophylaxis are the study object of many scientists [1,5]. Today infection mononucleosis (IM) is considered an immune system disease. Proliferative potency of the virus in lymphoid organs results in structural changes which affect all the links of immune system, the violations of which are of combined character and concern both cellular and humoral link which is probably the reason of prolonged course of the disease and lifelong virus persistency [5,8,9].

Manifest forms of IM usually show a triad of symptoms: fever, lymphadenopathy, tonsillitis, though in clinical practice some IM forms are met connected with heart lesion: mio-, endo- or pericarditis; central or peripheral nervous system: meningitis, meningoencephalitis, mono- or polyradiculoneuritis; kidneys: nephritis; glandular organs: pancreatitis or orchitis etc. [3,6,8]. Besides many clinical forms of EBV are described (tumoral or non-tumoral) under which the virus plays the role of etiological factor [5].

It is stated that EBV has a large gene set giving it the possibility at least to slip away from the human immune system. In particular, EBV produces proteins being analogues of a number of human interleukins and their receptors changing the immune reply [10,11]. During active reproduction the virus produces IL-10-similar protein suppressing T-cellular immunity, cytotoxic lymphocytes, macrophages function, violating all the stages of natural killers functioning. An-

other virus protein can block the activity of cells-killers in the way of interleukin-12 inhibiting. Besides EBV has high mutability, which allows avoiding the influence of specific immunoglobulins (which had been accumulated to the virus before its mutation) for some time and the cells of the owner immune system. Thus EBV reproduction in the human organism can become the reason of derivative immunodeficiency occurrence [12,13,14].

Prediction of EBV-infection outcomes depends on the presence and level of severity of immune dysfunction, genetic predisposition to any of EBV-associated diseases as well as on the presence of a number of exogenous factors (stresses, infections, operative intrusions, adverse effect of the environment), injuring the immune system. Violation of the balance between the main regulatory cytokines can undoubtedly cause protracted EBV persistency, frequent relapses and the disease advance. In this case EBV-infection can be considered as "unbalanced cytokinemy" [3,6,8,9]. According to scientific data it is stated that cytokines produced by Th-2-lymphocytes predominant participation is associated with protracted virus persistency and the process chronization while Th-1-type activation is associated with spontaneous recovery under acute forms of EBV [4,6,7]. That is why the study of the data about the production of the main regulatory cytokines with the installation of the types of immunologic response under EBV-infection is relevant.

The purpose of the study - to establish the types of immune response on the basis of cytokines production dynamics analysis (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2, IL-4 and IL-10) for prognosis of the disease clinical course in patients with various forms of EBV-infection.

**Material and methods.** The work is performed on the department of general and clinical immunology and allergy of medical faculty of V.N.Karazin Kharkov National University and clinical bases of the department of the Kharkov Regional clinical infection hospital and MEHP "City Polyclinics №6», Kharkov and "City Polyclinics in 2009-2015" within scientific-research theme "The study of the role of immune, autoimmune and metabolic violations in pathogenesis and outcomes of the infection process caused by herpesviruses" (№ of state registration №0112U005911).

For the implementation of the set goal 321 patients with EBV-infection were examined. The age of the examined patients varied from 19 to 57 years (average age - 33,1±11,7 years). Women comprised 57,6% (n=185), men – 42,4% (n=136) (proportion female-male - 1,2:1,0). Among the examined patients with IM and CEBV women dominated (57,6 and 62% consequently), average age comprised (24,5±2,2 and 33,8±3,1 years consequently).

Based on the goal of the study all the patients with clinical status were conditionally divided into the following groups. The first group consisted of the people with IM (n=138), in which the patients with laboratory proved signs of primary virus infection were included. Clinical diagnosis verification of IM was carried out in accordance with the recommendations of Zh.I.Vozianova with coworkers (2001). Cipher IM was encoded as B27 in accordance with ICD-10.

The second group included the patients with various forms of chronic EBV-infection (CEBV) (n=183) among which: serous meningitis (n=8), chronic tonsillitis (n=32), non-specific lymphadenopathy (n=48), protracted subfebrile condition (n=54), reactive arthritis (n=16), chronic fatigue syndrome (n=25).

Comparative group consisted from 20 clinically healthy young people without the signs of acute or any chronic pathology, 16 of them were examined on EBV markers, average age comprised 24,1±3,2 years. In the history of life the data about IM were absent, "serologic profile" was characterized by the presence of only EBNA in blood - Ig G and absence of EBV DNA in blood plasma and saliva. All the patients with IM or lymphadenopathy were inevitably done bacteriological study of smears from nasopharynx on pathogenic microflora and diphtheria.

The examination complex of the patients included clinical analysis of blood, revelation of atypical mononuclear cells, revelation of specific antiviral antibodies (VCA-IgM, EA-IgM and EBNA-IgG) in blood serum by the method of solid-phase immunoassay analysis (sIAA) by the sets of "IBL" production (Germany) and Vector-Best" (RF), revelation of EBV DNA by the method of polymerase chain reaction (PCR) in blood and saliva, activity of aspartic and alanine transaminases (AsAT, AlAT), lactate dehydrogenase

(LDH) and creatinofosfatcenase (CFC), fibrinogen in the disease dynamics.

Heterophyle test in Goff-Bauer (GB) modification was used for confirmation of diagnosis as a screening express-analysis of blood on EBV presence [2].

In part of the patients the serologic examinations on simple herpes virus of the 1 + 2 type (SHV-1 + 2), cytomegalovirus (CMV), toxoplasm, hepatitis viruses (A, B and C), HIV were carried out for differential diagnostics. Consequently the following test-systems were used for sIAA: anti-CMV-IgM, anti-toxo-IgM, anti-VGA-IgM, HBsAg, anti-HBc-total and anti-HIV-1+2 total of the production: SPA «Diaprof» (Ukraine), «Diagnostic systems» (RF), «Vector-Best» (RF), «IBL» (Germany).

Moleclular-genetic studies included the definition of replicative activity of EBV on the basis of revelation of EBV DNA in blood serum by the method of PCR with the help of test system of SPF "Litex" production (Russia).

Serum concentrations of the studied cytokines: IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-2, IL-4, IL-10 were defined with the help of test-system of OC "Protein circuit" (St.Petersburg, Russia), using the instruction of the manufacturer with sIAA. The blood of the patients with CEBV was the material for the study, it was received during the disease exacerbation.

The technic fulfilment of the analyses was done in clinical-diagnostic laboratory of the regional clinical infection hospital (Kharkov) (RKIH), medical laboratory "SINEVO".

Statistical processing of the results of the study was done with the help of the program Statistika 6.0 for Windows (Stat Soft Inc, USA) on personal computer with Pentium II Celeron 850 PPGA processor. The results of the data received during the examination of this category of the patients were presented in the article as absolute meanings.

The production levels of proinflammatory (IL-1β, IL-6, TNF-α), anti-inflammatory (IL-4, IL-10) and regularly (IL-2) were studied in 40 patients with IM and 40 with CEBV infection.

**Results and their discussion.** Analyzing the dynamics of the cytokine profile in patients with IM we revealed divergent changes of the synthesis of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines under study which became the basis for the establishment of four types of immune response: I – normal reaction type (reliable increase of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines), II – dissociative (high indices of proinflammatory cytokines on the background of low meanings of the regulatory IL-2 and anti-inflammatory cytokines), III – hyperactive (low concentrations of both proinflam-

matory and anti-inflammatory) and IV – hyperactive (high concentrations of both proinflammatory and anti-inflammatory cytokines).

The data on the revealed types of immune response are presented below.

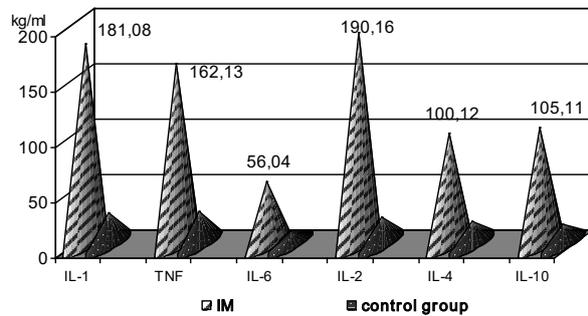


Fig. 1. Normal reaction type of immune response in patients with IM

The analysis of the production data of proinflammatory (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6), regulatory (IL-2) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in patients with IM under normal reactive type of immune response (fig. 1) allowed to reveal the reliable increase of all indices under study in average 5,2-7,7 times ( $p < 0,05$ ) in comparison with the control levels. The given type of immune response was revealed in 17 patients (42,5%) with IM.

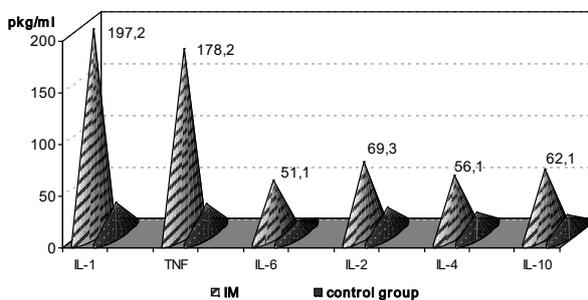


Fig. 2. Dissociative type of immune response in patients with IM

In patients with IM of dissociative type of immune response low concentrations of regulatory IL-2 and anti-inflammatory IL-4 and IL-10 (fig. 2) were revealed on the background of increased levels of proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6), though these indices differed reliably in comparison with the identical data in the control group ( $p < 0,05$ ). The dissociative type of immune response was revealed in 14 patients (35%) with IM.

The dynamics of production of the main cytokines under study in patients with IM with hyperactive type of immune response is presented in Fig. 3.

The presented results of the study under hyperactive type of immune response in patients with IM were characterized

by relatively high level of the studied indices in comparison with the identical indices in patients with normal reaction type (in average 1,5-2 times) and the data of control group (in average 8-10 times) ( $p < 0,05$ ). This type was revealed in 9 (22,5%) patients with IM.

The concentration levels of the indices under study in patients with chronic forms of EBV-infection are presented in Fig. 4 and 5.

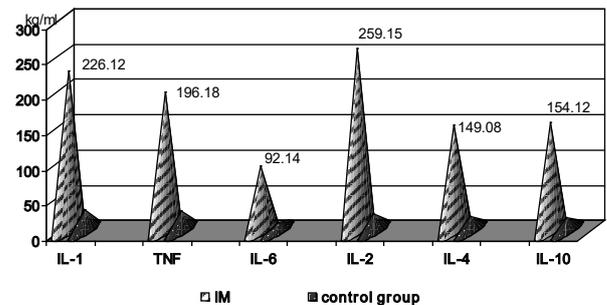


Fig. 3. Hyperactive type of immune response in patients with IM

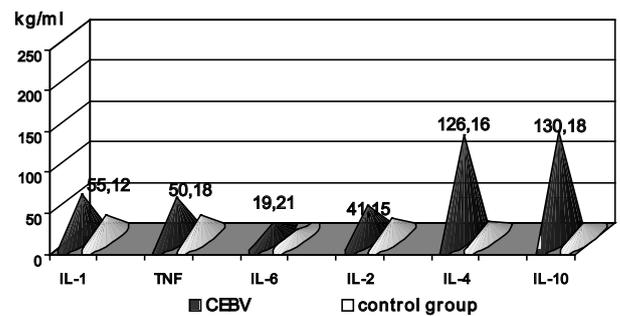


Fig. 4. Dissociative type of immune response in patients with CEBV-infection

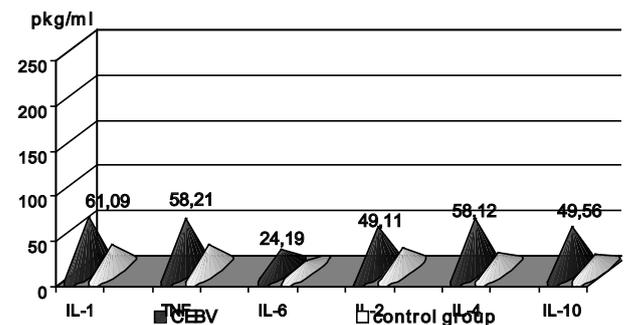


Fig. 5. Hypoactive type of immune response in patients with CEBV-infection

Thus, in patients with dissociative type of immune response low production of proinflammatory cytokines and regulatory IL-2 were observed while the levels of proinflammatory IL-4 and IL-10 reliably increased in accordance with the process activity. The level of IL-4 5,7 times exceeded the indices of the control group, while IL-10 6 times exceeded the average meaning of the control group ( $p < 0,05$ ).

Among the patients with CEBV with revealed hypoactive type of immune response the synthesis of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines was characterized by low concentrations (levels of IL-1 $\beta$  fluctuated from 25,32 to 72,19 pg/ml; TNF- $\alpha$  – from 32,5 to 67,2 pg/ml; IL-6 – from 16,1 to 27,3 pg/ml; IL-2 – from 35,12 to 81,1 pg/ml; IL-4 – from 25,3 to 96, 45 pg/ml; IL-10 – from 36,34 to 99,1 pg/ml), the indices were practically within the meanings levels of the control group and did not differ in statistical reliability ( $p>0,05$ ).

The researchers in recent years specified that cytokine spectrum under EBV-infection depended on the balance of the links of immune response of the organism and the violation of cytokine production balance by Th1/Th2 cells played an important role in immunopathogenesis. Most of the researchers come to a conclusion that the prevailing participation of cytokines, produced by Th-2-lymphocytes is associated with virus persistency and the process chronization, while Th-1 – with spontaneous recovery and pathogen elimination.

In spite of considerable achievements in this sphere many questions of the cytokine-producing ability of immune-component cells character and their immunopathogenetic peculiarities under CEBV-infection remain by now unexplained, the literature data are ambiguous and not always sufficiently substantiated.

The received results of the study prove the existence of cytokine misbalance under various forms of EBV-infection. The fixed types of immune response confirm the inadequate cellular-humoral response of the organism in conditions of protracted EBV persistency. It is manifested by the aptitude to suppression of cellular-mediated and the reinforcement of humoral mechanisms of immune response and is shown in clinic-biochemical manifestations of the illness which leads to protracted ripple course of the disease.

Precisely functional misbalance of the immune links to the side of Tx2 type of production benefit, the biological effects of which are aimed at the intensity and occurrence of the inflammatory process restriction in various organs, promotes prolongation of virus persistence.

The studies aimed at medical correction of revealed violations in settled types of immune response in patients with CEBV and the study of the effect of the latter on the disease outcomes, complications development and process activity are interesting and perspective being the subject for our further research.

## REFERENCES

1. Возіанова Ж. І. Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання / Ж. І. Возіанова, А. І.

- Глей // Сучасні інфекції. – 2004. – № 2. – С. 37-41.  
2. Возіанова Ж.І. Інфекційний мононуклеоз // Інфекційні і паразитарні хвороби – К.: Здоров'я, 2001.– Т. 1.– С. 171–189.  
3. Горейко Т.В. Роль цитокинов в патогенезе хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Т.В. Горейко, Н.М. Калинина, Л.В. Дружина // Цитокины и воспаление. – 2011. – С. 44–49.  
4. Домникова Н.П. Уровень сывороточных цитокинов при лимфопролиферативных заболеваниях / Н.П. Домникова, Е.Е. Петрусенко, О.В. Решетников, С.Л. Рыжикова, Н.А. Варакин // Новости «Вектор-Best». – 2010. – №2 (56). – С. 4-7.  
5. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. – СПб., 2006. – 303 с.  
6. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – Санкт-Петербург: ООО «Фолиант», 2008. – 552 с.  
7. Красницкая А. С. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр инфекцией / А.С. Красницкая, Н.А. Боровская // Фундаментальные исследования. – 2012. – С. 299–305.  
8. Наследникова И.О. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-2 и ИЛ-4 при герпес-вирусной инфекции / И.О. Наследникова, В.В. Новицкий, О.И. Уразова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – С. 39–42.  
9. Прохорова Н.А. Клиническое значение молекулярно-генетических и серологических исследований в диагностике инфекционного мононуклеоза / Н.А. Прохорова, Е.В. Волчкова, Г.В. Михайловская // Инфекционные болезни. – 2008. – Т.6 - №2. – С. 17-20.  
10. Cen O. Latent Membrane Protein 2 (LMP2) / O. Cen, R. Longnecker // Curr Top Microbiol Immunol. – 2015. – № 391. – P. 151–180.  
11. Fish K. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A enhances MYC-driven cell cycle progression in a mouse model of B lymphoma / K. Fish, J. Chen, R. Longnecker // Blood. – 2014. – № 123. – P. 530–540.  
12. Fukuda M. Role of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein-Barr virus LMP2A-induced cell transformation / M. Fukuda, Y. Kawaguchi // J. Virology. – 2014. – № 88. – P. 5189–5194.  
13. Griffin B.D. EBV BILF1 evolved to downregulate cell surface display of a wide range of HLA class I molecules through their cytoplasmic tail / B.D. Griffin, A. M. Gram, A. Mulder et al. // J. Immunology. – 2013. – №190. – P. 1672–1684.  
14. Thorley-Lawson D.A. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection / D. A. Thorley-Lawson, J. B. Hawkins, S. I. Tracy, M. Shapiro // Curr. Opin. Virol. – 2013. – №3. – P. 227–232.

## SUMMARY

### CYTOKINE PRODUCTION PECULIARITIES IN DIFFERENT FORMS OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

<sup>1</sup>Popov M., <sup>1</sup>Lyadova T., <sup>1</sup>Volobuyeva O., <sup>2</sup>Shepileva N., <sup>1</sup>Kozlov A., <sup>1</sup>Sorokina O.

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkov National University; <sup>2</sup>Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education, Kharkov, Ukraine

In article presented results of the study of basic levels of regulatory cytokines in patients with various forms of Epstein-Barr virus (EBV) infection. Analysis of the dynamics of cytokine profile in patients with EBV infection revealed the opposite changes studied synthesis of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, which was the basis for the establishment of the four types of immune response. The findings confirm the existence of cytokine imbalance with EBV infection. The established types of immune responses indicate inadequate cell humoral reactivity in a long persistence of EBV, which manifests a tendency to suppression of cell-mediated and humoral immune response enhancement mechanisms and displayed in the clinical and biochemical manifestations of the disease, and also leads to prolonged undulating course.

**Keywords:** immunity, cytokines, types of immune response, EBV infection.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup>Попов М.М., <sup>1</sup>Лядова Т.И., <sup>1</sup>Волобуева О.В., <sup>2</sup>Шепилева Н.В., <sup>1</sup>Козлов А.П., <sup>1</sup>Сорокина О.Г.

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина; Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

В работе представлены результаты исследования уровней основных регуляторных цитокинов у пациентов с различными формами вирусной Эпштейна-Барр (ВЭБ) инфекции. Анализ динамики цитокинового профиля у

больных с ВЭБ позволил выявить разнонаправленные изменения синтеза исследуемых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что являлось основанием для установления четырех типов иммунного реагирования. Полученные данные подтверждают существование цитокинового дисбаланса при ВЭБ инфекции. Установленные типы иммунного реагирования свидетельствуют о неадекватной клеточно-гуморальной реактивности организма в условиях длительной персистенции ВЭБ, что проявляется в склонности к подавлению клеточно-опосредованных и в усилении гуморальных механизмов иммунного ответа и отображается в клинико-биохимических проявлениях болезни, а также приводит к затяжному волнообразному течению.

## რეზიუმე

ციტოკინების პროდუქციის თავისებურებანი ეპშტეინ-ბარის ვირუსული ინფექციის სხვადასხვა ფორმის პირობებში

<sup>1</sup>მ. პოპოვი, <sup>1</sup>ტ. ლიადოვა, <sup>1</sup>ო. ვოლობუევა, <sup>2</sup>ნ. შეპილევა, <sup>1</sup>ა. კოზლოვი, <sup>1</sup>ო. სოროკინა

<sup>1</sup>ხარკოვის ვ. კარაზინის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია ძირითადი მარეგულირებელი ციტოკინების დონის გამოკვლევის შედეგები ავადმყოფებში ეპშტეინ-ბარის ვირუსული ინფექციის სხვადასხვა ფორმით.

ციტოკინების პროფილის დინამიკის ანალიზმა გამოავლინა გამოსაკვლევი ანთებითი და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების სინთეზის ცვლილებები, რის საფუძველზეც დადგინდა იმუნური რეაგირების ოთხი ტიპი. მიღებული შედეგები ადასტურებს ციტოკინური დისბალანსის არსებობას ეპშტეინ-ბარის ვირუსული ინფექციის დროს. იმუნური რეაგირების დადგენილი ტიპები მიუთითებენ ორგანიზმის არაადეკვატურ უჯრედულ-ჰუმორულ რეაქტიულობაზე ეპშტეინ-ბარის ვირუსული ინფექციის ხანგრძლივი პერსისტენციის პირობებში, რაც გამოიხატება უჯრედულ-გაშუალედებული იმუნიტეტის დაქვეითების ტენდენციით, იმუნური პასუხის ჰუმორული მექანიზმების გაძლიერებით, კლინიკურ-ბიოქიმიური გამოვლინებებით და იწვევს დაავადების პროლონგირებულ ტალღისებურ მიმდინარეობას.

## QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH RICKETS IN YOUNG AGE IN ARMENIA

<sup>1</sup>Dunamalyan R., <sup>1</sup>Mardiyan M., <sup>1</sup>Danielyan L., <sup>2</sup>Mkrtchyan S., <sup>1</sup>Chopikyan A.

*Yerevan State Medical University after M. Heratsi, <sup>1</sup>Department of Health Governance and Economics;  
<sup>2</sup>Department of ENT, Armenia*

Quality of life (QL) as a medical category has historically been closely linked to the definition of health adopted by the WHO in 1948. According to this definition, health is a state of complete physical, social and psychological well-being of a person, and not merely the absence of a disease[16].

It is known that any chronic disease can lead to significant restrictions of all or majority of components of a «normal» human life. Meanwhile, the restrictions caused by disease can be more considerable for a patient than the symptoms of the disease.

It is established that, based on the assessment of the main functions of a person such as physical, psychological and social functioning, it is possible to solve a number of important tasks both at individual level according to the interests of the specific patient, and on the system level to determine the effectiveness of the new strategies in the treatment of various diseases [6,9,13].

Thus, interest toward the problem of studying of QL is steadily increasing in Armenia. The modern principles of evidential medicine dictate the need of observance of the international standards of carrying out researches, which is especially important when studying QL, so this method is subjective and should be based on strictly justified methodology [4,6].

In clinical practice QL indicators are also included in disease treatments and standards of the research. They help to perform individual monitoring, estimate the predictive process of the disease as well as productivity of therapeutic intervention [5,7,12,14].

Many researchers examined the peculiarities of QL standards among healthy and sick children. Those researches included different age and gender groups and nosological forms [2,3,8,15,21].

Application of QL standards can be an additional criterion for the evaluation of child's health, his growth tempo as well as the influence of the disease on his wellbeing [10,11].

The research of serious disease consequences among children, which may have a negative effect on patient's physical and emotional conditions, social activity and cognitive functions, is particularly up to date [17-20].

We have done research on the peculiarities of QL parameters during diseases that are more common among children

of early age. As a result of the official statistics and our research it turned out that children in this age-group more often suffer from intestinal infections, anemia, hypertrophy, rickets, skin and subcutaneous fiber disease, deficiencies occurring in prenatal period.

By saying early childhood deficiencies we mean the diseases, which are caused by disorders connected with food intake of any material or utilization [1].

The aim of the research is to evaluate the Quality of life children with rickets an early age in Republic of Armenia.

**Material and methods.** The objects of the research were 2362 children ages 0-3 years old.

So far in Armenia there were no tools of QL assessment of children of an early age, thereby the most acceptable questionnaire of QUALIN was used to create Armenian version on its basis.

We cooperated with MAPI institute and the authors of QUALIN (Qualite de vie du Nourisson) questionnaire [10] and got MAPI's permission to apply the questionnaire in the Republic of Armenia. The questionnaire QUALIN was selected for studying children's QL. During the second phase the Armenian version of the questionnaire was created, which went through the necessary stages according to international requirements.

The databases of the research are children collected from No. 9 and "Arabkir" polyclinics of Yerevan.

By the results of 50 children survey the assessment of validity, reliability and sensitivity has been carried out, which showed satisfactory psychometric properties of the new version of the questionnaire. We have examined in detail the QL parameters of children of an early age. Questioning was carried out in the polyclinics of children resident place (Yerevan). QUALIN is a general questionnaire on the assessment of QL of children of an early age, which means that it can be applied both to healthy, and to sick respondents, irrespective of a nosology.

Data on child health were obtained on the basis of chronicles' existing data collection of child development.

QUALIN consists of 4 groups of questions (34 questions), which describe the 4 basic aspects of child life activity:

Table 1. Up to one-year old children's QL parameters' description due to rickets (M±m)

Criteria of quality of life	Non-parametric statistics (Me, Q25-Q75)			Parametric statistics (M±m)			
	Healthy children	Children with rickets (n=21)	P	Healthy children		Children with II, III grade rickets (n=21)	
				M±m	M/5*100%	M±m	M/5*100%
According to evaluation of parents							
BC	4,3 (3,1-4,8)	4,2(3,1-4,6)	<0,001	4,5±0,08	90%	4,1±0,07	82%
ASA	3,8 (2,9-4,2)	3,1(2,7-3,5)	<0,001	3,5±0,03	70%	2,7±0,02	54%
FE	4,9(3,1-5,0)	4,7(3,5-4,7)	<0,001	4,5±0,08	90%	4,3±0,07	86%
NbDPH	4,5(3,2-4,7)	3,8(3,1-4,2)	<0,001	4,0±0,07	80%	3,0±0,09	60%
TS	4,7(3,0-5,0)	4,1 (3,1-4,7)	<0,001	4,1±0,08	82%	3,7±0,04	74%
According to evaluation of pediatricians							
BC	4,7 (3,1-4,7)	3,9(3,2-4,7)	<0,001	4,5±0,07	90%	3,7±0,03	74%
ASA	3,5 (2,7-4,3)	2,8(2,5-3,0)	<0,001	3,1±0,05	62%	2,2±0,03	44%
FE	4,9(3,2-4,9)	4,5(3,2-4,5)	<0,001	4,6±0,07	92%	4,3±0,09	86%
NbDPH	4,1(3,3-4,5)	3,1(2,9-4,0)	<0,001	3,9±0,07	78%	2,5±0,07	50%
TS	4,5(3,1-4,9)	3,6 (3,1-4,0)	<0,001	4,1±0,09	82%	3,2±0,03	64%

Table 2. 1-3 year-old children's QL parameters' description due to rickets (M±m)

Criteria of quality of life	Non-parametric statistics (Me, Q25-Q75)			Parametric statistics (M±m)			
	Healthy children	Children with rickets (n=15)	P	Healthy children		Children with rickets (n=15)	
				M±m	M/5*100%	M±m	M/5*100%
According to evaluation of parents							
BC	4,7 (3,2-4,9)	3,9(3,3-4,2)	<0,001	4,5±0,05	90%	3,9±0,03	78%
ASA	3,4 (2,9-4,0)	3,2(2,7-3,5)	<0,001	3,5±0,06	70%	3,0±0,03	60%
FE	4,5(3,2-4,8)	4,4(3,1-4,5)	<0,001	4,4±0,06	88%	4,2±0,07	84%
NbDPH	3,9(3,1-4,5)	3,4(2,8-3,7)	<0,001	3,9±0,03	78%	3,0±0,04	60%
TS	4,4(3,1-4,7)	3,7 (3,1-4,6)	<0,001	4,1±0,04	82%	3,5±0,04	70%
According to evaluation of pediatricians							
BC	4,5 (3,1-4,7)	3,8(3,2-4,6)	<0,001	4,4±0,07	88%	3,6±0,03	72%
ASA	3,1 (2,8-4,0)	2,7(2,6-3,3)	<0,001	2,9±0,02	58%	2,5±0,03	50%
FE	4,5(3,2-4,8)	3,9(3,1-4,5)	<0,001	4,3±0,07	86%	3,9±0,04	78
NbDPH	4,1(3,1-4,2)	3,0(2,5-3,1)	<0,001	4,0±0,07	80%	2,7±0,02	54%
TS	4,2(3,3-4,7)	3,2 (2,9-3,9)	<0,001	3,9±0,03	78%	3,2±0,03	64%

1. Behavior and communication' (13 questions), BC
2. The ability to stay alone' (5 questions), ASA
3. The family environment' (4 questions), FE
4. Neuropsychological development and physical health' (12 questions) NbDPH:

The overall evaluation of the quality of life is given by means of total cumulative magnitude scale (TS). According to methodology, the calculation has been done with the help of 6 scoring system (0-5 points). The higher the total points are the higher life quality is.

**Results and their discussion.** Studied population comprised 48% boys and 52% girls. Most children (82.5%) were born in the first, 15.8 percent in the second, and 1.7 percent in the third pregnancy: 75.7% of cases the pregnancy was physiological [normal] pregnancy, however, 24.3% of children was born in abnormal pregnancies. 55.5% of families included in the survey grew up a single child, in 37.5% of cases two children, and only 7.0% of families were large. As a result of parents' social status evaluation it was revealed that in 64% of the cases a mother and father had higher education, and in 12%

QL parameters: behavior and communication, ability to stay alone, neuropsychological development and physical health. Moreover, pediatricians estimated the change of QL parameters lower than parents did.

The Fig. depicts the comparative characteristics of QL criteria change among children up to 1 and from 1 to 3 year-old age-groups suffering from rickets with the help of QUALIN international questionnaire.

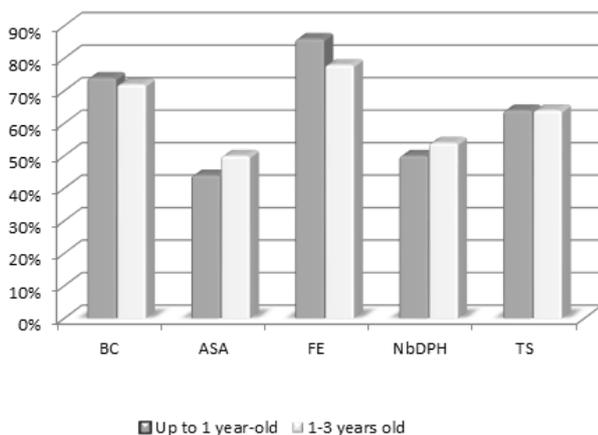


Fig. the peculiarities of up to 1 year-old and between 1-3 year-old children's QL parameters' change in case of rickets.

The criteria 'ability to stay alone'(44%) and 'neuropsychological development and physical health' (50%) are more affected in case of rickets.

**Conclusion.** In the answers of all respondents there was seen a tendency to appreciate more highly such scales as "behavior and communication" and "family environment", thus the level of the parameters of "neurologic-and-behavioural development and physical health" and, especially, "ability to stay alone" was lower.

So QUALIN international questionnaire can be applied to estimate the peculiarities of QL criteria change of children with rickets at an early age.

This work was supported by the RA MES State Committee of Science, in the frames of the research project № 15T-3D023

## REFERENCES

1. Baranov A.A., Albitsky V.Yu., Ustinova N.V. State, problems and prospects of the organization of medical and social care for children. Russian Journal of Pediatrics 2013; 2: 4-6.
2. Berkes A., Pataki I., Kiss M., Kemeny C., Kardos L., Varni J.W., Mogyorosy G. Measuring health-related quality of life in Hungarian children with heart disease: psychometric properties of the Hungarian version of the Pediatric

Quality of Life Inventory 4,0 Generic Core Scales and the Cardiac Module, Health and quality of life outcomes 2010; 8:14.

3. Dale J.C., Cochran C.J., Roy L., Jernigan E., Buchanan G.R. Health-related quality of life in children and adolescents with sickle cell disease. Journal of Pediatric Health Care 2011; 25: 208-215.
4. Gorlanov I.A., Milyavskaya I.R., Lenina L.M. etc. Atopic dermatitis at teenagers: quality of life and peculiarities of therapy. Medical Reporter 2007; 1: 386.
5. Greenley R.N., Kunz J.H., Schurman J.V., Swanson E. Abdominal pain and health related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. Journal of Pediatric Psychology 2013; 38: 63-71.
6. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermatol Venerol (Stockh) 1990; Suppl 92: 44-47.
7. Ionova T.I., Fedorenko D.A., Nikitina T.P., Kurbatov K.A. Quality of life and symptom profile in patients with chronic myeloid leukemia in the background second-line 'dasatinib' when are intolerance and resistance to 'imatinib' published in Russian. Clinical Oncohematology 2013; chapter 6: 2: 166-175.
8. Ionova T.I., Fedorenko D.A., Nikitina T.P., Kurbatov K.A. Quality of life and range of symptoms in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to 'imatinib'. Bulletin of the Multinational Center for Quality of Life Research 2013; 21-22: 20-31.
9. Lawson H., Lewis-Jones C., Finlay R. et al. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact questionnaire. Br J Dermatol. 1998; 138:107-113.
10. Manificat S, Dazord A, Languet J, Danjou G, Bauche P, Bovet F, Cubells J, Luchelli R, Tockert E, Conway K. Evaluation of the quality of life of infants and very young children: validation of a questionnaire. Multicenter European study. Arch Pediatr. 2000; 7(6):605-14.
11. Manificat S., Dazord A. Assessing Adolescents' Quality of Life (QOL): Validation of a New Questionnaire I Script-Inserm, Hôpital Saint Jean de Dieu, Lyon, France - Mapi Research Institute, Lyon, France. Quality of Life Newsletter 2002: 8:4-6.
12. Mistry R.D., Stevens M.W., Gorelick M.H. Health-related quality of life for pediatric emergency department febrile illnesses: an evaluation of the Pediatric Quality of Life Inventory 4,0 Generic Core Scales. Health and quality of life outcomes 2009; 5-7.
13. Mozaffari H., Pourpak Z., Pourseyed S. Quality of life in atopic dermatitis patients. J Microbiol Immunol Infect 2007; 40: 260-264.
14. Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A., Fabiani E., Heier M., McMillan S., Murray L., Metzger M.H., Gasparin M., Bravi E., Mäki M., Coeliac E.U. Project Epidemiology: The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. Ann Med. 2010; 42(8):587-95.
15. Neul S.K., Minard C.G., Currier H., Goldstein S.L. Health-related quality of life functioning over a 2-year

period in children with end-stage renal disease. *Pediatric Nephrology* 2013; 8: 285-293.

16. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948. The Definition has not been amended since 1948.

17. Ravens-Sieberer U., Torsheim T., Hetland J. Subjective health, symptom load and quality of life of children and adolescents in Europe. *Int. J. Public Health* 2009; 54: 151-159.

18. Roberts J., Lenton P., Keetharuth A.D., Brazier J. Quality of life impact of mental health conditions in England: results from the adult psychiatric morbidity surveys. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12(1):6.

19. Suppiej A., Cainelli E., Casara G., Cappellari A., Nosadini M., Sartori S. Long-term neurocognitive outcome and quality of life in pediatric acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol.* 2014;50(4):363-7.

20. Varni J.W., Globe D.R., Gandra S.R., Harrison D.J., Hooper M., Baumgartner S. Health-related quality of life of pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: Comparisons to four common chronic diseases. *European Journal of Pediatrics* 2012; 171: 485-492.

21. Zorina I.G. Features of the psycho-emotional state of school age children during the school year. *Russian Journal of Pediatrics* 2013; 2: 47-50.

## SUMMARY

### QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH RICKETS IN YOUNG AGE IN ARMENIA

<sup>1</sup>Dunamalyan R., <sup>1</sup>Mardiyan M., <sup>1</sup>Danielyan L.,  
<sup>2</sup>Mkrtchyan S., <sup>1</sup>Chopikyan A.

*Yerevan State Medical University after M. Heratsi, <sup>1</sup>Department of Health Governance and Economics; <sup>2</sup>Department of ENT, Armenia*

Quality of Life (QL) currently is one of the most important criteria for evaluating a child's function. The main characteristics of QL in pediatrics are the psychological, physical and social functioning of the body. Integral characteristics of QOL based on the subjective perception of the components of the child and his parents.

As a result of the official statistics and our research it turned out that children in this age-group more often suffer from intestinal infections, anemia, hypertrophy, rickets, skin and subcutaneous fiber disease, deficiencies occurring in prenatal period.

The aim of the research is to evaluate the peculiarities of QL criteria change in case of rickets.

So far in Armenia there were no tools of QL assessment of children of an early age, thereby the most acceptable questionnaire of QUALIN was used to create Armenian version on its basis.

We cooperated with MAPI institute and the authors of QUALIN (Qualite de vie du Nourisson) questionnaire (Manificat S., Dazord A.) and got MAPI's permission to apply the questionnaire in the Republic of Armenia. The questionnaire QUALIN was selected for studying children's QL.

The results show that the QL of children with rickets is lower than the QL of the ones who are healthy. The difference is more vividly expressed in the following parameters of QL: neuropsychological development and physical health, the ability to stay alone. In this case the pediatricians have given lower mark of QL than parents. We think that one of the possible motives of such diversity is the professional approach of doctors who estimated the QL more strictly than parents did.

So QUALIN international questionnaire can be applied to estimate the peculiarities of QL criteria change of children with rickets at an early age.

**Keywords:** quality of life, early age children, QUALIN questionnaire.

## РЕЗЮМЕ

### КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С РАХИТОМ В АРМЕНИИ

<sup>1</sup>Дунамалян Р.А., <sup>1</sup>Мардиан М.А., <sup>1</sup>Даниелян Л.М.,  
<sup>2</sup>Мкртчян С.А., <sup>1</sup>Чопикян А.С.

*Ереванский государственный медицинский университет, <sup>1</sup>кафедра управления и экономики здравоохранения; <sup>2</sup>кафедра ЛОР болезней, Армения*

Качество жизни (КЖ) является одним из значимых критериев оценки жизнедеятельности ребенка. Основными характеристиками КЖ в педиатрии являются психологическое, физическое и социальное функционирование организма. Интегральная характеристика КЖ основана на субъективном восприятии этих составляющих ребенком и его родителями.

Целью исследования явилась оценка качества жизни детей, больных рахитом.

Исследованы особенности изменения показателей КЖ детей раннего возраста при рахите. КЖ изучали посредством шкалы Qualite de vie du Nourisson (QUALIN), являющейся общим опросником по оценке КЖ детей раннего возраста, который может применяться у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет.

Как инструмент использована армянская версия опросника QUALIN, согласованная с институтом МАПИ и авторами анкеты. Результаты исследования выявили, что показатели КЖ детей раннего возраста с рахитом ниже, чем у здоровых детей. Разница более ярко выражена в следующих параметрах КЖ: нервно-психическое развитие и физическое здоровье, способность оставаться одному. Педиатры более низко оценили КЖ детей с рахитом, чем родители.

Авторы статьи рекомендуют использовать международный опросник QUALIN для оценки особенностей изменений параметров КЖ детей раннего возраста при рахите.

რეზიუმე

რაქიტის გავლენის თავისებურებები ადრეული ასაკის ბავშვების სიცოცხლის ხარისხის პარამეტრებზე

<sup>1</sup>რ. დუნამალიანი, <sup>1</sup>მ. მარდიანი, <sup>1</sup>ლ. დანიელიანი,  
<sup>2</sup>ს. მკრტიანი, <sup>1</sup>ა. ჩოპიკიანი

ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,  
<sup>1</sup>ჯანდაცვის მართვის და ეკონომიკის კათედრა;  
<sup>2</sup>ყელ-ყურ-ცხვირის დაავადებათა კათედრა, სომხეთი

ცხოვრების ხარისხი (ცხ) ბავშვის ორგანიზმის ცხოველმოქმედების შეფასების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პარამეტრია. პედიატრიაში ცხ-ის ძირითადი მახასიათებლები ბავშვის ორგანიზმის ფსიქოლოგიური, ფიზიკური და სოციალური ფუნქციონირებაა. ცხ-ის ინტეგრალური დახასიათება დაფუძნებულია აღნიშნული შემადგენლების სუბიექტურ აღქმაზე ბავშვისა და მისი მშობლების მხრიდან.

ოფიციალური სტატისტიკით და წარმოდგენილი კვლევით გამოვლინდა, რომ მცირეწლოვანი ბავშვები ხშირად ავადდებიან ნაწლავური ინფექციებით, ანემიით, ჰიპერტროფიით, რაქიტით, კანის და კანქვეშა უჯრედის დაავადებით, ასევე პერინატალურ პერიოდში განვითარებულ დეფიციტურ მდგომარეობებით.

შესწავლილია ცხ-ის მახვენებლების ცვლილებები ადრეული ასაკის ბავშვებში რაქიტის პირობებში. სს შესწავლილია QUALIN (Qualite de vie du Nourisson) შკალის გამოყენებით, რომელიც წარმოადგენს ზოგად კითხვარს ბავშვების ცხ-ის შეფასებისათვის; მისი გამოყენება შესაძლებელია 3-თვიდან 3 წლამდე ასაკის ბავშვებში.

ინსტრუმენტის სახით გამოყენებული იყო QUALIN შკალის სომხური ვერსია, შემუშავებული MAPI ინსტიტუტთან და ანკეტის ავტორებთან თანამშრომლობით.

ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა, რომ რაქიტით დაავადებული მცირეწლოვანი ბავშვების სხვაობა ვიდრე ჯანმრთელი ბავშვებისა. სხვაობა განსაკუთრებით გამოხატულია ცხ-ის შემდეგ პარამეტრებში: ნერვულ-ფსიქიკური განვითარება და ფიზიკური ჯანმრთელობა, მარტო დარჩენის/ყოფნის უნარი. პედიატრები უფრო დაბალ შეფასებას აძლევენ რაქიტის მქონე ბავშვების ჯანმრთელობას, ვიდრე მათი მშობლები.

სტატისტიკის ავტორები რეკომენდებულად თვლიან QUALIN-კითხვარის ფართოდ გამოყენებას ადრეული ასაკის ბავშვების ცხ-ის შესაფასებლად რაქიტის დროს.

## МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С УВЕЛИЧЕННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ В ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Кудабаева Х.И., Батырова Г.А., Базаргалиев Е.Ш., Агзамова Р.Т., Нуфтиева А.И.

*Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова,  
Актобе, Республика Казахстан*

К широко распространенным во всем мире дефицитам микроэлементов относят йодный дефицит. За последние десятилетия в мире достигнут большой прогресс на пути к ликвидации йоддефицитных заболеваний. Несмотря на то, что число стран с дефицитом йода сократилось с 54 до 30, а с доста-

точным йодпотреблением увеличилось с 67 до 112, тридцать стран в мире по сей день испытывают дефицит йода, 29,8% детей школьного возраста имеют недостаточное потребление йода и только 70% домашних хозяйств имеют доступ к йодированной соли [26].

В Республике Казахстан осуществляется государственная политика по предотвращению йоддефицитных состояний, в 2010 году страна была сертифицирована как достигшая устранения дефицита йода путем универсального йодирования соли. Тем не менее, в Западном регионе Республики Казахстан отмечается неуклонный рост числа заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) у детей и взрослых. При оценке тяжести йодного дефицита в соответствии с критериями ВОЗ Западный Казахстан можно отнести к региону с зубной эндемией тяжелой степени [18].

Дефицит йода является ведущим этиологическим фактором развития тиреомегалии, однако формированию зубной эндемии могут способствовать и другие причины, усиливающие негативное влияние йодной недостаточности: сочетанное воздействие стромогенных факторов различного генеза: природного йоддефицита, веществ техногенного происхождения, дисбаланса микроэлементов (МЭ) [6].

Целью исследования явилось определение связи содержания микроэлементов в волосах детей с тиреомегалией, проживающих в Западно-Казахстанской области Республики Казахстан.

**Материал и методы.** Одномоментное поперечное исследование проводилось на территории Западно-Казахстанской области. Изучение распространенности зоба в регионе проведено в соответствии с принципами GCP (Good Clinical Practice). Исследование одобрено Локальной этической комиссией (протокол №11 от 30.11.2015 г.). Информированное согласие на обследование получено у родителей или законных представителей детей.

Критериями исключения из исследования являлись: острые инфекционные, хирургические и травматические заболевания; эндокринные расстройства; металлические имплантаты (включая стоматологические амальгамы); вегетарианская диета; потребление витаминно-минеральных добавок.

Биомониторинг МЭ состава волос проводился у 159 детей в возрасте 6-12 лет, постоянно проживающих в этой местности. Индекс массы тела (ИМТ) обследованных детей составил от 14 до 20 кг/м<sup>2</sup>.

Исследование детей 6-12-летнего возраста проводилось в соответствии с рекомендациями ВОЗ, в связи с их высокой подверженностью и уязвимостью к йоддефициту и доступностью для изучения [25]. Наблюдались 84 (52,83%) мальчиков и 75 (47,17%) девочек. Размеры ЩЖ и стандартные нормативы (в миллилитрах) тиреоидного объема у детей определялись и оценивались в зависимости от площади поверхности

тела (ППТ) и пола в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2007) по нормативам M.B. Zimmermann [26]. Ультразвуковое исследование ЩЖ проводилось с использованием ультразвукового сканера Aloka SSD-500 с датчиком 7,5 МГц (Aloka Ltd., Токио, Япония).

Образцы волос (0,1 г) для исследования МЭ состава взяты из затылочной области с использованием предварительно очищенных ножниц из нержавеющей стали. Изучение 24 МЭ в полученных образцах проводилось в Центре биотической медицины (г. Москва) и оценивалось с помощью масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре NexION 300D (PerkinElmer Inc., США), оборудованном пробоотборником ESI SC-2 DX4 (Elemental Scientific Inc., США). Калибровка системы проведена с использованием набора стандартов Universal Data Acquisition Standards Kit (PerkinElmer Inc., США). Внутренняя онлайн стандартизация выполнялась с использованием раствора изотопа Иттрий-89, полученного из Yttrium (Y) Pure Single-Element Standard (PerkinElmer Inc., США). В качестве стандартного образца использовался сертифицированный стандартный образец волос человека GBW09101 «Human hair», производства Шанхайского института ядерных исследований (Shanghai Institute of Nuclear Research, PR China).

Для изучения взаимосвязи МЭ статуса с объемом ЩЖ дети разделены на 2 группы: дети с тиреомегалией (n=70) - девочки/мальчики – 25 (36%)/45 (64%) и дети без тиреомегалии (n=89) - девочки/мальчики – 55 (61,4%)/34 (38,6%), средний возраст - 9,3±0,9 лет.

Полученные данные обработаны с использованием программного обеспечения Statistica 10 (StatSoftInc., США). Распределение данных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. Распределение данных по МЭ составу волос отличалось от нормального. В связи с этим для описательной статистики использованы медиана и интерквартильный размах - 25 и 75 процентиля (медиана 25-75). Для групповых сравнений использован тест Манна-Уитни U. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена ранговой корреляции. Уровень значимости установлен как  $p < 0,05$  для всех анализов. Переменные, коррелирующие с объемом щитовидной железы с  $p < 0,05$ , были включены в модель множественной линейной регрессии.

**Результаты и их обсуждение.** Данные статистического анализа антропометрических характеристик свидетельствуют об отсутствии достоверных различий значений ИМТ у детей с зобом и контрольной группы (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика обследованных детей 6-12 лет Западно-Казахстанской области

Антропометрическая характеристика	Дети с тиреомегалией (n=70)	Дети без тиреомегалии (n=89)	p-значение
Рост, см	131,4±6,49	134,73±6,44	0,001533
Вес, кг	27,51±4,32	29,52±4,56	0,005311
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	15,84±1,33	16,19±1,53	0,133947
ППТ, м <sup>2</sup>	1,02±0,09	1,07±0,11	0,003489
ОТО, мл	5,79±2,51	3,21±0,81	0,000000

ОТО – общий тиреоидный объем

Таблица 2. Содержание микроэлементов в волосах детей 6-12 лет Западно-Казахстанской области (мкг/г)

Химический элемент	Дети с зобом (n=70)	Дети без зоба (n=89)	p-значение
	Me (q25-q75)	Me (q25-q75)	
Al	9,3064 (6,0377- 12,6069)	12,6383 (6,0125-17,720)	0,091414
As	0,0450 (0,0337- 0,0644)	0,0517 (0,0360-0,075)	0,108557
B	1,9749 (1,0708-2,526)	1,3371 (0,7735- 1,8200)	0,001761*
Be	0,0009 (0,0006- 0,0012)	0,0010 (0,0007-0,001)	0,167837
Ca	354,7075 (279,5173- 529,0851)	359,2550 (271,88-485,7)	0,882769
Cd	0,0382 (0,0166- 0,0705)	0,0610 (0,0310-0,135)	0,001761*
Co	0,0147 (0,0102- 0,0210)	0,0171 (0,0111-0,025)	0,167837
Cr	0,1022 (0,0693-0,1334)	0,1101 (0,0745-0,173)	0,167837
Cu	9,0762 (8,2773- 10,1770)	9,0283 (8,1357-10,426)	0,801389
Fe	17,7609 (13,8690- 22,5153)	19,8801 (14,8328- 26,525)	0,148427
Hg	0,0909 (0,0463- 0,1716)	0,1197 (0,0731- 0,196)	0,109323
I	0,5692 (0,3814- 0,9159)	0,5489 ( 0,3860-1,039)	0,973705
K	247,1838 (81,0764- 564,8690)	446,8783 (199,2483-897,723)	0,000974*
Li	0,0247 (0,0125- 0,0457)	0,0337 (0,0181-0,054)	0,127281
Mg	51,3084 (34,1382- 88,9333)	40,6499 (27,9361-70,657)	0,055683
Mn	0,9205 (0,5024- 1,4754)	1,2521 (0,6607-2,047)	0,033574*
Na	396,9750 (130,6810- 732,4052)	608,4594(268,6154-1148,036)	0,002027*
Ni	0,1908 (0,1383- 0,2849)	0,2065 (0,1502-0,289)	0,396254
P	145,0614 (131,8681- 158,4167)	151,4603 (133,1091-169,209)	0,140787
Pb	0,6814 (0,3695- 1,3592)	1,2853 (0,6194-2,455)	0,001980*
Se	0,4338 (0,3847- 0,4804)	0,4499 (0,4142-0,507)	0,052648
Si	23,7373 (15,7402- 31,8713)	19,5453 (14,6841-25,346)	0,022737*
Sn	0,1366 (0,0885- 0,1928)	0,1585 (0,1005-0,213)	0,213548
V	0,0453 (0,0294- 0,0675)	0,0536 (0,0355-0,085)	0,043273*
Zn	141,7756 (113,2498- 176,8072)	137,9872 (100,6878-175,465)	0,589520

примечание: \* - различия между группами детей с зобом и без зоба

В результате спектрального микроэлементного анализа волос детей выявлено, что содержание микроэлементов у детей с тиреомегалией и нормальным размером щитовидной железы значительно отличается (таблица 2). Повышенное накопление бора и кремния отмечается в образцах волос детей с тиреомегалией, тогда как содержание кадмия, марганца, свинца, селена и ванадия в этих образцах снижено.

Корреляционный анализ продемонстрировал достоверную положительную связь между объемом ЩЖ и содержанием МЭ в волосах Cu ( $r=0,423$ ;  $p=0,001$ ) и Si ( $r=0,202$ ;  $p=0,01$ ). Другие микроэлементы показали незначительную отрицательную корреляцию с размером щитовидной железы Al ( $r=-0,1819$ ;  $p=0,022$ ), Be ( $r=-0,1574$ ;  $p=0,047$ ), Se ( $r=-0,1657$ ;  $p=0,037$ ).

Таблица 3. Множественный линейный регрессионный анализ содержания микроэлементов волос и йода в качестве зависимой переменной

Элемент	$\beta$	t (155)	P значение
Hg	0,349225	4,79319	0,000004
K	0,305104	3,99354	0,000100
Be	-0,265398	-3,46127	0,000695

$$F(3,155)=12,748 \quad p<,00000, \quad R_2=,19790999, \quad \text{скорректированный } R_2=,18238567$$

Данные множественного регрессионного анализа показали, что на объем щитовидной железы (зависимый параметр) положительно влияют микроэлементы медь, кремний и отрицательно - ванадий при достоверной значимости  $p<0,05$ . Влияние этих элементов составляет 23%.

В результате оценки влияния других МЭ на содержание йода (зависимый параметр) при множественном регрессионном анализе установлена достоверно значимая средняя положительная зависимость от показателей ртути, калия, и средняя отрицательная - от бериллия (таблица 3). Показатель влияния ртути, калия, бериллия на содержание йода в волосах составил 18%.

В результате анализа представлено уравнение регрессионной зависимости йода от содержания других микроэлементов в волосах:

$$Y = 0,782 + (-0,265398) * Be + (0,349225) * Hg + (0,305104) * K,$$

где Y - содержание йода в волосах.

В Казахстане очаги эндемического зоба зарегистрированы в одиннадцати областях, а недостаток йода в почве, воде и пищевых продуктах установлен на половине его территории. Поэтому в соответствии с законодательством страны, практически вся соль, производимая в Казахстане, а также импортируемая в Республику, обогащена йодом. Проведенные ранее исследования убедительно доказали, что в Казахстане отсутствует проблема йоддефицита. По данным Iodine Global Network (IGN) на сегодня йодный статус популяции страны соответствует более чем адекватному, при этом 85,4% домашних хозяйств имеют доступ к йодированной соли. Однако, несмотря на отсутствие йоддефицита, отмечается высокая распространенность зоба в Западном Казахстане [19]. Казахстан обладает значительными запасами нефти и газа. В Западном регионе Республики Казахстан интенсивно осваиваются и добываются газо- нефтеместорождения. Известно, что добыча и использование ресурсов вызывают многочисленные экологические проблемы, связанные с загрязнением окружающей среды нефтепродуктами, тяжелыми металлами, соединениями углерода, серы, оксидов азота и других веществ [12,16]. Функция щитовидной железы тонко реагирует на природные и техногенные факторы, поэтому ЩЖ

часто рассматривается как маркер экологического неблагополучия региона [2].

По результатам множественного регрессионного анализа выявлено, что содержание меди в волосах положительно влияет на объем щитовидной железы, кроме того обнаружена достоверно значимая корреляция между ними. Медь, являясь составной частью фермента цитохромоксидазы, необходимой для процесса окисления йода внутри тироцита и образования АТФ, участвует в синтезе гормонов ЩЖ. В исследованиях по данным регрессионного анализа выявлено, что уровни меди связаны с повышенным уровнем тиреоидных гормонов в крови [15]. В исследовании Kazi TG et al. [17] в сыворотке и образцах мочи у лиц с зобом наблюдались значительно более высокие показатели содержания меди, более низкие значения железа и йода в сравнении с контрольной группой.

Западно-Казахстанская область занимает площадь 151,3 тыс. кв. километров. Почти половина населения области проживает в долине реки. Река Урал начинается с истоков в Башкортостане, далее она течет по территории Челябинской и Оренбургской областей России, Западно-Казахстанской и Атырауской областей РК, по берегам расположены населенные пункты с общим числом населения 4,5 миллиона человек, протяженность ее в пределах Западно-Казахстанской области – 761 км. По ходу русла реки Урал и его притоков находятся крупные промышленные предприятия: Карашыганакское нефтегазоконденсатное месторождение, Оренбургский газопромышленный комплекс, металлургические предприятия по добыче и переработке меди и хрома [1,5]. По данным Государственного доклада «О состоянии и охране окружающей среды Оренбургской области в 2014 году» степень загрязнения реки Урал и ее левого притока реки Илек указывается как «очень загрязненная» и «грязная». При этом содержание токсичных элементов превышает предельно допустимые концентрации (ПДК) в несколько раз. Среднегодовые концентрации основных загрязняющих веществ на участках забора проб р. Илек – п. Веселый и р. Урал – с. Илек составили по меди 6,5 и 3,6 ПДК, нефтепродуктам - 1,4 и 1,2, нитритному азоту - 4,8 и 1,7, аммонийному азоту - 2,3 ПДК, по легко окисляемым органическим веществам и биохимическому потреблению кислорода (БПК5) - 1,1 ПДК, органических веществ по химиче-

скому потреблению кислорода - 1,8. Максимальная концентрация хлорорганических пестицидов достигала 0,3 ПДК [4].

В научной литературе описывается влияние источников воды вдоль рек на тиреоидную патологию. Выявлено, что источники питьевой воды из нижнего течения реки Янцзы вызывают нарушение гормонов ЩЖ. В водных источниках обнаружены химические вещества, разрушающие тиреоидные гормоны такие как хлорорганические пестициды и фталат эфиры. Результаты анализа показали, что вода из реки Янцзы, реки Хуанхэ, озера Тайху и грунтовых вод в районе дельты реки Янцзы обладают антагонистическим действием к тиреоидным рецепторам [24]. Эти исследования доказывают, что проживание в долине реки и уровень ее загрязненности, по всей вероятности, оказывают негативное влияние на функцию щитовидной железы.

Более 20 химических элементов влияют на нормальную физиологию щитовидной железы. Даже незначительный сдвиг микроэлементного баланса может изменить функцию ЩЖ. Проведен полиэлементный анализ волос детей с целью изучения особенностей биоэлементного статуса детей с тиреомегалией. Учитывая простоту метода сбора и хранения волос, а также возможность одновременного с йодом определения в волосах спектра тиреоспецифических биоэлементов, отмечен ряд преимуществ, заключающихся в высокой концентрации элементов в волосах, неинвазивности, высокоинформативности о длительности и характере поступления элементов в организм [3].

В представленной работе обследование детей с увеличенным объемом щитовидной железы выявило следующие сдвиги содержания микроэлементов в волосах детей, проживающих в Казахстане:

- 1) повышение содержания кремния и бора;
- 2) понижение содержания селена, марганца, кадмия, свинца, ванадия и магния.

Данные о повышенном содержании кремния у детей с увеличенной ЩЖ, проживающих на йодадекватной территории, приведены в работе A.L. Gorbachev et al. [14]. Однако трудно судить о влиянии повышенных концентраций кремния на структуру щитовидной железы ввиду недостаточных данных по этому вопросу. Интересным оказался и тот факт, что у обследованных детей отмечалось повышение содержания цинка в волосах более чем в 4 раза и почти в 2 раза – снижение содержания селена и магния. Известно, что селен играет значимую роль в развитии тиреомегалии, так как входит в состав дейодиназы, которая обеспечивает периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин [23]. Так, например, в Турции у детей с зобом

обнаружены низкие показатели содержания селена в сыворотке крови в сравнении с детьми с нормальными размерами ЩЖ [11]. В проведенном исследовании влияние дефицита селена (ниже более чем в 2 раза) на размер щитовидной железы не выявлено. Дефицит селена наблюдался и у детей с нормальными размерами ЩЖ. По всей видимости, это связано с балансом и других микроэлементов в организме [13]. В литературе отмечаются также данные о токсическом эффекте марганца, кадмия, свинца и ванадия на ЩЖ [22]. В проведенном исследовании отмечалось пониженное содержание этих металлов в волосах у детей. Описаны случаи узловых зобов у пациентов с дефицитом этих показателей [9]. Имеются данные о положительной корреляции концентраций кадмия и тиреоидных гормонов у взрослых, т.е. кадмий повышает уровень гормонов ЩЖ [10]. Полученные нами результаты о снижении уровня марганца в организме, особенно у пациентов с гипотиреозом, согласуются с данными N.S.Memon et al. [21]. Недостаток марганца влияет на тиреогенез, так как входит в состав Мп-супероксиддисмутазы.

В нашем предыдущем исследовании обнаружено избыточное содержание бора в волосах детей с увеличенной ЩЖ, проживающих в нефтегазаносных районах Актюбинской области Казахстана [20]. Экологическая ситуация в этой области оценивается как «зона бедствия» или «чрезвычайная». Анализ воды и отложений р. Илек в этом районе показал, что приоритетными загрязнителями являются бор и хром. Повышенное содержание бора в волосах у детей отрицательно влияет на функцию щитовидной железы, что подтверждено другими исследованиями [7].

**Заключение.** Дети в возрасте 6-12 лет, проживающие на территории Казахстана с тиреомегалией имели повышенное содержание кремния и бора в волосах, тогда как содержание селена, марганца, кадмия, свинца, ванадия и магния было понижено. Объем щитовидной железы коррелировал с концентрацией кремния в волосах.

Выявленный дисбаланс микроэлементов в волосах детей, проживающих на территории Казахстана бесспорно интересен, но ввиду ограниченности исследования (количество обследованных детей невелико) не представляется возможности раскрыть полную картину данной связи с размерами и структурой щитовидной железы у детей. Необходимо продолжить изучение данного вопроса и углубить его (например, оценить тиреоидный статус обследуемых детей).

**Благодарность.** Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы с грантовым финансированием Министерства образования и науки Республики Казахстан «Эпидемиология эндемического

зоба в Западном регионе Республики Казахстан и разработка рекомендаций по профилактике дефицита йода» (государственный регистрационный номер Национального научно-исследовательского центра технического института, Республики Казахстан 0113RK00439) в период 2013 -2015 годы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров Ю.И., Чибилёв А.А., Красноярова Б.А., Павлейчик В.М., Платонова С.Г., Сивохиш Ж.Т. Региональные экологические проблемы в трансграничных бассейнах рек Урал и Иртыш. Известия РАН. Серия географическая 2010; 3: 95-104.
2. Ганиева Г.М., Шадлинский В.Б., Гогиашвили Л.Е., Цагарели З.Г. Параметры функциональных единиц щитовидной железы при диффузно-токсическом и узловом эутиреоидном зобе у населения приграничных районов Азербайджана и Грузии. Georgian Med News 2013; 218: 67-72.
3. Горбачев А.Л., Скальный А.В. Содержание йода в волосах как показатель йодного статуса на индивидуальном и популяционном уровнях. Микроэлементы в медицине 2015; 16(4): 41-44.
4. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Оренбургской области в 2014 году» <http://www.orenburg-gov.ru/zashotchs/eco/gosdoclad2014> (дата обновления 20.10.2016).
5. Джубанова О.А. Историко-географические аспекты расселения населения в бассейне реки Урал в пределах Западно-Казахстанской области. Вестник КазНУ. Серия Географическая 2010; 2(31): 49-56.
6. Кубасов Р.В., Горбачев А.Л., Кубасова Е.Д. Роль биоэлементов в увеличении объема щитовидной железы у детей, проживающих в приморском регионе. Экология человека 2007; 6: 9-14.
7. Armstrong T. A., Spears J.W., Lloyd K.E. Inflammatory response, growth, and thyroid hormone concentrations are affected by long-term boron supplementation in gilts. Journal of animal science 2001; 79(6): 1549-1556.
8. Berdesheva G.A., Moldashev Zh.A., Koishyugulova G. U., Besimbayeva Zh.B., Srazh B.B, Izenbayev Y., Zhubaniyazova A.S. Criterion Indicators in Environment Quality Assessment. Mediterranean Journal Of Social Sciences 2014; 5(23): 26-38.
9. Błazewicz A, Dolliver W, Sivsammie S, Deol A, Randhawa R, Orlicz-Szczesna G, Błazewicz R. Determination of cadmium, cobalt, copper, iron, manganese, and zinc in thyroid glands of patients with diagnosed nodular goitre using ion chromatography. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2010; 878(1): 34-38.
10. Chen A., Kim S.S., Chung E., Dietrich K.N. Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2008. Environ Health Perspect. 2013; 121(2): 181-186.
11. Cinaz P., Karakasü D.S., Camurdan M.O., Bideci A., Ayvalı E.D., Yücel C. Goiter prevalence, serum selenium, and urine iodine status in a previously iodine-deficient area in Turkey. Biol Trace Elem Res 2004.; 100(3): 185-193.
12. Dahl C., Kuralbayeva K. Energy and the environment in Kazakhstan. Energy Policy 2001; 29(6): 429-440.
13. El-Fadeli S., Bouhouch S., Skalny A.V., Barkouch Y., Pineau A., Cherkaoui M., Sedki A. Effects of Imbalance in Trace Element on Thyroid Gland from Moroccan Children. Biol Trace Elem Res. 2016; 170(2): 288-293.
14. Gorbachev A.L., Skalny A.V., Koubassov R.V. Bioelement effects on thyroid gland in children living in iodine-adequate territory. J Trace Elem Med Biol. 2007; 21 Suppl 1: 56-58.
15. Jain R.B. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. Biol Trace Elem Res. 2014; 159(1-3): 87-98.
16. Kaiser M.J., Pulsipher A.G. A review of the oil and gas sector in Kazakhstan. Energy Policy 2007; 35(2): 1300-1314.
17. Kazi T.G., Kandhro G.A., Afridi H.I., Kazi N., Baig J.A., Arain M.B., Shah A.Q., Syed N., Kumar S., Kolachi N.F., Khan S. Interaction of copper with iron, iodine, and thyroid hormone status in goitrous patients. Biol Trace Elem Res. 2010; 134(3): 265-279.
18. Kudabaeva K.I., Yermukhanova L.S., Koshmaganbetova G.K., Bazargaliev Y.S., Baspakova A.M., Kaldybaev K.K., Kaldybaeva A.T. Estimation of the thyroid gland volume by means of ultrasonography among school children in Aktobe Area, Kazakhstan. Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci. 2015; 6(2): 87-93.
19. Kudabayeva K. I., Bazargaliev Y. S., Baspakova A. M., Darzhanova K. B. Estimation of thyroid volume in children from oil-gas producing areas of West Kazakhstan. Biology and Medicine 2014; 6(1): 1-6.
20. Kudabayeva K.I., Koshmaganbetova G.K., Mickuviene N., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Skalny A.V. Hair Trace Elements are Associated with Increased Thyroid Volume in Schoolchildren with Goiter. Biol Trace Elem Res. 2016; 174 (2) : 261-266.
21. Memon N.S., Kazi T.G., Afridi H.I., Baig J.A., Sahito O.M., Baloch S., Waris M. Correlation of manganese with thyroid function in females having hypo- and hyperthyroid disorders. Biol Trace Elem Res. 2015; 167(2): 165-171.
22. Savchenko O.V., Toupeleev P.A. Lead, cadmium, manganese, cobalt, zinc and copper levels in whole blood of urban teenagers with non-toxic diffuse goiter. Int J Environ Health Res. 2012; 22(1): 51-59.
23. Schweizer U., Steegborn C. New insights into the structure and mechanism of iodothyroninedeiodinases. J Mol Endocrinol. 2015; 55(3): 37-52.-
24. Shi W., Zhang F.X., Hu G.J., Hao Y.Q., Zhang X.W., Liu H.L., Wei S., Wang X.R., Giesy J.P., Yu H.X. Thyroid hormone disrupting activities associated with phthalate esters in water sources from Yangtze River Delta. Environ Int. 2012; 42: 117-123.

25. WHO, UNICEF, ICCIDD: Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Third edition. - Geneva: World Health Organization, 2007; 98 p.
26. Zimmermann M.B. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013. *Endocr Pract.* 2013; 19(5): 839-846.

## SUMMARY

### MICROELEMENT STATUS IN CHILDREN WITH ENLARGED THYROID GLAND IN WEST KAZAKHSTAN REGION

**Kudabayeva K., Batyrova G., Bazargaliyev Y., Agzamova R., Nuftieva A.**

*West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, the Republic of Kazakhstan*

Aim of research - analysis of content of microelements in hair of children with thyromegaly living in the West Kazakhstan region.

159 school children of 6-12 years constantly living in this region were studied. Thyroid volume was measured by ultrasonography using an ultrasound scanner and evaluated according to body surface area and the gender in accordance with the WHO recommendations (2007). Microelements were measured by inductively coupled plasma mass spectrometry on NexION 300D (PerkinElmer Inc., USA).

Excess value of the content of boron at 32.29% and silicon at 21.44% was found in children with goiter compared with those from control group. There was a reduction of cadmium at 37.38%, manganese - 26.48%, lead - 47%, vanadium - 15.5% compared with children with the normal volume of the thyroid gland. Correlation analysis showed a positive association of thyroid volume and hair trace elements Cu ( $r=0.423$ ;  $p=0.001$ ) and Si ( $r=0.202$ ;  $p=0.01$ ) and between I in hair and Hg ( $r=0.2978$ ;  $p=0.001$ ). The results of the multiple regression analysis revealed that the amount of thyroid is positively related to the concentration of copper and silicon in hair, and in less degree negatively with vanadium. The effect of these elements is 23%. Also found a positive dependence of iodine in the hair from indicators of mercury and negative from beryllium.

Children with goiter show increased content of boron and silicon in hair and the decreased level of cadmium, manganese, lead, vanadium. The content of iodine in hair of children depends on the indicators of mercury and beryllium.

**Keywords:** goiter, children, iodine, copper, vanadium, boron, silicon, Kazakhstan, microelements.

## РЕЗЮМЕ

### МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С УВЕЛИЧЕННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ В ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

**Кудабаяева Х.И., Батырова Г.А., Базаргалиев Е.Ш., Агзамова Р.Т., Нуфтиева А.И.**

*Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан*

Целью исследования явилось определение связи содержания микроэлементов в волосах детей с тиреомегалией, проживающих в Западно-Казахстанской области Республики Казахстан.

Обследованы 159 детей в возрасте 6-12 лет, постоянно проживающие в данной местности. Объем щитовидной железы определяли методом ультразвукографии и оценивали в зависимости от площади поверхности тела и пола в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2007). Микроэлементы определялись с помощью масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре NexION 300D (PerkinElmer Inc., США).

Выявлено превышение у детей с зобом значения по содержанию бора на 32,29%, кремния на 21,44% по сравнению с детьми группы контроля. Наблюдалось снижение показателей содержания кадмия на 37,38%, марганца на 26,48%, свинца на 47%, ванадия на 15,5% по сравнению с детьми с нормальным объемом щитовидной железы. Корреляционный анализ показал положительную связь объема щитовидной железы и микроэлементов волос Cu ( $r=0,423$ ;  $p=0,001$ ) и Si ( $r=0,202$ ;  $p=0,01$ ). Результаты множественного регрессионного анализа показали, что объем щитовидной железы позитивно связан с концентрацией в волосах меди и кремния и в меньшей степени, негативно с ванадием. Влияние этих элементов составляет 23%. Также установлена положительная зависимость йода в волосах от показателей ртути и отрицательная от бериллия.

Полученные в результате исследования данные позволяют заключить, что дети с зобом характеризуются повышенным содержанием в волосах бора и кремния, а также пониженным уровнем кадмия, марганца, свинца, ванадия. Содержание йода в волосах у детей зависит от показателей ртути и бериллия.

## რეზიუმე

მიკროელემენტების სტატუსი გადიდებული ფარისებრი ჯირკვლის მქონე ბავშვებში დასავლეთ ყაზახეთის ოლქში

ხ. კულაბაევა, გ. ბატროვა, ე. ბაზარგალიევი,  
რ. აგზამოვა, ა. ნუფტიევა

დასავლეთ-ყაზახეთის მარატ ოსპანოვის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, აქტობე, ყაზახეთის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მიკროელემენტების შემადგენლობის ანალიზი დასავლეთ ყაზახეთის ოლქში მცხოვრებ თირეომეგალიით ავადმყოფ ბავშვებში.

გამოკვლეულია აღნიშნულ ადგილას მუდმივად მცხოვრები 6-12 წლის ასაკის 159 ბავშვი. ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა ისაზღვრებოდა ულტრასონოგრაფიის მეთოდით და ფასდებოდა ჯანმო-ს რეკომენდაციების შესაბამისად (2007), ზედაპირის ფართობსა და სქესთან დამოკიდებულებით. მიკროელემენტები განისაზღვრებოდა მას-სპექტრომეტრით ინდუქციურ-დამოკიდებული პლაზმით სპექტრომეტრზე NexION 300D (PerkinElmer Inc., აშშ).

ჩიყვის მქონე ბავშვებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოვლინდა ბორის შემცველობის მატება 32,29%-ით, სილიციუმისა – 21,44%-ით. ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ზომების მქონე ბავშვებთან შედარებით აღინიშნება კადმიუმის შემცველობის შემცირება 37,38%-ით, მანგანუმისა – 26,48%-ით, ტყვიისა – 47%-ით, ვანადიუმისა – 15,5%-ით.

კორელაციურმა ანალიზმა გამოავლინა დადებითი კავშირი ფარისებრი ჯირკვლის ზომასა და თმის მიკროელემენტებს შორის: Cu ( $r=0,423$ ;  $p=0,001$ ) და Si ( $r=0,202$ ;  $p=0,01$ ). მრავლობითმა რეგრესიულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა დადებითადაა დაკავშირებული თმაში სპილენძისა და სილიციუმის კონცენტრაციასთან, ნაკლები ხარისხით და ნეგატიურად კი – ვანადიუმთან. ამ ელემენტების გავლენა შეადგენს 23%-ს; ასევე, დადგენილია თმაში იოდის დადებითი დამოკიდებულება ვერცხლისწყალზე და უარყოფითი – ბერილიუმზე.

მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ ჩიყვის მქონე ბავშვების თმაში აღინიშნება ბორის და სილიციუმის შემცველობის მომატება, ასევე, კადმიუმის, მანგანუმის, ტყვიის, ვანადიუმის შემცირება. ბავშვების თმაში იოდის შემცველობა დამოკიდებულია ვერცხლისწყლისა და ბერილიუმის მაჩვენებლებზე.

## QUALITY OF LIFE OF PEOPLE LIVING WITH HIV: IDENTIFICATION OF THE DETERMINANTS

**Mauyenova D., Karp L., Zhussupov B., Abilmazhinov M.**

*Astana Medical University, Kazakhstan*

The HIV/AIDS problem is of great importance not only for Kazakhstan, but also for other countries. The quality of life (QL) of people living with HIV (PLH) characterizes the level of comfort of individuals both internally speaking and within his/her community. High prevalence rate of HIV worldwide, including the Republic of Kazakhstan (the RK), in large cities in particular, determines tremendous significance of this medical condition for society, economy, demography and healthcare. In this context, there is a great interest in studying the role of large cities in resisting HIV/AIDS, identifying the patterns of HIV epidemic occurrence and development in metropolises, which are the centers of attraction and concentration of drug addicts with a high

risk of contracting HIV. We chose the city of Astana as a research object for several reasons: it is both a metropolis with a population exceeding 1 million people and a cosmopolis and a large transportation hub.

The specific feature of the population group under study (persons infected with HIV) is that a person can feel healthy for many years after the contamination, as the disease may be in the latent stage.

Research objective: to identify the most important determinants of the quality of life of people living with HIV in a large city.

**Material and methods.** The research was carried out in 3 stages.

At the first stage, the HIV morbidity and PLH mortality figures over the period of 10 years (2005-2014) were analyzed. A comparative analysis of metropolis figures (the city of Astana) and the general figures for the Republic was carried out.

At the second stage, social and demographic characteristics of the respondents, as well as characteristics of their HIV status and medical activity were received with the use of a 49 question enquiry that we developed.

At the third stage, the QL of HIV infected was studied. The general SF-36 questionnaire (Short Form Medical Outcomes Study), which is the most common questionnaire of the quality of life widely used both in population and special life quality studies [21], was the main tool of tracking QL changes. There are currently two versions of the questionnaire (standard and short form): SF-36 v.1<sup>sm</sup> and SF-36 v.2<sup>sm</sup> that differ in questions to certain answers. At the same time, both versions are comparable with each other. Taking into account the fact that SF-36 is currently used in overwhelming majority of scientific QL researches under different medical conditions, we have used the standard form of the questionnaire (Russian-language version SF-36 validated by the International center of research of QL in the city of Saint-Petersburg). During the study of the psychometric properties of the questionnaire, its reliability, validity and sensitivity to changes was confirmed. After that, the average population values of SF-36 scales for certain age and gender groups were calculated. The overall distribution of measures was normal.

The statistical processing of the results was carried out by applying the Statistical Package for the Social Sciences Version 20.0 for Windows.

The research was carried out in accordance with the custom designed protocol approved by the Ethics Committee of the Astana medical university and corresponding standards of the international QL research methodology.

The population sampling was compiled in 2013 and consisted of 170 respondents (101 male and 69 female). The sample was selected by means of the random quota sampling method.

#### *Calculation of the sample size*

The following points were taken into consideration when defining the sample size.

The enquiry questions for HIV infected were divided into 2 categories under the following name titles: primary (alcohol and addictive substances consumption, smoking etc.) and secondary (wealth, source of information about the HIV, ways of choosing the medical institution etc.).

The sample calculation was carried out only in regard to primary questions. Having analyzed references [9,17,21] and received informal expert commentary of 3 professors of the public health academic department №1 and №2 of the Astana medical university (A.A. Dubitsky, S.E. Ibraev and A.K.Turgambaeva), one can concede that the expected frequency of each of the features considered by us in the population under study shouldn't exceed 25%. From this perspective, in order to ensure the acceptable margin of error ( $\Delta$ , margin of error), equal to 6% or less with the confidence interval (CI) of 95%, taking into account the size of the general population (population), from which the sampling shall be carried out (775 HIV infected), the sample size should be calculated through 2 steps.

I stage – should the total population size be equal to infinity.

The formula for calculation  $n_1 = \frac{t^2 pq}{\Delta^2}$

where:

$n_1$  - the size of the sample that was not corrected in relation to general sampled population.

t- 1.96

p- 25

q- 75

$\Delta$ - 6%

Having plugged in the values, we will get  $n_1 = 200$

II stage – adjusted for corrections, since the total population size is not indefinite, but definite ( $N=775$ ).

Thus,  $n_2 = \frac{n_1 * N}{n_1 + N - 1}$

where:

$N$  – the size of the general population, from which the sample in this research is formed

$n_2$  – the size of the sample taking into account the correction in relation to general population.

Having plugged in the values, we will get:

$$n_2 = \frac{200 * 775}{200 + 775 - 1}$$

Taking into account the requirement of representativeness (random sampling) 160 respondents needed to be questioned by us. In order to ensure this number of HIV infected (de-facto sample size was 170 respondents), we had to invite 205 potential participants to take part in the enquiry (the nonresponse rate was 21.3%). That said, those who agreed and disagreed to participate were similar in such demographic characteristics as gender, age and ethnic nationality.

The required level of representativeness of the results was achieved due to differences in the respondents gender and age. The data were collected by means of the respondents direct questioning. After the objectives of the questioning were explained, the respondents were informed about how the results of the research were going to be used and also briefed on the rules of filling in the SF-36 questionnaires.

Table 1. Scales of the SF-36 questionnaire and their meaning

Scales	Number of items	Definition
Physical Functiong (PF)	10	Level of physical activity during physical training
Role Physical Functiong (RPF)	4	Impact of physical condition on work performance or routine duties execution
Bodily Pain (BP)	2	Impact of pain syndrome on ability to engage in everyday activity
General Health (GH)	5	Subjective assessment of impact of pain syndrome on ability to engage in everyday activity
Vitality (VT)	4	Subjective assessment of vitality, mood, stamina
Social Functioning (SF)	2	Satisfaction with level of social activity (communication)
Role Emotional Functiong (RE)	3	Emotional capabilities of everyday activity
Mental Health (MH)	5	Role of emotional troubles in limiting activities of daily living

After that, the questionnaire was filled in by the respondents on their own for only one time. The forms that didn't include information about gender and age or with missing SF-36 answers were excluded from processing; the remaining ones were ranked according to age.

The model behind the construction of scales and total measurements of the SF-36 questionnaire has three levels: - 36 questions (8 scales made of 2- 10 questions) – 2 total measurements that bind the scales (physical and psychological health components). 35 questions were used to calculate the points across 8 scales, one – to assess the dynamics of the patients' condition for the last 4 weeks. Each question was used to calculate points only once. The QL analysis was carried out according to the following scales that make up the physical health component (PHC) and psychological health component (PSHC) (Table 1).

For all the scales, provided there are no limitations or disabilities, the maximum is 100. The higher the figure on each scale, the better QL is for this parameter. Answers recoding procedure was carried out (the procedure of recalculating unprocessed points of the enquiry into QL points) before calculating the figures of the 8 scales. Following the procedure the recoded answers were summed up in accordance with the methodology presented by the authors of the enquiry in the SF-36®v.2 reference guide [21] in order to get the numbers of each of the scale. Calculation of QL points for each of the 8 «transformed» scales was carried out in accordance with this formula:

$$S = \frac{\Sigma - Min}{Max - Min}$$

where:

S- total amount of scale value  
Min- minimum scale value  
Max- maximum scale value

After that, average figures, standard deviations and errors of mean were calculated.

**Results and their discussion.** The RK is in the concentrated phase of HIV epidemic. The total number of HIV infected citizens of the RK since the first registration of HIV infections (1987) as of December 31, 2013, was 19 905 people. 1 933 people were diagnosed with AIDS, 1 431 of them died.

The official estimates is that the prevalence rate of HIV infection among the population of the Republic is 86.5 for each 100 thousand citizens, among citizens of 15 years old and older – 140 for each 100 thousand citizens.

There are cases of HIV infection in all the regions of the country. However, the distribution of such cases in Kazakhstan is uneven. The highest rate for each 100 thousand citizens is in the city of Almaty (191 for each 100 thousand citizens). Despite the fact that the majority of HIV positive are city dwellers, for the last five years the percentage of HIV infected among village dwellers has risen to 25-29%.

According to cumulative data (1987-2013), 60.9% of HIV infected contracted HIV parenterally (by intervenors injection of addictive substances), the corresponding share of individuals infected through sexual contacts was 34%.

From 2011 onwards, HIV transmission through sexual (heterosexual) contacts has started to prevail in the RK (50.7%). In 2013 59.8% of HIV infections were caused by sexual (heterosexual) contacts and 33.5% by parenteral drug administration.

The largest relative share of HIV registration - 70.7% – falls within the age group of 20-39 years old. As for year-to-year dynamics the share of females diagnosed with HIV keeps rising – 44.1% (2011 – 39.6%; 2012 – 41.9%), the share of male population with HIV is falling – 55.9% (2011 – 60.4%; 2012 – 58.1%).

Fig. 1 reflects the dynamics of HIV prevalence in the city of Astana and the RK during 2005-2014. Overall,

the rates for the capital are considerably lower than for the country in general. The dynamics of the curves is ambiguous: there was a steady increase in HIV infected until 2010 in the RK, after that there was a steady stabilization of this figure. As for the metropolis, the curve was extremely unstable showing falls and rises in 2009 and 2013.

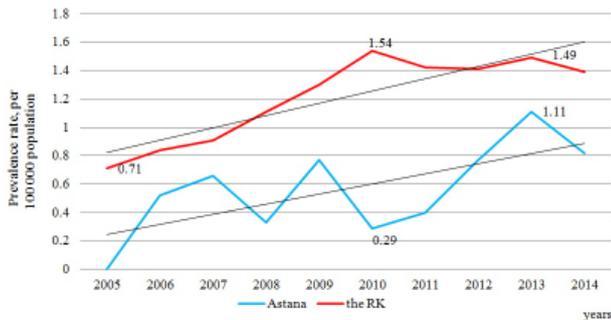


Fig. 1. HIV prevalence rate during 2005-2014 in the RK and in the city of Astana

The mortality dynamics for the period of record to some extent resembles the prevalence rate dynamics. Overall, both in the city of Astana and the RK in general, the figures increased. The average republic mortality rate increased almost two fold over the rate for the city of Astana. (Fig. 2).

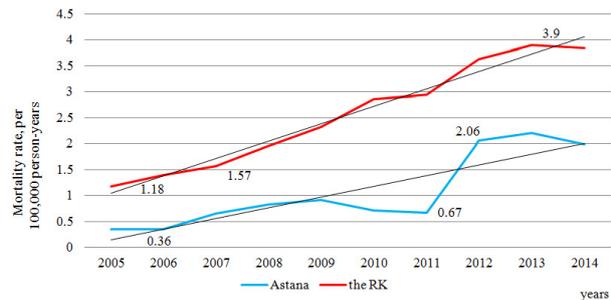


Fig. 2. Mortality rate among persons infected with HIV during 2005-2014 in the RK and in the city of Astana

During the sociological research the main characteristics of the respondents were divided by us into 2 groups: social and demographic data and HIV status (Table 2). The average age of the respondents was 37.7 (0.8) years old. In accordance with the requirement of representativeness, the distribution of the patients according to age reflected the general population: the majority (57.7%) was made of individuals younger than 39 years old inclusive. More than half of the participants (59.4%) were males. The overwhelming share of the survey participants had secondary vocational or higher education (52.3%). Less than half of the respondents (43.5%) were married. The correlation between the working and non-working participants was 3/2. More than half (54.7%) of HIV infected considered their wealth to be insufficient.

Table 2. Social, demographic and HIV status of the respondents

Social and demographic characteristics		
Gender	n	%
male	101	59.4
female	69	40.6
Age		
younger than 29 years old	45	26.5
30-39 years old	53	31.2
40-49 years old	47	27.6
50 -59 years old	25	14.7
Education		
Elementary and secondary	64	37.7
Secondary vocational and higher education	106	52.3
Marital status		
Formal or common-law marriage	74	43.5
Single	96	56.4
Employment		
Employed	102	60.0
Unemployed	68	40.0
Wealth		
Sufficient level	41	24.1
Insufficient level	93	54.7
Unidentified	36	21.2

<b>HIV-status</b>		
<b>Period of time after HIV-status was determined</b>		
Less than 2 years	125	73.5
3-4 years	30	17.6
5 years and more	15	8.8
<b>Source of information about the illness</b>		
Administrating the test (blood test)	125	73.5
Sharingneedles	5	2.9
From sex partners	25	14.7
Unidentified	15	8.8
<b>Preferred method of treatment</b>		
Conventional medicine	140	82.4
Alternative medicine, healing practices	16	9.4
Others	14	8.2
<b>The institution the respondent first applied for medical assistance to after identifying his/her HIV-status</b>		
AIDS center	155	91.1
Another institution	4	2.4
Never applied	11	6.5
<b>Psychological counseling for the last 6 months</b>		
Regularly	63	37.1
Not regularly	46	27.1
Never received	61	35.8
<b>Free choice of doctors and healthcare provider</b>		
Fully	120	70.6
Notfully	19	11.2
Not provided	4	2.4
Unidentified	27	15.9
<b>Promptness of receiving results of laboratory and diagnostic tests</b>		
Timely	154	90.6
Not timely	8	4.7
Unidentified	8	4.7
<b>Difficulties when referred to receiving hi-tech medical assistance</b>		
Present	68	40.0
Absent	66	38.8
Unidentified	36	21.2

During the study of the HIV status it was found out that 73.5% of the respondents were diagnosed with the infection no more than 2 years ago. The same share of individuals referred to testing (blood test) as their main source of finding out about their illness. The overwhelming majority of the respondents (82.4%) preferred conventional medicine as their treatment method. Almost all the patients (91.1%) applied for medical assistance to an AIDS center after their HIV status was determined. It was noted that more than a third of the infected (37.1%) received regular psychological counselling

for the last 6 months, 27.1% didn't receive it regularly, while 35.8% didn't receive such counselling at all. The majority of the respondents (70.6%) noted the existence of free choice of doctors and medical institution. At the same time 40% of the patients said that they experienced difficulties when referred to receiving hi-tech medical assistance.

#### *Assessment of the quality of life of HIV infected*

Average values of the health scales in the quaternary are illustrated in Fig. 3.

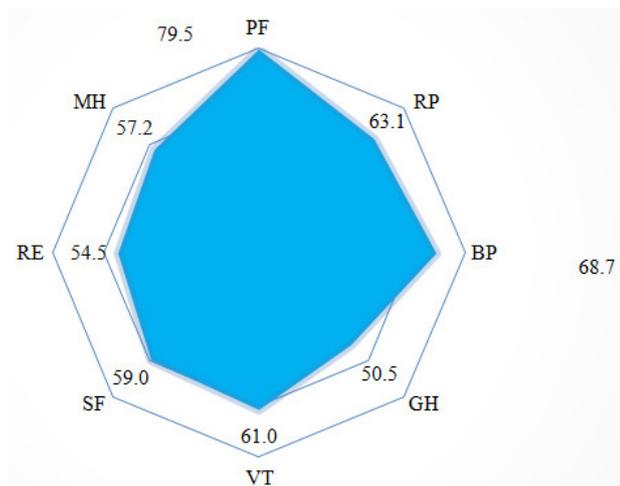


Fig. 3. Average values of health scales of HIV infected

Comparison of the QL figures in accordance with gender showed that across the majority of the PHC scales (PF, RP,BP) and in general across the PHC, figures for males were higher than those for females. At the same time, as

for the PSHC, the picture was contrary: figures of general PSHC and the majority of the scales (VT, SF, MH) were higher for females. However, the differences across all the scales were statistically insignificant ( $p>0.05$ ).

The QL figures for separate age groups in general for the PHC were approximately the same for those younger than 49 years old, after that, there was a decrease for the group of 50-59 years old. As a result of studying the figures for the PHC on different scales it was identified that the highest levels of the QL were noted for the age group of 30-39 years old across the PF, RP and BP scales, while across the GH scale the figures for all age groups were approximately the same.

A completely different picture was identified for the PSHC, where the maximum level of the QL was in the age group of 40-49 years old, and the minimum level in the age group of 50-59 years old. As for the PF scale, the figures were almost the same for all age groups, while on the BP scale there was a steady decrease of figures with the minimum level in the age group of 50-59 years old (34.7) (Table 3).

Table 3. Levels of the quality of life of people living with HIV according to gender and age

QL figures	Gender, M±SD		Age (years), M±SD			
	Male	Female	0-29	30-39	40-49	50 -59
PF	81.5 (1.9)	76.4 (1.5)	80.8 (2.8)	84.3 (1.9)	78.3 (2.4)	69 (3.4)
RP	64.9 (3.5)	60.5 (4.2)	65 (4.7)	67 (5)	66 (5)	46 (7.3)
BP	68.8 (2.1)	67.7 (2.6)	70.9 (3.1)	71.6 (2.7)	68.1 (3.2)	60 (4.6)
GH	49 (1.40)	52.7 (1.6)	51 (2.2)	49 (1.9)	52.1 (1.8)	49.8 (3.5)
<b>PHC</b>	<b>66.1 (2.6)</b>	<b>64.3 (2.9)</b>	<b>66.9 (3.7)</b>	<b>68 (3.6)</b>	<b>66.1 (3.5)</b>	<b>56.2 (5.2)</b>
VT	59.8 (1.6)	62.7 (2.1)	59 (2.2)	60.8 (2.4)	62.3 (2.2)	62.2 (3.6)
SF	55.7 (1.7)	63.9 (2.2)	58.1 (2.5)	56.1 (2.2)	63.6 (2.6)	58.5 (4.8)
RE	54.8 (3.9)	54.1 (4.8)	59.3 (6)	58.5 (5.4)	56 (5.7)	34.7 (7.2)
MH	56.6 (1.4)	58 (1.7)	55 (2.1)	55.8 (2)	61.4 (1.8)	55.8 (2.7)
<b>PSHC</b>	<b>56.7 (2.4)</b>	<b>59.7 (3)</b>	<b>57.9 (3.6)</b>	<b>57.8 (3.3)</b>	<b>60.8 (3.5)</b>	<b>52.8 (5.3)</b>

M, mean; SD, standard deviation

Table 4. Levels of the QL of PLH according to education level

QL figures	Education level		P
	Elementary and secondary	Secondary vocational and higher	
PF	74.9 (2.6)	82.2 (1.3)	<0.05
RP	62.9 (4.5)	63.2 (3.3)	>0.05
BP	66 (2.9)	70.4 (1.9)	>0.05
GH	47.2 (1.8)	52.5 (1.3)	<0.05
<b>PHC</b>	<b>62.8 (3.3)</b>	<b>67.1 (2.4)</b>	<b>1,05</b>
VT	55.2 (1.9)	64.5 (1.6)	<0.001
SF	52.7 (2.4)	62.9 (1.6)	<0.001
RE	50.5 (4.9)	56.9 (3.8)	>0.05
MH	51.6 (1.6)	60.5 (1.3)	<0.001
<b>PSHC</b>	<b>52.5 (3)</b>	<b>61.2 (2.3)</b>	<0.05

Table 5. Levels of the QL of PLH according to marital status

QL figures	Marital status		p
	Married	Single	
PF	79 (2)	79.8(1.7)	>0.05
RP	64.4 (4.3)	62.1 (3.4)	>0.05
BP	74.3 (2.2)	64.5 (2.2)	<0.01
GH	53.2 (1.7)	48.4 (1.4)	<0.05
<b>PHC</b>	<b>67.7 (3)</b>	<b>63.7 (2.6)</b>	>0.05
VT	64.2 (1.7)	58.6 (1.8)	<0.05
SF	61.5 (2)	57.2 (1.9)	>0.05
RE	53 (4.9)	55.7 (3.8)	>0.05
MH	59.3 (1.6)	55.6 (1.4)	>0.05
<b>PSHC</b>	<b>59.5 (2.9)</b>	<b>56.8 (2.4)</b>	>0.05

The QL figures across some health scales correlate very strongly with the patients education level. For one, the QL figures for people with secondary vocations and higher education were higher than for people with elementary and secondary education across all the scales, however, statistically significant differences were identified only on PF, GH, VT, SF and MH scales, as well as across the whole PSHC ( $p<0.05$ ). At the same time the differences in the PHC figures were not statistically significant ( $p>0.05$ ) (Table 4).

A similar pattern was observed when studying the impact of marital status on the QL of HIV infected. Almost all figures of the QL were higher for married people (except for RE), however, statistically significant differences were identified only on the BP, GH and VT scales ( $p<0.05$ ) (Table 5).

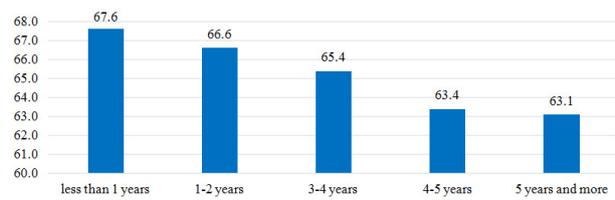


Fig. 4. Physical health component according to period of time after HIV status was determined

The comparison of the QL figures and the period of time after HIV status was determined demonstrated their steady decline across the PHC and near complete absence of their correlation across the PSHC scale. At the same time all the QL figures for people whose HIV status was determined different time ago, differed insignificantly, however, the level of the QL across the PHC and PSHC was higher for the respondents whose status was determined less than 1 year ago (Figs. 4,5).

The research proved a strong or medium inverse correlative relationship between the duration of HIV status and figures across all the QL scales, except for RE. It demonstrates the fact that the duration of HIV status to some extent has a positive impact on emotional troubles in limiting activities of daily living ( $p=0.63$ ) (Table 6).

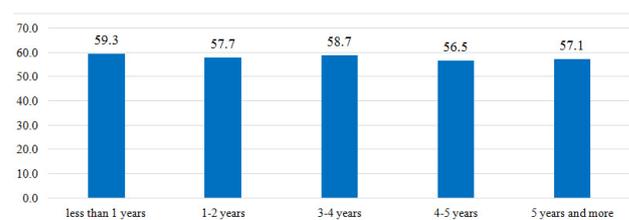


Fig. 5. Psychological health component according to period of time after HIV status was determined

Table 6. Estimates of correlation between the duration of HIV status and the QL of PLH

SF-36 scales	Spearman correlation coefficient
PF	-0.57
RF	0.01
BP	-0.94
GH	-0.41
VT	-0.84
SF	-0.40
RE	0.63
MH	0.63

Addictive substance consumption was identified to significantly decrease the QL. All the figures of the QL were higher for those not consuming addictive substances, however, statistically significant differences were identified across the RP, BP, RE and MH. At the same time across general groups (PHC and PSHC) no significant differences were identified ( $p>0.05$ ) (Figs. 6,7).

A distinctive connection between alcohol consumption frequency and the QL of PLH was identified (Table 7).

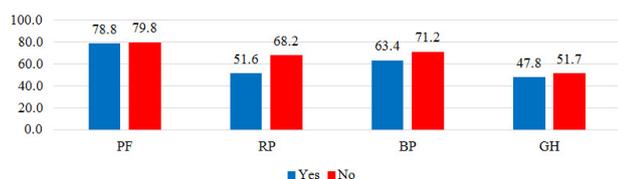


Fig. 6. Figures of the QL of the physical health component according to addictive substance consumption

Absolutely across all the PHC and PSHC scales, the QL figures were higher for people that seldom consume alcohol, however, statistically significant differences were identified only across the PF, BP, VT and MH scales ( $p<0.05$ ). At the same time, the coefficients of correlation were calculated. Across all the scales a direct strong correlative relationship was identified between alcohol consumption frequency and the QL of PLH (Table 8).

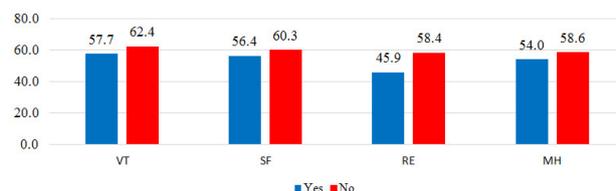


Fig. 7. Figures of the QL of the psychological health component according to addictive substance consumption

Table 7. Figures of the QL of PLH according to alcohol consumption

QL figures	Alcohol consumption		p
	Seldom	Often	
PF	82 (1.5)	72.2 (3.1)	<0.01
RP	62.5 (3.9)	57.4 (4.6)	>0.05
BP	69.6 (2)	59.6 (3.5)	<0.05
GH	51.2 (1.6)	48.2 (1.9)	>0.05
<b>PHC</b>	<b>66.3 (2.7)</b>	<b>59.4 (3.6)</b>	>0.05
VT	63 (1.6)	55.2 (2.6)	<0.05
SF	60.7 (1.6)	56.1 (3.3)	>0.05
RE	54.9 (4.2)	51.8 (5.2)	>0.05
MH	59.3 (1.3)	49.9 (1.9)	<0.001
<b>PSHC</b>	<b>59.5 (2.5)</b>	<b>53.3 (3.5)</b>	>0.05

Table 8. Estimates of correlation between the frequency of alcohol consumption and the QL of PLH

SF-36scoring	Spearman correlation coefficient
PF	0.72
RF	0.96
BP	0.90
GH	0.79
VT	0.89
SF	0.68
RE	0.92
MH	0.96

As far as we know, our research is the only one in Kazakhstan that focuses on both the detailed characteristics of health and social factors and the research of quality of life of HIV-infected living in metropolises. The focus of the previous research carried out in Kazakhstan by E.M. Rozental [2] was on provision of health and social care for HIV-positive injecting drug users, which makes that work very different from ours.

**Conclusion.** The results of our research allowed to identify an ambivalent role of determinants influencing the quality of life of people living with HIV in a large city. The identified risk factors of HIV prevalence allow to formulate practical recommendations aimed at stabilizing the spread of the disease.

## REFERENCES

1. Амирджанова В.Н. и соавт. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж»). Академическая и исследовательская ревматология 2008; 1:36-48.
2. Розенталь Е.М. Организация модели медико-социальной помощи ВИЧ-позитивным потребителям инъекционных наркотиков. Алма-Аты: 2015: 26.
3. Социальные аспекты противодействия ВИЧ-инфекции в мегаполисах (на примере Москвы). М.: 2016: 60.
4. Турсунов Р.А. Влияние ВИЧ-инфекции на качество жизни людей, живущих с ВИЧ/СПИД. Bulletin of Avicenna 2013;1:138-148.
5. Cardona-Arias J.A., Higuaita-Gutiérrez L.F. Impact of HIV/AIDS on quality of life: meta-analysis 2002-2012. 2014; 88(1):87-101.
6. Database of Ministry of national economy of the Republic of Kazakhstan Committee on statistics [http://www.stat.gov.kz].
7. Earnshaw V.A, Chaudoir S.R. From conceptualizing to measuring HIV stigma: a review of HIV stigma mechanism measures. AIDS and Behavior. 2009; 13(6):1160-1177.
8. Euro HIV: HIV/AIDS Surveillance in Europe. Mid-year report. 2015.
9. Friedland J., Renwick R., Mccoll M.: Coping and social support as determinants of quality of life in HIV/AIDS. AIDS Care 1996; 8(1):15-32.
10. Jelsma J., MacLean E., Hughes J., Tinise X., Darder M.: An investigation into the health-related quality of life of individuals living with HIV who are receiving HAART. AIDS Care 2005; 17(5):579-588.
11. Katz I.T., Ryu A.E., Onuegbu A.G., et al. Impact of HIV-related stigma on treatment adherence: systematic review and metasynthesis. Journal of the International AIDS Society 2013; 16(3 suppl. 2).
12. Mannheimer S.B., Matts J., Telzak E., Chesney M., Child C., Wu A. W.: Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. AIDS Care 2005; 17(1):10-22.
13. McAteer C.I., Truong N.T., Aluoch J., Deathe A.R., Nyandiko W.M., Marete I., Vreeman R.C. A systematic review of measures of HIV/AIDS stigma in paediatric HIV-infected and HIV-affected populations. Journal of the International AIDS Society 2016; 19(1).
14. Peretti-Watel P., Spire B., Obadia Y., Moatti J.P.; VESPA Group. Discrimination against HIV-infected people and the spread of HIV: some evidence from France. PLoSOne 2007;2(5).
15. Préau M., Leport C., Salmon-Ceron D., Carrieri P., Portier H., Chene G.: Health-related quality of life and patient-provider relationships in HIV-infected patients during the first three years after starting PI-containing antiretroviral treatment. AIDS Care 2004; 16(5):649-661.
16. Rintamaki L.S., Davis T.C., Skripkauskas S., Bennett C.L., and Michael S. Wolf: Social Stigma Concerns and HIV Medication Adherence. AIDS Patient Care and STDs 2006; 20(5): 359-368.
17. Rueda S., Raboud J., Mustard C., Bayoumi A., Lavis J.N. Rourke: S.B. Employment status is associated with both physical and mental health quality of life in people living with HIV. AIDS Care 2011; 23(4):435-443.
18. Stangl A.L., Wamai N., Mermin J., Bunnell E.: Trends and predictors of quality of life among HIV-infected adults taking highly active antiretroviral therapy in rural Uganda. AIDS Care 2007; 19(5):626-636.
19. Sowell R.L., Seals B.F., Moneyham L., Demi A., Cohen L., Brake S. Quality of life in HIV-infected women in the south-eastern United States. AIDS Care 1997; 9(5):501-512.
20. UNAIDS/WHO: AIDS Epidemic Update. Geneva 2016.
21. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manuel and Interpretation Guide, Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated; 2000: 150.
22. Worthington C, Krentz H.B: Socio-economic factors and health-related quality of life in adults living with HIV. International Journal of STD & AIDS 2005; 16(9):608-614.

## SUMMARY

### QUALITY OF LIFE OF PEOPLE LIVING WITH HIV: IDENTIFICATION OF THE DETERMINANTS

**Mauyenova D., Karp L., Zhussupov B., Abilmazhinov M.**

*Astana Medical University, Kazakhstan*

The high prevalence rate of HIV worldwide, including the Republic of Kazakhstan (the RK), in large cities in particular, underlies the tremendous significance of this medical condition for society, economy, demography and healthcare. The objective of this study was to identify the most important determinants of quality of life (QL) of people living with HIV in a large city.

The study was carried out in 3 stages. At the first stage, the HIV morbidity and PLH mortality figures over the period of 10 years (2005-2014) in a metropolis (the city of Astana) were analyzed in comparison to the general ones for the Republic. At the second stage, social and demographic characteristics of the respondents, as well as characteristics of their HIV status and medical activity were received with the use of a 49 question enquiry that we developed. At the third stage, the QL of persons infected with HIV was studied. The general SF-36 questionnaire was the main tool of tracking the QL changes. The sample consisted of 170 respondents selected based random quota sampling. Comparison of the QL levels by gender showed that across the majority of scales of the physical health component and in general across the physical health component, the QL

levels for males were higher than for females. At the same time as for the psychological health component figures, general psychological health component and the majority of scales were higher for females, however, the differences across all the scales were statistically non-significant ( $p>0.05$ ). The QL figures were higher for individuals with secondary vocational and higher education, as well as for married ones. Comparison of the QL figures showed no interdependence between them and the period of time after HIV status was determined. Addictive substance consumption was identified to decrease the QL of people living with HIV.

The study allowed us to identify the role of independent variables influencing the quality of life of people living with HIV in a large city.

**Keywords:** HIV infection, quality of life.

## РЕЗЮМЕ

### КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: ПОИСК ДЕТЕРМИНАНТОВ

Мауенова Д.К., Карп Л.Л., Жусупов Б.З.,  
Абильмажинов М.Т.

*Медицинский университет Астана, Республика Казахстан*

Широкая распространенность ВИЧ-инфекции в мире, в том числе в Республике Казахстан, обуславливает социальную, экономическую, демографическую и медицинскую значимость этого заболевания.

Целью исследования явилось определение наиболее значимых детерминантов, влияющих на качество жизни лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией.

Исследование проводилось в 3 этапа. На первом этапе проанализированы показатели заболеваемости ВИЧ и смертности лиц, живущих с ВИЧ, в динамике (2005-2014 гг.) по мегаполису (г. Астана) в сравнении с республиканскими показателями. На втором этапе с помощью разработанной авторами анкеты, включавшей 49 вопросов, изучены социо-демографическая характеристика респондентов, их ВИЧ-статус и медицинская активность. На третьем этапе изучалось качество жизни (КЖ) ВИЧ-инфицированных. Выявление изменений КЖ ВИЧ-инфицированных осуществлялось посредством общего опросника SF-36. Объем выборки составил 170 респондентов, отобранных с учетом требований репрезентативности (квотно-случайная выборка).

Сравнение показателей КЖ с учетом пола выявило, что по большинству шкал физического компонента здоровья (ФКЗ) и по общему ФКЗ показатели КЖ

мужчин превышали аналогичные показатели женщин. По общему и психическому компоненту здоровья показатели КЖ оказались выше у женщин, выявленные различия по всем шкалам были статистически несущественными ( $p>0,05$ ). Показатели КЖ были выше у лиц со средне-специальным и высшим образованием и у лиц, состоявших в браке. Сравнение показателей КЖ выявило отсутствие зависимости их от времени установления ВИЧ-статуса. Обнаружено, что потребление наркотиков существенно понижает КЖ лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией.

Результаты исследования позволили выявить роль предикторов, влияющих на качество жизни лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией.

## რეზიუმე

აივ-ინფიცირებულთა სიცოცხლის ხარისხი: დეტერმინანტების ძიება

დ. მაუენოვა, ლ. კარპი, ბ. ჯუსუპოვი,  
მ. აბილმაჯინოვი

ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

აივ-ინფექციის ფართოდ გავრცელება მსოფლიოში და, კერძოდ, ყაზახეთის რესპუბლიკაში განაპირობებს ამ დაავადების უდიდეს სოციალურ, ეკონომიკურ, დემოგრაფიულ და სამედიცინო მნიშვნელობას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აივ-ინფექციით დაავადებული პირების სიცოცხლის ხარისხზე მომქმედი ყველაზე მნიშვნელოვანი დეტერმინანტების განსაზღვრა.

კვლევა ჩატარდა 3 ეტაპად. პირველ ეტაპზე გაანალიზებული იყო დაავადების და სიკვდილობის მაჩვენებელი დინამიკაში (2005-2014 წწ.) მეგაპოლისში - ქ. ასტანაში, შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით რესპუბლიკის მასშტაბით. მეორე ეტაპზე ავტორების მიერ შემუშავებული კითხვარით შესწავლილია რესპოდენტების სოციალურ-დემოგრაფიული მდგომარეობა, მათი აივ-სტატუსი და სამედიცინო აქტივობა. მესამე ეტაპზე ზოგადი კითხვარით SF-36 შესწავლილია აივ-ით ინფიცირებულთა სიცოცხლის ხარისხი. კვლევაში მონაწილეობისათვის, რეპრეზენტატულობის მოთხოვნათა დაცვით, შერჩეული იყო 170 რესპოდენტი.

სიცოცხლის ხარისხის მაჩვენებლების შეფასებამ სქესის გათვალისწინებით აჩვენა, რომ ჯანმრთელობის ფიზიკური შკალების უმეტესობის და ჯანმრთელობის ზოგადი ფიზიკური მონაცემების მიხედვით მამაკაცთა სიცოცხლის ხარისხის

მაჩვენებლები უფრო მაღალია, ვიდრე ქალების. ჯანმრთელობის ფსიქიკური კომპონენტი (როგორც ზოგადი, ასევე შკალების უმეტესობით) ქალებში უფრო მაღალი იყო უმნიშვნელო განსხვავებით ( $p>0,05$ ). სიცოცხლის ხარისხის მაჩვენებლები უფრო მაღალია საშუალო-სპეციალური და უმაღლესი განათლებით და ქორწინებაში მყოფ პირებში. სიცოცხლის ხარისხის მაჩვენებლების შედარებამ გამოავლინა, რომ ეს უკანასკნელი არაა

დამოკიდებული აივ-სტატუსის დადგენის დროზე. გამოვლინდა, რომ ნარკოტიკების მოხმარება მნიშვნელოვნად აქვეითებს აივ-ინფიცირებულთა სიცოცხლის ხარისხს.

ჩატარებულმა კვლევამ შესაძლებელი გახადა დიდ ქალაქებში მცხოვრებ აივ-ინფიცირებულთა სიცოცხლის ხარისხზე მოქმედი პრედიქტორების გამოვლენა.

---

## ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУЛЯРЕМИИ В ГРУЗИИ

Элашвили Е.Н., Велиджанашвили И.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент эпидемиологии и биостатистики; Национальный центр контроля болезней и общественного здоровья; Тбилиси, Грузия*

Туляремия относится к природно-очаговым опасным инфекционным болезням, которые чреватые значительными социально-экономическими последствиями. Туляремия выявлена во многих регионах мира, хотя распространена неравномерно, а меняющиеся социальные и экологические факторы способствуют изменению масштабов распространения, эпизоотологических и эпидемиологических особенностей данной инфекции. Природные очаги и вспышки туляремии отмечены в Германии, Испании, Турции, Швеции и других странах мира [1-10].

Исходя из того, что на основе особенностей ландшафтной приуроченности выделены различные типы природных очагов туляремии, каждому из которых соответствуют свои виды животных и кровососущих членистоногих и эпизоотологические и эпидемиологические особенности, целью данного исследования явилось выявление природно-очаговых особенностей туляремии в Грузии, в частности на территории Картлийской равнины за период последних двух десятилетий.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели изучались данные Национального центра контроля болезней и общественного здоровья о распространении туляремии в Грузии за 1991-2014 гг.

Аналізу подверглись серологически подтвержденные случаи заболевания среди населения. Обработку полученных данных проводили с использованием программы Epi info.

**Результаты и их обсуждение.** Официальная регистрация туляремии ведется в Грузии с 1946 г., когда были зарегистрированы первые случаи заболевания. В дальнейшем изучение этой инфекции происходило более интенсивно и природные очаги были выявлены в Гардабанском районе (1957-1960 гг.), на территории Самцхе-Джавахетского нагорья (1970-1980 гг.), Шида Картлийской равнины (1977-1982 гг.), а также на территории Ширакской и Элдарской степей.

За 1991-2014 гг. в Грузии зарегистрировано 54 серологически подтвержденных случаев туляремии, из них 29 (53,7%) среди мужчин и 25 (46,3%) среди женщин (таблица 1). Из указанных случаев, зарегистрированных за 1997-2010 гг., 40 (74,1%) выявлены на территории Картлийской равнины (таблица 2), в том числе 32 (59,26%) - в Шида Картлийском природном очаге (таблица 3). За 1991-2014 гг. в Грузии на туляремию серологически обследовано 220 человек. Результаты исследования свидетельствуют, что туляремией чаще болели лица старшего возраста. Распределение случаев заболеваемости туляремией представлено в таблице 4.

Таблица 1. Показатели заболеваемости туляремией в Грузии за 1991-2014 гг.  
(показатель заболеваемости на 100 тыс. населения)

Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Пок.забол.	-	-	-	-	-	-	0,11	0,05	-	-	-	-	0,02	0,02	-	0,16	0,61	0,12	0,12	0,05	-	-	-	-
Абс.число	0	0	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0	1	1	0	7	27	5	4	2	0	0	0	0

Таблица 2. Показатели заболеваемости туляремией на территории Картлийской равнины за 1991-2014 гг.  
(показатель заболеваемости на 100 тыс. населения)

Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Пок.забол	-	-	-	-	-	-	0,27	0,05	-	-	-	-	0,05	0,05	-	-	1,31	0,16	0,16	0,05	-	-	-	-
Абс.число	0	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	1	1	0	0	25	3	3	1	0	0	0	0

Таблица 3. Показатели заболеваемости туляремией в Шида Картлийском природном очаге за 1991-2014 гг.  
(показатель заболеваемости на 100 тыс. населения)

Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Пок.забол	-	-	-	-	-	-	1,62	-	-	-	-	-	-	0,32	-	-	8,1	0,32	-	-	-	-	-	-
Абс.число	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	1	0	0	25	1	0	0	0	0	0	0

В Шида Картлийском природном очаге значительная часть больных туляремией зарегистрирована во время вспышек, положительные результаты чаще отмечены в возрастных группах от 7 до 15 лет и от 40 до 60 лет (таблица 5).

В целом, по Грузии годовая динамика туляремии характеризовалась преобладанием случаев заболевания в I, III, IV и VI месяцах года, а на территории Шида Картлийской равнины - в I, III, IV и X месяцах года. На указанные месяцы приходилось соответственно 66,7% и 78,2% от всех зарегистрированных случаев (таблицы 6,7).

Таблица 4. Показатели распределения серологически подтвержденных случаев туляремии в Грузии по возрастным группам за 1991-2014 гг.

Возрастные группы	До 7 лет	7-15 лет	15-19 лет	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60 лет и старше	Не уточнена	Всего
К-во обследованных	19	28	9	27	20	25	30	13	49	220
К-во положительных результатов	1	10	1	8	7	10	9	3	5	54
%	5,3	35,7	11,1	29,6	35,0	40,0	30,0	23,1	10,2	24,6±5,8
Удельный вес от общего к-ва обследованных	0,45	4,55	0,45	3,64	3,18	4,55	4,10	1,36	2,27	

Таблица 5. Показатели распределения серологически подтвержденных случаев туляремии по возрастным группам в Шида Картлийском природном очаге за 1991-2014 гг.

Возрастные группы	До 7 лет	7-15 лет	15-19 лет	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60 лет и старше	Не уточнена	Всего
К-во обследованных	4	20	5	6	6	12	8	4	22	87
К-во положительных результатов	0	8	1	2	2	8	5	3	3	32
%	-	40,0	20,0	33,3	33,3	66,7	62,5	75,0	13,6	36,8 ±10,3
Удельный вес от общего к-ва обследованных	-	9,19	1,15	2,30	2,30	9,19	5,75	3,44	3,44	

Таблица 6. Показатели сезонного распределения серологически подтвержденных случаев туляремии в Грузии за 1991-2014 гг.

Месяц	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Не уточнен	Всего
К-во обследованных	33	19	19	27	10	19	21	8	8	17	28	10	1	220
К-во положительных результатов	17	3	5	8	3	6	3	0	1	3	4	1	0	54
%	51,5	15,8	26,3	29,6	30,0	31,6	14,3	-	12,5	17,6	14,3	10,0	-	24,4 ±5,8
Удельный вес от общего к-ва положительных результатов	31,5	5,6	9,3	14,8	5,6	11,1	5,5	-	1,8	5,6	7,4	1,8	-	100%

За 2011-2014 гг. в Грузии случаи заболевания туляремией среди населения не зарегистрированы. Однако, выделение культур туляремии из объектов внешней

среды в течение рассматриваемого периода наблюдалось в плоть до 2013 года. Всего выделено 87 культур, из них 50 (57,5%) - на территории Шида Картлийской равнины

Таблица 7. Показатели сезонного распределения серологически подтвержденных случаев туляремии в Шида Картлийском природном очаге за 1991-2014 гг.

Месяц	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Не уточнен	Всего
К-во обследованных	23	4	5	14	3	4	4	0	0	6	22	2	0	87
К-во положительных результатов	16	1	3	3	0	0	2	0	0	3	2	1	1	32
%	69,6	25,0	60,0	21,4	-	-	50,0	-	-	50,0	9,1	50,0	-	36,8 ±10,3
Удельный вес от общего к-ва положительных результатов	50,0	3,1	9,4	9,4	-	-	6,3	-	-	9,4	6,2	3,1	3,1	100%

Таблица 8. Количество выделенных культур туляремии в Грузии за 1991-2014 гг.

Выделенные культуры туляремии	Всего по Грузии	На территории Шида Картлийской равнины	На территории Квемо Картлийской равнины
От обыкновенных полевок	12	-	4
От водяных полевок	3	-	3
От лесных мышей	1	-	-
От иксодовых клещей:			
D. marginatus	45	31	-
Наем. otophila	7	7	-
Наем. punctata	5	5	-
Наем. sulcata	1	1	-
др.	3	-	-
От гамазовых клещей	3	-	1
От блох	1	-	-
Из воды	4	4	-
Из пшеницы	2	2	-
Всего	87 (100%)	50 (57,5%)	8 (9,2%)

за 1997-2013 гг. и 8 (9,2%) - на территории Квемо Картлийской равнины за 1991-1992 гг. (таблица 8).

С целью установления основных механизмов циркуляции и сохранения возбудителя туляремии в Картлийском природном очаге использовались архивные материалы по обследованию данной территории, отличающиеся наличием данных о течении острой эпизоотии.

На территории Картлийской равнины туляремия среди людей в первые зарегистрирована в с. Мухрани Мцхетского района в 1950 г. Тогда это не получило соответствующего резонанса и обследование носило эпизодический, кратковременный характер. В октябре 1956 г. в пригороде Тбилиси зарегистрирован случай

заболевания бубонной формой туляремии. В январе 1957 г. острая эпизоотия среди грызунов отмечалась на территории Тбилисского мясокомбината. В связи с этим установлено стационарное наблюдение за пригородной зоной Тбилиси и течение эпизоотии прослежено в течение 1957-1961 гг. Выявлена спонтанная зараженность туляремией пастбищных клещей, мышевидных грызунов и их блох.

Шида Картлийская равнина вновь привлекла внимание исследователей в октябре 1973 г., когда была отмечена вспышка туляремии, а в январе 1974 г. - спонтанная зараженность туляремией землероек, что послужило толчком к планомерному, целенаправленному обследованию территории Шида Картлийской равнины в

период 1976-1982 гг. и окончательно было доказано наличие туляремийного природного очага почти по всей территории этой равнины.

За период, прошедший после установления природной очаговости туляремии в окрестностях Тбилиси (1960-1976 гг.), местность претерпела кардинальное изменение. На месте очаговой территории построены новые жилые районы города. Создалось впечатление, что природный очаг туляремии ликвидирован. Но рекогносцировка обширной территории Квемо Картлийской равнины, в том числе окрестностей города, показала наличие туляремийного антигена. Он был обнаружен на территории между Тбилиси и Мцхета, Самгорской степи, окрестности оз. Кумыси и Коджори. Таким образом, окончательно было доказано наличие стойких природных очагов туляремии на территории Шида-и Квемо Картлийской равнин.

Шида Картлийская равнина является межгорной низиной, которая со всех сторон окружена предгорными склонами Сурамского, Триалетского и Картлийского хребтов. Равнина заметно ассиметрична. К правому берегу Куры почти вплотную подходят отроги Триалетского хребта, рассеянные глубокими ущельями притоков Куры. По левому берегу, горы отступают далеко на север, образуя «треугольник» аккумулятивной равнины, пересеченной целой серией рек. Абсолютная высота собственно равнины 600-900 м над уровнем моря.

Юго-восточнее Шида Картлийской равнины расположена Квемо Картлийская равнина, которая отделена от первой склонами Триалетского и Картлийского хребтов. С запада она ограничена Южно-Грузинским нагорьем. В отличие от замкнутой Шида Картлийской равнины, она открыта на юго-восток. Северную часть Квемо Картлийской равнины занимает узкая Тбилис-

ская котловина, западная часть прорезана низовьями правых притоков Куры - Храми и Алгети. Восточная часть, занимающая меньшую площадь, ограничена возвышенным водоразделом рек Иори и Куры. Квемо Картлийская равнина, по климатическим и геоботаническим признакам сходна с Шида Картлийской равниной. Высота колеблется от 300 до 500 м над уровнем моря.

Прежде всего, обращает на себя внимание схожесть видового состава грызунов двух сравниваемых равнин: 8 видов грызунов и 2 вида насекомоядных распространены на всей территории Картлийской равнины (таблица 9). Из них к группе высокочувствительных и высоковосприимчивых относятся 7 видов грызунов, из насекомоядных - землеройка. Роль каждого из них в природной очаговости туляремии неоднозначна.

Из грызунов доминирующим видом является общественная полевка, мышь лесная и мышь домовая занимают последующие места по индексу доминирования, которая весьма сильно варьирует по годам. При постоянно доминирующем положении общественной полевки на территории Шида Картлийской равнины преобладает лесная мышь, а в Квемо Картлийской равнине – домовая мышь. На территории Шида Картлийской равнины созданы благоприятные условия для жизни водяной полевки. Закавказский хомяк, серый хомячек, а также землеройка распространены повсеместно, имеют тесные биоценологические связи с остальными видами грызунов.

За 1978-82 гг. на территории Картлийского природного очага от спонтанно зараженных грызунов и насекомоядных выделена 21 культура туляремийного микроба (от общественной полевки - 14, от домовой мыши - 1, от закавказского хомяка - 1, от водяной крысы - 2, от землеройки - 3).

Таблица 9. Видовой состав грызунов и насекомоядных на территории Шида Картлийской и Квемо Картлийской равнин

Вид грызуна	Внутри-Картлийская равнина	Нижне-Картлийской равнина
Общественная полевка	+	+
Обыкновенная полевка	+	+
Мышь домовая	+	+
Мышь лесная	+	+
Полевка водяная	+	+
Закавказский хомяк	+	+
Серый хомячек	+	+
Крыса серая	+	+
Крыса горная	-	+
Песчанка краснохвостая	-	+
Песчанка малоазиатская	-	+
Землеройка	+	+
Еж	+	+
Крот	+	-

Эпизоотологическое обследование Шида Картлийской равнины в 1980-1982 гг. показало, что общественная полевка принимает постоянное участие в эпизоотическом процессе. На территории Квемо Картлийской низины, в частности, в Тбилисской котловине за четыре года обследования (1957-1960 гг.) зараженными найдены или общественные полевки (в 1957 г., 1958 г.) или эктопаразиты (блохи и гамазовые клещи), собранные с общественных полевков и из их гнезд (1959 г., 1960 г.).

Круг грызунов, участвующих в эпизоотическом процессе на территории Шида Картлийской равнины довольно широк. Так, от водяных крыс, выловленных в Горийском районе, в апреле-мае 1982 г. выделены 2 культуры туляремийного микроба. Следует отметить, что возбудитель обнаружен в двух пробах воды оросительного канала, где были добыты зараженные водяные крысы. Спонтанно зараженным найден закавказский хомяк в мае 1982 года в Горийском районе. От землероек за годы обследования этой территории выделены 3 культуры: в январе 1974 г., в декабре 1979 г. и в ноябре 1980 г. На территории Шида Картлийской равнины кроме общественной полевки, спонтанно зараженной в природе, обнаружена домовая мышь.

Для оценки роли беспозвоночных в природной очаговости туляремии на территории Картлийской равнины достаточно отметить, что из выделенных здесь за 1978-82 гг. 85 культур, 62 изолированы от иксодовых и гамазовых клещей, от блох, тесно связанных с грызунами. Культуры туляремии, выделенные от эктопаразитов, по отдельным видам распределялись неравномерно.

За годы обследования, в природе спонтанно зараженными обнаружены доминирующие виды клещей: от *D. marginatus* было выделено 33 культуры, от *Haem. punctata* – 13 и косвенно доказана зараженность *Haem. otofila*.

Среди комплекса иксодов Квемо Картлийской равнины доминировали *R. turanicus* и *D. marginatus*, хотя соотношение видов по годам было неоднозначное. В отличие от Шида Картлийской равнины здесь не выявлен *Haem. punctata*, а количественные показатели иксодовых клещей были заметно ниже. По всей территории Картлийской равнины обнаружено 13 видов блох.

Таким образом, природный очаг туляремии на территории Картлийской равнины имеет полигостальный и поливекторный характер. Природная очаговость поддерживается сложным комплексом грызунов, насекомоядных и иксодовых клещей. В эпизоотический процесс включаются гамазовые клещи и блохи. Круговорот инфекции происходит с участием общественных полевков, водяных крыс, закавказского хомяка, домашних

мышей, землероек. Основными переносчиками и длительными хранителями инфекции в этом очаге являются различные виды иксодовых клещей, особенно пастбищные - *D. marginatus*, *Haem. punctata*, *Haem. sulcata*. Следует отметить, что снижение интенсивности обнаружения туляремийного антигена за последние годы связано с уменьшением объема и частоты проводимых планомерных и целенаправленных мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Akalin H., Helvacı S., Gedikoglu S. et al. Re-emergence of Tularemia in Turkey. *Int. J. Infect Dis.* 2009; 13(5): 547-551.
2. Anja M. Hauri., Iris Hofstetter, Erik Seibold et.al. Investigating an Airborne Tularemia Outbreak, Germany; *CDC Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(2): 238-243.
3. Decors A., Iesage C., Jourdain E et.al Outbreak of Tularemia in Brown Hares (*Lepus Europaeus*) in France, January to March 2011. *Euro. Surveil.* 2011; 16(28): 19-13.
4. Dikicin, Ural O., Sumer S. et al Tularemia in Konya Region, Turkey. *Mic. Bul.* 2012; 46 (2): 225-35.
5. Eliasson H., Back JL., PekkaNuorti J. et.al. The 2000 Tularemia Outbreak. A case-control study of Risk Factors in Disease –Endemic and Emergent Areas. Sweden *CDC EID* 2002; 8(9).
6. Gursan S., Otkun M.T. Otkun M. et al. An Outbreak of Tularemia in Western Black Sea Region of Turkey. *Med. J.* 2004; 45(1): 17-22.
7. Karadenizli A., Forsman M. et.al. Genomic analyses of *F. tularensis* strains confirm disease transmission from drinking water sources, Turkey 2008, 2009 and 2012. *Euro. Surveil.* 2015; 20(21): 21-36.
8. Otkun M.T., Akcalı A., Karadenizli A. et al. Epidemiological evaluation of rapidly-prevented tularemia outbreak in Canakkale, province, Turkey. *Mic. Bul.*, 2011; 45(1): 48-57.
9. Otto P., Kohlmann R., Müller W. et al. Hare to Human Transmission of *F. tularensis* subsp. *Holarctica*, Germany, *CDC Emerg. Inf. Dis.* 2015; 21(1).
10. Perez-Castrillon J.L., Bachiller-Luque P., Martín-Luquero M. et.al. Tularemia Epidemic in Northwestern Spain: Clinical Description and Therapeutic Response. *Clin. Inf. Dis.* 2001; 33(4): 573-576.

## SUMMARY

### EPIZOOTOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TULAREMIA IN GEORGIA

Elashvili E., Velijanashvili I.

*Tbilisi State Medical University, Department of Epidemiology and Biostatistics; National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia*

The appropriate data as well as archival materials about the spread of Tularemia disease have been studied over of

period from 1991-2014 in Georgia in order to evaluate the current situation in Kartli lowland foci as well as the main reasons of disease agent circulation and maintenance in the study area.

54 (24.6%) out of 220 suspicious cases were laboratory confirmed during the study period. Most of confirmed cases – 32 (59.26%) have been detected in Shida Kartli focus among the old population during the outbreaks in the winter period. Tularemia causative agent has been isolated from the environmental object on 87 occasions, 50 (57.5%) of them have been found in Shida Kartli and 8 (9.2%) – in Kvemo Kartli lowland. Existence of rodents and ixodes ticks in Kartli lowland greatly supports keeping up Tularemia foci in this area. The common vectors and kind of storage of disease are considered to be different species of ixodes ticks especially *D. marginatus*, *Haem. Punctata*, *Haem. Sulcata*. It should be noted that reduction of intensity of Tularemia agent partially should be linked to the reduction frequency of planned and intentional researches during the last period of time.

**Keywords:** tularemia, epizootology, epidemiology.

## РЕЗЮМЕ

### ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУЛЯРЕМИИ В ГРУЗИИ

Элашвили Е.Н., **Велиджанашвили И.Г.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент эпидемиологии и биостатистики; Национальный центр контроля болезней и общественного здоровья; Тбилиси, Грузия*

С целью выявления природно-очаговых особенностей туляремии и выяснения основных механизмов циркуляции и сохранения возбудителя в Грузии, в частности на территории Картлийской равнины изучались данные о ее распространении за 1991-2014 гг. и архивные материалы по обследованию данной территории, отличающейся наличием данных о течении острой эпизоотии. За указанный период серологически обследовано 220 человек и зарегистрировано 54 серологически подтвержденных случаев заболевания туляремией, из них 32 (59,26%) зарегистрированы в Шиде Картлийском природном очаге, где значительная часть больных выявлена во время вспышек. Заболеваемость туляремией характеризовалась преобладанием случаев в старших возрастных группах и в период I, III, IV месяцев года. За 1991-2014 гг. из объектов внешней среды выделено 87 культур туляремии, из них 50 (57,5%) - на территории Шиде Картлийской равнины и 8 (9,2%) - на территории Квемо Картлийской равнины. Природная очаговость

туляремии на территории Картлийской равнины поддерживается сложным комплексом грызунов, насекомоядных и иксодовых клещей. Основными переносчиками и длительными хранителями инфекции в этом очаге являются различные виды иксодовых клещей, особенно пастбищные - *D. Marginatus*, *Haem. Punctata*, *Haem. Sulcata*. Снижение интенсивности обнаружения туляремийного антигена за последние годы, связано с уменьшением объема и частоты проводимых планомерных и целенаправленных мероприятий.

## რეზიუმე

ტულარემიის ეპიზოოტოლოგიური და ეპიდემიოლოგიური მახასიათებლები საქართველოში

ე. ელაშვილი, ი. ველიჯანაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ეპიდემიოლოგიისა და ბიოსტატისტიკის დეპარტამენტი; დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი; თბილისი, საქართველო

საქართველოში, კერძოდ ქართლის დაბლობზე, ტულარემიის ბუნებრივი კერობრიობის ამჟამინდელი მახასიათებლის და მისი გამომწვევის გარემოში ცირკულაციისა და არსებობის მექანიზმის გასარკვევად, შესწავლილია 1991-2014 წლებში ამ დაავადების გავრცელების შესახებ არსებული მონაცემები და, აგრეთვე, ტულარემიის ეპიზოოტიის ამსახველი საარქივო მასალები. აღნიშნულ პერიოდში ტულარემიაზე საეჭვო 220 სეროლოგიურად გამოკვლეული პირთა შორის დაავადება დაუდგინდა 54-ს (24,6%). მათი უმრავლესობა - 32 (59,26%) გამოვლენილ იქნა შიდა ქართლის ბუნებრივ კერაში დაფიქსირებული ეპიდაფეთქებების დროს, უფროსი ასაკის პირებში, ზამთრის პერიოდში. ამასთან, საკვლევ პერიოდში გარემოს ობიექტებიდან გამოყოფილი იყო ტულარემიის გამომწვევის 87 კულტურა, მათგან 50 (57,5%) - შიდა ქართლის, ხოლო 8 (9,2%) - ქვემო ქართლის დაბლობების ტერიტორიაზე. ქართლის დაბლობზე ტულარემიის ბუნებრივი კერის შენარჩუნებას ხელს უწყობს მდრდნელებისა და იქსოდური ტკიპების კომპლექსის არსებობა. ინფექციის გამომწვევის ძირითად გადამტანს და ხანგრძლივ “რეზერვუარს” წარმოადგენს იქსოდური ტკიპების სხვადასხვა სახეობა, განსაკუთრებით *D. Marginatus*, *Haem. Punctata*, *Haem. Sulcata*. ტულარემიის გამომწვევის გამოყოფის ინტენსივობის კლება ბოლო წლებში, გარკვეულწილად, დაკავშირებული უნდა იყოს გეგმაზომიური და მიზანმიმართული კვლევების სიხშირისა და მოცულობის შემცირებასთან.

## BIOLOGICAL ACTIVITY OF GREEN TEA EXTRACTS

Lursmanashvili L., Gulua L., Turmanidze T., E nukidze M., Machavariani M., Sanikidze T.

*Tbilisi State Medical University; V. Bakhutashvili Institute of Medical Biotechnology;  
Davit Aghmashenebeli University of Georgia Tbilisi; Agricultural University of Georgia*

Over the past 15 years scientists have been very much interested in natural compounds that are characterized by antioxidant properties (various herbal products – citrus hesperidin, tea polyphenol compounds, red grape extract, etc. that are able to protect cells from damage) [5-7].

Protective activity of herbal compounds is determined by high content of flavonoids, polyphenols, antocians with bioactive, antioxidant, immunomodulatory activity, signal transduction and genes expression ability. At the same time, these compounds are harmless for normal cellular metabolism. Their differential effects on normal and diseased cells are due to their ability to activate the oxidative metabolism regulatory systems [14]. Data collected on screening of natural agents will allow to select new high effective cytoprotectors. Our attention has been paid to Georgian origin natural tea extracts.

Intensively proliferative human lymphoblastic T-cell line Jurkat (established in the late 1970s from the peripheral blood of a 14-years-old boy with T cell leukemia) is widely used in scientific and therapeutic research, as a human T lymphocyte pattern [10-12]. Jurkat line has been extensively investigated as a model system for studying T cell activation conditions. The latter is commonly determined by IL-2 secretion, which promotes T cell proliferation. Jurkat cell derived IL-2 maintains the capability to induce proliferation of antigen-stimulated human effector cells *in vitro*. Therefore, Jurkat cell model system is valuable reagent for the researchers interested in proliferative T clonal human lymphocytes of various antigen and effector specificity, in particular – the effect of potentially cytoprotective medications and agents.

The purpose of our study was to determine the effects of green tea extracts on the Jurkat cells culture.

**Material and methods.** *Plant materials:* green tea extract with 23% (ordinary green tea extract) and 80% total polyphenols content (tea catechine preparation) made from leaves of *Camellia sinensis L.* was obtained from local plant extracts producing Joint Stock company “Kolkheti 93”. Chemical composition of plant materials was determined according to the common analytical methods of biochemistry. In particular: An improved colorimetric assay using Folin-Ciocalteu reagent was applied to determine the total polyphenol content in plant materials [1]. 0.5 g of plant dry extract (or 10 ml aliquot of fresh plant materials liquid extract) was taken in duplicate into 50 ml volumetric flasks. Hot water (25 ml,

maximum temperature 60 °C) was added to dissolve the sample and the solution was allowed to cool down to the room temperature. Acetonitrile (5 ml) was added to the cool sample and diluted to volume with deionized water and mixed well. The sample extract (1.0 ml) was pipetted into separate 100 ml volumetric flasks, and also diluted with water and mixed well.

The diluted sample extract (1.0 ml) and diluted gallic acid standard solutions were pipetted in duplicate into separate disposable tubes. Diluted Folin-Ciocalteu phenol reagent (5 ml) was added into each tube. Within 3-8 min after the addition of Folin-Ciocalteu reagent, sodium carbonate solution (4 ml) was added into each tube, the tube was stoppered and the solution mixed well. The samples and standards were allowed to stand at room temperature for 60 minutes, and then their optical densities were measured on a spectrophotometer set at  $\lambda$  765 nm with a 10 mm length cell, zero on reagent blank.

*Calculation.* A linear calibration graph was derived from the gallic acid standard solutions, by plotting standard optical densities (with reagent blank subtracted) against concentration. The line is forced through zero and the gallic acid standard slope is obtained from the gradient of this line. Total polyphenols ( $\mu\text{g}$  gallic acid equivalent) in sample extract aliquot were derived using the measured sample optical density and the gallic acid standard slope and then polyphenol percentage were calculated on a sample mass basis.

*Pectin extraction.* To remove lipids and pigments, ordinary green tea extract (5 g) was rinsed twice (30 min) with 100 ml of a  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$  (1:1, v/v) mixture. Then, a filtration through a Whatman filter (no. 3) was performed and the retained material was suspended in a 100 ml 60% (v/v) aqueous methanol solution. After 35 min-stirring at ambient temperature, filtration through a Whatman filter (no. 3) was performed and the retained material was washed out with acetone till yellowish-white color. The obtained powder was dried at the room temperature and used for the preparation of green tea pectin (0.45 g).

Pectin substances were quantitatively analyzed by a method which is based on the reaction of galacturonic acid with m-hydroxydiphenyl sodium in the medium of tetraborate in sulfuric acid solution [8].

Amino acids were determined by a method based on color reaction of free amino acids with ninhydrin

reagent [2], with some modifications. Violet color is developed during this reaction. 25 ml of the liquid plant extract was added to acetone in 1:3 (v/v) ratio. The mixture was left at the room temperature for 3 hours and then centrifuged at 7000 g for 15 min. Supernatant was poured into a ceramic cup and placed onto a hot plate till full evaporation of the supernatant. A dry extract was then resolved in 25 ml citrate phosphate buffer with pH 2.2. 1 ml ninhydrin reagent was added to 2 ml of the solution (15. 1 ml monomethyl, 5 ml acetate buffer pH 5.5, 0.4 g ninhydrin, 0.008 g SnCl<sub>2</sub>). The reaction mixture was placed in a thermostat at 80°C for 40 min. The absorption of violet colored products was measured at λ 570 nm with reagent blank subtracted. A linear calibration graph was derived from the glutamic acid standard solutions, by plotting standard optical densities at 570 nm (with reagent blank subtracted) against concentration (0.01-0.1 mg/ml). The mineralization of samples was done at 525°C in a combustion oven.

*Macro assay for reducing sugars.* The standard reducing-sugar assay was performed according to Green et al., 1989 [4]. Briefly, 1-ml samples were combined either with 10 mg substrate and 1 ml citrate buffer (0.1 M, pH 5.0) or with 1 ml substrate solubilized in 0.1 M citrate buffer (pH 5.0) at 1% (w/v) in 50-ml Folin tubes. A control for each sample was prepared with substrate and buffer. Tubes were incubated at 40°C for 24 h. After incubation, 2 ml of copper reagent, consisting of 4 parts KNa tartarate: Na<sub>2</sub>C03: Na<sub>2</sub> SO4: NaHCO<sub>3</sub> (1:2:12:1.3) and 1 part CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O:Na<sub>2</sub> SO4 (1:9), was added to each tube. Both copper reagents must be prepared by boiling to completely dissolve the components; then stored at room temperature. They were mixed together just prior to use. After 1 ml of sample was added to the appropriate control tubes, all tubes were boiled for 10 min in a water bath. The tubes were then cooled completely, 2 ml of arsenomolybdate reagent (25 g ammonium molybdate in 450 ml H<sub>2</sub>O + 21 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 3 g Na<sub>2</sub> HAsO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O dissolved in 25 ml H<sub>2</sub>O) was added to each tube, and the tubes were shaken thoroughly before adjusting the final volume to 25 ml with water. Individual samples were filtered through filter paper, and colorimetric measurements were determined by transmitted light at 500 nm in a spectrophotometer [4].

*Cell culture:* The research was conducted on leukemic human mature T cells (Jurkat cells) (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Germany). Jurkat cells were proliferated in a bioactive medium RPMI 1640 (GIBSO), inactivated embryonic bovine serum (Sigma), L-glutamine (4mM), penicillin (100un/ml) and streptomycin (100un/ml) containing suspension at 37°C, moist 5% CO<sub>2</sub> containing medium. Experiments were

carried out at the concentration of 0,3 – 0,6 x 10<sup>6</sup> cells in 1ml of medium.

*Oxidative stress modeling:* For oxidative stress modeling 30% hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Sigma) (10 µl, 25 µl 50 µl and 100 µl) was added to Jurkat cell incubation suspension with subsequent incubation for 4, 6, 8 and 24 h. Control group was represented by intact Jurkat cells [3].

In order to establish the cytoprotective action of different antioxidant preparations (vitamin C, vitamin E, C+E vitamin, green tea and its extracts [green tea catechins and green tea pectin in doses: 0,017µg/100 microliter suspension for C and E vitamins; 0,3 µg/100 microliter suspension for green tea; 0,2 µg/100 microliter suspension for green tea catechins for tea pectin (corresponds to therapeutic doses)] were added to incubation area and cells were incubated for 24 hours.

*The assessment MTT test of cells proliferation activity (viability):* Cell suspension (8x10<sup>6</sup> cell/ml) was incubated in growth medium (PRMI-1640+10% calf embryonic serum (sigma) +1% penicillin+streptomycin), together with hydrogen peroxide and tea extract, at 37°C in 5% CO<sub>2</sub> atmosphere. After incubation period, the suspension was centrifuged at 1500 G for 5 minutes. MTT (3-(4,5-dimethylthiazol -2)-2,5- diphenyltetrazolium bromide) (Sigma) solution was added to sediment cells (30 microliter for 100 microliter suspension; MMT was diluted in buffer (140 mM NaCl, 5mM HEPES, pH 7,4) in dose of 2.5 mg for MTT 300 microliter buffer) and incubated for 4 hours at 37°C in 5% CO<sub>2</sub> conditions. After the incubation we took supernatant and carefully added 100% dilutant of 100 microliter dimethyl sulfide (DMSO).

Absorption was measured with spectrophotometer at 570 nm wave-length. For the research suspension we determined average rate of measuring, subtracted average rate of control (separately for soil). Calculated the coefficient of proliferation through the formula:

$$K = A_{\text{trial}} / A_{\text{control}}$$

Statistical analyses of the obtained results were performed by SPSS (version 10.0) program package. All values were expressed as mean±SD. The results obtained were analyzed statistically using the unpaired Student's "t" test, to evaluate the significance of differences between the mean values. P values 0.05 were considered as significant.

**Results and their discussion.** Ordinary green tea extract consisted of polyphenols, amino acids, reducing sugars, pectin, organic acids and minerals (Table); tea catechin preparation consisted of 80% of polyphenols, 10% amino acids, 2% organic acids and 4% minerals.

Table. Proximate chemical composition of the green tea extract (% , dry weight basis) \*

Polyphenols	Amino acids	Reducing sugars	Pectin	Organic acids	Minerals
23.5±0.9	14.3±0.5	27.2±0.9	10.5±0.6	5.3±0.4	8.0±0.5

\*-Presented data are the mean of three replicates standard deviation

Fig. 1 reflects viability of Jurkat cells after exposure to oxidative stress of different intensity for 4h, 6h, 8h and 24 hours.

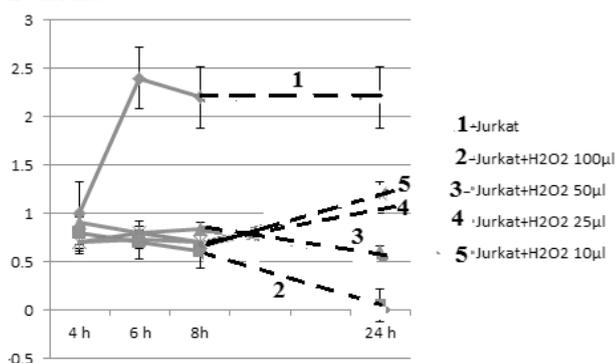


Fig.1. Viability of Jurkat cells during exposure to different intensity oxidative stress (for 4h, 6h, 8h and 24 hours).

Along with the increase of incubation duration the increase of absorption intensity is revealed in intact Jurkat cells, which is the result of quantitative increase of cells, which in turn is the result of natural proliferation. Viability of Jurkat cells incubated in acquit under oxidative stress conditions (100 μM, 50 μM, of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) monotonically decreases and after 24 hours of the incubation reaches 0 level (at 100 μM of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) or decreases to 30% (at 50 μM of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) in comparison to initial level. That might be resulted by cytotoxic activity of hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Viability of Jurkat cells incubated under moderate oxidative stress conditions (25 μM, 10 μM, of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) monotonically increases and after 24 hours of incubation reaches 43% and 56% of control level, respectively (Fig. 1). On the basis of data described in Fig 1, low doses of hydrogen peroxide (10 μl, 25 μl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) present cytotoxicity only within short term (8 hours).

In order to examine the cytotoxic/cytoprotective activity of various preparations (vitamin C, vitamin E, C+E vitamins complexes, green tea extract, green tea catechins, and green tea pectin) we studied the alterations in Jurkat cells viability incubated (for 24 hours) with above mentioned compounds without (Fig. 2) and in the presence of different doses of hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Fig. 3).

As follows from the data presented in the Fig. 2, vitamin C and vitamin E extracted from green tea pectin revealed weak cytotoxic effect on intact Jurkat cells, while activity of the C+V vitamins complex, green tea and green tea catechins had no cytotoxic effect; interestingly, green tea catechins induced important stimulation (2 fold) of viability of Jurkat cells.

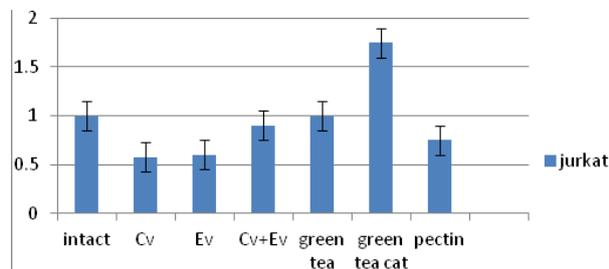


Fig. 2. Viability of Jurkat cells incubated for 24 hours with vitamin C, vitamin E, C+E vitamins, green tea extract, green tea catechin, and green tea pectin

In terms of incubation of Jurkat cells with antioxidants under an intensive oxidative stress condition (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50 μl), C and V vitamins did not reveal cytoprotective activity on their viability. In case of incubation of Jurkat cells with antioxidants under a moderate oxidative stress condition (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 25 μl) vitamin C had no cytoprotective effect; the cytoprotective activity of vitamin E was rather low. The complex of C and E vitamins revealed cytoprotective activity on viability of Jurkat cells under a moderate, as well as under intensive oxidative stress conditions.

Vitamin E's antioxidant activity is related to its free-radical chain reactions terminating activity. As a result, during antioxidative activity of E vitamin the formation of tocopheroxyl free radicals is possible [3], which can enhance lipid peroxidation under certain circumstances [13] and decrease the viability of Jurkat cells. Vitamin C, a weak antioxidant, can enhance the anti-radical activity of vitamin E by regenerating the tocopheroxyl radical back to tocopherol [6] and increase viability of Jurkat cells by this mechanism.

Green tea extract revealed a weak cytoprotective effect in terms of incubation of Jurkat cells under a moderate oxidative stress condition (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 25 μl), whereas green tea catechins induced 2-fold increase of the viability of Jurkat cells incubated under moderate, as well as under intensive oxidative stress conditions. Green tea pectin did not influence the viability of Jurkat cells under the oxidative stress of different intensities (25 μl, 50 μl of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Fig. 3).

Thus, from the results of our study follows that the viability of Jurkat cells incubated for 24 hours under acquit oxidative stress conditions decreases monotonically depended on dose (irreversibly at 100 μM of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and reaches the 30% of intact Jurkat cells viability level at 50 μM of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Low doses of hydrogen peroxide (10 μl, 25 μl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) revealed

cytotoxicity only within short term (8 hours) of incubation; afterwards the viability of Jurkat cells monotonically increases and in 24 hours it reaches 43% and 56% of control levels, respectively.

Vitamin C and vitamin E revealed the cytotoxic effect on intact Jurkat cells, while activity of the C+V vitamins complex induced 2-fold stimulation of viability of Jurkat cells. Incubation of Jurkat cells with antioxidant vitamins complex of C + E in moderate oxidative stress condition (25 µl of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) revealed a cytoprotective effect on the viability of Jurkat cells, which may be related to the ability of vitamin C to induce regeneration and transformation of E vitamin tocopheroxyl free radicals into tocopherol.

Green tea had no effect, green tea catechins revealed stimulatory, while green tea pectin had a weak cytotoxic effect on intact Jurkat cells. Green tea and especially extracted catechins (but not pectin) revealed a stimulatory effect on the Jurkat cells' viability incubated under oxidative stress condition.

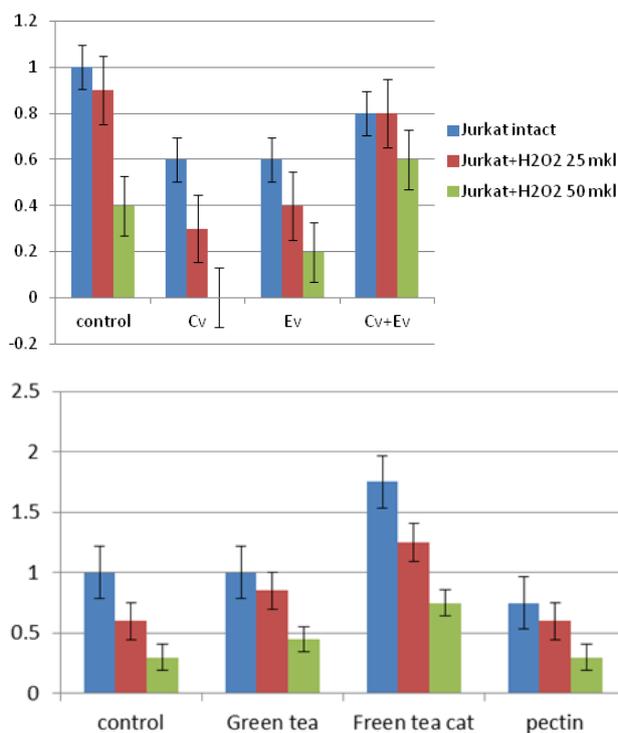


Fig. 3. Viability of Jurkat cells incubated with vitamin C, vitamin E, C+E vitamin, Green tea extract, green tea catechins, and green tea pectin under oxidative stress conditions

Our study results confirmed an opinion that the natural compounds (green tea extracts) are harmless for normal cellular metabolism. Their differential effects on the cells incubated under oxidative stress (diseased cells) are mediated via impact on signaling regulatory systems [14]. On the basis of screening of green tea extracts it will be possible to select new high effective cytotoxic and cytoprotective compounds.

## REFERENCES

- Bond T.J., Lewis J.R., Davis A., Davis A.P. Analysis and Purification of Catechins and Their Transformation Products. In: Methods in Polyphenol analysis (edited by C. Santos-Buelga and G. Williamson). UK: Athenaum Press: 2003; 229-266.
- Burkina N.A., Kalinkina G.I., Fominikh L.V., Kudrjukova L.V. Investigation of amino acids composition of brown sphagnum. Chemistry of Raw materials 2000; 1: 81-83.
- Feron O, Kelly RA. The caveolar paradox: suppressing, inducing, and terminating eNOS signaling. Circ Res. 2001; 88(2): 129-31.
- Green F., Clausen C.A., Highley T.L. Adaptation of the Nelson-Somogyi Reducing-Sugar Assay to a Micro assay Using Micro titer Plates. Analytical Biochemistry 1989; 182: 197-199
- Guo S, Hu Y, Liu P, Wang Y, Guo D, Wang D, Liao H. Protective activity of different concentration of tea polyphenols and its major compound EGCG against whole body irradiation-induced injury in mice. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2010 May;35(10):1328-31
- Hosseinimehr SJ, Mahmoudzadeh A, Ahmadi A, Mohammadifar S, Akhlaghpour S. Radioprotective effects of hesperidin against genotoxicity induced by gamma-irradiation in human lymphocytes. Mutagenesis 2009; 24(3):233-5.
- Hu Y, Guo DH, Liu P, Cao JJ, Wang YP, Yin J, Zhu Y, Rahman K. Bioactive components from the tea polyphenols influence on endogenous antioxidant defense system and modulate inflammatory cytokines after total-body irradiation in mice. Phytomedicine. 2011; 18(11):970-5.
- Melton LD., Smith BG. Current Protocols in Food Analytical Chemistry. 2001; E3.3.1-E3.3.4. Copyright 2001 by John Wiley & Sons, Inc.
- Ratiani L, Sharashenidze T, Janigashvili G, Sanikidze T. Study of potential cytoprotective activity of different antioxidants. Georgian Med News 2010; 178:72-7.
- Ratiani L, Sanikidze T, Sulakvelidze M, Bejtitashvili N, Meladze K. Jurkat cell as an appropriate model for drug investigation. Georgian Med News 2009; 168:117-20.
- Schächinger V, Zeiher AM. Atherosclerosis-associated endothelial dysfunction. Z Kardiol. 2000; 89 Suppl 9: 70-4.
- Spencer JP, Vauzour D, Rendeiro C. Flavonoids and cognition: the molecular mechanisms underlying their behavioural effects. Arch Biochem Biophys. 2009; 492:1-9.
- van Tits LJ, de Waart F, Hak-Lemmers HL, van Heijst P, de Graaf J, Demacker PN, Stalenhoef AF. Effects of alpha-tocopherol on superoxide production and plasma intercellular adhesion molecule-1 and antibodies to oxidized LDL in chronic smokers. Free Radic Biol Med. 2001; 30(10): 1122-9.
- Wang Y, Chen Y, Chen Z, Wu Q, Ke WJ, Wu QL. Gambogic acid induces death inducer-obliterator 1-mediated apoptosis in Jurkat T cells. Acta Pharmacol Sin. 2008; 29(3): 349-54.

## SUMMARY

### BIOLOGICAL ACTIVITY OF GREEN TEA EXTRACTS

Lursmanashvili L., Gulua L., Turmanidze T., E nukidze M., Machavariani M., Sanikidze T.

*Tbilisi State Medical University; V. Bakhtashvili Institute of Medical Biotechnology; Davit Aghmashenebeli University of Georgia Tbilisi; Agricultural University of Georgia*

The purpose of our study was to determine effects of green tea extracts on the Jurkat cells incubated under oxidative stress conditions.

The research was conducted on leukemic human mature T cells (Jurkat cells). For the modelling of oxidative stress 30% hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) (Sigma) (10  $\mu$ l, 25  $\mu$ l 50  $\mu$ l and 100  $\mu$ l) was added to Jurkat cell suspension with subsequent incubation for 4, 6, 8 and 24 h. Control group was represented by intact Jurkat cells. The assessment of cells proliferation activity (viability) was performed by MTT test.

The viability of Jurkat cells incubated for 24 hours under acquit oxidative stress conditions dose-dependently, monotonically decreased (irreversibly at 100  $\mu$ M of  $H_2O_2$  and reaches the 30% of intact Jurkat cells viability level at 50  $\mu$ M of  $H_2O_2$ ). Low doses of  $H_2O_2$  (10  $\mu$ l, 25  $\mu$ l  $H_2O_2$ ) revealed cytotoxicity only within short term (8 hours) of the incubation, afterward the viability of Jurkat cells monotonically increased and after 24 hours it reached 43% and 56% of control level, respectively.

Vitamins C and E revealed cytotoxic effect on intact Jurkat cells, while the C+V vitamins complex induced 2-fold stimulation of Jurkat cells viability. Under a moderate oxidative stress condition (25  $\mu$ l of  $H_2O_2$ ) the complex of C + E vitamins revealed cytoprotective effect on Jurkat cells which may be related to ability of vitamin C to induce regeneration and to transform E vitamin tocopheroxyl free radicals into tocopherol. Green tea had no effect, green tea catechins revealed stimulatory effect, while green tea pectin – weak cytotoxic effect on intact Jurkat cells. Green tea and especially extracted catechins (but not pectin) revealed stimulatory effect on the viability of the Jurkat cells incubated under an oxidative stress condition.

Our study results confirm the opinion that the natural compounds (green tea extracts) are harmless for normal cellular metabolism. Their differential effects on the “diseased”, incubated under an oxidative stress cells are mediated via impact on signaling regulatory systems. On the basis of screening of green tea extracts it will be possible to select new high effective cytotoxic and cytoprotective compounds.

**Keywords:** Jurkat cells, green tea, vitamins C and E.

## РЕЗЮМЕ

### БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ЗЕЛЕННОГО ЧАЯ

Лурсманашвили Л.Дж., Гулуа Л.К., Турманидзе Т.Р., Э нукидзе М.Г., Мачавариани М.Г., Саникидзе Т.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Институт медицинской биотехнологии им. В. Бахуташивили; Университет Давида Строителя, Тбилиси; Аграрный университет Грузии, Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилось установление биологической активности экстрактов зеленого чая на клетках Jurkat, инкубированных в условиях окислительного стресса.

Окислительный стресс моделировали 30% перекисью водорода ( $H_2O_2$ , Sigma, 10 мкл, 25 мкл 50 мкл и 100 мкл). Клетки инкубировались в течение 4, 6, 8 и 24 ч. Оценку пролиферации клеток проводили с помощью МТТ теста.

Результаты проведенных исследований выявили, что жизнеспособность клеток Jurkat, инкубированных в течение 24 ч, в условиях интенсивного окислительного стресса постепенно уменьшается (необратимо - при 100 мкл  $H_2O_2$ , достигает 30% уровня жизнеспособности - при 50 мкл  $H_2O_2$ ). Малые дозы перекиси водорода (10 мкл, 25 мкл  $H_2O_2$ ) проявили цитотоксичность только на ранних сроках (8 часов) инкубации; впоследствии жизнеспособность клеток Jurkat постепенно увеличилась и спустя 24 часа достигла 43% и 56% от контрольного уровня, соответственно. Витамины С и Е проявили цитотоксический эффект на интактные клетки Jurkat. Комплекс витаминов С+Е повышал жизнеспособность интактных клеток в 2 раза. При инкубации клеток Jurkat с комплексом витаминов С+Е в условиях умеренного окислительного стресса (25 мкл  $H_2O_2$ ) выявлен цитопротекторный эффект, по всей вероятности, связано со способностью витамина С осуществлять регенерацию образующихся из витамина Е свободных радикалов токоферола.

Катехины зеленого чая стимулировали, а пектин проявил цитотоксический эффект на жизнеспособность интактных клеток Jurkat. Зеленый чай, особенно катехины (но не пектин) проявил стимулирующее действие на жизнеспособность инкубированных в условиях окислительного стресса клеток Jurkat.

Результаты проведенных исследований подтверждают мнение о безвредности природных соединений (экстрактов зеленого чая) на нормальный клеточный метаболизм. Их дифференцированные эффекты на инкубированные в условиях окислительного стресса

(больные) клетки опосредуются через воздействие на регуляторные сигнальные системы. На основе скрининга экстрактов зеленого чая возможна разработка новых высокоэффективных препаратов с цитотоксической или цитопротекторной активностью.

რეზიუმე

მწვანე ჩაის კატეჩინების ბიოლოგიური აქტივობა

ლ. ლურსმანაშვილი, ლ. გულუა, თ. თურმანიძე,  
მ. ენუქიძე, მ. მაჭავარიანი, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ვ. ბახუტაშვილის სახ. სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი; საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახ. უნივერსიტეტი; საქართველოს აგრარული უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მაზანს წარმოადგენდა მწვანე ჩაის ექსტრაქტების ბიოლოგიური ეფექტების დადგენა Jurkat უჯრედებზე, ინკუბირებულ ოქსიდაციური სტრესის პირობებში.

კვლევა ჩატარდა Jurkat უჯრედებზე. ოქსიდაციური სტრესის მოდელირება ხდებოდა 30% წყალბადის ზეჟანგით (Sigma, 10 მკლ, 25 მკლ 50 მკლ და 100 მკლ), უჯრედების ინკუბაცია გრძელდებოდა 4, 6, 8 და 24 საათის განმავლობაში. უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის შეფასება ხდებოდა MTT ტესტის მეშვეობით. კვლევის შედეგად გამოვლინდა 24 საათის განმავლობაში ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბირებული Jurkat უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის შემცირება (შეუქცევადად 100 მკლ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ს, ინტაქტური Jurkat უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის 30%-მდე - 50 მკლ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> პირობებში). წყალბადის ზეჟანგის დაბალი დოზების შემთხვევაში (10 მკლ, 25 მკლ

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ციტოტოქსიურობა გამოვლინდა მხოლოდ 8 საათიანი ინკუბაციის დროს, შემდგომში Jurkat უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა გაიზარდა და 24 საათის შემდეგ მიაღწია ინტაქტური უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის 43% და 56%-ს, შესაბამისად.

გამოვლინდა C და E ვიტამინების ციტოტოქსიკური ეფექტი ინტაქტურ Jurkat უჯრედებზე; C+V ვიტამინების კომპლექსი იწვევდა სიცოცხლისუნარიანობის სტიმულაციას. Jurkat უჯრედების ზომიერი ოქსიდაციური სტრესის (25 მკლ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) პირობებში ინკუბაციის დროს C+E ვიტამინების კომპლექსმა გამოავლინა ციტოპროტექტორული ეფექტი, რაც შეიძლება დაკავშირებულია C ვიტამინის უნართან განახორციელოს ტოკოფეროლის თავისუფალი რადიკალების რეგენერაცია.

მწვანე ჩაი არ ავლენდა, მწვანე ჩაის კატეჩინები ავლენდნენ სტიმულაციურ, ხოლო მწვანე ჩაის პექტინი -ციტოტოქსიურ ეფექტს ინტაქტურ Jurkat უჯრედებზე. მწვანე ჩაი და, განსაკუთრებით, მისი კატეჩინები (მაგრამ არა პექტინი) გამოავლინა მასტიმულირებელი აქტივობა ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბირებულ Jurkat უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობაზე.

კვლევის შედეგები ადასტურებს ვარაუდს, რომ ბუნებრივი ნაერთები (მწვანე ჩაის ექსტრაქტები) უვნებელია ნორმალური უჯრედების მეტაბოლიზმისთვის. მათი დიფერენცირებული ზეგავლენა ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბირებულ (დაავადებულ) უჯრედებზე ხორციელდება სასიგნალო სისტემებზე ზემოქმედებით, მწვანე ჩაის ექსტრაქტების სკრინინგის შედეგად შესაძლებელია ახალი მაღალი ეფექტური ციტოტოქსიკური და ციტოპროტექტორული აქტივობის მქონე ნაერთების დამზადება.

## ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЛОКОМОТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ И МАССУ КРЫС

<sup>1</sup>Саимова А.Ж., <sup>1</sup>Чайжунусова Н.Ж., <sup>1</sup>Кайрханова Ы.О., <sup>1</sup>Узбеков Д.Е., <sup>2</sup>Хоши М.

<sup>1</sup>Государственный медицинский университет, Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>Университет Хиросимы, Япония

Экологические катастрофы, независимо от того запланированные они (Семипалатинский ядерный полигон)

или нет (аварии на АЭС Фукусимы и Чернобыля) несут в себе разрушительные последствия [13,16-18,20-22].

Вследствие нейтронной активации химических элементов в нижних слоях атмосферы образуется бета- и гамма-излучающие радионуклиды. В первые часы после нейтронной активации частиц почвенной пыли одним из первых образуется радионуклид  $^{56}\text{Mn}$ , который является бета-излучателем. Известно, что к бета-облучению имеется повышенный интерес, так как после атомной бомбардировки Хиросимы у лиц, находящихся в эпицентре взрыва, были обнаружены синдромы, схожие с острым радиационным эффектом [9,15,22].

Последствия ионизирующих излучений на живой организм в экспериментальных условиях изучают на животных. Исследована локомоторная активность, поскольку она характеризует как опорно-двигательную активность, так и нервно-психическое состояние [6].

Целью данного исследования явилось изучить влияние нейтронного излучения на локомоторную активность и массу крыс.

**Материал и методы.** Экспериментальное исследование проводилось в городах Семей и Курчатова (Казахстан). В качестве экспериментальных животных использованы крысы породы Вистар, которые приобретены в Казахском научном центре карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева, паспорт здоровья KZ № 1500001833. Проведено две серии эксперимента с принудительной вентиляцией и без на 8 крысах [4].  $^{56}\text{Mn}$  был получен путем нейтронной активации порошка  $\text{MnO}_2$  на ядерном реакторе ИВГ.1М (экспериментальная установка «Байкал - 1»). После облучения крысы содержались в одинаковых условиях в Объединенной учебно-научной лаборатории Государственного медицинского университета г. Семей (ГМУ г. Семей).

Разработана методика определения локомоторной активности крыс, основанная на количественных данных.

Животное находилось в боксе, над ним был закреплен датчик с сенсором, который с помощью инфракрасных лучей регистрировал каждое движение (8 крыс, столько же боксов и сенсоров). Данные регистрировались и записывались на подключенный компьютер, на котором была заранее установлена программа АСТ1 (рис. 1). Освещение в комнате автоматически включалось в 6.00 и выключалось в 18.00, температура варьировала в пределах нормы (18-22°C) [7,8].

Вес животных измерялся на электронных весах: крысу помещали на весы в специальном контейнере. Измерение проводилось в течение двух месяцев.

Согласно правилам экспериментальных исследований, перед началом исследования получено разрешение этического комитета ГМУ г. Семей (протокол № 5 от 16.04.2014 г.). Во время эксперимента соблюдены правила доклинических исследований (Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 мая 2015 года №415) [18], а также требования Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). После окончания эксперимента крысы были умерщвлены методом декапитации с применением кетамина [2].

**Результаты и их обсуждение.** Проведено две серии эксперимента:

1. Без принудительной вентиляции, начальная активность  $^{56}\text{Mn}=2,74 \times 10^8$ ;
2. С принудительной вентиляцией, начальная активность  $^{56}\text{Mn}=2,74 \times 10^8$ .

После воздействия нейтронного излучения на живой организм, доза внутреннего облучения с учетом периода полураспада в первом эксперименте составила  $0.15 \pm 0.025$  Гр, во втором -  $0.041 \pm 0.0075$  Гр. Поскольку,



Рис. 1. Регистрация локомоторной активности

Таблица 1. Показатели описательной статистики по весу крыс

Крыса	Вес					
	За 4 дня до облучения	1 день после облучения	3 день после облучения	Спустя 2 недели после облучения	Спустя 1 месяц после облучения	Спустя 2 месяца после облучения
<sup>56</sup> Mn (эксп. №1)	Me=198 (185; 229)	Me=199 (191,50; 226)	Me=199 (191,50; 226)	Me=226 (219,50; 242,25)	Me=239 (225,75; 254,50)	Me=279,5 (273,50; 287,75)
<sup>56</sup> Mn (эксп. №2)	Me=214 (207,25; 237,25)	Me=210,50 (200,25; 235)	Me=214 (203,75; 237,75)	Me=226,50 (202,50; 251,25)	Me=235,50 (206,25; 261,75)	Me=245 (230,25; 286,75)

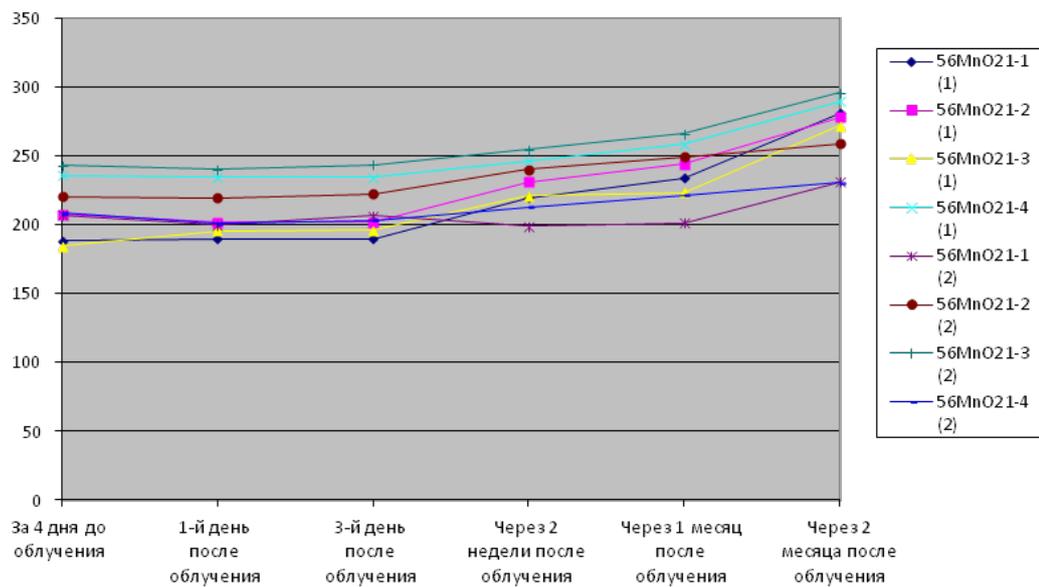


Рис. 2. Вес животных после облучения

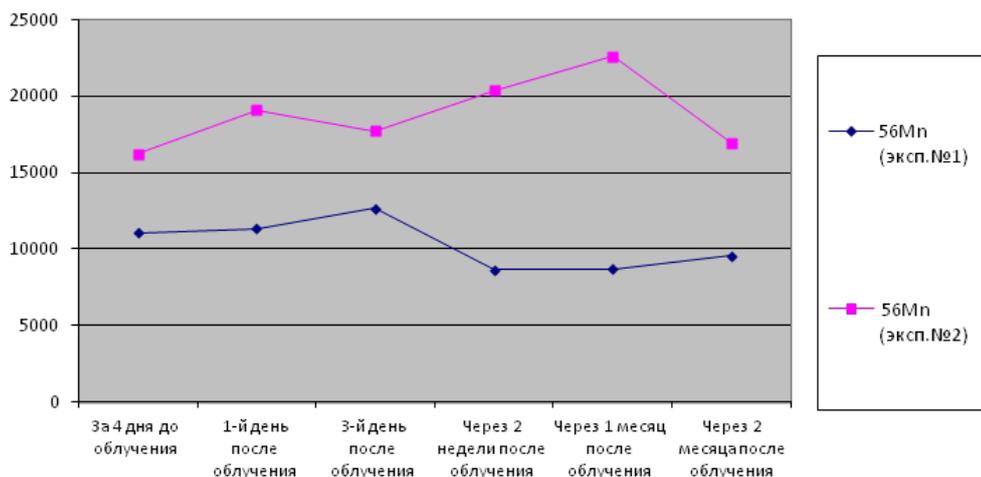


Рис. 3. Двигательная активность животных после облучения

полученные данные отличались от нормального распределения, результаты анализировались с применением непараметрического статистического критерия Уилкоксона (SPSS, версия 20). В описательной статистике

для каждого показателя определяли значение Me, 25 и 75 квартилей. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ . В таблице 1 приведены показатели описательной статистики по весу крыс.

Таблица 2. Показатели локомоторной активности в различные периоды облучения

Крыса	Локомоторная активность					
	За 4 дня до облучения	1 день после облучения	3 день после облучения	Спустя 2 недели после облучения	Спустя 1 месяц после облучения	Спустя 2 месяца после облучения
<sup>56</sup> Mn (эксп. №1)	Me=11049 (8762; 17000)	Me=11327 (7927; 11817)	Me=12642 (9144; 16576)	Me=8646 (8079; 9265)	Me=8673 (7378; 9655)	Me=9559 (9113; 10390)
<sup>56</sup> Mn (эксп. №2)	Me=16205 (14818; 21387)	Me=19075 (17779; 21195)	Me=17713 (16284; 21393)	Me=20356 (17781; 22698)	Me=22584 (21851; 24088)	Me=16921 (15854; 20009)

На рис. 2 показано, что после воздействия ионизирующего излучения в разных дозах вес экспериментальных животных оставался в пределах нормы, не было резких падений или взлетов, что, возможно, связано с питанием, поскольку крысы принимали корм для лабораторных животных, в состав которого входили протеины, жиры, крахмал, сахар, минералы, аминокислоты, различные витамины, жирные кислоты, а также фолиевая кислота.

В обоих экспериментах начальная активность распыленного порошка составила  $2,74 \times 10^8$  Бк, однако ввиду принудительной вентиляции доза внутреннего облучения во втором эксперименте была значительно ниже, чем в первом, несмотря на одинаковую начальную активность, что отразилось на активности животных (рис. 3), данные представлены в виде медианы для каждой группы.

Согласно критерию Уилкоксона, в первом эксперименте выявлено влияние ионизирующего излучения на локомоторную активность ( $Z=-6,653$ ,  $p=0,001$ ), а во втором такого влияния не обнаружено ( $Z=-0,841$ ,  $p=0,4$ ). Данные по описательной статистике представлены в таблице 2.

Внутренне облучение крыс в первом эксперименте составило  $0.15 \pm 0.025$  Гр, во втором -  $0.041 \pm 0.0075$  Гр, что соответствует малым дозам. Проведены исследования по длительному воздействию малых доз. А.К. Гуськова приводит анализ выявленных отклонений со стороны нервной системы у работников радиохимического производства, которые связаны с дозой и длительностью лучевого воздействия. В исследовании [1] показано, что проведенные наблюдения подтверждают литературные данные о высокой чувствительности нервной системы к облучению и изменениях нервной системы, проявляющихся комплексом патологических симптомов. Особенности выраженности первичных реакций, частота и формы находятся в зависимости от внешнего облучения.

Е.В. Лысенко [5] изучил влияние малых доз ионизирующего излучения на нервную систему у ликвидаторов

последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Двигательные нарушения были выражены в снижении или отсутствии сухожильных рефлексов в конечностях. Согласно экспериментальной работе Achanta Pragathi et al. [10], ионизирующее излучение способствует ухудшению ассоциативных воспоминаний.

Известно, что в комплексе лечения онкологических заболеваний применяется химиотерапия. Caitlin Feiock et al. [11] провели эксперимент на грызунах. Они поделили животных на две группы, одним в правую заднюю конечность делали инъекции с метотрексатом, другим облучали ту же область. Согласно полученным ими данным, излучение даже на отдаленных участках организма вызывает значительные изменения в клетках мозга, что влияет на когнитивную функцию.

В экспериментальных исследованиях по изучению когнитивных функций очень часто применяется тест Открытое поле в разной его модификации, еще в 1934 году С.С. Hall [13] предложил регистрировать горизонтальную активность млекопитающих. Подопытные животные в зависимости от своего психоэмоционального состояния выполняли отличающиеся друг от друга движения [12,18].

**Выводы.** Разработанная методика имеет преимущество перед остальными, так как нет необходимости пересаживать животного из бокса в тестируемое поле. Перенос животного с места на место создает дополнительный стресс для него.

В результате исследования обнаружено понижение двигательной активности в первом эксперименте, где проводилось облучение без принудительной вентиляции. Во втором эксперименте, ввиду принудительной вентиляции, доза внутреннего облучения была ниже, что никак не отразилось на двигательной активности животных.

Облучение проведено ингаляционным методом. Полученные данные позволяют разработать нормы поведения для ликвидаторов аварий на АЭС с целью снижения влияния малых доз облучения на нервную систему.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гуськова А.К. Неврологические синдромы хронической лучевой болезни. Радиация и риск. 2000, специальный выпуск. С. 66-71.
2. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Параграф. Online.zakon.kz (дата обращения 20.12.2014)
3. Закон об утверждении Правил проведения доклинических (неклинических) исследований биологически активных веществ. Утверждены приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 ноября 2009 года № 745. URL: <http://egov.kz> (дата обращения 29.11.2014)
4. Катюхин Л. Функционально-биохимические изменения эритроцитов крыс при стрессе. Автореф. дисс. ...кан. биол. наук. Ленинград: 1984; 15.
5. Лысенко Е.В. Возможности доклинической диагностики состояния периферической нервной системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Вестник новых медицинских технологий 2007; Т. XIV(4): 168-171.
6. Николаишвили М.И., Иорданишвили Г.С., Чичинадзе К.Н., Джика Г.М., Зенаишвили С.И. Влияние радиации на выживаемость, поведение и нейрхимические корреляты крыс. Georgian Medical News 2014; 6(231): 77-81.
7. Рационализаторское предложение № 224 «Способ определения локомоторной активности крыс». 20 октября 2016 г.
8. Саимова А.Ж., Жумадилов К.Ш., Чайжунусова Н.Ж., Кайрханова Б.О., Узбеков Д.Е., Степаненко В.Ф., Рахыпбеков Т.К., Хоши М. Методика определения локомоторной активности крыс. Наука и Здравоохранение 2016; 6: 89-97.
9. Степаненко В.Ф., Рахыпбеков Т.К., Каприн А.Д. и др. Облучение экспериментальных животных активированной нейтронами радиоактивной пылью: разработка и реализация метода – первые результаты международного многоцентрового исследования. Радиация и риск 2016; 25(4); 111-125.
10. Achanta Pragathi, Fuss Martin, Martinez Jr., Joe L. Ionizing radiation impairs the formation of trace fear memories and reduces hippocampal neurogenesis. Behavioral Neuroscience 2009; 123(5): 1036-1045.
11. Caitlin Feiock, Masashi Yagi, Adam Maidman, Aaron Rendahl, Susanta Hui, Davis Seelig. Central Nervous System Injury – A Newly Observed Bystander Effect of Radiation. PLOS ONE|DOI:10.1371/journal.pone.0163233 September 30, 2016.
12. Drai D., Kafkafi N., Benjamini Y. et al. Rats and mice share common ethologically relevant parameters of exploratory behavior. Bevar. Brain Res. 2001, V. 125. pp. 133-140.
13. Hall C.S. Emotional behavior in the rat: I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality II J. Comparative Psychology 1934; 18: 385-403.
14. Hogberg L. Root Causes and Impacts of Severe Accidents at Large Nuclear Power Plants. AMBIO 2013; 42:267-284.
15. Imanaka T., Endo S., Kawano N., Tanaka K. Radiation exposure and disease questionnaires of early entrants after the Hiroshima bombing. Rad. Prot. Dosim. 2012;149 (1): 91-96.
16. Mousseau TA., Moller AP. Genetic and Ecological Studies of Animals in Chernobyl and Fukushima. Journal of Heredity 2014;105(5):704-709.
17. Nakashima M., Takamura N., Tsukasaki K., Nagayama Y., Yamashita S. Radiation health risk sciences. Springer: 2009; 340.
18. Steen TY., Mousseau T. Outcomes of Fukushima: Biological Effects of Radiation on Nonhuman Species. Journal of Heredity 2014;105(5):702-703.
19. Svendsen ER., Runkle JR., Dhara VR., S Lin h., Naboka M., Mousseau TA., Bennett ChL. Epidemiologic Methods Lessons Learned from Environmental Public Health Disasters: Chernobyl, the World Trade Center, Bhopal, and Graniteville, South Carolina. Int. J. Environ. Res. Public Health 2012, 9, 2894-2909.
20. Taira Ya., Hayashida N., Tsuchiya R., Yamaguchi H., Takahashi J., Kazlovsky A., Urazalin M., Rakhypbekov T., Yamashita S., Takamura N. Vertical distribution and Estimated doses from artificial radionuclides in soil samples around the Chernobyl nuclear power plant and the Semipalatinsk nuclear testing site. PLOS ONE 2013; 8(2): 57524.
21. Takamura N., Yamashita S. Lessons from Chernobyl. Fukushima J. Med. Sci. 2011; 57(2).
22. Tanaka K., Endo S., Imanaka T., Shizuma K., Hasai H., Hoshi M. Skin dose from neutron-activated soil for early entrants following the A-bomb detonation in Hiroshima: contribution from beta and gamma rays. Radiat. Environ. Biophys. 2008; 47(3): 323-330.
23. Valentinuzzi V.S., Buxton O.M., Chang A.M. et al. Locomotor response to an open field during C57BL/6J active and inactive phases: differences dependent on conditions of illumination. Physiol. Behav. 2000; 69: 269-275.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF IONIZING RADIATION ON THE LOCOMOTOR ACTIVITY AND BODY WEIGHT OF RATS

<sup>1</sup>Saimova A., <sup>1</sup>Chaizhunusova N., <sup>1</sup>Kairkhanova Y., <sup>1</sup>Uzbekov D., <sup>2</sup>Hoshi M.

<sup>1</sup>Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan; <sup>2</sup>Hiroshima University, Hiroshima, Japan

The aim of our study was to study influence of ionizing radiation on the locomotor activity and body weight of rats, for this animals was irradiated by via inhalation.

Beta-emitter  $^{56}\text{Mn}$  was obtained by neutron activation of powdered  $\text{MnO}_2$  by using nuclear reactor IVG.1M (experimental facility «Baikal-1», Kurchatov, Kazakhstan). Exposure of rats to radioactive powder had two way, the first experiment was contained only air filter for animal's breathing and the second with the system of forced ventilation. Also we developed the method for observation of the locomotor activity of rats, based on quantitative data. The experiment was conducted on 8 «Wistar» breed white laboratory rats. Statistical analysis was performed using descriptive statistics and non-parametric test.

Based on our data, we can say that our method has the advantage over the others is that there is no need to move about the animal out of the box in the test field. So we reduce animal stress factor, as the transfer of an animal from one to second place creates additional stress for him.

The initial activity of the pulverized powder in both experiments were  $2,74 \times 10^8 \text{Bq}$ , but in the second experiment when we used the system of forced ventilation, internal radiation doses were  $0.041 \pm 0.0075 \text{ Gy}$ , this didn't have effect on locomotor activity of rats ( $Z = -0,841$ ,  $p = 0,4$ ).

In the first experiment where we used only air filter for animal's breathing internal radiation doses were  $0.15 \pm 0.025 \text{ Gr}$ , that showed a decrease in locomotor activity in rats ( $Z = -6,653$ ,  $p = 0,001$ ).

After exposure to ionizing radiation changes in the mammals' weight were not found.

Thus, based on our data we have made conclusion, that even after a single irradiation at low dose  $0.15 \pm 0.025 \text{ Gr}$  changes occur in the nervous system.

**Keywords:** locomotor activity, experiment, rats,  $^{56}\text{Mn}$ , low doses, weight of rats

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЛОКОМОТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ И МАССУ КРЫС

<sup>1</sup>Саимова А.Ж., <sup>1</sup>Чайжунусова Н.Ж.,  
<sup>1</sup>Кайрханова Ы.О., <sup>1</sup>Узбеков Д.Е., <sup>2</sup>Хоши М.

<sup>1</sup>Государственный медицинский университет, Семей, Республика Казахстан; <sup>2</sup>Университет Хиросимы, Япония

С целью изучения ближайших эффектов влияния нейтронного излучения на локомоторную активность и массу, крыс облучали ингаляционным методом. Бета-излучатель  $^{56}\text{Mn}$  был получен путем нейтронной

активации порошка  $\text{MnO}_2$  на ядерном реакторе ИВГ.1М (экспериментальная установка «Байкал -1», г. Курчатов, Казахстан). Провели две серии эксперимента с принудительной вентиляцией и без нее. Для подсчета двигательной активности разработали новую методику, основанную на количественных данных. В качестве материала использовали 8 лабораторных крыс породы Вистар.

Статистический анализ проводился с применением описательной статистики и непараметрического критерия.

Авторы разработали методику, преимущество которой заключается в том, что нет необходимости пересаживать животного из бокса в тестируемое поле, тем самым снижая стрессовый фактор у него.

В результате исследования обнаружено понижение двигательной активности в первом эксперименте, где проводилось облучение без принудительной вентиляции. Во втором эксперименте, ввиду принудительной вентиляции доза внутреннего облучения были ниже, что никак не отразилось на двигательной активности животных.

Полученные данные позволяют разработать нормы поведения для ликвидаторов аварий на АЭС с целью снижения влияния малых доз облучения на нервную систему.

## რეზიუმე

მაიონიზებელი გამოსხივების ზემოქმედება ვირთავების ლოკომოციურ აქტივობასა და წონაზე

<sup>1</sup>ა. საიმოვა, <sup>1</sup>ნ. ჩაიჯუნუსოვა, <sup>1</sup>ი. კაირხანოვა,  
<sup>1</sup>დ. უზბეკოვი, <sup>2</sup>მ. ხოში

<sup>1</sup>სემეის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა; <sup>2</sup>ხიროსიმის უნივერსიტეტი, იაპონია

ცოცხალი ორგანიზმის ლოკომოციურ აქტივობასა და წონაზე ნეიტრონის დასხივების ზემოქმედების უახლოესი ეფექტის შესწავლის მიზნით განხორციელდა დასხივება ცხოველებზე ინჰალაციური მეთოდის მეშვეობით. ბეტა-გამომსხივებელი  $^{56}\text{Mn}$  მიღებული იყო  $\text{MnO}_2$  ფხვნილის ნეიტრონული აქტივაციის გზით ბირთვულ რეაქტორზე (ექსპერიმენტული დანადგარი «ბაიკალ-1», ქ. კურჩატოვი, ყაზახეთი).

ჩატარდა ექსპერიმენტების ორი სერია იძულებითი ვენტილაციით და მის გარეშე. მოძრაობითი აქტივობის შესაფასებლად შემუშავებული იყო ახალი მეთოდიკა, დაფუძნებული რაოდენობრივ მონაცემებზე. შემუშავებული მეთოდი არ საჭიროებს ცხოველის ბოქსიდან ტესტირების სივრცეში გადაყვანას, რაც ხსნის სტრეს-ფაქ-

ტორს ცხოველისათვის. კვლევაში გამოყენებული იყო Wistar-ის ჯიშის ვირთაგვები (n=8).

მიღებული მონაცემები დამუშავდა აღწერილობითი სტატისტიკისა და არაპარამეტრული კრიტერიუმების გამოყენებით.

დადგენილია ვირთაგვების მოძრაობითი აქტივობის დაქვეითება ექსპერიმენტის პირველ სერიაში, რომელიც ტარდებოდა იძულებითი ვენტილაციის

გარეშე. მეორე სერიაში, იძულებითი ვენტილაციის გამო, შინაგანი დასხივების დოზა ნაკლები იყო და იგი არ აისახა ცხოველების მოძრაობით აქტივობაზე.

კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, ნერვულ სისტემაზე დასხივების ზემოქმედების აცილების მიზნით ავტორებს მიზანშეწონილად მიანიათ ქცევის ნორმების შემუშავება ავარიის ლიკვიდატორებისათვის ატომურ ელექტროსადგურებზე.

---

## ВЛИЯНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА, КОРВИТИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ ПАРАЦЕТАМОЛОМ, У КРЫС

Гонгадзе М.В., Антелава Н.А., \*Лилуашвили К.Н., Окуджава М.В., Пачкорია К.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакотерапии;  
\*АО "Curatio", Тбилиси, Грузия*

Повреждающее действие лекарственных средств на органы и системы организма известно с глубокой древности. Во второй половине XX века после начала промышленного производства лекарств и внедрения в медицинскую практику большого числа лекарственных препаратов с высокой биологической активностью, безопасность лекарств стала осознаваться как значимая медицинская, социальная и экономическая проблема [1].

Проблема гепатотоксичности лекарственных средств является все более актуальной во всем мире, о чем свидетельствует регистрируемая частота побочных эффектов лекарств у 1-10 больных на 1000 случаев [4]. В настоящее время известно более 1000 препаратов, обладающих гепатотоксичностью. Лекарственная гепатотоксичность является основной причиной острой фульминантной недостаточности печени, требующей трансплантации. В США в 15% случаев необходимость трансплантации печени связана с применением парацетамола (ацетаминофен) [4].

Парацетамол, широко применяемый жаропонижающий и анальгетический препарат. В терапевтических дозах он не обладает гепатотоксичностью, но при применении в высоких дозах (10-15 г и более в сутки) вызывает выраженное поражение гепатоцитов [9,11-14]. Гепатотоксичность парацетамола обусловлена его метаболитом. В I фазе метаболизма, под воздействием цитохрома P450 парацетамол превращается в токсич-

еский метаболит N-пара-бензиминохинон (NAPQI), который конъюгирует с глутатионом и образует нетоксичный водорастворимый нуклеофильный продукт. При применении же парацетамола в токсических дозах из-за дефицита глутатиона образуется высокая концентрация N-пара-бензиминохинона (NAPQI), который, являясь свободным радикалом, приводит к активации перекисного окисления липидов в гепатоцитах и их гибели [9,11-13].

Обсуждаемые в литературе [8,9,11,12,14] патогенетические механизмы острого токсического гепатита и анализ механизмов эффективности гепатопротекторов [7,8] позволяют заключить, что фармакологические препараты, обладающие выраженным антиоксидантным, противовоспалительным, антиапоптозным действием и нормализующие энергетический обмен, оказывают нормализующее воздействие и на функциональное состояние печени при токсических поражениях.

Поскольку при интоксикации парацетамолом истощается запас глутатиона, базисным препаратом при лечении парацетамоловой интоксикации печени является ацетилцистеин, однако, в тяжелых случаях токсического поражения печени, коррекция не удаётся.

Известно, что выраженным антиоксидантным эффектом обладает кверцетин [3,10], однако его био-

ступность при пероральном введении очень низкая. В последние годы синтезирован водорастворимый препарат кверцетина – корвитин для внутривенных инъекций, производства ЗАО НПУ «Борщаговский ХФЗ». Корвитин обладает мембраностабилизирующим, антиоксидантным, антикоагулянтным, антиагрегантным и антиапоптотическим эффектами [5,6] и используется для лечения острого нарушения коронарного кровообращения и инфаркта миокарда, декомпенсации хронической сердечной недостаточности, острого ишемического нарушения мозгового кровообращения, хронических ишемических заболеваний головного мозга, реперфузионного синдрома при хирургическом лечении, больных облитерирующим атеросклерозом брюшной аорты и периферических артерий. Следует обратить внимание, что гепатопротекторная активность корвитина не исследована и в перечне клинических показаний корвитина отсутствует острый токсический гепатит.

Целью исследования явилась оценка эффективности ацетилцистеина, корвитина и их комбинации при остром токсическом гепатите, вызванном парацетамолом у крыс.

**Материал и методы.** Экспериментальные исследования проводились на 50 половозрелых белых крысах самцах породы Вистар с массой тела 150-180 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария и они получали стандартный корм. Перед началом эксперимента все животные содержались в карантине, их взвешивали и осматривали в течение 10 дней. Основными критериями включения в эксперимент являлись: состояние волосяного покрова, поведение и общее состояние, динамика движения, активный прием пищи. Те животные, которые удовлетворяли критериям включения были рандомизированы на 5 групп (по 10 крыс в каждой). Для моделирования острого токсического гепатита использовали инъекционный раствор парацетамола (перфалган 10мг/мл, UPSA) в дозе 750 мг/кг, который вводили крысам однократно внутривенно. Для лечения токсического гепатита вводили ацетилцистеин (асист, 300 мг/3мл, IDOL) в дозе 40 мг/кг, в/б, корвитин в дозе 100 мг/кг, в/б. Экспериментальные группы животных: контрольная группа животных N1 (интактные); контрольная группа животных N2 (острый токсический гепатит); подопытная группа животных N3 (острый токсический гепатит + ацетилцистеин); подопытная группа животных N4 (острый токсический гепатит + корвитин); подопытная группа животных N5 (острый токсический гепатит + ацетилцистеин + корвитин).

Все исследуемые препараты в подопытных группах животных N3, N4, N5 вводили за 1,5 часа до моде-

лирования острого токсического гепатита и затем в течение 3 дней однократно. Животным контрольной группе N1 вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Эффективность препаратов оценивалась посредством исследования следующих параметров: поведенческие реакции, летальность животных, относительная масса печени, биохимические показатели функционального состояния печени: маркеры цитолиза - аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), маркеры холестаза - щелочная фосфатаза (ЩФ), общий и свободный билирубин; глюкоза.

На 4 сутки оставшиеся в живых животные были декапитированы под эфирным наркозом и в плазме крови определяли ALT, AST, щелочную фосфатазу, общий и свободный билирубин, глюкозу, используя полуавтоматический биохимический анализатор RT-1904C и наборы реактивов фирмы “Humana”. Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы “MTB11”.

**Результаты и их обсуждение.** Одним из критериев оценки эффективности исследуемых фармакологических препаратов при токсическом гепатите являлась выживаемость животных. Гибель животных наблюдалась на 2 сутки после применения парацетамола и составила 50% (таблица 1). При лечении токсического гепатита ацетилцистеином (подопытная группа животных N3) на 2 сутки летальность не отмечалась. На 3 сутки погибли 2 крысы из 10 (20%). Аналогичный результат был получен и при лечении токсического гепатита корвитином (подопытная группа животных N4), при комбинированном применении ацетилцистеина и корвитина (подопытная группа животных N5) летальности животных в течении всего периода наблюдения не отмечалась. Клиническая картина животных при интоксикации парацетамолом (контрольная группа животных N2) характеризовалась гиподинамией, снижением аппетита, заторможенностью, изменением шерстного покрова, наблюдалось также достоверное повышение относительной массы печени в сравнении с нормой в 1,7 раз (таблица 1). Относительная масса сердца и почек не изменилась при интоксикации парацетамолом (контрольная группа животных N2) и при лечении гепатита (подопытные группы животных N3, N4, N5) в сравнении с интактными животными (контрольная группа животных N1), что косвенно свидетельствует об органотропности повреждающего действия парацетамола в отношении печени. В подопытных группах N3, N4, N5 при лечении гепатита клиническая картина улучшалась, а также достоверно снижалась, практически до нормы, относительная масса печени.

Таблица 1. Показатель летальности, относительной массы печени, сердца, и почек у животных экспериментальных групп при остром токсическом гепатите

Группы	Показатель	Летальность %	Относительная масса печени г	Относительная масса сердца г	Относительная масса почек г
N1 контрольная (интактные)		0% (10/10)	42,13±1,94	3,98±0,1619	8,009± 0,650
N2 контрольная (токсический гепатит)		50 % (5/10)*	75,42±2,08*	3,780±0,0377	8,72±0,500
N3 подопытная (токсический гепатит+ацетилцистеин)		20 % (2/10)**	43,13±1,12 <sup>x</sup>	3,875±0,0324	7,888± 0,290
N4 подопытная (токсический гепатит+корвитин)		20% (2/10)**	42,362±0,719 <sup>x</sup>	3,925±0,287	7,025± 0,427
N5 подопытная (токсический гепатит+ацетилцистеин +корвитин)		0% (10/10) <sup>0</sup>	42,06±1,32 <sup>x</sup>	3,890±0,325	8,033± 0,186

$p < 0,05$

\* - статистически достоверное отличие от контрольной группы N1;

<sup>x</sup> - статистически достоверное отличие от контрольной группы N2;

<sup>0</sup> - статистически достоверное отличие подопытной группы N5 от подопытной группы N3 и подопытной группы N4

Таблица 2. Биохимические показатели крови животных при остром токсическом гепатите

Группы	контрольная N1 (интактные)	контрольная N2 (токсический гепатит)	подопытная N3 (токсический гепатит+ацетилцистеин)	подопытная N4 (токсический гепатит+корвитин)	подопытная N5 (токсический гепатит+ацетилцистеин +корвитин)
АЛТ Е/л	4,439±0,934	63,24±4,91*	6,184±0,460 <sup>x</sup>	5,946±0,563 <sup>x</sup>	4,443±0,855 <sup>0</sup>
АСТ Е/л	3,560±0,558	42,00±4,85*	4,881±0,451 <sup>x</sup>	4,819±0,456 <sup>x</sup>	3,609±0,531 <sup>0</sup>
ЩФ Е/л	150,2±21,5	479,0±128*	163,64±8,36 <sup>x</sup>	164,77±9,19 <sup>x</sup>	141,42±6,00 <sup>0</sup>
Общий билирубин ммоль/л	3,50±2,51	29,64±6,07*	8,17±1,33 <sup>x</sup>	8,274±0,965 <sup>x</sup>	3,79±1,30 <sup>0</sup>
Свободный билирубин ммоль/л	4,50±1,95	33,66±9,43*	7,64±1,03 <sup>x</sup>	7,76±1,13 <sup>x</sup>	4,46±1,77 <sup>0</sup>
Глюкоза ммоль/л	5,546±0,439	10,038±0,418*	7,06634±0,596 <sup>x</sup>	7,231±0,589 <sup>x</sup>	5,906±0,467 <sup>0</sup>

$p < 0,05$

\* - статистически достоверное отличие от контрольной группы N1;

<sup>x</sup> - статистически достоверное отличие от контрольной группы N2;

<sup>0</sup> - статистически достоверное отличие подопытной группы N5 от подопытной группы N3 и подопытной группы N4

Введение парацетамола, в отличие от контрольной группы N1 (интактные животные), сопровождалось увеличением в сыворотке крови активности АЛТ в

14 раз, АСТ в 11,8 раз, ЩФ в 3,2 раза, концентрации общего билирубина в 6,5 раз, прямого билирубина в 7,5 раз. Изменение всех этих показателей свидетельствует

о нарушении функционального состояния печени, в частности, о наличии цитолиза гепатоцитов (увеличение АЛТ и АСТ) и холестаза (увеличение ЩФ, общего и прямого билирубина). Полученные нами данные согласуются с данными литературы [9,11,14].

Согласно литературным данным [9,10,12,14] парацетамоловая интоксикация печени связана с избыточным накоплением токсического метаболита N-парабензиминоксидина (NAPQI), являющегося свободным радикалом, который активирует перекисное окисление липидов, вызывая нарушение энергетической функции митохондрий, способствуя гибели гепатоцитов, а в тяжёлых случаях вызывает фульминантный гепатит, который без трансплантации печени заканчивается летально.

При токсическом гепатите гепатопротекторное действие ацетилцистеина подтверждается достоверным снижением биохимических показателей крови животных: АЛТ в 10,2 раза, АСТ в 8,6 раз, ЩФ в 2,9 раз, общего билирубина в 4,1 раз, свободного билирубина в 4,4 раза, снижением повышенной относительной массы печени в 1,7 раза и летальности животных в 2,5 раза. Установленный нами гепатопротекторный эффект ацетилцистеина согласуется с данными литературы [2,4].

Как известно из данных литературы [2,4], гепатопротекторное действие ацетилцистеина обусловлено наличием SH-групп, способствующих увеличению синтеза глутатиона и нейтрализацией токсического действия метаболита парацетамола, являющегося свободным радикалом.

Корвитин также обладает достоверным гепатопротекторным эффектом. Это подтверждается достоверным снижением биохимических показателей крови животных: АЛТ в 10,7 раз, АСТ в 8,7 раз, ЩФ в 2,9 раз, общего билирубина в 2,4 раза, свободного билирубина в 4,3 раза, относительной массы печени в 1,8 раз, летальности животных в 2,5 раза. По литературным данным сведения о гепатопротекторном действии корвитина отсутствуют, однако известно, что кверцетин, водорастворимым аналогом которого является корвитин, обладает гепатопротекторным действием при экспериментальном токсическом гепатите, вызванном рифампицином.

Корвитин обладает антиоксидативным, антикоагулянтным, антиагрегантными и антиапоптотическим действием [5,6]. Антиоксидантная активность корвитина связана с его способностью ингибировать перекисное окисление липидов, снижать концентрации свободных радикалов и токсических продуктов перекисаации. Корвитин тормозит активность и экспрессию каталитических (прооксидантных и протеолитических) ферментов, приводящих к нарушению структуры

фосфолипидов клеточных мембран и освобождению свободных жирных кислот, уменьшает образование цитотоксического аниона-супероксида, что определяет мембраностабилизирующее действие препарата. Корвитин обладает иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, блокируя липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, предотвращая образование биологически активных молекул лейкотриенов [5]. Корвитин оказывает стабилизирующее действие на систему оксида азота при ишемии/реперфузии миокарда: замедляет апоптотический процесс, улучшает микроциркуляцию, предотвращает внутрисосудистое тромбообразование.

Биофлавоноид кверцетин, являющийся активным началом препарата корвитина, обладает многосторонней фармакологической эффективностью [3,10]. Кверцетин повышает уровень системы ферментативной и неферментативной антиоксидантной защиты и выполняет функции сквенджера супероксидного радикала. стимулирует каталазную и супероксиддисмутазную систему организма, замедляет апоптотический процесс. В литературе есть сведения, что кверцетин и его водорастворимый препарат-корвитин по антиоксидативным свойствам превышают эффект альфа-токоферола и ретинола. Антиоксидативным эффектом обладают не только кверцетин и его препараты, но и их активные метаболиты. Так, например,  $T_{1/2}$  корвитина очень маленькая – 0,7-0,8 мин., однако его фармакологический эффект продолжительный, что, по всей вероятности, связано с фармакологически активным метаболитом, в частности, с халконом.

Гепатопротекторное действие корвитина при остром токсическом гепатите, вызванном парацетамолом, может быть обусловлено вышеперечисленными свойствами корвитина.

Согласно данным проведенных исследований, наиболее эффективной оказалась комбинация корвитина с ацетилцистеином. По основным показателям, характеризующим поражение печени, комбинированное применение корвитина и ацетилцистеина при токсическом гепатите, вызванном парацетамолом, превышало действие отдельно взятых препаратов; по сравнению с ацетилцистеином наблюдалось снижение АЛТ в 1,4 раза, АСТ в 1,3, ЩФ в 1,6 раза, общего билирубина в 2,2 раза, свободного билирубина в 1,6 раз, летальности животных с 20% до 0%, соответственно, а в сравнении с корвитином - АЛТ в 1,3 раза, АСТ в 1,3 раза, ЩФ в 1,2 раза, общего билирубина в 2,2 раза, свободного билирубина в 1,7 раз, летальности животных с 20% до 0%, соответственно. Установленные показатели активности АЛТ и АСТ свидетельствует об уменьшении цитолиза гепатоцитов, а показатели ЩФ и билирубина - об исчезновении явлений холестаза.

Таким образом, на основании полученных данных, следует заключить, что ацетилцистеин и корвитин обладают практически равнозначным гепатопротекторным эффектом. Однако, комбинация корвитина и ацетилцистеина практически нормализует функциональное состояние печени, вызванное парацетамолом. Наиболее выраженная гепатопротекторная активность комбинации ацетилцистеина и корвитина возможно связана с синергизмом этих препаратов и данная комбинация может быть рекомендована для коррекции поражения печени, вызванного парацетамолом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо; 2008: 256.
2. Бердникова Н.Г., Цыганко Д.В., Демидова Г.В. Особенности применения ацетилцистеина в клинической практике. *Здоровье Украины* 2010; 4(233): 41.
3. Звягинцева Т.Д. Лекарственные гепатиты: от патогенеза до лечения. «Новости медицины и фармации» *Гастроэнтерология* 2011;375.
4. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Современный взгляд на проблему лекарственных поражений печени. «Новости медицины и фармации» *Гастроэнтерология* 2011; 382: 30-35.
5. Кравчун П. Г., Лапшина Л. А., Золотайкина В. И. Динамика уровней лейкотриена С4, факторов неспецифического воспаления, маркеров оксидативного стресса, кардиогемодинамики при включении водорастворимой формы кверцетина в терапию острой сердечной недостаточности. *Научные ведомости Белгородского гос. университета. Серия «Медицина. Фармация»* 2012; 4(123), вып. 17: 100–110.
6. Михайлова Ю.А., Кравчун П.Г., Петюнина О.В. Влияние кардиопротекции на состояние гемодинамики при лечении кардиоренального синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. *Международный медицинский журнал* 2013; 1: 44-49.
7. Полунина Т.Е., Маев И.В. Место гепатопротекторов в практике интерниста. *Cons. Med. Гастроэнтерология* 2010; 1: 95-101.
8. Aashish Pandit, Tarun Sachdeva, Pallavi Bafna. Drug-Induced Hepatotoxicity. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2012; 2 (05): 233-243.
9. Bessone Fernando. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010; 16(45): 5651–5661.
10. Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr.* 2009; 102(7):1065-74.
11. Hinson Jack A., Roberts Dean W., and James Laura P. Mechanisms of Acetaminophen-Induced Liver Necrosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2010; 196: 369–405.
12. Karima Begriche, Julie Massart, Marie-Anne Robin, et al. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: Mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *Journal of Hepatology* 2011;4: 773-794.
13. McGill M.R., Sharpe M.R., Williams C.D. et al. The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. *The Journal of Clinical Investigation* 2012; 122(4):1574–1583.

## SUMMARY

### EFFECT OF ACETYLCYSTEINE, CORVITIN AND THEIR COMBINATION ON THE FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN RATS WITH PARACETAMOL INDUCED TOXIC HEPATITIS

**Ghonghadze M., Antelava N., \*Liluashvili K., Okujava M., Pachkoria K.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Pharmacotherapy; \*JSC "Curatio", Tbilisi, Georgia*

Nowadays drug-induced hepatotoxicity is urgent problem worldwide. Currently more than 1000 drugs are hepatotoxic and most often are the reason of acute fulminant hepatitis and hepatocellular failure, the states requiring liver transplantation. The paracetamol induced liver toxicity is related with accumulation of its toxic metabolite N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), which is the free radical and enhances peroxidation of lipids, disturbs the energy status and causes death of hepatocytes.

During our research we investigated and assessed the efficacy of acetylcysteine, corvitin and their combination in rat model of paracetamol induced acute toxic hepatitis. The study was performed on mature white male Wistar rats with body mass 150-180 g. 50 rats were randomly divided into 5 groups (10 rats in each group). To get the model of acute toxic hepatitis single intraperitoneal injection of paracetamol solution was used (750 mg/kg). Toxic hepatitis was treated with intraperitoneal administration of 40mg/kg acetylcysteine or 100mg/kg corvitin, as well as with combination of these drugs

Monotherapy with acetylcysteine and corvitin of paracetamol induced toxic hepatitis improved the liver function, decreased relative mass of the liver and animal mortality. The treatment of toxic hepatitis was most effective in the case of simultaneous administration of acetylcysteine and corvitin. The normal value of laboratory tests (ALT, ACT, alkaline phosphatase, total and unconjugated bilirubin) was reached and mortality was not more observed.

On the bases of obtained data was concluded that acetylcysteine and corvutin have almost equal hepatoprotective activity. The combination of two drugs actually improves the liver function. The most pronounced hepatoprotective effect may be due to synergic action of acetylcysteine and corvutin and such regime can be recommended for correction of liver function.

**Keywords:** paracetamol, acetylcysteine, corvutin, toxic hepatitis, hepatoprotective activity.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА, КОРВИТИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ ПАРАЦЕТАМОЛОМ, У КРЫС

Гонгадзе М.В., Антелава Н.А., \*Лилуашвили К.Н.,  
Окуджава М.В., Пачкория К.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакотерапии; \*АО "Curatio", Тбилиси, Грузия*

Проблема гепатотоксичности лекарственных средств является всё более актуальной во всё мире. В настоящее время известно более 1000 препаратов обладающих гепатотоксичностью. Лекарственная гепатотоксичность является основной причиной острого фульминантного гепатита, требующего трансплантации. Парацетамоловая интоксикация печени связана с избыточным накоплением токсического метаболита N-пара- бензиминохинон (NAPQI), являющегося свободным радикалом, который активирует перекисное окисление липидов, вызывает нарушение энергетических функций гепатоцитов и их гибель.

Целью исследования явилась оценка эффективности ацетилцистеина, корвитина и их комбинации при остром токсическом гепатите, вызванном парацетамолом, у крыс.

Экспериментальные исследования проводили на 50 половозрелых белых крысах-самцах породы Вистар с массой тела 150-180 г, рандомизированных на 5 групп (по 10 крыс в каждой). Для моделирования острого токсического гепатита использовали инъекционный раствор парацетамола (перфалган 10 мг/мл, UPSA) в дозе 750 мг/кг, который вводили крысам однократно внутривентриально. Для лечения токсического гепатита применяли ацетилцистеин (асист 300 мг/3мл, IDOL) в дозе 40 мг/кг в/б и корвитин в дозе 100 мг/кг, в/б (производство ЗАО НПУ «Борщаговский ХФЗ») и их комбинацию. При лечении токсического гепатита, вызванного парацетамолом, как асетилцистеин, так и корвитин в виде монотерапии улучшали функциональное состояние печени, уменьшали

относительную массу печени и летальность. Наиболее эффективным при лечении токсического гепатита, вызванного парацетамолом оказалась комбинация корвитина с ацетилцистеином. Показатели функционального состояния печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, общего билирубина, свободного билирубина) практически нормализовались. Летальности животных не наблюдалось.

Таким образом, на основании полученных данных, можно заключить, что ацетилцистеин и корвитин обладают практически равнозначным гепатопротекторным эффектом. Однако, комбинация корвитина и ацетилцистеина практически нормализует функциональное состояние печени. Наиболее выраженная гепатопротекторная активность комбинации ацетилцистеина и корвитина возможно связана с синергизмом этих препаратов и данная комбинация может быть рекомендовано для коррекции поражения печени, вызванного парацетамолом.

## რეზიუმე

აცეტილციისტეინის, კორვიტინის და მათი კომბინაციის გავლენა ღვიძლის ფუნქციურ მდგომარეობაზე პარაცეტამოლით გამოწვეული ტოქსიკური ჰეპატიტის მქონე ვირთავებში

მ. ლონდაძე, ნ. ანთელავა, \* კ. ლილუაშვილი,  
მ. ოკუჯავა, ქ. პაჭკორია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაკოთერაპიის დეპარტამენტი;  
\*სს "Curatio", თბილისი, საქართველო

სამკურნალო საშუალებების ჰეპატოტოქსიკურობას განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა მთელს მსოფლიოში. ამჟამად, ცნობილია 1000-ზე მეტი ჰეპატოტოქსიკური საშუალება. წამლისმიერი ჰეპატოტოქსიკურობა მწვავე ფულმინანტური ჰეპატიტის და ღვიძლის უჯრედული უკმარისობის უმთავრესი მიზეზია, რომელიც ღვიძლის გადანერგვას საჭიროებს. ღვიძლის პარაცეტამოლიური ინტოქსიკაცია განპირობებულია ტოქსიკური მეტაბოლიტის, N-პარა-ბენზიმიინოქინონის (NAPQI) ჭარბად დაგროვებით, რომელიც თავისუფალი რადიკალია და ააქტივებს ლიპიდების ზეუანგურ უანგვას, აზიანებს ჰეპატოციტების ენერგეტიკულ ფუნქციას და იწვევს მათ კვდომას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აცეტილციისტეინის, კორვიტინის და მათი კომბინაციის ეფექტურობის შეფასება პარაცეტამოლით გამოწვეული ტოქსიკური ჰეპატიტის დროს ვირთავებში. ექსპერიმენტები ტარდებოდა ვისტარის ჯიშის 50 ზრდასრულ მამრ ვირთავებაზე, რომელთა სხეულის მასა იყო 150-180 გ. ვირთავები რანდომულად განაწილდნენ 5 ჯგუფად (10-10 თითოეულში). მწვავე ტოქსიკური ჰეპატიტის მოდელირებისთვის ვიყენებდით

პარაცეტამოლის (პერფალგანი 10 მგ/მლ, UPSA) საინექციო ხსნარს დოზით 750 მგ/კგ, რომელიც ერთჯერადად შეჰყავდათ ინტრაპერიტონეულად. ტოქსიკური ჰეპატიტის სამკურნალოდ ინტრაპერიტონეულად შეჰყავდათ აცეტილცისტეინი (ასისტ 300მგ/3მლ, IDOL) 40 მგ/კგ და კორვიტინი 100 მგ/კგ და მათი კომბინაცია.

პარაცეტამოლით გამოწვეული ტოქსიკური ჰეპატიტის აცეტილცისტეინით და კორვიტინით მონოთერაპიის შედეგად გაუმჯობესდა ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობა, შემცირდა ღვიძლის მასა და ცხოველების ლეტალობა.

ტოქსიკური ჰეპატიტის ყველაზე ეფექტური მკურნალობა აღმოჩნდა აცეტილცისტეინის და

კორვიტინის კომბინაცია. ღვიძლის ფუნქციური მაჩვენებლები (ალტ, ასტ, ტუტე ფოსფატაზა, საერთო და არაპირდაპირი ბილირუბინი) ნორმას დაუბრუნდა, ცხოველთა ლეტალობა არ აღინიშნებოდა.

მიღებული შედეგების საფუძველზე ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ აცეტილცისტეინს და კორვიტინს პრაქტიკულად თანაბარი ჰეპატოპროტექტორული ეფექტი აქვს. აცეტილცისტეინის და კორვიტინის კომბინაციას შეუძლია ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის ნორმალიზება. კომბინირებული მკურნალობის გამოხატული ჰეპატოპროტექტორული აქტივობა სავარაუდოდ განპირობებულია ამ პრეპარატების სინერგიზმით და მისი გამოყენება შეიძლება ღვიძლის დაზიანების კორექციისთვის.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ L-КАРНИТИНА, КОРВИТИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНДРОМЕ РЭЙЯ У КРЫС

Гонгадзе М.В., Антелава Н.А., \*Лилуашвили К.Н., Окуджава М.В., Пачкорია К.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакотерапии;  
\*АО "Curatio", Тбилиси, Грузия*

Среди поражений органов и систем лекарственного происхождения повреждение печени является ведущими. Печень как основной орган, в котором метаболизируются лекарства, является мишенью для многих лекарств. Нередко серьезные побочные реакции со стороны печени обнаруживаются после внедрения лекарственных средств в широкую медицинскую практику. Нарушения функции печени, вызываемые лекарствами, могут носить жизнеугрожающий характер и протекать в форме различных заболеваний печени [1]. В развитых странах прием лекарств является лидирующей причиной развития печеночной недостаточности и наиболее частым показанием к трансплантации печени [5,11,12]. Острые лекарственные поражения печени могут вызвать более 1200 лекарственных средств [5,11,12], среди которых особое внимание заслуживают салицилаты. При применении ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 3,6 г спустя 12 дней уже отмечается поражение печени, а у больных с системными заболеваниями соединительной ткани чувствительность печени к гепатотоксическому действию салицилатов повышена.

Применение ацетилсалициловой кислоты при вирусных инфекциях (грипп В, ветряная оспа) может привести к такому тяжелому осложнению, как синдром

Рейя (СР) - тяжелая энцефалопатия с печеночной недостаточностью и высокой летальностью [2,12] в любом возрасте. В основном, этот синдром проявляется у детей до 15 лет с летальностью свыше 50%, у лиц старше 20 лет – около 2%.

Этиология СР окончательно не установлена. Врожденные генетические нарушения обменных процессов, вирусные инфекции, различные токсины и медикаменты рассматриваются как риск-факторы, способствующие развитию СР [2,12].

В патогенезе синдрома Рейя основное значение имеют дефицит карнитина и повреждение митохондрий печени [2,12]. Снижение уровня карнитина нарушает транспорт среднецепочечных и длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии для  $\beta$ -окисления, что сопровождается угнетением энергопродукции и гликолизогенеза, гипогликемией, накоплением токсических дикарбоновых кислот и триглицеридов, уменьшением синтеза мочевины. Развивается токсическая энцефалопатия с тяжелой печеночной недостаточностью. Из-за высокого риска развития СР ВОЗ не рекомендует применение ацетилсалициловой кислоты у детей до 15 лет [5].

Широкое распространение, высокая летальность и недостаточная эффективность современных методов фармакотерапии синдрома Рейя определяют необходимость изыскания лекарственных препаратов, способных сдерживать прогрессирование поражения печени и способствовать восстановлению ее функций.

В основе патогенеза лекарственной печеночной недостаточности при СР, как и при гепатите любого генеза, лежит активация свободнорадикального окисления и нарушение энергетического обмена [10,11,13,15], поэтому в лечении таких поражений основную роль выполняют антиоксиданты, которые нормализуют энергетический обмен и ускоряют нейтрализацию токсических метаболитов [2,9,10].

Ввиду этого, перспективно исследование таких лекарственных средств, которые обладают вышеперечисленными свойствами, в частности, кверцетина и его водорастворимого препарата корвитина и L-карнитина.

Известно, что выраженным антиоксидантным эффектом обладает кверцетин [4], однако его биодоступность при пероральном введении очень низкая. В последние годы синтезирован водорастворимый препарат кверцетина-корвитин для внутривенных инъекций, производства ЗАО НПУ «Боршаговский ХФЗ», который обладает мембраностабилизирующим, антиоксидантным, антикоагулянтным, антиагрегантным и антиапоптотическим эффектами [7,8] и применяется при лечении острого нарушения коронарного кровообращения и инфаркта миокарда; декомпенсации хронической сердечной недостаточности; острого ишемического нарушения мозгового кровообращения (ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки) и хронических ишемических заболеваний головного мозга. Следует обратить внимание, что гепатопротекторная активность корвитина не исследована, а в перечне клинических показаний корвитина отсутствует острый токсический гепатит и СР.

Целью исследования явилась оценка эффективности корвитина, L-карнитина и их комбинации при экспериментальной модели синдрома Рэйя у крыс.

**Материал и методы.** Экспериментальные исследования проводились на 50 белых половозрелых крысах самцах породы Вистар с массой тела 150-180 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария и получали стандартный корм. Перед началом эксперимента все животные содержались в карантине, их осматривали и взвешивали в течение 10 дней. Основными критериями включения животных в эксперимент были: состояние волосяного покрова, поведение и общее состояние, динамика движения и активный прием пищи. Животные, которые удовлетворяли критериям включения, были рандомизированы на 5 групп (по 10 крыс в каждой).

Экспериментальная модель, наиболее близкая к СР по структурно-метаболическим проявлениям, поражению печени и головного мозга смоделирована введением 4-пентеновой (аллилуксусной) кислоты внутривенно в дозе 20 мг/кг в течение 7 дней по методу А.И. Венгеровского [2].

Для лечения токсического гепатита вводили L-карнитин (Картан DEMOS.A.) в дозе 300 мг/кг и корвитин для инъекций (ЗАО НПУ «Боршаговский ХФЗ») в дозе 100 мг/кг.

Экспериментальные группы животных: контрольная группа животных N1 (интактные); контрольная группа животных N2 (СР); подопытная группа животных N3 (СР + L-карнитин); подопытная группа животных N4 (СР + корвитин); подопытная группа животных N5 (СР + L-карнитин + корвитин).

Все исследуемые препараты крысам подопытных групп N3, N4, N5 вводили за 1,5 часа до моделирования СР и в течение 7 дней вместе с 4-пентеновой кислотой, затем в течение 5 дней после прекращения введения 4-пентеновой кислоты 1 раз в сутки, внутривенно. Животным контрольной группы N1 вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Эффективность препаратов оценивалась посредством исследования следующих параметров: поведенческие реакции, летальность животных, относительная масса печени, биохимические показатели функционального состояния печени: маркеры цитолиза - аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ); маркеры холестаза -щелочная фосфатаза (ЩФ), общий и свободный билирубин, глюкоза, мочевины.

Оставшиеся в живых на 7 сутки животные контрольной группы N2 и на 13 сутки в остальных группах (интактные животные и подопытные, леченные крысы) были декапитированы под эфирным наркозом, затем определяли биохимические показатели плазмы крови посредством полуавтоматического биохимического анализатора RT-1904С и набора реактивов фирмы "Humana". Статистическую обработку результатов проводили с применением компьютерной программы "МТВ11".

**Результаты и их обсуждение.** Одним из критериев оценки воздействия исследуемых фармакологических препаратов была выживаемость животных при СР (таблица 1). На 7 сутки эксперимента в группе животных с экспериментальной моделью СР (контрольная группа животных N2) погибло 60%, при лечении L-карнитином (подопытная группа животных N3) - 30%, при лечении корвитином (подопытная группа животных N4) - 40%, а при применении их комбинации (подопытная группа животных N5) - 0%. Летальность животных в последующий период наблюдения не отмечалась.

Таблица 1. Показатели летальности, относительной массы печени, сердца и почек у животных разных групп при СР

Группы \ Показатели	Летальность %	Относительная масса печени г	Относительная масса сердца г	Относительная масса почек г
N1 контрольная (интактные)	0% (0/10)	42,110± 0,856	3,86± 0,1647	8,025± 0,929
N2 контрольная (СР)	60 % (6/10)*	41,28 ±1,553	3,78± 0,944	7,960± 0,546
N3 подопытная (СР+L-карнитин)	30 % (3/10)* x	43,775± 1,629	3,786± 0 367	7,960± 0,546
N4 подопытная (СР+корвитин)	40% (4/10)* x	43,262 ±2,768	3,971± 0,386	8,05± 0,403
N5 подопытная (СР+карнитин +корвитин)	0% (0/10) <sup>0</sup>	42,010± 0,466	3,8889± 0,2088	8,05± 0,403

$p < 0,05$

\* - статистически достоверное отличие от контрольной группы N1;

x - статистически достоверное отличие от контрольной группы N2;

<sup>0</sup> - статистически достоверное отличие подопытной группы N5 от подопытной группы N3 и подопытной группы N4

Таблица 2. Биохимические показатели крови у животных разных групп при СР

Группы \ Показатели	контрольная N1 (интактные)	контрольная N 2 (СР)	подопытная N3 (СР+L-карнитин)	подопытная N4 (СР+ корвитин)	подопытная N5 (СР+L-карнитин +корвитин)
АЛТ Е/л	3,79±1,86	37,4±10,04*	5,444±0,440 <sup>x</sup>	5,599± 0,916 <sup>x</sup>	3,62±1,04 <sup>x0</sup>
АСТ Е/л	3,27±1,09	31,93± 6,63*	5,70±1,15 <sup>x</sup>	5,84±1,2 <sup>x</sup>	3,15±1,11 <sup>x0</sup>
ЩФ Е/л	139,96±7,57	433±106*	148,5±11,1 <sup>x</sup>	158,7±15,1 <sup>x</sup>	140,37±7,47 <sup>x</sup>
Мочевина мг/дл	13,55±1,27	4,212±0,676*	13,783±0,659 <sup>x</sup>	13,418±0,893 <sup>x</sup>	13,960±0,721 <sup>x</sup>
Общий билирубин ммоль/л	3,45±2,51	22,3±5,9*	5,49±2,66 <sup>x</sup>	9,25± 0,869 <sup>x</sup>	4,75±2,0 <sup>x</sup>
Свободный билирубин ммоль/л	3,50±2,12	40,0 ±12,3*	6,65±2,04 <sup>x</sup>	7,27±1,68 <sup>x</sup>	3,66±1,51 <sup>x</sup>
Глюкоза ммоль/л	5,665±0,309	3,242±0,407*	5,315±0,18 <sup>x</sup>	5,303±0,169 <sup>x</sup>	6,2±1,08 <sup>x</sup>

$p < 0,05$

\* - статистически достоверное отличие от контрольной группы N1;

x - статистически достоверное отличие от контрольной группы N2;

<sup>0</sup> - статистически достоверное отличие подопытной группы N5 от подопытной группы N3 и подопытной группы N4

На 7 сутки эксперимента у животных отмечали угнетение, снижение двигательной активности и реакции на внешние раздражители, отсутствие аппетита, заторможенность, дрожь, взъерошенную шерсть. Относитель-

ная масса печени, сердца, и почек при СР (контрольная группа животных N2) достоверно не отличалась от соответствующих показателей у интактных животных (таблица 1).

Введение 4-пентеновой кислоты повышало в сыворотке крови активность АЛТ в 9,9 раз, АСТ в 9,8 раз, ЩФ в 3,1 раз, концентрацию общего билирубина в 6,5 раз, прямого билирубина в 11 раз в сравнении с интактными животными (таблица 2). Изменение всех этих показателей свидетельствует о нарушении функционального состояния печени, а именно о наличии цитолиза гепатоцитов (увеличение АЛТ и АСТ) и холестаза (увеличение ЩФ, общего и прямого билирубина). Понижение уровня мочевины при СР в 2,5 раза в сравнении с интактными животными может свидетельствовать об уменьшении ее синтеза в печени, а уменьшение уровня глюкозы в 2 раза в сравнении с интактными животными - о нарушении гликонеогенеза. Полученные нами данные согласуются с данными литературы [2].

Согласно данным литературы [2,12] известно, что при СР основное значение имеют дефицит карнитина и повреждение гепатоцитов. Снижение уровня карнитина вызывает нарушение энергетической функции митохондрий и гликонеогенеза, уменьшение синтеза мочевины.

При лечении СР L-карнитином установлено, что L-карнитин достоверно снижает биохимические показатели крови животных: АЛТ в 6,9 раз, АСТ в 5,6 раз, ЩФ в 2,9 раз общего билирубина в 4,1 раз, свободного билирубина в 5,5 раз и увеличивает концентрации мочевины в 3,3 раза и глюкозы в 1,6 раз, снижает летальность животных в 3 раза (таблица 2). Все эти данные указывают, что L-карнитин обладает выраженным гепатопротекторным эффектом, что также согласуется с данными литературы. Как следует из данных литературы [3,6,14,15], гепатопротекторное действие L-карнитина обусловлено тем, что он является кофактором метаболических процессов, обеспечивающих поддержание активности КоА, а также играет значимую роль в энергетическом обмене, осуществляя перенос длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий для последующего их окисления. Увеличение концентрации L-карнитина обеспечивает функционирование митохондриальных ферментов. Его защитное свойство реализуется посредством антипролиферационного, противовоспалительного, антиоксидативного, анаболического действия, снижения основного обмена, замедления распада белковых и углеводных молекул, увеличения запасов гликогена в печени и торможения развития апоптоза.

Лечение СР корвитином сопровождается достоверным снижением биохимических показателей крови животных: АЛТ в 6,7 раз, АСТ в 5,5 раз, ЩФ в 2,7 раз, общего билирубина в 2,4 раза, свободного билирубина в 5,5 раз и летальности животных в 2 раза, увеличением мочевины в 3,3, глюкозы в 1,6 раз (таблица 2). Согласно

данным литературы, сведения о гепатопротекторном действии корвитина отсутствуют, однако известно, что кверцетин, водорастворимым аналогом которого является корвитин, обладает гепатопротекторным действием при экспериментальном токсическом гепатите, вызванном рифампицином [7].

Анализ полученных данных позволяет заключить, что применение L-карнитина и корвитина в качестве монотерапии эффективно улучшает функциональное состояние печени, в равной степени снижая показатели цитолиза гепатоцитов и показатели глюкозы и мочевины, однако в отношении снижения маркеров холестаза эффективность L-карнитина незначительно превышает эффективность корвитина (таблица 2). Комбинация же корвитина с L-карнитином оказалась наиболее эффективной при СР. Основные показатели, характеризующие поражение печени (маркеры цитолиза и холестаза, глюкоза и мочевина) при СР, при комбинированном применении корвитина и L-карнитина практически нормализовались, а летальности не наблюдалось.

Данные этой серии экспериментов свидетельствуют, что корвитин значительно увеличивает эффективность L-карнитина, что, по всей вероятности, связано с наличием у корвитина многогранной фармакологической активности. Так, по данным литературы корвитин обладает антиоксидативным, антикоагулянтным, антиагрегантными и антиапоптотическим действием [7,8]. Антиоксидантная активность корвитина связана с его способностью ингибировать перекисное окисление липидов. Препарат способен снижать концентрацию свободных радикалов и образование цитотоксического аниона-супероксида, токсических продуктов перекисидации. Корвитин обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствами, стойко блокируя липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, предотвращая образование биологически активных молекул лейкотриенов [7]. Корвитин оказывает стабилизирующее действие на систему оксида азота при ишемии/реперфузии миокарда: замедляет апоптотический процесс. Гепатопротекторное действие корвитина при экспериментальном СР может быть обусловлено вышеперечисленными свойствами корвитина.

Таким образом, на основании полученных данных, следует заключить, что комбинация корвитина и L-карнитина нормализует функциональное состояние печени при синдроме Рэйя и предупреждает летальность. Наиболее выраженная гепатопротекторная активность комбинации L-карнитина и корвитина, по всей вероятности, связана с синергизмом этих препаратов и данная комбинация может быть рекомендована для коррекции функционального состояния печени при синдроме Рэйя.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А.В. Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо; 2008: 256.
2. Венгерский А.И. Фармакологические подходы к регуляции функций печени. Бюллетень сибирской медицины 2002; 1: 25-29.
3. Верткин А.Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты. Cons. Med Неврология 2012; 1: 83-86.
4. Звягинцева Т.Д. Лекарственные гепатиты: от патогенеза до лечения. «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология 2011; 375 (тематический номер).
5. Ключников С.О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии. Cons. Med. 2007; 2: 116-119.
6. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Современный взгляд на проблему лекарственных поражений печени. «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология 2011; 382 (тематический номер): 30-35.
7. Кравчун П.Г., Лапшина Л.А., Золотайкина В.И. Динамика уровней лейкотриена C4, факторов неспецифического воспаления, маркеров оксидативного стресса, кардиогемодинамики при включении водорастворимой формы кверцетина в терапию острой сердечной недостаточности. Научные ведомости Белгородского гос. университета. Серия «Медицина. Фармация» 2012; 4(123); вып. 17: 100-110.
8. Михайлова Ю.А., Кравчун П.Г., Петюнина О.В. Влияние кардиопротекции на состояние гемодинамики при лечении кардиоренального синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Международный медицинский журнал 2013; 1: 44-49.
9. Суханов Д.С., Винаградова Т.И., Заболотных Н.В., Коваленко А.Л., Васильева С.Н., Романцов М.Г., Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулёзными препаратами. Антибиотики и Химиотерапия 2011; 56 (1-2): 12-16.
10. Aashish Pandit, Tarun Sachdeva and Pallavi Bafna Drug-Induced Hepatotoxicity. Journal of Applied Pharmaceutical Science 2012; 2 (05): 233-243.
11. Bessone E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? World J Gastroenterol. 2010; 16(45): 5651-5661.
12. Glasgow J.F. Reye's syndrome: the case for a causal link with aspirin. Drug Saf. 2006; 29 (12): 1111-1121.
13. Hinson J.A., Roberts D.W., James L.P. Mechanisms of Acetaminophen-Induced. Liver Necrosis Handb Exp Pharmacol. 2010; 196: 369-405.
14. Hussam A.S. L-Carnitine, but not coenzyme Q10, enhances the anti-osteoporotic effect of atorvastatin in ovariectomized rats. J Zhejiang Univ Sci B. 2016; 17(1): 43-53.
15. Karima Begriche, Julie Massart, Marie-Anne Robin, Annie Borgne-Sanchez. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: Mechanistic diversity and

deleterious consequences for the liver. Journal of Hepatology 2011; 773-794.

## SUMMARY

### ACTION OF L-CARNITINE, CORVITIN AND THEIR COMBINATION ON FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN EXPERIMENTAL MODEL OF REYE SYNDROME IN RATS

Ghonghadze M., Antelava N., \*Liluashvili K., Okujava M., Pachkoria K.

Tbilisi State Medical University, Department of Pharmacotherapy; \*JSC "Curatio", Tbilisi, Georgia

Administration of Acetylsalicylic acid in children with viral infections (influenza B, chickenpox) can be related with development of Reye syndrome – severe encephalopathy and liver insufficiency with mortality in 50% of cases. During Reye syndrome most important is deficiency of carnitine and hepatocyte damage. Decreased amount of carnitine impairs the energy function of mitochondria and gluconeogenesis as well as production of urea. As a result develops toxic encephalopathy and liver insufficiency.

The goal of the research was assessment of efficacy of L-Carnitine, Corvitin and their combination on functional state of liver in experimental model of Reye Syndrome in rats. The study was performed on mature white male Wistar rats with body mass 150-180g. 50 rats were randomly divided into 5 groups (10 rats in each group). The model of Reye syndrome was induced in accordance with A.Vengersky's method. Intraperitoneal administration of 4-pentenoic acid was performed once daily during seven days, the used dosage was 20mg/kg. The treatment of toxic hepatitis was carried with intraperitoneal administration of L-Carnitine 300mg/kg, Corviteine 100mg/kg and concurrent administration of these drugs.

Monotherapy with Corviteine and L-Carnitine successfully improved liver function and equally decreased indicators of hepatocyte's cytolyses and increased levels of glucose and urea. The markers of cholestasis was slightly more improved during use of L-Carnitine. Simultaneous use of both drugs was effective in rats with Reye syndrome, indicators of liver damage normalized and herewith, no mortality outcome was observed.

The most pronounced hepatoprotective effect of concurrent administration of L-Carnitine and Corviteine may be due to synergic action of these drugs and such regime can be recommended for correction of liver function during Reye syndrome.

**Keywords:** corviteine, L-carnitine, reye syndrome, hepatoprotective.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ L-КАРНИТИНА, КОРВИТИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНДРОМЕ РЕЙЯ У КРЫС

Гонгадзе М.В., Антелава Н.А., \*Лилуашвили К.Н.,  
Окуджава М.В., Пачкория К.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакотерапии; \*АО "Curatio", Тбилиси, Грузия*

Применение ацетилсалициловой кислоты при вирусных инфекциях (грипп В, ветряная оспа) у детей может привести к такому тяжелому осложнению как синдром Рейя (СР) - тяжелая энцефалопатия с печеночной недостаточностью и летальностью свыше 50%. При синдроме Рейя основное значение имеют дефицит карнитина и повреждение гепатоцитов. Снижение уровня карнитина вызывает нарушение энергетической функции митохондрий и гликолизогенеза, уменьшение синтеза мочевины. Развивается токсическая энцефалопатия с тяжелой печеночной недостаточностью.

Целью исследования явилась оценка эффективности корвитина, L-карнитина и их комбинации при экспериментальной модели синдрома Рэя у крыс.

Экспериментальные исследования проводили на 50 белых половозрелых крысах самцах породы Вистар с массой тела 150-180 г, рандомизированных на 5 групп (по 10 крыс в каждой). Экспериментальную модель синдрома Рейя вызывали 4-пентеновой (аллилуксусной) кислотой (внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг) по методу Венгерского А.И. Для лечения токсического гепатита вводили L-карнитин (Картан, DEMOS.A.) в дозе 300 мг/кг, в/б и корвитин для инъекций (ЗАО НПУ «Борщаговский ХФЗ») в дозе 100 мг/кг, в/б и их комбинацию.

При лечении синдрома Рейя как L-карнитин, так и корвитин в виде монотерапии эффективно улучшали функциональное состояние печени, в равной степени снижая показатели цитолиза гепатоцитов и увеличивая показатели глюкозы и мочевины, однако в отношении снижения маркеров холестаза, эффективность L-карнитина незначительно выше эффекта корвитина. Комбинация корвитина с L-карнитином оказалась наиболее эффективной при СР. Основные показатели, характеризующие функциональное состояние печени при СР (маркеры цитолиза и холестаза, глюкоза и мочевина) при комбинированном применении корвитина и L-карнитина практически нормализовались, летальности не наблюдалось.

Наиболее выраженная гепатопротекторная активность комбинации L-карнитина и корвитина, по всей вероятности, связана с синергизмом этих препаратов и данная комбинация может быть рекомендована для коррекции функционального состояния печени при синдроме Рэя.

რეზიუმე

L-კარნიტინის, კორვიტინის და მათი კომბინაციის ეფექტი ღვიძლის ფუნქციურ მდგომარეობაზე ექსპერიმენტული რეის სინდრომის მქონე ვირთაგვებში

მ. ლონდაძე, ნ. ანთელავა, \*კ. ლილუაშვილი,  
მ. ოკუჯავა, ქ. პაჭკორია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაკოთერაპიის დეპარტამენტი;  
\*სს "Curatio", თბილისი, საქართველო

ბავშვებში ვირუსული ინფექციის დროს (გრიპი B, ჩუტყვაველა) აცეტილსალიცილის მუავას გამოყენებას შეიძლება მოყვეს ისეთი მძიმე გართულება, როგორცაა რეის სინდრომი - მძიმე ენცეფალოპათია და ღვიძლის უკმარისობა 50%-იანი ლეტალობით. რეის სინდრომის დროს აღინიშნება კარნიტინის დეფიციტი და ჰეპატოციტების დაზიანება. კარნიტინის შემცველობის დაქვეითება იწვევს მიტოქონდრიების ენერგეტიკული ფუნქციის დარღვევას, გლიკონეოგენეზს და შარდოვანას სინთეზის მოშლას. ვითარდება ტოქსიკური ენცეფალოპათია მძიმე ღვიძლის უკმარისობით.

კვლევის მიზანი იყო კორვიტინის, L-კარნიტინის და მათი კომბინაციის ეფექტის შესწავლა რეის სინდრომის ექსპერიმენტულ მოდელზე ვირთაგვებში. ექსპერიმენტები ტარდებოდა ვისტარის ჯიშის 50 ზრდასრულ მამრ ვირთაგვაზე, რომელთა სხეულის მასა იყო 150-180 გ. ვირთაგვები რანდომულად განაწილდნენ 5 ჯგუფად (10-10 თითოეულში). რეის სინდრომის მოდელირებისთვის ვიყენებდით ა.ი.ვენგეროვსკის მეთოდს და ამ მიზნით ინტრაპერიტონეულად შეგვყავდა 20 მგ/კგ 4-პენტენოის მუავა (ალილქმარმუავა). ტოქსიკური ჰეპატიტის სამკურნალოდ ინტრაპერიტონეულად შეგვყავდა L-კარნიტინი 300 მგ/კგ დოზით, კორვიტინის საინექციო ხსნარი 100 მგ/კგ დოზით და მათი კომბინაცია.

რეის სინდრომის L-კარნიტინით და კორვიტინით მონოთერაპიამ ეფექტურად გააუმჯობესა ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობა, დააქვეითა ჰეპატოციტების ციტოლიზი და გაზარდა გლუკოზის და შარდოვანას დონე, თუმცა ქოლესტაზის მარკერების დაქვეითება უმნიშვნელოდ მეტი იყო L-კარნიტინის გამოყენებისას. L-კარნიტინის და კორვიტინის კომბინაცია განსაკუთრებით ეფექ-

ტური აღმოჩნდა რეის სინდრომის მკურნალობისას. ლეტალობის და ღვიძლის დაზიანებისათვის დამახასიათებელი ძირითადი მახველები (ციტოლიზის და ქოლესტაზის მარკერები, გლუკოზა და შარდოვანა) პრაქტიკულად ნორმას დაუბრუნდა და ცხოველთა ლეტალობა აღარ

აღინიშნებოდა. კომბინირებული მკურნალობის გამოხატული ჰეპატოპროტექტორული აქტივობა საფარადოდ განპირობებულია ამ პრეპარატების სინერგიზმით და მისი რეკომენდაცია შეიძლება ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის გასაუმჯობესებლად რეის სინდრომის დროს.

## IMMUNOLOGICAL DISTRESS IN EXPERIMENTAL CRANIAL TRAUMA COMBINED WITH INSULIN DEPENDENT DIABETES (EXPERIMENTAL STUDY)

Korda M., Meretskyi V., Meretska I.

*I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine*

Trauma is one of the main causes of death in the general public worldwide [10,24]. Mortality occurring early after major trauma is usually due to massive organ injury, bleeding, hypovolaemia or hypoxia [10, 19]. If the injured patient survives after severe trauma, there is always a risk of the immunological dys-homeostasis development which leads to systemic inflammatory response syndrome (SIRS). SIRS, in turn, potentially threatens the survival of the trauma patient by uncontrollable cellular dysfunction, appearing clinically as multi-organ failure (MOF). Variety of mediators (e.g., oxy- and nitroradicals, proteolytic metabolites, complement, chemokines, and cytokines) are involved in the pathogenesis of MOF [11,16]. Pro- and anti-inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, etc., are released by the activated T-cells as well as by macrophages/monocytes, and essentially function as acute phase hormones or danger signals to mount a response to the initial stress provoked by trauma [10]. It has been shown that blood cytokines concentrations usually follow the severity of organ dysfunction [5].

In recent years, increased emphasis has been placed on the impact of diabetes mellitus on the course of traumatic process [1,9,28]. Diabetes is associated with enhanced inflammation and altered adipokine and calcitrophic hormone levels, which further contribute to bone pathophysiology. Hyperglycemia, present in diabetes, affects bone matrix proteins such as collagen I through nonenzymatic glycation. Numerous studies in rodents and human subjects elucidated the role of T and B cells dysfunction, which determines the risk of development and progression of systemic inflammation in diabetes [21,23,25]. Interleukins family of cytokines plays important role in the regulation of responses associated with inflammatory stress. Diabetes has been recognized as the disease leading to disturbances in the production of pro- and anti-inflammatory interleukins [6]. It is logically to expect that immunological disorders and extensive inflammation, as observed in diabetes mellitus, can deteriorate fracture healing and increase the rate of trauma complications.

To date, the role of immunological dys-homeostasis in the pathogenesis of traumatic brain injury (TBI) combined with diabetes remains unclear and incompletely explored. Further research to identify peculiarities of immune status in diabetes associated with trauma will provide the basis for therapeutic directions to increase treatment options and improve patient health and well-being. Therefore, the purpose of this work is to describe the immunological events and to investigate important mediators of the inflammatory immune response after experimental cranial trauma combined with type I diabetes.

**Material and methods.** *Animals.* Hundred adult male Wistar rats, weighing 150–180 g, were used for each replication of the experiment. Animals were housed in sets of five per cage in a controlled environment where food and water were provided *ad libitum*. All experiments were conducted in accordance with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 for Care and Use of Laboratory Animals (86/609/EEC), and approved by the Local Ethics Committee.

Rats were assigned to one of four groups: (1) control animals (n=10); (2) rats with diabetes (n=10); (3) rats with closed cranial trauma (n=40); (4) animals with cranial trauma on the diabetes background (n=40).

### *Diabetes type I induction*

To induce type I diabetes, streptozotocin (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, USA) was dissolved in sterile 0.1 M citrate buffer (pH 4.5) to make 2% solution, and a single intra-peritoneal injection was given to each animal resulting in effective dose of 60 mg/kg [27]. Following the next day upon fasting, blood glucose levels were determined from blood samples obtained by tail prick method using a strip-operated blood glucose monitoring system (Assure Platinum, Arkray USA, Inc.), and the animals with blood glucose levels above 16 mmol/L were selected as confirmed induced diabetes cases.

### Cranial injury and rat sacrifice

The procedure of the cranial injury was done according to the method described by T. Hicdonmez et al., 2006 [13]. Rats were anesthetized with an intraperitoneal injection (40 mg/kg) of thiopental sodium (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, USA). The heads of the animals were fixed with a special device so that the chin was resting firmly on the bottom plane. In groups 3 and 4, the cranial hit was induced to a point on the right hemisphere 2 mm lateral to the midline and just in front of the coronal suture. The free fall of a steel cylinder weighing 300 g and 1 cm in diameter occurred from a height of 12 cm, producing impact energy approximately of 0.353 J over the skull. The rats were sacrificed under thiopental sodium anesthesia by complete bleeding from the heart. The animals from group 2 were euthanized 30 days after streptozotocin injection. The rats from groups 3 and 4 were euthanized 3 hours (subgroups 3A and 4A; n=10 in each subgroup), 24 hours (subgroups 3B and 4B; n=10), 5 days (subgroups 3C and 4C; n=10), and 14 days (subgroups 3D and 4D; n=10) after the onset of the injury. The controlled cranial injury to the rats from group 4 was done 30 days after streptozotocin injection.

### Serum analysis for cytokines and immunoglobulins

Blood was collected from the heart of the rats for biochemical analyses. Serum was isolated and cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10), as well as the major classes of immunoglobulins (IgA, IgM, and IgG), were evaluated using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Vector Best, Novosibirsk, Russia). Absorbance was measured using the "Stat Fax Plus" apparatus (Awareness Technology Inc., USA) according to the manufacturer's protocols.

### Serum analysis for circulating immune complexes (CIC)

CIC were studied by precipitation of sera with polyethylene glycol (PEG) (mol. weight 600) according to Digeon et al., 1977 [8], with minor modification. Briefly, serum was diluted 1/27 in borate buffer (0.1 M, pH 8.4) and mixed in equal portions (4 ml) with PEG solution (borate buffer) at final PEG concentration of 2.4%. The mixture was then incubated 2 hours at 4°C followed by centrifugation (20 min at 3000 g). After decanting the supernatant, precipitates were washed once with a PEG solution of the same final concentration. The pellet was then dissolved in 0.1 N sodium hydroxide (5 ml) and the quantity of the present precipitated proteins was measured by optical density (450 nm, spectrophotometer Lambda 25, USA).

### Blood analysis for circulating immune cells

Total T lymphocytes (CD3+), helper T cells (CD4+), cytotoxic T lymphocytes (CD8+), natural killer (NK) cells (CD16+), and B lymphocytes (CD19+) in blood were identified using flow cytometry method on apparatus "EPICS XL" (Beckman Coulter, USA) and kit purchased from "Bioscience, Inc." (Allentown, PA, USA).

The experiment was replicated three times. Results are presented as means $\pm$ S.E.M. Multiple comparisons were evaluated using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Student's t-test. Probabilities less than 0.05 were considered significantly different.

**Results and their discussion.** Humoral immunity (immunoglobulins and B-cells, circulating immune complexes).

### Control and injured animals

The content of the major classes of immunoglobulins in blood serum of rats during the whole period of the experiment is shown in Table 1. According to these data, the content of IgA in blood serum of animals after cranial trauma has not significantly changed compared to the control uninjured animals. However, a significant decrease in IgM and IgG was observed, which was the most pronounced on day 5 post-trauma - by 46.5 and 49.5%, respectively. Similarly, Wolach et al., 2001 [30] showed decrease in serum IgG and IgM concentrations following brain injury. Analysis of these parameters in 14 days indicated the approximation of the values compared to those observed in the intact control animals.

Figure 1 shows that the CIC levels in the injured animals exceeded the control values by 36.5, 57.1 and 28.5% at 24 hours, 5 days, and 14 days after the injury, respectively.

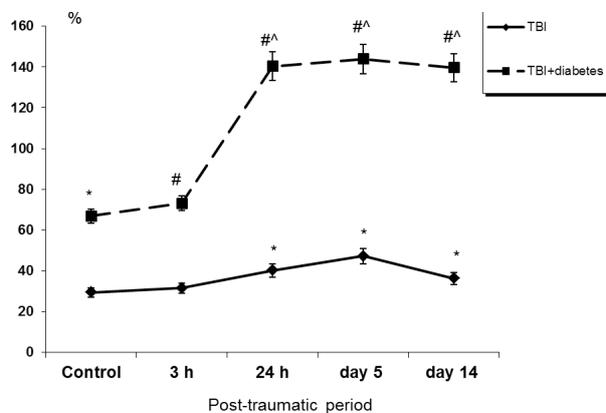


Fig. 1. The content of circulatory immune complexes in rats with traumatic brain injury and traumatic brain injury with underlying diabetes background

Cranio-cerebral trauma was accompanied by non-significant decrease in CD19+ lymphocyte subpopulation, which was more pronounced on day 5 post-trauma with an average 14.9% decrease observed compared to the control.

Notably, there was a positive correlation between concentration of B-cells (assessed as CD19+ subpopulation) and immunoglobulins produced, with both decreasing within 5 days post-trauma and returning back to the state observed in the healthy uninjured animals (control) on day 14 (Table 1). However, the concentration of B-cells did not change

Table 1. Humoral immunity in rats with cranial trauma, diabetes, and cranial trauma with underlying diabetes (mean±S.E.M.)

Group		IgA, g/l	IgM, g/l	IgG, g/l	CD-19+, 10 <sup>9</sup> /l	CD-19+, %
Control		0.23±0.02	0.71±0.06	11.83±1.14	3.14±0.32	31.05±2.14
Diabetes		0.33±0.04 *	1.21±0.17 *	16.30±1.05 **	3.09±0.35	29.86±2.93
Post-traumatic animals	3 hours	0.22±0.06	0.64±0.10	11.78±1.08	3.06±0.38	31.30±2.63
	24 hours	0.20±0.02	0.45±0.08 *	6.57±0.72 **	2.33±0.07 *	27.38±1.14
	5 days	0.24±0.05	0.38±0.07 **	5.97±0.61 ***	2.19±0.15 *	26.42±1.29
	14 days	0.25±0.03	0.63±0.11	11.20±1.16	3.11±0.20	33.57±3.05
Post-traumatic animals with underlying diabetes	3 hours	0.31±0.07	1.07±0.18	16.12±1.37 #	2.75±0.24	28.93±2.25
	24 hours	0.30±0.05	0.35±0.08 <sup>^^</sup>	4.68±0.54 <sup>^^</sup>	2.04±0.19 <sup>^</sup>	22.15±1.78 <sup>^</sup> #
	5 days	0.19±0.02 <sup>^^</sup>	0.20±0.03 <sup>^^</sup> #	4.47±0.35 <sup>^^</sup> #	1.28±0.14 <sup>^^</sup> ###	17.80±1.32 <sup>^^</sup> ###
	14 days	0.16±0.01 <sup>^^</sup> #	0.18±0.04 <sup>^^</sup> ###	4.81±0.47 <sup>^^</sup> ###	1.25±0.10 <sup>^^</sup> ###	18.24±1.53 <sup>^^</sup> ###

\* – denotes significant difference compared to control animals;  
# – denotes significant difference compared to injured animals;  
^ – denotes significant difference compared to diabetic animals;  
\*#^ – p<0.05; \*\*##^ – p<0.01; \*\*\*###^^ – p<0.001

significantly within 14 days of the experiment, similarly to the data obtained in human clinical trials where the concentration of circulating B-cells remained significantly non-different 18 to 72 hours after the brain injury [30].

The content of the major classes of immunoglobulins, and CD19+ cells in the blood serum of rats during the whole period of the experiment is shown in Table 1.

#### Control and diabetes-induced animals

The analysis of different immunoglobulin classes concentration in blood serum of the rats with streptozotocin-induced diabetes showed statistically significant increased content of Ig A (by 44.6%), Ig M (by 70.6%) and Ig G (by 37.8%). The average number of CIC increased by 127.2% as well (p<0.001). Proposed model of streptozotocin-induced diabetes showed virtually no significant changes in the number of lymphocytes with the phenotype CD19+, which implies over productive B-cells without increase in their numbers.

Comparative analysis of the data related to time factor showed that current TBI model in the animals with diabetes caused significant deficiencies in terms of humoral immunity (Table 1). Overall, while concentration of all major immunoglobulins in the diabetes-induced animals was higher compared to the uninjured control, their concentration in the injured diabetes-induced animals decreased to a greater extent compared to the post-trauma control animals on day 5 (Table 1). Moreover, while immunoglobulin concentrations completely restored to the basal levels in the post-traumatic control animals on day 14, such concentrations remained abnormally low in post-traumatic diabetes-induced animals

(Table 1). Specifically, the titer of IgA in these animals decreased by 8.5, 42.6, and 55.3% at 24 hours, 5 and 14 days after the injury, respectively, compared to the initial indicators of the animals with diabetes. There was also decrease in the IgM concentration during post-traumatic period by 4.6, 71.3, 83.9, and 86.2% observed at 3 hours, 24 hours, 5 and 14 days, respectively. The concentration of IgG in the post-traumatic diabetes-induced animals within 3 hours post-trauma was similar to the value of this index in the blood serum of the rats with diabetes at time 0 (p>0.05). However, it decreased by 71.3, 72.6, and 70.5% at 24 hours, 5 and 14 days. The content of CIC at 3, 24 hours, 5 and 14 days after the injury was elevated, namely, by 9.4, 110.0, 115.3, and 108.9%, in comparison with the experimental diabetes.

Combined pathology contributed to more pronounced decrease in the absolute and relative number of CD19+ lymphocytes compared to single treatment of craniocerebral trauma (Table 1). The observed values in CD19+ cells percentage were reduced by 58.6% within 5 days after the injury compared to the animals-diabetics at time 0 and by 41.6% compared to the injured rats, while 59.6% and 59.8% of reductions were recorded within 14 days matching the comparison group. Similarly, while non-significant change in B-cells concentration was completely restored in the injured rats on day 14 post-trauma, it remained abnormally low in the injured rats-diabetics.

#### Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines

##### Control and injured animals

The dynamics of production of proinflammatory (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines

was investigated during two periods: the period of acute reaction to the trauma (3 to 24 hours) and the period of the earliest manifestations of TBI (5 to 14 days) [5], as well as under conditions of TBI in combination with diabetes (Table 2).

It was established that TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, and IL-10 concentrations gradually increased during the first hours after the injury and reached maximum values within 1 to 5 days, followed by decrease by day 14. However, their levels did not return to normal values (Table 2).

The level of TNF- $\alpha$  significantly increased in 3.7, 4.5, 3.6, and 1.4 times at 3, 24 hours, 5 and 14 days post-injury, respectively. Similarly, IL-1 $\beta$  increased in 2.1, 3.7, 3.4, and 1.6 times, IL-2 – in 1.6, 3.5, 4.2, and 1.9 times, IL-4 – in 1.5, 2, 2.2, and 1.7 times, while IL-10 – in 1.8, 2.9, 2.7, and 1.8 times, according to the conditions of the experiment.

According to Das et al. (2012), the precise function of cytokines in cases of brain trauma is not fully understood; however, previous research suggested that they are crucial in body response to brain injury [7]. Similar increase in concentrations of a few major cytokines after TBI, including TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, and IL-18, was found by other authors [14, 20].

*Control and diabetes-induced animals.*

Pronounced imbalance of cytokines was observed under the conditions of streptozotocin-induced type I diabetes. Significant increase was observed for TNF- $\alpha$  in 2.8 times, IL-1 $\beta$  – in 2.4 times, and IL-2 – in 1.9 times. However, the concentration of IL-4 decreased in 1.7, while the one indicator for IL-10 – in 1.5 times. Therefore, it can be

concluded that rats-diabetics suffer from imbalance of cytokines with pro-inflammatory substances staying above and anti-inflammatory substances – below the basal levels of the healthy animals.

Induced TBI against the background of experimental diabetes resulted in TNF- $\alpha$  increase by 38.8% at 3 hours of the experiment compared to the injured animals without diabetes, and exceeded by 26.2, 63.4, and 318.7% on day 1, 5, and 14 of post-traumatic period, respectively (Table 2). The level of IL-1 $\beta$  increased by 95.5, 37.2, 45.7, and 221.5% compared to the levels found in animals after TBI-only treatment according to the experimental design. There was an increase in IL-2 concentration by 102.7% (at 3 hours) and 120% (at 14 days) after the injury compared to the corresponding indicators in the injured rats without diabetes. IL-4 concentration was lower compared to the corresponding values in TBI treatment by 72, 83.1, 83.7 and 80%, according to the timeline of post-traumatic period, and corresponding values for IL-10 decreased by 71.6, 86.2, 86.0, and 76.9%, respectively.

It is noticeable that the control injured rats, with both pro- and anti-inflammatory cytokine levels increased, had their cytokines values gradually returning back to the levels similar to the control uninjured animals. In contrast, the concentration of proinflammatory cytokines in the injured rats-diabetics stayed high on day 14, while anti-inflammatory cytokines levels consistently decreased with values being abnormally low even on day 14 post-trauma. According to Das et al. (2012), brain injury disrupts the blood–brain barrier (BBB) which leads to infiltration of immune cells into the brain and subsequent inflammation and neurodegenera-

Table 2. Mean values of cytokine levels in rats with cranial trauma, diabetes, and cranial trauma with underlying diabetes (mean $\pm$ S.E.M.)

Group		Cytokine concentration				
		TNF- $\alpha$ . ng/l	IL-1 $\beta$ . ng/l	IL-2. ng/l	IL-4. ng/l	IL-10. ng/l
Control		41.37 $\pm$ 4.63	13.91 $\pm$ 2.15	9.27 $\pm$ 0.68	25.16 $\pm$ 2.47	10.65 $\pm$ 0.82
Diabetes		116.53 $\pm$ 5.76 ***	32.75 $\pm$ 3.02 ***	17.24 $\pm$ 2.15 **	14.92 $\pm$ 1.61 **	7.11 $\pm$ 0.76 **
Post-traumatic animals	3 hours	152.48 $\pm$ 7.12 ***	29.36 $\pm$ 2.82 **	14.52 $\pm$ 1.45 **	38.41 $\pm$ 3.18 **	18.73 $\pm$ 1.84 ***
	24 hours	186.15 $\pm$ 8.41 ***	51.63 $\pm$ 3.25 ***	32.15 $\pm$ 2.27 ***	52.63 $\pm$ 5.74 ***	30.87 $\pm$ 2.62 ***
	5 days	148.34 $\pm$ 8.82 ***	46.71 $\pm$ 3.42 ***	38.54 $\pm$ 3.07 ***	56.07 $\pm$ 5.58 ***	28.93 $\pm$ 2.85 **
	14 days	56.52 $\pm$ 5.37 *	22.18 $\pm$ 2.06 *	17.36 $\pm$ 2.70 **	43.52 $\pm$ 4.93 **	19.24 $\pm$ 2.41 **
Post-traumatic animals with underlying diabetes	3 hours	211.67 $\pm$ 6.82 <sup>^^</sup> ###	57.41 $\pm$ 3.18 <sup>^^</sup> ###	29.43 $\pm$ 1.94 <sup>^^</sup> ###	10.75 $\pm$ 1.53 ###	5.32 $\pm$ 0.32 <sup>^</sup> ###
	24 hours	234.90 $\pm$ 7.14 <sup>^^</sup> ###	70.85 $\pm$ 3.47 <sup>^^</sup> ###	34.16 $\pm$ 2.75 <sup>^^</sup>	8.87 $\pm$ 1.50 <sup>^</sup> ###	4.26 $\pm$ 0.41 <sup>^^</sup> ###
	5 days	242.44 $\pm$ 6.95 <sup>^^</sup> ###	68.06 $\pm$ 2.93 <sup>^^</sup> ###	39.30 $\pm$ 2.64 <sup>^^</sup>	9.11 $\pm$ 1.46 <sup>^</sup> ###	4.04 $\pm$ 0.28 <sup>^^</sup> ###
	14 days	236.63 $\pm$ 6.76 <sup>^^</sup> ###	71.31 $\pm$ 3.25 <sup>^^</sup> ###	38.21 $\pm$ 2.80 <sup>^^</sup> ###	8.72 $\pm$ 0.94 <sup>^^</sup> ###	4.45 $\pm$ 0.37 <sup>^^</sup> ###

tion, which in part is mediated by proinflammatory cytokines [7]. Lu et al. (2009) wrote that anti-inflammatory cytokines release results in compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) to block development of SIRS [18], and it is also crucial for neuronal recovery [7].

Therefore, it can be concluded that rats-diabetics with TBI suffer more severe inflammatory response compared to their non-diabetic counterparts, even on day 14 post-trauma.

### Cellular immunity

#### Control and injured animals

Cranio-cerebral trauma caused deficiencies in cellular arm of immunity (Table 3). Several research groups confirmed the fact of T-lymphocytes and NK cells number decrease in acute period after injury [12,17,22]. The current study is consistent with previous studies showing reduction in the absolute and relative number of T-lymphocytes assessed by CD3+ marker (Table 3). For example, it was found that the reduction in the absolute number of CD3+ cells at 3 hours post-injury was by 9.5%, after 24 hours – by 47.6%, 5 days – by 46.4%, and 14 days – by 6.7%. While analyzing the dynamics of immunoregulated lymphocyte subpopulations (T-helper cells), a significant reduction of CD4+ cells was detected by 36.3 and 39.3 % within 24 hours and 5 days after cranial trauma, respectively. The CD4+ cells number returned to the level observed in the intact animals at the end of the study (day 14). There was a tendency of

reduction in the cytotoxic T lymphocytes subpopulation number (CD8+), which was the most pronounced between 1 and 5 days of post-traumatic period. Similar dynamics took place in case of NK cell (CD16+) concentration: on day 5 of post-traumatic period, the absolute number was reduced by 36.2% compared with the control animals. Identified immunological disorders are likely to disrupt immuno-biological balance and contribute to the development of inflammatory complications [2, 26]. Similarly, a severe immune suppression after severe TBI was found during human clinical trials where the concentrations of circulating T-cells, T-helper cells, T-suppressor, and NK cells reduced within 18 to 72 hours after the brain injury [20, 30], while the B-lymphocyte count remained normal [30]. However, in the current study all T-lymphocytes and NK cells levels (CD3+ with CD4+ and CD8+, as well as CD16+) returned back to the levels of the uninjured control animals on day 14 (Table 3).

#### Control and diabetes-induced animals

It is established that immunopathological processes play an important role in the pathogenesis of diabetes and its complications development [23]. Streptozotocin-induced diabetes was accompanied by decrease in the absolute content of CD3+ lymphocytes by 35.6%, while CD4+ and CD8+ levels decreased by 34.1 and 8.1%, respectively. It was observed that the animals with hyperglycemia had lower number of natural killer cells by 34.7% (p<0.05).

Table 3. Cellular immunity in rats with cranial trauma, diabetes, and cranial trauma with underlying diabetes (mean±S.E.M.)

Group	Immunological markers								
	CD3+		CD4+		CD8+		CD16+		
	10 <sup>9</sup> /l	%	10 <sup>9</sup> /l	%	10 <sup>9</sup> /l	%	10 <sup>9</sup> /l	%	
Control	5.82±0.45	56.58±3.24	1.35±0.10	24.47±1.52	2.23±0.20	33.26±2.35	3.81±0.33	32.60±2.28	
Diabetes	3.75±0.38 **	48.60±2.60	0.89±0.14 *	19.16±1.80 *	2.05±0.25	29.80±3.16	2.49±0.27 **	23.86±1.92 *	
Post-traumatic animals	3 hours	5.27±0.50	54.42±3.61	1.18±0.12	23.16±2.15	2.19±0.24	33.15±3.46	3.49±0.31	32.05±2.70
	24 hours	3.05±0.42 ***	45.63±2.17 *	0.86±0.04 ***	20.24±1.23 *	1.58±0.14 *	28.47±1.93	2.57±0.24 **	26.29±1.86
	5 days	3.12±0.36 ***	45.78±2.10 *	0.82±0.06 ***	20.15±1.28 *	1.62±0.19 *	28.64±2.10	2.43±0.26 ** *	24.58±2.08 *
	14 days	5.43±0.48	54.31±3.76	1.28±0.15	23.69±1.36	2.15±0.22	33.21±4.06	3.48±0.42	29.46±1.53
Post-traumatic animals with underlying diabetes	3 hours	3.24±0.30 ###	44.13±2.85 #	0.75±0.08 ###	17.02±1.37 #	1.94±0.22	28.63±1.68	2.51±0.30 #	23.67±2.05 #
	24 hours	1.41±0.12 ^^^###	26.42±2.19 ^^^###	0.38±0.03 ^^###	14.77±2.82	0.97±0.08 ^^###	18.92±1.04 ^^###	1.28±0.13 ^^^###	14.01±1.12 ^^^###
	5 days	1.03±0.07 ^^^###	23.18±1.26 ^^^###	0.34±0.06 ^^###	14.25±1.02 ^^##	1.02±0.11 ^^#	18.45±1.17 ^^###	1.20±0.15 ^^^##	12.96±1.08 ^^^###
	14 days	1.12±0.09 ^^^###	24.93±1.15 ^^^###	0.40±0.03 ^^###	15.08±1.47 ###	0.98±0.05 ^^^###	18.67±1.56 ^^##	1.17±0.21 ^^###	13.05±1.27 ^^^###

When studying the dynamics of immunity cellular factors in cases of craniocerebral trauma against the background of streptozotocin-induced diabetes, significant T lymphopenia was observed as a result of decrease in both T-cell subpopulations, with a greater extent recorded for CD4+ cells. Thus, the absolute number of CD3+ cells declined by 38.5, 53.8, 67.0, and 79.4% at 3, 24 hours, 5 and 14 days post-trauma, respectively, comparing to the levels found in the injured animals without diabetes. Deficiency of CD4+ lymphocytes in the experimental group was 36.4, 55.8, 58.5, and 68.6%. As for CD8+ lymphocytes, deficiency of 11.4, 38.6, 37.0, and 54.4% was found compared to the injured animals at the same times of observation.

As for absolute concentration of NK cells (CD16+) in case of cranial trauma progress with underlying diabetes, the values decreased by 28.1, 50.2, 50.6, and 66.4% compared to the corresponding values in animals after craniocerebral trauma alone.

To summarize, the concentration of cells responsible for cellular arm of immunity returned to their normal levels by day 14 in case of cranial injury alone, while the rats-diabetics with the same injury suffered from decreased concentration of T-lymphocytes and NK cells even on day 14 post-trauma.

Our results confirmed the fact that cranial trauma alone leads to temporary deterioration of the immune system, while combination of cranial trauma and induced type 1 diabetes prolongs deteriorative damage to the immune system. For example, hyperinflammation induced by trauma might cause remote organ damage, and more severe multiple organ failure. Simultaneously, immunosuppression caused by trauma might lead to the increased risk of infectious diseases obtained immediately following the trauma [15]. Based on our findings, these consequences might be more severe in case of diabetes.

Cytokines are involved in cell-to-cell communications during injury and are considered to be a part of cellular biochemical cascade of injury. They are found at elevated levels in blood after head injury, mediate inflammatory response to tissue injury, and might result in some systemic changes as well [3,4,29]. This biochemical cascade of pro-inflammatory cytokines triggered by head injury might adversely affect organ and multiple organ function, triggering systemic tissue injury, or systemic inflammatory response syndrome (SIRS). On the other hand, a cascade of anti-inflammatory cytokines is triggered by brain injury as a follow-up, leading to anti-inflammatory response syndrome (CARS) [10,14]. In the presented research it was observed that with combination treatment (both brain injury and diabetes) cytokines responsible for anti-inflammatory response actually decreased in concentration throughout the study, while the proinflammatory cytokines never returned

to background level on day 14. This can stipulate that patients with diabetes are in greater risk for conducting SIRS in case of brain injury.

The effects of cranial injury on the immune system are also implemented through impairment of acquired immunity. A significant deficiency of the immune system was observed, especially in its cellular arm of immunity, which stayed diminished within 1 to 14 days after the brain injury event. Trauma is directly followed by decreased number of all circulating T-lymphocytes, as well as by T helper and cytotoxic T cells imbalance. Natural immunity NK-cell concentration decrease was observed as well. Humoral immunity impairment was initially caused by reduction in B-cell concentration. Shifts in the concentration of immune B-cells resulted in decreased production of all major classes of immunoglobulins (IgG and IgM specifically). As for dynamics of the concentration of circulating immune complexes in blood, their concentration increased maximally up to 5 days following the induced brain injury. The same trend was observed in the rats-diabetics with cranial injury, though the immune system deficiencies caused by brain injury did not return back to normal on day 14.

It was shown that the rats with induced diabetes and TBI suffered more profound damage to the immune system that was not restored back to the basal level within 14 days. Proinflammatory cytokine concentrations increased, while anti-inflammatory cytokine concentrations decreased by day 14, increasing risk for SIRS and MOF. Factors responsible for humoral immunity and cell-mediated immunity were consistently lower by day 14, which might make diabetic rats more susceptible to infections compared to rats with brain injury alone.

## REFERENCES

1. Algattas H, Huang JH. Traumatic brain injury pathophysiology and treatments: early, intermediate, and late phases post-injury. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(1): 309–41.
2. Anwar MA, Al Shehabi TS, Eid AH. Inflammogenesis of secondary spinal cord injury. *Front Cell Neurosci.* 2016; 10: 98.
3. Bogoslovsky T, Gill J, Jeromin A, Davis C, Diaz-Arrastia R. Fluid biomarkers of traumatic brain injury and intended context of use. *Diagnostics (Basel).* 2016;6(4): 37.
4. Bosarge PL, Shoultz TH, Griffin RL, Kerby JD. Stress-induced hyperglycemia is associated with higher mortality in severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(2):289-94.
5. Chiu C, Liao Y, Yang L, Wang J, Tweedie D, Karnati HK, et al. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury. *J Neurosci Methods.* 2016;272:38-49.
6. Christoffersson G, von Herrath MG. A deeper look into type 1 diabetes – imaging immune responses during onset of disease. *Front Immunol.* 2016; 7: 313.

7. Das M, Mohapatra S. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury. *J of Neuroinflammation*. 2012;9:236.
8. Digeon M, Laver M, Riza J, Bach JF. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. *Journal of Immunological Methods*. 1977;16:165-83.
9. Fu Y, Chong SL, Lee JH, Liu C, Fu, Loh TF. The impact of early hyperglycaemia on children with traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2017; 31(1): 1-5.
10. Gadani SP, Walsh JT, Lukens JR, Kipnis J. Dealing with danger in the CNS: the response of the immune system to injury. *Neuron*. 2015; 87(1): 47–62.
11. Gennai S, Monsel A, Hao Q, Liu J, Gudapati V, Barbier EL, Lee JW. Cell-based therapy for traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2015; 115(2): 203–12.
12. Hasan A, Deeb G, Rahal R, Atwi K, Mondello S, Marei HE, et al. Mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2017; 8: 28.
13. Hicdonmez T, Kanter M, Tiryaki M, Parsak T, Cobanoglu S. Neuroprotective effects of N-acetylcysteine on experimental closed head trauma in rats. *Neurochem Res*. 2006;31:473–81.
14. Kim E, Tolhurst AT, Cho S. Deregulation of inflammatory response in the diabetic condition is associated with increased ischemic brain injury. *J of Neuroinflammation*. 2014; 11:83.
15. Kinoshita K. Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care. *J Intensive Care*. 2016; 4: 29.
16. Logsdon AF, Lucke-Wold BP, Turner RC, Huber JD, Rosen CL, Simpkins JW. Role of microvascular disruption in brain damage from traumatic brain injury. *Compr Physiol*. 2015; 5(3): 1147–60.
17. Lozano D, Gonzales-Portillo GS, Acosta S, de la Pena I, Tajiri N, Kaneko Y, et al. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11: 97–106.
18. Lu J, Goh SJ, Tng PY, Deng YY, Ling EA, Mochhala S. Systemic inflammatory response following acute traumatic brain injury. *Front Biosci*. 2009;14:3795-813.
19. McDonald SJ, Sun M, Agoston DV, Shultz SR. The effect of concomitant peripheral injury on traumatic brain injury pathobiology and outcome. *J Neuroinflammation*. 2016; 13: 90.
20. McKee CA, Lukens JR. Emerging roles for the immune system in traumatic brain injury. *Front Immunol*. 2016; 7: 556.
21. Morran MP, Vonberg A, Khadra A, Pietropaolo M. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Mol Aspects Med*. 2015; 42: 42–60.
22. Nizamutdinov D, Shapiro LA. Overview of traumatic brain injury: an immunological context. *Brain Sci*. 2017; 7(1): 11.
23. Oikawa J, Ukawa S, Ohira H, Kawamura T, Wakai K, Ando M, et al. Diabetes mellitus is associated with low secretion rates of immunoglobulin A in saliva. *J Epidemiol*. 2015; 25(7): 470–4.
24. Reis C, Wang Y, Akyol O, Applegate R, Stier G. What's new in traumatic brain injury: update on tracking, monitoring and treatment. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(6): 11903–65.
25. Rodriguez-Calvo T, Ekwall O, Amirian N, Zapardiel-Gonzalo J, von Herrath MG. Increased immune cell infiltration of the exocrine pancreas: a possible contribution to the pathogenesis of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014; 63(11): 3880–90.
26. Tajiri N, Hernandez D, Acosta S, Shinozuka K, Ishikawa H, Ernhart J, et al. Suppressed cytokine expression immediately following traumatic brain injury in neonatal rats indicates an expeditious endogenous anti-inflammatory response. *Brain Res*. 2014; 1559: 65–71.
27. Tuzcu M, Baydas G. Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *Europ J Pharmacol*. 2006;537:106–10.
28. Walker LSK, von Herrath M. CD4 T cell differentiation in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2016; 183(1): 16–29.
29. Webster KM, Sun M, Crack P, O'Brien TJ, Shultz SR, Semple BD. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2017; 14: 10.
30. Wolach B, Sazbon L, Gavrieli R, Broda A, Schlesinger M. Early immunological defects in comatose patients after acute brain injury. *J Neurosurg*. 2001;94:706-11.

## SUMMARY

### IMMUNOLOGICAL DISTRESS IN EXPERIMENTAL CRANIAL TRAUMA COMBINED WITH INSULIN DEPENDENT DIABETES (EXPERIMENTAL STUDY)

**Korda M., Meretskyi V., Meretska I.**

*I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine*

This article describes the immunological events and investigates important mediators of the inflammatory immune response after experimental cranial trauma combined with type I diabetes. It was shown that the rats with induced diabetes and traumatic brain injury suffered more profound damage to the immune system that was not restored back to the basal level within 14 days. Proinflammatory cytokine concentrations increased, while anti-inflammatory cytokine concentrations decreased by day 14, increasing risk for systemic inflammatory response syndrome and multi-organ failure. Factors responsible for humoral immunity and cell-mediated immunity were consistently lower by day 14, which might make diabetic rats more susceptible to infections compared to rats with brain injury alone.

**Keywords:** cranial trauma, diabetes mellitus, cellular immunity, immunoglobulins, cytokines.

## РЕЗЮМЕ

### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСТРЕСС ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Корда М.М., Мерещкий В.Н., Мерещкая И.В.

*Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина*

Исследован иммунный статус крыс после экспериментальной черепно-мозговой травмы в сочетании со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом. Показано, что у крыс с индуцированным диабетом и моделированной черепно-мозговой травмой отмечается более глубокое повреждение иммунной системы, состояние которой до исходного уровня не восстановилось даже спустя 14 дней после травмы. Концентрация провоспалительных цитокинов увеличилась, в то время как в течение исследуемого периода количество противовоспалительных цитокинов снижалось, увеличивая риск развития синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности. Показатели факторов, ответственных за гуморальный и клеточно-опосредованный иммунитет были существенно ниже на протяжении всего исследования, что предрасполагало лабораторных животных с черепно-мозговой травмой на фоне сахарного диабета к инфекции в сравнении с травмированными нормогликемическими крысами.

## რეზიუმე

იმუნოლოგიური დისტრესი ქალა-ტვინის ტრავმის და თანხვედრილი შაქრის დიაბეტის დროს (ექსპერიმენტული გამოკვლევა)

მ. კორდა, ვ. მერეცკი, ი. მერეცკაია

*ტერნოპოლის ი. გარბაჩევსკის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა*

გამოკვლეულია ვირთავების იმუნური სტატუსი ექსპერიმენტული ქალა-ტვინის ტრავმის და სტრეპტოზოტოცინ-ინდუცირებული შაქრის დიაბეტის პირობებში. ნაჩვენებია, რომ ვირთავებში მოდელირებული ქალა-ტვინის ტრავმით და ინდუცირებული დიაბეტით აღინიშნა იმუნური სისტემის ძლიერი დაზიანება, რომლის მდგომარეობა საწყისამდე ვერ აღსდგა ტრავმიდან მე-14 დღესაც კი. ანთების გამომწვევი ციტოკინების კონცენტრაცია გაიზარდა, მაშინ როდესაც საკვლევი პერიოდში ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების რაოდენობა დაქვეითდა, რამაც გამოიწვია სისტემური ანთებითი პასუხის სინდრომის და პოლიორგანული უკმარისობის რისკის განვითარების საშიშროება. პუმორალური და უჯრედებით-გაშუალებული იმუნიტეტზე პასუხისმგებელი ფაქტორების მანევრებლები კვლევის მანძილზე არსებითად დაბალი იყო, რამაც განაპირობა ქალა-ტვინის დაზიანებითა და შაქრიანი დიაბეტით ვირთავების ინფექციისადმი მომატებული მგრძობელობა ტრავმირებული, ნორმოგლიკემიურ ცხოველებთან შედარებით.

## DEVELOPMENT OF LC-MS/MS METHOD FOR DETERMINATION OF THE OLANZAPINE IN HUMAN PLASMA

<sup>1</sup>Sivivadze K., <sup>2</sup>Jokhadze M., <sup>2</sup>Tushurashvili P., <sup>1</sup>Murtazashvili T., <sup>1</sup>Imnadze N.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry;  
<sup>2</sup>Levan Samkharauli National Forensics Bureau, Tbilisi, Georgia

Schizophrenia is a debilitating mental illness that impairs mental and social functioning which affects one percent of the population all over the world. For effective pharmacologic treatment of schizophrenia is used pharmaceutical products from group Second-generation Antipsychotics, the same „atypical antipsychotic, which member are olanzapine and quetiapine, clobapine, risperidone and other drug products[2].

Olanzapine (OLZ) is an atypical antipsychotic that belongs to the thienobenzodiazepine class, chemically is 2-methyl - 4 - (4-methyl-1-piperazinyl) - 10H-thieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepine. The molecular formula is C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S, which corresponds to a molecular weight of 312.44. Structural formula of OLZ is on Fig. 1. OLZ is a yellow crystalline solid, which is practically insoluble in water [2].

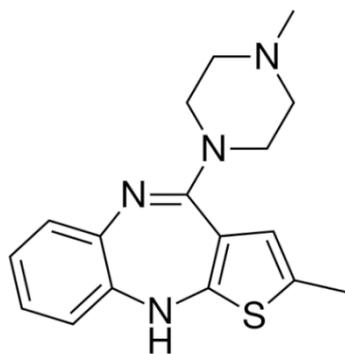


Fig. 1. Structure of Olanzapine

OLZ was developed and marketed by the pharmaceutical company Eli Lilly and Company, with the brand name Zyprexa; Lilly introduces OLZ for the treatment of schizophrenia in 1996. The drug went generic in 2011. Sales of Zyprexa in 2008 were \$2.2B in the US, and \$4.7B worldwide [1].

The mechanism of action of OLZ, as with other drugs having efficacy in schizophrenia, is unknown. However, it has been proposed that this drug's efficacy in schizophrenia is mediated through a combination of dopamine and serotonin type 2 (5HT<sub>2</sub>) antagonism. The mechanism of action of OLZ in the treatment of acute manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder is unknown.

OLZ binds with high affinity to the following receptors: serotonin 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>6</sub> (K<sub>i</sub>=4, 11, and 5 nM, respectively), dopamine D<sub>1-4</sub> (K<sub>i</sub>=11-31 nM), histamine H<sub>1</sub> (K<sub>i</sub>=7 nM), and adrenergic α<sub>1</sub> receptors (K<sub>i</sub>=19 nM). OLZ is an antagonist with moderate affinity binding for serotonin 5HT<sub>3</sub> (K<sub>i</sub>=57 nM) and muscarinic M<sub>1-5</sub> (K<sub>i</sub>=73, 96, 132, 32, and 48 nM, respectively). OLZ binds weakly to GABA<sub>A</sub>, BZD, and β-adrenergic receptors (K<sub>i</sub>>10 μM). Antagonism at receptors other than dopamine and 5HT<sub>2</sub> may explain some of the other therapeutic and side effects of OLZ. OLZ's antagonism of muscarinic M<sub>1-5</sub> receptors may explain its anticholinergic-like effects. OLZ's antagonism of histamine H<sub>1</sub> receptors may explain the somnolence observed with this drug. OLZ's antagonism of adrenergic α<sub>1</sub> receptors may explain the orthostatic hypotension observed with this drug. Oral Administration, Monotherapy — OLZ is well absorbed and reaches peak concentrations in approximately 6 hours following an oral dose. It is eliminated extensively by first pass metabolism, with approximately 40% of the dose metabolized before reaching the systemic circulation. Food does not affect the rate or extent of OLZ absorption. OLZ displays linear kinetics over the clinical dosing range. Its half-life ranges from 21 to 54 hours (5th to 95th percentile; mean of 30 hr), and apparent plasma clearance ranges from 12 to 47 L/hr (5th to 95th percentile; mean of 25 L/hr). Administration of OLZ once daily leads to steady-state concentrations in about 1 week that are approximately twice the concentrations after single doses.

Plasma concentrations, half-life, and clearance of OLZ may vary between individuals on the basis of smoking status, gender, and age.

OLZ is extensively distributed throughout the body, with a volume of distribution of approximately 1000 L. It is 93% bound to plasma proteins over the concentration range of 7 to 1100 ng/mL, binding primarily to albumin and α-acid glycoprotein. Metabolism and Elimination — Following a single oral dose of labeled OLZ, 7% of the dose of OLZ was recovered in the urine as unchanged drug, indicating that OLZ is highly metabolized. Approximately 57% and 30% of the dose was recovered in the urine and feces, respectively. In the plasma, OLZ accounted for only 12% of the AUC for total radioactivity, indicating significant exposure to metabolites. After multiple dosing, the major circulating metabolites were the 10-N-glucuronide, present at steady state at 44% of the concentration of OLZ, and 4'-N-desmethyl OLZ, present at steady state at 31% of the concentration of OLZ. Both metabolites lack pharmacological activity at the concentrations observed.

Direct glucuronidation and cytochrome P450 (CYP) mediated oxidation are the primary metabolic pathways for OLZ. In vitro studies suggest that CYPs 1A2 and 2D6, and the flavin-containing monooxygenase system are involved in OLZ oxidation. CYP2D6 mediated oxidation appears to be a minor metabolic pathway in vivo, because the clearance of OLZ is not reduced in subjects who are deficient in this enzyme. OLZ is indicated for the treatment of schizophrenia, acute treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder and maintenance treatment of bipolar I disorder. Medication therapy for pediatric patients with schizophrenia or bipolar I disorder should be undertaken only after a thorough diagnostic evaluation and with careful consideration of the potential risks. Adjunct to valproate or lithium in the treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder. Treatment of acute agitation associated with schizophrenia and bipolar I mania. Treatment of depressive episodes associated with bipolar I disorder. Treatment of treatment resistant depression. OLZ orally dosage is 2.5 – 5mg once daily, depend on progress of disease [5].

Toxicity - adverse reactions associated with OLZ therapy include dizziness, akathisia, postural hypotension, somnolence and agitation. Overdosage with 300 mg of the drug in an adult massed only drowsiness and slurred speech. A 2.5 year old child who ingested 15 mg of OLZ approximately 10 hours earlier was observed to be hypersalivating, drowsy, irritable, hostile and had constricted pupils; his serum OLZ concentration was 11 μg/L at that time and his symptoms resolved over the next 14 hours. A 55 year old woman survived the ingestion of over 100 mg of the drug, but remained comatose for 5 days; her initial serum OLZ level exceeded 250 μg/L. A 43 year old man who intentionally ingested as much as 600 mg of OLZ was found to have postmortem blood and urine OLZ concentrations of 1238 and 6987 μg/L, respectively [8].

Several analytical methods for the determination of OLZ in biological matrices have been published. In these reports, the use of gas chromatography coupled to nitrogen-phosphorus detection (GC-NPD) has been described [3]. However, in most reports high-performance liquid chromatography has been used in conjugation with UV, fluorescence, or electrochemical detection with use of derivatization step to increase fluorescence capacity[8]. Recently, liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) has proven to be a powerful tool for determining drug concentrations in biological matrices and several LC-tandem MS methods for the determination of OLZ in plasma, serum, or brain tissues have previously been published [3,9,10]. OLZ has been measured in biological specimens by high performance liquid chromatography. A single oral dose of olanzapine (7 mg/kg) was given to overnight fasted rats (n = 6). Plasma samples containing the drug were extracted by liquid-liquid extraction using a combination of dichloromethane: n-hexane (80:20). A reverse phase chromatographic column C18 hypersil-BDS was used for chromatographic separation with a mobile phase consisting of 50 mM phosphate buffer pH 5.5, acetonitrile and methanol (50:30:20, v/v/v), flow rate of 1.2 ml/min. Olanzapine was measured using ultraviolet (UV) detection at 214 nm. [4].

Although chromatographic methods offer high degree of specificity, yet, sample clean up, sample pre treatment and the instrumental limitations preclude their use in routine analysis. The above mentioned methods are having some advantages and some disadvantages in terms of sensitivity, sample preparation either time consuming and/or require complex pretreatment or long run time, sample volume, instrumental advantages, and extraction techniques. The main goal of our work was to develop and validate HPLC-MS/MS method for determination of OLZ in plasma and to use the method. It was therefore necessary to develop a simple and selective analytical method, with a low sample volume for extraction and a short run time for quantification of OLZ in plasma.

The study aim was to develop validated a selective, reproducible and sensitive LC-MS/MS method for quality and quantity determination of OLZ in human plasma using risperidone as IS.

**Material and methods.** OLZ European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard (CAS number 132539-06-1, catalogue number Y0001370) and the internal standard (IS) risperidone European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard (CAS number 106266-06-2, catalogue number R1000600) was obtained from SIGMA-ALDRICH. Organic solvents of HPLC grade from Fluka and Merck (Germany). Methanol of analytical- reagent grades were purchased from Merck. Water passed through a Millipore system was used for sample dilution and in the mobile phases.

Blank human plasma was kindly supplied by Blood Institute, Georgia and kept on  $-20^{\circ}\text{C}$ . All samples were negative for substances of abuse like THC, cocaine, methadone, amphetamines, methamphetamines, opiates, buprenorphine, benzodiazepines, barbiturates and tricyclic antidepressants with ELISA.

#### *Preparation of stock and working standard solution*

Stock solutions of OLZ having concentration 1mg/mL and IS (risperidone) having concentration 1mg/mL were prepared in methanol. Stock solutions were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ . Working standard solution of OLZ was diluted with methanol. All standard solutions were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ . Calibration standards with concentration 5, 10, 15, 20, 30, and 50 ng/mL, were prepared by spiking the working standard solutions of OLZ into human plasma. Dilutions were used to prepare three levels of Quality Control sample (QCs), 50, 500, and 900 ng/mL in human plasma. QCs were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ . To prevent degradation of OLZ all samples including extracted standards were protected from light under the entire sample preparation by wrapping the samples in foil.

#### *Prepare of the plasma in vitro samples*

The plasma samples were weighted prior to analysis as a standard procedure in the laboratory.  $10\mu\text{L}$  of OLZ is added to  $10\mu\text{L}$  of IS and  $190\mu\text{L}$  of blank plasma and were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  temperature.

#### *Solid phase extraction*

Was used The Gilson GX-271 ASPEC Solid phase extraction system with the cartridge Supelclean LC-18 SPE 500 mg.

#### *Extraction procedure*

Sample pretreatment - to 1mL of sample preparation add 4mL DI water and 2mL of 100mM phosphate buffer (pH 6.0). Mix/vortex on Stuart rotator and ultrasonic bath for homogenization. Centrifuge for 10 minutes at 5000 rpm and discard pellet. Received samples pH should be  $6.0\pm 0.5$ . Adjust pH accordingly with 100mM monobasic sodium phosphate.

Tube Conditioning - Rinse with 1 x 3mL Methanol and aspirate. Rinse with 1 x 3mL DI water and aspirate. Rinse with 1 x 1mL 100mM phosphate buffer (pH 6.0) and aspirate. To prevent packing bed from drying should be aspirated at  $\leq 3$  inches Hg.

Loading of the sample - Load at 1mL/minute.

Tube Wash - Rinse with 1 x 3mL DI water and aspirate. Rinse with 1 x 1mL 100mM acetic acid and aspirate. Rinse with 1 x 3mL Methanol and aspirate. Dry tube during 5 minutes at  $\geq 10$  inches Hg.

Elution - Elute 1 x 3mL with the mixture methylene chloride ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) / Isopropyl alcohol (IPA) / Ammonium hydroxide ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) with proportion 78:20:2. Collect eluate at 1-2mL/

minute. Elution solvent should be prepared fresh daily. To 40mL of isopropanol, add 4mL of concentrated ammonium hydroxide mix and add 156mL of methylene chloride and mix. Evaporate to dryness at <math>40^{\circ}\text{C}</math>.

Preparing for Analysis - evaporate reconstitute with 200 $\mu\text{L}$  acetonitrile/DI water (1:3). Mix/vortex vigorously for 30 seconds and Inject 10  $\mu\text{L}$  into chromatograph.

#### Apparatus

The LC system was consisted AGILENT TECHNOLOGIES 1290 Infinity AGILENT TECHNOLOGIES 6460 Triple quad LC-MS/MS. Separation was performed by isocratic elution on Zorbax Eclipse plus C18 (100 $\times$ 4.5 mm, 3.8  $\mu\text{m}$ ) column, equipped with pre-column: UHPLC GUARD Zorbax Eclipse plus C18 (5 $\times$ 2.1 mm, 3.8  $\mu\text{m}$ ); column temperature was - 35 $^{\circ}\text{C}$ . Ionization was performed by using electrospray in the positive mode (ESI+). Acquisition was made in multiple reactions monitoring (MRM) mode.

The mobile phases consisting of 0.1 % water solution of formic acid HCOOH (H<sub>2</sub>O):0.1 % acetonitrile solution of formic acid HCOOH (CH<sub>3</sub>CN) - 70 : 30 (v/v).The flow rate was 0.4 mL/min, and the column temperature was 35 $^{\circ}\text{C}$ . Duration of analysis was 5 minutes.

The stability of the ionization and the intensity of the responses of precursor and fragment ions were optimized by continuous infusion of a standard solution through the syringe pump into a T-piece mixing it with mobile phase (0.4 mL/min). The optimized MRM transitions for OLZ were  $m/z$  313 @ 256,  $m/z$  313 @ 213 and  $m/z$  313  $\rightarrow$ 198 as for the quantitative and quality determination, respectively. The optimized cone voltage was 35 V, and the collision energy was 42, 49 and 56eV for transitions. For risperidone the

MRM transition was  $m/z$  411 $\rightarrow$ 191 with a cone voltage of 30 V and a collision energy of 33eV. The other main parameters were capillary voltage 1.0 kV, source temperature 120 $^{\circ}\text{C}$ , desolvation temperature 300 $^{\circ}\text{C}$ .

#### Method validation

The method was validated for specificity, linearity, lower limit of quantification (LLOQ), accuracy, matrix effect, recovery and stability.

The method specificity was evaluated by screening one batch of blank human plasma prior to the main validation batch. This batch was spiked with known concentration of OLZ at 10ng/mL, extracted and analyzed along with a calibration curve.

The linearity for OLZ was evaluated over the range of 5 - 50 ng/mL.

QCs at three concentration levels (50, 500, and 900 ng/mL) were analyzed to evaluate intra and interassay precision and accuracy of the method. Precision was expressed as RSD% for replicate measurements and accuracy (%) by the percentage of deviation between nominal and calculated concentrations.

The matrix effect was assessed by comparing the peak areas of analytes from the standards spiked after extraction and the pure QCs at the same concentration levels. The recovery was assessed by comparing the standards spiked before and after extraction at three concentration levels (50, 500, and 900 ng/mL).

**Results and their discussion.** Received mass spectrum and LC-MS/MS chromatograms are given on Figs. 2-4.

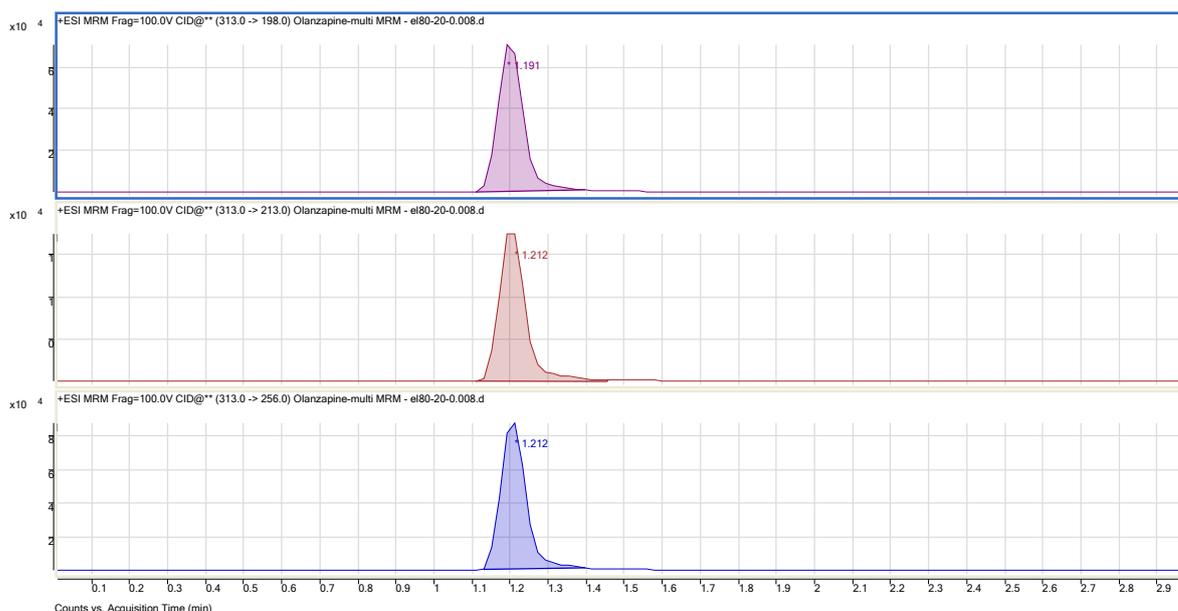


Fig. 2. OLZ transition  $m/z$  313 @ 256,  $m/z$  313 @ 213,  $m/z$  313 @ 198

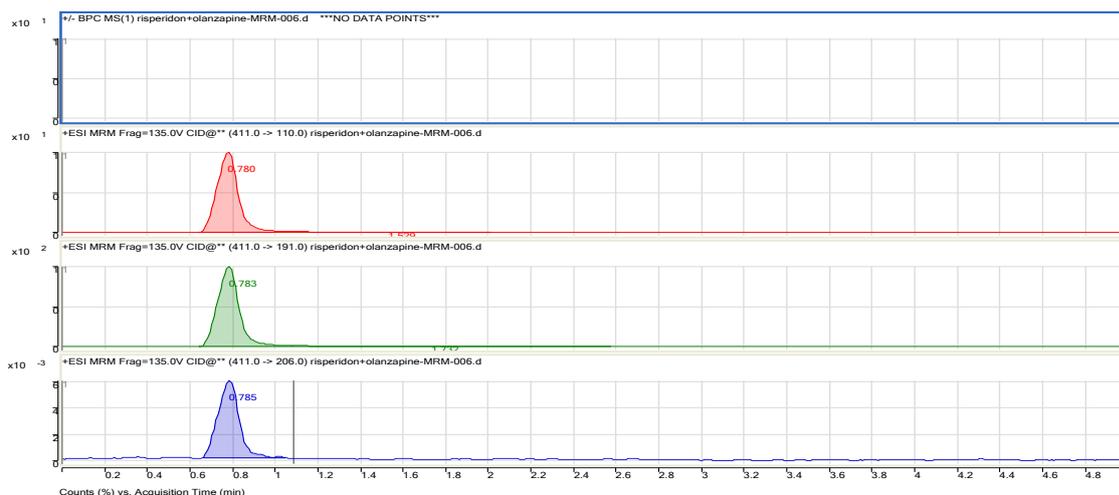


Fig. 3. Risperidone transition  $m/z$  411 @ 206;  $m/z$  411 @ 191;  $m/z$  411 @ 110

#### Method validation

The method was validated according to the recommendation for the bioanalytical method validation by FDA (2001).

#### Mass spectrometry:

To obtain optimum sensitivity and selectivity, ESI technique operated in the positive ion mode was used for the LC-MS/MS multiple reaction monitoring (MRM) analysis. protonated form of analyte and IS  $[M + H]^+$  ions was the parent ion in the  $Q_1$  spectrum and was used as the precursor ion to obtain  $Q_3$  product ion spectra. The product ion mass spectrum of positively charged ion of OLZ shows the formation of characteristic product ions at  $m/z$  256, 213 and 198. The most sensitive mass transition was monitored from  $m/z$  313 @ 256 (Fig. 2).

#### Specificity:

Blank plasma was tested for endogenous interferences. The OLZ retention time region was free from interferences. The back-calculated values spiked at concentrations of 5, 100, and 400 ng/mL for OLZ, the RSD was less than 15% and the accuracy was 80%-120%, respectively, indicating no significant batch-to-batch variation.

#### Linearity and LLOQ:

Linear regression analysis for OLZ was performed by using internal standard method. A linear calibration curves showed a  $R^2$  value of 0.9971 for OLZ (Fig. 4). Based on the standard data presented here, it was concluded that the calibration curves used in this method were accurate for the determination of OLZ. The assay is linear in the range 5-50 ng/mL for OLZ. The LLOQ was 0.15 ng/mL for OLZ. Though LLOQ is adequately low for OLZ quantification, the sensitivity is achieved using a limited sample volume of 500  $\mu$ L plasma.

#### Accuracy and precision:

A summary of the individual QC data is obtained in the three runs for the validation. The inter-batch precision RSD

of the assay was no more than 3% at four concentration levels of the QC samples, the RSD for intra-batch precision was less than 3%. The inter- and intra-batch accuracy of the assay ranged from 85% to 115%. The assay for OLZ was accurate and precise between runs and within individual run for each level.

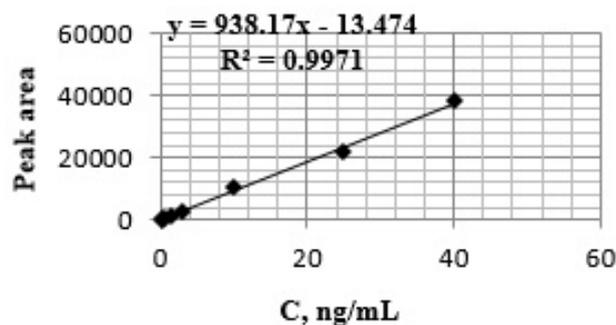


Fig. 4. Calibration standards curves for OLZ

#### Recovery, matrix effect and stability:

Relative recoveries were estimated from mean values of five replicates at high and low QC level. Recoveries of 107% (7 ng/ml) and 85% (70 ng/ml) were found in plasma and 75% (1.5 ng/ml) and 81% (15 ng/ml), respectively.

No matrix effects were observed when drug-free reference samples, plasma were injected during constant infusion of OLZ.

Previous studies have shown that OLZ is stable in human plasma samples, without any added preservatives, for at least 12 months at  $-20^\circ\text{C}$ . In the present study samples were stored at  $-20^\circ\text{C}$  before analysis and no severe degradation has been observed in samples that have been re-analysed.

**Conclusion.** Was developed and validated a selective, reproducible and sensitive LC-MS/MS method for quality and quantity determination of OLZ in human plasma using risperidone as IS. To the best of knowledge, the

cost-effectiveness, simplicity of the assay using Solid phase extraction. From the results of the validation parameters, we can conclude that the developed method can be useful for determination of OLZ of forensic investigation of the intoxication or postmortem cases.

**Acknowledgment.** The authors gratefully acknowledge to LEPL Levan Samkharauli National Forensics Bureau, Chemical toxicological laboratory, Tbilisi, Georgia for providing necessary facilities to carry out this work.

## REFERENCES

1. Eli Lilly and company 2015 Integrated Report: 2015; 10.
2. European Pharmacopoeia 8th Edition: 2014; 01/2012:2258; 2896-2897.
3. Nirogi R.V.S., Kandikere V.N., Shukla M., Mudigonda K., Maurya S., Boosi R., and Yeffamilli A.. Development and validation of a sensitive liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry assay for the quantification of olanzapine in human plasma. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006; 41: 935-942.
4. Pervaiz F., Ahmad M., Minhas M.U, Sohail M.; Development and Validation of Reverse Phase High Performance Chromatography Method for Determination of Olanzapine in Microsample Rat Plasma: Application to Preclinical Pharmacokinetic Study; *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* January 2015; 14 (1): 141-147.
5. Prescribing Information of Zyprexa, Eli Lilly and Company, 26.10.2016, ZYP-0004-USPI-20161026; 1-35.
6. Randall C. Baselt, Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 9th Edition, Chemical Toxicology Institute Foster City, California Chemical Toxicology Institute Foster City. California: 2011.
7. Sachse J., Koller J., and Hiemke C. Automated analysis of quetiapine and other antipsychotic drugs in human blood by high performance-liquid chromatography with column-switching and spectrophotometric detection. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2006; 830: 342-348.
8. Saracino M.A., Gandolfi O., Dall'Olio R., Albers L., Kenneder E., and Raggi M.A. Determination of Olanzapine in rat brain using liquid chromatography with coulometric detection and a rapid solid-phase extraction procedure. *J. Chromatogr. A* 2006; 11(22): 21-27.
9. Sistika P., Turjapb M., Iordachea A.M, Saldanha H., Lemra K., Bednara P.; Quantification of selected antidepressants and antipsychotics in clinical samples using chromatographic methods combined with mass spectrometry: A review (2006-2015). *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016; 160(1):39-53.
10. Zhang G., Terry A.V., and Bartlett M.G.. Sensitive liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of olanzapine, risperidone, 9-hydroxy-risperidone, clozapine, haloperidol and ziprasidone in rat brain tissue. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2007; 858: 276-281.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF LC-MS/MS METHOD FOR DETERMINATION OF THE OLANZAPINE IN HUMAN PLASMA

<sup>1</sup>Sivsivadze K., <sup>2</sup>Jokhadze M., <sup>2</sup>Tushurashvili P., <sup>1</sup>Murtazashvili T., <sup>1</sup>Imnadze N.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry; <sup>2</sup>Levan Samkharauli National Forensics Bureau, Tbilisi, Georgia

The study aim was to develop a validated selective, reproducible and sensitive Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) method for qualitative and quantitative determination of olanzapine (OLZ) in human plasma. For isolation was used solid phase extraction with the Gilson GX-271 ASPEC Solid phase extraction system, cartridge Supelclean LC-18 SPE 500mg. Elution solvent contained 40mL of isopropanol, 4mL of concentrated ammonium hydroxide and 156mL of freshly prepared methylene chloride.

Samples containing OLZ and IS were chromatographed on AGILENT TECHNOLOGIES 1290 Infinity AGILENT TECHNOLOGIES 6460 Triple quad LC-MS/MS system. Separation was performed by isocratic elution on Zorbax Eclipse plus C18 (100'4.5 mm, 3.8 μm) column, equipped with pre-column: UHPLC GUARD Zorbax Eclipse plus C18 (5x2.1 mm, 3.8 μm); column temperature was 35°C. The mobile phases consisted of 0.1 % water solution of formic acid HCOOH (H<sub>2</sub>O):0.1 % acetonitrile solution of formic acid HCOOH (CH<sub>3</sub>CN) in 70 :30 (v/v) proportion. The flow rate was 0.4 mL/min.

Determination was performed on a triple-quadrupole mass spectrometer employing electrospray ionization technique (ESI+), operating in multiple reaction monitoring (MRM) and positive ion mode. Total chromatographic run time was 5 min. The optimized MRM transitions for OLZ were m/z 313 @ 256, m/z 313 →213 and m/z 313→198 as the quantitative and confirmative traces, respectively. Method was validated on following parameters: specificity, linearity, LLOQ, accuracy and precision, recovery, matrix effect and stability.

The method was subsequently applied to in vitro plasma samples for determination of OLZ. The obtained data allows the opportunity for forensic investigation of the intoxication in postmortem cases.

**Keywords:** LC-MS/MS, solid phase extraction, method validation.

## РЕЗЮМЕ

### РАЗРАБОТКА ЖИДКОСТНОГО ХРОМАТО- МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА (LC/MS/MS) ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОЛАНЗАПИНА В ПЛАЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

<sup>1</sup>Сивсivadze К.Г., <sup>2</sup>Джохадзе М.С.,  
<sup>2</sup>Тушурашвили П.Р., <sup>1</sup>Мурташвили Т.Ж.,  
<sup>1</sup>Имнадзе Н.Е.

<sup>1</sup>*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической и токсикологической химии;* <sup>2</sup>*Национальное бюро Судебной экспертизы им. Левана Самхараули, Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилась разработка воспроизводимого валидированного, селекционного, чувствительного метода жидкостной хромато-масс-спектрометрии (LC/MS/MS) для определения оланзапина в плазме человека.

Для изолирования поэтапной экстракцией использовалась система Gilson GX-271 ASPEC, картридж Supelclean LC-18 SPE 500 мг. Растворитель для элюирования содержал 40 мл изопропанола, 4 мл концентрированного гидроксида аммония и 156 мл метилен хлорида. Для хроматографирования образцов, содержащих оланзапин и внутренний стандарт, использовали жидкостный хроматограф - в тандеме со спектрометром (LC-MS-MS) - AGILENT TECHNOLOGIES 1290 Infinity AGILENT TECHNOLOGIES 6460 Triple quad LC/MS. Разделение происходило в следующей колонке - Zorbax Eclipse, стационарная фаза - C18(100'4.5мм, 3.8µm). Прибор также оснащен передней колонкой - UHPLC GUARD Zorbax Eclipse, стационарная фаза - C18(5x2.1мм,3.8µm). Температура колонки была 35°C. В качестве подвижной фазы была выбрана следующая система: 0.1% водный раствор муравьиной кислоты HCOOH (H2O): ацетонитрил 0.1% муравьиной кислоты HCOOH (CH3CN) в пропорции 70:30 (v/v). Продолжительность тестирования составляла 5 минут в изократном режиме со скоростью течения подвижной фазы 0.4мл/мин. Определение происходило при использовании масс-спектрометра с тройным квадруплетом, ионизация достигалась положительным электрораспылением (ESI+), сканирование протекало с мониторингом многократных реакций (MRM). Время хроматографии составляло 6 минут. Оптимальные MRM переходы оланзапина - m/z 313 @ 256, m/z 313 →213 и m/z 313 →198, дают возможность провести как качественный, так и количественный анализ указанных веществ. Валидация метода осуществлена по следующим параметрам: специфичность, линейность, обнаруживаемый минимум, точность, восстанавливаемость, матричный эффект и стабильность.

Разработанный метод был с успехом использован в in vitro образцах плазмы для подтверждения наличия оланзапина. Полученные данные дают возможность использовать метод при проведении судебной химической экспертизы в случаях отравлений.

## რეზიუმე

ადამიანის პლაზმაში ოლანზაპინის ანალიზის სითხურ ქრომატოგრაფიული – მას-სპექტრომეტრიული (LC/MS/MS) მეთოდის შემუშავება

<sup>1</sup>კ. სივსივაძე, <sup>2</sup>მ. ჯოხაძე, <sup>2</sup>პ. თუშურაშვილი,  
<sup>1</sup>თ. მურთაზაშვილი, <sup>1</sup>ნ. იმნაძე

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>ლევან სამხარაულის სახ. სასამართლო ექსპერტიზის ეროვნული ბიურო, თბილისი, საქართველო

შემუშავებულია ადამიანის პლაზმაში ოლანზაპინის თვისობრივ-რაოდენობრივი განსაზღვრის ვალიდირებული, სელექციური, მგრძობიარე, განმეორებადი, სითხურ ქრომატოგრაფიული – მას-სპექტრომეტრიული (LC/MS/MS) მეთოდი. იზოლირებისათვის გამოიყენებოდა მყარფაზური ექსტრაქცია. იზოლირება ხდებოდა Gilson GX-271 ASPEC მყარფაზური ექსტრაქციის სისტემით, კარტრიჯი Supelclean LC-18 SPE 500mg. გამსხნელი ელუირებისათვის შეიცავდა 40 მლ იზოპროპანოლს, 4 მლ კონცენტრირებულ ამონიუმის ჰიდროქსიდს და 156 მლ მეთილენქლორიდს.

ქრომატოგრაფირებისათვის ვიყენებდით სითხურ ქრომატოგრაფს – მას-სპექტრომეტრთან ტანდემში (LC-MS-MS) - AGILENT TECHNOLOGIES 1290 Infinity AGILENT TECHNOLOGIES 6460 Triple quad LC/MS. დაყოფა ხდებოდა სვეტზე - Zorbax Eclipse, სტაციონარული ფაზა -C18(100x3.8 mm, 3.8 µm). ხელსაწყო აღჭურვილი იყო წინასვეტით - UHPLC GUARD Zorbax Eclipse, სტაციონარული ფაზა - C18(5x2.1mm,3.8µm).სვეტის ტემპერატურა 35°C. მოძრავ ფაზად შერჩეული იქნა სისტემა: 0.1% ჭიანჭველმჟავას წყალხსნარი HCOOH (H2O)-0.1 % ჭიანჭველმჟავა აცეტონიტრილი HCOOH (CH3CN) =70 : 30 (v/v). ანალიზის ხანგრძლივობა 5 წთ. რეჟიმი იზოკრატული, მოძრავი ფაზის დინების სიჩქარე 0.4 მლ/წთ. განსაზღვრა ხდებოდა სამმაგი კვადროპოლის მას-სპექტრომეტრზე, იონიზაცია მიიღწეოდა ელექტროგაფრქვევით (ESI<sup>+</sup>), სკანირება მიმდინარეობდა მრავალჯერადი რეაქციების მონიტორინგით (MRM). ქრომატოგრაფირების დრო 5 წთ. ოლანზაპინის ოპტიმალური MRM გადასვლები არის m/z 313 @ 256, m/z 313 →213 და m/z 313 →198, რაც შესაძლებელს ხდის მოვახდინოთ

აღნიშნული ნივთიერების, როგორც თვისობრივი ასევე რაოდენობრივი ანალიზი. მეთოდის ვალიდაცია განხორციელდა შემდეგ პარამეტრებზე: სპეციფიურობა, სწორხაზოვნება, აღმოსაჩენი მინიმუმი, სისწორე, სიზუსტე, აღდგენადობა, მატრიცის ეფექტი და სტაბილურობა.

შემუშავებული მეთოდი წარმატებით იქნა გამოყენებული პლაზმის *in vitro* ნიმუშებში ოლანზაპინის არსებობის დასადასტურებლად. მიღებული მონაცემები საშუალებას იძლევა მეთოდი გამოყენებული იყოს სასამართლო ქიმიური ექსპერტიზისათვის ოლანზაპინით მოწამვლის შემთხვევაში.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПОЗИЦИИ СВИНЦА

Патараиа Г.К., Багашвили Т.И., Андроникашвили Г.Т.,  
Гурашвили Т.Т., Гогешвили К.Ш., Авалишвили М.Г.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, департамент патологии;  
Центр биомедицины им. И. Берिताшвили, лаборатория экспериментальной неврологии, Грузия*

Профилактика вредного влияния свинца, связанного с профессиональными факторами и загрязнением окружающей среды, является актуальной проблемой медицины.

Несмотря на доказанную опасность экспозиции свинца на организм человека, он по сей день имеет широкое применение в производстве. Добыча и использование свинца – одного из мощнейших факторов загрязнения окружающей среды – уходят корнями в самый ранний период становления человечества. Случаи производственного отравления свинцом были известны еще Галлену (131-201 гг.), но их подробное описание появилось гораздо позднее [8,18].

Свинец представляет собой мягкий, блекло-серого цвета металл. Соединения свинца трудно растворимые, однако, поскольку свинец обладает достаточно высоким ионным потенциалом (7,4 единицы), в кислой среде он частично сохраняет ионное состояние [7]. В природе свинец представлен смесью 204, 206, 207 и 208 стабильных изотопов, в которой всегда присутствует также радиоактивный изотоп  $Pb^{210}$  [4].

Свинец применяется для защиты электрических кабелей, при изготовлении свинцового сурика и других красителей [16], его органическое соединение – тетраэтилсвинец  $Pb(C_2H_5)_4$  добавляется в бензин для повышения октанового числа [7]. 25-75% содержащегося в антидетонаторе свинца (80 мг/л) вместе с выхлопными газами выбрасывается в окружающую среду. Концентрация свинца в атмосфере городов с интенсивным движением, например, в Лос-Анжелесе, в 80-е годы

прошлого столетия составляла 5 мкг/см<sup>3</sup>, и этот показатель ежегодно возрастал на 5% [3]. Благодаря разработанной и проведенной США и другими развитыми странами экологической политике, рассеивание свинца в окружающей среде значительно снизилось. Однако, несмотря на достигнутые результаты, свинец по сей день остается наиболее распространенным экологическим ядом в США и на большей части земного шара [12]. По данным ВОЗ, во многих странах риск экспозиции свинца так же высок, как в прошлые десятилетия. Глобализация – межнациональное перемещение капитала, возросший товарооборот и перемещение большого числа людей на большие расстояния, помимо положительных результатов, создает также предпосылки импорта экологической опасности [15].

Ионы свинца проникают в организм при дыхании, в виде взвешенных в воздухе аэрозолей, при использовании загрязненной питьевой воды и продуктов питания [10,17]. Кумулированный в депо-органах (костная ткань, костный мозг, паренхиматозные органы) свинец долгое время остается в организме [13,9], иногда на протяжении всей жизни, и является постоянным источником интоксикации [8,5]. До достижения критической концентрации и при отсутствии благоприятствующих условий он клинически не проявляет свои активные свойства. Однако, как только, по каким-либо причинам, в организме происходит нарушение кислотно-щелочного баланса или, тем более, при развитии ведущей к ацидозу хронической гипоксии, ионы свинца в полной мере проявляют свои агрессивные свойства. Они входят в кровь и обостряют имеющуюся хроническую интоксикацию [2].

В научной литературе указывается, что для достоверности результатов исследования токсичности химических реагентов желательнее использование особей из различных (неинбредных) линий. Помимо этого, хронические проявления интоксикации могут обнаружиться лишь в поздней стадии, что вызывает необходимость использования в эксперименте только взрослых и здоровых животных [6].

Целью исследования явилось изучение отдаленных результатов экспозиции свинца в эксперименте.

**Материал и методы.** В качестве объекта экспериментальной модели по исследованию отдаленных результатов экспозиции свинца отобрано 32 беспородные лабораторные крысы обоего пола и разного, но зрелого возраста, массой 151-435 грамм. Экспериментальные животные были разделены на 2 группы по 16 крыс. В каждой группе были выделены по 2 подгруппы – по 8 самцов и 8 самок. С учетом группового стиля проживания, крысы размещены в усыпанные опилками клетки по 4 однополых особи в каждой (поскольку проект не предусматривал исследование возможного влияния свинца на генеративную функцию) [19]. До начала создания зоомодели экспозиции свинца был зафиксирован вес каждой крысы. В течение недели перед экспериментом размещенных в клетках крыс адаптировали к экспериментальной ситуации. В это время они получали чистую воду и пищу. На протяжении первых двух месяцев от начала эксперимента животные вместе с обычной пищей получали воду (взрослая крыса в сутки употребляет 30-35 мл воды) с растворенным в ней азотнокислым свинцом  $[Pb(NO_3)_2]$ : I группа - 1,5 мг/кг веса, II группа - 15 мг/кг веса в сутки. В течение двух месяцев, в одно и то же время, один раз в сутки (в 12 часов дня) производился учет количества (в мл) выпитого животными водного раствора соли свинца.

После завершения активной фазы эксперимента, т.е. спустя 2 месяца от его начала животных на один год вернули к обычному рациону питания. Во время активной фазы эксперимента и после нее осуществлялось наблюдение за животными, описание и сбор фото- и видеоматериалов о поведении животных, фиксация физиологических параметров, изменений веса, видимых внешних признаков. В течение года, в случае смерти крысы будет проведено ее вскрытие и взят материал для морфологического исследования.

В начале исследования до создания модели свинцовой экспозиции при снятии видео- и фотоматериалов в экспериментальном ящике, а также визуальным наблюдением за поведением животных были зафиксированы их активные движения, высокая вертикальная двигательная активность (подъем на задние лапы), защитные реакции на болевое раздражение (щипок),

выраженная ориентационная реакция при постукивании по ящику, активный груминг, они активно пили воду и принимали пищу.

**Результаты и их обсуждение.** На 8 день эксперимента у животных II группы четко выявился интенсивный кожный зуд, выявилась склонность к групповому засыпанию, потребление воды оказалось выше, чем в I группе.

У одной особи из II группы на голове слева развилась большая гематома. Повреждение распространилось на глазницу и на 20-ый день глаз выпал. В области гематомы кожный покров некротизировался, после его удаления рана зажила первичным заживлением. Тем не менее, со временем общее состояние животного усугублялось, что на 39 день эксперимента привело к его смерти. У одной из крыс II группы под нижней челюстью появилась большая открытая рана, которая впоследствии зажила; у других - на коже головы отмечались многочисленные черные точки.

На 40 день от начала эксперимента был заснят видеоматериал для сравнения поведенческих реакций в разных группах экспериментальных животных. Животные II группы проявляли более интенсивную моторную и высокую вертикальную двигательную активность. Отмечалось также повышенное стремление к добыванию пищи. Груминг был более интенсивный, так же, как и кожный зуд. При звуковом раздражении проявились реакции, подобные «паническому ужасу». У животных I группы на аналогичные раздражители реакции не наблюдалось.

На 52 день эксперимента у животных II группы выявились красновато-синюшный оттенок кожи и некоторое урежение шерстного покрова, у одного из них - отек в области шеи.

I фаза зоомоделирования экспозиции азотнокислого свинца завершилась переходом на чистую питьевую воду. Во II фазе эксперимента изменений в количестве выпиваемой в сутки воды не отмечалось.

Начиная с 10 дня II фазы эксперимента у части животных I группы была отмечена высокая вертикальная двигательная активность, частый груминг, передвижение с упором на все четыре конечности, редкое кожное почесывание. Часть животных передвигались по полу ползком. У некоторых крыс отсутствовали ориентационные реакции на постукивание. У одного животного в области груди, у другого - на шее замечено нарушение целостности кожного покрова с образованием открытой раны.

Во II группе животных наблюдались повышенная ак-

тивность по поиску пищи, возрастание вертикальной двигательной активности. Животные стали повышено агрессивными. У двоих животных изменился цвет шерсти, у одного из животных на правой передней ноге появилась открытая рана, которая впоследствии зажила.

К 20 дню II фазы эксперимента среди крыс первой группы возросла частота «панической реакции» на звуковое раздражение. Изменилось поведение животных - они собираются в группки и прижимаются друг к другу, интенсивно чешутся, груминг редкий. Животные интенсивно пьют воду.

В ходе наблюдения погибло двое животных из II группы. На 39 день I фазы эксперимента умерла одна особь. На вскрытии в правой плевральной полости было обнаружено до 15 мл густого экссудата желтоватого цвета, правое легкое было спаяно с париетальной плеврой. Левая плевральная полость содержала до 5 мл густой желтоватой жидкости. Оба легких темно-вишневого цвета, в правом легком обнаружено заполненное желтовато-зеленоватой жидкостью кистозное образование 1,5 см в диаметре. В левом легком обнаружено заполненное желтовато-зеленоватой жидкостью кистозное образование диаметром 0,8 см. Гистопатологическое исследование аутопсийного материала показало наличие в обоих легких ателектатических очагов, множественных кровоизлияний, в просвете бронхиол и альвеол - лейкоцитарноклеточный экссудат, представленной различной степени зрелости соединительной тканью капсулы абсцесса. В плевре была обнаружена лейкоцитарноклеточная инфильтрация, пролиферация фибробластов – абсцедирующая пневмония, правосторонний гнойный плеврит. В сердце наблюдалась диссоциация мышечных волокон, дистрофия, гиперемия эндокарда, субэндокардиальные экстрavasаты, лейкоцитарноклеточная инфильтрация. В эпикарде – гиперемия, диффузная лейкоцитарноклеточная инфильтрация, мелкие кровоизлияния – гнойный эпи-, перикардит. *Патологоанатомический диагноз:* Основной диагноз: септикопиемия, флегмона груди и шеи. Двусторонняя абсцедирующая пневмония. Правосторонний гнойный плеврит. Гнойный эндокардит. Гнойный эпи-, перикардит. Осложнения: кахексия. Дистрофически-некротическое повреждение внутренних органов. Отек головного мозга. *Заключение:* на основании вскрытия и гистопатологического исследования аутопсийного материала установлено, что непосредственной причиной смерти явилась острая сердечная недостаточность, развившаяся в результате вызванной флегмоной шейной и грудной области септикопиемии, двусторонней абсцедирующей пневмонии и правостороннего гнойного плеврита.

На 30 день II фазы эксперимента умерла еще одна особь. При гистопатологическом исследовании аутопсийного материала было обнаружено, что во взятых из поврежденного участка черепа тканевых фрагментах

отмечается тканевый дефект эпителия, некроз подлежащей мышечной ткани, диффузная лейкоцитарноклеточная инфильтрация – флегмона мягких тканей головы. В обоих легких этого животного отмечался очаговый ателектаз, множественные кровоизлияния, лейкоцитарноклеточная инфильтрация, в просвете бронхиол и альвеолах – лейкоцитарноклеточный экссудат. В сердце наблюдалась диссоциация мышечных волокон, дистрофия, гиперемия эндокарда, субэндокардиальные экстрavasаты, в эпикарде – гиперемия, мелкие кровоизлияния. В печени – гиперемия, экстрavasаты, тромбоцитическое повреждение отдельных сосудов, обширные поля некробиоза и некроза гепатоцитов. Во взятых из желудка и кишечника тканевых образцах обнаружилась атрофия слизистой оболочки, множественные эрозии, гиперемия, экстрavasаты, отложения пигмента гемосидерина. В почках - корковый некроз, кровоизлияния, отложения гемосидерина, в интерстициуме – очаговая лейкоцитарноклеточная инфильтрация. В надпочечниках - гиперплазия клеток пучковой зоны. В головном мозге – гиперемия, отек, экстрavasаты, умеренная лейкоцитарноклеточная инфильтрация оболочек. *Патологоанатомический диагноз:* Основной диагноз – Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Множественные кровоизлияния и очаги некроза в легких, печени, сердце, органах желудочно-кишечного тракта. Обширное травматическое повреждение и флегмона мягких тканей головы. Осложнения: кахексия. Дистрофически-некротическое повреждение внутренних органов. Отек головного мозга. *Заключение:* на основании вскрытия и гистопатологического исследования аутопсийного материала было установлено, что основным заболеванием и непосредственной причиной смерти является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) и вызванная им полиорганная патология.

На 70 день II фазы эксперимента инъекцией нембутала были усыплены одна особь из II группы и одна интактная особь (для контроля). Наружный осмотр особи из II группы выявил на правой части грудной клетки наличие подвижного подкожного образования, размером 50×40×20 мм, на разрезе – инкапсулированное, плотной консистенции, бледно-розового цвета, дольчатого строения. Гистопатологическое исследование установило наличие отграниченной хорошо выраженной соединительнотканной капсулой опухолевого образования представленного относительно мономорфными клетками выстланными тубулярными структурами с хорошо развитой стромой – аденомы молочной железы с фиброзом стромы.

Таким образом, анализ промежуточных результатов моделирования свинцовой экспозиции показал, что у экспериментальных животных развиваются определенные функциональные и структурные нарушения, которые не имеют место в группе интактных животных.

При этом в группе животных, которые в течение двух месяцев принимали с питьевой водой азотнокислый свинец из расчета 1,5 мг/кг тела, нарушения проявляются позже, чем у тех животных, которые принимали азотнокислый свинец из расчета 15 мг/кг тела. У последних клинические проявления имели место уже с 8 дня эксперимента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. გ. პატარაია ტყეის ( ბ ) უარყოფითი ზემოქმედება ჯანმრთელობაზე –თბილისი: თსუ გამომცემლობა 2010; 325.
2. Архипова О.Г., Зорина Л.А., Соркина Н.С. Комплексоны в клинике профессиональных болезней. М.: Медицина; 1975: 462.
3. Бокрис Дж.О.М., Расселл Р.В., Куин Ч.Л. и др. Химия окружающей среды. М.: Химия; 1982: 671.
4. Ермолаева-Маковская А.П., Литвер Б.Я. Свинец-210 и полоний-210 в биосфере. М.: Атомиздат; 1978.
5. Казначеев В.П. Очерки теории и практики экологии человека. М.: Наука; 1983.
6. Лейн-Петтер У. Обеспечение научных исследований лабораторными животными. М.: Медицина; 1964: 195.
7. Полинг Л., Полинг П. Химия. М.: Мир; 1978.
8. Профессиональные болезни. Под ред. Е.М. Тареева, А.А. Безродных. М.: Медицина; 1976.
9. Adachi J.D., Arlen D., Webber C.E., Chettle D.R., Beaumont L.F., Gordon C.L. Is There any Association between the Presence of Bone Disease and Cumulative Exposure to Lead? *Calcif. Tissue. Int.*, 1998; 63 (5): 429-32.
10. Ahamed M., Siddiqui M.K. Environmental Lead Toxicity and Nutritional Factors. *Clin. Nutr.* 2007; 26(4): 400-8.
11. Al-Saleh I., Shinwari N., Moncari L., El Din Mohamed G., Rabah A. Longitudinal Study of Prenatal and Postnatal Lead Exposure and Early Cognitive Development in Al-Kharj, Saudi Arabia: Preliminary Results of Cord Blood Lead Levels. *J. Trop. Pediatr.* 2008; 54(5): 300-7.
12. Binns H.J., Campbell C., Brown M.J. Interpreting and Managing Blood Lead Levels of Less than 10 Microg/dl. in Children and Reducing Childhood Exposure to Lead: Recommendation of the Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. *Pediatrics* 2007; 120(5): e 1285-98.
13. Chia S.E., Chia H.P., Ong C.N., Jeyaratnam J. Cumulative Concentrations of Blood Lead and Postural Stability. *Occup. Environ. Med.* 1996; 53(4): 264-8.
14. Guidelines for Ethical Conduct in the Care and Use of Animals – American Psychological Association. *J. Exp. Anal. Behav.*, 1986; 45(2): 127-132.
15. Handley M.A., Hall C., Sanford E., Diaz E., Gonzalez-Mendez E., Drace K., Wilson R., Villalobos M., Croughan M. Globalization, Binational Communities, and Imported Food Risks: Results of an Outbreak Investigation of Lead Poisoning in Monterey Country, California. *Am. J. Public. Health* 2008; 98(4): 584.
16. Jacobs D.E., Nevin R. Validation of a 20-year Forecast of US Childhood Lead Poisoning: Updated Prospects for

2010. *Environ. Res.* 2006; 102(3): 352-64.

17. Srianjata S. Lead – the Toxic Metal to Stay with Human. *J. Toxicol. Sci.* 1998; 23 Suppl. 2; 237-40.

18. Toscano C.D., Guilarte T.R. Lead Neurotoxicity: from Exposure to Molecular Effects. *Brain Res. Rev.* 2005; 49(3): 529-54.

19. www. rat.ru

## SUMMARY

### EXPERIMENTAL MODEL AND CURRENCY OF EXPERIMENT OF DISTANT RESULTS OF LEAD EXPOSITION

**Pataria G., Bagashvili T., Andronikashvili G., Gurashvili T., Gogeshvili K., Avalishvili M.**

*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Pathology; I. Beritashvili Experimental Biomedicine Centre, Laboratory of Experimental Neurology, Georgia*

In order to explore the distant results of exposition of little doses of lead, for the objective of the experiment model we have selected 32 mongrel rats, of different age, but aged of both sex. Experimental animals were divided in two groups. During first two month from the beginning of the experiment, together with permissible food, animals were given the water, in which was open  $Pb(NO_3)_2$  – to first group 1.5 mg on kg/weight and to II group 15 mg on kg/weight during the day and night.

Before the beginning of the experiment, in the time of process and after it, observation was conducted, description and collection of photo-video materials about the behavior of animals, physiological parameters, possible change of weight, clear-sighted changes in appearance. During the autopsy of the animal, died during the experiment, it turned out that the reason of the death was acute heart failure caused by septicopyemia, the bilateral abscess pneumonia and right sided purulent pleurisy. The reason of the death of second animal was DIC (disseminated intravascular coagulation) Syndrome and the polyorganic pathology caused by it. We made the Nembutal injection to third animal because there was detected the 50×40×20 sized subcutaneous formation on the right surface of the chest, that turned out to be the breast adenoma with cystic fibrosis.

After the completion of the experiment of distant results of lead exposition, surviving rats before autopsy will be dropped to sleep with high dose of drugs in compliance with the “Guidelines of animal care and ethical behavior”, taken material will be processed for histopathological (in case of necessity histochemical and immunomorphological) and electronic microscopic researches.

**Keywords:** lead exposition, distant results, experiment model.

## РЕЗЮМЕ

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПОЗИЦИИ СВИНЦА

Патараია Г.К., Багашвили Т.И.,  
Андроникашвили Г.Т., Гурашвили Т.Т.,  
Гогешвили К.Ш., Авалишвили М.Г.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, департамент патологии; Центр биомедицины им. И. Бериташвили, лаборатория экспериментальной неврологии, Грузия*

Для исследования отдаленных результатов экспозиции малых доз свинца в качестве объекта экспериментальной модели отобраны 32 беспородные лабораторные крысы обоего пола и разного, но зрелого возраста.

Экспериментальные животные были разделены на 2 группы. На протяжении первых двух месяцев от начала эксперимента животные вместе с обычной пищей получали воду с растворенным в ней азотнокислым свинцом  $[Pb(NO_3)_2]$ : I группа - в расчете 1,5 мг/кг веса, II группа - в расчете 15 мг/кг веса в сутки.

До начала, во время активной фазы эксперимента и после нее осуществлялось наблюдение за животными, описание и сбор фото- и видеоматериалов о поведении животных, фиксация физиологических параметров, возможных изменений веса, видимых внешних признаков.

Вскрытием умершего во время эксперимента животного было установлено, что непосредственной причиной смерти явилась острая сердечная недостаточность, развившаяся в результате септикопиемии, двусторонней абсцедирующей пневмонии и правостороннего гнойного плеврита.

Причиной смерти другой особи, произошедшей после завершения активной фазы эксперимента, был ДВС синдром и вызванная им полиорганная патология. Третье животное было усыплено нембуталом, поскольку у него было обнаружено подкожное образование размером  $50 \times 40 \times 20$  мм, которое оказалось аденомой молочной железы с фиброзом стромы.

Таким образом, анализ промежуточных результатов моделирования свинцовой экспозиции показал, что у экспериментальных животных развиваются определенные функциональные и структурные нарушения, которые не имеют место в группе интактных животных.

Авторы статьи считают целесообразным проведение дальнейших исследований для изучения отдаленных результатов экспозиции свинца.

## რეზიუმე

ტყვიის (Pb) ექსპოზიციის შორეული შედეგების ექსპერიმენტული მოდელი

გ. პატარაია, თ. ბაგაშვილი, გ. ანდრონიკაშვილი,  
თ. გურაშვილი, ქ. გოგეშვილი, მ. ავალიშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიის დეპარტამენტი; ი. ბერიტაშვილის სახ. ბიომედიცინის ცენტრი, ექსპერიმენტული ნევროლოგიის ლაბორატორია, საქართველო

ტყვიის მცირე დოზებით ექსპოზიციის შორეული შედეგების გამოსაკვლევად ექსპერიმენტული მოდელის ობიექტად შევარჩიეთ 32 ცალი უჯიშო, სხვადასხვა ასაკის, მაგრამ ზრდასრული, ორივე სქესის ლაბორატორიული თეთრი ვირთავვა. ექსპერიმენტული ცხოველები დაიყო ორ ჯგუფად. ექსპერიმენტის დაწყებიდან პირველი ორი თვის განმავლობაში ცხოველებს დასაშვებ ჩვეულ საკვებთან ერთად ეძლეოდათ წყალი, რომელშიაც გახსნილი იყო  $Pb(NO_3)_2$  – I ჯგუფს 1,5 მგ კგ/წონაზე და II ჯგუფს 15 მგ კგ/წონაზე დღე-ღამის განმავლობაში.

ექსპერიმენტის დაწყებამდე, მიმდინარეობისა და მას შემდეგ ხდებოდა დაკვირვება, აღწერა და ფოტო- და ვიდეომასალის შეგროვება ცხოველთა ქცევაზე, ფიზიოლოგიურ პარამეტრებზე, წონის შესაძლო ცვლილებებზე, თვალხილულ გარეგნულ ცვლილებებზე. ექსპერიმენტის დროს მეკადარი ცხოველის გაკეთისას აღმოჩნდა, რომ სიკვდილი განვითარდა სეპტიკოპიემიის, ფილტვების ორმხრივი მოაბსცესე პნევმონიის და მარჯვენამხრივი ჩირქოვანი პლევრიტის საფუძველზე განვითარებული გულის მწვავე უკმარისობის შედეგად. ექსპერიმენტის შემდეგ, მეორე ცხოველის სიკვდილის უშუალო მიზეზს წარმოადგენდა სდსშ სინდრომი და მის მიერ გამოწვეული პოლიორგანული პათოლოგია. მესამე ცხოველი დავადინეთ ნემბუტალის ინექციით, რადგან გულმკერდის მარჯვენა ზედაპირზე აღენიშნებოდა  $50 \times 40 \times 20$  მმ ზომის კანკეშა წარმონაქმნი, რომელიც აღმოჩნდა – სარძევე ჯირკვლის ადენომა სტრომის ფიბროზით.

ტყვიის (Pb) მოდელირებული ექსპოზიციის შუალედურმა შედეგებმა გამოავლინა ექსპერიმენტულ ცხოველებში გარკვეული ფუნქციური და სტრუქტურული დარღვევები, რომლებიც არ აღენიშნებოდა ინტაქტურ ცხოველებში.

სტატიის ავტორებს მიაჩნიათ აღნიშნული კვლევების ჩატარების აუცილებლობა ტყვიის ზემოქმედების შორეული შედეგების შესწავლის მიზნით.