

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 2 (275) Февраль 2018

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 2 (275) 2018

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, 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.

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Николай Пирцхалаишвили

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,
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,
Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили,
Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллинер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

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; 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

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsky (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, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Kenneth Walker, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th 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

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

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

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. Литературный источник приводится на языке оригинала. 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, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

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.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 საქურაღებოლ!

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. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

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:

Колотило А.Б., Венгер И.К., Костив С.Я., Ифтодий А.Г. ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ РЕПЕРFUЗИОННОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ.....	7
Черненко И.И., Куфтерина Н.С., Мищенко В.Н., Волошин-Гапонов И.К. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ БОЕВУЮ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ	12
Puturidze S., Margvelashvili M., Bilder L., Kalandadze M., Margvelashvili V. RELATIONSHIP BETWEEN GENERAL HEALTH, ORAL HEALTH AND HEALTHY LIFESTYLE IN ELDERLY POPULATION (REVIEW).....	17
Дюсупов А.З., Дюсупов А.А., Манарбеков Е.М., Букатов А.К., Серикбаев А.С. ЧРЕСКОСТНЫЙ ОСТЕОСИНТЕЗ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ В ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ	22
Тусупкалиев А.Б., Сарсембаева Л.К., Абдрахманова А.А., Аязбаева Л.К., Шерниязова Ф.С. СОСТОЯНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В НЕФТЕГАЗОНОСНЫХ РАЙОНАХ.....	29
Асанидзе Е.Г., Кристесашвили Д.И., Пхаладзе Л.К., Барбакадзе Л.С. КОРРЕЛЯЦИЯ АНТИМЮЛЛЕРОВОГО ГОРМОНА С ГОРМОНАЛЬНЫМИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И БЕЗ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ	34
Hetman O., Krakhmalova E., Radzishevska Y. THE DIAGNOSTIC VALUE OF OSTEOPONTIN AS AN EARLY MARKER OF PULMONARY HYPERTENSION AFFECTED BY CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CONCOMITANT ISCHEMIC HEART DISEASE	41
Хвисьюк М.А., Бильченко А.В. ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА УРОВНИ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ Р-СЕЛЕКТИНА И ГАЛЕКТИНА-3 У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ.....	48
Papiashvili G., Tabagari-Bregvadze N., Brugada J. IMPACT OF RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE ASSESSED BY THE SF-36 QUESTIONNAIRE IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA.....	54
Papiashvili G., Tabagari-Bregvadze N., Brugada J. INFLUENCE OF CATHETER ABLATION OF PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA ON PATIENTS' ANXIETY.....	58
Dmytrenko S., Shinkaruk-Dykovytska M., Vernygorodskiy S., Tepla T. NEW APPROACHES IN THE DIAGNOSTIC OF ICHTHYOSIS DISORDERS	61
Ratiani L., Intskirveli N., Goliadze L., Chkhikvadze T., Koptonashvili L., Khuchua E. DYSFUNCTION OF VARIOUS ORGAN SYSTEMS INDUCED BY SEPSIS WITH UNDERLYING SEVERE MYELOMIC DISEASES AND PROSTATE CANCER (CASE REPORT).....	65
Samohalska O., Kornaga S., Mandziy Z., Boiko T., Radetska L. EVALUATION OF EFFICIENCY OF IMIGLUCERASE (CEREZYME) IN THE TREATMENT OF GAUCHER DISEASE (CASE REPORTS AND REVIEW OF THE LITERATURE).....	69
Goldman A., Wollina U. UNILATERAL FRONTALIS MUSCLE PARALYSIS: MANAGEMENT WITH BOTULINUM TOXIN A (CASE REPORTS).....	73
Goldman A., Wollina U. KERATOACANTHOMA OF THE UPPER LIP: REVIEW OF THE LITERATURE AND REPORT OF CASE WITH CENTRAL UPPER LIP RECONSTRUCTION.....	77

Svistilnik R., Kostjukova N. DEVELOPMENT OF GANGLIONOPATHY AND TABETIC VISCERAL CRISES ON THE BACKGROUND POLYRADICULONEUROPATHY ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY (CASE REPORT).....	81
Толуова А.С., Тайжанова Д.Ж., Тойынбекова Р.Ж., Бейсенбекова Ж.А. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАНДИДОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ.....	86
Karatieieva S., Makarova O., Yurkiv O., Semenenko S., Berezova M. TREATMENT OF PYOINFLAMMATORY COMPLICATIONS WITH INDIVIDUALLY SELECTED OZONE DOSE IN PATIENTS WITH DIABETES.....	91
Цискаришвили Ц.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Н.И. РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ВАЗОАКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАННИХ ФОРМ РОЗАЦЕА И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА	94
Sikharulidze G., van Geloven N., Gugushvili N., Sikharulidze Z., Vermetten E. POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER AND COMORBIDITY: THE ROLE OF MEDIATION AND RELATION BETWEEN PTSD AND SOMATIC COMPLAINTS IN MENTAL HEALTH MANAGEMENT	98
Рудык Ю.С., Меденцева Е.А. РОЛЬ МАРКЕРА ФИБРОЗА ST2 И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2	105
Nazaryan R., Iskorostenskaya O., Gorenskaya O., Volkova N., Gargin V. INTERRELATION OF THE GENE CDKN1A (RS 1801270) POLYMORPHIC STATE AND LEVEL OF DEVELOPMENT OF CARIES IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME.....	112
Абхазова М.В., Квачадзе И.Д., Цагарели М.Г. КОРРЕЛЯЦИЯ СТЕПЕНИ ТЕПЛОВОГО БОЛЕВОГО ПОРОГА И КОНЦЕНТРАЦИИ РЕЦЕПТОРНОГО БЕЛКА TRPV1 В РАЗЛИЧНЫХ ФАЗАХ ОВАРИАЛЬНО-МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА	117
Sorokina I., Myroshnychenko M., Sherstiuk S., Zubova Y., Nakonechna S., Panov S. THE MORPHOLOGICAL PICTURE OF LOCAL IMMUNE RESPONSES IN THE KIDNEYS, URETERS AND BLADDER OF THE FOETUSES AND NEWBORNS, WHO DEVELOPED IN CONDITIONS OF MATERNAL PREECLAMPSIA	123
Svitlyk H., Harbar M., Salo V., Kapustynskyy O., Svitlyk Y. OCCUPATIONAL HAZARDS AS A RISK FACTOR OF ONSET AND UNFAVORABLE OUTCOME OF ISCHEMIC HEART DISEASE	132
Чуленбаева Л.Е., Ильдербаяев О.З., Талдыкбаев Ж.С., Ильдербаяева Г.О., Аргынбекова А.С. ФИТОКОРРЕКЦИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ УГОЛЬНОЙ ПЫЛИ И ВЫСОКОЙ ДОЗЫ РАДИАЦИИ.....	141
Lykhatskyi P., Fira L., Lisnychuk N., Kulitska M. EFFECT OF TOBACCO SMOKE ON ROS PRODUCTION AND INFLAMMATION IN RATS OF DIFFERENT AGE	150
Masiukovich T., Murtazashvili T., Bakuridze A. DEVELOPMENT OF THE FORMULATION AND TECHNOLOGY OF HYDROGEL, CONTAINING ADJARA REGION SULFIDE SILT PELOID.....	157
Avilova O., Marakushin D., Nakonechna O., Gargin V. MICROSCOPIC FEATURES OF THE SPLEEN UNDER THE INFLUENCE OF LAPROXIDES	163
Gvamichava T., Janberidze E., Machavariani T., Mdivani N., Latsabidze I. MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANGIOGENESIS IN ADENOCARCINOMA OF COLON	167
Migriauli I., Meunargia V., Chkhaidze I., Sabakhtarishvili G., Gujabidze K., Khokrishvili G., Janashia J., Kamkamidze G. EPIDEMIOLOGY OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION IN HOSPITALISED PEDIATRIC PATIENTS IN GEORGIA.....	172
Kamkamidze G., Tabatadze M., Kajaia M., Gulbiani L., Shakhnazarova M., Geradze L., Butsashvili M. SELF-PERCEIVED HEALTH STATUS AND ILLNESSES AMONG INTERNALLY DISPLACED PEOPLE IN GEORGIA.....	176

НАУКА

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА
В УСЛОВИЯХ РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ**

¹Колотило А.Б., ²Венгер И.К., ³Костив С.Я., ¹Ифтодий А.Г.

¹ГБУЗ Украины Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы;

²ГБУЗ Тернопольский государственный медицинский университет
им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины, Украина

Послеоперационные осложнения при реконструктивных операциях на аорте и магистральных артериях нижних конечностей находятся на уровне 2,7-3,2% [2]. Одной из причин неудовлетворительных результатов реваскуляризации нижних конечностей является развитие реперфузионных осложнений [5]. Реваскуляризация нижних конечностей сопровождается внезапным поступлением оксигенированной крови и образованием радикалов кислорода, которые проявляют повреждающее влияние на клеточные структуры ишемизированных тканей [1,7]. Последнее проявляется в разрушении отслойки эндотелиальных клеток, расширении периклеточных эндотелиальных контактов, что способствует развитию гиперпроницаемости эндотелиального монослоя [6]. Указанные изменения сопровождаются нарушением эндотелиального барьера и ответа капилляров на развитие воспалительного процесса при ишемии/реперфузии [4].

Степень проявления и стадийность протекания указанных явлений невозможно спрогнозировать до реконструктивно-восстановительной операции. Кроме того, они зависят от ряда факторов, среди которых степень ишемии, уровень поражения, объем коллатерального кровообращения, состояние эндотелия сосудов, степени клеточных адаптационных механизмов [3]. Учитывая вышеизложенное, для предотвращения развития постишемических осложнений следует предложить методы предоперационной коррекции микроциркуляторной и эндотелиальной дисфункции, а реваскуляризирующая операция должна включать приемы и хирургические методы, основной целью которых было бы замедление поступления ударной волны кровотока в скомпрометированную нижнюю конечность.

Цель исследования - изучить состояние микроциркуляторного русла и эндотелиальной системы у пациентов с риском развития реперфузионных осложнений и предложить методы их коррекции.

Материал и методы. В исследование включены 29 пациентов с высоким риском развития реперфузионных осложнений. У больных диагностированы различные варианты атеросклеротической окклюзии аорто-бедренного сегмента, у 17 из них установлено стенотически-окклюзионный процесс бедро-подколенного сегмента. У всех пациентов нижняя конечность с высоким риском развития реперфузионных осложнений характеризовалась ША-В - IV ст. хронической артериальной недостаточности (ХАН),

контралатеральная нижняя конечность – ПА – В ст. ХАН (классификация Fontaine R. с учетом критериев Европейской рабочей группы, 1992).

Выделены две группы пациентов: I группа – 8 больных, предоперационная подготовка которых проводилась согласно общепринятым подходам к лечению и подготовке к оперативному вмешательству. II группа – 21 пациент, предоперационная подготовка которых включала, кроме препаратов для улучшения реологического состояния крови, пролонгированную эпидуральную анестезию, внутривенное введение гидроксипрохлоридов для улучшения реологических свойств крови, кварцетина – с эндотелипротекторной целью и алпростадил – с целью улучшения микроциркуляции по артериальному руслу. Реваскуляризация нижних конечностей (аорто-бифеморальное алошунтирование/протезирование) включала применение приемов и хирургических методов, отсроченной на 3 суток (n=9) реконструкции бедро-подколенного сегмента, основной целью которых было замедленное поступление ударной волны кровотока в скомпрометированную нижнюю конечность.

Эндотелиальную дисфункцию оценивали путем определения уровня маркеров Р-селектина, Е-селектина, тканевого активатора плазминогена (t-PA), эндотелина-1, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCA M-1), циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК).

Концентрацию Р-селектина, Е-селектина, тканевого активатора плазминогена (t-PA), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCA M-1) определяли с использованием наборов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия) для иммуноферментного анализа. Концентрацию эндотелина-1 устанавливали с использованием наборов фирмы «Biomedica» (Канада) для иммуноферментного анализа. Оценка реакции проводилась на микропланшетном полуавтоматическом фотометре SUNRISE («Тесан» Австрия) с помощью промывочной станции Hydroflex («Тесан» Австрия). Определение уровня метаболитов оксида азота (NO), фактора роста эндотелия сосудов (VTGF) осуществляли иммуноферментным методом с использованием анализатора КНГО111- VTGF и реактива Грисса - NO.

Для получения информации об изменениях капиллярного кровотока и артерио-веноулярного шунтирования крови использовали метод лазерной доплеровской флоурометрии (ЛДФ) аппаратом ЛАКК («ЛАЗМА», Россия). Исследования проводились в области основания большо-

го пальца стопы. При этом определяли базальный уровень перфузии тканей (ПТ), концентрацию эритроцитов (КЭ). Уровень перфузии тканей зависит от концентрации эритроцитов и скорости их передвижения, в связи с этим скорость капиллярного кровотока (СКК) рассчитывали путем деления уровня перфузии кожи (ПК) на показатель концентрации эритроцитов (КЭ). Кожное перфузионное давление (КПД) изучали с помощью метода лазерной доплеровской флоурометрии с использованием сфигмоманометрического метода. Для определения индекса кожного давления (ИКД) рассчитывали отношения КПД/РСД (регионарное систолическое давление). Индекс сопротивления микроциркуляторного русла (ИСМР) определяли используя формулу Хагена-Пуазеля, как отношение величины перфузионного давления к интегральной величине перфузии кожи.

Результаты и их обсуждение. Восстановление кровотока по артериальным магистральям нижних конечностей сопровождается поступлением оксигенированной крови к ишемическим тканям, что способствует появлению и освобождению свободных радикалов кислорода и ведет к повреждению клеточных структур. Отмечено, что после

деклирирования аорты и особенно в первые 24 ч после-операционного периода на фоне низкого потребления кислорода тканями наблюдается его экстракция. Последнее указывает на выраженные расстройства функционирования микроциркуляторного русла (таблица 1). Установлено снижение показателя ПК в 1,9 раза ($p<0,001$), показателя КЭ – в 2,0 раза ($p<0,001$), СКК - на 14% ($p<0,05$). Последнее происходит на фоне роста КПД на 14% ($p<0,05$) и повышения ИСМР на 16% ($p<0,05$). При этом происходит резкое снижение оксигенации тканей ($Tc pO_2$) в 2,6 раза, $p<0,001$ (таблица 1).

Реваскуляризация нижних конечностей у пациентов с высоким риском развития реперфузионного синдрома способствует углублению эндотелиальной дисфункции (таблица 2). Установлено, что спустя 24 ч после операции содержание в крови циркулирующих эндотелиальных клеток возрастает в 2,3 раза ($p<0,001$), а эндотелина-1 в 2,5 раза ($p<0,001$), при одновременном снижении в 1,3 раза ($p<0,05$) Р-селектина и в 1,7 раза ($p<0,05$) Е-селектина. Снижение на 29,9% ($p<0,001$) уровня NO и почти на 30 % ($p<0,001$) VEGF в послеоперационном периоде указывает на глубину поражения эндотелиальной системы.

Таблица 1. Состояние микроциркуляторного русла и тканевой оксигенации при реперфузионном синдроме

Показатели	I группа (n=8)			II группа (n=21)		
	Этап исследования			Этап исследования		
	До операции	24 ч п/о	48 ч п/о	До операции	24 ч п/о	48 ч п/о
ПК	28,71±0,42	15,47±0,47*	16,19±0,43**	29,18±0,42	37,66±0,39*	38,48±0,37**
КЭ, ус.ед.	23,61±0,32	11,83±0,32*	12,75±0,35**	24,99±0,46	23,34±0,57	25,97±0,52**
СКК, см/с	1,21±0,06	0,89±0,04*	0,92±0,07**	1,23 ± 0,09	1,16±0,09	1,18±4,32
КПД, мм.рт.ст.	37,91±4,31	43,17±4,02	42,15±4,41	34,05±4,29	29,29±4,65	30,69±4,51
ИКД, ус.ед.	1,28±0,17	1,36±0,15	1,35±0,12	1,22±0,17	1,19±0,10	1,18±0,09
ИСМР	1,51±0,09	1,82±0,08*	1,78±0,08**	1,52±0,10	1,32±0,27*	1,29±0,31**
Tc pO ₂ , мм.рт.ст.	5,57±0,19	3,38±0,14*	3,51±0,17**	5,97±0,32	5,08±0,35	5,04±0,37

примечание: * - достоверная разница между показателями до операции и показателями спустя 24 ч после операции;

** - достоверная разница между показателями до операции и показателями спустя 48 ч после операции

Таблица 2. Эндотелиальная система в условиях реперфузионного синдрома

Показатели	I группа (n=8)			II группа (n=21)		
	Этап исследования			Этап исследования		
	До операции	24 ч п/о	48 ч п/о	До операции	24 ч п/о	48 ч п/о
ЦЭК, клеток x 10 ⁴ /л	10,35±1,73	24,15±3,71 *	21,81±3,68**	7,28±1, 57	15,36±2,43 *	16,45 ±2,61**
Р-селектин, нг/мл	265,16±25,77	191,16±71,59*	184,58±67,27**	164,35±21,55	182,62±53,19	192,37 ±51,49
Е-селектин, нг/мл	51,43±8,63	30,67±7,16*	31,74±6,36**	46,29±6,23	39,58±5,62	35,17 ±5,27**
Эндотелин-1, fmol/ml	8,79±0,41	21,38±0,56*	19,41±0,54 **	5,51±0,37	7,85±0,78 *	8,41±0,57 **
NO, мкм/л	59,35±6,95	41,62±5,17*	40,87±5,39**	44,53±4,71	36,71±5,42	39,47 ±5,48
VEGF, пк/мл	104,11±6,85	72,271±6,612 *	65,21±6,97**	96,69±6,69	77,51±6,42	85,21 ±6,97

примечание: * - достоверная разница между показателями до операции и спустя 24 ч после операции;

** - достоверная разница между показателями до операции и спустя 48 ч после операции

Система предоперационной подготовки и технические приемы, а также хирургические методы в составе реваскуляризирующих вмешательств на магистральных артериях снижают активность негативного воздействия ударной волны оксигенированной крови и, соответственно, повреждающее влияние на клеточные структуры тканей нижней конечности. На дооперационном этапе ощутимых изменений показателей функционирования микроциркуляторного русла в сравнении с показателями у пациентов без целенаправленной предоперационной подготовки не выявлено. А на послеоперационном этапе существенного ухудшения в функционировании микроциркуляторного русла не обнаружено (таблица 1). В послеоперационном периоде отмечено, что уровень функционирования микроциркуляторного русла оставался в пределах дооперационных показателей с тенденцией к незначительному снижению отдельных показателей. В связи с указанным уровнем показателей функционирования микроциркуляторного русла отличался от показателей состояния микроциркуляторного русла у пациентов без целенаправленной предоперационной подготовки. Так, на 24 ч. послеоперационного периода показатель ПК в 2,4 раза ($p < 0,001$), показатель КЭ в 2,0 раза ($p < 0,001$), показатель СКК в 1,3 раза ($p < 0,05$) были выше, чем аналогичные показатели у пациентов без целенаправленной предоперационной подготовки. Одновременно наблюдалось снижение показателя КПД в 1,5 раза ($p < 0,05$) и ИСМР - в 1,4 раза ($p < 0,05$). Указанный уровень функционирования микроциркуляторного русла дает возможность обеспечить оксигенацию тканей на уровне $5,08 \pm 0,35$ мм.

Указанный послеоперационный уровень функционирования микроциркуляторного русла обеспечила предоперационная подготовка, которая позволила стабилизировать и снизить уровень эндотелиальной дисфункции (таблица 2). Так, перед хирургическим вмешательством содержание в крови циркулирующих эндотелиальных клеток было ниже в 1,4 раза ($p < 0,05$), эндотелина-1 - в 1,6 раза ($p < 0,001$), Р-селектина - в 1,6 раза ($p < 0,001$), уровень NO - в 1,3 раза ($p < 0,05$) в сравнении с показателями у пациентов, не получавших специальную предоперационную подготовку. Реваскуляризация нижних конечностей не сопровождалась глубокими изменениями со стороны эндотелиальной системы, которые отмечались у пациентов без специальной предоперационной подготовки. Уровень ЦЭК к 24 часам послеоперационного периода повышался в 2,3 ($p < 0,001$) раза, эндотелина-1 - в 1,4 раза ($p < 0,05$), Р-селектина - на 16% ($p < 0,5$) при одновременном снижении уровня Е-селектина в 1,3 раза ($p < 0,05$) и падении на 11,4 % ($p < 0,5$) содержания в крови NO.

Реваскуляризация нижних конечностей у пациентов с высоким риском развития реперфузионных осложнений приводит к углублению эндотелиальной дисфункции. Последняя характеризуется увеличением в 2,3 раза ($p < 0,001$) содержания ЦЭК в крови, в

2,5 раза ($p < 0,001$) эндотелина-1 при одновременном снижении в 1,3 раза ($p < 0,05$) Р-селектина и в 1,7 раза ($p < 0,05$) Е-селектина. На значительные нарушения эндотелиальной системы указывает снижение на 29,9 % ($p < 0,001$) содержания в крови NO.

После реваскуляризации нижних конечностей наблюдается ощутимое угнетение функционального состояния микроциркуляторного русла. Последнее характеризуется снижением в 1,9 раза ($p < 0,001$) показателя ПТ, в 2,0 раза ($p < 0,001$) показателя КЭ и на 14% ($p < 0,05$) СКК. Этому способствует рост на 14% ($p < 0,05$) КПД и повышение на 16% ($p < 0,05$). Указанные изменения функционального состояния микроциркуляторного русла сопровождается снижением оксигенации тканей до уровня $3,38 \pm 0,14$ мм.рт.ст.

Дооперационная подготовка, включающая внутривенное введение гидроксипропилкрахмалов, корветина и алпростадил в условиях пролонгированной эпидуральной анестезии; приемы, хирургические методы, отсроченная на 3 суток ($n=9$) реконструкция бедренно-подколенного сегмента в составе реваскуляризирующей нижней конечности операции улучшают реологическое состояние крови и повышают адаптационные свойства ишемизированных тканей к поступлению кислорода, что позволяет стабилизировать и снизить уровень эндотелиальной дисфункции и улучшить функциональные возможности микроциркуляторного русла. Послеоперационное состояние эндотелиальной системы, функциональные возможности микроциркуляторного русла позволяют сохранить оксигенацию тканей на уровне $5,08 \pm 0,35$ мм.рт.ст.

Выводы. Патогенитически обоснованная дооперационная подготовка, особенности реваскуляризации нижних конечностей у пациентов с высоким риском развития реперфузионных осложнений дают возможность стабилизировать и снизить уровень эндотелиальной дисфункции, улучшить функциональные возможности микроциркуляторного русла, что позволяет сохранить оксигенацию тканей на уровне $5,08 \pm 0,35$ мм.рт.ст.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвінова Н.Ю. Методи непрямой реваскуляризації при критичній ішемії нижніх кінцівок / Н.Ю. Литвінова, В.А. Черняк, О.В. Панчук // Серце і судини. - 2015. - №1 - С. 110-115
2. Никульников П.И. Особенности хирургической тактики при многоуровневых окклюзионно-стенотических поражениях бедренно-берцового артериальных сегментов / П.И. Никульников, А.Н. Быцай, А.В. Ратушнюк, А.В. Лисунов // Харківська хірургічна школа. - 2013. - № 3. - С. 148-151.
3. Ковальчук Л.Я. Вибір об'єму реконструкції при атеросклеротичній оклюзії термінального відділу аорти та магистральних артерій нижніх кінцівок / Л.Я. Ковальчук, І.К. Венгер, С.Я. Костів, Л.В. Шкробот // Шпитальна хірургія – Тернопіль: Укрмедкнига. – 2005. - №1. – С.6 – 10.
4. Калинин Р.Е. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков // Новости хирургии. – 2015. – Т.23. - №3. - С.348-352.

5. Маршалов. Д.В. Реперфузионный синдром – понятие, определение, классификация / Д.В. Маршалов, А.П. Петренко, И.А. Глушач// Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2008. - № 3. – С.67 – 72.

6. Fraisl P. et al. Regulation of angiogenesis by oxygen and metabolism // Dev Cell. – 2009; – Vol. 16, № 2: – P. 167-79.

7. Szijártó A. et al. Rapidly progressing fatal reperfusion syndrome caused by acute critical ischemia of the lower limb // Cardiovascular. Pathology. - 2013. - T.22, № 6. - С. 493-500.

SUMMARY

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND MICROCIRCULATION FEATURES IN PATIENTS WITH HIGH RISK OF DEVELOPMENT OF REPERFUSION SYNDROME IN CONDITIONS OF RECONSTRUCTION ARTERIAL OPERATIONS

¹Kolotylo A., ²Venher I., ²Kostiv S., ¹Iftodiy A.

¹HSEI Bukovinian State Medical University;

²SHEI Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky, Ukraine

Aim - to study the state of the microcirculatory bed and the endothelial system in patients at risk of developing reperfusion syndrome and suggest methods for their correction.

The work included 29 patients with obliterating diseases of the abdominal aorta and lower limb arteries with a high risk of developing reperfusion complications.

Two groups of patients were identified. Group I - 8 patients, preoperative preparation include the generally accepted approaches. Group II - 21 patients whose preoperative preparation included, in addition to preparations for improving rheological blood conditions, prolonged epidural anesthesia, intravenous injection of hydroxyethylstarches, korvetin and alprostadil.

In patients of both groups, a study was made of the state of the level of endothelial dysfunction, changes in capillary blood flow and arterio-venular blood shunting.

Revascularization of the lower limbs in patients with a high risk of developing reperfusion complications leads to a deepening of endothelial dysfunction. The latter is

characterized by a 2.3-fold increase ($p < 0.001$) in the early postoperative period of circulating endothelial cells in the blood, by 2.5 times ($p < 0.001$) endothelin-1, while a 1.3-fold decrease ($p < 0.05$) P-selectin and in 1,7 times ($p < 0.05$) E-selectin. The depth of the lesion of the endothelial system is indicated by a decrease of 29.9 % ($p < 0.001$) in the level of NO.

Deepening of endothelial dysfunction after reconstructive-reconstructive surgery is reflected in violations of the function of the microcirculatory bed. It is characterized by a 1.9-fold decrease ($p < 0.001$) of skin perfusion, 2.0 times ($p < 0.001$) in the erythrocyte concentration index and a 14% decrease ($p < 0.05$) in capillary blood flow. This is facilitated by an increase of 14% ($p < 0.05$) in skin perfusion pressure and an increase of 16% ($p < 0.05$) in the resistance index of the microcirculatory bed, which leads to a decrease in tissue oxygenation to a level 3.38 ± 0.14 mm.hg.

Keywords: Obliterating diseases of lower limb arteries, reperfusion syndrome, arterial reconstruction.

РЕЗЮМЕ

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ

¹Колотило А.Б., ²Венгер И.К., ²Костив С.Я., ¹Ифтодий А.Г.

¹ГВУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы;

²ГВУЗ Украины «Тернопольский государственный медицинский университет
им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Украина

Цель исследования - изучить состояние микроциркуляторного русла и эндотелиальной системы у пациентов с риском развития реперфузионных осложнений и предложить методы их коррекции.

В работу включено 29 пациентов с высоким риском развития реперфузионных осложнений. Выделены две группы пациентов. I группа – 8 больных, предоперационная подготовка которых проводилась согласно общепринятым подходам к лечению и подготовке к

оперативному вмешательству. II группа – 21 пациент, предоперационная подготовка которых включала, кроме препаратов для улучшения реологического состояния крови, пролонгированную эпидуральную анестезию, внутривенное введение гидроксиэтилкрахмалов с целью улучшения реологических свойств крови, кварцетина – с эндотелипротекторной целью и алпростадил – с целью улучшения микроциркуляции по артериальному руслу.

У пациентов обеих групп проводили изучение состояния уровня эндотелиальной дисфункции, изменений капиллярного кровотока и артерио-веноулярного шунтирования крови.

Реваскуляризация нижних конечностей у пациентов с высоким риском развития реперфузионных осложнений приводит к углублению эндотелиальной дисфункции. Последняя характеризуется увеличением в 2,3 раза ($p < 0,001$) содержания в крови циркулирующих эндотелиальных клеток в раннем послеоперационном периоде, при одновременном снижении в 2,5 раза ($p < 0,001$) эндотелина-1, Р-селектина - в 1,3 раза ($p < 0,05$) и Е-селектина - в 1,7 раза ($p < 0,05$). На глубину

поражения эндотелиальной системы указывает снижение уровня NO на 29,9% ($p < 0,001$).

Углубление эндотелиальной дисфункции после реконструктивно-восстановительной операции находит отражение в нарушениях функции микроциркуляторного русла и характеризуется снижением показателя перфузии кожи в 1,9 раза ($p < 0,001$), показателя концентрации эритроцитов - в 2,0 раза ($p < 0,001$) и скорости капиллярного кровотока - на 14% ($p < 0,05$). Этому способствует рост кожного перфузионного давления на 14% ($p < 0,05$) и повышение индекса сопротивления микроциркуляторного русла на 16% ($p < 0,05$), что приводит к снижению оксигенации тканей до уровня $3,38 \pm 0,14$ мм.рт.ст.

რეზიუმე

ენდოთელიუმის დისფუნქცია და მიკროცირკულაციის თავისებურებანი პაციენტებში რეფერფუზიული სინდრომის განვითარების მაღალი რისკით მარევასკულარიზებული ოპერაციების პირობებში

¹ა. კოლოტილო, ²ი. ვენგერი, ²ს. კოსტივი, ¹ა. ივტოდი

¹უკრაინის უმაღლესი განათლების სახელმწიფო დაწესებულება ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი;

²უკრაინის უმაღლესი განათლების სახელმწიფო დაწესებულება

ი. გორბაჩევსკის სახ. ტერნოპოლის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა მიკროცირკულაციური კალაპოტის და ენდოთელური სისტემის მდგომარეობის შეფასება რეფერფუზიული გართულებების რისკის მქონე პაციენტებში და მეთოდების შემუშავება მათი კორექციისათვის.

კვლევაში ჩართული იყო რეფერფუზიული გართულებების მაღალი რისკის მქონე 29 პაციენტი. გამოიყო ორი ჯგუფი: I ჯგუფი – 8 პაციენტი, რომელთა წინასაოპერაციო მომზადება ჩატარდა ოპერაციისათვის მზადების და მკურნალობის დადგენილი წესებით, II ჯგუფი – 21 პაციენტი, რომელთა წინასაოპერაციო მზადება, რეოლოგიური მდგომარეობის გამაუმჯობესებელი პრეპარატების გარდა, გულისხმობდა პროლონგირებულ ეპიდურულ ანესთეზიას, ჰიდროთილ-სახამბლის ინტრავენურ ინფუზიას სისხლის რეოლოგიური თვისებების გაუმჯობესების მიზნით, კვარცენტინს – ენდოთელიუმპროტექტორული მიზნით და ალპროსტადილს – არტერიულ სისტემაში მიკროცირკულაციის გაუმჯობესების მიზნით.

ორივე ჯგუფის პაციენტებში ჩატარდა ენდოთელური დისფუნქციის დონის, კაპილარული სისხლის ნაკადის და სისხლის არტერიულ-ვენულური შუნტირების ცვლილებების კვლევა.

ქვედა კიდურების რევასკულარიზაცია რეფერფუზიული გართულებების მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში იწვევს ენდოთელური დისფუნქციის გაღრმავებას. ეს უკანასკნელი ადრეულ პოსტ-ოპერაციულ პერიოდში ხასიათდება სისხლში ცირკულირებადი ენდოთელური უჯრედების შემცველობის გაზრდით 2,3-ჯერ ($p < 0,001$), ამასთანავე, ენდოთელინ-1-ის შემცირებით 2,5-ჯერ ($p < 0,001$), P – სელექტინისა - 1,3-ჯერ ($p < 0,001$) და E-სელექტინისა - 1,7-ჯერ ($p < 0,05$). ენდოთელური სისტემის დაზიანების სიღრმეზე მიუთითებს NO-ს შემცირება 29,9 %-ით ($p < 0,001$). ენდოთელური დისფუნქციის გაღრმავება რეკონსტრუქციულ-ადგენითი ოპერაციის შემდეგ აისახება მიკროცირკულაციური კალაპოტის ფუნქციის დარღვევით და ხასიათდება კანის პერფუზიის მაჩვენებლის შემცირებით 1,9-ჯერ ($p < 0,001$), ერთროციტების კონცენტრაციის მაჩვენებლისა - 2-ჯერ ($p < 0,001$) და კაპილარული სისხლის ნაკადის სიჩქარისა - 14 %-ით ($p < 0,05$). ამას ხელს უწყობს კანის პერფუზიული წნევის ზრდა 14%-ით ($p < 0,05$) და მიკროცირკულაციური კალაპოტის წინაღობის ინდექსის ზრდა 16%-ით ($p < 0,05$), რაც იწვევს ქსოვილების ოქსიგენაციის შემცირებას $3,38 \pm 0,14$ მმ ვწყ-მდე.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ БОЕВУЮ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ

¹Черненко И.И., ¹Куфтерина Н.С., ²Мищенко В.Н., ^{2,3}Волошин-Гапонов И.К.

¹Харьковский национальный медицинский университет; ²Институт неврологии, психиатрии, наркологии НАМН Украины; ³Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из значимых, наиболее тяжелых и распространенных форм поражения центральной нервной системы, последствия которой являются не только медицинской, но и социально-экономической проблемой современной медицины, в частности неврологии [1,4,5].

Это объясняется постоянным ростом случаев ЧМТ и ее отдаленных последствий [1,6]. ЧМТ чаще всего поражает лица молодого и среднего трудоспособного возраста (25-40 лет), что, наряду с увеличением пожилого нетрудоспособного населения и уменьшением рождаемости, приобретает особенно значимое социально-экономическое значение.

Наиболее значимыми в социальном и экономическом аспекте являются последствия ЧМТ [5,9,12], которые часто приобретают хронический характер, ухудшая качество жизни (КЖ) пациента, снижая трудоспособность и, согласно статистическим данным, приводя ежегодно к инвалидности более 100 тыс. лиц.

Согласно литературным данным, в США и странах Европы на ЧМТ различной степени тяжести ежегодно приходится от 60% до 90% и с каждым годом частота ЧМТ в мире повышается на 2%, что подтверждает актуальность проблемы.

В последние десятилетия в мире участились локальные военные конфликты, приводящие к увеличению числа случаев боевых травматических повреждений головного мозга. В связи с чем, среди приоритетных и социально значимых проблем современной медицины одно из первых мест занимает так называемая «боевая черепно-мозговая травма» - повреждение головного мозга, составляющее основную часть церебрального травматизма и полученная при участии в боевых действиях [5,6,10]. Чрезвычайно высокая распространенность, увеличение случаев ЧМТ, высокий процент осложнений, инвалидизации и смертности населения обуславливают актуальность изучения данной медицинской и социальной проблемы [2].

Нарушения регулирующего влияния нервной системы на процессы, обеспечивающие адекватное приспособление организма к условиям окружающей среды, вызывают сдвиги в компенсаторно-адаптационных процессах в резидуальном периоде ЧМТ [3,4,12]. Роль боевой ЧМТ в запуске механизмов адаптационных нарушений организма по сей день не до конца исследована. Изучение данного вопроса в перспективе обеспечит повышение адаптационных возможностей у лиц, перенесших боевые ЧМТ различной степени тяжести в различные сроки перенесенной травмы.

Одним из значимых критериев эффективности лечения и реабилитационных мероприятий, получивших в последние годы широкое распространение в странах с высоким уровнем развития медицины, является оценка КЖ. По определению ВОЗ, качество жизни - это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системе ценностей, в которых они живут в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами.

КЖ определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами жизни человека, имеющими для него важное значение и на него влияющими. КЖ - это степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества. Отдаленные последствия ЧМТ, как и сам факт перенесенной ЧМТ во время ведения боевых действий, чаще всего приводят к функциональным нарушениям, психологическим проблемам и социальным ограничениям, что существенно ухудшает КЖ пациентов [5,10].

По данным ООН, социальная категория КЖ включает 12 параметров, из них на первом месте находится здоровье. Европейская экономическая комиссия систематизировала восемь групп социальных индикаторов КЖ, при этом здоровье занимает первое место. Следовательно КЖ, связанное со здоровьем, можно рассматривать как интегральную характеристику физического, психического и социального функционирования здорового и больного человека, основанную на его субъективном восприятии.

Существует понятие «качество жизни, обусловленное здоровьем», оно позволило выделить параметры, описывающие состояние здоровья, заботу о нем и качество медицинской помощи из общей концепции качества жизни. В настоящее время ВОЗ разработаны следующие критерии оценки качества жизни, обусловленного здоровьем:

- физические (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых);
- психологические (эмоции, уровень когнитивных функций, самооценка);
- уровень независимости (повседневная активность, работоспособность);
- общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественная ценность);
- окружающая среда (безопасность, экология, обеспеченность, доступность и качество медицинской помощи, информация, возможность обучения, быт).

Концепция исследования качества жизни в медици-

не построена на единых методологических подходах, которые включают три основных принципа: многомерность оценки, изменчивость параметров КЖ во времени и участие больного в оценке своего состояния [4,10]. Инструменты оценки (общие и специфические формы), разработанные экспертами ведущих мировых клинических центров в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practices (GCP), создали возможность количественной оценки основных сфер жизнедеятельности человека, что наряду с другими общепринятыми клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования расширяет представление врача о состоянии больного в целом.

Отдаленные последствия боевой ЧМТ имеют разнообразный спектр нарушений всех сфер жизнедеятельности организма, прежде всего, физической или функциональной, которые определяют индивидуальный уровень КЖ пациента [4,10,11]. Количественное определение функционального состояния данной группы больных является достаточно сложным заданием, поскольку определяется отношением больного к выполнению не только профессиональных и непрофессиональных обязательств, но и социальной адаптацией.

Тем не менее, в данном случае оценка функциональной активности пациента является схематичной и не выражается количественно, что делает весьма сложным оценку изменения функционального статуса больного в динамике, особенно в краткосрочных исследованиях, в связи с чем, одним из значимых принципов исследования КЖ является количественный учет изменений показателей КЖ во времени, что позволяет оценивать состояние больного в динамике.

Концепция и методология исследования КЖ создают возможности для изучения различных аспектов жизнедеятельности больного и ставят новые вопросы и задания по разработке дальнейших подходов к комплексной оценке КЖ больных с отдаленными последствиями боевой ЧМТ. Традиционный медицинский вывод, сделанный врачом и оценка по шкалам, предоставленная самим пациентом, дают возможность составить объективную характеристику состояния здоровья больного. Объективная информация о КЖ дает реальную возможность поиска путей повышения эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий и разработки новых программ для улучшения КЖ населения [10]. Вышеизложенное свидетельствует об актуальности данной проблемы.

Целью исследования явилось определение основных направлений диагностических, терапевтических и реабилитационных мероприятий у лиц, перенесших боевую черепно-мозговую травму, на основании оценки и сравнения показателей качества жизни в различные сроки перенесенной травмы.

Материал и методы. Обследовано 180 мужчин: I группа - 100 участников боевых действий в Демокра-

тической республике Афганистан (1979-1989 гг.) и II группа - 80 участников боевых действий конфликта на Востоке Украины (2014 г. по настоящее время) с последствиями боевой ЧМТ различной степени тяжести. На момент исследования все пациенты были лицами трудоспособного возраста. В зависимости от степени тяжести ЧМТ все пациенты разделены на 3 подгруппы: Ia и IIa – легкая ЧМТ (n=40 и 30, соответственно); Ib и IIb – ЧМТ средней степени тяжести (n=30 и 20); Ic и IIc – тяжелая ЧМТ (n=30 и 30). Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту.

Больным с последствиями боевой ЧМТ проведено клиничко-неврологическое обследование с использованием дополнительных методов. Изучение симптоматики острого периода ЧМТ проводилось на основании анамнестических данных. Пациентам проводились стандартные лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи.

С целью уточнения диагноза и локализации процесса использовались дополнительные методы исследования: рентгенография костей черепа (пациенты с осколочными ранениями; анамнез), электроэнцефалография (ЭЭГ), ЭХО-энцефалоскопия, ультразвуковая доплерография магистральных сосудов шеи, нейровизуализационные методы (КТ и ЯМРТ). Особое внимание уделялось оценке качества жизни данной категории пациентов – для этого использовалась шкала-опросник SF-36.

Опросник MOS SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) является наиболее распространенным в клинических исследованиях и при индивидуальном мониторинге качества жизни, который можно применять как у здоровых лиц, так и при различных патологиях. Данный опросник включает 36 вопросов, которые отображают 8 концепций (шкал) здоровья: физическую трудоспособность, социальную активность, степень ограничения физической трудоспособности и социальной активности, психическое здоровье, энергичность или утомляемость, боль и общую оценку здоровья.

Все полученные данные статистически обработаны с помощью программы Statistica 6.0, пакета статистического анализа программы «Microsoft Excel 2010». При этом определяли средние значения (M) и их средние квадратичные отклонения (m). Статистически достоверным считали условие $p < 0,05$. Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициенты корреляций Пирсона.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования выявлено, что жалобы на головокружение, общую слабость, головную боль и неуверенность при ходьбе отмечали все пациенты. Слабость и онемение конечностей, нарушение речи, асимметрия лица наблюдались только у пациентов, перенесших тяжелую и средней тяжести ЧМТ. Пароксизмальные состояния (синкопальные и вегето-

сосудистые пароксизмы) отмечались у пациентов б и в подгрупп, а эпилептические припадки - у пациентов «в» подгрупп. Зрительные нарушения по типу диплопии определялись у пациентов, перенесших боевую ЧМТ средней степени и тяжелую травму в первой группе б и в подгруппах (18,2% и 20,09% случаев, соответственно). Центральный парез лицевого нерва отмечался у пациентов Iв подгруппы - 55,3% и IIб и IIв - 64,9% и 73,3%, соответственно. Снижение глоточного рефлекса выявлено у 7 (23,3%) пациентов Iв подгруппы. Рефлексы орального автоматизма также превалировали у пациентов, перенесших ЧМТ средней (31,6% и 29,2%) и тяжелой степени (75,3% и 80%) тяжести в обеих группах. Снижения мышечной силы у пациентов Ia подгруппы и IIa подгруппы не выявлено. Однако выявлены глубокие парезы (до 2 баллов) у пациентов, перенесших тяжелую боевую ЧМТ. У пациентов Iб подгруппы отмечалось повышение мышечного тонуса по спастическому типу в 15,8% случаев, а по пластическому типу - в 31,6%, у пациентов Iв подгруппы повышение мышечного тонуса отмечено в 43,3% и 46,7%, соответственно. Патологические рефлексы также превалировали у пациентов I и IIв подгрупп.

Исследование биоэлектрической активности головного мозга показало, что в отдаленном периоде ЧМТ характеризуется изменениями частоты и амплитуды альфа-ритма, что свидетельствует о дисфункции неспецифических систем головного мозга у пациентов «а» подгрупп. Нарушения биоэлектрической реактивности головного мозга свидетельствуют о дисгармонии между сенсорными, вегетативными и психическими системами головного мозга во время становления нового действия, снижения нейроадаптивных механизмов под влиянием факторов внешней среды. Таким образом, у лиц, перенесших боевую ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести, в центральной нервной системе происходят мощные «тектонические нарушения»: меняется режим функционирования нервной системы, ее чувствительность к внешним влияниям, скорость и адекватность реагирования на них. Снижается способность нервных клеток переходить из одного режима работы в другой, что свидетельствует о более низком уровне передачи и обработки информации и приводит к снижению уровня адаптационных и регуляторных процессов ЦНС.

При изучении мозгового кровотока выявлено замедление линейной скорости кровотока в средних мозговых артериях, изменения эластических свойств сосудистой стенки, что свидетельствует о формировании раннего склеротического процесса в сосудах головного мозга у лиц, перенесших боевую ЧМТ (особенно в «в» группах), что согласуется с данными В.С. Мякотных [4,5].

Сниженный уровень мозгового кровотока на фоне повышенной резистивной деятельности в сочетании с ликворной дисциркуляцией у лиц, перенесших боевую

ЧМТ различной степени тяжести, по всей вероятности, приводит к хронической дисциркуляторной гипоксии, которая является одним из патогенетических звеньев травматической болезни головного мозга. Церебральная дисциркуляция повышает тканевое и внутричерепное давление, ведет к нарушению микроциркуляции и сосудистой ауторегуляции, создавая «порочный круг», что в большинстве случаев определяет прогрессивный характер течения травматической болезни у лиц, перенесших боевую ЧМТ. При обследовании пациентов, перенесших боевую ЧМТ, оценка КЖ является суммой большого количества составляющих и базируется на точных математических критериях, которые характеризуют различные стороны жизнедеятельности человека как индивида не только биологического, но и социального.

Интегральная оценка КЖ по шкалам опросника SF-36 показала снижение физического, психического эмоционального и социального функционирования больных в отдаленном периоде боевой ЧМТ, достоверно зависимое от степени тяжести травмы и коррелирующее с давностью травмы.

У лиц, перенесших тяжелую боевую ЧМТ, зарегистрированы наиболее низкие значения по всем шкалам как физического и психологического компонентов здоровья, так и общего показателя КЖ, что достоверно отличается от аналогичных показателей у пациентов «а» и «б» подгрупп ($p < 0,05$).

В зависимости от времени, прошедшего от момента травмы, у пациентов I группы отмечалось более выраженное снижение показателей физического здоровья, тогда как у пациентов II группы преобладали нарушения компонентов психологического здоровья ($p < 0,05$).

Таким образом, исследование КЖ с использованием опросника SF-36 позволяет эффективно оценить влияние степени тяжести перенесенной ЧМТ на физическое и социальное функционирование пациентов. Достоверные изменения у пациентов различных групп зависят от степени тяжести и давности травмы ($p < 0,05$). В целом, показатели пациентов, перенесших средней тяжести и тяжелую ЧМТ, значительно ниже таковых у пациентов «а» подгрупп. Полученные результаты свидетельствуют, что тяжелая боевая ЧМТ приводит к ограничению всех аспектов жизнедеятельности человека.

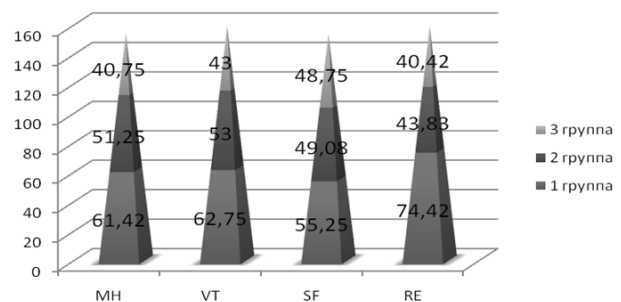


Рис. 1. Показатели психического компонента здоровья КЖ по группам

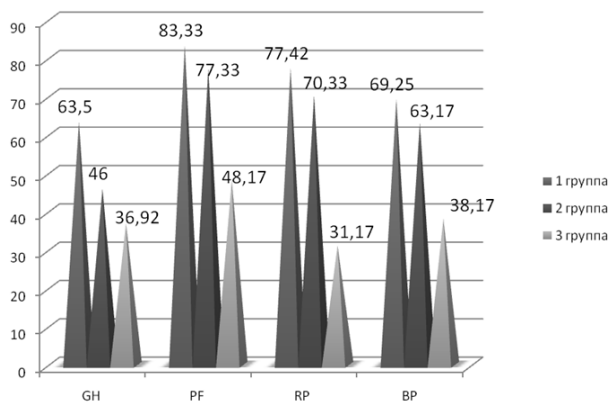


Рис. 2. Показатели физического компонента здоровья КЖ по группам

Полученные показатели демонстрируют, что для пациентов, перенесших боевую ЧМТ, характерны очень низкая оценка общего состояния здоровья, значительное снижение физической активности и хроническая боль, которая резко ограничивает возможность физических нагрузок и выполнения повседневных жизненных обязанностей.

Для того, чтобы доказать факт влияния на КЖ психологического состояния данного контингента больных, дополнительно проведен анализ заключений психолога, который указывает на нарушения в психоэмоциональной сфере, особенно у лиц второй группы. С увеличением удельного веса перенесенной боевой ЧМТ, КЖ больных прогрессивно снижается, что проявляется в нарастающем ухудшении физического состояния, снижении жизненной активности, депрессии и тревожных переживаниях, в появлении когнитивных и эмоционально-волевых нарушений, что коррелирует с клиническими особенностями течения заболевания.

На основании проведенного корреляционного анализа выявлены прямые связи физических компонентов с наличием очаговой активности ($r=+0,67$) при проведении ЭЭГ [6,9], а психологических компонентов - с наличием пароксизмальной ($r=+0,72$) и эпилептической активности ($r=+0,36$). Эти данные демонстрируют, что снижение КЖ в зависимости от степени тяжести перенесенной боевой ЧМТ взаимосвязано с изменениями, которые зафиксированы при проведении ЭЭГ. В ходе исследования установлено, что любая боевая ЧМТ изменяет психическое состояние человека, ограничивает его адаптацию и социальные контакты, что обуславливает низкую толерантность к стрессорным внешним факторам. Перечисленные выше факторы, естественно, не могут не отобразиться на таком интегральном показателе, как КЖ пациента.

Оценка КЖ пациентом, наряду с традиционными диагностическими методами, является ценным и надежным показателем общего состояния больного, позволяет составить полную и объективную картину заболевания; ее следует включать в перечень диагностических мероприятий при обращении пациентов

в стационар и учитывать при оценке эффективности лечебно-реабилитационной терапии.

Полученные результаты показали, что уровень КЖ во многом обуславливается тяжестью функциональных нарушений, которые, приводя к ограничению жизнедеятельности, прежде всего, в социальной сфере, значительно отражаются на адаптационном потенциале организма. В результате исследования выявлено, что показатели КЖ лиц, перенесших боевую черепно-мозговую травму, зависят от степени тяжести и срока, прошедшего от момента получения травмы. В ранние сроки после перенесенной боевой ЧМТ, а также у лиц, перенесших легкую и средней степени тяжести ЧМТ, ухудшаются преимущественно показатели психологического здоровья, а у пациентов, перенесших тяжелую ЧМТ, выявлены нарушения всех компонентов - физического, психологического, социального, которые в случаях отсутствия необходимой реабилитации и лечения одинаково выражены на различных сроках травмы.

В заключении следует отметить, что боевую ЧМТ, особенно тяжелую, следует рассматривать не только как фактор, вызывающий травматическую болезнь головного мозга, но и как стрессор, нарушающий адаптационный потенциал организма и вызывающий развитие клинко-неврологических синдромов. С учетом выявленных в ходе исследования адаптационных нарушений у лиц, перенесших боевую ЧМТ, необходимо выделить группу приоритетного наблюдения с учетом давности и степени тяжести травмы для планирования медико-социальных, реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волошин П.В., Шогам И.И. Неврологические аспекты периодизации черепно-мозговой травмы. *Вопр. Нейрохирургии.* 1990; 6: 25-27.
2. Катанцев А.В. Военно-врачебная экспертиза боевой травмы нервной системы / А. В. Катанцев, А. С. Фадеев, О. С. Работкин // *Боевая травма нервной системы в условиях современных войн.* - М., 2002. - С. 132-140.
3. Лексин Е.Н. Неврологические синдромы отдаленного периода закрытой черепно-мозговой травмы. Саранск: 1978; 38.
4. Мякотных В.С. Особенности клиники, диагностики и лечения неврологической патологии у ветеранов Афганистана. *Медицинская реабилитация ветеранов войн.* Екатеринбург: УИФ «Наука»; 1994; 18-20.
5. Мякотных В. С. Патология нервной системы у ветеранов Афганистана. Екатеринбург: УИФ «Наука»; 1994; 262.
6. Мякотных В.С., Таланкина Н.Э., Боровкова Т.А. Клинические, патофизиологические и морфологические аспекты отдаленного периода закрытой черепно-мозговой травмы. *Журн. неврологии и психиатрии.* 2002; 102(4): 61-65.
7. Садыков Е.А. Посттравматическая эпилепсия (клиника, диагностика, медико-социальная экспертиза). Автореф. дисс... канд. мед. наук. СПб.: 1999;
8. Черненко І.І. Клініко-інструментальна характеристика дисциркуляторної енцефалопатії у осіб, що перенесли черепно-мозкові травми під час бойових дій. *Нейронауки: теоретическіе і клінічніескіе аспекти.* 2011; 7(1-2):75-77.

9. Шогам И.И., Тайцлин В.И., Перцев Г.Д. Место и значение синдрома вегетативной дистонии в клиникопатофизиологической структуре отдаленных последствий легких закрытых черепно-мозговых травм. Журн. невропатологии и психиатрии. 1992;– 92(5): 19-21.

10. Яворская В.А., Черненко И.И., Федченко Ю.Г., Пасюра И.Н. Состояние биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с отдаленными последствиями боевой черепно-мозговой травмы. Georgian Medical News. 2012; 4 (213); – С. 7-12

11. Яворская В.А., Черненко И.И., Федченко Ю.Г. Оценка качества жизни у пациентов с отдаленными последствиями боевой черепно-мозговой травмы. Міжнародний медичний журнал. Т. 18, № 2 (70), 2012. - С. 29-32.

12. Яворська В.О., Черненко І.І., Федченко Ю.Г., Бондар О.Б. Стан церебральної гемодинаміки у пацієнтів з віддаленими наслідками бойової черепно-мозкової травми. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. № 4 (8), 2012, - с. 29-32

SUMMARY

DISTANT CONSEQUENCES AND THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH MILITARY-RELATED CRANIOCEREBRAL TRAUMA

¹Chernenko I., ¹Kufterina N., ²Mishchenko V., ^{2,3}Voloshin-Gaponov I.

¹Kharkiv National Medical University; ²Institute of Neurology, Psychiatry, Narcology NAMS of Ukraine; ³V. N. Karazin Kharkiv National University

The purpose of the study was to determine appropriate diagnostic, therapeutic and rehabilitation treatments of patients with military-related craniocerebral trauma. We have examined 180 male patients: 100 participant of operations in the Democratic Republic Afghanistan (1979-1989) and 80 - participants of conflict in the east of Ukraine (from 2014 until present) with military-related craniocerebral trauma of varying severity. We used clinical-neurological, instrumental (craniography of skull, magnetic resonance imaging, ultrasonic doppler sonography of the main vessels of the head and neck), biochemical, statistical methods of a research, and also questionnaire scale SF-36.

It was found that the quality of life of patients with

military-related craniocerebral trauma depends on the severity of the wound and the period after trauma. In the early period after military-related craniocerebral trauma of light or average severity, the psychological components are more strongly manifested. Patients with severe military-related craniocerebral trauma have serious physical, psychological and social problems at different periods after trauma. The results of the research show that the quality of life depends on the severity of functional disorders and have impact on adaptive potential of the organism.

Keywords: military-related craniocerebral trauma, quality of life.

РЕЗЮМЕ

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЕВОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

¹Черненко И.И., ¹Куфтерина Н.С., ²Мищенко В.Н., ^{2,3}Волошин-Гапонов И.К.

¹Харьковский национальный медицинский университет; ²Институт неврологии, психиатрии, наркологии НАМН Украины; ³Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

Целью исследования явилось определение основных направлений диагностических, терапевтических и реабилитационных мероприятий у лиц, перенесших боевую черепно-мозговую травму, на основании оценки и сравнения показателей качества жизни в различные сроки перенесенной травмы.

Обследовано 180 мужчин: I группа - 100 участников боевых действий в Демократической республике Афганистан (1979-1989 гг.) и II группа - 80 участников боевых действий конфликта на Востоке Украины (2014 г. по настоящее время) с последствиями боевой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) различной степени тяжести. Используются клиничко-неврологические, инструментальные (рентгенография черепа, МРТ, УЗДГ магистральных сосудов головы и шеи), био-

химические, статистические методы исследования, а также шкала-опросник SF-36.

В результате исследования выявлено, что показатели качества жизни лиц, перенесших боевую черепно-мозговую травму, зависят от степени тяжести и срока, прошедшего от момента получения травмы. В ранние сроки после перенесенной боевой ЧМТ, а также у лиц, перенесших легкую и средней степени тяжести ЧМТ, ухудшаются преимущественно показатели психологического здоровья, а у пациентов, перенесших тяжелую ЧМТ, выявлены нарушения всех компонентов - физического, психологического, социального, которые в случаях отсутствия необходимой реабилитации и лечения одинаково выражены на различных сроках травмы.

Полученные результаты показали, что уровень качества жизни во многом обуславливается тяжестью функциональных нарушений, которые, приводя к ограничению жизнедеятельности, прежде всего, в социальной сфере, значительно отражаются на адаптационном потенциале организма.

რეზიუმე

ქალა-ტვინის საბრძოლო ტრავმაგადატანილი პირების ცხოვრების ხარისხის შედარებითი დახასიათება

¹ი. ჩერენკო, ¹ნ. კუფტერინა, ²გ. მიშენკო,
^{2,3}ი. ვოლოშინი-გაპონოვი

¹ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი;
²უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ნევროლოგიის, ფსიქიატრიის და ნარკოლოგიის ინსტიტუტი; ³გ. კარაზინის სახ. ხარკოვის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სადიაგნოსტიკო, თერაპიული და სარეაბილიტაციო ღონისძიებების ძირითადი მიმართულებების განსაზღვრა ქალა-ტვინის საბრძოლო ტრავმაგადატანილ პირებში სიცოცხლის ხარისხის მანვენებლების შეფასების და შედარების საფუძველზე ტრავმის გადატანიდან სხვადასხვა ვადაში.

შესწავლილია ქალა-ტვინის სხვადასხვა სიმძიმის ტრავმის შედეგების მქონე 180 მამაკაცი,

მათ შორის 100 - საბრძოლო მოქმედებების მონაწილე ავღანეთის დემოკრატიულ რესპუბლიკაში (1979-1989 წწ.), 80 - აღმოსავლეთ უკრაინაში კონფლიქტის მონაწილე (2014 წლიდან დღემდე). გამოყენებულია კვლევის კლინიკურ-ნევროლოგიური, ინსტრუმენტული (თავის ქალას რენტგენოგრაფია, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია, თავის ქალას და კისრის მაგისტრალური სისხლძარღვების ულტრაბგერითი გამოკვლევა), ბიოქიმიური, სტატისტიკური მეთოდები, და, ასევე, SF-36 შკალა-კითხვარი.

დადგენილია, რომ სიცოცხლის ხარისხის მანვენებლები დამოკიდებულია ტრავმის სიმძიმეზე და დაზიანების მიღების შემდეგ გასული დროის ხანგრძლივობაზე. ადრეულ პოსტტრავმულ პერიოდში და ქალა-ტვინის მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის ტრავმის მქონე პირებში, ძირითადად, დარღვეულია ფსიქოლოგიურ კომპონენტთან დაკავშირებული მანვენებლები. მძიმე ტრავმის მქონე პირებში აღინიშნება ყველა ასპექტის დარღვევები (ფიზიკური, ფსიქოლოგიური, სოციალური), რაც რეაბილიტაციისა და მკურნალობის არარსებობის პირობებში თანაბრადაა გამოხატული ტრავმის სხვადასხვა ვადაზე.

კვლევის შედეგებით დადგენილია, რომ ცხოვრების ხარისხის დონე მნიშვნელოვნად განპირობებულია ფუნქციური დარღვევების სიმძიმით, რომელიც, იწვევს რა ადამიანის ცხოვრების შეზღუდვას და განსაკუთრებით - სოციალურ სფეროში. მნიშვნელოვნად მოქმედებს ორგანიზმის ადაპტაციურ პოტენციალზე.

RELATIONSHIP BETWEEN GENERAL HEALTH, ORAL HEALTH AND HEALTHY LIFESTYLE IN ELDERLY POPULATION (REVIEW)

Puturidze S., Margvelashvili M., Bilder L., Kalandadze M., Margvelashvili V.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Recently, the older population has increased worldwide and it is being predicted to keep growing in near future. As for the Georgia, people with the age 65 years and older are observed to be 12,4% of the population in 2000 and 14,4% in 2017 [7]. Therefore, these demographic changes will make influences on healthcare services [24]. As the age-related changes are observed in oral cavity, geriatric dentistry becomes more relevant to investigate oral disorders and to take relevant measures in elderly population [9]. The increase of older population

requires the protection against the decline in their health status [19]. Oral health status has become more important in accordance with continuous increase of older population. Several study results support associations between oral and general health [21]. Oral health is an important part of general health [18].

Moreover, oral health impacts on the quality of life [11,18] in accordance with its influence on many essential abilities such as mastication, taste, appearance, speech and psychosocial behavior. Oral health is an essential part

of general health with an impact on a person's quality of life during his/her entire lifetime, respectively [25]. Oral health effects on different aspects of life such as self-esteem and social interaction [9]. There is no doubt that less natural teeth and wearing dentures lead to lower intakes of difficult-to-chew food items, such as fresh vegetables, fruit and meat. So, there is an urgent problem of inadequate nutrition [16]. The epidemiological literature on oral conditions in the elderly population indicates differences between countries and regions. In addition, some studies concluded that financial and socioeconomic status seems to have more influence on food choices than dental status. Anyway, dental professionals and policymakers need to identify age-related changes of older population to establish treatment priorities [3].

Age-related oral changes. Dental caries:

Caries prevalence in 70 years and older adults is frequently observed due to the higher risk factors compared to younger generation. Those risk factors are mainly age-related changes in salivary, xerostomia as a result of multimедication, poor diet, especially increase of sugar intake, resulting in apt demineralization and exposure of root surfaces by gingival recession [32]. Extraction of affected teeth leads to edentulousness [14]. Nowadays the preference to dental caries treatment is given to the approach of remineralizing with fluoride, rather than extraction, in order to improve the quality of life [9].

Periodontal disease: A significant amount of evidence supports to recognize periodontitis as one of the risk factors to many non communicable diseases, especially cardiovascular disease [4,9] Periodontal diseases are both inflammatory and infectious diseases that affect the supporting tissues of the teeth. Unsatisfactory oral hygiene results in formation microbial biofilm and gingival inflammation. The severe form of the disease is clinically revealed the formation of pathological pockets, permanently flooding bloodstream with bacteria and bacterial products such as lipopolysaccharide and pro-inflammatory cytokines with possible effect on distant sites and organs [4].

Edentulism:

Edentulism is an essential public health issue worldwide due to its high prevalence and associated disability [15]. It is worth to mention, that in older adults' edentulism is mostly the endpoint of periodontal disease, and not of caries. Edentulism does not cause death itself, but it directly impacts facial appearance, nutrition, speaking and socialization [29]. However, several studies have reported that edentulism predicts mortality. In addition, chewing ability is considered to have an effect on the Oral Health Related Quality of Life (OHRQoL) of the elderly people [26].

Xerostomia:

Xerostomia remains common in geriatric patients, associated with older age, poor general health, gender - female sex and polymедication [9,34]. Dry mouth can lead to serious consequences such as increased incidence of caries, periodontal disease, candidases, difficulty in chew-

ing, swallowing, speech and taste, also burning sensation [9,22]. It is assumed that xerostomia influences oral health related quality of life. The high level of xerostomia seems to be linked with poorer quality of life [22].

The literature review was performed using ScienceDirect, Scopus and PubMed databases to identify relevant published studies. The phrases such as "oral health," "healthy lifestyle", "geriatric", "geriatric dentistry", "gerodontology" and "general health" were found in abstracts, titles and keywords in the field of medicine and dentistry through the ScienceDirect. More than 400 items were found. The year of publication was restricted to over the past 5 years and the language was limited to English. 36 most relevant articles were chosen.

Systematical literature revision about correlations between oral and general health in older adults, makes the topic familiar and leads to useful conclusions. This study outlines almost all possible associations between oral conditions and general health and the findings suggest that oral health improvement is strongly tied to the prices, dental services and policy systems. Some studies show that elderly people, living in different nursing homes, neglect the oral hygiene because of the lack of opportunity to maintain satisfactory level of oral hygiene themselves, while nurses do not pay enough attention to them.

Taking into account the trend that older people often need medical care, we should realize that medication may lead to dry mouth, oral ulcers and stomatitis [12].

Several studies have reported a small but significant implication/effect of prosthodontic treatment on general health. Some studies have found that perceived chewing ability is an impact factor for Oral Health Related Quality of Life in patients with removable partial dentures using structural equation modeling [33].

Epidemiological studies are conducted worldwide to investigate correlations between oral health status and systemic diseases. Despite this fact there is no significant evidence to make conclusions, correlations between oral, specifically periodontal disease and some systemic diseases are frequently observed. Unsatisfactory oral conditions can lead to abscesses, pain, bacteremia, septicemia and chronic disease, serious systemic diseases such as cardiovascular diseases and stroke [2,5]. Scientific studies consider local periodontal disease to be the independent risk-factor for mortality, osteoporosis, diabetes, cardiovascular and kidney diseases, dementia, cancer, pulmonary infections, erectile dysfunctions, preterm low-weight birth and nutritional disorders [9]. Moreover, dental and periodontal diseases are also associated with rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and other systemic immune problems. Several studies show the possible influence of periodontal diseases on dementia and/or cognitive impairment [11]. Some studies show, that periodontitis may also have certain implications in the Alzheimer's disease [9,10]. The increased prevalence of these conditions requires the knowledge of exact associations between NCD-s and oral pathologies, in order to prevent the initiation or worsening

of NCD-s. Periodontal inflammation is considered to extend from local gingivitis to bone destruction, which can lead to tooth loss, [9] taking into consideration that tooth loss is one of the premier factors affecting the quality-of-life [27].

A significant amount of evidence supports the correlations between diabetes and periodontal diseases. Oral hygiene and periodontal disease course is worse in diabetics. However, there is no significant difference in the extent of periodontal diseases. Furthermore, unsatisfactory glycaemic control produces worse periodontal conditions [9].

It is assumed that tooth loss leads to reduced intake of fruits and vegetables. Hence, serum beta-carotene, folic acid and vitamin C levels are significantly lower in edentulous subjects due to inadequate nutrition abilities [35]. Poor dentition results in lower energy intake. Diet quality is inversely associated with tooth loss [36].

In Georgia, prevalence of edentulism due to caries is observed to be more frequent compared with edentulism due to periodontal disease. Missing of 10 teeth due to caries in population aged 65-74 years is 4,4%, while missing 10 teeth due to periodontal diseases in the same age group is 1,6% [14].

Several studies have found socioeconomic factors to be bounded with edentulism. Furthermore, angina and hypertension are found to be tied with edentulism. Significantly reliable data proves that asthma and arthritis are related to edentulism. Though, connection between rheumatoid arthritis and edentulism are considered to have shared environmental or genetic risk factors resulting in sort of pathology [23].

Satisfactory oral conditions in older adults should be maintained for healthy diet taking into consideration that malnutrition impacts on their general health and the quality of life [13]. Adequate nutrition is of greatest importance particularly in elderly people [8]. Good nutritional status in older adults is significant to maintain the health, while poor nutritional status seems to be the sign of morbidity and mortality in institutionalized older adults [20]. Nutritional health care is one of the most important issue in accordance with non-communicable diseases [6].

Besides while some people have proper dental care, they have replaced their teeth with implants or with removable dentures (partial or complete), others remain edentulous with no replacements [34]. However, dentures should be properly fit, otherwise it may cause mucosal lesions such as denture stomatitis, angular cheilitis or traumatic ulcer [17]. People with dentures have less bite force, masticatory efficiency is reduced and they need more time to chew. In addition, People with more than 20 teeth are considered to be more physically active than those with less than 19 teeth [22].

Oral hygiene impacts on oral health and quality of life. However, hygiene level is observed to be low for both, remaining teeth and dentures of patients living in nursing homes and facilities [30]. It is worth to mention, that oral health care is considered to be one of the main factors for preventing aspirate pneumonia because of its ability to control risk factors [28]. Dental plaque and denture plaque are a reservoir of respiratory pathogens, particu-

larly in high risk in older patients with poor oral hygiene. Professional mechanical cleaning is observed to eliminate *Candida* as well as bacteria that is colonized in oral cavity and is the potential risk factor for pneumonia. Moreover, normal saliva secretion serves an auxiliary role in the prevention of aspirate pneumonia [28]. In addition aspirate pneumonia is a leading cause of death among older patients living in nursing homes and several types of hospitals [1]. Nevertheless, Older adults have less abilities to maintain satisfactory oral hygiene and proper dental treatment that results in worsening of periodontitis, pain and increased tooth mobility, finally loss of teeth [12].

Conclusion. Based on the currently available evidence, better collaboration between medical and dental fields is required in order to create and maintain healthy elderly population. Further studies are essential to be conducted for more details. Moreover, a special association with professional group is important for implementation of new programs, particularly for raising the knowledge of nurses and home keepers in order to enhance and maintain satisfactory oral hygiene.

It is essential that gerodontologists collaborate with healthcare workers and make new programs which will provide healthy life longevity in accordance with satisfactory oral conditions.

REFERENCES

1. Barnes C.M. Dental hygiene intervention to prevent nosocomial pneumonias' *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. Elsevier Inc, 14 (SUPPL.): 103-114.
2. Bilder L., Yavnai N., Zini A. Oral health status among long-term hospitalized adults: a cross sectional study. *Peer J* 2014; 2: 423.
3. Andrade F, Lebrao M, Santos J, Duarte Y. Correlates of change in self-perceived oral health among older adults in Brazil: Findings from the Health, Well-Being and Aging Study. *The Journal of the American Dental Association*. Elsevier, 2012; 143(5): 488-495.
4. Cotić J. et al. Oral health and systemic inflammatory, cardiac and nitroxid biomarkers in hemodialysis patients. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal* 2011; 22(4): e432-e439.
5. Dhanker K. Geriatric Dentistry: A Review. *JOHCD Sep J Oral Health Comm Dent* 2013; 77(33): 170-173.
6. El-Sherbiny, N. A., Younis, A., Masoud M. A comprehensive assessment of the physical, nutritional, and psychological health status of the elderly populace in the Fayoum Governorate (Egypt). *Archives of Gerontology and Geriatrics*. Elsevier Ireland Ltd, 2016; 66: 119-126.
7. GEOSTAT 'National Statistics Office of Georgia'. Available at: <http://www.geostat.ge>
8. Gil-Montoya J.A. et al. Association of the oral health impact profile with malnutrition risk in Spanish elders. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2013; 57(3): 398-402.
9. Gil-Montoya J.A. et al. Oral health in the elderly patient and its impact on general well-being: A nonsystematic review. *Clinical Interventions in Aging* 2015; 10: 461-467.
10. Hoeksema A.R. et al. Elderly with remaining teeth report less frailty and better quality of life than edentulous elderly: a cross-sectional study. *Oral Diseases* 2017; 23(4): 526-536.
11. Hoeksema AR. et al. Oral health status and need for oral care of care-dependent indwelling elderly: from admission to death.

Clinical Oral Investigations. *Clinical Oral Investigations* 2017; 21(7): pp. 2189–2196.

12. Jang E.-J. et al. Oral health related quality of life and its related factors of stroke patients at home in Korea. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. Elsevier Ireland Ltd, 2015; 61(3): 523–528.

13. Kshetrimayum N. et al. Oral health-related quality of life and nutritional status of institutionalized elderly population aged 60 years and above in Mysore City, India. *Gerodontology* 2013; 30(2): 119–125.

14. Makhviladze G. et al. Evaluation of edentulism, prosthetic status and prosthodontics treatment needs among the adult population of Georgia. *Georgian Medical News* 2016; 253: 30-34.

15. Makhviladze G. et al. The risk factors influencing the edentulism and prosthetic status of the adult population in different regions of Georgia. *Georgian Medical News* 2016; 253: 34-39.

16. Mariño R. et al. 'Self-assessed oral-health status and quality of life of older Chilean' *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2012; 56(3): 513–517.

17. Martori E. et al. Risk factors for denture-related oral mucosal lesions in a geriatric population. *Journal of Prosthetic Dentistry*. The Editorial Council for the *Journal of Prosthetic Dentistry* 2013; 111(4): 273–279.

18. Miyazaki H., Jones J.A., Beltrán-Aguilar E.D. Surveillance and monitoring of oral health in elderly people. *International Dental Journal* 2017; 67: 34–41.

19. Moriya S. et al. Relationships between self-assessed masticatory ability and higher level functional capacity among community-dwelling young-old persons. *International Journal of Gerontology*. Elsevier Taiwan LLC. 2016; 6(1): 33–37.

20. Ongan D., Rakicioğlu N. Nutritional status and dietary intake of institutionalized elderly in Turkey: A cross-sectional, multi-center, country representative study. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2015; 61(2): 271–276.

21. Oral health and general health at the early stage of ageing: A review of contemporary studies. *Japanese Dental Science Review*. Elsevier 2013; 50(1): 15–20.

22. Paredes-Rodriguez V. et al. Quality of life and oral health in elderly. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 2016; 8(5): 590-6.

23. Peltzer K. et al. Prevalence of loss of all teeth (Edentulism) and associated factors in older adults in China, Ghana, India, Mexico, Russia and South Africa. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2014; 11(11): 11308–11324.

24. van der Putten G.J. et al. Poor oral health, a potential new geriatric syndrome. *Gerodontology* 2014; 31: 17–24.

25. Van Der Putten G. J. et al. 'The importance of oral health in (frail) elderly people - A review. *European Geriatric Medicine*. Elsevier Masson SAS 2013; 4(5): 339–344.

26. Slade G.D., Akinkugbe A.A., Sander A.E. Projections of U.S. Edentulism Prevalence Following 5 Decades of Decline. *Journal of Dental Research* 2014; 93(10): 959–965.

27. Sonkesariya S. et al. Prevalence of Dentulism, Partial Edentulism and Complete Edentulism in Rural and Urban Population of Malwa Region of India: A Population-based Study. *International Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry* 2014; 4(4): 112–119.

28. Tada A., Miura H. Prevention of aspiration pneumonia (AP) with oral care. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. Elsevier Ireland Ltd 2012; 55(1): 16–21.

29. Tyrovolas S. et al. Population prevalence of edentulism and its association with depression and self-rated health. *Scientific Reports*. Nature Publishing Group 2016; 6(1): 37083.

30. Weening-Verbree L. et al. Oral health care in older people in

long term care facilities: A systematic review of implementation strategies. *International Journal of Nursing Studies*. Elsevier Ltd 2013; 50(4): 569–582.

31. Weiner S., Flinton R. Geriatric dentistry: A changing paradigm. *Quintessence International* 2014; 45(4): 279–280.

32. Wyatt C.C.L., Wang D., Aleksejuniene J. Incidence of dental caries among susceptible community-dwelling older adults using fluoride toothpaste: 2-year follow-up study. *Journal of the Canadian Dental Association* 2014; 80: 1-7.

33. Yamaga E., Sato Y., Minakuchi S. A structural equation model relating oral condition, denture quality, chewing ability, satisfaction, and oral health-related quality of life in complete denture wearers. *Journal of Dentistry*. Elsevier Ltd 2013; 41(8): 710–717.

34. Yellowitz J.A., Schneiderman M.T. Elder's Oral Health Crisis. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. Elsevier Inc 2014; 14(6): 191–200.

35. Yoshida M., Suzuki R., Iktani T. Nutrition and oral status in elderly people' *Japanese Dental Science Review*. Japanese Association for Dental Science 2013; 50(1): 9–14.

36. Zhu Y., Hollis J.H. Tooth loss and its association with dietary intake and diet quality in American adults. *Journal of Dentistry*. Elsevier 2012; 42(11): 1428–1435.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN GENERAL HEALTH, ORAL HEALTH AND HEALTHY LIFESTYLE IN ELDERLY POPULATION (REVIEW)

Puturidze S., Margvelashvili M., Bilder L., Kalandadze M., Margvelashvili V.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

This literature review aims to investigate how a poor oral health impacts on general health and healthy lifestyle of elderly people. The literature review was performed using ScienceDirect, Scopus and PubMed databases to identify relevant published studies. The year of publication was limited to over the past 5 years and the language was limited to English. Having considered the relevant articles' abstracts the 36 articles were selected. Systematical literature revision shows that recently, the older population has increased worldwide and it is being predicted to keep growing in near future. As age-related changes are observed in oral cavity, geriatric dentistry becomes more relevant to investigate oral disorders and to take relevant measures in elderly population. There is an urgent need to clarify the correlations between oral and general health. Unsatisfactory oral conditions lead to serious systemic diseases. Based on the currently available evidence, better collaboration between medical and dental fields is required in order to create and maintain healthy elderly population. A special association with professional group is important for implementation of new programs, in order to enhance and maintain satisfactory oral hygiene, oral health and oral health related quality of life.

Keywords: gerodontology, oral health status, general health, healthy lifestyle.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ СОСТОЯНИЕМ ПОЛОСТИ РТА, ОБЩИМ ЗДОРОВЬЕМ
И ЗДОРОВЫМ ОБРАЗОМ ЖИЗНИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР)

Путуридзе С.Д., Маргвелашвили М.В., Билдер Л.З., Каландадзе М.Н., Маргвелашвили В.В.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Целью исследования явилось изучение влияния неудовлетворительного состояния полости рта у лиц пожилого возраста на общее здоровье и качества жизни. Обзор литературы проводился с использованием научных подходов для выявления соответствующих научных работ. Выбор был сделан из англоязычных статей, опубликованных за последние 5 лет. На основе рассмотрения соответствующих статей отобрано 36 статьи. В результате тщательного анализа полученных данных установлено, что число лиц пожилого возраста в мире растет, что продолжится и в ближайшем будущем. В полости рта отмечены возрастные изменения, соответственно, гериатрическая стоматология становится более важной для определения

нежелательных изменений в полости рта и принятия соответствующих мер для пожилых лиц. Необходимо установить корреляцию между полостью рта и общим здоровьем. Неудовлетворительное состояние полости рта вызывает сложные соматические заболевания. Основываясь на существующих данных, необходимо улучшить сотрудничество между стоматологами и врачами общего профиля для создания и поддержания здоровья пожилых лиц. Специальные ассоциации, комплектованные специалистами, имеют важное значение для внедрения новых программ в целях повышения и поддержания общей гигиены, гигиены полости рта и качества жизни, связанных с здоровьем полостью рта.

რეზიუმე

ხანდაზმული პოპულაციის პირის ღრუს, ზოგად ჯანმრთელობასა და ჯანსაღი ცხოვრების წესს შორის არსებული კორელაციები (მიმოხილვა)

ს.ფუტურიძე, მ.მარგველაშვილი, ლ.ბილდერი, მ.კალანდაძე, ვ.მარგველაშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

შრომის მიზანს წარმოადგენდა ხანდაზმულეებში პირის ღრუს არადამაკმაყოფილებელი ჯანმრთელობის ზეგავლენის შესწავლა ზოგად ჯანმრთელობაზე და ცხოვრების ხარისხზე. ლიტერატურის მიმოხილვა განხორციელდა საერთაშორისოდ აღიარებული სამეცნიერო ბაზების გამოყენებით, რათა აღმოგვეჩინა შესაბამისი სამეცნიერო შრომები. შერჩევა მოხდა ბოლო 5 წლის მანძილზე გამოქვეყნებული ინგლისურენოვანი სტატიებიდან. რელევანტური სტატიების განხილვის საფუძველზე შერჩეული იქნა 36 სტატია. მიღებული მონაცემების განხილვის შედეგად დადგინდა, რომ მსოფლიოში აღინიშნება ხანდაზმული მოსახლეობის რიცხოვრების ზრდა და ნავარაუდებია აღნიშნული ტენდენციის გაგრძელება ახლო მომავალში. პირის ღრუში აღინიშნება ასაკობრივი ცვლილებები, შესაბამისად გერიატრიული სტომატოლოგია ხდება უფრო მნიშვნელოვანი მიმართულება,

რათა განისაზღვროს პირის ღრუში მიმდინარე არასასურველი ცვლილებები და მიღებული იქნას შესაბამისი ზომები ხანდაზმული პოპულაციისათვის ცხოვრების ხარისხის ასამაღლებლად. აუცილებელია კორელაციების დადგენა პირის ღრუსა და ზოგად ჯანმრთელობას შორის. პირის ღრუს არადამაკმაყოფილებელი მდგომარეობა იწვევს რთულსისტემურ დაავადებებს. ამჟამად არსებული მტკიცებულებების საფუძველზე, აუცილებელია მკურნალ ექიმებსა და სტომატოლოგებს შორის ურთიერთთანამშრომლობა, რათა ჩამოყალიბდეს და შენარჩუნდეს ჯანსაღი ხანდაზმული პოპულაცია. მნიშვნელოვანია პროფესიონალებით დაკომპლექტებული სპეციალიზირებული ასოციაციების შექმნა ახალი პროგრამების დანერგვისათვის, რათა გაიზარდოს და შენარჩუნდეს დამაკმაყოფილებელი პირის ღრუს ჰიგიენა, პირის ღრუს ჯანმრთელობა და პირის ღრუს ჯანმრთელობასთან ასოცირებული ცხოვრების მაღალი ხარისხი.

ЧРЕСКОСТНЫЙ ОСТЕОСИНТЕЗ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ В ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ

Дюсупов А.З., Дюсупов А.А., Манарбеков Е.М., Букатов А.К., Серикбаев А.С.

Государственный медицинский университет г.Семей, Республика Казахстан

Переломы нижних конечностей – наиболее частая локализация повреждений в травматологической практике. При их лечении имеет большое значение не только обеспечение наилучшего функционального результата в исходе, но и течение периода, когда оно осуществляется, который бывает достаточно продолжительным. У пациента, лишённого способности самостоятельно передвигаться, страдающего от боли и других функциональных нарушений, понижается качество жизни в течение продолжительного времени [28,29]. Поэтому сравнительная оценка качества жизни в период, предшествующий окончательной реабилитации, является важным фактором выбора варианта лечения [24,27].

Цель исследования – сравнительный анализ качества жизни в ходе лечения переломов костей нижних конечностей различных локализаций с использованием чрескостного и погружного остеосинтеза.

Материал и методы. Исследование проведено в Государственном медицинском университете г. Семей, кафедра скорой медицинской помощи на клинической базе Больницы скорой медицинской помощи в период 2012-2017 гг.

Исследованы 406 больных, которые с учетом локализации переломов нижних конечностей разделены на 3 группы: I - с переломами надколенника (n=81), II - костей голени (n=93), III - с лодыжечными переломами (n=232).

Общие критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие информированного согласия на включение в исследование и осуществление лечения методом чрескостного остеосинтеза. Критерии исключения: наличие гнойно-воспалительного процесса в локализации перелома, отказ от участия в исследовании.

В группу пациентов с переломами надколенника вошел 81 пациент, из них 55 (67,9%) мужчин и 26 (32,1%) женщин в возрасте старше 18 лет (самая старшая пациентка – 77 лет на момент получения травмы). Средний возраст по группе составил $47,7 \pm 2,6$ года. Критерием включения для данной группы являлось наличие перелома надколенника (типы 34-C1.1/2 и 34-C2 согласно классификации АО).

Пациенты каждой группы в зависимости от метода лечения распределены на 2 подгруппы: основная и сравнения. В I основную подгруппу включены 39 больных, из них 27 мужчин и 12 женщин, средний возраст – $48,3 \pm 2,4$ года, в I подгруппу сравнения – 42 пациента, 28 мужчин и 14 женщин, средний возраст – $47,2 \pm 2,6$ года.

В I основной подгруппе лечение проводилось путем применения усовершенствованного способа чрескост-

ного остеосинтеза (патент РК №76234 [10] и положительное решение о выдаче предварительного патента №2017/03.19.2 от 19.05.2017). У пациентов I подгруппы сравнения проводилось оперативное лечение открытым способом.

II группу составили 93 пациента с закрытыми и открытыми переломами большеберцовой и малоберцовой костей, из них 60 (64,5%) мужчин и 33 (35,5%) женщины в возрасте от 20 до 73 лет (средний возраст – $46,8 \pm 2,5$ года). Критерий включения: наличие перелома костей голени (типы 41-A2-3, 41-C1-3, 42-A3, 42-B1-3, 42-C1-3, 43A1-3 согласно классификации АО).

Во II основной подгруппе (n=47) использовался метод одноплоскостного чрескостного остеосинтеза, усовершенствованный на кафедре скорой медицинской помощи ГМУ г.Семей (Авт. свидетельство РК №91114 [9]). Во второй подгруппе сравнения (n=46) использованы различные методы погружного остеосинтеза в зависимости от локализации и характеристик перелома. Средний возраст по подгруппам – $46,5 \pm 2,4$ и $47,2 \pm 2,6$ гг., соответственно.

III группу больных с лодыжечными переломами составили 232 пациента с закрытыми переломами лодыжек, сопровождающимися подвывихом или вывихом стопы, в том числе 145 (62,5%) мужчин и 87 (37,5%) женщин в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст – $45,6 \pm 2,4$ г.). Критерий включения: наличие перелома лодыжек (типы 44-A2.1-A3, 44-B1-3, 44-C1-3 согласно классификации АО).

В III основную подгруппу включены 142 пациента, в том числе 89 (62,7%) мужчин, 53 (37,3%) женщины, в подгруппу сравнения (n=90) – 56 (62,2%) и 34 (37,8%), соответственно. Средний возраст пациентов в основной подгруппе составил $45,7 \pm 2,0$ и в подгруппе сравнения – $45,4 \pm 2,3$ г.

В лечении пациентов основной подгруппы использован метод трансартикулярной фиксации стопы к большеберцовой кости с применением специально разработанного с этой целью устройства (Патент РК №19661 от 17.04.2006 [11]).

Больным подгруппы сравнения проводилась операция открытого остеосинтеза на костными пластинами с винтами (n=61) или проволочной петлей.

Все пациенты, включенные в исследование, прошли полное клиническое обследование, обеспечивающее установление диагноза перелома, определение его характеристик и состояния пациента для выбора подхода к лечению. В динамике все обследованные находились под наблюдением в стационарных и амбулаторных условиях, объем которого соответствовал действующим Протоколам по диагностике и лечению.

Для определения качества жизни использованы три различных метода – общемедицинский опросник-анкета SF-36 [32] и специализированный KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), русифицированная и адаптированная версия [2] и FOAS (Foot and Ankle Outcome Score – специализированный опросник также русифицированный и адаптированный к использованию сотрудниками кафедры Московского государственного медицинского университета) [5]. SF-36 применена у пациентов с переломами надколенника, второй – при переломах костей голени и лодыжки.

Применение опросника SF-36 проводилось спустя 6 месяцев после травмы, а KOOS и FOAS – в динамике, в сроки 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев спустя.

Для статистического анализа результаты опроса пациентов вносились в специально созданную базу данных. Проводился анализ валидности данных для исключения ошибочных показателей. Осуществлялся анализ числовых рядов на соответствие распределения нормальному и равенство дисперсии данных [15]. Проверка гипотезы о статистической значимости различий между группами осуществлялась путем сравнения средних в числовых рядах с использованием критерия t Стьюдента. При наличии ограничений применения параметрического анализа использован непараметрический критерий Манна-Уитни [7]. Для опровержения нулевой гипотезы принимался уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На рис. 1 представлены данные обследования пациентов с переломами надколенника с использованием опросника SF-36.

На момент обследования у пациентов основной группы значимые различия с группой сравнения определялись по шкалам физическая активность (ФА) - 19,3%, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ) - 23,9% и телесная боль (ТБ) - 19,5%, $p < 0,05$ во всех случаях.

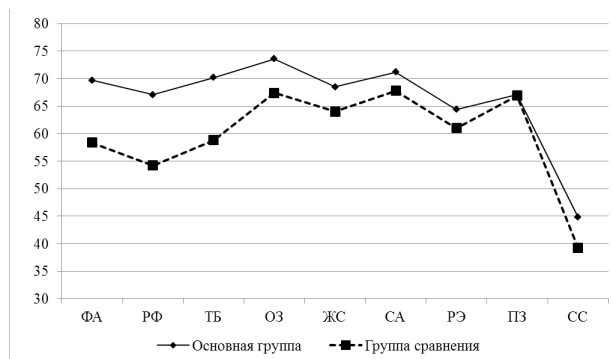


Рис. 1. Показатели качества жизни у больных с переломами надколенника по опроснику SF-36

Известно, что в травматологической практике более адекватными, чем общий анализ качества жизни по опроснику SF-36, инструментами оценки являются специально разработанные опросники. Для повреждений в области коленного сустава таковым является KOOS. Полученные в результате его использования данные представлены на рис. 2.

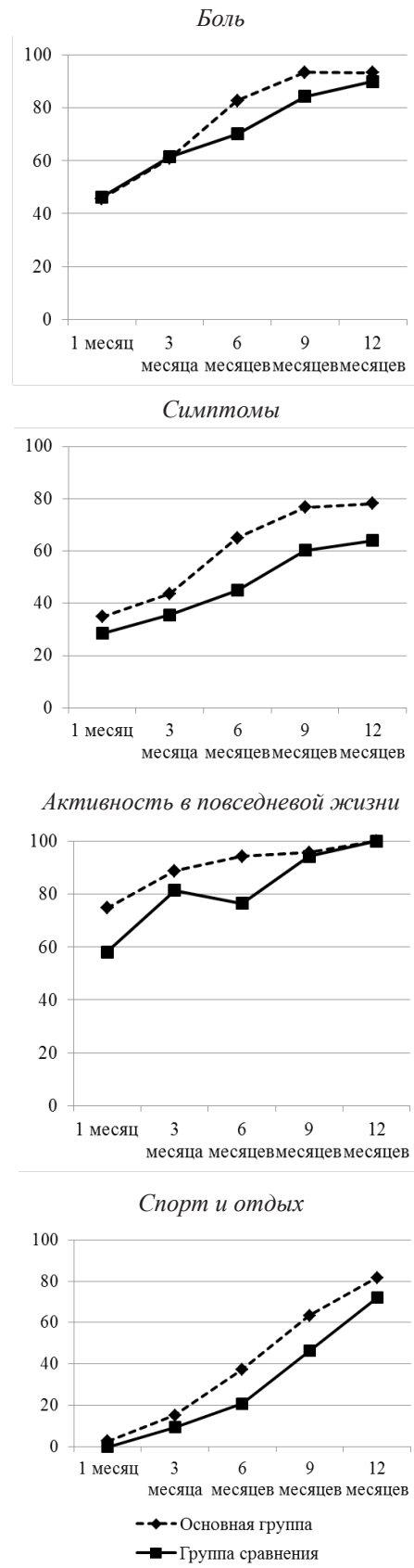


Рис. 2. Динамика показателей качества жизни по опроснику KOOS у больных с переломами надколенника с учетом времени, прошедшего после травмы

По шкале боль значимые различия между группами выявлены спустя 6 месяцев - 18,0% ($p<0,05$).

По шкале симптомы значимость различий в пользу основной группы выявлена спустя 3, 6 и 9 месяцев - 22,7%, 44,4%, 27,2% соответственно; $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,05$.

По шкале «активность в повседневной жизни» различия были значимыми спустя месяц - 28,6% ($p<0,05$), далее они нивелировались, однако спустя 6 месяцев возникли вновь, достигая 23,1% ($p<0,05$). Вероятно, это связано с тем, что в этот период реабилитация пациентов группы сравнения после снятия металлоконструкций еще не завершена.

В данных шкалы спорт и отдых значимые различия между группами выявлены на всех сроках, включая 9 месяцев и составили спустя 3 месяца - 38,2%, 6 месяцев - 39,0% и 9 месяцев - 23,2% ($p<0,05$ во всех случаях).

Результаты, полученные при анкетировании опросником SF-36 пациентов с множественными переломами костей голени, представлены на рисунке 3.

Резко выраженных различий между группами в срок обследования не выявлено. Прослеживалось существенное снижение по шкале ФА, РФ, общее здоровье (ОЗ), сравнение самочувствия с предшествующим годом (СС). Значимыми оказались различия между группами только по одной шкале - ФА на 23,5%, $p<0,05$. Определенные различия, не достигающие степени статистической значимости, отмечались также по шкалам ТБ, ОЗ, роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ) и СС.

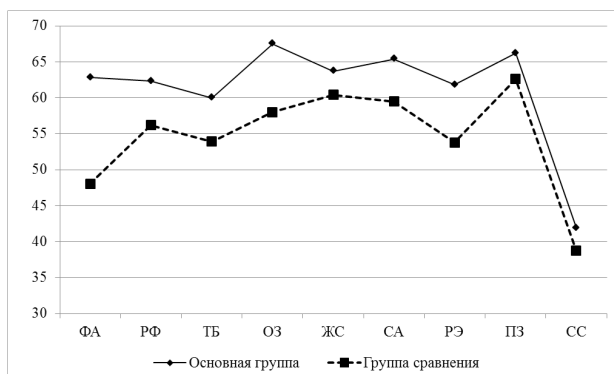


Рис. 3. Показатели качества жизни у больных с множественными переломами костей голени по опроснику SF-36

Более четкая картина выявлена при применении специализированного опросника FOAS (рис. 4).

По шкале боль в срок обследования 1 месяц различия между группами составили 48,5% с превышением в основной ($p<0,01$). Спустя 3 месяца степень различий несколько снизилась - до 28,4%, $p<0,05$. На том же уровне разница показателей между группами находилась спустя 6 месяцев ($p<0,05$). Спустя 9 месяцев различия начали уменьшаться, составив 22,2% ($p<0,05$). В срок последнего обследования данные различия практически нивелированы, превышение показателя в основной группе составило 8,2% ($p>0,1$).

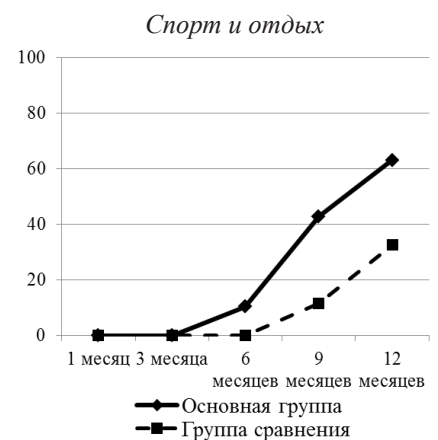
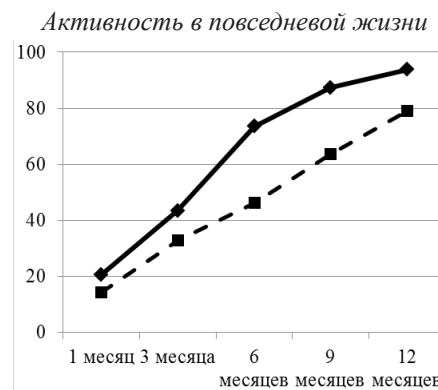
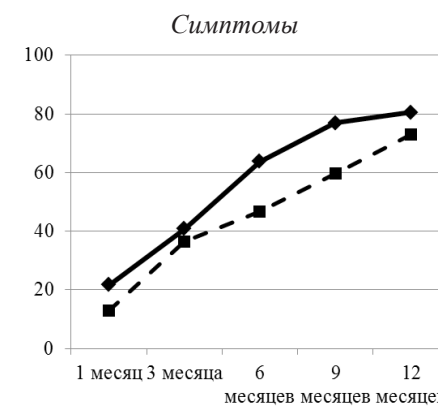
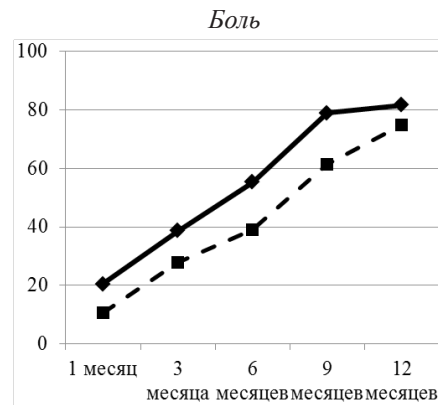


Рис. 4. Динамика показателей качества жизни по методике FOAS у больных с переломами костей голени с учетом времени, прошедшего после травмы

По шкале симптомы обследование спустя месяц выявило различие в 41,0% ($p < 0,05$), далее прослеживалось сближение показателей групп (10,5%, $p > 0,1$), однако спустя 6 месяцев разница вновь увеличилась и достигла 26,7% ($p < 0,05$). Через 9 месяцев значимые различия сохранялись (22,1%, $p < 0,05$), а спустя 1 год от начала лечения отмечалось отсутствие существенной разницы между группами. По шкале активность в повседневной жизни различия между группами спустя 1 месяц были меньше, чем по ранее проанализированным шкалам (30,6%, $p < 0,05$). Спустя 3 месяца уровень различий и степень их значимости сохранялись (24,7%, $p < 0,05$). Через 6 месяцев наблюдался пик различий по данной шкале, составивший 37,0% ($p < 0,05$), далее отмечалась тенденция к уменьшению разницы между группами до 27,3% через 9 месяцев ($p < 0,05$) и 15,8% спустя 12 месяцев ($p > 0,05$).

Результаты анализа по шкале «спорт и отдых» демонстрируют отсутствие результатов в обеих группах в срок до 3 месяцев, а в группе сравнения – до 6 месяцев после получения травмы. В основной группе первые положительные ответы в опроснике определились 6 месяцев спустя, а через 9 месяцев выявлены значимые различия, достигающие 73,1% ($p < 0,01$). Сохранялась статистическая значимость различий также при последнем обследовании (48,0%, $p < 0,05$).

Таким образом, при применении специализированного опросника FOAS выявлен плавный рост показателей в основной группе и задержка его увеличения в группе сравнения. Очевидно, что ее наличие в той же мере связано с развившимися осложнениями, как и с необходимостью удаления металлоконструкций, применяемых при погружному остеосинтезу.

Данные, полученные у больных с переломами лодыжек, сопровождающимися подвывихом и вывихом стопы, представлены на рис. 5 (SF-36) и 6 (FOAS).

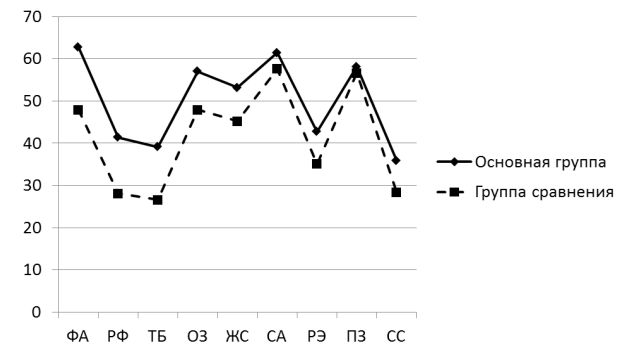


Рис. 5. Показатели качества жизни пациентов с переломами лодыжек по методике SF-36

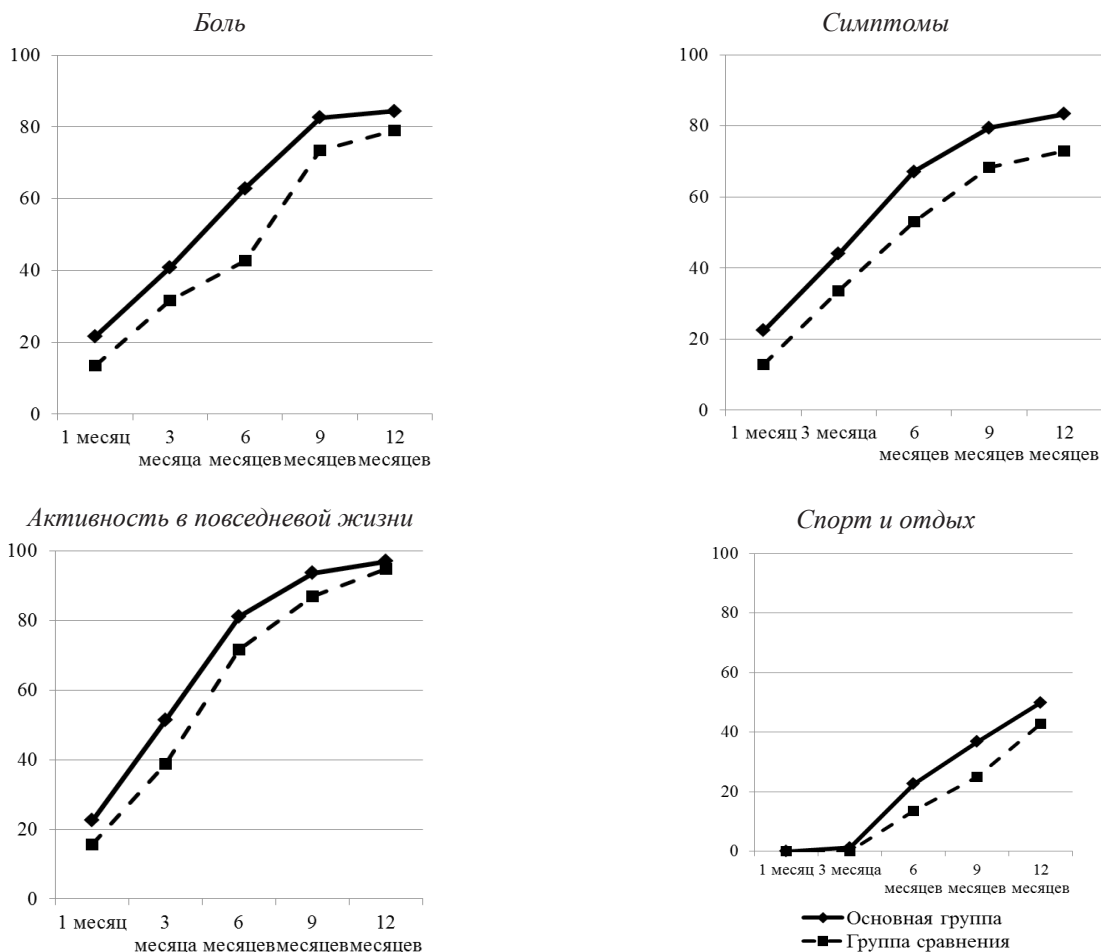


Рис. 6. Динамика показателей качества жизни по методике FOAS у больных с переломами лодыжек

Из данных рис. 5 явствует, что показатели качества жизни, определяемые с помощью опросника SF-36, выявили различия между группами практически по всем шкалам. Так, превышение по шкале ФА составило 31,1% ($p < 0,05$), РФ – 47,3% ($p = 0,01$), ТБ – 47,0% ($p < 0,01$). Имеющие аналогичную направленность в сторону превышения у пациентов основной группы различия по другим шкалам статистически не значимы.

Определенные по методике FOAS показатели качества жизни в основной группе на всем протяжении исследования также превышали таковые в группе сравнения. Значимые различия были получены по шкале боль спустя 6 месяцев. Их уровень составил 46,7% ($p < 0,05$). Однако по шкале симптомы различия оставались на уровне тенденций на всем протяжении исследования. Существенных различий между группами по шкале активность в повседневной жизни не выявлено.

Более ранняя активизация пациентов при применении разработанной методики заметна по данным шкалы спорт и отдых, где значимые различия выявлены спустя 6 и 9 месяцев, составляя, соответственно, 67,4% ($p < 0,01$) и 47,9% ($p < 0,05$).

Чрескостный остеосинтез – один из наиболее распространенных методов лечения переломов [14,20,31]. Однако в последние годы по многим локализациям повреждений более адекватным считается метод погружного остеосинтеза с проведением открытых оперативных вмешательств [23,34,35]. Этот подход имеет свои неоспоримые преимущества, связанные со стабильностью фиксации отломков при наличии достаточных условий к выполнению вмешательства и его адекватности и универсальностью, в частности, при оскольчатых переломах [6,16,19,30].

При этом метод погружного остеосинтеза не лишен собственных, практически неустраняемых недостатков. Первым из них является необходимость обеспечения операционного доступа, т.е., создания достаточно обширной раны мягких тканей и, при внутрисуставных переломах, суставной капсулы [1,18,33]. При использовании методики чрескостного остеосинтеза дополнительной травматизации конечности такого рода удастся избежать. В подавляющем большинстве случаев при проведении погружного остеосинтеза требуется повторное вмешательство для удаления конструкций, осуществляющих фиксацию костных обломков [12,26]. При чрескостном остеосинтезе извлечение спиц не сопровождается дополнительной травматизацией и не сопряжено с риском инфекционно-воспалительных осложнений [21]. Напротив, при осуществлении чрескостного остеосинтеза следует учитывать наличие на конечности устройства, которое обуславливает ту или иную степень иммобилизации и ограничения возможности пользования конечностью [36]. В то же время большинство современных подходов к чрескостному остеосинтезу при переломах нижних конечностей обеспечивают ее опороспособность и возможность самостоятельного передвижения пациента [3,22].

Как при проведении погружного, так и чрескостного

osteosynthesis осложнения со вторичным расхождением обломков [8,25] не исключаются и при погружном остеосинтезе требуют повторного открытого вмешательства, а в случае чрескостного аппаратного остеосинтеза, как и при первичной фиксации, так и при наличии показаний к его возобновлению, следует ограничиться повторной репозицией с проведением спиц [13]. Более того, исходя из результатов проведенного исследования, адекватно рассчитанный и выполненный чрескостный остеосинтез переломов костей нижних конечностей сопровождается подобными осложнениями крайне редко.

При погружном остеосинтезе снижение КЖ происходит по причине открытых вмешательств на поврежденной конечности, процессов заживления раны и осложнений, а также имеется действие всех этих факторов, хотя и не столь выраженное, при снятии фиксирующих металлоконструкций. Только в случае лодыжечных переломов степень иммобилизации конечности при чрескостном остеосинтезе превосходила таковую в группе погружного остеосинтеза в течение всего периода лечения. Однако несколько лучшие функциональные результаты и уменьшение болевых ощущений, связанных с полной иммобилизацией в голеностопном суставе, по всей вероятности, компенсировали неудобства, созданные применением фиксирующего аппарата.

Обращает на себя внимание наличие единых характеристик сравнительного уровня и динамики КЖ у больных всех трех клинических групп, кроме того, обследованных с использованием различных методик исследования – как общей [4], так и специализированных [2,5,17].

Таким образом, исследование качества жизни у больных с переломом костей нижней конечности выявило, что применение чрескостного остеосинтеза с использованием разработанных нами подходов и усовершенствований является более адекватным в медицинской практике Республики Казахстан, по крайней мере, в специализированных лечебных учреждениях областного уровня, чем используемые методы погружного остеосинтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкин Н.Л., Петрик Т.М., Грошовский М.В., Анкин Л.Н. Проблемы внедрения в практику малоинвазивного накостного остеосинтеза // Збірник наукових праць XV з'їзду ортопедів-травматологів України. Донець: Ліра, 2010: 187.
2. Бараненков О.А., Голозубов О.М., Голубев В.Г., Голубев Г.Ш., Жданов В.Г. Региональная адаптация шкалы оценки исходов повреждений и заболеваний коленного сустава KOOS. Травматология и ортопедия России. 2007 №1(43): 26-32.
3. Бардеев А.Ю. Лечение переломов костей голени и их последствий методом чрескостного остеосинтеза на основе биомеханической концепции фиксации переломов: автореф. дисс. к.м.н. М., 2005: 28 с.
4. Белова А.Н., Щепетова О.Н., ред. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидор; 2002. 440 с.
5. Вискара Моллинедо Э., Зимина Э.В., Турина С.А., Ярыгин Н.В. Валидизация шкал и вопросников для оценки функционального состояния и качества жизни пациентов

с переломовывихами голеностопного сустава. Российские медицинские вести. 2011 Том XVI, №2: 61-71.

6. Воронкевич И.А. Хирургическое лечение переломов мыщелков большеберцовой кости (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... д.м.н. Санкт-Петербург, 2010: 46.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика (пер. с англ.). М., Практика: 1998: 459.
8. Гусейнов А.Г. Оптимизация метода Илизарова при лечении переломов длинных костей нижних конечностей. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современные принципы и технологии остеосинтеза костей конечностей, таза и позвоночника». Санкт-Петербург, 2015. С.31.
9. Дюсупов А.З., Дюсупов А.А., Букатов А.К. Устройство для трaкции и фиксации спиц к внешним опорам аппарата для чрескостного остеосинтеза: Патент РК №91114, приоритет 20.03.2015.
10. Дюсупов А.З., Дюсупов А.А., Козыкенов А.А., Манарбеков Е.М. Способ чрескостного остеосинтеза перелома надколенника: Патент РК №76234, приоритет 12.06.2012.
11. Дюсупов А.З., Серикбаев А.С., Тузельбаев К.К., Шотыкова А.М., Токабаева Г.Т. Устройство для трaсарткулярного проведения спиц через стопу к большеберцовой кости: Патент РК №19661, приоритет 17.04.2006.
12. Загородний М.В., Волна А.А., Панин М.А. Удаление имплантатов. Вестник РУДН. Серия Медицина. 2010. 4: 44-51.
13. Каплунов О.А. Чрескостный остеосинтез по Илизарову в травматологии и ортопедии: автореф. дисс. д.м.н. Курган, 2004. 44.
14. Карасев А.Г. Чрескостный остеосинтез аппаратом Илизарова в системе лечения больных с множественными переломами бедра и голени: автореф. дисс. д.м.н. Курган, 2007: 36 с.
15. Козлов А.П., Попов Н.Н. Медицинская статистика. Харьков, 2006: 88 с.
16. Мюллер М.Е., Альговер М., Шнайдер Р., Виллинеггер Х. Руководство по внутреннему остеосинтезу (пер. с нем.). М., 2013: 750 с.
17. Сикилинда В.Д., Алабуг А.В., Механцева К.Ф. К методологии создания шкал качества жизни пациентов в травматологии и ортопедии. Современные технологии в травматологии и ортопедии: Материалы 3-го междунар. конгр. М., 2006. Т.2. 362.
18. Ситник А.А., Белецкий А.В. Минимально инвазивный остеосинтез пластинами при переломах длинных трубчатых костей. Мед.новости. 2009. 175(7). 15-18.
19. Травматология: национальное руководство / под ред. Г.П. Котельникова, С.П. Миронова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 808.
20. Тюляев Н.В., Воронцова Т.Н., Соломин Л.Н., Скоморошко П.В. История развития и современное состояние проблемы лечения травм конечностей методом чрескостного остеосинтеза (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2011 2: 179-190.
21. Швед С.И., Карасев А.Г., Долганова Т.И., Свешников А.А. Лечение больных с множественными переломами костей нижних конечностей методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову. Гений ортопедии. 2006. 4: 75-78.
22. Шевцов В.И., Швед С.И., Сысенко Ю.М. Чрескостный остеосинтез при лечении оскольчатых переломов. Курган, 2002: 328.
23. Шукуров Э.М. Современные аспекты лечения больных с множественными переломами костей нижних конечностей (обзор литературы). Гений ортопедии. 2014. 3: 89-93.
24. Alexandridis G, Gunning AC, Leenen LP. Health-related quality of life in trauma patients who sustained a calcaneal fracture. Injury. 2016 Jul;47(7):1586-1591.
25. Browner B.D., Jupiter J.B., Krettek C. Skeletal Trauma: Basic Science, Management, and Reconstruction. Saunders, an imprint

of Elsevier Inc., 2015. 2704 p.

26. Busam ML, Esther RJ, Obremsky WT. Hardware removal: indications and expectations. J Am Acad Orthop Surg. 2006 Feb;14(2):113-120.
27. Conforte JJ, Alves CP, Sánchez Mdel P, Ponzoni D. Impact of trauma and surgical treatment on the quality of life of patients with facial fractures. Int J Oral Maxillofac Surg. 2016 May;45(5):575-581.
28. Kaske S, Lefering R, Trentzsch H, Driessen A, Bouillon B, Maegele M, Probst C. Quality of life two years after severe trauma: a single-centre evaluation. Injury. 2014 Oct;45 Suppl 3:S100-105.
29. Mörsdorf P, Becker SC, Holstein JH, Burkhardt M, Pohlemann T. Quality of life after multiple trauma. Chirurg. 2014 Mar;85(3):208, 210-4.
30. Schepers T., van Lieshout E.M., van Ginhoven T.M. Current concepts in the treatment of intra-articular calcaneal fractures: results of a nationwide survey. Int Orthop. 2008;32:711-715.
31. Scannell B.P., Waldrop NE, Sasser HC, Sing RF, Bosse MJ. Skeletal traction versus external fixation in the initial temporization of femoral shaft fractures in severely injured patients. J. Trauma. 2010 68(3): 633-640.
32. SF-36 health survey: Manual and Interpretation Guide / J.E. Ware et al. MA: Boston, 1993: 143 p.
33. Wang P.F., Fu Q.G., Liu X.W. Case-control study on two methods for the treatment of calcaneal fractures. China J Orthop Trauma. 2012;2:92-96.
34. Wang XJ, Su YX, Li L, Zhang ZH, Wei XC, Wei L. Percutaneous poking reduction and fixation versus open reduction and fixation in the treatment of displaced calcaneal fractures for Chinese patients: A systematic review and meta-analysis. Chin J Traumatol. 2016 Dec 1;19(6): 362-367.
35. Yan W.Y. Comparative study between percutaneous poking internal fixation and open reduction internal fixation in the treatment of calcaneal fractures. For All Health. 2014;6:124-125.
36. Ziegler C, Neshkova I, Schmidt K, Meffert R, Jakubietz M, Jakubietz R. Surgical treatment of ulnar collateral ligament injuries of the thumb metacarpophalangeal joint. Oper Orthop Traumatol. 2016 Apr;28(2):111-126.

SUMMARY

TRANSOSSEOUS OSTEOSYNTHESIS OF LOWER EXTREMITIES BONES FRACTURES AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS IN THE TREATMENT PERIOD

Dyusupov A., Dyusupov A., Manarbekov E., Bukatov A., Serikbaev A.

Semey Medical University, Republic of Kazakhstan

The aim of the study is a comparative analysis of the quality of life in the treatment of fractures of the bones of the lower extremities of various localizations using transosseous and submerged osteosynthesis.

We examined 397 patients with injuries of the lower segment of the lower extremity (patellar fractures - 81, multiple bones fractures of the tibia - 84 and fractures of the ankles, accompanied by a dislocation of the foot - 232). Patients were distributed in the subgroups depending on the treatment. The main group was performed using transosseous osteosynthe-

sis, the comparison group - submerged osteosynthesis. The quality of life was examined using a general questionnaire SF-36 and specialized KOOS (with patella fractures) and FOAS (fractures of the bones of the lower leg and ankles). In patients with all localizations of fractures the quality of life was exceeded in the subgroups of the transosseous osteosynthesis group over the parameters of the comparison group. The most significant differences with the use of specialized questionnaires were revealed 6-9 months after trauma with a tendency to leveling to the end of the study (1 year). A more pronounced excess of the quality of life in the main group was seen in fractures of the shin bones. The study of the quality of life allows us to recommend the use of transosseous osteosynthesis for the treatment of lower segment of the lower limb bone fractures.

Keywords: lower extremities bones fractures; transosseous osteosynthesis; quality of life.

РЕЗЮМЕ

ЧРЕСКОСТНЫЙ ОСТЕОСИНТЕЗ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ В ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ

Дюсупов А.З., Дюсупов А.А., Манарбеков Е.М., Букатов А.К., Серикбаев А.С.

Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан

Цель исследования – сравнительный анализ качества жизни в ходе лечения переломов костей нижних конечностей различных локализаций с использованием чрескостного и погружного остеосинтеза.

Обследованы 397 пациентов с повреждениями нижнего сегмента нижней конечности (переломами надколенника – 81, множественными переломами костей голени – 84 и переломами лодыжек, сопровождающимися вывихом стопы – 232). Больные в зависимости от вида лечения распределены на подгруппы. В подгруппах основной группы оно проводилось с использованием чрескостного остеосинтеза, в группе сравнения – погружного остеосинтеза. Качество жизни исследовали с использованием общего опросника SF-36 и специализированных KOOS (при переломах надколенника) и FOAS (переломы костей голени и лодыжек).

У пациентов с различными локализациями переломов качество жизни имело превышение в подгруппах группы чрескостного остеосинтеза над показателями группы сравнения. Наиболее существенные различия при использовании специализированных опросников выявлены спустя 6-9 месяцев после травмы с тенденцией к нивелированию к окончанию исследования спустя 1 год. Более выраженное улучшение качества

жизни в основной группе прослеживалось при переломах костей голени. Авторы, опираясь на результаты исследования КЖ пациентов при использовании различных методов лечения переломов нижних конечностей, рекомендуют применение метода чрескостного остеосинтеза.

რეზიუმე

ქვემო კიდურების ძვლების მოტეხილობის ოსტეოსინთეზი გარეგანი ფიქსაციით და პაციენტების სიცოცხლის ხარისხი მკურნალობის პერიოდში

ა. დიუსუპოვი, ა. დიუსუპოვი, ე. მანარბეკოვი, ა. ბუტაკოვი, ა. სერიკბაევი

ქ. სემეის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს შეადგენდა პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის შედარებითი ანალიზი ქვემო კიდურების ძვლების სხვადასხვა ლოკალიზაციის მოტეხილობის მკურნალობისას ოსტეოსინთეზით გარეგანი ფიქსაციით და ჩაყურსვით ოსტეოსინთეზით.

გამოკვლეულია 397 პაციენტი ქვემო კიდურების ქვედა სეგმენტის დაზიანებით (მუხლის ზედა მიდამოს მოტეხილობით – 81, წვივის ძვლების მრავლობითი მოტეხილობით – 84, კოჭის მოტეხილობით და ტერფის ამოვარდნით – 232). პაციენტები ჯგუფებად დაიყო მკურნალობის მიხედვით: ძირითადი ჯგუფის ქვეჯგუფებში ოსტეოსინთეზი ტარდებოდა გარეგანი ფიქსაციით, შედარების ჯგუფში კი - ჩაყურსვით ოსტეოსინთეზი. სიცოცხლის ხარისხის კვლევა ტარდებოდა საერთო კითხვარით SF-36 და სპეციალიზებული KOOS (მუხლის ზედა მიდამოს მოტეხილობებისას) და FOAS (წვივის და კოჭის მოტეხილობებისას) კითხვარებით.

ყველა ლოკალიზაციის მოტეხილობის მქონე პაციენტების სიცოცხლის ხარისხი, შედარების ჯგუფთან მიმართებით, უმჯობესი იყო იმ ქვეჯგუფში, სადაც ოსტეოსინთეზი ჩატარდა გარეგანი ფიქსაციით. სპეციალიზებული კითხვარებით კვლევისას განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი განსხვავებანი გამოვლინდა ტრავმიდან 6-9 თვის შემდეგ, რასაც კვლევის პერიოდის ბოლოს (1 წელი) ნიველირების ტენდენცია ჰქონდა. სიცოცხლის ხარისხის უფრო გამოხატული მატება ძირითად ჯგუფში გამოვლინდა წვივის ძვლების მოტეხილობის დროს. ამრიგად, სიცოცხლის ხარისხის კვლევა ქვემო კიდურების ქვედა სეგმენტების მოტეხილობის მკურნალობისათვის იძლევა გარეგანი ფიქსაციით ოსტეოსინთეზის ჩატარების რეკომენდების საფუძველს.

СОСТОЯНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В НЕФТЕГАЗОНОСНЫХ РАЙОНАХ

Тусупкалиев А.Б., Сарсембаева Л.К., Абдрахманова А.А., Аязбаева Л.К., Шерниязова Ф.С.

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

Среди множества рассматриваемых факторов, формирующих здоровье населения огромную роль играет состояние окружающей среды. Вклад антропогенных факторов в формирование различных патологий может колебаться от 10- 60% , в зависимости от места и условий проживания [8].

Анализ современной литературы убедительно подтверждает, что понятию «экологический риск» придается особое значение [1,9].

В последние годы в Актюбинской области нефтегазодобывающая промышленность интенсивно развивается, осваиваются и наращивают новые мощности разведанных нефтегазовых месторождений, вводятся новые предприятия по переработке нефти и газа. Широкомасштабное освоение нефтяного региона на территории Актюбинской области оказывает отрицательное воздействие на качество основных объектов окружающей и производственной среды. Серьезной проблемой для Западного Казахстана, в частности Актюбинской области является загрязнение окружающей среды выбросами предприятий нефтедобывающего и нефтегазоперерабатывающего комплекса, которые из года в год не соблюдают природоохранных мер. В нефтяной промышленности воздействие нефти на организм женщин возможно как в результате вдыхания паров и газов, так и вследствие загрязнения ими кожных покровов. В связи с этим, важное значение имеет состав нефти. По элементному содержанию в нефти преобладает углерод (83-87%) и водород (11-14%), кислород, азот и сера составляют суммарно 5-6%, в небольших количествах содержится ряд других элементов: ванадий, фосфор, калий, никель, йод, кремний, кальций, железо, магний, алюминий, свинец, серебро, золото, уран. Некоторые из этих элементов, например, пятиокись ванадия, концентрируясь, могут оказать вредное воздействие на организм женщин. Из примесей нефти крайне важное значение имеют сернистые соединения: сероводород, сульфиды, дисульфиды, сульфокислоты, меркаптаны, тиофаны, попадание которых в организм человека может привести к заболеваниям органов дыхания, пищеварительной, нервной, эндокринной систем.

Установлено, что выбросы загрязняющих веществ от деятельности нефтяных предприятий составляют практически 80% от всех выбросов в атмосферу. Особую роль в этом играет сжигание газа на факелах в местах нефтедобычи. Крупные нефтегазовые месторождения, расположенные на территории Темирского района Актюбинской области, ухудшили экологическую обстановку. В связи с освоением и развитием

нефтедобычи в регионе экосистема наиболее подвержена загрязнению серой и серосодержащими соединениями, которыми богата казахстанская нефть. При эксплуатации месторождений, расположенных в данном регионе, в воздушный бассейн, кроме перечисленных выше загрязняющих веществ, выбрасываются сероводород и меркаптаны [2].

В настоящее время отмечается рост гинекологической заболеваемости. Немаловажная роль в этом отводится экологическим и производственным факторам.

На данный момент актуальным является вопрос производственной медико-социальной профилактики нарушений здоровья, что требует проведения дополнительных исследований, особенно в плане развития фоновых и предракочных состояний шейки матки [16].

В настоящее время проблема рака шейки матки у женщин, контактирующих с неблагоприятными факторами производственной среды, вышла за рамки медицинской и превратилась в социальную, поскольку указанная патология имеет широкое распространение и приводит к инвалидизации молодых трудоспособных женщин, оказывая влияние не только на качество жизни, но и на репродуктивные показатели работниц [5,6].

Целью исследования явилась оценка состояния шейки матки у женщин, проживающих в нефтегазоносных районах Актюбинской области.

Задачи исследования:

1. Определить частоту и структуру заболеваний шейки матки.
2. Изучить микробиологические параметры у женщин обследуемых групп.

Материал и методы. Проведено ретро- и проспективное исследование 300 женщин, из них 150 – жительницы Темирского района (основная группа - I) и 150 - Хобдинского района (контрольная группа - II).

В соответствии с целью и задачами по определению патологии шейки матки применялись методы кольпоскопического, цитологического и гистологического исследования эпителия шейки матки. Определялись форма, величина шейки матки и наружного зева, рельеф слизистой оболочки, граница плоского эпителия, покрывающего шейку, и цилиндрического эпителия цервикального канала. После кольпоскопического исследования производилась прицельная биопсия шейки матки [7,12].

Для предварительной оценки бактериальной флоры применялись методы бактериоскопического и бактериологического исследования содержимого влагалища.

Микроскопическая вирусная инфекция предус-

матривала исследование соскоба эпителия в области заднего свода влагалища, влагалищной части шейки матки и цервикального канала.

С целью диагностики гонорейной, трихомонадной, хламидийной, микоплазменной, уреоплазменной инфекции и определения антибиотикочувствительности выполняли культуральные исследования.

Полученный материал подвергался статистической обработке с заданной надежностью $p=95\%$ или уровнем значимости $a=0,05$.

Результаты и их обсуждение. В современных условиях влияние нефтегазоносной промышленности на здоровье женщин представляет реальную опасность как для организма в целом, так и специфических функций, что диктует необходимость изучения отклонений в репродуктивной системе исследуемых женщин и разработку профилактических мер, направленных на защиту их здоровья [6,10].

Для выяснения причин патологического состояния репродуктивной функции, в частности развития у женщин фоновых и предраковых состояний шейки матки проведен анализ гинекологических исследований. По итогам исследований, проведенных другими авторами, установлено, что на здоровье женщин, проживающих в нефтегазоносных районах Республики Казахстан, оказывают влияние такие химические соединения, как синтетические эфиры, дизфир, полиол-эфир, синтетический углеводород, полиалкилен гликоль, перфлюоринированные полиэфиры [2]. Помимо этого, женщины имеют непосредственный контакт с силиконовыми и флюоро-кремниевыми маслами. Воздействие токсических веществ усиливает негативное влияние химического фактора на репродуктивное здоровье женщин [16].

Таким образом, сравнение данных основной и контрольной групп позволяет заключить, что химический фактор, присутствующий в основной группе, отсутствует в контрольной группе.

С целью определения влияния нефтепродуктов на частоту и структуру заболеваний шейки матки проводилась кольпоскопия эпителия. Выявлено, что самыми частыми кольпоскопическими признаками являются: оригинальный плоский эпителий - у 84 (56%) женщин

основной и высоко достоверно чаще - у 79 (52,6%) женщин группы сравнения ($p<0,001$), цилиндрический эпителий выявлен у 21 (14%) и у 44 (29,3%), соответственно. Также примерно одинаково часто выявлялся и атрофический эпителий ($p<0,05$). У 14 (9,4%) женщин основной группы и 6 (4%) контрольной группы, стык эпителия отмечался в основной группе - у 15 (10%), в контрольной группе - у 4 (2,8%). Нормальная зона трансформации определялась у 16 (10,6%) основной группы и у 17 (11,3%) контрольной группы.

При рассмотрении патологических форм эпителия шейки матки выявлено достоверное увеличение случаев воспалительных изменений у обследованных основной группы - 33 (22%) и 5 (3,3%) в группе сравнения, зон йод-негативного эпителия - у 24 (16%) и 5 (3,3%), эрозированного эпителия - 26 (17,3%) и 6 (4%), толстой лейкоплакии - 17 (11,3%) и 3 (2%). Достоверно чаще выявлялись также такие кольпоскопические признаки, как грубая мозаика -13 (8,6%), атипические сосуды - 13 (8,6%) и интенсивно уксусно-белый эпителий - 9 (6%). В контрольной группе грубая мозаика определялась у 2 (1,3%), атипические сосуды - у 2 (1,3%), патологический эпителий - у 2 (1,3%).

При проведении цитологических исследований использована классификация Папаниколау, основанная на определении степени атипии клеток. I класс - атипические клетки отсутствуют - выявлен почти у каждой второй женщин основной группы - 76 (50,6%) и у большинства - 121 (80,6%) контрольной группы. Для основной группы цитологически достоверно чаще выявлялся II класс - изменение морфологии за счет воспаления - у 43 (28,6%) и 15 (10%) женщин контрольной группы. Цитологический III класс - сомнительный мазок выявлен у 23 (15,3%) женщин основной группы и 11 (7,3%) - контрольной. Цитологически у 3 (2%) женщин основной группы выявлен IV класс - подозрение на рак и у 1 (0,6%) - V класс - рак, что при проведении гистологического исследования не подтвердилось. В контрольной группе цитологических картин IV и V класса не выявлено. У 5 (3,3%) женщин основной и у 2 (1,3%) группы сравнения цитограмма не подлежала трактовке.

Таблица. Цитологическая характеристика эпителия шейки матки (% к общему числу обследованных)

	Основная группы (n=150)		контрольная группа(n=150)	
	абс.	%	абс.	%
I группа - атипические клетки отсутствуют	76	50,6%	121	80,6%
II группа - изменение морфологии за счет воспаления	43	28,6%	15	10%
III группа - сомнительный мазок	23	15,3%	11	7,3%
IV группа - подозрение на рак	3	2%	1	0,6%
V группа - рак	1	0,6%	0	0%
Неполноценность мазка	5	3,3 %	2	1,3%

Гистологическое исследование проведено у 28 (18,6%) пациенток основной группы и 9 (6%) - контрольной. Полученные результаты распределены согласно гистологической классификации опухолей женской половой системы [5].

Гистологическая картина, полученная у женщин сравниваемых групп, выглядела следующим образом: дисплазия шейки матки выявлена у 16 (10,6%) женщин основной группы и только у 2 (1,3%) контрольной ($p < 0,01$). Плоскоклеточная папиллома (эпидермоидная папиллома): I группа - 1 (0,6%), II - 1 (0,6%) ($p > 0,05$); резервно-клеточная гиперплазия: I группа - 1 (0,6%), II - 2 (1,3%); полип: I группа - 3 (2%), II - 1 (0,6%) ($p > 0,05$); железистая гиперплазия: I группа - 4 (2,6%), II - 3 (2%) ($p > 0,05$); эндометриоз: I группа - 3 (2%), II - 1 (0,6%); слабо выраженная дисплазия: I группа - 8 (5,3%), II - 2 (1,3%) ($p > 0,05$); умеренная дисплазия: I группа - 5 (3,3%), II - 2 (1,3%); резкая дисплазия: I группа - 3 (2%), II - 1 (0,6%).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у женщин основной группы при кольпоскопическом исследовании достоверно чаще выявлялись йод-негативный эпителий, грубая мозаика, толстая лейкоплакия и атипические сосуды; достоверно чаще выявлялась воспалительная кольпоскопическая картина. Цитологически это проявлялось увеличением мазков II класса (изменение морфологии за счет воспаления) и III класса (сомнительный мазок), что указывает на достоверно более частое развитие предрака шейки матки у женщин основной группы.

При проведении бактериоскопического исследования сгруппированных данных влагалищных мазков установлено, что ни в одной группе не было женщин с I степенью чистоты влагалищного содержимого, II степень определялась у 16 (10,6%) пациенток основной группы и у 28 (18,6%) контрольной, III степень - у 43 (28,6%) и 73 (48,6%) соответственно, IV степень чистоты - у 91 (60,6%) и 49 (32,6%) женщин, соответственно.

Достоверных различий по показателю специфической флоры (гонококки, трихомонады) не выявлено. Достоверно чаще во влагалищных мазках встречались дрожжеподобные грибы: в основной группе - в 74 (49,3%), в группе сравнения - в 21 (14%) случае.

Следовательно, обильная условно патогенная бактериальная микрофлора при снижении удельного веса лактобацилл у женщин основной группы в большей степени может способствовать нарушению микробиоценоза и развитию хронических воспалительных процессов во влагалище, что ведет к нарушению процесса нормальной эпителизации шейки матки. Помимо этого, выявленная у женщин основной группы высокая частота грибковых поражений является косвенным подтверждением снижения у них показателей гуморального иммунитета.

Использование метода полимерной цепной реакции (ПЦР) для определения уrogenитальной инфекции в генезе воспаления выявило достоверно выраженные

различия по ряду показателей. «Herpes simplex virus 2» установлен у 119 (79,3%) женщин основной группы при 41 (27,3%) случае в контрольной группе; HPV 16 - у 58 (38,6%) и у 19 (12,6%) соответственно; CMV - у 74 (49,3%) и у 31 (20,6%) в группе сравнения; Chlamidia trachomatis - у 93 (62%) и у 45 (30%), соответственно.

Суммируя полученные данные, можно констатировать достаточную информативность микроскопии влажных мазков и результатов исследования влагалищного содержимого методом ПЦР. Вместе с тем эти методы можно считать скорее ориентировочными, несмотря на их доступность [4,11,15].

При проведении бактериологических исследований качественного (идентифицированного до рода) и количественного состава микрофлоры влагалища выявлены существенные различия в составе бактериально-микробной флоры. Так, среди анаэробов доминировали бактероиды, которые высевались в основной группе у 69 (46%) и достоверно реже в контрольной группе - у 31 (20,6%) женщины. Пептострептококки выявлены в основной группе - у 37 (24,6%) и достоверно реже в контрольной группе - у 28 (18,6%). Лактобактерии обнаружены в обеих группах - у 21 (14%) и 75 (50%), соответственно, пропиобактерии - у 23 (15,3%) и 16 (10,6%).

Среди аэробов наиболее часто встречались коринебактерии - в основной группе у 63 (42%) и достоверно чаще в контрольной группе - у 69 (46%). Стафилококки обнаружены у 44 (29,3%) и 45 (30%), стрептококки - у 14 (9,3%) и 23 (15,3%), соответственно. Грибы рода Candida встречались у женщин основной группы - в 29 (19,3%) женщин и в контрольной группе - у 13 (8,6%).

Полученные данные свидетельствуют о иммунодефицитном состоянии у женщин основной группы, что приводит к снижению защитных ресурсов влагалища и, следовательно, к заселению его патогенной флорой.

Таким образом, изучение видового состава микрофлоры влагалища у женщин, подвергшихся равному воздействию неблагоприятных производственных факторов, показало значительное нарушение микрoэкологической системы, особенно заметное у женщин основной группы, проявляясь в достоверном увеличении числа видов различных микроорганизмов с преобладанием строгих анаэробных бактерий. Повышенная генерация анаэробов сопровождалась уменьшением частоты выделения молочнокислых бактерий, в частности лактобактерий.

Изучена связь между частотой инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) и степенью тяжести дисплазий. Установлено, что у женщин основной группы имеется тесная корреляционная связь между инфицированием ВПЧ и дисплазией шейки матки, причем независимо от степени тяжести дисплазии. У женщин контрольной группы картина несколько иная. Между дисплазией легкой степени и инфицированием ВПЧ имеется умеренная корреляционная связь. По мере

нарастания степени тяжести дисплазии связь становится сильнее [13]. На наш взгляд, это вполне закономерно и согласуется с современными представлениями о патогенности ВПЧ в процессах малигнизации [3,14].

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что у женщин, инфицированных онкогенными штаммами ВПЧ, реализация в диспластический процесс шейки матки зависит от места проживания, что оказывает существенное влияние на показатели иммунной защиты и, соответственно, на состояние здоровья женщин.

На основании результатов проведенного исследования вынесены следующие выводы:

1. Комплекс неблагоприятных экологических факторов, действующих на организм женщин, живущих в нефтегазоносной местности ведет к ухудшению гинекологического здоровья и развитию предракового процесса шейки матки.

2. У женщин основной группы, находящихся под постоянным воздействием вредных факторов, достоверно чаще, чем в у женщин контрольной группы выявляются предраковые состояния шейки матки различной степени выраженности - 28 (18,6%) и 9 (6%), соответственно.

3. Влагилищное содержимое у женщин основной группы характеризуется значительными нарушениями микробной флоры, что проявляется в достоверном увеличении числа строгих анаэробных бактерий в сравнении с контрольной группой - 69 (46%) и 31 (20,6%), соответственно. Повышенная генерация анаэробов сопровождается уменьшением частоты выделения молочно кислых бактерий, в частности лактобактерий, что в свою очередь может вести к нарушению процесса нормальной эпителизации шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амреева К., Омирбаева С. Оценка риска влияния техногенного загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения в условиях центрального Казахстана. Современные проблемы науки и образования. 2012; 196.
2. Бермагамбетова С.К., Каримов Т.К., Зиналиева А.Н., Ниязалина Л.У., Нагметова А.Б. Состояние фактического питания взрослого работающего населения. Georgian Medical News 2016, 12 (261), 88-94, 7 с.
3. Катханова О., Роль ВПЧ в генезе неопластических процессов шейки матки. Оптимизация лечебной тактики. Врач 2009; 3:23-26.
4. Кубанова А.А., Рахматулина М.Р., Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации. Вестник дерматологии и венерологии 2009; 3: 78-83.
5. Кургузкина Н.А. Влияние углеводов на патологию шейки матки у работниц нефтеперерабатывающей промышленности. Пути профилактики. Автореферат. 2010.
6. Мамырбаев, А.А., Сакебаева Л.Д., Сабырахметова В.М., Карашова Г.И., Шаяхметова К.Н., Умарова Г.А., Оценка риска неканцерогенных эффектов загрязнения атмосферного воздуха на селитебных территориях города Уральска. Батыс Қазақстан медицина журналы. 2016; 82-87.

7. Нургалиева Д.А. Лечение эрозии, эктопии шейки матки в амбулаторных условиях. Батыс Қазақстан медицина журналы 2013; 2(38): 118-120.

8. Онищенко Г.Г. Городская среда и здоровье человека. Гигиена и санитария. СПб.: Спец.Лит: 2007; 453.

9. Степанова Н.В., Святова Н.В., Сабирова И.Х., Оценка влияния и риск для здоровья населения от загрязнения атмосферного воздуха выбросами автотранспорта. Фундаментальные исследования 2014; 1190.

10. Тулендинова Е.С. Эрозия шейки матки. Медицина 2012; 1: 115-117.

11. Шаймарданов Н.К., Султанова Н.К., Адамбеков Б.Ж., Урогенитальная микоплазменная инфекция у женщин. Медицина 2007; 9: 37-39.

12. Beckmann C.R., Charles R.B. William H., Douglas L., Frank L., Roger S., Obstetrics and Gynecology Seventh Edition. 2014; 7: 315-336.

13. Luisa F., Johanna A., Patrick V., Edith A., Carlos R. Home – based versus clinic- based specimen collection in the management of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections. Cochrane STI group. 2015.

14. Magoman B., Owen P., Thomson A., Drite J., Clinical obstetrics and gynecology.-International ed. 2014: 197-234.

15. Nicola L., Shelagh R., Anneli U., Jan van Bergen., Helen W., Berit A., Hannelore G. Screening for genital chlamydia infection. Cochrane STI group. 2016.

16. Umarova G., Mamyrbayev A., Bermagambetova S., Baspakova A., Satybaldieva U., Sabyrakhmetova V., Abilov T., Sultanova G., Uraz R. Morbidity, Disability and Death Rates of the Population Due to Malignant Neoplasms in Uralsk City in the Republic of Kazakhstan. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2016, 17(12), 6059-6064.

SUMMARY

THE CONDITION OF THE CERVIX IN WOMEN LIVING IN OIL AND GAS BEARING AREAS

Tusupkaliev A., Sarsembaeva L., Abdrakhmanova A., Ayazbaeva L., Sherniyazova F.

M. Ospanov West Kazakhstan State Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan

The aim of the study was to determine the influence of oil products on the development of cervical pathology in women living in oil and gas bearing areas.

A retro and prospective study of 300 women was conducted, of which 150 studied - Temir district (main group) and 150 women of Khobdinsky district (control group). It was revealed that a complex of unfavorable environmental factors affecting the body of women living in the oil and gas bearing area leads to deterioration of gynecological health and development of the precancerous process of the cervix: in women of the main group, under constant exposure to harmful factors, significantly more often than in women in the control group reveals precancerous conditions of the cervix of varying severity -28 (18.6%) and 9 (6%). Vaginal contents in women of the main group are characterized by significant distur-

bances in the microbial flora, which is manifested by a significant increase in the number of strict anaerobic bacteria, 69-46% and 31-20.6%, as compared with the control group. The increased generation of anaerobes is accompanied by a decrease in the frequency of lactobacilli, in particular lactobacilli, which in turn can lead to a disruption of the normal epithelization of the cervix.

Keywords: oil products, oil and gas industry, gynecological incidence, women.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В НЕФТЕГАЗОНОСНЫХ РАЙОНАХ

Тусупкалиев А.Б., Сарсембаева Л.К.,
Абдрахманова А.А., Аязбаева Л.К.,
Шерниязова Ф.С.

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

Целью исследования явилось определить влияние нефтепродуктов на развитие патологии шейки матки у женщин, проживающих в нефтегазоносных районах.

Проведено ретро- и проспективное исследование 300 женщин, из них 150 женщин, проживающих в Темирском районе (основная группа) и 150 женщин Хобдинского района (контрольная группа). Выявлено, что комплекс неблагоприятных экологических факторов, воздействующих на организм женщин, проживающих в нефтегазоносной местности ведет к ухудшению гинекологического здоровья и развитию предракового процесса шейки матки: у женщин основной группы, находящихся под постоянным воздействием вредных факторов, достоверно чаще, чем у женщин контрольной группы выявляются предраковые состояния шейки матки различной степени выраженности - 28 (18,6%) и 9 (6%), соответственно. Влагалищное содержимое у женщин основной группы характеризуется значительными нарушениями микробной флоры, что проявляется достоверным увеличением числа строгих анаэробных бактерий в сравнении с контрольной группой - 69 (46%) и 31 (20,6%), соответственно. Повышенная генерация

анаэробов сопровождается уменьшением частоты выделения молочно кислых бактерий, в частности лактобактерий, что, в свою очередь, ведет к нарушению процесса нормальной эпителизации шейки матки.

რეზიუმე

საშვილოსნოს ყელის მდგომარეობა ნავთობ- და გაზომომპოვებულ რაიონებში მცხოვრებ ქალებში

ა. ტუსუპკალიევი, ლ. სარსემბაევა, ა. აბდრახმანოვა, ლ. აიაზბაევა, ფ. შერნიასოვა

დასავლეთ ყაზახეთის მ. ოსპანოვის სახელობის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, აქტობე, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნავთობ-პროდუქტების გავლენის შეფასება საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიის განვითარებაზე ნავთობ- და გაზომომპოვებულ რაიონებში მცხოვრებ ქალებში.

ჩატარებულია 300 ქალის რეტრო- და პროსპექტული კვლევა, რომელთაგან 150 (ძირითადი ჯგუფი) იყო თემირის რაიონიდან, 150 – ხობდინის რაიონიდან (საკონტროლო ჯგუფი).

დადგენილია, რომ ნავთობ- და გაზომომპოვებულ რაიონებში მცხოვრები ქალების ორგანიზმზე მოქმედი არაკეთილსასურველი ეკოლოგიური ფაქტორების კომპლექსი იწვევს გინეკოლოგიური ჯანმრთელობის გაუარესებას და საშვილოსნოს ყელის კიბოწინარე პროცესის განვითარებას. ძირითადი ჯგუფის ქალებში, რომელნიც იმყოფებოდნენ მაგნე ფაქტორების მუდმივი გავლენის ქვეშ, საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით, სარწმუნოდ უფრო ხშირად ვლინდება საშვილოსნოს ყელის სხვადასხვა ხარისხის კიბოწინარე მდგომარეობები - 28 (18,6%) და 9(6%), შესაბამისად. საშოს შიგთავსი ძირითადი ჯგუფის ქალებში ხასიათდება მიკრობული ფლორის მნიშვნელოვანი დარღვევებით, რაც ვლინდება ანაერობული ბაქტერიების რაოდენობის სარწმუნოდ მატებით, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, შესაბამისად – 69 (46%) და 31(20,6%), შესაბამისად. ანაერობების გენერაციის ზრდას თან ახლავს რძისმჟავა ბაქტერიების, კერძოდ – ლაქტოზაბაქტერიის გამოყოფის შემცირება, რამაც, თავის მხრივ, შესაძლოა საშვილოსნოს ყელის ეპითელიზაციის ნორმალიზების პროცესის დარღვევა გამოიწვიოს.

КОРРЕЛЯЦИЯ АНТИМЮЛЛЕРОВОГО ГОРМОНА С ГОРМОНАЛЬНЫМИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И БЕЗ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

¹Асанидзе Е.Г., ¹Кристесашвили Д.И., ²Пхаладзе Л.К., ²Барбакадзе Л.С.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Центр репродуктивной медицины «Универс»; ²Институт репродуктологии Арчила Хомасуридзе, Тбилиси, Грузия

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) встречается у 5-10% женщин репродуктивного возраста, хотя, по последним данным, на основе критериев Роттердамского консенсуса этот показатель составил 15% [4]. СПКЯ является как медицинской, так и значимой социальной проблемой, так как наблюдение у врача сопряжено со значительными финансовыми затратами и отражается как на здоровье женщины в настоящем, так и чревато негативными медицинскими последствиями и возникновением психоэмоциональных проблем в обозримом будущем. Всё вышеперечисленное значительно ухудшает качество жизни женщины. Установление механизмов патогенеза СПКЯ, усовершенствование методов его диагностика и лечения весьма важны, поскольку в Грузии, как и во всём мире, СПКЯ занимает значительное место в структуре женского бесплодия и первое место среди причин ановуляторного бесплодия [10], а у подростков является основной причиной менструальной дисфункции и гиперандрогенизма [1]. Таким образом, СПКЯ является актуальной проблемой гинекологии и репродуктологии. Улучшение репродуктивного здоровья населения Грузии имеет не только медицинское, но социальное и, возможно, политическое значение с учетом тяжёлой демографической ситуации в стране.

Несмотря на конкретные диагностические критерии, принятые Роттердамским консенсусом в 2003 году, диагностика и лечение СПКЯ по-прежнему остаются серьёзной проблемой. В последние годы большой интерес вызывает использование показателей антимюллерового гормона (АМН) в диагностике СПКЯ, оценке эффективности лечения и репродуктивного прогноза [3,4,7].

Антимюллеровый гормон является димерным гликопротеином, который относится к бета-трансформирующему фактору роста (TGF-beta). АМН, в основном, известен своей ролью в половой дифференциации мужчин на стадии эмбрионального развития. Позже было установлено, что АМН выполняет важную функцию в организме женщин, а именно в фолликулогенезе. Выделение АМН у эмбрионов женского пола начинается на 25-й неделе беременности и продолжается до менопаузы [4]. У женщин репродуктивного возраста АМН вырабатывается в гранулёзных клетках преантральных и антральных фолликулов. Наивысший уровень его выделения обнаруживается в гранулёзных клетках преантральных и антральных фолликулов диаметром 4-6 мм [14].

Его секреция уменьшается, когда начинает дифференцироваться доминантный фолликул. АМН не выделяется в стадии ЛН-зависимого роста фолликулов, в доминантных и атрезивных фолликулах. Высокие показатели АМН у пациенток с СПКЯ обусловлены не только большим количеством антральных фолликулов в яичниках, но и выработкой гранулёзными клетками большого количества АМН. При СПКЯ гранулёзные клетки вырабатывают АМН в 75 раз больше, чем нормальные яичники [14-16]. АМН является важным компонентом в регуляции нормального овуляторного цикла и фолликулогенеза.

Роль АМН в фолликулогенезе:

- АМН подавляет включение примордиальных фолликулов в процесс роста, что защищает фолликулярный резерв яичников от преждевременного истощения [15].

- Снижает чувствительность фолликулов к фолликулостимулирующему гормону (FSH) путём ингибирования ароматазы [3,4] и ингибирует FSH-зависимый рост преантральных фолликулов [18].

- Уменьшает количество рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛН) в гранулёзных клетках.

В исследованиях последних лет рассматривается положительная корреляция между показателями АМН и количеством антральных фолликулов (АFC), объёмом яичников и показателями общего тестостерона [2,6,9,20]. СПКЯ, характеризующийся множеством антральных фолликулов в яичниках и увеличенным объёмом яичников, должен сопровождаться повышенными показателями АМН. Однако некоторые исследования не выявили связи между показателями АМН и морфологическими, гормональными характеристиками яичников у пациенток с СПКЯ, например, между АМН и ЛН; эстрадиолом [12]. Парк Г. и соавт. [13] в своих исследованиях выявили отрицательную корреляционную связь между показателями АМН и индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), инсулином и глюкозой. Противоречивые данные получены другими авторами [17], которые, основываясь на результатах своих исследований, указывают на значимую положительную корреляцию показателей АМН с НОМА-IR, инсулином и глюкозой у пациенток с СПКЯ. Большой интерес представляют исследования, которые показывают прямую связь между показателями АМН и степенью тяжести СПКЯ [5]. Имеются также противоречивые данные о корреляционной связи АМН с андрогенами

и гонадотропинами [12]. Заслуживают внимания исследования, в результате которых АМН рассматривается как предиктор синдрома гиперстимуляции яичников на гонадотропины у пациенток с СПКЯ [12,17], так же как и индикатор биологического возраста яичников и его резерва [8,11,12]. Установление связи между показателями АМН и гормональными и морфологическими характеристиками у пациенток с СПКЯ и инсулинорезистентностью и без него позволит уточнить механизмы патогенеза СПКЯ, что является предпосылкой для его своевременного и эффективного лечения. Имеются противоречивые данные об эффективности определения и анализа показателей АМН у пациенток с СПКЯ с диагностической и прогностической целью [3,18]. Однако, эти данные основываются на исследовании скудного материала. Исследования в этом направлении стали проводиться только в последние годы, и поэтому их небольшое количество. Этот вопрос требует дальнейшего изучения и анализа. Таким образом, проведение дальнейших исследований и накопление материала в этом направлении представляется целесообразным и актуальным.

Целью исследования явилось установление корреляций между показателями антимюллерового гормона с гормональными и морфологическими характеристиками яичников у пациенток с синдромом поликистозных яичников с инсулинорезистентностью и без инсулинорезистентности.

Материал и методы. Исследование проводилось в Центре репродуктивной медицины «Универс» и в Институте репродуктологии Арчила Хомасуридзе. В исследовании приняли участие 110 женщин с диагнозом СПКЯ. Диагностирование основывалось на критериях, принятых Роттердамским консенсусом [5]. Все пациентки, участвовавшие в исследовании, были заранее проинформированы. Им объяснили суть и цель исследования. От пациенток было получено письменное согласие на участие в исследовании. Также было получено согласие на проведение исследования от комитетов по этике клиники «Универс» и Института Арчила Хомасуридзе.

Критерии включения в исследование:

- диагноз СПКЯ, поставленный в соответствии с диагностическими критериями, принятыми Роттердамским консенсусом;
- возраст <30 лет и период более двух лет от менархе.

Критерии не включения пациенток в исследование:

- пациентки в анамнезе с хирургическими вмешательствами на органах репродуктивной системы;
- возраст >30 лет и период менее двух лет от начала менархе.
- прием гормональных препаратов в периоде менее 6 месяцев до включения в исследование.

Пациентки были разделены на группы: I - пациентки с СПКЯ без инсулинорезистентности (50 жен-

щин); II - пациентки с СПКЯ и инсулинорезистентностью (60 женщин). У всех пациенток собран анамнез, проведены оценка характера менструального цикла и объективное клиническое обследование, вычислен индекс массы тела по формуле $I=m/h^2$, где I - это индекс массы тела, m-масса тела, h-рост; проведена оценка дерматопатий, их месторасположение и степень. Гирсутизм оценивался посредством схемы Барона (I, II и III степени). Оценка акне проводилась по 3 степеням (лёгкая, средняя и тяжёлая); стрии - белые, цветные. Определялось наличие чёрного акантоза. Гормональное исследование пациенток проводилось на 2-5 день менструального цикла. Всем пациенткам в сыворотке крови определяли следующие гормоны: АМН, LH, FSH, общий тестостерон (ТТ), свободный тестостерон (FT), индекс свободных андрогенов (FAI), глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG), иммунореактивный инсулин (IRI), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Для определения критериев не включения в исследование - гормоны щитовидной железы (TSH, fT4), пролактин, 17- α гидроксипрогестерон, кортизол, дегидроэпиандростерон сульфат. Определение гормонов проводилось посредством иммуноферментного метода (ELISA). На 2-3 день менструального цикла пациенткам проводилось ультразвуковое исследование с использованием аппарата фирмы VOLUSON E8 (produced by General Electrics USA). Сексуально активным пациенткам проводилось вагинальное УЗИ, а пациенткам virgo - абдоминальное. Во всех случаях определяли количество и размер антральных фолликулов в яичниках и объём яичников.

На основе данных исследования создана база данных для дальнейшего статистического анализа. Для статистического анализа использовались следующие статистические методы: корреляция, линейная, логистическая регрессия. Для калькуляции Odd ratio применялся метод логистической регрессии. Данные обработаны с использованием статистических программ - SPSS 24.0 и Past 3.0.

Результаты и их обсуждение. Среди пациенток I группы (пациентки с СПКЯ без инсулинорезистентности) средние показатели АМН составили $11,64\pm 5,3$ ng/ml, среди пациенток II группы (пациентки с СПКЯ и инсулинорезистентностью) - $12,05\pm 4,55$ ng/ml. В таблице 1 показаны данные результатов сравнительного анализа двух групп, которые были получены путём сравнения средних показателей 12 переменных (разные уровни секреции гормонов). t-тест показал, что показатели большинства проанализированных переменных в сравниваемых группах (группы I и II) достоверно не отличаются друг от друга. Исключения составляют НОМА-IR и IRI, средние показатели которых в сопоставленных группах достоверно отличаются друг от друга. С учетом этих показателей пациентки разделены на две группы.

Таблица 1. Сравнительный анализ переменных двух групп (АМН, Ovary volume, AFC в яичниках, LH, TT, FT, SHBG, FAI, НОМА-IR, IRI, возраст)

Переменные	Группы	N	Средний показатель	Станд. отклон.	Средняя стандартная ошибка	Индекс Фишера (F)	Значение Т	Степень свободы (df)	P
АМН	I	60	11.656	5.839	0.754	3.833	-0.390	108.000	0.698
	II	50	12.051	4.553	0.644		-0.398	107.559	0.691
Ovary volume	I	60	13.488	7.024	0.907	1.311	-0.579	89.000	0.564
	II	31	14.294	4.505	0.809		-0.663	84.730	0.509
AFC	I	33	30.758	6.543	1.139	2.022	-2.046	63.000	0.045
	II	32	33.775	5.254	0.929		-2.053	60.906	0.044
LH	I	49	10.561	7.313	1.045	2.103	-0.424	90.000	0.673
	II	43	11.121	4.945	0.754		-0.435	84.753	0.665
TT	I	57	0.828	0.621	0.082	1.396	0.119	103.000	0.906
	II	48	0.815	0.444	0.064		0.122	100.509	0.903
FT	I	44	3.395	1.731	0.261	0.316	-0.788	85.000	0.433
	II	43	3.716	2.047	0.312		-0.787	82.061	0.434
SHBG	I	37	49.386	25.206	4.144	2.656	0.890	67.000	0.377
	II	32	43.325	31.335	5.539		0.876	59.390	0.384
FAI	I	34	7.376	4.400	0.755	9.320	-1.060	64.000	0.293
	II	32	8.781	6.255	1.106		-1.049	55.322	0.299
НОМА-IR	I	18	1.064	0.638	0.150	0.442	-12.025	40.000	0.000
	II	24	3.441	0.631	0.129		-12.007	36.564	0.000
IRI	I	52	4.525	2.313	0.321	20.932	-13.197	88.000	0.000
	II	38	14.355	4.647	0.754		-11.998	50.413	0.000
Возраст	I	60	19.583	4.897	0.632	0.678	-1.199	108.000	0.233
	II	50	20.780	5.567	0.787		-1.185	98.534	0.239

Таблица 2. Корреляция антимюллерового гормона с гормональными и морфологическими характеристиками яичников среди пациенток I и II группы

I Группа n=60	НОМА-IR	IRI	LH	TT	FT	OV/v	AFC	SHBG	FAI	AGE
АМН	R ² - 0.015	R ² - 0.001	R ² - 0.0028	R ² - 0.043	R ² - 0.0455	R ² - 0.5518	R ² - 0.15	R ² - 0.0361	R ² - 0.0971	R ² - 0.006
p	0.7	0.7	0.9	0.6	1.02	0.05	0.2	0.6	0.8	1.12
II Группа n=50	НОМА-IR	IRI	LH	T	FT	OV/v	AFC	SHBG	FAI	AGE
АМН	R ² -0.061	R ² - 0.0113	R ² - 0.021	R ² - 0.001	R ² - 0.0029	R ² - 0.0528	R ² - 0.146	R ² - 0.1354	R ² - 0.0803	R ² - 0.002
p	0.7	0.5	0.9	0.7	1.2	0.05	0.01	0.001	0.8	0.8

В таблице 2 показана корреляция антимюллерова гормона с гормональными и морфологическими характеристиками яичников среди пациенток с СПКЯ с инсулинорезистентностью и без инсулинорезистентности.

В результате исследования в обеих группах выявлена достоверная положительная корреляция между показателями АМН и объёмом яичников (P=0.05) и тенденция к положительной корреляции показателей АМН с TT, НОМА-IR, и IRI. В группе пациенток с СПКЯ с

инсулинорезистентностью выявлена достоверная положительная корреляция между АМН и AFC (P=0.01) и достоверная отрицательная корреляция между АМН и SHBG (P=0.001). В группе пациенток с СПКЯ без инсулинорезистентности прослеживается только тенденция положительной корреляции показателей АМН и AFC (p=0.2) и тенденция отрицательной корреляции АМН с SHBG. Возможно, при увеличении числа исследуемых пациенток связь между ними может стать наглядной.

Пациенткам с СПКЯ с инсулинорезистентностью и без инсулинорезистентности, разделённым на группы, опираясь на показатели IRI, с помощью логистической регрессии определили Odd ratio-отношение шансов (ОШ) (диаграмма).

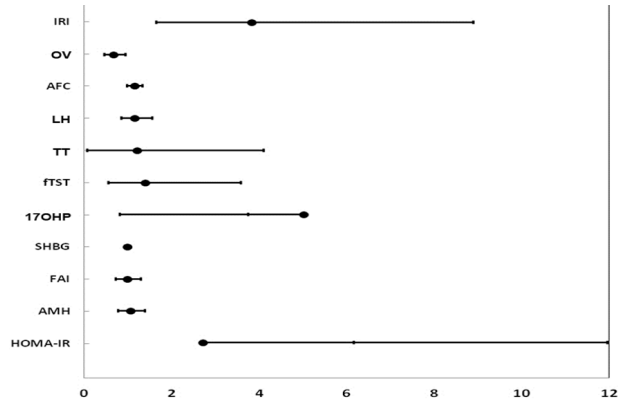


Диаграмма. Odd ratio (отношение шансов) среди пациенток с СПКЯ без инсулинорезистентности и с инсулинорезистентностью

В результате исследования обнаружено, что в группе пациенток с СПКЯ и инсулинорезистентностью, по сравнению с сопоставляемой группой, были увеличены показатели следующих переменных: средний объём яичников $P=0.02$, количество антральных фолликулов в яичниках $P=0.041$ и HOMA-IR $P=0.004$ (диаграмма). Обнаружено, что у пациенток с резистентностью к инсулину наблюдались более высокие уровни FT и TT в сравнении с сопоставляемой группой, однако разница была недостоверной. Результаты логистического регрессионного анализа показали, что средние показатели свободного тестостерона на 1,4 единицы, а показатель общего тестостерона на 1,17 единиц увеличены у пациенток с СПКЯ и

инсулинорезистентностью в сравнении с сопоставляемой группой. Интервал надёжности этих факторов в сравниваемых группах варьирует в довольно большом диапазоне (нижний интервал FT = 0,055; верхняя граница = 3,58; нижняя граница интервала T = 0,003; верхняя = 4,06), хотя коэффициент достоверности увеличения обоих факторов был низким ($P < 0,05$). Регрессионный анализ показал низкую тенденцию к увеличению других переменных исследования (LH, SHBG, FAI) (таблица 3).

Результаты проведенного исследования подтверждают диагностическую значимость показателей антимюллерового гормона при синдроме поликистозных яичников, поскольку у пациенток с СПКЯ отмечаются значительно повышенные показатели AMH в сравнении с установленной нормой. Такие же результаты получены в исследованиях других авторов [3,7]. Однако, в литературе неоднородность показателей нормы AMH остаётся темой для дискуссий, поскольку по сей день не установлены пограничные уровни AMH, которые можно считать диагностически значимыми. Не исключено существование разницы в показателях нормы в разных этнических группах.

Полученные в результате исследования данные показали, что у пациенток сравниваемых групп большинство показателей проанализированных переменных достоверно не отличаются друг от друга. Однако в группе с инсулинорезистентностью отмечается тенденция к повышению показателей AMH, LH, TT, FT, FAI и снижению показателя SHBG в сравнении с I группой без инсулинорезистентности. Исключением являются HOMA-IR и IRI, средние показатели которых оказались значительно выше в группе пациенток с инсулинорезистентностью, чем в группе без инсулинорезистентности, что являлось основой для деления пациенток на группы.

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа переменных

Переменные	Бетта (В)	Стандартная ошибка	Индекс Уайльда	Степень Свободы (df)	p	Относительный риск (Exp В)	Exp В нижн. граница	Exp В верхн. граница
AMH	0.050	0.150	0.109	1	0.741	1.051	0.783	1.409
IRI	1.344	0.430	9.770	1	0.002	3.834	1.651	8.904
HOMA-IR	5.604	1.931	8.422	1	0.004	2.715	6.167	11.956
OV	-0.396	0.176	5.085	1	0.024	0.673	0.477	0.949
AFC	0.138	0.079	3.043	1	0.041	1.148	0.983	1.341
LH	0.143	0.154	0.853	1	0.356	1.153	0.852	1.561
TT	0.157	2.985	0.003	1	0.958	1.170	0.003	4.062
FT	0.342	0.477	0.514	1	0.473	1.408	0.553	3.588
17OHP	1.615	0.924	3.057	1	0.080	5.029	0.822	3.756
SHBG	-0.005	0.032	0.029	1	0.865	0.995	0.935	1.058
FAI	-0.021	0.145	0.020	1	0.886	0.980	0.738	1.301
Константа	-16.14	6.261	6.653	1	0.010	0.000		

Следует отметить, что в литературе имеются противоречивые данные о корреляции антимюллерового гормона с индексом инсулинорезистентности. Некоторые исследования подтверждают отрицательную корреляцию показателей АМН с НОМА-IR, инсулином и глюкозой [5]. Противоположные данные получены в исследованиях других авторов [17], которые, основываясь на результатах своих исследований, указывают на положительную корреляцию АМН с НОМА-IR, инсулином и глюкозой у пациенток с СПКЯ. В нашем исследовании прослеживается тенденция к положительной корреляции показателей АМН с НОМА-IR и IRI в обеих исследуемых группах. Возможно, при увеличении числа пациенток, включенных в исследование, корреляция между ними станет наглядной. В результате данного исследования выявлена достоверная положительная корреляция между показателями АМН и объёмом яичников ($P=0.05$) в обеих исследуемых группах (СПКЯ резистентностью к инсулину и без нее). В исследованиях последних лет [8,12] подобная корреляционная связь рассматривается, однако эти исследования в большинстве случаев показывают также существенную положительную корреляцию АМН с AFC в яичниках и общего тестостерона. В нашем исследовании только в группе пациенток с СПКЯ с инсулинорезистентностью выявлена достоверно положительная корреляция между АМН и AFC в яичниках ($P=0.01$) и достоверно отрицательная корреляция между АМН и связывающим половые гормоны глобулином ($P=0.001$). Подобная корреляционная связь получена в результате исследований других авторов [13,19]. В группе пациенток без инсулинорезистентности прослеживается только тенденция к положительной корреляции показателей АМН с AFC в яичниках ($p=0.2$) и тенденция к отрицательной корреляции АМН с SHBG. В обеих группах выявлена тенденция к положительной корреляции между показателями АМН и Т. Возможно, при увеличении числа исследуемых пациенток связь между ними может стать наглядной.

Заключение:

- Повышенные показатели антимюллерового гормона в сравнении с принятой нормой среди пациенток с СПКЯ в данном исследовании указывают на возможность применения АМН для диагностики СПКЯ.

- Показатели АМН у пациенток с СПКЯ с инсулинорезистентностью и без инсулинорезистентности достоверно не отличаются друг от друга.

- В группе пациенток с СПКЯ и резистентностью к инсулину путем применения логистической регрессии выявлена тенденция повышения показателей ЛН, ТТ, FT, FAI и снижения SHBG в сравнении с группой пациенток с СПКЯ и нормальной чувствительностью к инсулину.

- Установлена корреляция АМН с морфологическими характеристиками яичников с использованием методов линейной, логистической регрессии и корреляционного анализа, в частности наблюдается достовер-

ная положительная корреляция между АМН и объёмом яичников в обеих исследуемых группах.

- В группе пациенток с СПКЯ с инсулинорезистентностью выявлена достоверная положительная корреляция АМН с AFC и достоверная отрицательная корреляция АМН с SHBG. В группе пациенток без инсулинорезистентности прослеживается только тенденция положительной корреляции показателей АМН с AFC и тенденция отрицательной корреляции АМН с SHBG.

- В обеих группах выявлена тенденция положительной корреляции АМН и общим тестостероном (Т), также НОМА-IR и IRI.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blank S et al. Polycystic ovary syndrome in adolescence Ann NY Acad Sci. 2008; 1125:76-84.
2. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. Hum Reprod. 2016; 22(6):709-724.
3. Dewailly, D., Andersen, C., Balen, A., Broekmans, F., Dilaver, N., Fanchin, R., Anderson, R. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. Human Reproduction. 2014; 20(3): 370–385.
4. Dumont et al. Role of Anti-Mulerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Policistic Ovary Syndrome. Reproductive Biology and Endocrinology 2013:137.
5. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition; A.P. Ferraretti I. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria†. Human Reproduction. 2011; 26(7): 1616–1624.
6. Fleming R, Deshpande N, Traynor I, Yates RW. Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Mullerian hormone. Hum Reprod. 2006; 21(6): 1436-1441.
7. Garg D. et al. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome Reproductive BioMedicine Online 2016; 33(1): 15-28.
8. Koutlaki N, Dimitraki, Zervoudis, Poiana, A Psillaki, I Nikas, A Liberis, The relationship between Anti-Müllerian hormone and other reproductive parameters in normal women and in women with polycystic ovary syndrome J Med Life. 2013; 6(2): 146–150.
9. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. Hum Reprod. 2007; 22(3): 766–771.
10. Mashiach R, Amit A, Hasson J, Amzalag S, et al. Follicular fluid levels of anti-Mullerian hormone as a predictor of oocyte maturation, fertilization rate, and embryonic development in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2010; 93(7): 2299-302.
11. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; 7: Art. No.: CD007506.
12. Nardo LG, Yates AP, Roberts SA, Pemberton P, Laing I. "The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome." Human reproduction. Oxford, England. 2009; 24(11): 2917-23.
13. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Kim YT, Hur JY, Kim

- SH, Lee KW, Kim T Association of insulin resistance with anti-Mullerian hormone levels in women without polycystic ovary syndrome (PCOS). Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72(1):26-31.
14. Pellatt L. et al. Anti-Mullerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. Fertil Steril. 2011;96(5):1246-51.
15. Pellatt L., Hanna L., Brinca., Galea R., Brain H., Mason H. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(1):240-5.
16. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(12):5957-62.
17. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum Anti-Mullerian Hormone as a Surrogate for Antral Follicle Count for Definition of the Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(3): 941-945.
18. Sacchi S, D'Ippolito, G. Sena, P. Marsella, T., Tagliasacchi, D., Maggi, E. La Marca, A. The anti-Müllerian hormone (AMH) acts as a gatekeeper of ovarian steroidogenesis inhibiting the granulosa cell response to both FSH and LH. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2016; 33(1): 95-100.
19. Skalba P, Cygal A, Madej P, Dąbkowska-Huś A, Sikora J, Martirosian G, Romanik M, Olszanecka M. Is the plasma anti-Mullerian hormone level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011; 158(2):254-9.
20. Vrublovský P. Level of AMH as a predictor of the result of ovarian stimulation. Česká Gynekologie. Česká Lékařská 2016; 81(1): 23-6.

SUMMARY

CORRELATION OF ANTI-MULLERIAN HORMONE WITH HORMONAL AND OVARIAN MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME WITH AND WITHOUT INSULIN RESISTANCE

¹Asanidze E. ¹Khristesashvili J. ²Pkhaladze L.,
²Barbakadze L.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine; Center for Reproductive Medicine "Universe"; ²Archil Khomasuridze Institute of Reproductology, Tbilisi, Georgia

PCOS has a leading place in women's infertility. Based on the data of recent researches, Anti-Mullerian hormone (AMH) has been considered as one of the diagnostic criteria for PCOS.

The aim of study was to determine the correlation of Anti-Mullerian hormone with hormonal and ovarian morphological characteristics in patients with PCOS, with and without insulin resistance.

110 women with diagnosis of PCOS were involved in the study. Patients were divided into two groups: PCOS patients with insulin resistance (60 women) and PCOS patients without insulin resistance (50 women).

All patients underwent hormonal investigation (AMH, FSH, LH, T, FT, HOMA-IR, FAI and SHBG). The volume of ovaries and the number of antral follicles (AFC) were determined by ultrasound imaging.

Correlation between AMH and the ovarian hormonal and morphological characteristics has been shown. In particular, a significant positive correlation between AMH and the volume of the ovaries in both groups was demonstrated. In the group of patients with PCOS and insulin resistance a positive correlation between AMH and the volume of ovary, AFC was shown, as well as a negative correlation between AMH and SHBG. In the same group a tendency of the positive correlation between AMH and TT, HOMA-IR and IRI was seen. In the group of patients with PCOS without insulin resistance a positive correlation between AMH and the volume of ovary was observed, as well as the tendency of positive correlation between AMH and AFC, TT, HOMA-IR, IRI. Additionally, a negative correlation between AMH and SHBG was seen in the later patient group.

Increased levels of AMH in all PCOS patients in our study, in comparison with the accepted norm, indicates on possibility of using this data in the diagnosis of PCOS. AMH levels in PCOS patients with and without insulin resistance do not differ significantly. The correlation between AMH and the morphological characteristics of ovaries has been established.

Keywords: Ant-Mullerian hormone (AMH), Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), insulin resistance, hyperandrogenism, anovulation.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕЛЯЦИЯ АНТИМЮЛЛЕРОВОГО ГОРМОНА С ГОРМОНАЛЬНЫМИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И БЕЗ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

¹Асанидзе Е.Г., ¹Кристесашвили Д.И.,
²Пхаладзе Л.К., ²Барбакадзе Л.С.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Центр репродуктивной медицины «Универс»; ²Институт репродуктологии Арчила Хомасуридзе, Тбилиси, Грузия

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) занимает ведущее место в структуре женского бесплодия. В последние годы антимюллеровый гормон рассматривается как один из диагностических критериев СПКЯ.

Целью исследования явилось установление корреляций между показателями антимюллерового гормона с гормональными и морфологическими характеристиками яичников у пациенток с синдромом поликистозных яичников с инсулинорезистентностью и без инсулинорезистентности.

В исследование были включены 110 женщин до 30 лет с диагнозом СПКЯ. Пациентки были разделены на две группы: с инсулинорезистентностью (60 женщин) и без инсулинорезистентности (50 женщин). У всех пациенток определяли: антимюллеровый гормон (АМН), лютеинизирующий гормон (LH), фолликулостимулирующий гормон (FSH), общий тестостерон (ТТ), свободный тестостерон (FT), индекс свободных андрогенов (FAI), глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG), иммунореактивный инсулин (IRI), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Посредством ультразвукового исследования определены объем яичников и количество антральных фолликулов (AFC).

Выявлена связь между уровнем АМН с гормональными и морфологическими характеристиками яичников. В группе пациенток с инсулинорезистентностью выявлена достоверная положительная корреляция АМН с объемом яичников и AFC и достоверная отри-

цательная корреляция АМН с SHBG, в данной группе выявлена также тенденция положительной корреляции показателей АМН с ТТ, НОМА-IR и IRI. В группе пациенток с СПКЯ без инсулинорезистентности выявлена достоверная положительная корреляция АМН с объемом яичников и только тенденция к положительной корреляции показателей АМН с AFC, ТТ, НОМА-IR и IRI, а также тенденция отрицательной корреляции между АМН и SHBG.

В проведенном исследовании повышенные показатели АМН у всех пациенток с СПКЯ в сравнении с принятой нормой указывают на возможность использования этих данных в диагностике СПКЯ. Показатели АМН у пациенток с СПКЯ с инсулинорезистентностью и без инсулинорезистентности достоверно не отличаются друг от друга. В результате исследования была установлена корреляция показателей АМН с морфологическими характеристиками яичников.

რეზიუმე

ანტიმიულერული ჰორმონის კორელაცია ჰორმონულ და საკვერცხის მორფოლოგიურ მახასიათებლებთან პაციენტებში პოლიციისტური საკვერცხეების სინდრომით ინსულინრეზისტენტობით და მის გარეშე

¹ე. ასანიძე, ¹ჯ. ქრისტესაშვილი, ²ლ. ფხალაძე, ²ლ. ბარბაქაძე

¹ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, რეპროდუქციული მედიცინის ცენტრი „უნივერსი“; ²არჩილ ხომასურიძის რეპროდუქტოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

პოლიციისტური საკვერცხეების სინდრომს (პსს) მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ქალთა უნაყოფობის სტრუქტურაში. ბოლო წლებში ანტიმიულერული ჰორმონი (АМН) განიხილაბა როგორც პსს-ის ერთ-ერთი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმი.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანტიმიულერული ჰორმონის მაჩვენებლების კორელაციის დადგენა ჰორმონულ და საკვერცხის მორფოლოგიურ მახასიათებლებთან პაციენტებში პოლიციისტური საკვერცხეების სინდრომით ინსულინრეზისტენტობით და ინსულინრეზისტენტობის გარეშე.

კვლევაში ჩართული იყო 110 ქალი 30 წლამდე, დიაგნოზით პსს. პაციენტები დაიყო 2 ჯგუფად: პსს-ით ინსულინრეზისტენტობით (60 ქალი) და მის გარეშე (50 ქალი). ყველა პაციენტს ჩატარდა ჰორმონული გამოკვლევა: ანტიმიულერული ჰორმონი (АМН); ფოლიკულომასტიმულირებელი (FSH), მალუთეინიზირებელი ჰორმონი (LH); სერთო ტესტოსტერონი (TT), თავისუფალი ტესტოსტერონი (FT); ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი (НОМА-IR), იმუნორეაქტიული ინსულინი (IRI), თავისუფალი ანდროგენების ინდექსი (FAI), სასქესო ჰორმონების შემბოჭველი გლობულინი (SHBG). ულტრაბგერითი კვლევით განისაზღვრა ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა (აფრ) და საკვერცხეების მოცულობა.

გამოვლინდა კავშირი АМН-ის და საკვერცხის ჰორმონულ და მორფოლოგიურ მახასიათებლებს შორის. ჯგუფში ინსულინრეზისტენტობით გამოვლინდა სარწმუნო დადებითი კორელაცია АМН და საკვერცხეების მოცულობის, AFC შორის და სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია АМН და SHBG შორის; ამავე ჯგუფში ასევე გამოვლინდა ტენდენცია დადებითი კორელაციისა АМН და TT, НОМА-IR, IRI-ის მაჩვენებლებს შორის. ჯგუფში პსს-ით ინსულინრეზისტენტობის გარეშე გამოვლინდა სარწმუნო დადებითი კორელაცია АМН და საკვერცხეების მოცულობის შორის და ტენდენცია დადებითი კორელაციისა АМН და AFC, TT, НОМА-IR, IRI-ის მაჩვენებლებს შორის და ტენდენცია უარყოფითი კორელაციის АМН და SHBG შორის.

პაციენტებში პსს-ით АМН-ის მიღებულ ნორმებთან შედარებით მომატებული მაჩვენებლები ჩვენს კვლევაში მიუთითებს ამ მონაცემების გამოყენების შესაძლებლობაზე პსს-ს დიაგნოსტიკაში. АМН-ის მაჩვენებლები პაციენტებში პსს-ით ინსულინრეზისტენტობით და მის გარეშე სარწმუნოდ არ განსხვავდებიან ერთმანეთისგან. კვლევის შედეგად დადგინდა АМН-ის მაჩვენებლების კორელაცია საკვერცხის მორფოლოგიურ მახასიათებლებთან.

THE DIAGNOSTIC VALUE OF OSTEOPONTIN AS AN EARLY MARKER OF PULMONARY HYPERTENSION AFFECTED BY CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CONCOMITANT ISCHEMIC HEART DISEASE

¹Hetman O., ¹Krakhmalova E., ²Radzishavska Y.

¹National Institute of Therapy named after L.T. Malaya of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov; ²Kharkov National Medical University, Ukraine

By the beginning of the 21st century, a distinct direction in medicine has emerged studying vascular remodeling and its role in the etiopathogenesis of ischemic heart disease (IHD), pulmonary hypertension (LH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [10,16]. Numerous studies have shown that endothelium does not serve as a passive barrier between blood and tissues but is an active organ, dysfunction of which is a usual etiopathogenetic component of virtually the entire continuum of cardiovascular diseases, including atherosclerosis, pulmonary hypertension, chronic heart failure, and in the recent years, COPD and its systemic manifestations [12].

The systemic nature of clinical manifestations of COPD is associated with the influence of factors such as hypoxia, an increase in the content of various biologically active substances, including cytokines, leukotrienes, etc., which creates favorable conditions for the development of endothelial dysfunction (ED), and then fibrosis. This cascade of pathological reactions leads to pulmonary vascular remodeling, and as a consequence, to a steady rise in pulmonary artery (PA) pressure [6].

In the literature, there are indications of a change in the state of the microcirculatory bed in patients with COPD, which are universal in nature, affect all parts of the cardiovascular system and are manifested in the early stages of the disease. The role of endothelium in the development of pulmonary hypertension in the progression of COPD and IHD in patients with comorbid pathology is still not clear enough. There are no studies on the analysis of endothelial function in patients with IHD in combination with COPD, age-dependent, depending on the severity of bronchial obstructive syndrome and the degree of pulmonary hypertension [12].

Among vascular remodeling modulators in PH, osteopontin (OPN), which is a glycoprotein belonging to the class of non-collagen matrix phosphorylated sialoproteins, is considered in particular. OPN is intensively expressed by many types of cells, such as macrophages, endothelial cells, smooth myocytes and epithelial cells [5,6,16]. It has been established that the physiological effect of OPN is realized through the regulation of macrophage functions, such as migration, activation and accumulation in tissues, through interaction with integrins [8,16]. Moreover, OPN is able to increase the production of interleukins (IL) by the T cells [1,9].

The results obtained in animal model studies using ultrastructural analysis and transmission electron microscopy suggested that OPN is widely expressed by endothelial cells

in the presence of oxidized low-density lipoproteins [4]. This mechanism is extremely important for inducing atherogenesis [10,16]. In addition, with the use of specific histochemical methods, OPN appears in the wall immediately adjacent to calcium phosphate precipitates, which indicates the key role of this sialoprotein in regulating vascular calcification [10,11,15]. Moreover, recently there has been data published that suggested the defining role of OPN in the pathogenesis of vascular remodeling, regardless of the etiology of the latter [12], although this is not true for all categories of patients [15].

Currently, in animal models, osteopontin is considered as a marker and predictor of the severity of IHD, idiopathic pulmonary hypertension [6,7], which can explain to a large extent the practical interest in determining the content of this peptide in the blood. Since the endothelium plays a key role in the regulation of pulmonary blood flow, the pro-fibrotic effect of this peptide may be the cause of the development of pulmonary hypertension in COPD [11].

In M. Rosenberg [16], a direct correlation between the pulmonary artery pressure and the osteopontin concentration in the blood plasma in idiopathic pulmonary hypertension was demonstrated. However, there are no studies that would study the role of osteopontin in the development of pulmonary hypertension in patients with COPD and IHD.

The purpose of this study was to determine the diagnostic value of osteopontin as a marker of fibrosis of pulmonary arteries in pulmonary hypertension in patients with COPD and concomitant IHD.

Material and methods. During the patient selection, inclusion and exclusion criteria for participation in the study were used. Patient inclusion criteria: voluntary informed consent of patients to participate in the study; verified COPD in the phase of remission, verified chronic IHD, postinfarction cardiosclerosis (MI not earlier than 6 months before the patient was included in the study). Exclusion criteria: incompatibility of the patient with the inclusion criteria, alcohol and drug addiction, clinically significant diseases of other organs (diabetes mellitus, anemia of any genesis) that are not compensated, despite pharmacological correction, oncological diseases, hemodynamically significant heart defects, clinically and hemodynamically significant disturbances of rhythm and conduction, acute disturbance of cerebral circulation, and persistent functional disorders due to past cerebral catastrophes, renal or hepatic insufficiency. The researchers strictly adhered to all the requirements for clinical trials in accordance with the Declaration of Helsinki (1964), the International Con-

ference on Harmonization Good Clinical Practice (GCP/ICH) Guideline, the Council of Europe Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine, the Convention on Human Rights and Biomedicine and the Law of Ukraine.

To achieve the stated objective, 121 patients were selected, which were distributed as follows:

Group 1 (n=68) — patients with COPD by GOLD in combination with IHD who show signs of pulmonary hypertension.

Group 2 (n=53) — patients with COPD by GOLD in combination with IHD without signs of pulmonary hypertension.

The study was conducted against the background of previously selected therapy for COPD and IHD, while no dose adjustment or drug replacement was allowed without significant need. All patients underwent spirometry according to the standard procedure with the determination of the volume exhaled in the first second of forced expiration (FEV1) for the best of the three samples, the forced vital capacity (FVC) and the FEV1/FVC ratio in % of the required values.

The number of COPD exacerbations was determined for the previous 12 months, according to patients' requests for outpatient and inpatient medical care.

To assess the exercise tolerance, a questionnaire of patients according to mMRC and Borg dyspnea scales, and a 6-minute walk test were conducted. Intracardiac hemodynamics was evaluated using the Doppler echocardiography method. The studies were carried out on an expert class Philips IU 22 ultrasound scanner (USA), using a 2.5-5.0 MHz phased array transducer. In addition to the standard ECG parameters, special attention was paid to the study of morphometric and hemodynamic parameters of the right heart and pulmonary circulation.

Echocardiography was performed in accordance with the Recommendations of the Working Group on Functional Diagnostics of the Ukrainian Association of Cardiology and the Ukrainian Association of Echocardiography Specialists.

The mean PA pressure (MPAP) was determined from the PA flow spectrum, measured at the level of its valves in the Pulsed Wave (PW) Doppler mode using the Kitabatake method: AcT/ET , where AcT is the acceleration time of PA flow (ms); ET is the total duration of PA flow (ms) [8]. It was said that there is pulmonary hypertension at the mean PA pressure (MPAP) ≥ 25 mm Hg. [8].

Blood for the subsequent determination of OPN levels was sampled in the morning hours (7.00-8.00) into cooled silicone tubes with the addition of citrate solution and centrifuged with continuous cooling at a rate of 6,000 revolutions per minute for 3 minutes. After that the blood plasma was immediately frozen, and then stored at a temperature of not more than -35 °C.

The determination of osteopontin in (citrate) plasma was performed by an immunoenzyme technique using a reagents kit for the Immunoenzymatic determination of

osteopontin in blood plasma "Osteopontin (human), ELISA kit" manufactured by Enzo Life Science, Catalog No. ADI-900-142 Lot.N 06121218A;). The measurement linearity for this kit was 0.312-200.0 ng/ml with less than 0.5% cross-reactivity with similar molecules. Calibration chart in the concentration range from 0 to 32 ng/ml. Samples of plasma (serum) are diluted (Assay buf. +) 10 times.

Statistical processing of data was carried out using SPSS and STATISTICA packages. Nonparametric correlation analysis (Spearman's coefficient), multidimensional statistical methods (multidimensional regression analysis and binary logistic regression) and ROC analysis were used.

Results and their discussion. Patients from the comparison groups were comparable in terms of sex, age and duration of COPD ($p < 0.05$), the mean class of stable angina according to the Canadian classification (1976) (2.1 ± 0.6) in group 1 versus (2.3 ± 0.5) in group 2, ($p > 0.05$). Patients from the comparison groups had no significant differences in total cholesterol levels (5.1 mmol/L versus 4.9 mmol/L, $p > 0.05$), the proportion of smokers in the first group was 66% and in the second group 68%, respectively. When analyzing the Doppler ultrasound indices characterizing the left ventricular (LV) diastolic function and reflecting the state of the blood flow in the pulmonary veins and the left atrium, namely, the ratio of early to late diastolic filling velocity of the left ventricle ($E/Atmk$), it was established that in both groups there were signs of moderate LV diastolic dysfunction: $E/Atmk$ 0.96 in group 1 and 0.87 in group 2 ($p > 0.05$). In our case, this was of fundamental importance, since it indicated the absence of pulmonary hypertension due to the pathology of the left heart and allowed us to regard the increase in pulmonary artery pressure as a consequence solely of COPD, and attribute pulmonary hypertension to group 3 (due to lung diseases) according to the 2009 classification of PH. When analyzing the data obtained, it was found that in a group of PH patients, a significantly greater number of COPD exacerbations was observed for the year (1.76 ± 0.44 in group 1 versus 0.97 ± 0.56 in group 2, $p < 0.01$), which is considered a factor in the unfavorable prognosis of COPD. The score on the mMRC scale was statistically significantly higher (2.6 ± 0.8 versus 2.1 ± 1.0 , $p < 0.5$), which indicates a lower exercise tolerance.

In patients of the main group who showed a clinically significant increase in pulmonary artery pressure, a strong negative correlation of the MPAP with the 6-minute walk test results ($r = -5.68$, $p < 0.01$) and oxygen saturation level ($r = -5.02$, $p < 0.05$). Patients of group 2 had significantly higher exercise tolerance - 375 ± 74.6 m compared to patients of group 1 - 280.4 ± 34.3 m; $p < 0.05$, which corresponded to the 2 and 3 functional classes of pulmonary hypertension according to the WHO, respectively. In addition, the given exercise was more easily tolerated by patients (the score on the Borg scale in the second group was reliably lower than in the first group 3.4 ± 1.5 and 4.7 ± 1.4 , $p < 0.05$, respectively).

When analyzing the relationship between the level of osteopontin and a number of clinical and functional indices

for the whole sample, it was found that its level did not correlate with the severity of bronchial obstruction ($r=0.11$, $p>0.05$). An average correlation was established between the level of osteopontin and MPAP for the whole sample - ($r=0.31$, $p=0.07$). Analyzing the cohort of patients with COPD and IHD, we found that osteopontin negatively correlated with the age of patients ($r=-0.24$, $p<0.02$), which can be explained by the need of a certain time for the development of pulmonary hypertension in patients with COPD and IHD.

As a result of a comparative analysis of the relationship between the level of osteopontin and a number of other parameters in the groups with pulmonary hypertension and without it, it was found that in the PH group (main) osteopontin was statistically significantly negatively correlated with the age of patients ($r=-0.42$; $p<0.05$), directly correlated with the right atrial area ($r=0.45$, $p<0.05$) and the plasma level of interleukin 2 (IL-2) ($r=0.44$, $p<0.05$). According to the literature, IL-2 is a pro-inflammatory agent and is involved in endothelial dysfunction. On the other hand, interleukin 4 (IL-4), which is a marker of anti-inflammatory plasma activity, does not correlate with either pulmonary hypertension or osteopontin level. These results indicate that there is a chronic inflammatory process against a background of oxidative stress, with a predominance of pro-inflammatory cytokines, which in turn leads to remodeling of the vessels of the pulmonary bed. The correlation analysis did not establish a close association between the level of osteopontin and the level of FEV1 ($r=0.24$), duration of COPD ($r=0.28$, $p<0.05$), IHD ($r=0.19$; $p<0.05$), or smoking experience ($r=0.44$, $p<0.05$).

In both study groups, the level of osteopontin was 43.2 (33.4; 62.4) ng/ml in the main group and 36.1 (22.3; 40.9) ng/ml in the comparison group. In patients with PH it was statistically significantly higher than in the group without PH, and its increase was proportional to the increase in mean pulmonary artery pressure. Correlation analysis allowed to reveal that there is a statistically significant association between MPAP and the concentration of osteopontin.

The next step of the study was to find out whether osteopontin could be used for the purpose of differential diagnosis of pulmonary hypertension and whether other indicators were related to the development of PH.

The binary logistic regression technique, implemented using the SPSS program, was used to solve the specified problem. This technique involves modeling the dependence of a binary variable from the independent variables x_1, x_2, \dots, x_n by determining the probability of occurrence of one of the values of the variable under investigation. Here, the probability (in this case - the probability of developing pulmonary hypertension) is calculated by the formula:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (1)$$

where $z = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n + b_0$, x_1, x_2, \dots, x_n — the value of the independent variables b_1, b_2, \dots, b_n — coefficients that are calculated using binary logistic regression; b_0 — some constant. \times

If the value of P is less than 0.5, then we can assume that the event (development of PH) does not occur; otherwise we can foresee the occurrence of the event.

Consequently, the task of logistic regression involves selecting the necessary from the set of independent variables (indicators that we analyze) and finding the general form of the parameter z . This parameter allows to calculate the possible probability of an event, in our case, the development of pulmonary hypertension, for each individual patient, as a complication of COPD in the background of concomitant IHD.

Binary regression “learns”, so to speak, on the set of indicators studied, and then independently builds predictions of the presence/absence of disease in subsequent patients.

The algorithm described above was used to predict the presence/absence of PH by the value of a single osteopontin indicator. This method of diagnosis demonstrated a high enough (88.9%) sensitivity (the ability to correctly classify a sick person as having a disease). But the specificity (the ability to correctly classify a healthy person as healthy) was relatively low (32.1%) (Table 2).

Table 1. Correlation of osteopontin in the main group

	r-Spearman	p-level
Osteopontin, ng/ml & Age	0.422870	0.001444
Osteopontin, ng/ml & Right Atrial Area, cm ²	0.460133	0.006179
Osteopontin, ng/ml & Interleukin 2	0.542874	0.079717

Table 2. Classification table of the binary logistic regression model for differential diagnosis based on the osteopontin level when calculated in a SPSS statistics environment (fragment of the original protocol)

Classification Table ^a					
	Observed	Predicted			
		PH		Correct Percentage	
		0	1		
Step 1	PH	0	9	19	32.1
		1	6	48	88.9
	Total Percentage				

In this case, low specificity is not of a fundamental importance and only indicates that to increase its level, it is necessary to include additional indicators, other than osteopontin. Since the use of osteopontin was intended solely for screening purposes, type II error is not dominant and was not addressed in this study.

In order to predict the pulmonary artery pressure (MPAP) value on the basis of the structural and functional parameters of the heart and blood vessels, the degree of bronchial obstruction, clinical and functional indices and biochemical changes, we used the multiple regression model. It is known that regression analysis is a tool for solving two tasks. The first task is to select variables that significantly affect the predicted variable. The second task is to estimate the parameters of the regression equation on the basis of observation data. In the study, we used the multiple linear regression model.

It has been shown that an increase in the level of osteopontin is a predictor of the development of pulmonary hypertension (PH) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and ischemic heart disease (IHD). Routine determination of the level of osteopontin in general clinical practice is not always possible and appropriate, given its cost and the need to have special laboratory equipment and reagents. Therefore, it is justified from the diagnostic point of view to find ways to predict the level of osteopontin on the basis of the structural and functional parameters of the heart and blood vessels, the degree of bronchial obstruction, clinical and functional indices and biochemical changes. This prediction was realized using the multiple regression analysis.

It is known that regression analysis is a tool for solving

two tasks. The first task is to select variables that significantly affect the predicted variable. The second task is to estimate the parameters of the regression equation on the basis of observation data. In the study, we used the multiple linear regression model. A careful analysis of the associations of osteopontin with the parameters studied allowed to select the following indicators for constructing a multiple regression model: systolic pulmonary artery pressure (SPAP), right atrium area (cm²), interleukin 2, RV fractional area change (%). For the creation of a mathematical model, a general purpose statistical package STATISTICA 6 was used. The regression results were as follows (Table 3).

The Table 3 contains standardized (Beta) and non-standardized (B) regression coefficients (weights), their standard errors, t-test values and the significance level. Values of Beta coefficients allow to estimate the contributions of each of the predictors to the formation of the response (the value of osteopontin). In our case, the pulmonary artery pressure indicator is the most “influential”. The right atrium area and interleukin 2 (IL-2) indicators are almost identical in their “influence”, the RV fractional area change (%) indicator has a lesser weight. It can be seen from the table that all indicators are statistically significant (p<0.05). The constructed regression equation has the following form:
Osteopontin = 4,9 + 0,85MPAP - 0,65RAarea - 1,14IL-2 - 0,42RVFChange (1)

The multiple correlation coefficient R, characterizing the correlation ratio between predictors and response, is 0.88 and indicates a high adequacy of the model.

The fragment of the protocol, shown in Table 4, is also information-rich, containing the partial correlation coefficients (PCC) and the semipartial correlation coefficients (SPCC).

Table 3. Summary table of the linear regression model for calculations in the statistics environment STATISTICA (fragment of the original protocol)

Regression Summary for Dependent Variable: Остеопонтин, нг/мл (1) (tab_Getman1: R= ,66817178 R?= ,44645352 Adjusted R?= ,42719973 F(4,115)=23,188 p<,00000 Std.Error of estimate: 12,853						
N=120	b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t(115)	p-value
Intercept			49,30514	7,885317	6,25278	0,000000
СДЛА, мм рт ст	0,454354	0,074827	0,85605	0,140982	6,07206	0,000000
ПП площ., см2	-0,288837	0,078905	-0,64993	0,177549	-3,66055	0,000382
Интерлейкин 2 (1)	-0,358861	0,076176	-1,14196	0,242407	-4,71092	0,000007
RV fractional area change, %	-0,222059	0,075591	-0,42009	0,143001	-2,93764	0,003996

Table 4. Variables in the regression model for calculations in the statistics environment STATISTICA (fragment of the original protocol)

Variable	Variables currently in the Equation; DV: Остеопонтин, нг/мл (1) (tab_Getman1x4)						
	b* in	Partial Cor.	Semipart Cor.	Tolerance	R-square	t(115)	p-value
СДЛА, мм рт ст	0,454354	0,492720	0,421274	0,859685	0,140315	6,07206	0,000000
ПП площ., см2	-0,288837	-0,323046	-0,253965	0,773115	0,226885	-3,66055	0,000382
Интерлейкин 2 (1)	-0,358861	-0,402198	-0,326839	0,829498	0,170502	-4,71092	0,000007
RVFChange, %	-0,222059	-0,264203	-0,203811	0,842401	0,157599	-2,93764	0,003996

Table 5. Area under the curve for the diagnostic test based on osteopontin when calculated in the SPSS statistics environment (fragment of the original protocol)

Area Under the Curve				
Test variable(s): Osteopontin, ng/ml (1)				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Significance ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Limit	Upper Limit
0.722	0.057	0.001	0.611	0.833

High values of tolerance characterize the excess of the indicator in the regression equation. As one can see from Table 4, the RV fractional area change (%) (RVFAchange) indicator can be considered as such indicator, but in its absence the model loses its probability (perhaps, due to the limited sampling). In contrast to the PCC, the semipartial correlation coefficients (SPCC) will show how the selected predictors and the response variables correlate provided that the influence of other predictors on the selected one is controlled (fixed) (that is, the intercorrelation between the predictors), but the influence of the selected predictor on the response is not fixed. If the SPCC indicator is small, and the PCC, on the contrary, is large, this means its significant personal contribution to the prediction, which can not be explained by other predictors. In our situation, based on the PCC and SPCC ratios of all indicators, it turns out that the most “self-sufficient” indicator in this model is the pulmonary artery pressure. Summarizing, we can say that, despite the fact that the contribution of MPAP to the formation of osteopontin is the highest (its BETA value is 0.44 (Fig. 5), it cannot be replaced by one of the other indicators. The distribution of residuals is also indicative of the adequacy of the model (Fig. 1).

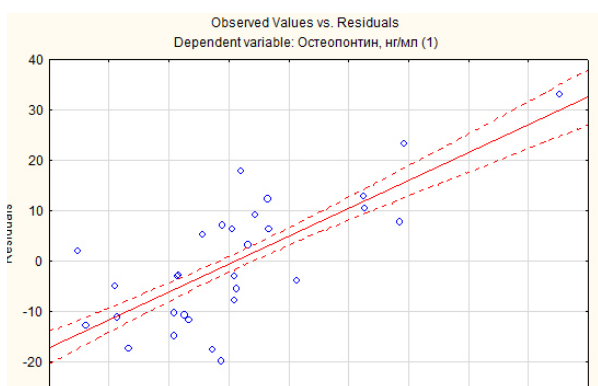
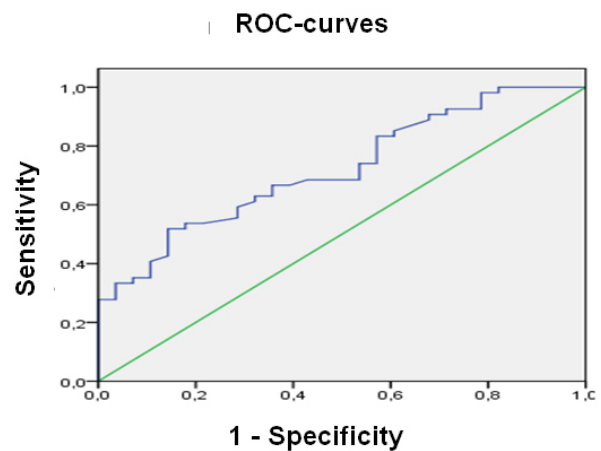


Fig. 1. Regression model residuals of calculations in the statistics environment STATISTICA

The next relevant task was to determine the separation level for the osteopontin indicator. Using the obtained model for the purposes of prediction on the initial sample allowed to mark the level of 39 ng/ml as a threshold value. To confirm and illustrate this, we used the ROC analysis, which allows us to depict the interaction of the operational

characteristics of this test - sensitivity and specificity (Fig. 2, Table 5) - in order to determine the optimal separating value between the states “complications will develop” and “complication will not develop”.



Diagonal segments are formed by coincidence

Fig. 2. ROC-curve of the diagnostic method based on the osteopontin indicator when calculated in the SPSS statistics environment (fragment of the original protocol)

With a help of the ROC-curve, the sensitivity and values, which are complementary to the specificity of the indicator, are set to one. The value of osteopontin, which is determined with zero degree of prediction, is represented by the bisector of the coordinate angle. The more the ROC-curve is bent, the more accurate is the prediction of the test results. The indicator of this analysis is the area under the ROC-curve: for the test with zero predictability, it is 0.5, and for the maximum degree of prediction - it is 1. As one can see from Fig. 8, for the model under consideration, the area is 0.722 with a 95% confidence interval [0.611; 0.833].

The above mentioned level of osteopontin of 39 ng/ml can be corrected to the level of 38.25 - the best combination of sensitivity (0.667) and specificity (0.643 = 1 - 0.357).

Thus, the concentration of osteopontin in the blood plasma reflects the degree of increase in the PA pressure. Osteopontin has high sensitivity and specificity in the diagnosis of PH and can be used as an early biomarker of PH in patients with COPD and concomitant IHD. Along with the traditional methods of assessing the severity of PH, determining the concentration of osteopontin in the

blood plasma can be useful in choosing effective therapeutic procedures and in evaluating the effectiveness of the conducted therapy.

Conclusions. The level of osteopontin in patients with COPD and concomitant IHD in the presence of pulmonary hypertension syndrome due to COPD is significantly higher than in patients with COPD and IHD with normal values of pulmonary artery pressure. The level of osteopontin significantly correlates with the mean values of PA pressure determined by echocardiography. The concentration of circulating osteopontin above 38.25 ng/ml can be considered as an early marker and an independent predictor of pulmonary hypertension in patients with COPD and concomitant IHD.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березин А.Е., Кремзер А.А. Циркулирующий остеопонтин как маркер раннего атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Кровообіг та гемостаз. – 2013. - №3. – С. 37-44
2. Крахмалова Е. О., Гетман Е.А Синдром легочной гипертензии при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / Е.А.Крахмалова, Е.А. Гетман //Український терапевтичний журнал. - 2017. - № 1. - С. 81-88.
3. Крахмалова Е.О., Гетман Е.А. Оценка влияния синдрома легочной гипертензии на особенности клинической симптоматики и состояние тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и сопутствующей ишемической болезнью сердца / Е. О. Крахмалова, Е. А. Гетман // Український терапевтичний журнал. - 2013. - № 3. - С. 26-32. - Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2013_3_7
4. Abdel Azeez H.A., Al Zaky M. Plasma osteopontin as a predictor of coronary artery disease: association with echocardiographic characteristics of atherosclerosis // J. Clin Lab Anal. – 2010; 24 (3): 2016
5. Ayoub C, Nozza A, Denault A, Deschamps A., Dupuis J. Pulmonary production of osteopontin in humans: effects of left ventricular systolic dysfunction and cardiopulmonary bypass // J Card Fail. – 2014 May;20(5):377.
6. Bishop E., Theophilus E.H., Fearon I.M. In vitro and clinical studies examining the expression of osteopontin in cigarette smokeexposed endothelial cells and cigarette smokers // BMC Cardiovasc Disord. – 2012 Sep 17; 12:75.)
7. Burke, D.L., Frid, M.G., Kunrath, C.L. et al, Sustained hypoxia promotes the development of a chronic inflammatory microenvironment // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2009;297:L238–L250.
8. ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension 2015 / Working Group on the Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Pulmonology (ERS) (Rus). Available from: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20L_hypert_2015.pdf
9. Fabbri, L.M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L.M. Fabbri, K.F. Rabe // Lancet. - 2007. - Vol. 370. - P. 797-799.
10. Gao H., Steffen M.C., Ramos K.S. Osteopontin regulates smooth muscle actin and calponin in vascular smooth muscle

cells // Cell. Biol. Int. – 2012; 36(2):15561.

11. Georgiadou P., Iliodromitis E.K., Kolokathis F. et al. Osteopontin as a novel prognostic marker in stable ischaemic heart disease: a 3year followup study // Eur. J. Clin. Invest. – 2010; 40 (4): 288293.
12. JimenezCorona A.E., DamianZamacona S., Perez Torres A. et al. Osteopontin upregulation in atherogenesis is associated with cellular oxidative stress triggered by the activation of scavenger receptors // Arch. Med. Res. – 2012; 43 (2): 102111.
13. Liu C.-Y. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is associated with pulmonary artery stiffness - the MESA COPD study Liu et al.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is associated with pulmonary artery stiffness - the MESA COPD study / C.-Y. Liu. M. Parikh. A.S. Gomes [et al] // J. Cardiovasc. Magnet. Resonance. --to 15, Suppl. 1.-P. 062.
14. Lund S.A., Wilson C.L., Raines E.W. et al. Osteopontin mediates macrophage chemotaxis via $\alpha(4)$ and $\alpha(9)$ integrins and survival via the $\alpha(4)$ integrin // J. Cell Biochem. – 2012 Nov 28.
15. Mannino D.M. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease / D.M. Mannino, G. Watt, D. Hole [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. - Vol. 27, № 3. - P. 627-643.
16. Rosenberg, M., Zugck, C., Nelles, M. et al, Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure // Circ Heart Fail. – 2008 May;1:43–49.
17. Tousoulis D., Siasos G., Maniatis K. et al. Novel biomarkers assessing the calcium deposition in coronary artery disease // Curr. Med. Chem. – 2012; 19 (6): 90120.

SUMMARY

THE DIAGNOSTIC VALUE OF OSTEOPONTIN AS AN EARLY MARKER OF PULMONARY HYPERTENSION AFFECTED BY CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CONCOMITANT ISCHEMIC HEART DISEASE

¹Hetman O., ¹Krakhmalova E., ²Radzishavska Y.

¹National Institute of Therapy named after L.T. Malaya of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov; ²Kharkov National Medical University, Ukraine

The article highlights the results of the study of the influence of osteopontin on the development of pulmonary hypertension in patients with COPD in combination with IHD. 121 patients with established diagnosis of COPD and IHD were randomized for the study, all patients underwent general clinical examination, spirometry, ECG to determine the level of pulmonary artery pressure, a questionnaire according to the Borg and mMRC scales, and a 6-minute walk test. All patients were divided into 2 groups: group 1 (63 people) with the increased PA pressure, group 2 — comparison group — without PH (58 people). The conducted study suggests that the concentration of circulating osteopontin above 38.25 ng/ml can be considered as an early marker and an independent predictor of pulmonary hypertension in patients with COPD and concomitant

IHD. In the PH (main) group osteopontin statistically significantly positively correlated with the age of patients, the right atrial area and the plasma level of interleukin 2 (IL-2). Interleukin 4 (IL-4), which is a marker of anti-inflammatory plasma activity, does not corre-

late with either pulmonary hypertension or osteopontin level, which indicates insufficient.

Keywords: osteopontin, COPD, IHD, comorbidity, pulmonary hypertension syndrome.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОСТЕОПОНТИНА КАК РАННЕГО МАРКЕРА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹Гетман Е.А., ¹Крахмалова Е.О., ²Радзишевская Е.Б.

¹ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков;
²Харьковский национальный медицинский университет, Украина

В статье освещены результаты исследования влияния остеопонтина на развитие легочной гипертензии (ЛГ) у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). В исследовании рандомизирован 121 пациент с установленным диагнозом ХОЗЛ и ИБС, больным проводились общеклинические исследования, спирография, ЭХО-КС для определения уровня давления в легочной артерии (ЛА), анкетирование по шкалам Борга и mMRC, тест 6-минутной ходьбы, определялась концентрация остеопонтина в сыворотке крови. Пациенты разделены на 2 группы: I группа (основная, n=63) - с повышенным давлением в ЛА, II группа (сравнения, n=58) – без

ЛГ. В группе с наличием ЛГ (основная) остеопонтин статистически значимо положительно коррелировал с возрастом больных, площадью правого предсердия и уровнем интерлейкина-2 в плазме. Интерлейкин-4, который является маркером противовоспалительной активности плазмы, не коррелировал ни с легочной гипертензией, ни с уровнем остеопонтина, что выражается в сдвиге баланса интерлейкинов в сторону провоспалительных.

Таким образом, показатели концентрации циркулирующего остеопонтина выше 38,25 нг/мл следует рассматривать как ранний маркер и независимый предиктор легочной гипертензии у пациентов с ХОЗЛ и сопутствующей ИБС.

რეზიუმე

ოსტეოპონტინის, როგორც ფილტვის ჰიპერტენზიის ადრეული მარკერის სადიაგნოსტიკო ღირებულება ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების და თანმხლები გულის იშემიური დაავადების დროს

¹ე. გეტმანი, ¹ე. კრახმალოვა, ²ე. რადზიშევსკაია

¹უკრაინის ლ. მალის სახელობის თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი;
²ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში განხილულია კვლევის შედეგები ოსტეოპონტინის გავლენის შესახებ ფილტვის ჰიპერტენზიის (ფჰ) განვითარებაზე ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (ფქოდ) მქონე პაციენტებში გულის იშემიური დაავადების (გიდ) თანხლებით. კვლევაში რანდომიზებულია 121 პაციენტი ფქოდ-ის და გიდ-ის დადგენილი დიაგნოზით; პაციენტებს ჩაუტარდათ ზოგადი კლინიკური კვლევები, სპიროგრაფია, ექოსკოპია ფილტვის არტერიაში წნევის განსაზღვრისათვის, ანეკტირება ბორგის და მ ლწ შკალებით, 6-წუთიანი სიარულის ტესტი, განისაზღვრებოდა ოსტეოპონტინის რაოდენობა სისხლის პლაზმაში. პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი (ძირითადი, n=63) – ფილტვის არტერიაში მომატებული წნევით, II ჯგუფი (შედარების, n=58)

- ფილტვის არტერიაში წნევის მომატების გარეშე. I ჯგუფში ოსტეოპონტინი სტატისტიკურად სარწმუნოდ დადებითად კორელირებდა პაციენტების ასაკთან, მარჯვენა წინაგულის ფართობთან და ინტერლეიკინ 2-ის დონესთან პლაზმაში. ინტერლეიკინ-4, რომელიც ანთების საწინააღმდეგო მარკერია პლაზმაში, პაციენტების ამ კატეგორიაში არ კორელირებს არც ფილტვის ჰიპერტენზიასთან, არც ოსტეოპონტინის დონესთან, რაც გამოიხატება ინტერლეიკინების ბალანსის გადახრაში პროანთებითისკენ. ამრიგად, მოცირკულირე ოსტეოპონტინი 38,25 ნგ/მლ-ზე მეტი კონცენტრაციით შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც ფილტვის ჰიპერტენზიის ადრეული მარკერი და დამოუკიდებელი პრედიქტორი პაციენტებში ფქოდ-ით და თანმხლები გიდ-ით.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА УРОВНИ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ Р-СЕЛЕКТИНА И ГАЛЕКТИНА-3 У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Хвисяк М.А., Бильченко А.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии, нефрологии и общей практики-семейной медицины, Украина

Успехи в лечении кардио-васкулярных заболеваний привели к тому, что в структуре смертности в 12 странах Европы впервые сердечно-сосудистая смертность ушла с первого места, уступив смертности от онкологических заболеваний [2]. Дальнейшее уменьшение показателей сердечно-сосудистой смертности возможно за счет снижения «остаточного» сердечно-сосудистого риска, который в значительной мере определяется наличием системного воспаления – пускового механизма атеротромбоза [6]. В настоящее время в качестве стандарта оценки уровня системного воспаления у больных используется высоко-чувствительный С-реактивный белок (СРБ), который не уступает по прогностической значимости холестерину липопротеидов низкой плотности [5]. Однако, в системном воспалительном ответе принимают участие различные типы клеток, продуцирующие цитокины, хемокины, молекулы адгезии, причем эти механизмы могут иметь различную степень активации у различных больных [10]. Ведется активный поиск новых биомаркеров воспаления, обладающих высокой прогностической ценностью у больных ишемической болезнью сердца и оценка факторов, в том числе нарушений углеводного обмена, влияющих на активацию различных механизмов воспаления. К числу таких перспективных биомаркеров воспаления относятся Р-селектин и Галектин-3. Показана роль уровня Галектина-3 как независимого прогностического фактора у больных с инфарктом миокарда [1]. Применение инклакумаба (рекомбинантных моноклональных антител против Р-селектина) привело к уменьшению миокардиального повреждения у больных с острым коронарным синдромом [11]. Значительно меньше изучена роль Галектина-3 и Р-селектина, как маркеров воспаления и влияния на них нарушений углеводного обмена и других факторов у больных стабильной стенокардией.

Целью исследования явилось определение влияния нарушений углеводного обмена на уровень новых биомаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных стабильной стенокардией.

Материал и методы. В исследование включено 119 больных, из них 51 женщина и 68 мужчин в возрасте от 38 до 89 лет (средний возраст 63,9±11,7 лет). У 89 больных верифицирована стабильная стенокардия на основании клинических проявлений, данных нагрузочных проб и коронаро-ангиографии в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2013 г. [3], из них у 55 больных (I группа) установлен

диагноз сопутствующего сахарного диабета 2 типа в соответствии с критериями Американской диабетологической ассоциации [8] и у 34 больных (II группа) сахарный диабет был исключен. Группу контроля (III группа) составили 30 больных сахарным диабетом 2 типа, у которых стенокардия была исключена. Больные по возрасту и полу достоверно не отличались.

Включенным в исследование больным, помимо стандартных методов исследования, определяли уровень новых биомаркеров воспаления - Р-селектина, Галектина-3 и референтного маркера системного воспаления - высокочувствительный СРБ (hs-СРБ). Для количественного определения Р-селектина использован стандартный набор реагентов «Human sP-selectin Platinum ELISA». Минимальная определяемая концентрация Р-селектина составляла 0,2 нг/мл. С целью количественного определения человеческого Галектина-3 использован набор «Человеческий Галектин-3 Elisa». Сыворотка и плазма (EDTA) крови хранились при температуре 2-8°C. Минимальная определяемая концентрация Галектина-3 составила 0,12 нг/мл. Для количественного определения высокочувствительного СРБ был использован набор реагентов «СРБ-ИФА-Бест (высокочувствительный)». Определяемая концентрация СРБ составляла 0,1-10 мг/л. Специфичность анализа обеспечивалась посредством моноклональных антител, обладающих высокой специфичностью к СРБ.

Результаты и их обсуждение. В группе обследованных больных с верифицированной стабильной стенокардией средний уровень Галектина-3 в плазме составил 12,2±5,5 нг/мл, Р-селектина - 90,0±46,5 нг/мл и hs-СРБ - 6,2±4,2 мг/л.

При корреляционном анализе взаимосвязи между плазменными уровнями Р-селектина и hs-СРБ у обследованных больных не выявлено ($r=-0.131$, $p=0.284$). Слабая отрицательная корреляция между показателями не достигла достоверности. Не выявлено также взаимосвязи между плазменными уровнями Галектина-3 и hs-СРБ у больных с ишемической болезнью сердца $r=0.011$, $p=0.928$, что подтвердил линейный регрессионный анализ. Проведенный анализ взаимосвязей уровня Р-селектина и Галектина-3 в плазме больных со стабильной стенокардией показал наличие достоверной корреляции уровней анализируемых биомаркеров ($r=0.257$, $p=0.033$). Однако, при индивидуальном сопоставлении уровней биомаркеров у больных, включенных в исследование выявлено, что у ряда больных с уровнем Галектина-3 в плазме ниже среднего в группе,

отмечались очень высокие уровни Р-селектина, превышение 200,0 нг/мл, что свидетельствует об активации различных путей системной воспалительной реакции на индивидуальном уровне.

При анализе уровней биомаркеров воспаления в группах сравнения выявлен более высокий уровень Р-селектина в подгруппе больных со стабильной стенокардией с сопутствующим сахарным диабетом (I группа) по сравнению с группой больных с СД без ишемической болезни сердца (III группа) ($119,9 \pm 30,1$ и $79,3 \pm 38,2$ нг/мл, $p < 0.05$, соответственно) (таблица 1). В группе больных со стабильной стенокардией без сопутствующего сахарного диабета (II группа) также уровень Р-селектина был выше, чем у больных с сахарным диабетом без стенокардии (III группа), однако, различия между показателями не достигли достоверности.

Уровни Галектина-3 в плазме в подгруппе больных стенокардией с сопутствующим сахарным диабетом не отличались в сравнении с подгруппами больных стенокардией с отсутствием СД и больных сахарным диабетом без стенокардии ($13,2 \pm 7,2$, $12,1 \pm 5,6$ нг/мл и $12,4 \pm 5,3$ нг/мл соответственно). Уровень hs-СРБ был достоверно ниже в подгруппе больных с сахарным диабетом без стенокардии в сравнении с больными со стенокардией, как в сочетании с сахарным диабетом, так и при его отсутствии ($7,8 \pm 4,5$, $7,1 \pm 3,6$ и $5,2 \pm 3,7$ мг/л, $p < 0.05$, соответственно).

Анализ взаимосвязи Р-селектина с уровнем

гликемии натощак позволил выявить средней силы достоверную корреляцию ($r = 0.301$, $p = 0.018$), также, как и с уровнем гликозилированного гемоглобина ($r = 0.256$, $p = 0.043$). Уровень Галектина-3 достоверно коррелировал с уровнями гликемии натощак ($r = 0.215$, $p = 0.024$) и с гликозилированным гемоглобином ($r = 0.372$, $p = 0.0059$). Корреляция уровня в плазме hs-СРБ демонстрировала отсутствие достоверных взаимосвязей как с гликемией натощак, так и с гликозилированным гемоглобином.

Проведены анализ достоверности различий, корреляционный анализ и линейный регрессионный анализ различных факторов, оказывающих влияние на уровень маркеров воспаления Р-селектина, Галектина-3 и hs-СРБ у больных исследуемых групп.

При анализе уровней биомаркеров воспаления в подгруппах мужчин и женщин, больных стабильной стенокардией, выявлен более высокий уровень Р-селектина в подгруппе женщин в сравнении с мужчинами ($93,0 \pm 53,5$ и $88,1 \pm 41,6$, $p < 0.05$, соответственно). Уровень Галектина-3 также был выше в подгруппе женщин в сравнении с подгруппой мужчин ($13,3 \pm 5,1$ нг/мл и $11,6 \pm 5,4$ нг/мл, соответственно). Аналогичная тенденция наблюдалась и при оценке уровня hs-СРБ, который был выше у женщин в сравнении с мужчинами ($6,7 \pm 4,0$ и $5,8 \pm 4,2$, $p < 0.05$, соответственно).

Проанализирована зависимость уровней биомаркеров воспаления у больных от возраста (таблица 2).

Таблица 1. Уровни биомаркеров воспаления в плазме больных стабильной стенокардией с наличием и отсутствием сопутствующего сахарного диабета ($M \pm m$)

Группы сравнения (по наличию стенокардии и СД 2 типа)	Биомаркеры воспаления		
	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
I группа (стенокардия в сочетании с СД 2 типа (n=55))	$119,9 \pm 30,1^*$	$13,2 \pm 7,2$	$7,8 \pm 4,5$
II группа (стенокардия без сопутствующего СД 2 типа (n=34))	$95,1 \pm 49,9$	$12,4 \pm 5,3$	$7,1 \pm 3,6$
III группа (СД 2 типа без стенокардии (n=30))	$79,3 \pm 38,2$	$12,1 \pm 5,6$	$5,2 \pm 3,7^\dagger$

* - $p < 0.05$ достоверность различий между группами I и III больных;
† - $p < 0.05$ достоверность различий между группами I, II и III больных

Таблица 2. Уровни биомаркеров воспаления в плазме больных стабильной стенокардией с наличием или отсутствием сахарного диабета в зависимости от возраста ($M \pm m$)

Возраст больных	Биомаркеры воспаления		
	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
до 60 лет	$92,7 \pm 41,6$	$13,1 \pm 5,4$	$5,1 \pm 3,7$
60-80 лет	$79,3 \pm 43,6$	$14,4 \pm 5,2$	$7,0 \pm 3,1^*$
старше 80 лет	$77,7 \pm 53,5^*$	$18,0 \pm 5,1^*$	$9,3 \pm 3,3^* \dagger$

* - $p < 0.05$ достоверность различий в сравнении с группой больных до 60 лет
† - $p < 0.05$ достоверность различий в сравнении с группой больных 60-80 лет

Таблица 3. Уровни биомаркеров воспаления в плазме больных в зависимости от возраста, в котором впервые диагностирована стенокардия (M±m)

Возраст, в котором впервые диагностирована стенокардия	Биомаркеры воспаления		
	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
до 50 лет (I группа) (n=31)	80,6±36,3	11,9±4,3	5,5±2,7
50-60 лет (II группа) (n=31)	91,3±41,2	11,8±5,0	5,3±3,3
старше 60 лет (III группа) (n=17)	128,7±44,7*	12,3±5,3	8,1±3,0*†

* - $p < 0.05$ достоверность различий в сравнении с группой в которой стенокардия диагностирована в возрасте до 50 лет; † - $p < 0.05$ достоверность различий в сравнении с группой, в которой стенокардия диагностирована в возрасте 50-60 лет

Таблица 4. Уровни биомаркеров воспаления в плазме больных стабильной стенокардией в зависимости от функционального класса по данным нагрузочной пробы (M±m)

Функциональный класс стенокардии	Биомаркеры воспаления		
	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
2 ФК	79,1±48,5	12,1±5,1	9,1±4,1
3 ФК	89,2±21,4	12,3±4,7	5,2±3,0*
4 ФК	95,7±32,2*	9,3±3,7*	4,5±2,8*

* - $p < 0.05$ достоверность различий в сравнении с группой больных со стенокардией со 2 ФК по данным нагрузочной пробы

Уровень Р-селектина в плазме больных старше 60 лет снижался в сравнении с больными в возрасте до 60 лет, различия в уровнях Р-селектина у больных 60-80 лет и старше 80 лет были незначительными.

Уровень Галектина-3 также был несколько выше у больных старше 60 лет, однако, различия с больными до 60 лет были недостоверными. Достоверно выше уровень Галектина-3 был у больных старше 80 лет (18,0±5,1 нг/мл, $p < 0.05$). Наибольшее влияние возраст больных оказывал на уровень hs-СРБ в плазме: у больных в возрасте 60-80 лет уровень был достоверно выше в сравнении с больными до 60 лет, а у больных старше 80 лет достоверно выше, чем у больных в возрасте 60-80 лет.

Проанализированы уровни биомаркеров воспаления в зависимости от возраста в котором у больных диагностированы клинические проявления ИБС. Все больные были разделены на 3 группы: I группа больные, у которых клинические проявления ИБС были выявлены в возрасте до 50 лет, во II группу вошли больные с первыми клиническими проявлениями ИБС диагностированными в возрасте от 50 до 60 лет, и в III группу больные, у которых первые клинические проявления ИБС диагностированы в возрасте старше 60 лет (таблица 3).

В группе больных, у которых стенокардия диагностирована впервые в возрасте 50-60 лет уровни Галектина-3 и hs-СРБ достоверно не отличались от таковых в группе больных стенокардией, впервые диагностированной в возрасте до 50 лет, а уровень Р-селектина в плазме имел недостоверную тенденцию к увеличению. Однако, в группе больных, у которых

клинические проявления ИБС впервые выявлены в возрасте старше 60 лет, имели достоверно и значительно выше уровень Р-селектина в сравнении с больными I и II групп (128,7±44,7 нг/мл, 91,3±41,2 нг/мл и 80,6±36,3 нг/мл, соответственно, $p < 0.05$). Отмечалось достоверное и значительное увеличение уровня hs-СРБ у больных III группы в сравнении с больными I и II групп (8,1±3,0 мг/мл, 5,3±3,3 мг/мл и 5,5±2,7 мг/мл соответственно, $p < 0.05$).

Достоверная взаимосвязь уровней биомаркеров в плазме крови больных стабильной стенокардией с возрастом, в котором диагностированы первые клинические проявления подтверждается данными корреляционного и регрессионного анализа. Выявлена достоверная корреляция ($r = 0.239$, $p = 0.048$) уровня Р-селектина с возрастом, в котором у больных впервые диагностированы проявления стенокардии. Показатели взаимосвязи уровня Галектина-3 с возрастом, в котором у больных стенокардией диагностированы первые клинические проявления была недостоверными.

Анализ взаимосвязи уровней биомаркеров воспаления с функциональным классом стенокардии (ФК) по данным нагрузочной пробы показал, что у больных 2 ФК уровень Р-селектина был достоверно ниже среднего уровня, а hs-СРБ достоверно выше, при этом, уровень Галектина-3 не отличался от среднего уровня по группе в целом (таблица 4).

Отмечен более низкий уровень Р-селектина у больных 2 ФК в сравнении с больными 3 ФК, в то же время средний уровень Галектина-3 в плазме больных с 3 ФК и 2 ФК не отличался, а уровень hs-СРБ был достоверно ниже (5,2±3,0 и 9,1±4,1 мг/л, $p < 0.05$, соответственно).

Таблица 5. Уровни биомаркеров воспаления в плазме больных стабильной стенокардией в зависимости количества стенозированных коронарных артерий (степень стенозирования >50%) (M±m)

Количество стенозированных артерий (степень стенозирования >50%)	Биомаркеры воспаления		
	P-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-CRP (мг/л)
1 артерия	58,0±39,8	10,7±3,9	6,5±3,1
2 артерии	74,4±28,3	11,8±4,3	5,9±3,7
3 артерии	159,9±42,4*†	12,5±4,1	7,6±3,0*†

* - $p < 0.05$ достоверность различий в сравнении с группой больных со стенозом 1 коронарной артерии;

† - $p < 0.05$ достоверность различий в сравнении с группой больных со стенозом 2 коронарных артерий

Тенденция к увеличению уровня P-селектина сохранялась у больных 4 ФК, у которых он был достоверно выше, чем у больных 2 ФК (95,7±32,2 и 79,1±48,5 нг/мл, $p < 0.05$, соответственно). У больных 4 ФК показатели уровня Галектина-3 (9,3±3,7 и 12,1±5,1 нг/мл, $p < 0.05$, соответственно) и hs-CRP (5,1±3,0 и 9,1±4,1 мг/л, $p < 0.05$, соответственно) также были ниже в сравнении с больными 2 ФК.

Корреляционный анализ выявил, что только уровень hs-CRP демонстрировал достоверную отрицательную корреляционную связь с ФК по данным нагрузочных проб ($r = -0.364$, $p = 0.009$).

Проанализированы взаимосвязи уровней новых биомаркеров воспаления со степенью стенозирования коронарных артерий по данным коронарографии (таблица 5).

У больных со стенозированием 2 коронарных артерий отмечалось недостоверное увеличение уровня P-селектина в сравнении с больными, у которых выявлен стеноз 1 коронарной артерии. При стенозировании 3 коронарных артерий уровень P-селектина увеличивался достоверно в 2 раза до 159,9±42,4 нг/мл в сравнении с больными со стенозированием 1 и 2 коронарных артерий. Аналогичным образом изменялся уровень hs-CRP, увеличивавшийся достоверно до 7,6±3,0 мг/л у больных со стенозом 3 коронарных артерий в сравнении с больными, у которых выявлен стеноз 1 и 2 коронарных артерий.

Выявлена достоверная корреляция ($r = 0.483$, $p = 0.023$) уровня P-селектина со степенью максимального стеноза коронарных артерий. Взаимосвязь уровня hs-CRP со степенью стеноза коронарных артерий была незначительной и недостоверной. Еще более слабую недостоверную корреляционную связь со степенью стеноза коронарных артерий демонстрировал уровень Галектина-3 ($r = 0.126$, $p = 0.578$).

Выявлена достоверная взаимосвязь между уровнями Галектина-3 и P-селектина в плазме больных с ишемической болезнью сердца, при этом отсутствует взаимосвязь обоих биомаркеров со стандартным биомаркером hs-CRP, что создает предпосылки не только для получения с помощью новых биомаркеров дополнительной прогностической информации у больных ИБС, но и для использования в терапии специфических ингибиторов различных цитокинов, хемокинов и моле-

кул адгезии, что подтверждается рандомизированными исследованиями с применением инклакумаба [11] и канакинумаба [7].

Более высокие уровни P-селектина у больных стенокардией в сравнении с больными сахарным диабетом без стенокардии подтверждают, что тромбоцитарный компонент воспалительного ответа менее активирован у больных сахарным диабетом и более характерен для больных ишемической болезнью сердца, особенно при остром коронарном синдроме. Однако, следует учитывать экспериментальные данные, показавшие, что растворимый P-селектин, изучаемый в данном исследовании, является только маркером тромбоцитарного компонента воспалительного ответа, а активным медиатором выступает его димерная форма [4]. Галектин-3 отражает более универсальные механизмы воспаления, и связан как с процессами повреждения, так и развитием фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [9]. В связи с этим, у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца и сахарным диабетом он представляет интерес в большей степени не как прогностический маркер, а как потенциальная терапевтическая цель блокирования путей воспаления, которые он отражает.

Пол и возраст оказывают влияние на уровни биомаркеров воспаления у больных стабильной стенокардией. Уровни всех биомаркеров в плазме были несколько выше у женщин в сравнении с мужчинами. Уровень P-селектина имел тенденцию к снижению с возрастом, а уровень Галектина-3 не изменялся. Уровень hs-CRP значительно увеличивался у больных пожилого и старческого возраста; эти данные указывают на преобладание различных путей активации воспалительного ответа в различных возрастных группах.

Выводы.

1. Уровни P-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией демонстрируют взаимосвязь между собой, однако значительно варьируют на индивидуальном уровне, при этом оба биомаркера воспаления не связаны с уровнем hs-CRP, что создает предпосылки для персонализации терапевтических целей в отношении уменьшения системного воспалительного ответа.

2. P-селектин связан у ровнем гликемии и нарушениями углеводного обмена, однако, в большей степени на активацию тромбоцитарного компонента воспаления оказывает влияние наличие ишемии миокарда. Галектин-3, по данным корреляционного анализа, также связан с нарушениями углеводного обмена.

3. На уровни P-селектина и Галектина-3 в плазме больных со стенокардией оказывали влияние пол, возраст пациентов и возраст, в котором впервые диагностирована стенокардия. Причем, в различных возрастных группах преобладали различные механизмы воспалительного ответа. Однако, по данным нагрузочных проб, наибольшее влияние на уровни P-селектина и Галектина-3 оказывала степень выраженности коронарного атеросклероза и тяжесть стенокардии.

ЛИТЕРАТУРА

1. DiTano G, Caretta G, DeMaria R, Bettari L, Parolini M, Testa S, Pirelli S. Galectin-3 and outcomes after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. // *Biomark Med.* 2018; 12(1):21-26.
2. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. Atlas Writing Group, Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P. *Eur Heart J.* 2017 Nov 27.
3. ESC 2013 guidelines on the management of stable coronary artery disease // *European Heart Journal.* -2013.- Vol.34.- P. 2949–3003. URL: <http://www.unimarmb.org/de/fb20/allgprmed/aktuelles/leitlinie.pdf>
4. Gross PL. Soluble P-selectin is the smoke, not the fire. *Blood.* 2017 Jul 13;130(2):101-102.
5. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Athero-protection. *CircRes.* 2016 Jan 8;118(1):145-56.
6. Ridker PM. How Common Is Residual Inflammatory Risk? *CircRes.* 2017 Feb 17;120(4):617-619.
7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. // *N Engl J Med.* 2017 Sep 21;377(12):1119-1131
8. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. // *Diabetes Care.* - January 2017. - Volume 40, Supplement 1.
9. Suthahar N, Meijers WC, Silljé H, Ho JE, Liu FT, de Boer RA. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update. *Theranostics.* 2018 Jan 1;8(3):593-609.
10. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science.* 2013 Jan 11; 339(6116):161-6.
11. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, Duchatelle V, Petroni T, Ibrahim R, Heinonen TM, Bertrand OF, Cournoyer D, Johnson D, Mann J, Guertin MC, L'Allier PL. Effects of the P-selectin antagonist inacumab on myocardial damage after percutaneous

coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. // *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(20):2048-55.

SUMMARY

EFFECT OF VIOLATIONS OF CARBOHYDRATE METABOLISM ON THE LEVELS OF BIOMARKERS OF INFLAMMATION OF P-SELECTIN AND GALECTIN-3 IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA

Khvisyuk M., Bilchenko A.

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Therapy, Nephrology and General Practice-Family Medicine, Ukraine

The aim of the study was to study the effect of carbohydrate metabolism disturbances and other factors on the level of new biomarkers of P-selectin and Galectin-3 inflammation in patients with stable angina.

The study included 119 patients with angina with or without diabetes mellitus, as well as patients with type 2 diabetes. Patients included in the study were tested in addition to standard methods to determine the levels of new biomarkers of inflammation of P-selectin, Galectin-3 and hs-CRP. The data obtained showed that the levels of P-selectin and Galectin-3 in patients with stable angina are interrelated, but vary significantly at the individual level, with both biomarkers of inflammation not associated with hs-CRP, which creates the prerequisites for the personalization of therapeutic goals in reducing the systemic inflammatory response. A higher level of P-selectin in a subgroup of patients with stable angina with concomitant diabetes mellitus was revealed in comparison with the subgroup of patients with DM without angina (119.9 ± 30.1 and 79.3 ± 38.2 ng/ml, $p < 0.05$, respectively). P-selectin is linked at the level of glycosylated hemoglobin (correlation coefficient = 0.256, $p = 0.043$) and disorders of carbohydrate metabolism.

However, the presence of myocardial ischemia influences the activation of the platelet component of inflammation to a greater extent. Galectin-3 was also linked according to the correlation analysis with violations of carbohydrate metabolism. The levels of P-selectin and Galectin-3 in the plasma of patients with angina pectoris were influenced by sex, age of patients and age at which angina was first diagnosed. However, the greatest effect on P-selectin and Galectin-3 levels was exerted by the degree of coronary atherosclerosis and the severity of angina pectoris according to loading test data.

Keywords: angina pectoris, diabetes mellitus, systemic inflammation, markers of inflammation, P-selectin, Galectin-3, high-sensitivity CRP.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА УРОВНИ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ P-СЕЛЕКТИНА И ГАЛЕКТИНА-3 У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Хвисяк М.А., Бильченко А.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии, нефрологии и общей практики-семейной медицины, Украина

Целью исследования явилось определение влияния нарушений углеводного обмена на уровень новых биомаркеров воспаления P-селектина и Галектина-3 у больных стабильной стенокардией.

В исследование включено 119 больных стенокардией с наличием или отсутствием сахарного диабета, а также больные СД 2 типа. Включенным в исследование больным, помимо стандартных методов исследования, проводилось определение уровней новых биомаркеров воспаления P-селектина, Галектина-3 и hs-CRP.

Полученные данные показали, что уровни P-селектина и Галектина-3 у больных стабильной стенокардией демонстрируют взаимосвязь между собой, однако значительно варьируют на индивидуальном уровне, при этом оба биомаркера воспаления не связаны с уровнем hs-CRP, что создает предпосылки для персонализации терапевтических целей в отношении уменьшения системного воспалительного ответа.

Выявлен более высокий уровень P-селектина в подгруппе больных со стабильной стенокардией с сопутствующим сахарным диабетом в сравнении с подгруппой больных СД без стенокардии ($119,9 \pm 30,1$ и $79,3 \pm 38,2$ нг/мл, соответственно, $p < 0.05$). P-селектин связан у ровнем гликозилированного гемоглобина (коэффициент корреляции $= 0.256$, $p = 0.043$) и нарушениями углеводного обмена. Однако, в большей степени на активацию тромбоцитарного компонента воспаления оказывает влияние наличие ишемии миокарда. Галектин-3, по данным корреляционного анализа, также был связан с нарушениями углеводного обмена.

На уровни P-селектина и Галектина-3 в плазме больных со стенокардией оказывали влияние пол, возраст пациентов и возраст, в котором впервые диагностирована стенокардия. Однако, по данным нагрузочных проб, наибольшее влияние на уровни P-селектина и Галектина-3 оказывала степень выраженности коронарного атеросклероза и тяжесть стенокардии.

რეზიუმე

ნახშირწყლების ცვლის დარღვევის გავლენა P-სელექტინის და გალექტინ-3 ანთების ბიომარკერებზე ავადმყოფებში სტაბილური სტენოკარდიით

მ. ხვისიუკი, ა. ბილჩენკო

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, თერაპიის, ნეფროლოგიის და ზოგადი პრაქტიკის - საოჯახო მედიცინის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნახშირწყლების ცვლის დარღვევის გავლენის განსაზღვრა P-სელექტინის და გალექტინ-3 ანთების ბიომარკერებზე ავადმყოფებში სტაბილური სტენოკარდიით შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის თანხლებით და მის გარეშე.

კვლევაში ჩართული იყო 119 ავადმყოფი სტენოკარდიით დიაბეტის თანხლებით ($n=55$) და მის გარეშე ($n=34$), ასევე ავადმყოფები მხოლოდ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ($n=30$). ყველა ავადმყოფს სტანდარტული მეთოდებით გამოკვლევების პარალელურად ჩატარა ანთების ახალი ბიომარკერების P-სელექტინის და გალექტინ-3 დონის განსაზღვრა.

მიღებული მონაცენები მიუთითებს P-სელექტინის და გალექტინ-3 დონეების ურთიერთკავშირზე ავადმყოფებში სტაბილური სტენოკარდიით, ინდივიდუალურ დონეზე მნიშვნელოვანი ვარიაციებით. ამავე დროს, არც ერთი ბიომარკერი არ იმყოფება კავშირში hs-CRP დონესთან, რაც ქმნის წინაპირობას თერაპიული მიზნების პერსონალიზაციისათვის სისტემური ანთებითი პასუხის შემცირების მიმართ. სტაბილური სტენოკარდიით და თანხვედრილი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში გამოვლინდა P-სელექტინის უფრო მაღალი დონე, ვიდრე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და სტენოკარდიის გარეშე ავადმყოფებში - $119,9 \pm 30,1$ და $79,3 \pm 38,2$ ნგ/მლ, შესაბამისად, $p < 0.05$. P-სელექტინი კავშირშია გლუკოზირებული ჰემოგლობინის დონესთან (კორელაციის კოეფიციენტი $= 0.2-56$, $p = 0.043$) და ნახშირწყლების ცვლის დარღვევასთან. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ანთების თრომბოციტური აქტივაციის კომპონენტზე დიდი სიხშირით ახდენს გავლენას მიოკარდის იშემია. კორელაციური ანალიზის შედეგად მიღებული მახვენებლების მიხედვით, გალექტინ-3 დონეც ასევე განიცდის ნახშირწყლების ცვლის დარღვევის გავლენას. სტენოკარდიით ავადმყოფების სქესი, ასაკი და პირველადი დიაგნოსტიკის ვადები ზემოქმედებს P-სელექტინის და გალექტინ-3 დონეზე.

IMPACT OF RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE ASSESSED BY THE SF-36 QUESTIONNAIRE IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA

¹Papiashvili G., ²Tabagari-Bregvadze N., ³Brugada J.

¹Jo Ann Medical Center; ²David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia;

³Hospital Clinic, University of Barcelona, Spain

Paroxysmal supraventricular tachycardia is a common arrhythmia [8] which is often associated with symptoms such as palpitations, dizziness, fatigue [2] and can significantly affect the quality of life [9,10]. Catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia is highly effective treatment [7] in eliminating this arrhythmia. Several studies assessed the impact of successful catheter ablation on health-related quality of life [5,6,9,11] using different tools and measures for health-related quality of life and found that catheter ablation can reduce the symptoms associated with paroxysmal supraventricular tachycardia and improve the quality of life. We decided to investigate the effect of catheter ablation on different aspects of health-related quality of life in association with patients' age, gender and the type of paroxysmal supraventricular tachycardia.

Material and methods. We investigated 70 consecutive patients with paroxysmal supraventricular tachycardia (AV Nodal Reentrant Tachycardia (AVNRT), AV Reentrant Tachycardia (AVRT) or Atrial Tachycardia (AT)) who underwent a catheter ablation in the Jo Ann Medical Center from July 2016 to April 2017 of the respective substrate of their arrhythmia (slow pathway modification in case of AVNRT, accessory pathway ablation in case of AVRT and the ectopic focus ablation in case of an atrial tachycardia).

The patients were asked to fill out the short form (SF-36) health questionnaire before the ablation on the day of the procedure and after 3 months of a successful catheter ablation. The SF-36 is a patient self-reported health questionnaire which comprises of 36 questions and includes one multi-item scale that assesses eight health concepts: 1. Physical functioning; 2. Role limitations due to physical health; 3. Role limitations due to emotional problems; 4. Energy/fatigue; 5. Emotional wellbeing; 6. Social functioning; 7. Bodily pain; and 8. General health. Each scale is transformed into a 0-100 scale where the lower score indicates more disability i.e. the score of 0 means maximum disability and the score of 100 indicates no disability. After obtaining an informed consent the catheter ablation procedure was performed on conscious sedation with standard techniques described elsewhere and with the electrophysiological recording and stimulation system EP Tracer (Schwarzer Cardiotek GmbH, Heilbronn, Germany) and the RF generator EP-Shuttle (Stockert GmbH, Freiburg, Germany).

Paired t test was used to compare mean health concept scores. A P-value of <0.05 was considered significant. The results were analyzed using SPSS statistics, version 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and compared between different age

(<50 vs ≥50 y) and gender groups and the type of paroxysmal supraventricular tachycardia (AVNRT vs AVRT/AT).

Results and their discussion. 70 patients were included in the study, 50 females and 20 males (71% and 29% respectively). The mean age was 49.31±15.29 years (ranged from 19 to 79 years). 32 patients were younger than 50 years (45%) and 38 were 50 years or older (55%). 49 patients had AV Nodal Reentrant Tachycardia (AVNRT) (70%) and the 21 patients had AV Reentrant Tachycardia (AVRT) or Atrial Tachycardia (AT) (30%).

All health concept scores improved significantly after successful catheter ablation procedure. The result for the whole group were as follows: 1. physical functioning improved from mean 61.42±24.82 to 77.15±18.80 (p<0.001). 2. Score for the role limitations due to physical health improved from 41.78±39.17 to 75.35±33.91 (p<0.001). 3. Score for the role limitations due to emotional problems improved from 48.07±42.32 to 80.46±33.81 (p<0.001). 4. Energy/Fatigue score improved from 56.71±19.97 to 68.78±16.40 (p<0.001). 5. Emotional wellbeing score improved from 58.22±17.31 to 71.88±14.33 (p<0.001). 6. Social functioning score improved from 68.39±24.51 to 81.00±19.12 (p<0.001). 7. Pain score improved from 59.82±28.65 to 80.57±20.58 (p<0.001) and 8. General health score improved from 48.42±15.26 to 62.57±15.43 (p<0.001).

Health Concept Mean and SD scales before and after ablation

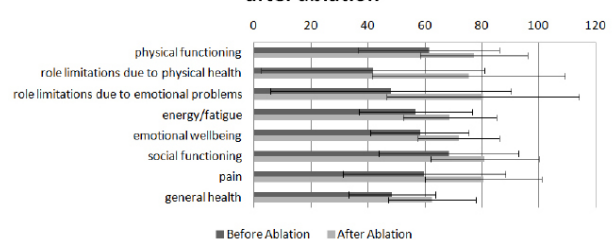


Fig. 1. Chart depicts change in different health concept scores after ablation

Amount of Mean Health Scores Improvement According to Gender

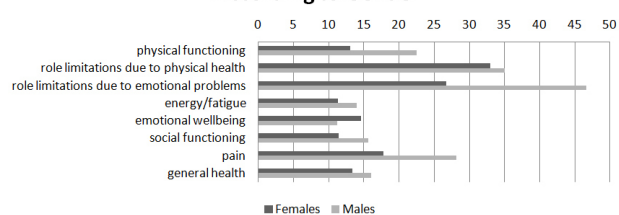


Fig. 2. Magnitude of change in different health concept scores after ablation according to gender

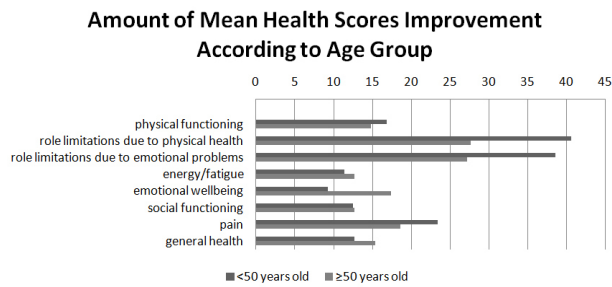


Fig. 3. Magnitude of change in different health concept scores after ablation according to age group

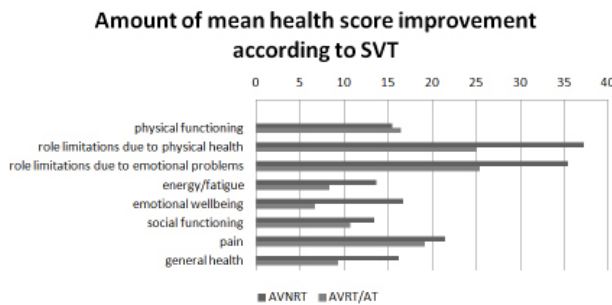


Fig. 4. Change in different health concept scores after ablation according to the type of paroxysmal supraventricular tachycardia (AVNRT vs AVRT/AT)

There are data in the literature that arrhythmias significantly affect the quality of life of the patients. Atrial fibrillation is the supraventricular arrhythmia that is studied the most in this regard. Aliot et al [1] showed that the quality of life is impaired in the majority of patients with AF and both rhythm and rate control strategies show significant improvement in QoL measures in highly symptomatic patients. Freeman et al [3] also showed in the ORBIT-AF study that the most patients with AF were symptomatic and had impaired quality of life. There are a few studies that investigated paroxysmal supraventricular tachycardias in relation to the quality of life and the effect of catheter ablation on QoL measures. These studies used different measures for health-related quality of life and they report significant improvement in QoL after catheter ablation. Walfridsson et al. [9] used SF-36 and EuroQol (EQ)-5D questionnaires and showed marked improvements in health scores of the patients. Fukuta et al [4] reported that social and physical QoL were significantly improved after catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia as well as self-rating depression scale decreased significantly. Yildirim et al [11] used World Health Organization Quality of Life Scale to evaluate the quality of life of patients with paroxysmal supraventricular tachycardia before and after catheter ablation and found significant improvements in anxiety, quality of life and health satisfaction scores.

We used the Short Form (SF-36) health questionnaire to assess different aspects of health-related quality of life before and after catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia. Our data also shows significant improvements in all scores of QoL measurement. The most significant improvement occurred in the scores for

role limitations for both physical and emotional problems irrespective of patients' demographic data, age, gender and the type of the supraventricular tachycardia. When the data was correlated with gender most scores did not show significant difference in magnitude of improvement except for the role limitations due to emotional problems and pain scores where men reported significantly greater improvement. Regarding two age groups younger people (<50 yo) reported greater improvement in role limitations due to physical and emotional problems and pain scores. Patients with AVNRT also reported greater improvement in scores for role limitations due to physical and emotional problems, emotional wellbeing and energy/fatigue compared to the patients with AVRT and atrial tachycardia.

Conclusion. This study shows that catheter ablation which can effectively cure the patients from the paroxysmal supraventricular tachycardia significantly improves physical, emotional and social health scores by eliminating the arrhythmia episodes and associated symptoms and anxiety in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia irrespective of patient demographics and the type of the SVT.

REFERENCES

1. Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, Kirchhof P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. *Europace*. 2014; 16(6):787-96.
2. Almendral J, Castellanos E, Ortiz M. Update: Arrhythmias (V). Paroxysmal supraventricular tachycardias and preexcitation syndromes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012; 65(5):456-69.
3. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):393-402.
4. Fukuta Y, Fukuta M, Hayashi E, Iwa T, Tanaka T, Nakagawa T. [Improvement of mental health and the quality of life after catheter ablation for paroxysmal supraventricular tachycardia. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*. 2004; 51(8):592-602.
5. Kesek M, Rönn F, Tollefsen T, Höglund N, Näslund U, Jensen SM. Symptomatic improvement after catheter ablation of supraventricular tachycardia measured by the arrhythmia-specific questionnaire U22. *Ups J Med Sci*. 2011;116(1):52-9.
6. Larson MS, McDonald K, Young C, Sung R, Hlatky MA. Quality of life before and after radiofrequency catheter ablation in patients with drugrefractory atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol*. 1999 Aug 15;84(4):471-3, A9.
7. Nakagawa H, Jackman WM. Catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 2007 Nov 20;116(21):2465-78.
8. Richard L. Page, José A. Joglar, Mary A. Caldwell, Hugh Calkins, Jamie B. Conti, Barbara J. Deal, N.A. Mark Estes, Michael E. Field, Zachary D. Goldberger, Stephen C. Hammill, Julia H. Indik, Bruce D. Lindsay, Brian Olshansky, Andrea M. Russo, Win-Kuang Shen, Cynthia M. Tracy, Sana M. Al-Khatib. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients with Supraventricular Tachycardia
9. Walfridsson U, Walfridsson H, Arestedt K, Strömberg A.

Impact of radiofrequency ablation on health-related quality of life in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia compared with a norm population one year after treatment. *Heart Lung*. 2011;40(5):405-11.

10. Walfridsson U, Strömberg A, Janzon M, Walfridsson H. Wolff-Parkinson-White syndrome and atrioventricular nodal re-entry tachycardia in a Swedish population: consequences on health-related quality of life. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009; 32(10):1299-306.

11. Yildirim O, Yontar OC, Semiz M, Erdem A, Canan F, Yontar G, Kuğu N. The effect of radiofrequency ablation treatment on quality of life and anxiety in patients with supraventricular tachycardia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16(15):2108-12.

SUMMARY

IMPACT OF RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE ASSESSED BY THE SF-36 QUESTIONNAIRE IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA

¹Papiashvili G., ²Tabagari-Bregvadze N., ³Brugada J.

¹Jo Ann Medical Center; ²David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia; ³Hospital Clinic, University of Barcelona, Spain

The aim of the study was to investigate the effect of catheter ablation on different aspects of health-related quality of life in association with patients' age, gender and the type of paroxysmal supraventricular tachycardia.

We investigated 70 consecutive patients with paroxysmal supraventricular tachycardia (AV Nodal Reentrant Tachycardia (AVNRT), AV Reentrant Tachycardia (AVRT) or Atrial Tachycardia (AT)) who underwent a catheter ablation. The patients were asked to fill out the short form (SF-36) health questionnaire before the ablation on the day of the procedure and after 3 months of a successful catheter ablation and eight health concept scores (1. Physical functioning; 2. Role limitations due to physical health; 3. Role limitations due to emotional problems; 4. Energy/fatigue; 5. Emotional wellbeing; 6. Social functioning; 7. Bodily pain; and 8. General health) were assessed before and after ablation.

All health concept scores improved significantly after successful catheter ablation procedure. The result for the whole group were as follows: 1. physical functioning improved from mean 61.42±24.82 to 77.15±18.80 (p<0.001). 2. Score for the role limitations due to physical health improved from 41.78±39.17 to 75.35±33.91 (p<0.001). 3. Score for the role limitations due to emotional problems improved from 48.07±42.32 to 80.46±33.81 (p<0.001). 4. Energy/Fatigue score improved from 56.71±19.97 to 68.78±16.40 (p<0.001). 5. Emotional wellbeing score improved from 58.22±17.31 to 71.88±14.33 (p<0.001). 6. Social functioning score improved from 68.39±24.51

to 81.00±19.12 (p<0.001). 7. Pain score improved from 59.82±28.65 to 80.57±20.58 (p<0.001) and 8. General health score improved from 48.42±15.26 to 62.57±15.43 (p<0.001).

This study shows that catheter ablation which can effectively cure the patients from the paroxysmal supraventricular tachycardia significantly improves physical, emotional and social health scores by eliminating the arrhythmia episodes and associated symptoms and anxiety in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia irrespective of patient demographics and the type of the SVT.

Keywords: paroxysmal supraventricular tachycardia, catheter ablation, quality of life.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, АССОЦИИРОВАННОЕ СО ЗДОРОВЬЕМ, ПО ОПРОСНИКУ SF-36 У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ТАХИКАРДИЕЙ

¹Папиашвили Г.Г., ²Табагари-Брегвадзе Н.С., ³Бругада Дж.

¹Медицинский центр им. Джо Энн; ²Медицинский университет им. Давида Твильдиани, Тбилиси, Грузия; ³Клинический госпиталь университета Барселоны, Испания

Целью данного исследования явилось определение влияния радиочастотной катетерной абляции на различные аспекты качества жизни, ассоциированной со здоровьем у пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией в корреляции с возрастом, полом и типом пароксизмальной тахикардии.

Исследованы 70 пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией (НЖТ), которым проводилась катетерная абляция. Пациенты заполняли вопросник SF-36 до абляций и спустя три месяца после абляций, затем анализировалось качество жизни, ассоциированное со здоровьем по восьми компонентам - 1) физическое функционирование; 2) ролевое ограничение ввиду физического здоровья; 3) ролевое ограничение ввиду эмоциональных проблем; 4) энергия/усталость; 5) эмоциональное благополучие; 6) социальное функционирование; 7) физическая боль; 8) общее здоровье, до и после абляций.

Все компоненты качества жизни, связанного со здоровьем значительно улучшились после успешной абляций. Показатели физического функционирования улучшились с 61.42±24.82 до 77.15±18.80 (p<0.001), ролевого ограничения ввиду физического здоровья - с 41.78±39.17 до 75.35±33.91 (p<0.001), ролевого ограничения ввиду эмоциональных проблем улучшились с 48.07±42.32 до 80.46±33.81 (p<0.001), показатели энергии/усталости - с 56.71±19.97 до 68.78±16.40 (p<0.001); показатели эмоционального

благополучия - с 58.22 ± 17.31 до 71.88 ± 14.33 ($p < 0.001$), социального функционирования - с 68.39 ± 24.51 до 81.00 ± 19.12 ($p < 0.001$), показатели физической боли - с 59.82 ± 28.65 до 80.57 ± 20.58 ($p < 0.001$) и общего здоровья - с 48.42 ± 15.26 до 62.57 ± 15.43 ($p < 0.001$).

Исследование показало, что катетерная абляция, посредством устранения аритмических эпизодов и связанных с ними симптомов и тревоги, значительно улучшает физические, эмоциональные и социальные аспекты качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией независимо от типа пароксизмальной НЖТ.

რეზიუმე

რადიოსისშირული კათეტერული აბლაციის გავლენა ჯანმრთელობასთან ასოცირებული ცხოვრების ხარისხზე პაროქსიზმული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის მქონე პაციენტებში SF-36 კითხვარის მიხედვით

¹გ. პაპიაშვილი,²ნ. თაბაგარი-ბრეგვაძე,³ჯ. ბრუგადა

¹ჯო ენის სამედიცინო ცენტრი; ²დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი; საქართველო; ³ბარსელონის უნივერსიტეტის კლინიკური ჰოსპიტალი, ესპანეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პაროქსიზმული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის მქონე პაციენტებში კათეტერული აბლაციის გავლენის შესწავლა ჯანმრთელობასთან ასოცირებული ცხოვრების ხარისხის სხვადასხვა ასპექტზე და პაციენტების ასაკთან, სქესთან და პაროქსიზმული ტაქიკარდიის მექანიზმთან კორელაციაში.

შესწავლილია 70 პაციენტი პაროქსიზმული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიით, რომლებსაც ჩაუტარდათ კათეტერული აბლაცია. პაციენტები აესებდნენ ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხის შესაფასებელ კითხვარს (SF-36) აბლაციამდე და წარმატებული აბლაციიდან სამი თვის შემდეგ, რის შედეგადაც

ფასდებოდა ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხის რვა სხვადასხვა კომპონენტი (1. ფიზიკური ფუნქციონირება; 2. ქმედუნარიანობის შეზღუდვა ფიზიკური ჯანმრთელობის გამო; 3. ქმედუნარიანობის შეზღუდვა ემოციური პრობლემების გამო; 4. ენერჯია/დაღლილობა; 5. ემოციური სტატუსი; 6. სოციალური ურთიერთობები; 7. ფიზიკური ტკივილი; 8. ზოგადი ჯანმრთელობა) აბლაციამდე და აბლაციის შემდეგ.

ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხის ყველა კომპონენტი მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა წარმატებული აბლაციის შემდეგ. 1. ფიზიკური ფუნქციონირების მაჩვენებელი გაუმჯობესდა 61.42 ± 24.82 -დან 77.15 ± 18.80 -მდე ($p < 0.001$). 2. ქმედუნარიანობის შეზღუდვის მაჩვენებელი ფიზიკური ჯანმრთელობის გამო გაუმჯობესდა 41.78 ± 39.17 -დან 75.35 ± 33.91 -მდე ($p < 0.001$). 3. ქმედუნარიანობის შეზღუდვის მაჩვენებელი ემოციური პრობლემების გამო გაუმჯობესდა 48.07 ± 42.32 -დან 80.46 ± 33.81 -მდე ($p < 0.001$). 4. ენერჯია/დაღლილობის მაჩვენებელი გაუმჯობესდა 56.71 ± 19.97 -დან 68.78 ± 16.40 -მდე ($p < 0.001$). 5. ემოციური სტატუსის მაჩვენებელი გაუმჯობესდა 58.22 ± 17.31 -დან 71.88 ± 14.33 -მდე ($p < 0.001$). 6. სოციალური ურთიერთობების მაჩვენებელი გაუმჯობესდა 68.39 ± 24.51 -დან 81.00 ± 19.12 -მდე ($p < 0.001$). 7. ტკივილის მაჩვენებელი გაუმჯობესდა 59.82 ± 28.65 -დან 80.57 ± 20.58 -მდე ($p < 0.001$) და ზოგადი ჯანმრთელობის მაჩვენებელი გაუმჯობესდა 48.42 ± 15.26 -დან 62.57 ± 15.43 -მდე ($p < 0.001$).

ჩატარებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ კათეტერული აბლაცია, არითმიის ეპიზოდების, მათთან დაკავშირებული სიმპტომების და შფოთვის ელიმინაციის შედეგად მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ფიზიკური, ემოციური და სოციალური ჯანმრთელობის მაჩვენებლებს პაროქსიზმული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის მქონე პაციენტებში მათი დემოგრაფიული მონაცემების ან პაროქსიზმული ტაქიკარდიის ტიპის მიუხედავად.

INFLUENCE OF CATHETER ABLATION OF PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA ON PATIENTS' ANXIETY

¹Papiashvili G., ²Tabagari-Bregvadze N., ³Brugada J.

¹Jo Ann Medical Center; ²David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia;

³Hospital Clinic, University of Barcelona, Spain

Paroxysmal supraventricular tachycardia is a collective term which includes Atrio-ventricular nodal reentrant tachycardia (AVNRT), atrio-ventricular reentrant tachycardia (AVRT) which may be a part of the Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome and an atrial tachycardia (AT) [1]. The mechanism of SVT varies depending on patient demographics [3,6,10]. The prevalence of paroxysmal SVT is 2.5 per 1000 in general population [11]. The symptoms vary and include palpitations, shortness of breath, fatigue, chest pain, near syncope and rarely, syncope [2]. The episodes of paroxysmal SVT are frequently accompanied with significant anxiety [5] and have a negative impact on patients' quality of life [12] as these patients often exhibit anxiety even without tachycardia episodes. These patients are often misdiagnosed as having anxiety disorders or panic attacks for a long period of time [13].

We decided to investigate what impact can a successful catheter ablation have on patients' anxiety levels.

Material and methods. Study population consisted of 70 consecutive patients (50 females, 71%) who underwent radiofrequency catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia (AV Nodal Reentrant Tachycardia (AVNRT), AV Reentrant Tachycardia (AVRT) or Atrial Tachycardia (AT)) in our center from July 2016 to April 2017.

The patients filled out the State and Trait Anxiety Inventory (STAI) just before catheter ablation procedure and after three months from ablation. STAI questionnaire includes 40 questions that assess anxiety levels in situations that patients perceive as dangerous (state anxiety) and more stable tendency to feel anxious and experience negative emotions in different situations (trait anxiety). Higher scores after obtained after completion of the questionnaire indicate higher levels of anxiety. After filling out the preablation questionnaire and after obtaining an informed consent the catheter ablation procedure was performed on conscious sedation with standard techniques described elsewhere and with the electrophysiological recording and stimulation system EP Tracer (Schwarzer Cardiotek GmbH, Heilbronn, Germany) and the RF generator EP-Shuttle (Stockert GmbH, Freiburg, Germany).

Paired sample t-test was used to compare mean state and trait anxiety scores before and after 3 months of ablation. A P-value of <0.05 was considered significant. The results were analyzed using SPSS statistics, version 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and com-

pared between different age (<50 vs ≥50 y) and gender groups and the type of paroxysmal supraventricular tachycardia (AVNRT vs AVRT/AT).

Results and their discussion. 70 patients were included in the study, 50 females and 20 males (71% and 29% respectively). The mean age was 49.31±15.29 years (ranged from 19 to 79 years). 32 patients were younger than 50 years (45%) and 38 were 50 years or older (55%). 49 patients had AV Nodal Reentrant Tachycardia (AVNRT) (70%) and the 21 patients had AV Reentrant Tachycardia (AVRT) or Atrial Tachycardia (AT) (30%).

Both state and trait anxiety scores improved significantly after catheter ablation. State anxiety score improved from mean 42.21±9.53 to 31.43±8.02 (p<0.001). Trait anxiety score improved from mean 45.76±7.80 to 39.80±7.33 (p<0.001).

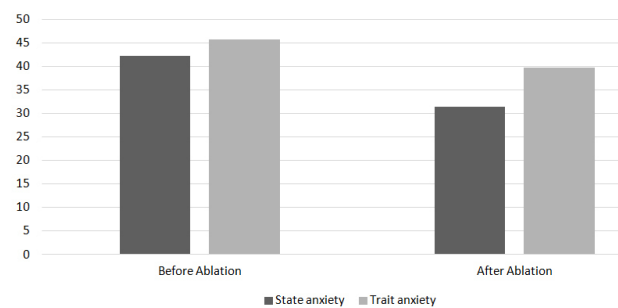


Fig. 1. Mean State and Trait Anxiety scores before and after ablation

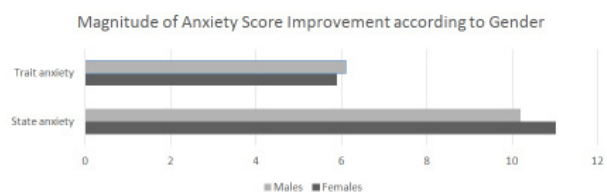


Fig. 2. Magnitude of change in State and Trait Anxiety scores after ablation according to gender

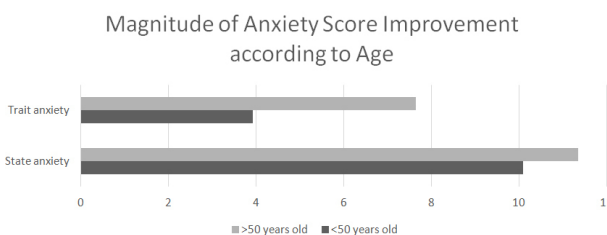


Fig. 3. Magnitude of change in State and Trait Anxiety scores after ablation according to age group

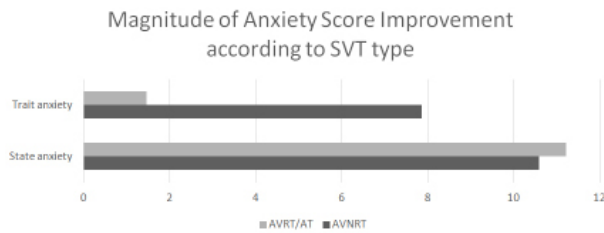


Fig. 4. Magnitude of change in State and Trait Anxiety scores after ablation according to SVT type

Paroxysmal supraventricular tachycardia is a chronic condition which significantly affects patients' quality of life one of the major determinants of which is anxiety. The frequent episodes of SVT can lead to repeated hospitalizations and incur significant medical costs. Catheter ablation offers potential cure and is highly effective in eliminating episodes of paroxysmal SVT [8,9]. Catheter ablation is also cost-effective compared to chronic antiarrhythmic medical therapy [7]. Patients with paroxysmal supraventricular tachycardia often have high levels of anxiety which contributes to frequent misdiagnosis of SVT as panic disorders [13]. Conversely high levels of anxiety can increase the risk of developing paroxysmal supraventricular tachycardia [7]. There are a few studies investigating effect of catheter ablation on patients' anxiety levels. Yildirim et al [14] showed significant reduction in anxiety levels after catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia. We analyzed anxiety levels before and after catheter ablation according to patients' demographics and the mechanism of the paroxysmal SVT. In our study both state and trait anxiety levels were significantly reduced after catheter ablation regardless of patients' age, gender or the mechanism of SVT. We also found that the magnitude of improvement in trait anxiety levels was more pronounced in older age groups and in patients with AV nodal reentrant tachycardia (AVNRT) as compared to other types of paroxysmal SVT. Gender did not influence the magnitude of improvement in anxiety levels.

Conclusion. Present study demonstrates that the radiofrequency catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia by providing cure and eliminating the arrhythmia episodes significantly reduces both situational (state) and general (trait) anxiety levels.

REFERENCES

1. Al-Zaiti SS, Magdic KS. Paroxysmal Supraventricular Tachycardia: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016;28(3):309-16.
2. Bibas L, Levi M1, Essebag V. Diagnosis and management of supraventricular tachycardias. *CMAJ.* 2016;188(17-18):E466-E473.
3. Colucci RA, Silver MJ, Shubrook J. Common types of supraventricular tachycardia: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2010;82(8):942-52.
4. Domschke K, Stevens S, Pfeleiderer B, Gerlach AL. Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: an overview and integration of neurobiological findings. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 1-11.

5. El-Medany, A. & Grubb, NR. Supraventricular Tachycardia and Catheter Ablation: Anxiety Levels and Patient Perceptions. *Res Medica* 2014, 22(1), pp. 2-13.
6. Jaeggi E, Öhman A. Fetal and Neonatal Arrhythmias. *Clin Perinatol.* 2016 Mar;43(1):99-112.
7. Marshall DA, O'Brien BJ, Nichol G. Review of economic evaluations of radiofrequency catheter ablation for cardiac arrhythmias. *Can J Cardiol.* 2003; 19(11):1285-304.
8. Meissner A, Stifoudi I, Weismüller P, Schrage MO, Maagh P, Christ M, Butz T, Trappe HJ, Plehn G. Sustained high quality of life in a 5-year long term follow-up after successful ablation for supra-ventricular tachycardia. Results from a large retrospective patient cohort. *Int J Med Sci.* 2009;6(1):28-36.
9. Parizek P, Haman L, Dostálová H, Duda J, Popelka J. Long-term outcome of catheter ablation therapy of supraventricular tachyarrhythmias. *Vnitr Lek.* 2011; 57(6):546-50.
10. Porter MJ, Morton JB, Denman R, Lin AC, Tierney S, Santucci PA, Cai JJ, Madsen N, Wilber DJ. Influence of age and gender on the mechanism of supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2004;1(4):393-6.
11. Richard L. Page, José A. Joglar, Mary A. Caldwell, Hugh Calkins, Jamie B. Conti, Barbara J. Deal, N.A. Mark Estes, Michael E. Field, Zachary D. Goldberger, Stephen C. Hammill, Julia H. Indik, Bruce D. Lindsay, Brian Olshansky, Andrea M. Russo, Win-Kuang Shen, Cynthia M. Tracy, Sana M. Al-Khatib. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia
12. Rosemary S. Bubien, Susan M. Knotts-Dolson, Vance J. Plumb, G. Neal Kay Effect of Radiofrequency Catheter Ablation on Health-Related Quality of Life and Activities of Daily Living in Patients with Recurrent Arrhythmias *Circulation.* 1996; 94:1585-1591
13. Wood KA, Wiener CL, Kayser-Jones J. Supraventricular tachycardia and the struggle to be believed. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2007;6(4):293-302.
14. Yildirim O, Yontar OC, Semiz M, Erdem A, Canan F, Yontar G, Kuğu N. The effect of radiofrequency ablation treatment on quality of life and anxiety in patients with supraventricular tachycardia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(15):2108-12.

SUMMARY

INFLUENCE OF CATHETER ABLATION OF PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA ON PATIENTS' ANXIETY

¹Papiashvili G., ²Tabagari-Bregvadze N., ³Brugada J.

¹Jo Ann Medical Center; ²David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia; ³Hospital Clinic, University of Barcelona, Spain

The aim of the study was to investigate the influence of catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia on patients' anxiety levels.

We investigated 70 consecutive patients with paroxysmal supraventricular tachycardia (AV Nodal Reentrant Tachycardia (AVNRT), AV Reentrant Tachycardia (AVRT) or Atrial Tachycardia (AT)) who underwent a catheter ablation. The patients filled out the State and Trait Anxiety Inventory (STAI) before the ablation on the day of the

procedure and after 3 months of a successful catheter ablation. State and trait anxiety scores were compared before and after 3 months of ablation. The results were analyzed between different age (<50 vs ≥50 y), gender and the type of paroxysmal supraventricular tachycardia (AVNRT vs AVRT/AT).

Both state and trait anxiety scores improved significantly after catheter ablation. State anxiety score improved from mean 42.21±9.53 to 31.43±8.02 (p<0.001). Trait anxiety score improved from mean 45.76±7.80 to 39.80±7.33 (p<0.001).

Present study demonstrates that the radiofrequency catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia by providing cure and eliminating the arrhythmia episodes significantly reduces both situational and general anxiety levels.

Keywords: paroxysmal supraventricular tachycardia, catheter ablation, quality of life.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НАДЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ НА УРОВЕНЬ ТРЕВОГИ У ПАЦИЕНТОВ

¹Папашвили Г.Г., ²Табაგარი-Брегვაдзе Н.С.,
³Бругада Дж.

¹Медицинский центр им. Джо Энн; ²Медицинский университет им. Давида Твильдиани, Тбилиси, Грузия;
³Клинический госпиталь университета Барселоны, Испания

Целью данного исследования явилось определение влияния катетерной абляции на уровень тревоги у пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией.

Исследовано 70 пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией (НЖТ), которым проводилась катетерная абляция. Пациенты заполняли вопросник ситуационной и общей тревоги STAI до абляции и спустя три месяца после успешной абляции. Показатели ситуационной и общей тревоги сравнивались до и после абляции с учетом возраста, пола пациентов и типа пароксизмальной тахикардии.

Показатели как ситуационной, так и общей тревоги значительно улучшились после абляции. Показатели ситуационной тревоги уменьшились с 42.21±9.53 до 31.43±8.02 (p<0.001), общей тревоги - с 45.76±7.80 до 39.80±7.33 (p<0.001).

Данные проведенного исследования выявили, что катетерная абляция пароксизмальной наджелудочковой тахикардии посредством излечения и устранения аритмических эпизодов значительно уменьшает уровень как ситуационной, так и общей тревоги у пациентов.

რეზიუმე

პაროქსიზმული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის კათეტერული აბლაციის გავლენა პაციენტების შფოთვის დონეზე

¹გ. პაპიაშვილი, ²ნ. თაბაგარი-ბრეგვაძე,

³ჯ. ბრუგადა

¹ჯო ენის სამედიცინო ცენტრი; ²დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი; საქართველო; ³ბარსელონის უნივერსიტეტის კლინიკური ჰოსპიტალი, ესპანეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პაროქსიზმული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის მქონე პაციენტებში კათეტერული აბლაციის გავლენის შესწავლა შფოთვის დონეზე.

შესწავლილია 70 პაციენტი პაროქსიზმული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიით, რომლებსაც ჩატარდათ კათეტერული აბლაცია. პაციენტები ავსებდნენ სიტუაციური და ზოგადი შფოთვის კითხვარს STAI აბლაციამდე და წარმატებული აბლაციიდან სამი თვის შემდეგ. სიტუაციური და ზოგადი შფოთვის მაჩვენებლები ფასდებოდა აბლაციამდე და აბლაციიდან სამი თვის შემდეგ პაციენტების ასაკის, სქესის და პაროქსიზმული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის ტიპის გათვალისწინებით.

როგორც სიტუაციური, ისე ზოგადი შფოთვის მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა აბლაციის შემდეგ. სიტუაციური შფოთვის მაჩვენებელი დაქვეითდა 42.21±9.53-დან 31.43±8.02-მდე (p<0.001). ზოგადი შფოთვის მაჩვენებელი - 45.76±7.80-დან 39.80±7.33-მდე (p<0.001).

ჩატარებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ კათეტერული აბლაცია, პაროქსიზმული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის განკურნების და არითმიის ეპიზოდებისგან განთავისუფლების შედეგად, მნიშვნელოვნად ამცირებს როგორც სიტუაციურ, ისე ზოგად შფოთვას.

NEW APPROACHES IN THE DIAGNOSTIC OF ICHTHYOSIS DISORDERS

¹Dmytrenko S., ²Shinkaruk-Dykovytska M., ³Vernygorodskiy S., ²Tepla T.

National Pirogov Memorial Medical University, ¹Department of Skin and Venereal Diseases;
²Department of Therapeutical Stomatology; ³Department of Pathological Anatomy,
Forensic Medicine and Law, Vinnytsya, Ukraine

The lack of a holistic conception of the pathogenesis of ichthyosis complicates the development of effective and reliable treatment methods, making it impossible to predict the clinical course of this dermatosis. For the diagnosis of ichthyosis, it is necessary to use a complex of morphological and laboratory methods of research, which differ in accuracy of results and complexity of implementation. Today known methods of diagnosing macroscopic skin changes in dermatosis have a number of shortcomings [2,3,5-7]. Firstly, the offered dermatological criteria are meant mainly for diagnosis of melanoma. Secondly, they do not evaluate the severity of the disease. Thirdly, offered dermatological criteria for non-tumor skin diseases remain at the level of treatment concepts and are not standardized.

The generally accepted clinical examination of the patient is based on the subjective perception of the visible signs of skin lesions by a doctor, that can lead to diagnostic errors. Therefore, the development of new methods for ichthyosis diagnosis is urgent, which will facilitate the verification of the diagnosis and accordingly improve the quality of treatment. One of the modern and available methods of diagnosis in dermatology is dermatoscopy, which is essentially epiluminescent microscopy with the study of skin microdermabrasives (Ø 25 mm) to study skin dyschemia. As our experience shows, the use of dermatoscopy does not require special preparation on the part of the patient, has no contraindications. One of the advantages of the dermatoscopy method in the diagnosis of ichthyosis is the ability to clearly distinguish the lesion type, with its subsequent fixation on digital carriers. It allows to analyze the received images, to get consultation from other specialists, and also provides possibility of objective dynamic observation in the background of treatment.

Despite the existing clinical and laboratory data regarding the etiology and pathogenesis of ichthyosis, the achievement of modern therapies, some aspects of the development of this pathology remain poorly understood and the research data are controversial, which inhibits the development of promising methods for diagnosis and especially treatment of this serious disease. That is why the purpose of our research was to study the macroscopic changes in the skin of patients with various forms of ichthyosis in order to improve and optimize its treatment.

Material and methods. A comprehensive examination of 12 patients with ichthyosis under the supervision of a dermatovenerologist was conducted during the research. The study included cases that were verified in Vinnytsya Regional Dermatovenerologic Dispensary. Among them there were 8 men and 4 women. The patient's age ranged from 11 to 55 years. All patients received treatment in accordance with the clinical protocols for the provision of medical care approved by the Ministry of Health of Ukraine.

© GMN

For the diagnosis of macroscopic skin changes, the dermatoscopy was performed with the device HEINE DELTA 20® (Germany) the results were recorded with a Canon 550D camera (Japan) at 1:35 or 1:30, at a sensitivity of IZO 200 using an adapter attached to the dermatoscope. Apart from the dermatoscopy all patients have undergone standard clinical and laboratory examinations. All affected skin areas were examined and compared with unharmed ones. The condition of the skin vessels was separately determined. General-clinical examination and a pathomorphological study were conducted as well.

Results and their discussion. The task was performed with the help of our algorithm for dermatoscopic evaluation of the severity of ichthyosis (Table) [1]. As a result, during dermatological examination in mild form of ichthyosis, dry skin, uneven or follicular hyperkeratosis, fine-plate peeling with the presence of dirty-gray scales, atrophy of hair follicles and hair loss, and also characteristic changes in smoothness were observed, there was a pseudo-pixel mesh formed by keratin in the form of scales, in the form of stripes, mesh and loop structures resembling cerebrum-shaped structures. The vascular pattern was presented by the same type of elongated or short capillaries of narrow diameter without branches, and a small amount of helical capillaries was noted. Few spotted capillaries were in the form of dots (Fig. 1), ("sparkling champagne").

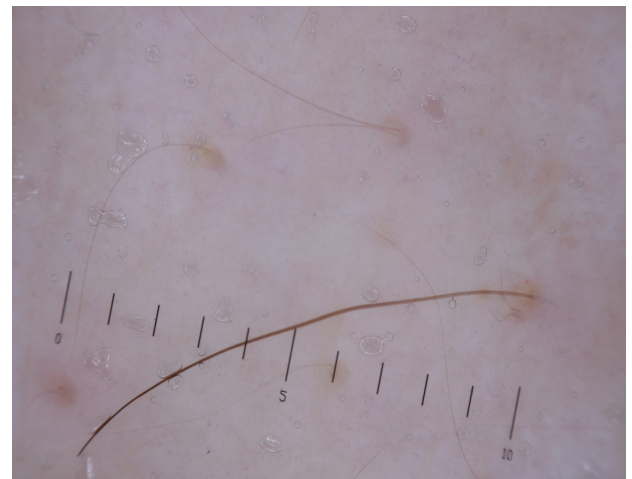


Fig. 1. Pseudo-pixel mesh, nets and loop-shaped structures, dotted capillaries in the form of dots ("sparkling champagne"). Patient P. Mild form of ichthyosis. Dermatoscopy

Detected dermatological signs are clearly defined during examination and are reproduced when fixing on digital carriers. We offer specific dermatoscopic criteria for ichthyosis: this is a "splash of champagne", a rather stable pathognomonic sign of the capillaries lesions on the background of hyperkeratosis, characteristic of ichthyosis. We can explain

Table. Algorithm for estimating basic dermatological criteria of ichthyosis skin lesions

The severity of the disease	Dermatoscopy criteria
Mild form	<p>Skin pattern is smoothed - 1 point.</p> <p>Pseudo-pixel mesh formed by keratin of scales, in the form of bands, mesh and looped structures resembling cerebroform structures - 1 point.</p> <p>The vascular pattern is represented by the same type of elongated or short capillaries of narrow diameter without branches - 1 point.</p> <p>A small number of helical capillaries is 1 point.</p> <p>Rarely spotted capillaries in the form of dots (“splashes of champagne”) - 1 point.</p> <p>Score from 1 to 5 points.</p>
Severe form	<p>Skin pattern is of atypical form - in the form of massive cubic structures - 2 points.</p> <p>Expressed hyperkeratosis in the form of massive multilayer crust and conglomerates, separated by cracks in the stratum corneum of the epidermis - a symptom of “melting ice” - 3 points.</p> <p>Massive horny crust - 2 points.</p> <p>Atrophy of salivary hair follicles - 3 points.</p> <p>Hair on smooth skin is much weakened and deformed or absent - 2 points.</p> <p>The vascular pattern is depleted, predominantly represented by the same type of “splash of champagne” - 3 points.</p> <p>Score from 6 points and up.</p>

its appearance by the presence of lesions in all epidermis layers, which visually manifests itself at a multiple magnification possible only with a dermatoscopy examination.

In contrast to the mild form in patients with severe forms of ichthyosis, the macroscopic skin pattern was characterized by manifestations of marked hyperkeratosis, follicular areas with massive dirty-gray scales and cracks, sometimes even deep ones. For the severe form of ichthyosis, specific dermatoscopic signs were also characteristic: skin pattern is atypical in the form of massive cubic structures, expressed hyperkeratosis in the form of massive multilayer crust and conglomerates, separated by cracks in the stratum corneum of the epidermis - a symptom of “melting ice” (Fig. 2), presence of massive cornea and atrophy of the salivary hair follicles.

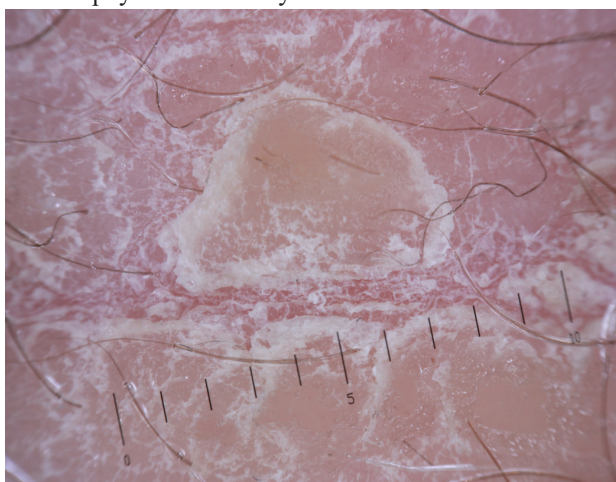


Fig. 2. Symptom of “melting ice”. Severe form in the course of ichthyosis. Patient D. Dermatoscopy

The symptom of “melting ice” offered by us to describe dermatoscopic signs of severe forms of ichthyosis, points to

deep disorders of keratinization, which are characteristic of this disease and are associated with severe course of illness. In our opinion this symptom suggests the need for more active therapeutic intervention, it is possible to use systemic keratinides to improve the functioning of keratinocytes and to normalize keratinization processes.

Thus, with the application of the above mentioned method a dermatopoietic evaluation can be clearly defined at the initial phase of ichthyosis as well as the degree of severity.

Clinical Example 1. Patient P, born in 1997, residing in Gorodokivka, Kryzhopilsky district, addressed Vinnytsya Regional Dermatovenerologic Dispensary with the following complaints: on the background of severe dry skin, a large number of dirty-gray colored scales, crins, and cracks were noted. After clinical examination the given diagnosis was - Ichthyosis.

After a dermatoscopic examination with a dermatoscopy with fixation of detected macroscopic changes in the skin (Fig. 1) and the use of the algorithm for assessing the basic dermatoscopic criteria for skin lesions with ichthyosis (Table), the symptoms namely are:

1. Skin pattern is smoothed - 1 point.
2. Pseudo-pixel mesh formed by keratinum scales in the form of bands, mesh and loop structures resembling cerebroform structures - 1 point.
3. The vascular pattern is represented by the same type of elongated or short capillaries of narrow diameter without branches - 1 point.
4. A small number of helical capillaries - 1 point.

Total number of points - 4.

The diagnosis is: Vulgar Ichthyosis of mild severity, appropriate treatment prescribed after which the patient's condition improved.

Clinical Example 2: Patient D, born in 1976, residing in Bar, Vinnytsya Oblast, addressed Vinnytsya Regional Dermatovenerologic Dispensary with complaints

of severe inflammation, especially in the folds of the skin, blisters in the large folds, surface erosion on areas of skin peeling, bad breath in skin rejection, thinning of hair on the scalp, runny nose, skin lesions in the palms and feet in the form of peeling stratum corneum with the formation of cracks located along the flexural folds. After the clinical examination, the diagnosis is established: Ichthyosis.

After dermatoscopic examination of the skin using the algorithm of dermatoscopic evaluation of the severity of ichthyosis using a dermatoscope (Fig. 2) and the use of the algorithm (Table), the symptoms namely are:

1. Skin pattern of atypical form - in the form of massive cubic structures - 2 points.
 2. Expressed hyperkeratosis in the form of massive multi-layer crust and conglomerates, separated by cracks in the stratum corneum of the epidermis - a symptom of "melting ice" - 3 points.
 3. Massive horny crust - 2 points.
 4. Atrophy of salivary hair follicles - 3 points.
 5. Hair on smooth skin is much weakened and deformed or absent - 2 points.
 6. The vascular pattern depleted, predominantly represented by the same type of "splash of champagne" - 3 points.
- The total score is 15.

Final diagnosis: Bullous congenital ichthyozyme erythroderma, severe form. The patient is prescribed an appropriate treatment with repeated dermatoscopic monitoring throughout the year.

The revealed criteria for the severity of the course of ichthyosis in our opinion will allow standardization of groups of patients who have the same diagnosis but different course and require a specific approach to treatment, as the therapy of this disease also remains not enough researched and developed, that significantly affects the presence of complications, deterioration of life quality. For ichthyosis, as for chronic dermatosis, an extremely important task of treatment is the control of the disease, minimizing complications [8]. By reviewing current approaches to therapy, researchers point out [4] that existing local treatment methods for ichthyosis can only control and somewhat reduce some of the local skin manifestations. Consequently, there is a need to strike a balance between the effectiveness of treatment and the patient's commitment to the chosen therapy program. In our study, specific dermatoscopic signs are established on the background of different forms of ichthyosis, allowing to separate the mild and severe forms of ichthyosis, which greatly improves and optimizes treatment.

Conclusions. The offered method in comparison with other known methods of diagnosis of various ichthyosis types is precise, easy to use, allows to determine the state of the epithelium namely skin and vascular patterns and timely to diagnose ichthyosis in the early stages, to evaluate the degree of its severity, to shorten the time of examination of patients and to prescribe the appropriate treatment.

Dermatoscopy is a promising method for diagnosis of ichthyosis and control of the course of the disease.

REFERENCES

1. Дмитренко С.В., Степаненко В.И., Вернигородский С.В., Налижитый А.А., Украина, Патент МПК А61В 8/08 (2006.01). Способ дерматоскопической оценки тяжести ихтиоза. №110303; зарегистрирован в государственном реестре патентов Украины на изобретение 10.12.2015; опубликован 27.04.2015 бюллетень №8.
2. Малышев А.С., Прохоренко В.И., Яковлева Т.А., Побилат А.Е., Максимов А.С. Диагностические возможности дерматоскопии в дерматологии // Сибирский журнал дерматологии и венерологии 2009; 1(II): 35-37.
3. Панкратов В.Г., Ревотюк А.А., Панкратов О.В. Дерматоскопическая картина некоторых распространенных дерматозов. Медицинские новости 2011; 12: 14-18.
4. Digiovanna JJ, Mauro T, Schmutz M, Toro JR. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types // *Dermatol Ther.* - Jan.-Feb. 2013; 26 (1): - P. 26-38.
5. Karacheva Yu.V., Ivshyna M.L., Prokhorenkov V.I., Malyshev A.S., Nakad A.E. Russian Federation Patent, МПК А61В 10/00, G01N1 / 30. Method of differential diagnosis of bullous dermatoses / Patent Owner: State Educational Institution of Higher Professional Education «Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voinoh-Yasenetsky of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation» - No. 2408279; published July 2, 2009; published 10.01.2011. Bull N1.
6. Kittler H., Riedl E., Rosendahl C., Cameron A. Dermatoscopy of unpigmented lesions of the skin: a new classification of vessel morphology based on pattern analysis // *Dermatopathology: Practical & Conceptual* - 2007. - Vol. 14 - P.1-5.
7. Nanette B. Silverberg. A pilot trial of dermoscopy as a rapid assessment tool in pediatric dermatoses // *Cutis.* - 2011. - Vol. 87. - p.148-154.
8. Tadin G, Giustin S, Milani M. Efficiency of topical 10% urea-based lotion in patients with ichthyosis vulgaris: a two-center, randomized, controlled, single blind, right-vs-left study in comparison with standard glycerol-based emollient cream. // *Curr Med Res.* - 2011. - Vol. 27 (12). - P. 2279-84.

SUMMARY

NEW APPROACHES IN THE DIAGNOSTIC OF ICHTHYOSIS DISORDERS

¹Dmytrenko S., ²Shinkaruk-Dykovytska M.,
³Vernygorodskyy S., ²Tepla T.

National Pirogov Memorial Medical University, ¹Department of Skin and Venereal Diseases; ²Department of Therapeutical Stomatology; ³Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Law, Vinnytsya, Ukraine

The aim of this study was to study the macroscopic changes in the skin of patients with various forms of ichthyosis to improve and optimize treatment.

A comprehensive examination of 12 patients with ichthyosis under the supervision of a dermatovenereologist was conducted at VOKSHVD. For the diagnosis of macroscopic skin changes, the dermatoscopy was performed

by the HEINE DELTA 20® (Germany) apparatus, the results were recorded with a Canon 550D camera (Japan) at 1:35 or 1:30, with a sensitivity of IZO 200 using an adapter included with the dermatoscope. All affected skin were examined, which were compared with unharmed ones.

The task was performed using the algorithm developed by us for dermatoscopic assessment of the severity of ichthyosis. The presence of typical dermatoscopic signs in examined patients with ichthyosis, which is manifested by the smoothness of the skin pattern, the presence of a pseudo-pigmental mesh, formed by keratin of scales in the form of lines, mesh and loop structures resembling cerebriiform components, are established. The algorithm of estimation of expressiveness of dermatoscopic features for patients with light and severe clinical course of ichthyosis is proposed. Also, specific dermatological signs were observed in the mild clinical course of ichthyosis, in particular the phenomenon of «sparkling champagne», and in severe clinical course, the «melting ice» phenom.

The use of the dermatoscopic method makes it possible to objectively evaluate the severity of the ichthyosis and apply a differentiated approach to choosing the most effective treatment schemes.

Keywords: ichthyosis, macroscopic changes, dermatoscopy.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ИХТИОЗА

¹Дмитренко С.В., ²Шинкарук-Диковицкая М.М.,
³Вернигородский С.В., ²Тепла Т.А.

Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, ¹кафедра кожных и венерических заболеваний; ²кафедра терапевтической стоматологии; ³кафедра патологической анатомии, судебной медицины и права, Украина

Целью данного исследования явилась оптимизация лечения больных различными формами ихтиоза на основании изучения макроскопических изменений кожи.

Комплексно обследованы 12 больных ихтиозом. Для диагностики макроскопических изменений кожи проводилась дерматоскопия аппаратом HEINE DELTA 20® (Германия), результаты фиксировались фотоаппаратом Canon 550D (Япония) при выдержке 1:35 или 1:30 и чувствительности IZO 200 с помощью адаптера, входящего в комплект дерматоскопа. Исследовали все пораженные участки кожи, которые сравнивали с неповрежденными.

Оценка тяжести ихтиоза осуществлялась с использованием разработанного авторами алгоритма. У обследованных больных установлены типичные дерматоскопические признаки ихтиоза, проявляющиеся сглаженностью кожного рисунка, наличием псевдо-пигментной сетки, сформировавшейся кератином чешуек в виде линий, сетки и петлистых структур, напоминающих церебриформные

компоненты. Для больных с легким и тяжелым клиническим течением ихтиоза предложен алгоритм оценки выраженности дерматоскопических признаков. Выявлены специфические дерматоскопические признаки легкого клинического течения ихтиоза, в частности, феномен «брызги шампанского», а для тяжелого клинического течения - «тающего льда».

Предложенный метод позволяет объективно оценить тяжесть ихтиоза и применить дифференцированный подход к выбору наиболее эффективных схем лечения.

რეზიუმე

იხტიოზის სიმძიმის ხარისხის დადგენისადმი ახალი მიდგომები

¹ს. დმიტრენკო, ²მ. შინკარუკი-დიკოვიცკაია,
³ს. ვერნიგოროდსკი, ⁴ტ. ტეპლა

მ. პიროგოვის სახ. ვინიცის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი,¹კანისა და ვენეროლოგიათა კათედრა; ²თერაპიული სტომატოლოგიის კათედრა; პათოლოგიური ანატომიის, სასამართლო მედიცინის და სამართალის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მკურნალობის ოპტიმიზაციისათვის იხტიოზის სხვადასხვა ფორმით დაავადებული პირების კანის მაკროსკოპული ცვლილებების დადგენა.

კომპლექსურად შესწავლილია იხტიოზით დაავადებული 12 პირი. კანის მაკროსკოპული დიაგნოსტიკა ჩატარდა HEINE DELTA 20® (გერმანია) აპარატით, შედეგები დაფიქსირდა ფოტოაპარატით Canon 550D (იაპონია) 1:35 ან 1:30 გამძლეობით და IZO 200 მგრძობელობის ადაპტერით. გამოკვლეულია კანის ყველა დაზიანებული ნაწილები, შემდგომში მოხდა მათი შედარება ჯანმრთელ კანთან. იხტიოზის სიმძიმის შეფასება ხდებოდა ავტორების მიერ მოწოდებული ალგორითმის მეშვეობით. გამოკვლეულ ავადმყოფებში გამოვლინდა იხტიოზის ტიპური დერმატოლოგიური ნიშნები, რომლებიც გამოხატული იყო კანის ზედაპირის სიგლუვით, ცერებროფორმული კომპონენტის მაგვარი კერატინული ქერცლის ხაზებისაგან და მარყუქებისაგან შემდგარი ფსევდო-პიგმენტური ბადით. მსუბუქი და მძიმე კლინიკური მდგომარეობის იხტიოზის დერმატოლოგიური ნიშნების გამოხატვის შეფასებისთვის შემოთავაზებული ალგორითმის მეშვეობით გამოვლენილია მსუბუქი კლინიკური მიმდინარეობის სპეციფიკური დერმატოლოგიური ნიშნები, კერძოდ, ე.წ. "სამაპანიურის შესეგები", ხოლო მძიმე კლინიკური მიმდინარეობისთვის - "ღნადი ყინულის ფენომენი".

შემოთავაზებული მეთოდი საშუალებას იძლევა ობიექტურად შეფასდეს იხტიოზის სიმძიმე და გამოყენებული იქნას დიფერენცირებული მიდგომა მკურნალობის ეფექტური სქემების შერჩევისათვის.

DYSFUNCTION OF VARIOUS ORGAN SYSTEMS INDUCED BY SEPSIS WITH UNDERLYING SEVERE MYELOMIC DISEASES AND PROSTATE CANCER (CASE REPORT)

Ratiani L., Intskirveli N., Goliadze L., Chkhikvadze T., Koptonashvili L., Khuchua E.

A. Aladashvili Clinic; Tbilisi State Medical University, Georgia

A 65-year-old male patient, unconscious, was admitted into the clinic by Ambulance. From the patient's medical history it was revealed that several hours before the admission in the clinic the following symptoms were present: shortness of breath, fever, hypotonia, consciousness inhibition, because of which emergency brigade was called and was brought by the Emergency Brigade. The history is loaded by chronic pathologies: myeloma disease, prostate cancer, atrial fibrillation, heart failure; received several courses of anticancer polichemotherapy, last ten days have been treated for pneumonia with antibiotics of ceftriaxone group in outpatient setting. It was also noted that for the last three months dysfunction of musculoskeletal system with muscle weakness and restricted motion has been present.

10 days before the admission in the clinic he received powerful program chemotherapy, after which fever, general weakness, diarrhea were present. The mentioned complaints have progressed in dynamics because of which the Emergency Brigade was called and the patient hospitalized to our clinic. The course of disease was acute, severe, shallow breathing, RR-38, SaO₂ was not measurable, disturbance of microcirculation, periphery-cold, skin-colored, hemodynamics with negative inotrope, T/A (arterial hypertension) 80/40 mm/hg, neurologically GSC (Glasgow's comic scales) 3-4 point coma was presented: D=S (Dextra=Sinistra), pupil and corneal reflexes were weak, abdomen was soft, slightly swollen. Intestinal peristalsis – single; Diuresis with bladder catheter, decreased because of decompensated insufficiency of acute respiratory failure; Patient underwent orotracheal intubation immediately and mechanical ventilation was started. In order to stabilize hemodynamics within inotropic support with maximum dose norepinephrine was added. Clinic-laboratory investigations were performed in emergency Medicine and in order to continue the further treatment the patient was admitted into Critical Care Unit. Mechanical ventilation was continued with high frequency parameters, ventilation is equal in both lungs with crackling rales by auscultation, heart sounds diminished, In every auscultating point systolic-diastolic murmurs, hemodynamics unstable, support with maximum doses of adrenomimetics and inotrope, disturbance of microcirculation, soft abdomen, oval, intestinal peristalsis is heard, diuresis- oliguria, neurologically- pupils are round, pupils and corneal reflexes are present, T>42C°, by performed clinic-laboratory investigation white blood cells - 2.96 10⁹/L, red blood cells - 2.36, hemoglobin-80 g/l, hematocrits 23.2, platelets -98, C-reactive protein (CRP) - >500 mg/L, lactate-19 mmol/l, lactatdehydrogenase - 002 U/L,

by ultrasound investigation of pleural cavity -exudation, by abdominal ultrasound- ascites, general condition is severe, severity is caused by the existed severe somatic pathologies and their further results, according to clinico-laboratory data and history data, the disease was in progress and acute lysis was present, which are proved by historic and clinico-laboratory investigations: cancer, lymphoproliferation disease, high malignancy (myeloma and prostate cancer), high sensitivity of cancer cells towards antineoplastic therapy, high proliferation of cancer cells, febrile neutropenia in history etc. cytoreduction phase of acute lysis is characterized hyperproduction of cytotoxic compounds [2] leading to catecholaminergic-resistant shock and the development of vasodilation; anemia was caused by chronic inflammation, which was present by increased erythrocyte sedimentation rate and hyperproduction of acute inflammatory proteins (e.g. fibrinogen, CRP etc.). Inflammatory cytokines have inhibitory effect of the development of erythropoietin, regardless of normal renal functioning; consequently decreased result from erythroid progenitor cells to erythropoietin, which blocks iron transport from macrophage stock into growing erythrocyte cells. Increased creatinine level determines the possible inhibitions of the development of erythropoietin, which is mostly regulated by kidneys. The level of creatinine varies according to sex, age, race, ethnicity, although does not consider true glomerular filtration and lean body mass. In order to eliminate anemia, blood components transfusions was performed. By nasogastric tube intestinal content was revealed because of which surgeon consultation was received. The mentioned situation was assessed as dynamic ileus. The cause of this was hyperproduction of cytotoxic compounds; medicamentous and mechanical intestinal stimulation were performed, after which the problem was eliminated. Intestinal mechanics was recovered. Mechanical ventilation was continued. Hemodynamics is instable, with support of adrenomimetics and inotrope (Dopanini and norepinephrine), neurologically available for contact, abdomen is soft, intestinal peristalsis are recovered. Diuresis by stimulation is adequate, hectic fever should be considered, as it does not obey antipyretic and physical cooling. The mentioned symptom was assessed as the result of the progression of dissemination of the underlying disease and secondary intoxication. Was consulted by onco-haematologists. For palliative purpose monochemotherapy with cyclophosphane were prescribed. By clinic-laboratory investigations an increase in systematic inflammatory markers was present. It suggested the existence of systemic inflamma-

tory response along side with underlying disease, APACHE II, SAPS II, and SOFA scores to predict hospital mortality 97%. From trachea white-yellowish mucous was sanitized. Therapeutic bronchoscopy was performed, where hyperemia of bronchi mucous was present. As a result of performed treatment, the dosage of adrenomimetics and inotrope was decreased. Dynamically on the buttock the violation of skin integrity was present. It was treated by antiseptics. Hemodynamics stabilization was dynamically performed, due to which inotropic support was removed. Pulmo: ventilation is equal in both lungs, hemodynamics is stable. Because of present protein insufficiency albumin was infused, periodically in order to eliminate anemia blood components transfusion was necessary. Because of pancytopenia granulocyte colony stimulation factor was administrated. Dynamically vining was performed after which extubation was performed and spontaneous breathing was started. Breathing is spontaneous, sharply oxygen-dependent, in order to achieve adequate gas exchange, ventilation and perfusion optimization non-invasive mechanical ventilation was performed, hemodynamics- stable, abdomen is soft, intestinal peristalsis was heard, diuresis bladder catheter, neurologically contact, encephalopathic, has difficulty in movement in bed, requires sanitation of upper respiratory ways, neuropathy developed because of chemotherapy is present, the symptomatics of shortness of breath was right determined by dysfunction of diaphragm and intercostal muscles system, due to chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) (1.7). By the performed electroneurographic investigation by motor and sensor stimulated neurography of upper and lower limbs, the decrease of conduction of motor excitation, demyelination with secondary axonopathy. By the performed ECG investigation, rhythm is irregular, of atrial fibrillation, by echocardiography slight dilatation of aortic spindle and ascending aorta. Ejection fraction -48%, dysfunction of valvular system, regurgitation of valvular system. Moderate pulmonary hypertension, exudation in pericardium. Neurostimulation was started. As a result of the performed treatment: dynamics is positive, spontaneous breathing, stable, neurologically is contact, adequate, adynamic, movement in limbs is restored, sensitivity is restored, abdomen is soft intestinal peristalsis active, diuresis is free, by the performed clinic-laboratory investigation- positive dynamics, by ultrasound investigation of pleural cavity no pleural exudation is present, by cardioechoscopic investigation no exudation in pericardium is present.

Clinical diagnosis: myelomic disease, MTS (Metastasis) in skeletal bones and brain, dynamic ileus, Prostate CR (Prostate cancer), chemotherapy, mitral valve insufficiency, aortic valve insufficiency, tricuspid valve insufficiency, cardiac insufficiency, II-III (NYHA), atrial fluttering and fibrillation, drowsiness, stupor, coma, anemia during cancer pathologies, polyserositis: ascites, exudation in pericardium, bilateral hydrothorax, hypoxic encephalopathy, secondary thrombocytopenia, endobronchitis, severe sepsis, septic shock, pulmonary hypertension, acute respiratory insufficiency.

Clinically there was present dysfunction syndrome of several organs: disorder of function of several organs, that required emergency intervention, recovery chance was very low, correlation with morbidity in PIRO was high, PIRO includes: predisposition, age, medical history, genotype, infection/insult-infection location or infection causes; response, organ dysfunction, location and number by organ dysfunction, by investigation it is known, that as SIRS aggravates, and turns into septic shock, lethal index increases [9], especially when the underlying severe diseases are present. On basis of certain data we can conclude that the severity of the disease may have some compatibility with results, although it is alteration of further clinical status of initial stage that has the closest compatibility with results [11].

Sepsis toward MODS experiences progress with lethal results. Mortality rate in the patients with acute respiratory deficiency increases from 50% to 80%. In most patients with sepsis syndrome, who have 3 or more organs damaged, lethality is more than 90%. In this certain case organ systems that are mostly involved in the process during the sepsis, are respiratory, blood, renal and cardiovascular systems, were all involved [6], in the mentioned case a reasonable symptomatic and pathognomic treatment and the appropriate measures led to the recovery of the above mentioned patient. Sepsis syndrome is developed when the balance between the substances that contribute to the inflammation and anti-inflammatory substances is violated [8,10]. In the mentioned case the initial resuscitation admission included a 6-hour period, acute sepsis, septic shock so called identification period, which, as usual is characterized by the elevated level of lactate in blood serum. The immediate recommendation is central vein catheterization that was started in order to correct hypovolemia (in conditions of cardiac insufficiency) The goal was to achieve target central venous pressure. And a target central venous pressure was MAP >65, because of prolonged hypotonia, vaso-inotropic support was started immediately in order to maintain adequate MAP. The necessity of the involvement of inotropic agent was myocardial insufficiency. It is known from the literature that increased filling pressure and low ejection fraction are direct indication for the involvement of the mentioned medicines [4,11]. The reason for mechanical ventilation was the violation of the ratio of ventilation/perfusion and conscious level. He was on mechanical ventilation according to protocol, protective mechanical ventilation strategy which is based on low capacity and usage of positive pressure at the end of exhalation that significantly decreases mortality [3]. Antibiotic therapy was started with wide spectrum antibiotics, taking into account opportunistic flora, later it was changed according to bacteriogram, in dynamics the mentioned resuscitation measures were assessed by the level of lactate and inflammatory factors [1,11]. The patient stayed in clinic for 42 days. There is the dynamics of APACHE scale and inflammatory factors in the Table.

Table. Dynamics of APACHE scale and inflammatory factors

Week	APACH	Lact, mmol/l	WBC 10.9/L	RBC 1012/L	ESR mm/h	PLT 109/L	CRP mg/l	LDH u/l	CREA umol/l
I	97%	19	2.96	2.36	130	44 ↓	423	2002	210 ↑
II	84%	1.4 ↓	3.98 ↑	2.49	115 ↓	103 ↑	123 ↓	1234	182 ↓
III	74.3 ↓	1.3 ↓	5.9	3.15	100	113	50	970	121
IV	61.8 ↓	1.01 ↓	4.27	3.67	74	167	55	456	145
V	54.4% ↓	1.6 ↓	6.23	2.98	54	151	45	234	123
VI	31.9% ↓	1.1 ↓	5.89	3.24	43	196	23	341	76
VII	28.9% ↓	0.9 ↓	9.1	3.32	21	173	9.3	331	49.3

Conclusion. Sepsis – induced polyorganismal insufficiency with underlying severe somatic pathological condition, with violation of hemodynamics. Clinically the insufficiency of all the organic systems developed at the background of cardio-respiratory-cerebral insufficiency, with functional insufficiency of all the organ systems and violation of buffer system. With reasonable pathogenetic and symptomatic treatment eradication of vicious circle was possible. The patient was discharged from the clinic with positive clinic-laboratory recovery. The condition is stable. Neurological status –contact, adequate, with high capacity to work, with a 2 year remission.

REFERENCES

1. Au E., Ang PT. Management of chemotherapy-induced neutropenic sepsis-combination of cephalosporin and aminoglycoside. *Ann Acad Med Singapore*. 1993;22(3):319-22.
2. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *Society of Critical Care Medicine*. Version 1. 2016; 5. www.sscm.org
3. Chiumello D., Brochard L., Marini J.J., Slutsky A.S., Mancebo J., Ranieri V.M., Thompson B.T., Papazian L., Schultz M.J., Amato M., Gattinoni L., Mercat A., Pesenti A., Talmor D., Vincent J-L. Respiratory support in patients with acute respiratory distress syndrome: an expert opinion, *Critical Care* 2017; 21: 240.
4. Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2012; 40:1443.
5. Kim PY, Johnson CE. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review of recent findings. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(5):570-576.
6. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2012;8:376–88.
7. Kuter DJ. Managing Thrombocytopenia Associated With Cancer Chemotherapy. *Oncology (Williston Park)*. 2015; 29(4):297-8.
8. Li X, Luo R, Chen R, Song L, Zhang S, Hua W, Chen H. Cleavage of IκBα by calpain induces myocardial NF-κB activation, TNF-α expression, and cardiac dysfunction in septic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(6):H833-43.
9. Polly E. and et. *Critical Care Secrets*. Fifth Edition. Mosby:2013; 672.

10. *Surviving Sepsis Campaign*: www.survivingsepsis.org

11. *Textbook of Critical Care* Publisher: Elsevier; 7 edition. 2017.

SUMMARY

DYSFUNCTION OF VARIOUS ORGAN SYSTEMS INDUCED BY SEPSIS WITH UNDERLYING SEVERE MYELOMATIC DISEASES AND PROSTATE CANCER (CASE REPORT)

Ratiani L., Intskirveli N., Goliadze L., Chkhikvadze T., Koptonashvili L., Khuchua E.

A. Aladashvili Clinic; Tbilisi State Medical University, Georgia

A 65-year-old male patient, unconscious, was admitted into the clinic by the Ambulance. From the patient's medical history it was revealed that several hours before the admission in the clinic the following symptoms were present: shortness of breath, fever, hypotonia, consciousness inhibition, because of which emergency brigade was called and was brought by the Emergency Brigade. The history is loaded by chronic pathologies: myeloma disease, prostate cancer, ciliary arrhythmia, heart failure; received several courses of polichemotherapy, last ten days has been treated for pneumonia with antibiotics of ceftriaxone group in outpatient setting. It is also noteworthy that for the last three months dysfunction of musculoskeletal system with muscle weakness, restricted motion has been present. Clinically there was present dysfunction syndrome of several organs: disorder of function of several organs that required emergency intervention, recovery chance was very low, correlation with morbidity in PIRO was high. By investigation it is known, that as SIRS aggravates, and turns into septic shock, lethal index increases, especially when the underlying severe diseases are present. On basis of certain data we can conclude that the severity of the disease may have some compatibility with results, although it is alteration of further clinical status of initial stage that has the closest compatibility with results.

Sepsis toward MODS experiences progress with lethal results. Mortality rate in the patients with acute respiratory deficiency increases from 50% to 80%. In most patients with sepsis syndrome, who have 3 or more organs damaged, lethality is more than 90%. In this certain case organ systems that are mostly involved in the process during the sepsis, are respiratory, blood, renal and cardiovascular systems, were all involved, in the mentioned case a reasonable symptomatic and pathognomic treatment and the appropriate measures led to the recovery of the above mentioned patient. Sepsis syndrome is developed when the balance between the substances that contribute to the inflammation and anti-inflammatory substances is violated.

By the mentioned case there is sepsis – induced poly-organic insufficiency with underlying severe somatic pathological condition, with violation of hemodynamics. Clinically the insufficiency of all the organic systems developed at the background of cardio-respiratory-cerebral insufficiency, with functional insufficiency of all the organ systems and violation of buffer system. With reasonable pathognomic and symptomatic treatment eradication of vicious circle was possible. The patient was discharged from the clinic with positive clinic-laboratory recovery. The condition is stable. Neurological status – contact, adequate, with high capacity to work, and with an achievement of 2 year remission.

Keywords: sepsis, myelomic diseases, prostate cancer.

РЕЗЮМЕ

СЕПСИС – ИНДУЦИРОВАННАЯ ДИСФУНКЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМ ОРГАНОВ, ВЫЗВАННАЯ ОТДАЛЕННЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ И РАКА ПРОСТАТЫ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Ратиани Л.Р., Инцкирвели Н.А., Голиадзе Л.Ш., Чхиквадзе Т.Т., Коптонашвили Л.Ш., Хучуа Э.П.

Клиника им А. Аладашвили; Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Пациент мужского пола, 65 лет доставлен в клинику на скорой помощи в бессознании. Из медицинского анамнеза пациента выяснилось что за некоторое время до прибытия в клинику наблюдалось затруднённое дыхание, лихорадка, гипотония и помутнение сознания ввиду чего вызвана бригада скорой медицинской помощи и пациент был доставлен в клинику. В анамнезе больного были выявлены ряд хронических заболеваний: миеломное заболевание, рак простаты, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность. Больному проведены курсы противоопухолевой полихимиотерапии последние 10 дней для лечения пневмонии больной амбулаторно получал цефтриксон. В течение последних трёх месяцев у больного отмечалась дисфункция

опорно-двигательной системы – выраженная слабость мышц и ограничение движений.

Клинически выявлен синдром дисфункции нескольких органов, что требовало неотложного медицинского вмешательства. Шанс на выздоровление был довольно низким, а корреляция относительной смертности PIRO (Predisposition Infection Response Organ dysfunction) высокая. Исследования показывают, что как только обостряется системное (генерализованное) воспаление (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) и перерастает в септический шок, индекс летальности увеличивается, особенно на фоне тяжелых фоновых заболеваний. Развитие MODS (Multi Organic Dysfunction) при сепсисе увеличивает риск летального исхода. Показатель смертности пациентов с острой дыхательной недостаточностью при сепсисе возрастает от 50% до 80%. У большинства пациентов с повреждением 3 или более систем показатель летальности выше 90%, что подтверждено шкалой Апачи.

При сепсисе чаще поражаются сердечно-сосудистая, респираторно-церебральная и почечная системы. В описываемом случае сепсисом были поражены все вышеуказанные системы; отмечались также дисфункция гастроэнтерального и почечного трактов, тяжелое гнойное поражение кожи и мягких тканей.

Целенаправленное симптоматическое и патогенитическое лечение и своевременное осуществление реанимационных мер обусловили выздоровление пациента.

В результате целенаправленного патогенитического и симптоматического лечения удалось прервать порочный круг развития недостаточности практически всех систем органов. Удалось достигнуть клинко-лабораторной реконвалесценции. Больной выписан из клиники с ремиссией фоновых заболеваний с восстановлением работоспособности, что позволило пациенту вернуться к выполнению своих служебных обязанностей.

რეზიუმე

სხვადასხვა ორგანოთა სისტემის სეფსის-ინდუცირებული დისფუნქცია, გამოწვეული მიელომური დაავადების და პროსტატის კიბოს შორეული შედეგებით (კლინიკური შემთხვევა)

ლ. რატიანი, ნ. ინჭკირველი, ლ. გოლიადე, თ. ჩხიკვაძე, ლ. კობონაშვილი, ე. ხუჭუა

ა. ალადაშვილის სახ. კლინიკა, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

პაციენტი მამრობითი სქესის 65 წლის შემოყვანილი იყო კლინიკაში სასწრაფო დახმარების მიერ უკონო მდგომარეობაში, პაციენტის სამედიცინო ანამნეზიდან გაირკვა, რომ მას კლინიკაში შემოყვანამდე რამოდენიმე საათით ადრე გამოეხატა სუნთქვის გაძნელება, ცხელება,

ჰიპოტონია, ცნობიერების დათრგუნვა. სასწრაფო სამედიცინო დახმარების საშუალებით ავადმყოფი განთავსებული იყო ა. ალადაშვილის სახ. კლინიკაში. ანამნეზი დატვირთული იყო ქრ. პათოლოგიებით: მიელოზური დაავადება, პროსტატის კიბო, მოციმციმე არითმია, გულის უკმარისობა, ჩატარებული აქვს პოლიქიმიოთერაპიის რამოდენიმე კურსი, ბოლო ათი დღე ამბულატორიულად მკურნალობდა პნევმონიის დიაგნოზით ცეფალოსპორინების ჯგუფის ანტიბიოტიკით. საყურადღებოა ბოლო სამი თვის მანძილზე გამოხატული საყრდენ მამოძრავებელი სისტემის დისფუნქცია, რომელიც გამოხატული იყო კუნთთა სისტემის სისუსტით, მოძრაობის შეზღუდვით.

კლინიკურად სახეზე იყო რამდენიმე ორგანოს დისფუნქციის სინდრომი: რამდენიმე ორგანოს ფუნქციის დარღვევა, რომელიც საჭიროებდა სასწრაფო ჩარევას, გამოჯანმრთელების შანსი იყო საკმაოდ დაბალი, კორელაცია სიკვდილიანობასთან PIRO-ში საკმაოდ მაღალი. ცნობილია, რომ როგორც კი SIRS-ი გამწვავდება და გადაიზრდება სეპტიურ შოკში, ლეტალობის ინდექსი იზრდება. განსაკუთრებით ფონური მძიმე პათოლოგიური დაავადებების თანხვედრის პირობებში, გარკვეული მონაცემებიდან ვასკენით, რომ დაავადების სიმწვავეს შეიძლება ჰქონდეს გარკვეული თანხვედრა შედეგებთან, მაგრამ ეს არის საწყისი ეტაპის შემდგომი კლინიკური სტატუსის ცვლილება, რომელსაც აქვს ყველაზე ახლო თანხვედრა შედეგებთან. სიკვდილიანობის მანვენებელი პაციენტებში მწვავე სუნთქვის უკ-

მარისობით, სეფსისის პირობებში იზრდება 50%-დან 80%-მდე. უმეტეს პაციენტებში სეფსისის სინდრომი, რომლებსაც 3 ან მეტი ორგანოთა სისტემა აქვს დაზიანებული, ლეტალობის რისკი არის 90%-ზე მაღალი, რაც შემოსვლისას დადასტურდა აპიჩის შკალით. პროცესში ჩართული იყო სასუნთქი, სისხლის, თირკმელების და გულ-სისხლძარღვთა სისტემები. ყველა ზემო აღნიშნული სისტემის უკმარისობას. მიზანმიმართულმა სიმპტომურმა და პათოგენეზურმა მკურნალობამ და შესაბამისი ზომების დროულად მიღებამ განაპირობა პაციენტის გამოჯანმრთელება.

აღნიშნულ კეისით სახეზე იყო მძიმე სომატური ფონური პათოლოგიური მდგომარეობის ფონზე განვითარებული სეფსის ინდექსირებული პოლიორგანული უკმარისობა, ჰემოდინამიკის მოშლით, კლინიკურად აღინიშნებოდა კარდო-რესპირატორულ-ცერებრული უკმარისობის ფონზე განვითარებული ყველა ორგანული სისტემების უკმარისობა, გამოვლენილი მანკიერი წრის ჩართვით, ყველა ორგანოთა სისტემის ფუნქციური უკმარისობით და ბუფერული სისტემის მოშლით, მიზანმიმართული პათოგენური და სიმპტომური მკურნალობის შედეგად მოხერხდა მანკიერი წრის ვრადიკაცია. პაციენტი დადებითი კლინიკო-ლაბორატორიული რეკონვალესცენციის პირობებში გაეწერა კლინიკიდან, მდგომარეობა სტაბილური, ნევროლოგიური სტატუსი: კონტაქტური, ადექვატური, მაღალი შრომის უნარიანობით, ფონური დაავადების 2 წლიანი რემისიის მიხვედრით.

EVALUATION OF EFFICIENCY OF IMIGLUCERASE (CEREZYME) IN THE TREATMENT OF GAUCHER DISEASE (CASE REPORTS AND REVIEW OF THE LITERATURE)

Samohalska O., Kornaga S., Mandziy Z., Boiko T., Radetska L.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

Gaucher disease is a hereditary illness that is a storage disease. It is caused by the inherited deficiency of enzyme glucocerebrosidase activity, which is involved in the processing of cellular metabolism products and refers to lysosomal disorders. Insufficient activity of this enzyme causes unprocessed metabolic products storage in macrophages. The cells acquire a specific form of Gaucher cells, or 'storage cells'. The modified macrophages store in spleen, liver, skeletal bones, bone marrow, lungs causing the enlargement and deformation of these organs and their dysfunction.

Objective - taking into account the clinical and morphological manifestations of the Gaucher disease, to diagnose in a timely manner and, accordingly, to correctly prescribe therapy with the preparation thesime (imiglucerase).

The term "storage disease" follows herefrom [3,6]. These changes were first described in 1882 by Philip Charles Ernst Gaucher, who revealed the specific cells that

store unsplit fats in a patient with enlarged spleen [2,15].

Today there are completely different data on the disease frequency. Mainly, experts argue that the disease occurs once in tens of thousands cases. In Ukraine, Gaucher disease is considered a very rare disease. Also, it is established that the disease 1 type is very common among Ashkenazi Jews ethnic group. The frequency of Gaucher disease is 1:40000-1:60000 in all ethnic groups, and the disease incidence among Ashkenazi Jews population is 1: 450 [1].

Mutation of glucocerebrosidase gene, which is inherited by autosomal recessive type, is established to be the main cause of the disease. For example, if one such gene is healthy and the other one is affected, then a person becomes a carrier of Gaucher disease. The risks of having a baby with Gaucher disease in healthy parents are possible when mother and father are carriers of the infected gene. The difficulty is that in the person, the carrier of the gene,

the symptoms of the disease are not manifested, therefore they does not think at all about the need for gene expertise.

The main clinical manifestations of Gaucher disease are associated with storage of cells that are overloaded with metabolic products (spleen, liver) and/or violation of the structure and dysfunction (bone, bone marrow, lungs). Macrophages disorders caused development of typical symptoms of Gaucher disease: spleen and liver enlargement, anaemia, thrombocytopenia, recurrent bone pain, or sudden intense ossaliges attacks. These attacks are accompanied by febrile fever and local signs of acute inflammation in the form of oedema, hyperaemia, similar to osteomyelitis. Occasionally, the disease may first be manifested by bone fractures due to minor injuries. Bone affection determines the prognosis of the disease and can sometimes cause severe disability and disordered motor function due to numerous pathological fractures, deformation of bones and joints, and lead to the essential prosthetics of damaged hip or shoulder joints [3,8,12,14].

The clinical picture of the disease is characterized by three types.

- Type I is characterized by the absence of signs of nervous system affection, so it belongs to the hematological course of the disease. Initially, many parenchymal organs are enlarged, spleen first of all. Far ahead, visual bone deformities are observed. More often this type of the disease is found among adults [10,11].

- Type II (acute neuropathic) – occurs in infants and is characterized by severe brain damage, the patients rarely survive until two years of age [13].

- Type III (chronic neuropathic) – combines a more heterogeneous group of patients; the signs of nervous system damage can be manifested either in childhood or in adolescence [4,5].

Type I is the most common clinical variant of Gaucher disease and is found both in children and in adults. The average age of patients when the disease is first diagnosed varies from 10 to 40 years old. The spectrum of clinical manifestations is very wide-ranging: "asymptomatic" patients, when the disease is accidentally revealed during clinical examination; patients with severe disease course: massive liver and spleen enlargement, severe anaemia and thrombocytopenia, significant cachexia and development of severe, life-threatening complications (bleeding, ruptured spleen and splenic infarction, bone destruction). In the interval between these polar clinical groups there are patients with moderate anaemia and almost normal blood composition, with or without bone disorders [8].

The diagnosis of Gaucher disease is based on the biochemical analysis of marker enzyme activity: acid glucocerebrosidase in blood leukocytes [6,9]. The decrease in enzyme activity by less than 30% of the normal level confirms the diagnosis. Significant increase in chitotriosidase activity in serum is the additional biochemical marker that is distinguishing of Gaucher disease. Gaucher disease can be diagnosed by molecular analysis of glucocerebrosidase gene. However, the complexity and high cost of this study

restrict its use for scientific purposes and rare cases of difficult diagnosis of Gaucher disease [1,3].

Morphological study of bone marrow allows revealing characteristic diagnostic elements: Gaucher cells. X-ray of skeletal bones is necessary for diagnosis and evaluation of the degree of osseous-articular system damage. Changes in bone tissue can be represented by diffuse osteoporosis characterized by flask-shaped deformities of femur («Ehrlemeyer's flask»), osteolysis, osteosclerosis and osteonecrosis foci. More sensitive methods of diagnostics of bone damage are ultrasonic densitometry and magnetic resonance imaging that reveal bone damage at early stages that are not available for identification by means of radiography [6].

Recently, Gaucher disease was treated only symptomatically: spleen was removed or surgery was performed in cases of pathological fractures. But in 1991 in the United States the first medicine aglucerase was used to treat the disease. This disease was the first among the storage diseases, which was subjected to therapy with enzyme substitutes. Later, in 1994, the drug imiglucerase (ceresim) was used that was an analogue of human enzyme glucocerebrosidase obtained by means of genetic engineering. The purpose of such treatment is to prevent irreversible damage of osseous-articular system and other vital organs (liver, lungs, kidneys), as well as regression or weakening of the cytopenic syndrome, spleen and liver reduction in size.

The initial dose of ceresim (imiglucerase) is 60 U/kg per month. The drug is injected intravenously by drop infusion once every 2 weeks. In some cases, the dose of ceresim (imiglucerase) can be raised up to 60 U/kg per one injection (120 U/kg/month). When reaching the clinical effect, supportive treatment is administered at a dose of 45-15 U/kg/month for life [6].

Observing of the efficacy of substitutive enzyme therapy includes monitoring of indices of complete blood count (once in 1-3 months), blood chemistry value (once in 3-6 months), including serum chitotriosidase essay; evaluation of spleen and liver size; examination of osseous-articular system (densitometry, MRI, radiography of bones once in 1-2 years due to medical reasons).

The prognosis in cases of Gaucher disease type I is favourable providing timely prescription of substitutive enzyme therapy. In cases of the development of irreversible damage of osseous-articular system orthopaedic treatment is prescribed. In cases of vital organs damage, the prognosis is determined by the degree of affected organs dysfunction and the development of life-threatening complications (bleeding from varicose veins of oesophagus and stomach, progressing respiratory failure, etc.) [3,6].

Case reports. As clinical examples, 2 cases of the observation of patients N. and L., 24 and 25 years old, are considered; they repeatedly underwent their-patient treatment in the Department of Haematology of Ternopil University Hospital.

Case 1: The patient N. was 25 years old. Gaucher disease was diagnosed in 2002. The disease began with manifestations of general weakness, dizziness. Child's parents applied to the community-based clinic. During the

examination, skin was pale, mild growth retardation and motor retardation was evidenced. For further examination, the child was hospitalized to the Children's City Department of Haematology, the city of Ternopil. The following examination was conducted: general blood test that proved moderate anaemia, accelerated ESR; biochemical blood test proved a slight increase in ALT, AST; coagulogram indices pointed to a hypocoagulation tendency; the decrease in prothrombin index, thrombin time and fibrinogen was evidenced; by means of ultrasound examination of abdominal cavity, hepatosplenomegaly was revealed; Gaucher cells were noticed by means of a sternal puncture. To clarify the diagnosis, the child was admitted to the National Children's Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv. Cytological study of bone marrow aspirate and evaluation of cerebroside in peripheral blood leukocytes was performed. Taking into account the complaints of the child, clinical presentation, the data of laboratory investigation: the presence of Gaucher cells in myelogram and the decrease in cerebroside activity in peripheral blood leukocytes, Gaucher disease type I, hepatolial syndrome, splenic syndrome were diagnosed. Pathogenetic therapy with the ceresim (imiglucerase) enzyme drug at a dose of 60 U/kg per one administration, hepatoprotectors, and vitamin therapy were prescribed. After the first administration, the child's condition improved significantly due to reduction of hepatolial syndrome, dyspnea. Today patient N. constantly receives treatment with ceresim (imiglucerase) in a maintenance dose of 40 U/kg of weight, depending on the activity of chitotriazidase. The condition of the patient is considered to be satisfactory in cases of general blood test in norm. Liver and spleen size significantly decreased. Observing the efficacy of substitutive enzyme therapy includes monitoring of the parameters of general blood test (once in 1-3 months), biochemical blood test (once in 3-6 months), including serum chitotriazidase assay, evaluation of spleen and liver size; examination of osseous-articular system.

Case 2: The patient L., 24 years old. Gaucher disease was diagnosed in 2001. The disease at first was manifested by general weakness, dizziness, petechial haemorrhages along the body, nasal bleeding. Parents of the child applied to the community-based clinic. During the examination, pale skin, petechial haemorrhages along the body, mild growth retardation were noticed. For further examination, the child was hospitalized to the Children's City Department of Haematology, the city of Ternopil. The following studies were conducted: general blood test that proved severe anaemia, severe thrombocytopenia, accelerated ESR; biochemical blood test proved the increase in ALT, AST; coagulogram pointed to hypocoagulation tendency; the decrease in prothrombin index, thrombin time and fibrinogen was evidenced; during ultrasound examination of abdominal cavity, hepatosplenomegaly was revealed. Gaucher cells were detected by means of a sternal puncture. To clarify the diagnosis, the child was sent to the National Children's Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv. A cytological study of bone marrow aspirate and evaluation of cerebroside in peripheral blood leukocytes was performed. The activity of

β -glucocerebrosidase was 1.58 (normal rate 14.0 ± 1.0). Due to clinical anamnestic data and additional examinations, a final diagnosis of Gaucher disease, hepatolial syndrome, splenic syndrome, severe normochromic anaemia, thrombocytopenia was established. Pathogenetic therapy with ceresim enzyme drug at a dose of 60 U/kg per one administration, hepatoprotectors, vitamin therapy, iron supplements, haemotherapy were prescribed. In six months of the treatment, the child's condition improved significantly due to the reduction of anaemia syndrome symptoms, dyspnoea. For life the patient L. receives constantly substitutive enzyme therapy with ceresim, hepatoprotectors. Today, the maintenance dose of ceresim is 30 U/kg of weight. Patient's condition is considered to be satisfactory. According to the latest hemogram: haemoglobin 120 g/l, platelets 130 thousand. According to ultrasound examination of abdominal cavity: no signs of hepatosplenomegaly. Chitotriazidase activity on July 27, 2014 was 6630 nmol/u, on January 22, 2015 – 3315 nmol/u ml, on March 08, 2016 – 3100 nmol/u ml, on April 28, 2017 – 3006 nmol/u ml.

Thus, in six months after the beginning of the therapy for Gaucher disease in both cases positive dynamics in parenchymal organs as well as in the general blood test was noted. Currently, the patients N. and L. are on dispensary registrant by a district and regional haematologists. They undergo the following examinations in the dynamics: general blood test, biochemical blood test, ultrasound examination of abdominal cavity. In the National Children's Specialized Hospital "OHMATDYT" in the Centre of Orphan Diseases, the studies of chitotriazidase activity are conducted. Chitotriazidase activity has been decreasing for the last 4 years.

Conclusions.

1. The timely diagnosis of Gaucher disease allows the prescription of adequate treatment by means of enzyme replacement therapy with ceresim (imiglucerase) drug.

2. That is why the correct and timely diagnosis of the disease can prolongate patient's life for many years. In this case, the patient should be under the care of doctors (pediatricians, general physicians, hematologists).

3. Continued treatment of Gaucher disease with ceresim (imiglucerase) stabilizes the pathological process completely, decreases significant changes in bones and parenchymal organs, improving patients' lives considerably. For that reason, the sooner the adequate therapy is started, the more effective the results will be.

REFERENCES

1. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блишников О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас - справочник. Изд. 2-е, доп. - М.: Практика, 1996. - С.91-93.
2. Сарницкий И.П., Демидюк П.Ф., Гусева С. А. и соавт. Результаты спленэктомии при болезни Гоше // Гематология и трансфузиология. - 1986. - Т.31, №7. - С.39-41.
3. Терехов Н.Т. Особенности клинического течения болезни Гоше // Врачебное дело. - 1989. - №8. - С.28-30.
4. Тесленко В.Г., Слабкая Н.П., Хвистюк С.С., Борисенко Г.В. Случай длительного течения болезни Гоше с прогрессированием

- поражения печени // Врачебное дело.-1985.-№10.-110-111.
5. Томилов А.Ф., Колкер Т.Я., Попова О.Н. и соавт. Два случая болезни Гоше у взрослых // Клиническая медицина.-2001.- Т. 79, №12.-С.58-60.
6. Торубарова Н.А., Басистова А.А., Кошель И.В. и соавт. Болезнь Гоше у детей: проблемы и перспективы // Гематология и трансфузиология.- 1997.-№3.-С.32-37.
7. Харченко Г.А., Аронов М.З., Крыжановская А.М. Болезнь Гоше у ребенка 8 месяцев // Педиатрия. - 1988. - №11. - С. 87-88.
8. Barth V.M., Shanmugavelandy S.S., Tanceloskyetal D.M. Gaucher's Disease and Cancer: a Sphingolipid Perspective. // Crit. Rev. Oncog. - 2013. - № 18(3). - P. 221-234.
9. Beutler E., Gelbart T. Glucocerebrosidase (Gaucher) disease // Hum. Mutat. - 1996.-N8.- P. 56-58.
10. Brisca G., DiRocco M., Picco P. et al. Coxarthritits as the presenting symptom of Gaucher disease type 1 // Arthritis. — 2011. Modeofaccess: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
11. Camou F., Viallard J.F. Extended remission of B-cell lymphoma with monoclonal gammopathy in a patient with type 1 Gaucher disease treated with enzymere placement therapy // BloodCells. Mol. Dis. - 2011. - №48. - P. 51-52.
12. Choy F.Y., Campbell T.N. Gaucher disease and cancer: concept and controversy // Int. J. Cell. Biol. - 2011. - Modeofaccess: URL: 150450. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/150450>
13. Pandey M.K., Grabowski G.A. Immunological Cells and Functions in Gaucher Disease // Crit. Rev. Oncog. - 2013. - № 18(3). - P.197-220.
14. Saranjam H.R., Sidransky E., Levine W.Z., Zimran A. Mandibular and dental manifestations of Gaucher disease // Oral. Diseases. - 2012. - № 18. - P. 421-429.
15. Simpson W.L., Hermann G., Balwani M. Imaging of Gaucher disease // World J. Radiol. — 2014. — № 6(9). — P. 657-668.
16. Zimran A. How I treat Gaucher disease // Blood. - 2011. - № 6(18). Modeofaccess: URL: www.bloodjournal.org

SUMMARY

EVALUATION OF EFFICIENCY OF IMIGLUCERASE (CEREZYME) IN THE TREATMENT OF GAUCHER DISEASE (CASE REPORTS AND REVIEW OF THE LITERATURE)

Samohalska O., Kornaga S., Mandziy Z., Boiko T., Radetska L.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

The data on occurrence and pathogenetic mechanisms of glucosylceramide lipidosis (Gaucher disease), which is based on the hereditary deficiency of glucocerebrosidase activity –the enzyme involved in the processing of cellular metabolism products, is presented. Clinical and morphological manifestations of the disease, therapeutic tactics and prognosis are defined. A typical clinical case of Gaucher disease type 1 in two adult patients was analyzed.

It is shown that timely diagnosis of Gaucher disease allows the prescription of adequate treatment by means of enzyme replacement therapy with cerezyme drug. That is why the correct and timely diagnosis of the disease can prolongate patient's life for many years. In this case, the patient should be under the care of doctors (pediatricians,

general physicians, hematologists). Continued treatment of Gaucher disease with cerezyme stabilizes the pathological process completely, decreases significant changes in bones and parenchymal organs, improving patients' lives considerably. For that reason, the sooner the adequate therapy is started, the more effective the results will be.

Keywords: Gaucher disease, adults, clinical case.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ЦЕРЕЗИМ (ИМИГЛЮЦЕРАЗА) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ (ОБЗОР И СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

Самогальская Е.Е., Корнага С.И., Мандзий З.П., Бойко Т.В., Радецкая Л.В.

¹Тернопольський державний медичний університет ім. І. Горбачевського, Україна

В статье представлен обзор ретроспективной и текущей научной литературы о распространенности и патогенетических механизмах глюкозилцерамидного липидоза (болезни Гоше), в основе которого лежит наследственный дефицит активности глюкоцереброзидазы - фермента, участвующего в переработке продуктов клеточного метаболизма. Рассмотрены клинико-морфологические проявления заболевания, лечебная тактика и прогноз. Описан и приводится анализ типичных клинических случаев болезни Гоше I типа у двух взрослых пациентов.

Результаты исследования показали, что своевременная диагностика заболевания и применение ферментозаменительной терапии препаратом церезим (имиглюцераза) продлевает жизнь больного на многие годы. Однако пациент постоянно должен находиться под наблюдением специалистов - педиатров, гематологов. Длительное лечение болезни Гоше препаратом церезим (имиглюцераза) полностью стабилизирует патологический процесс, способствует исчезновению происходящих в костях и паренхиматозных органах изменений, улучшит качество жизни больных.

რეზიუმე

პრეპარატ ცერეზიმის (იმიგლუცერაზა) ეფექტურობის შეფასება გოშეს დაავადების მკურნალობაში (მიმოხილვა და შემთხვევების აღწერა)

ე. სამოგალსკაია, ს. კორნაგა, ზ. მანდზი, ტ. ბოიკო, ლ. რადეცკაია

ი. გორბაჩევსკის სახ. ტერნოპოლის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში წარმოადგენილია რეტროსპექტიული და მიმდინარე სამეცნიერო ლიტერატურის მიმო-

ხილვა გლუკოზაცერამიდული პეპტიდის - გოშეს დაავადების გავრცელებისა და პათოგენეტიკური მექანიზმების შესახებ, რომლის განვითარების მიზეზს წარმოადგენს გლუკოცერებროზიდაზას, ანუ უჯრედული მეტაბოლიზმის პროდუქტების გადამუშავებაში მონაწილე ფერმენტის აქტივობის შემცირებით დეფიციტი. გაანალიზებულია გოშეს დაავადების კლინიკო-მორფოლოგიური გამოხატულება, მკურნალობის ტაქტიკა და პროგნოზი. აღწერილია ორი ტიპური კლინიკური შენთხვევა გოშეს I ტიპის დაავადებით ავტორების პრაქტიკიდან.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ დაავადების დროული დიაგნოსტიკა და ფერმენტჩანაცვლებითი თერაპია ცერეზიმის პრეპარატით ახანგრძლივებს ავადმყოფის სიცოცხლისუნარიანობას მრავალი წლით. ამავდროულად აუცილებელია პაციენტი მუდმივად იმყოფებოდეს სპეციალისტი-ექიმების მეთვალყურეობის ქვეშ. გოშეს დაავადებით პაციენტების ცერეზიმის პრეპარატით ხანგრძლივი მკურნალობა იწვევს პათოლოგიური პროცესის სტაბილიზაციას, ძვლებში და პარენქიმატოზულ ორგანოებში მიმდინარე ცვლილებების თითქმის სრულ გაქრობას, აუმჯობესებს ავადმყოფების სიცოცხლის ხარისხს.

UNILATERAL FRONTALIS MUSCLE PARALYSIS: MANAGEMENT WITH BOTULINUM TOXIN A (CASE REPORTS)

¹Goldman A., ²Wollina U.

¹*Clinica Goldman, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;* ²*Department of Dermatology and Allergology, Municipal Hospital Dresden, Academic Teaching Hospital of the Technical University of Dresden, Germany*

The facial nerve (cranial nerve VII) supplies all facial muscles. Its major branches innervate the frontalis, orbicularis oculi, buccinator, orbicularis oris, platysma, the posterior belly of the digastric, and the stapedius muscles. In nuclear or peripheral lesions of idiopathic Bell's palsy, there is a partial to complete facial paralysis with smoothing of the eyebrow, open eye, flat nasolabial fold, and drooping of the mouth ipsilateral to the lesion. Supranuclear lesions spare the eyebrow and eyelid musculature; there is flattening of the nasolabial fold and drooping of the mouth contralateral to the lesion. Asymmetry is the clue to unilateral weakness [16].

Other causes of peripheral seventh nerve palsy include: vasculitis, neoplasm, trauma, middle ear infections, parotid gland surgery, meningitis, and diabetes. The disturbances of function resulted by these causes need not be complete. An important clinical point is that the clinical manifestations of these disorders are indistinguishable from idiopathic Bell's palsy [16].

The important sequelae of facial nerve palsy are synkinesis, asymmetry, hypertension and contracture; all of which have psychosocial effects on patients. Congenital or acquired unilateral paralysis of the frontalis muscle causes ipsilateral brow ptosis and contralateral hypermobility of the non-paralytic frontalis muscle, resulting in a bizarre asymmetry and emotional embarrassment. Unilateral paralysis compromises the aesthetic aspect and mimic of the face. Esthetic procedures such as rhytidectomy, frontal suspension, trauma or tumor in the frontal and temporal region represent the main factors related to acute frontal paralysis. Herpes zoster can also be related to nerve dysfunctionality [7,17].

We present a case series of patients with unilateral frontalis paralysis treated by botulinum toxin A injections with success. Botulinum toxin A is a highly selective inhibitor of plasma membrane synaptosome-associated protein 25 (SNAP25), which is necessary for the transport of acetylcholine. The zinc-dependent protease cleaves SNAP25 leading to temporary chemical denervation [18].

Material and methods. We present five patients with unilateral frontal muscle paralysis, two males and three females aged between 32 and 68, treated with botulinum toxin A injection to the contralateral (non-affected) side. The treatment aimed to produce a temporary (or even permanent with periodic repeat injections) muscle paralysis in the active contralateral muscle. This muscular activity attenuation results in a temporary symmetry decreasing the quantity and intensity of wrinkles and eyebrow position and movement.

In cases of temporary lesions of the nerve produced by edema or trauma, the injection can be repeated if necessary, awaiting the possible return of the nerve function and muscular expression.

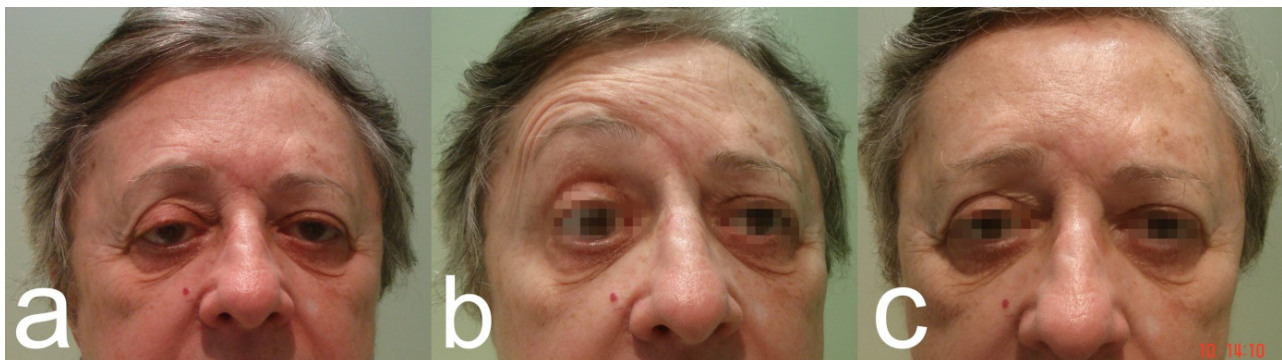
Results and their discussion. All patients presented with unilateral frontal nerve paralysis. None of these patients had contraindications to botulinum toxin A, such as Lambert-Eaton syndrome, myasthenia gravis, nursing or pregnancy, coagulation disorders, etc... [19]. Botulinum toxin type A was injected intramuscularly into the opposite side of the affected area in aliquots of 0.1 mL per injection site. The neurotoxin produces muscle paralysis for some weeks or months depending on each situation and indication. Botox (onabotulinum toxin A; Allergan) and Xeomin (incobotulinum toxin A; Merz) with a total dose of 10 to 30 U were in treatment of the patients.

Satisfactory improvement of asymmetry, wrinkles and eyebrow movement and elevation were achieved. Injection technique and dosage must be carefully selected to prevent eyebrow or even eyelid ptosis.

In selected cases corrugator and procerus muscles can also be injected. The preoperative findings and the outcome are illustrated by Figures 1 to 5. No serious adverse events were noted. Pain during injection and, occasionally, temporary bruising have been observed.



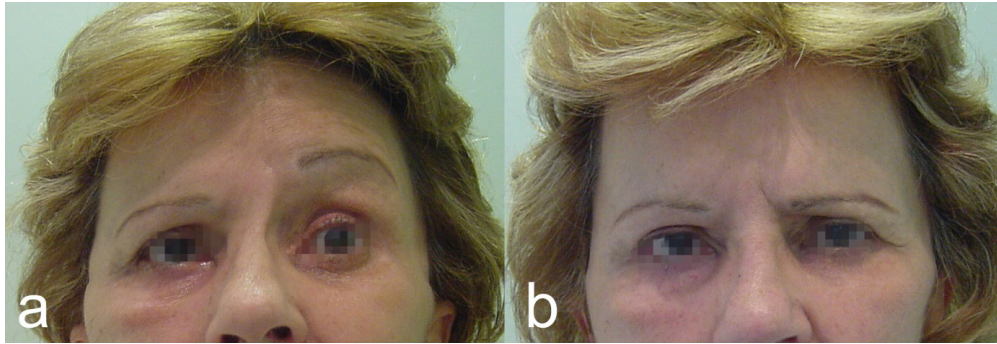
*Fig. 1. 32 years old patient with acute unilateral frontalis paralysis
a - one week after lacrymal gland tumor excision in the left eyebrow region (note the scar).
Muscle paralysis on the side ipsilateral to the lesion;
b - ten days after Botulinum toxin A injection in the contralateral portion of the affected frontal muscle.
Symmetry has been achieved*



*Fig. 2. A patient with a history of iatrogenic injury of the frontal branch of facial nerve post rhytidoplasty 17 years ago
a - at rest;
b - complete left muscle paralysis during facial expression;
c - result five days after chemodenervation with Botulinum toxin A*



*Fig. 3. Patient with temporary unilateral frontalis palsy due to edema in the left frontal branch of facial nerve
a - before treatment;
b - four days after Botulinum toxin injection in corrugator and frontalis muscles.
Awaiting spontaneous muscle recovery*



*Fig. 4. A 57 years old female patient with congenital frontal muscle paralysis on the right side
a - initial clinical presentation;
b - one month after Botulinum toxin A injection in the left frontal and corrugator muscles*



*Fig. 5. A 68 years old female patient
a - right-sided facial paralysis due to acoustic neuroma (vestibular schwannoma);
b - 45 days after minor surgical procedures in the affected side - right (eyebrow and mouth commissure suspension with temporal fascia and fascia lata) and botulinum toxin injected in the left hyperactive side*

The upper face including the forehead is of central importance for facial recognition, aesthetics, and age estimation. The forehead is composed of skin, connective tissue, and muscle overlying the skull. The frontalis muscle is the largest of these muscles and the main retractor of the upper face. It is innervated by the frontal branch of the facialis nerve. This vertically oriented plain muscle functions as an elevator of the eyebrow [11].

Facial asymmetry has a strong correlation to subjective domains such as impairment in social interaction and perception of self-image and appearance resulting in a diminished quality of life. Surgical procedures such as brow lift can obtain a better symmetry for patients with irreversible paralysis of the frontalis muscle [2,9,20]. The more severe the ptosis before surgery, the more often relapses occur. In one study with 40 brow lifts, symmetrical position was obtained in 65% [15]. The different approaches to brow lift vary in the type and frequency of complications, but unacceptable scarring and paresthesia are the most common complications among all surgical brow lifts. Other types of side effects are alopecia, skin necrosis, hematoma, infection, and lagophthalmos [3].

Botulinum toxin can effectively treat temporary or permanent facial asymmetry and contralateral hyperkinesis as shown in this case series. The drug injection restores

symmetry by contralateral (or non-paralyzed) chemodeneration in the healthy side of the face in long-standing and acute facial paralysis [5].

For esthetic indications, subcutaneous injections are as effective as intramuscular injections into the frontalis muscle but cause less discomfort [6]. In case of facial asymmetry, the precision of intramuscular injection might be an advantage [4,10].

Botox (onabotulinum toxin A; Allergan) and Xeomin (incobotulinum toxin A; Merz) were used in these patients (10 to 30 U). Split face studies demonstrated similar efficacy and tolerability. The conversion factor is one to one [12,14].

Botulinum toxin A has been used in acute Bell's paralysis [8], for residual facial asymmetry after primary facial palsy surgery [1], or synkinesis after long-standing facial palsy [13]. Synkinesis causes involuntary movements during a voluntary movement due to mal nerve regeneration.

In acute cases the drug injection works as a type of emotional and functional support awaiting a possible spontaneous recovery of frontal muscle activity and facial expression. In chronic situation, repeated injections are helpful as an adjunct treatment for facial paralysis-induced asymmetry and synkinesis. Botulinum toxin may be combined with filler injections to improve the esthetic outcome [21].

Conclusions. The injection of botulinum toxin A represents a minimal invasive treatment option in patients with unilateral frontalis palsy who have contraindications to or are bad candidates for surgical treatment, or who refuse surgery. The method is a safe, effective and useful tool and can be used also as an adjunctive treatment after palsy surgery.

REFERENCES

1. Bartoli D, Battisti A, Cassoni A, Terenzi V, Della Monaca M, Pagnoni M, Valentini V, Priore P. Contralateral botulinum injections in patients with residual facial asymmetry and contralateral hyperkinesis after primary facial palsy surgery. *Ann Ital Chir.* 2015;86(3):201-6.
2. Bastidas N, Zide B. Suspension of the brow in facial paralysis and frontalis loss. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(2):486-8.
3. Byun S, Mukovozov I, Farrokhyar F, Thoma A. Complications of browlift techniques: a systematic review. *Aesthet Surg J.* 2013;33(2):189-200.
4. Cha YR, Kim YG, Kim JH, Kim ST. Effect of unilateral injection of botulinum toxin on lower facial asymmetry as evaluated using three-dimensional laser scanning. *Dermatol Surg.* 2013;39(6):900-6.
5. Cooper L, Lui M, Nduka C. Botulinum toxin treatment for facial palsy: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017;70(6):833-41.
6. Gordin EA, Luginbuhl AL, Ortlip T, Heffelfinger RN, Krein H. Subcutaneous vs intramuscular botulinum toxin: split-face randomized study. *JAMA Facial Plast Surg.* 2014;16(3):193-8.
7. Henderson AH, Hallam MJ, Saha R, Nduka C. A case of persistent hemifacial weakness. *Practitioner.* 2013;257(1763):29-32, 3.
8. Kim J. Contralateral botulinum toxin injection to improve facial asymmetry after acute facial paralysis. *Otol Neurotol.* 2013;34(2):319-24.
9. Kushima H, Yuzuriha S, Kondou S, Matsuo K. Blepharoplasty with aponeurotic fixation corrects asymmetry of the eyebrows caused by paralysis of the unilateral frontalis muscle in Orientals. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2005;39(1):39-44.
10. Navarrete Alvaro ML, Junyent J, Torrent L. Botulinum toxin and facial palsy. Our experience. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;61(4):277-81.
11. Pennock JD, Johnson PC, Manders EK, VanSwearingen JM. Relationship between muscle activity of the frontalis and the associated brow displacement. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104(6):1789-97.
12. Saad J, Gourdeau A. A direct comparison of onabotulinumtoxin A (Botox) and Incobotulinumtoxin A (Xeomin) in the treatment of benign essential blepharospasm: a split-face technique. *J Neuroophthalmol.* 2014;34(3):233-6.
13. Salles AG, da Costa EF, Ferreira MC, Remigio AF, Moraes LB, Gemperli R. Epidemiologic overview of synkinesis in 353 patients with longstanding facial paralysis under treatment with botulinum toxin for 11 years. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(6):1289-98.
14. Scaglione F. Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice. *Toxins (Basel).* 2016;8(3). pii: E65.
15. Ueda K, Harii K, Yamada A. Long-term follow-up study of browlift for treatment of facial paralysis. *Ann Plast Surg.* 1994;32(2):166-70.
16. Walker HK. Cranial nerve VII: the facial nerve and taste. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 62.
17. Wollina U. Variations in herpes zoster manifestation. *Indian J Med Res.* 2017;145(3):294-8.
18. Wollina U. Botulinum toxin: non-cosmetic indications and pos-

- sible mechanisms of action. *J Cutan Aesthet Surg.* 2008;1(1):3-6.
19. Wollina U, Konrad H. Managing adverse events associated with botulinum toxin type A: a focus on cosmetic procedures. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(3):141-50.
 20. Wollina U. How to correct frontal facialis palsy after radical tumour surgery: upper blepharoplasty and direct brow lift. *J Cutan Aesthet Surg.* 2011;4(3):201-4.
 21. Wollina U, Goldman A. Botulinum toxin A and/or soft tissue fillers for facial rehabilitation. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(3-4):92-5.

SUMMARY

UNILATERAL FRONTALIS MUSCLE PARALYSIS: MANAGEMENT WITH BOTULINUM TOXIN A (CASE REPORTS)

¹Goldman A., ²Wollina U.

¹*Clinica Goldman, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;*
²*Department of Dermatology and Allergology, Municipal Hospital Dresden, Academic Teaching Hospital of the Technical University of Dresden, Germany*

Unilateral frontalis muscle palsy is a debilitating disease with a heterogeneous etiology. Congenital or acquired unilateral paralysis of the frontalis muscle causes ipsilateral brow ptosis and contralateral hypermobility of the non-paralytic frontalis muscle, resulting in a bizarre asymmetry and emotional embarrassment. We present five patients with unilateral frontal muscle paralysis, two males and three females, aged between 32 and 68, treated with botulinum toxin A injection to the contralateral (non-affected) side. A total dose between 10 to 30 U botulinum toxin A (onabotulinum or incobotulinum toxin A) successfully improve symmetry and facial esthetics without any adverse events. Botulinum toxin A is an alternative to facial palsy surgery but may also be used as an adjunct after the surgical procedure to optimize the outcome.

Keywords: facial palsy, facial nerve, facial asymmetry, botulinum toxin A, rehabilitation.

РЕЗЮМЕ

ОДНОСТОРОННИЙ ПАРАЛИЧ ЛОБНОЙ МЫШЦЫ: ЛЕЧЕНИЕ БОТУЛОТОКСИНОМ А (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

¹Голдман А., ²Воллина У.

¹*Клиника Голдман, Порто Алегре, Рио Гранде до Сул, Бразилия;* ²*Департамент Дерматологии и Аллергологии, Городская Больница Дрездена, Академический учебный госпиталь Технического Университета Дрездена, Германия*

Односторонний паралич лобной мышцы является изнурительной болезнью с гетерогенной этиологией.

Врожденный или приобретенный односторонний паралич лобной мышцы вызывает ипсилатеральный птоз брови и контралатеральную гипермобильность лобной мышцы на нестрадавшей стороне, что приводит к необычной асимметрии и эмоциональному смятению. Авторами представлено пять случаев с односторонним параличом передней лобной мышцы: двое мужчинами и три женщины, в возрасте от 32 до 68 лет, которых лечили инъекциями ботулотоксина А в

область контралатеральной (непораженной) стороны. Применение ботулотоксина А в общей дозе 10-30 Ед. (онаботулотоксин А или инкоботулотоксин А) улучшает симметрию и эстетику лица без побочных эффектов. Ботулотоксин А является альтернативой хирургическому методу лечения лицевого паралича, но может также использоваться в качестве вспомогательного средства после хирургической процедуры с целью оптимизации результатов.

რეზიუმე

შუბლის კუნთის ცალმხრივი დამბლა: ბოტულოტოქსინ A-თი მკურნალობა (კლინიკური შემთხვევები)

¹ა. გოლდმანი, ²უ. ვოლინა

¹გოლდმანის კლინიკა, პორტო ალეგრე, რიო გრანდე დო სული, ბრაზილია; ²დერმატოლოგიისა და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი, დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, დრეზდენის ტექნიკური უნივერსიტეტის აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი, გერმანია

შუბლის კუნთის ცალმხრივი დამბლა პეტეროგენული ეტიოლოგიის მტანჯველ დაავადებას წარმოადგენს. შუბლის კუნთის თანდაყოლილი ან შექნილი ცალმხრივი დამბლა იწვევს წარბის იფსილატერალურ ფტოზს და შუბლის კუნთის კონტრალატერალურ ჰიპერმობილობას დაუზიანებელ მხარეს, რაც განაპირობებს სახის უჩვეულო ასიმეტრიას და ემოციურ შეშფოთებას. ავტორების მიერ აღწერილია შუბლის კუნთის ცალმხრივი დამბლის ხუთი შემთხვევა – 32-68 წლის ასაკის ორი მამაკაცის და სამი ქალის,

რომელთაც კონტრალატერალურ (დაუზიანებელ) მხარეს მკურნალობდნენ ბოტულოტოქსინ A-ს ინიექციებით. ბოტულოტოქსინ A-ს გამოყენება საერთო დოზით 10-30 ერთ. (ონაბოტულოტოქსინი A ან ინკობოტულოტოქსინი A) აუმჯობესებს სიმეტრიას და სახის ესთეტიკას გვერდითი ეფექტების გარეშე. ბოტულოტოქსინ A წარმოადგენს მკურნალობის ქირურგიული მეთოდის ალტერნატივას, მაგრამ შესაძლოა შედეგების ოპტიმიზების მიზნით, ასევე გამოყენებულ იქნას დამხმარე საშუალებად ქირურგიული პროცედურის შემდეგ.

KERATOACANTHOMA OF THE UPPER LIP: REVIEW OF THE LITERATURE AND REPORT OF CASE WITH CENTRAL UPPER LIP RECONSTRUCTION

¹Goldman A., ²Wollina U.

¹Clinica Goldman, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil; ²Department of Dermatology and Allergology, Municipal Hospital Dresden, Academic Teaching Hospital of the Technical University of Dresden, Germany

Non-melanoma skin cancer is the most frequent malignancy. Keratoacanthoma (KA) is a common epithelial tumor with a squamous differentiation. KA is divided into solitary KA, KA en plaque, keratoacanthoma centrifugum marginatum (giant KA with striking centrifugal spread), mutilating KA, aggregated KA, multiple KAs, and pruritic generalized eruptive KA (GEKA) of Grzybowski. KA can occur as part of such syndromic disorders as Muir-Torre syndrome or xeroderma pigmentosus. It can be associated to lichen planus, vitiligo or prurigo nodularis [12,13]. Multiple KAs can also be drug-induced by BRAF-inhibitors like vemurafenib [4].

KAs are derived from outer root sheath and infundibulum of hair follicles [23]. Histopathologically, KA is characterized by a symmetrical and circumscribed proliferation of keratinocytes, with a central horn plug, an epidermis that extends over the tumor, and pale ground-glass-like keratinocytes with uniform differentiation [18]. The central horn plug is missing in KA en plaque [15]. Tumor cell and tumor-infiltrating lymphocytes of KA express the programmed death ligand 1 (PDL-1) like in squamous cell carcinoma (SCC) [7].

The rapid growth may lead to local tissue destruction. The main histologic differentiation is the invasive SCC. An-

other but less common differential diagnosis is KA-like dermatofibroma [20] or leishmaniasis [16]. Keratoacanthoma can be considered a highly differentiated SCC [12,13,18].

Case report. The presented case report describes a 78-year-old male patient, a heavy smoker, presenting with a tumor and ulceration in the central portion of the upper lip. There was no history of local trauma. The lesion was painless. He stated that the lesion appeared approximately five weeks earlier as a small papule. The patient has had a long history of unprotected sun exposure. His photo-skin type was Fitzpatrick II. The patient reported a history of previous surgical treatment of squamous cell carcinomas of the face and torso and of a keratoacanthoma on the arm. There were no other medical problems.

Clinical examination demonstrated a 0.6 cm nodule on middle (central) portion of vermilion border of upper lip. It was asymptomatic and well defined. Its surface was ulcerated and depressed in the central portion and the margins were elevated and indurated. Some irregularly distributed vessels were present within the lesion. Intraoral examination revealed presence of small leukoplakia. There were no other alterations noted in the face or neck regions. Regional lymphadenopathy was absent. The patient declined our suggestion of indicated incisional biopsy.

He returned to our consultation one month later with a significant growth and rapid progression of the lesion (1.7 cm) (Fig 1).



Fig. 1. Keratoacanthoma of the central part of the upper lip vermilion

After clinical and laboratory investigation, a surgical excision of the lesion and immediate upper lip reconstruction was suggested. The outpatient procedure was performed under local anesthesia (lidocaine 2% with vasoconstrictor) and sedation at the hospital.

The lesion was removed in a single piece (full-thickness) including orbicular muscle and mucosa (Fig. 2).

Frozen section evaluation by the pathologist demonstrated tumor-free surgical margins. The defect was reconstructed using bilateral advancement vermilion flaps according to the modified Goldstein's technique [8]. Special attention was paid to avoid vascular plexus damage. The flaps were advanced medially. Mucosa, muscle and cutaneous mucosa line were sutured. Cutaneous mucosa line was

carefully reconstructed. An incisional biopsy from buccal mucosa was performed at the same time. There were no complications in the post-operative period.

The final histopathology report described a solitary KA with tumor-free surgical margins. Leukoplakia from the buccal mucosa showed hyperplastic stratified squamous epithelium exhibiting hyperkeratosis. At the 5-month follow-up the lip function was maintained and the achieved esthetic outcome was assessed as very good (Fig. 3).

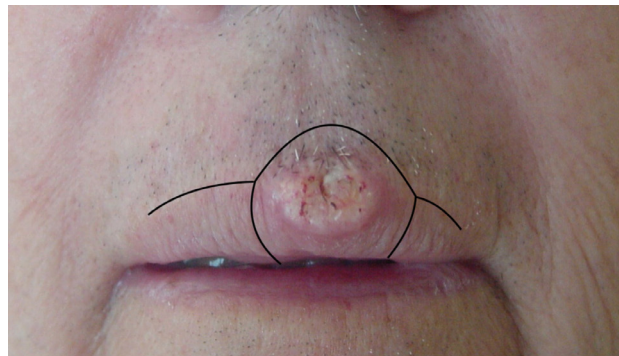


Fig. 2. Surgical plan of bilateral advancement vermilion flaps



Fig 3. Four months post reconstruction without lesion relapse. Good functional and cosmetic result

Keratoacanthoma commonly affects the vermilion border of the lower lip [1,3,6,10,24], while KA of upper lip and Cupid's bow are quite rare [2,9,19]. All KAs should be completely removed surgically to avoid local destruction and to prevent malignant transformation [12,13].

The lip is an anatomical region with major functional and esthetic importance. The functional anatomy of the upper lip is considerably complex and includes paired muscles in addition to the circular orbicularis, elevators of both the upper lip and commissure. The upper lip aesthetics can be divided into a central, the philtrum unit, and a lateral upper lip unit. The lateral unit can be further subdivided into medial and lateral elements [14].

Given the potential debilitation caused by defects involving the philtrum, it is of utmost importance to restore all preexisting characteristics associated with facial esthetic appearance. In central upper lip reconstruction (philtrum) the A-T flap, the flag flap and, the island flap are the surgical options [22]. For central upper lip defects of less than

one third, the V-Y-advancement flap is a viable option [5]. The bilateral transposition flap allows for a single-stage reconstruction of the philtral columns, Cupid's bow, and philtral dimple [11].

In the present case, the defect was reconstructed using bilateral advancement vermilion flaps according to the modified Goldstein's technique.

Goldstein described it as a unilateral ("elastic") flap for repairing lateral defects of the lips. In our case, we harvested two full-thickness advancing myomucosal flaps from the vermilion of the upper lip to reconstruct a central defect of the upper lip after tumor surgery [17]. Bilateral advancement flaps are particularly useful in defects extending to the natural border of the philtrum. In our opinion, this approach offers several advantages: It is a single-step surgical procedure that can be performed under local anesthesia. Excellent results in terms of esthetics and function are well within the achievable goals [17,21].

REFERENCES

1. Azaz B, Lustmann J. Keratoacanthoma of the lower lip. Review of the literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;38(6):918-927.
2. Basoglu Y, Metz D, Nashan D, Ständer S. Keratoacanthoma with perineural invasion: an indicator for aggressive behavior? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(11):952-955.
3. Berrone S, De Giovanni PP, Gallesio C. Keratoacanthoma of the lower lip. A review of the literature and clinical case report. *Minerva Stomatol.* 1992;41(12):597-601.
4. Blank CU, Larkin J, Arance AM, Hauschild A, Queirolo P, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, Garbe C, Chiarion Sileni V, Mandalà M, Gogas H, Espinosa E, Hospers GAP, Miller WH Jr, Robson S, Makrutzki M, Antic V, Brown MP. Open-label, multicentre safety study of vemurafenib in 3219 patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: 2-year follow-up data and long-term responders' analysis. *Eur J Cancer.* 2017;79:176-184.
5. Borud LJ, Greene AK. Lip reconstruction. In: Fisher JE, Bland KI (eds) *Mastery of Surgery*, 5th edition. Philadelphia/ PA: Lippincott Williams & Wilkins 2007:299-305.
6. Dillenburg CS, Martins MD, Meurer L, Castilho RM, Squarize CH. Keratoacanthoma of the lip: activation of the mTOR pathway, tumor suppressor proteins, and tumor senescence. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(38):e1552.
7. Gambichler T, Gnielka M, Rüdell I, Stockfleth E, Stücker M, Schmitz L. Expression of PD-L1 in keratoacanthoma and different stages of progression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(9):1199-1204.
8. Goldstein MH. The elastic flap for lip repair. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(3):446-52.
9. Gulati S, Pandiar D, Kakky S, Jiwane AY, Balan A. Keratoacanthoma of upper lip: review and report of case managed surgically. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):ZD08-ZD10.
10. Hittle CH, Davis RA. Keratoacanthoma of lower-lip red margin. *Lancet.* 1957;272(6977):1019-1020/
11. Jacono AA, Bassiri M, Talei B. Bilateral transposition lip flaps. A novel single-stage reconstruction of central upper lip defects involving Cupid's bow. *JAMA Facial Plast Surg.* 2015;17(3):219-223.
12. John AM, Holahan H, Singh P, Kim HJ, Handler MZ, Lambert WC. Fine and benign, until it becomes malignant: the enigmatic keratoacanthoma. *Skinmed.* 2017;15(3):205-206.
13. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): An update and review. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1220-1233.
14. Luce EA. Upper lip reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Jul 12. doi: 10.1097/PRS.0000000000003400. [Epub ahead of print]
15. Misago N, Ansai SI, Fukumoto T, Anan T, Nakao T. Keratoacanthoma en plaque/nodule: A brief report of the clinicopathological features of five cases. *J Dermatol.* 2017;44(7):803-807.
16. Molina-Levy A, Crespo-Lora V, Ruiz-Carrascosa J, Naranjo-Sintes R. Ulcerated upper lip tumour: diagnostic procedure. *Aust Fam Physician.* 2014;43(8):549-50.
17. Moreno García C, González-García R, Moreno-Sánchez M, García MA, Monje F. A modified single-step method to repair a central defect of the upper lip. *J Maxillofac Oral Surg.* 2016;15(4):560-562.
18. Paolino G, Donati M, Didona D, Mercuri SR, Cantisani C. Histology of non-melanoma skin cancers: an update. *Biomedicines.* 2017;5(4):pii: E71.
19. Patil PB, Rathor V, Venkatraman S, Saxena S, Kamarthi N. Solitary keratoacanthoma involving upper lip: a diagnostic dilemma - case report and a brief review. *J Clin Exp Dent.* 2010;2(1):e34-e37.
20. Piccolo V, Russo T, Danielsson M, Russo D, López Muñoz AM, Mascolo M, Argenziano G. Keratoacanthoma-like dermatofibroma: A dermoscopic challenge. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2S1):S57-S59.
21. Robotti E, Righi B, Carminati M, Orтели L, Bonferraro PP, Devalle L, Bocchiotti MA. Oral commissure reconstruction with orbicularis oris elastic musculomucosal flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(3):431-439.
22. Russo F, Linares M, Iglesias ME, Martínez-Amo JL, Cabo F, Tercedor J, Costa-Vieira R, Toledo-Pastrana T, Ródenas JM, Leis V. Técnicas reconstructivas de elección por unidades estéticas faciales. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:729-737.
23. Wagner VP, Martins MD, Dillenburg CS, Meurer L, Castilho RM, Squarize CH. Histogenesis of keratoacanthoma: histochemical and immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Mar;119(3):310-317.
24. Zargaran M, Baghaei F. A clinical, histopathological and immunohistochemical approach to the bewildering diagnosis of keratoacanthoma. *J Dent (Shiraz).* 2014;15(3):91-97.

SUMMARY

KERATOACANTHOMA OF THE UPPER LIP: REVIEW OF THE LITERATURE AND REPORT OF CASE WITH CENTRAL UPPER LIP RECONSTRUCTION

¹Goldman A., ²Wollina U.

¹*Clinica Goldman, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;*
²*Department of Dermatology and Allergology, Municipal Hospital Dresden, Academic Teaching Hospital of the Technical University of Dresden, Germany*

Keratoacanthoma (KA) is a common non-melanoma skin tumor of sun-exposed skin. Recently it has been classified as a highly differentiated squamous cell carcinoma, based on the evidence of local destruction, tissue invasion and malignant transformation with metastatic spread described in the medical literature. Lower lip KA is not uncommon on lower lip, and quite rare on upper lip.

The authors present a case of 78-year-old Caucasian male patient with a rapidly growing keratotic tumor of the central region of upper lip. After complete surgical excision, single-stage reconstruction of the defect was performed by modified Goldstein's bilateral advancement myocutaneous vermilion flap. The histologic examination confirmed KA with excision margins within healthy tissue. Healing was unremarkable and functional and esthetic outcomes were very good.

KA of the upper lip is a rare tumor that warrants complete surgical excision. Reconstruction of the central part of the upper lip is a challenge, but bilateral advancement myocutaneous vermilion flap resulted in good outcome.

Keywords: Non-melanoma skin cancer; Keratoacanthoma; Squamous cell carcinoma; Upper lip; Vermilion; Surgical lip reconstruction.

РЕЗЮМЕ

КЕРАТОАКАНТОМА ВЕРХНЕЙ ГУБЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГИОНА ВЕРХНЕЙ ГУБЫ

¹Голдман А., ²Воллина У.

¹Клиника Голдман, Порто Алегре, Рио Гранде до Сул, Бразилия; ²Департамент Дерматологии и Аллергологии, Городская Больница Дрездена, Академический учебный госпиталь Технического Университета Дрездена, Германия

Кератоакантома (КА) - распространенная немеланомная опухоль, подверженной воздействию солнца. В связи с доказательством наличия локальных деструктивных процессов, тканевой инвазии и злокачественной трансформации с метастатическим распространением, описанном в медицинской литературе, кератоакантома классифицирована как высококодифференцированный плоскоклеточный рак. Локализация КА в области верхней губы, по сравнению с нижней довольно редка.

Авторами представлен случай быстрорастущей кератотической опухоли центральной области верхней губы у 78-летнего белокожего мужчины. После радикального хирургического удаления опухоли была выполнена одномоментная реконструкция дефекта модифицированным методом двухстороннего лоскута каймы губы Голдштейна. Гистологическое исследование подтвердило диагноз КА с краями иссечения в пределах здоровой ткани. Период восстановления был не примечательным; функциональные и эстетические

результаты были оценены как очень хорошие.

Кератоакантома верхней губы - редкая опухоль, при которой показано радикальное хирургическое иссечение. Реконструкция центральной части верхней губы представляет собой комплексную задачу, но двухстороннее смещение лоскута каймы губы обеспечивает успешные результаты.

რეზიუმე

ზედა ტუჩის კერატოაკანტომა: ლიტერატურის მიმოხილვა და ზედა ტუჩის ცენტრალური რეგიონის რეკონსტრუქციის კლინიკური შემთხვევა

¹ა. გოლდმანი, ²უ. ვოლინა

¹გოლდმანის კლინიკა, პორტო ალეგრე, რიო გრანდე დო სული, ბრაზილია; ²დერმატოლოგიისა და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი, დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, დრეზდენის ტექნიკური უნივერსიტეტის აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი, გერმანია

კერატოაკანტომა მზის ზემოქმედებისადმი მიდრეკილი, გავრცელებული არამელანომური სიმსივნეა. სამედიცინო ლიტერატურაში მოცემულია მტკიცებულებანი ლოკალური დესტრუქციული პროცესების, ქსოვილოვანი ინვაზიის და ავთვისებიანი მეტასტაზური გავრცელების შესახებ კერატოაკანტომის დროს. ამიტომაც, იგი კლასიფიცირდება, როგორც მაღალდიფერენცირებული ბრტყელუჯრედოვანი კიბო. კერატოაკანტომის ლოკალიზაცია ზედა ტუჩზე, ქვედა ტუჩთან შედარებით, საკამოდ იშვიათია.

ავტორების მიერ აღწერილია სწრაფად მზარდი კერატოზული სიმსივნის შემთხვევა ზედა ტუჩის ცენტრალურ უბანში 78 წლის თეთრკანიან მამაკაცში. სიმსივნის რადიკალური ქირურგიული მოცილების შემდეგ ჩატარდა დეფექტის ერთმომენტური რეკონსტრუქცია გოლდშტეინის ტუჩის ყაეთანის ორმხრივი ნაფლეთის მოდიფიცირებული მეთოდით. პოსტოპერაციული კვლევით დადასტურდა კერატოაკანტომის დიაგნოზი. აღდგენის პერიოდი არაფრით გამოირჩეოდა; ფუნქციური და ესთეტიური შედეგები შეფასდა, როგორც ძალიან კარგი.

ზედა ტუჩის კერატოაკანტომა იშვიათი დაავადებაა, რომლის დროსაც ნაჩვენებია რადიკალური ქირურგიული ამოკვეთა. ზედა ტუჩის ცენტრალური ნაწილის რეკონსტრუქცია კომპლექსური ამოცანაა, თუმცა ტუჩის ყაეთანის ნაფლეთის ორმხრივი ცდომა წარმატებულ შედეგებს უზრუნველყოფს.

DEVELOPMENT OF GANGLIONOPATHY AND TABETIC VISCERAL CRISES ON THE BACKGROUND OF POLYRADICULONEUROPATHY ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY (CASE REPORT)

¹Svistilnik R., ²Kostiukova N.

¹Vinnitsia National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnitsia;

²Kiev Center for Marrow Transplantation, Kiev, Ukraine

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is an asymptomatic plasmatic cell disease that occurs in 4.2% of patients over 50 years old and that can progress through the proliferation of clonal plasmatic cells, triggering the multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia and other lymphoproliferative diseases [9].

The main criteria for determining MGUS are: the presence of paraprotein in the blood at a concentration of less than 30 g/l, the number of plasma cells in the bone marrow is less than 10%, and the absence of symptoms related to multiple myeloma (hypercalcemia, renal failure, anemia, bone lesions) or other lymphoproliferative pathologies (Waldenstrom macroglobulinemia, amyloidosis, lymphocytic leukemia and B-lymphocytic lymphoma [11].

Usually having an asymptomatic flow, MGUS, through the accumulation of a monoclonal protein (paraprotein) in tissues, can lead to the formation of autoimmune reactions with a disruption of the function of internal organs and systems, thereby increasing the risk of venous and arterial thrombosis, infections, osteoporosis, bone fractures, and damage to the nervous system with the development of demyelinating polyneuropathy [11].

One of MGUS problems are difficulties in its diagnosis and curability due to the possible appearance lots of symptoms concealing as various diseases and syndromes of origin, which are not always invested of the expected pathologies.

We present our own observation of a young patient with MGUS with multiple manifestations and symptoms, including those which hasn't been described earlier in the framework of MGUS manifestations and leading to severe social maladjustment.

Material and methods. *Case report.* Patient S., aged 38 years, has been observed by a neurologist and hematologist over the past 7 years for the chronic demyelinating polyradiculoneuropathy associated with monoclonal IgG/k (kappa) gammopathy of undetermined significance. At the moment, she complains of shooting and burning pains in the extremities with paresthesias, numbness and decreased strength in them, general weakness, violation of walking and coordination, periodic temperature which increases to subfebrile figures. Periodically there are burning pains in the face area with irradiation in the teeth, ear and throat, which are accompanied by lacrimation, rhinorrhea, hoarseness, redness and pain of the eyeballs, stuffiness of the ears. Also, periodically on the limbs, there is a subcutaneous hemorrhage of small and medium size, a small rash. Over the past year, there has been a significant

visual impairment, frequent severe attacks of abdominal pains sometimes with loss of consciousness, and episodes of a pre-fainting condition appeared in the transition to a vertical position with pronounced tachycardia.

Medical history. She got sick in July 2010, when there was pain in the waist with irradiation in her left leg and a gradual, several weeks increase in the pain syndrome followed by irradiation into both limbs. She was treated for the exacerbation of chronic lumbosacral radiculopathy without improvement. The use of analgesics and anti-inflammatory drugs (ketorolac, lornoxicam, diclofenac, etc.) did not bring any improvement. In the following months, the pain syndrome began to appear in the thoracic and cervical spine, with irradiation to the left and then to the right arm. Simultaneously with the pain syndrome, numbness of the limbs appeared, with a violation in them of sensitivity in the type of "socks and mittens" with the development of weakness in them. In this regard, there was a suspicion of the development of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, the signs of which were determined by electroneuromyography. The patient underwent a series of clinical examinations including CT of the thoracic and abdominal cavities with contrasting, MRI of all spine sections, biochemical and immunological studies, lumbar puncture, studies for the presence of infectious pathology (AIDS, hepatitis, herpes, borreliosis, syphilis, toxoplasmosis) that did not find pathological abnormalities. In the future, the presence of paraprotein (5,4 mg/dL) of IgG class and small chains - k (kappa) was determined by immunofixation in serum. As the level of paraprotein was not higher than ≤ 3 g/dL and the presence of plasma cells in the bone marrow did not exceed $\leq 10\%$ (signs of monoclonal gammopathy of undetermined significance), this facilitated the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating monoclonal IgG/k of undetectable significance. After the plasmapheresis and cytostatic therapy, the patient's condition was stabilized, but in the future, exacerbations of the pathology with repeated hospitalizations occurred periodically.

Over the past two years, the patient began to observe periodic stereotyped severe attacks of abdominal pain with a disorder of pelvic organs, indomitable vomiting that occurred every 3-4 months, and over the past year significantly increased to 1 time per month and even more often. The seizures were so severe that the patient could lose consciousness from the pain syndrome.

Indicative may be a severe attack, which occurred in March 2017, when in the morning, having a satisfac-

tory state of health, she felt a deterioration in her state of health, a lack of appetite. A few minutes later, a strong cutting, girdling pain in the abdomen without a clear localization began, which quickly, for 20-30 minutes, grew to unbearable. Abdominal pain was accompanied by indomitable vomiting, frequent urges before urination (every 5 minutes) with swelling of the intestine. At the height of the pain syndrome, there was a loss of consciousness for several minutes, pallor of the skin, tachycardia. The patient was hospitalized in the surgical department with suspicion of acute pancreatitis, intestinal obstruction in question. In the general blood test, a small leukocytosis 9×10^9 , urine analysis without features, urine diastase 120 units, biochemical studies without deviations, with gastroscopy atrophic gastritis with single erosions. With ultrasound of internal organs, diffuse changes in the liver and pancreas, swelling of the intestine were observed. On an overview radiograph there were the signs of an intestinal obstruction. After the injections of analgesics and antispasmodics, the patient's condition improved somewhat. During the observation and examination, acute pancreatitis, dynamic intestinal obstruction was diagnosed. For 3 days, the symptoms completely regressed, and the patient was discharged home.

Later, such seizures were repeated about once a month, and similar symptoms were observed with minor changes from clinical analyzes and instrumental diagnostic procedures.

Long-term observation of these crises allowed us to determine their characteristics, such as: stereotyping, provocation by overwork, physical and emotional stress, along with abdominal pain, there is a pronounced pain syndrome in the thoracic and lumbosacral spine with irradiation in the groin, between the intercostal spaces and legs. During the attack, and after the disappearance of the pain syndrome throughout the day, there are disorders of pelvic functions in the form of a hyperactive bladder with

frequent urges and paresis of the intestine, a complete absence of the effect of parenteral analgesics, NSAIDs and antispasmodics, even in doubled doses (ketorolac, dexketoprofen, platyphyllini hydrotartras, papaverine hydrochloride, drotaverine, etc.). There is an amazing reaction to a single dose of tramadol (50 mg in drops orally) with complete relief of the crisis and pain syndrome for 1 hour without using other medications at any stage of its development with complete restoration of the patient's working capacity. Without the use of tramadol, the duration of the attack could vary from several hours to several days.

Such clinical features of such conditions allowed us to suspect the presence of visceral vegetative crises, a cavity similar to the tabular dorsalis tabetic visceral crises observed in neurosyphilis in this patient.

Separately it is necessary to note paroxysms of facial pain with vegetative manifestations, which arise separately from visceral crises. Such attacks also occur spontaneously, grow rapidly and are accompanied by burning pain of the eyeball with its redness, pain along the branches of the trigeminal nerve with irradiation into the teeth, throat and ears, lachrimation, rhinorrhea, hoarseness, noise and stuffiness in the ear. The duration of an attack can be from a few hours to a day. Symptoms are facilitated by taking a double dose of acetaminophen with codeine and instilling in the eye of the cocaine.

In some cases, bouts of pain may be accompanied by spontaneous formation of subcutaneous hematomas on the extremities of various sizes, as well as on the mucous membranes, followed by resorption (Fig.).

Anamnesis of life. The patient was born on time by physiological delivery, developed without delay. She has a healthy elder sister. Neurological diseases did not hurt, there wasn't craniocerebral trauma. Hereditary anamnesis is not burdensome. She has got an adult daughter.

Physical examination. Skin rash and swelling are not visualized. Moderate generalized lymphadenopathy is observed. The skin of the limbs is cold to the touch, the body



Fig. A - Microhematoma in the sub-lingual area. 1.B - Subcutaneous hematomas of different sizes in the region of the shin

temperature at the time of examination is 36.8° C, arterial pressure is 105/70 mm Hg, the heart rhythm is regular, without pathological noises, the pulse is 76 beats per minute. When carrying out an orthostatic test, blood pressure at 3 minutes 85/55 mm Hg, pulse - 160 beats per minute. There are visible mucous membranes of normal color. Tonsils are not enlarged. Thyroid gland is not enlarged. Nasal breathing is not disturbed. Above the lungs there is vesicular breathing. The abdomen (non-impulse period) with palpation is mild, painless, without manifestations of organomegaly.

Neurological examination. Cranial brain nerves: there is soreness of trigeminal points, otherwise without pathology. The tone of the limbs is reduced. The strength in the limbs is reduced to 4 points, more to the left. The tendon reflexes from the hands are significantly reduced: carporadial S<D, the left one is not called, with the biceps S<D, with the triceps S=D; from the lower extremities are significantly reduced: the knee S=D, the Achilles S=D. Pathological reflexes are not determined. The marked soreness of the paravertebral muscles along the entire spine, positive symptoms of tension. Sensitivity is broken by the polyneuritic type in the form of high "socks and mittens", allodynia and dysesthesia are determined. Vibration sensitivity is reduced from the distal parts of the limbs to 4-5 sec. In the Romberg pose, a moderate ataxia, which is intensified when the eyes are closed. Moderately expressed tremor of elongated arms and postural tremor of the body.

Laboratory research. The general analysis of blood, rheumatic tests and a coagulogram is a norm. Electrolytes and liver parameters are normal. Survey radiography of the chest is normal. Biopsy of the lymph node: sinus histiocytosis.

Diagnosis. Monoclonal IgG/κ (kappa) gammopathy of indeterminate value with development of chronic demyelinating sensory motor polyradiculoneuropathy, sensory ganglionopathy with sensory ataxia, peripheral tetraparesis, persistent severe pain syndrome, episodic frequent visceral crises, peripheral vegetative insufficiency with pronounced orthostatic hypotension. Retrobulbar neuritis OS, maculopathy OD, dry eye syndrome.

Treatment. For relief of visceral crises, the patient is recommended to use tramadoli in a dose of 50-100 mg per oral medication. With the aim of possible prevention of such episodes, and also with a view to reducing the chronic pain syndrome, it is recommended to use pregabalin in a dose of 150 mg twice a day and plasmapheresis sessions. To reduce the manifestations of orthostatic hypotension, midodrin 2.5 mg twice a day was prescribed.

Results and their discussion. Paraprotein is a monoclonal whey protein (M-protein), which is produced by the proliferating clone of plasma cells. Paraprotein, as a rule, is an immunoglobulin (IgG, IgA, IgM, IgD), which consists of two heavy and two light chains. It is the possibility of the interaction of monoclonal immunoglobulins with myelin sheath antigens and axons of the peripheral nervous system that can lead to the development of polyneuropathy, which

often leads to the first clinical manifestation of multiclonal undetectable gammopathy (MGUS) [1].

Tabes dorsalis (depletion, dry spinal cord) is a complex of neurologic sensory symptoms with a predominant lesion of the posterior columns of the spinal cord arising during neurosyphilis. At the same time, the autonomic nervous system is involved in the process, followed by a violation of the regulation of the function of internal organs [5].

Pathophysiological mechanisms of the appearance of tabes dorsalis represent leptomeningeal inflammation with atrophy of the posterior columns of the spinal cord and posterior nerve roots [10].

Among 10% of patients with tabes dorsalis, the optic nerves, as well as V, VIII, and IX pairs of cranial nerves may be involved in the degenerative process. Pathological changes also occur in the paravertebral autonomic ganglia, which can be the cause of many symptoms in spinal dryness [5].

Clinically, tabes dorsalis can be appeared by a combination of various symptoms, such as lancinating pains in the limbs, urination disorders, paresthesia, ataxia, strabismus, diplopia, visual impairment with atrophy of the optic nerves, pupils of Argyll Robertson, deafness, dizziness, trophic disorders (joint of Charcot) [5].

One of the possible manifestations of tabes dorsalis is the development of visceral tabetic painful crises with a violation of the function of internal organs. In the literature of the last century gastralgic, rectal, laryngeal and other visceral crises were described.

Visceral gastralgic crises manifested severe abdominal pain with multiple vomiting, nausea, sometimes with impaired consciousness and episodes of apnea [6]. Described visceral crises with the onset of severe pain in the lower abdomen with subsequent spread to the anus and transition to the lower extremities [10]. The duration of attacks could range from a few hours to a day.

Often patients with severe visceral crises have been taken into the surgical department with suspicion of acute abdominal pathology (pancreatitis, appendicitis, intestinal obstruction), many of whom have not been diagnosed with this pathology followed by surgical treatment [5].

Several possible mechanisms for the development of visceral crises are suggested, especially as a result of the development of recurrent posterior ganglionitis and irritation of the autonomic nervous system [6]. One of the mechanisms for the development of visceral pain syndrome may be visceral hyperalgesia resulting from increased sensitivity of spinal nociceptive neurons [2]. As a result of painful impulse, there is an ejection of pain mediators, which cause activation and peripheral sensitization of nociceptive neurons, reducing thresholds of transduction of pain impulse [11]. Several experimental studies of visceral pain demonstrated that the microglia of the spinal cord is activated during the development of visceral hyperalgesia, which may indicate a pronotseptive role of spinal microglia in the mediation of visceral hyperalgesia [7].

In our observation, most visceral crises began with an increase in radicular pain (usually in the lumbosacral spine)

with irradiation in the limb and the subsequent development of a visceral crisis with a disruption of the function of internal organs. We assume that one of the possible mechanisms for the development of such visceral crises may be hyperalgesia of spinal nociceptive neurons and central sensitization resulting from chronic nociceptive impulses due to polyradiculoneuropathy with involvement of sensitive spinal ganglia and depletion of nociceptive control mechanisms. Under the influence of a provoking factor (infection, exercise stress, menstruation, stress, etc.), there is hyperactivation of the nociceptive neurons of the spinal cord with irrigation of the vegetative centers and disinhibition of the spinal reflexes, which leads to the development of the crisis state. This assumption helped us to use for the reduction of the tramadol crisis states, which, in addition to modulating the opioid systems of the central nervous system, can reduce hyperalgesia and central sensitization by suppressing the reuptake of monoamine controlling nociception, and for the prevention of these pregabalin crises suppressing the activity of spinal nociceptive neurons.

There are reports of the effectiveness of gabapentini in the relief of tabular visceral crises at a dose of 600 mg daily [10], as well as atropine and morphine [5].

In our case, as in some cases with tabes dorsalis, there was an involvement of the visual and auditory nerves in the degenerative process with a progressive asymmetric disturbance of sight and hearing.

Such manifestations as sensory ataxia, disturbance of vibration sensitivity, paroxysms of facial pain with vegetative manifestations, asymmetric sensory disorders could be a manifestation of sensory ganglionopathy, which could arise in the structure of polyneuropathy associated with MGUS, but can also occur in the structure of tabes dorsalis.

Sensory ganglionopathy (neuronopathy) is characterized by degeneration of sensory neurons of the posterior roots (dorsal ganglia) and trigeminal nerve and their projections, refers to rare forms of peripheral neuropathies and can occur in combination with other pathological conditions [3]. Clinically, it can be manifested by sensory ataxia, violation of vibration sensitivity, severe pain syndrome, numbness, paresthesia with possible asymmetric distribution. Most often, hands face and tongue can be involved. There may also be development of orthostatic hypotension, dysfunction of the gastrointestinal tract and other vegetative disorders [4,8]. The main mechanism of development of sensory ganglionopathy in autoimmune processes is direct inflammatory damage of sensory ganglion neurons mediated through CD8 T-lymphocytes [8].

Occurrence of episodes of a pre-unconscious state at transition to a vertical position with the expressed tachycardia which have arisen for last year, has allowed us to suspect an orthostatic hypotension which has proved to be true during an orthostatic test. The development of orthostatic hypotension combined with visceral crises may indicate involvement of the spinal cord autonomic centers and paravertebral sympathetic ganglia in the pathological process, which may also indicate the development of peripheral vegetative neuropathy. Similar symptoms are also

described in the structure of the tabes dorsalis syndrome.

The accumulation of paraprotein in the dermo-epidermal layer and capillary walls can contribute to the development of chronic urticaria, periodic fever, arthralgia and lymphadenopathy, which is described as Schnitzler's syndrome, which can occur in autoimmune diseases [2]. Similar symptoms, described in the Schnitzler syndrome, we observed in the patient throughout the period of the disease. Manifestations of vasculitis with subcutaneous hemorrhages, hemorrhages in the mucous membranes (Fig.) and in the retina of the eye, can also be described in this syndrome.

Conclusions. Thus, we do not exclude the possibility of the development of the tabes dorsalis syndrome with visceral crises in the framework of autoimmune forms of polyradiculoneuropathies, which were previously described in tertiary stages of syphilis, which requires further monitoring in a larger number of patients. The study and understanding of the mechanisms of the appearance of visceral crises and ganglionopathy in certain forms of chronic polyneuropathies can help to develop their adequate pharmacotherapy and improve the quality of life of patients.

Conflicts of Interest: Authors have no conflict of interest to declare.

REFERENCES

1. Chaudhry H.M., Mauermann M.L., Rajkumar S.V. Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. // *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(5): 838-850.
2. Cervero F. Pathophysiology of visceral pain. // *Rev Dor. São Paulo.* 2014; 15(2): 133-8.
3. Gasque G.P., Schmidt F.R., de Carvalho D.M.T., Balassiano S., Bezerra J.M.F., Jardim M.R. Paraneoplastic and Idiopathic Ganglionopathy: Importance of Differential Diagnosis. // *J Neurol Neurophysiol.* 2015; 6 (6): 339.
4. Gomes C.R.A., Silva B.N., Ferrão G.C., Nunes A.S.F., de Moura Ramos A., Chung T.M., de Exel Nunes L.M. Ganglionopathy as the initial manifestation of neoplastic lung disease: a case report. // *Acta Fisiatr.* 2015; 22(4): 212-214.
5. Lees R. Surgical aspects of tabes dorsalis. // *Br J Vener Dis.* 1953; 29(4): 198-202.
6. Libman L.J., Matthews J.H. 'Oblongata' crises in tabes dorsalis. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1976; 39: 1240-1241.
7. Lu C-L. Spinal microglia: A potential target in the treatment of chronic visceral pain. // *Journal of the Chinese Medical Association.* 2014; 77(1): 3-9.
8. Martinez A.R., Nunes M.B., Nucci A., Jr França M.C. Sensory neuronopathy and autoimmune diseases. // *Autoimmune Dis.* 2012; 2012: 873587.
9. Merlini G., Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 595-603.
10. Oshita K., Saeki N., Niinai H., Hamada H., Kawamoto M. Successful treatment of tabetic lightning pain and visceral crisis with gabapentin. // *J Anesth.* 2011; 25: 952.
11. van de Donk N.W., Palumbo A., Johnsen H.E., Engelhardt M., Gay F., Gregersen H., Hajek R., Kleber M., Ludwig H., Morgan G., Musto P., Plesner T., Sezer O., Terpos E., Waage A., Zweegman S., Einsele H., Sonneveld P., Lokhorst H.M.; Eu-

ropean Myeloma Network. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance

and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. // Haematologica. 2014; 99(6): 984-96.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF GANGLIONOPATHY AND TABETIC VISCERAL CRISES ON THE BACKGROUND OF POLYRADICULONEUROPATHY ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY (CASE REPORT)

¹Svistilnik R., ²Kostiukova N.

¹Vinnitsia National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnitsia;
²Kiev Center for Marrow Transplantation, Kiev, Ukraine

The article presents an analysis of the clinical occurrence of development of chronic polyradiculoneuropathy associated with monoclonal IgG/k (kappa) gammopathy of the undetermined significance. The peculiarity of this occurrence is the uniqueness of the development of the symptoms which are characteristic of tabes dorsalis in this pathology with episodic severe visceral crises and also with ganglionopathy. The example describes the

clinical polymorphism of the course of visceral crises, the problems of their diagnosis and as a consequence of inadequate treatment with the development of severe social maladaptation. The importance of timely diagnosis and treatment of such conditions is discussed.

Keywords: Monoclonal gammopathy, polyradiculoneuropathy, tabes dorsalis, visceral crises.

РЕЗЮМЕ

РАЗВИТИЕ ГАНГЛИОПАТИИ И ТАБЕТИЧЕСКИПОДОБНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ КРИЗОВ НА ФОНЕ ПОЛИРАДИКУЛОНЕЙРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

¹Свистильник Р.В., ²Костюкова Н.И.

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова;
²Киевский центр трансплантации костного мозга, Киев, Украина

В статье представлен анализ клинического случая развития хронической полирадикулонейропатии, ассоциированной с моноклональной IgG/k (каппа) гаммапатией. Особенность случая заключается в уникальности развития симптомов, характерных для tabes dorsalis, с эпизодическими тяжелыми висцеральными кризами на

фоне ганглиопатии. Описан клинический полиморфизм течения висцеральных кризов, рассматривается проблема их диагностики и как следствие, неадекватное их лечение с развитием тяжелой социальной дезадаптации. Обсуждается значимость своевременной диагностики и лечения.

რეზიუმე

განგლიოპათიის და ტაბესის მსგავსი ვისცერალური კრიზების განვითარება მონოკლონალურ გამაპათიასთან ასოცირებული პოლირადიკულონეიროპათიის ფონზე (შემთხვევა პრაქტიკიდან)

¹რ. სვისტილნიკი, ²ნ. კოსტიუკოვა

¹ნ. პიროგოვის სახ. ვინიცის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი;
²კიევის ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციის ცენტრი, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია მონოკლონურ IgG/k-ს გამაპათიასთან ასოცირებული პოლირადიკულონეიროპათიის განვითარების კლინიკური შემთხვევის ანალიზი. ამ შემთხვევის თავისებურება მდგომარეობს ტაბეს დორსალის-თვის დამახასიათებელი სიმპტომების უნიკალური განვითარება, მძიმე ეპიზოდური ვისცერალური კრიზებით და განგლიოპათი-

ით. აღწერილია ვიზუალური კრიზების მიმდინარეობის კლინიკური პოლიმორფიზმი და მათი დიაგნოზირების პრობლემები, რაც იწვევს მათ არაადეკვატურ მკურნალობას და სოციალური ადაპტირების შეფერხებას. განხილულია ამგვარი მდგომარეობის დროული დიაგნოსტიკის მნიშვნელობა და მკურნალობასთან დაკავშირებული პრობლემები.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАНДИДОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ

Толеуова А.С., Тайжанова Д.Ж., Тойынбекова Р.Ж., Бейсенбекова Ж.А.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

Грибковая пневмония может возникать как самостоятельное (первичное) заболевание при непосредственном инфицировании ткани легких или вторично, как осложнение другой фоновой, в т. ч. респираторной патологии (бронхоэктатической болезни, обструктивного бронхита, абсцесса легкого).

Грибковая пневмония считается одной из тяжелых форм воспаления легких, количество случаев которой в последнее время увеличивается, несмотря на использование в пульмонологии новейших антимикотических препаратов. Специфичность возбудителей и торпидное течение пневмомикозов представляют большие трудности для точной постановки диагноза и затягивают своевременное начало терапии, усугубляя воспалительные изменения [6,7].

Кандидоз легких является одним из проявлений генерализованных микозов. Диссеминация дрожжеподобных грибов Кандида (*Candida*) в организме вызывает поражение различных органов и систем. Кандидозная пневмония чаще всего выявляется у лиц, страдающих туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких. Развитию инвазивного микоза легких способствуют следующие факторы: длительное применение антибиотиков, системные кортикостероиды, терапия цитостатиками [3], кандидоз верхних дыхательных путей, острые и хронические заболевания легких, онкологические заболевания, химиотерапия, лучевая терапия, ВИЧ-инфекция, надпочечниковая недостаточность, заболевания крови, хроническое отравление алкоголем, морфином, никотином. При кандидозной пневмонии воспаление локализуется чаще в нижних отделах. При этом физикальные данные скудные, хрипы выслушиваются редко. Основой диагностики служит выделение дрожжеподобных грибов в крови, мокроте, а также серологические пробы. На рентгенограмме и компьютерной томографии выявлены множественные мелкие очаги в легких, расположенные по периферии, нередко определяется плевральный выпот, абсцессы. Рентгенологическая картина неспецифична и может ограничиваться усилением легочного рисунка, что затрудняет диагностику инвазивного кандидоза [1]. При распространенном кандидозе помимо легочных проявлений выявляются характерные очаги поражения на коже и слизистых. Возможно появление очагов некроза в виде жидкостных полостей в печени и селезенке, которые обнаруживаются при ультразвуковом исследовании. Одним из значимых диагностических критериев является ухудшение состояния после назначения антибиотиков и повышение титра грибов в повторных мазках.

Случай из практики. В клинику 12.09.17 г. поступил больной 18 лет, находившийся на военной службе. При поступлении жаловался на боли в правой половине грудной клетки, связанные с дыханием, общую слабость, повышение температуры тела до 38-39⁰С, кашель с мокротой, на одышку при физической нагрузке. Из анамнеза, со слов больного, за последний год неоднократно переносил пневмонию, последняя госпитализация в стационар в июне 2017 года, верифицирован диагноз двусторонней пневмонии, осложненной экссудативным плевритом справа. При поступлении жаловался на боли в правой половине грудной клетки, связанные с дыханием, общую слабость, повышение Т до 38-39⁰С, периодические боли внизу живота. В приемном покое больной осмотрен хирургом, острая абдоминальная патология была исключена. Объективный осмотр показал: общее состояние средней степени тяжести из-за интоксикационного, болевого синдрома. Одышка в покое, частота дыхательных движений (ЧДД) - 20 в минуту. В сознании, адекватный, ригидности затылочных мышц и парезов не отмечается. Правильного телосложения, питается нормально, лимфоузлы и щитовидная железа не увеличены, отёков не обнаружено. Кожные покровы обычной окраски, чистые.

Грудная клетка правильной формы. При перкуссии лёгочный звук с укорочением в нижнебоковых отделах с обеих сторон. Дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, особенно справа, прослушиваются редкие влажные хрипы в нижних отделах с обеих сторон. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца достаточной звучности, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80, АД - 100/70 мм. рт. ст. Язык влажный, живот мягкий, чувствительный в правом подреберье, внизу живота, печень по краю рёберной дуги, селезёнка не пальпируется, стул оформленный. Область почек без изменений, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, мочеиспускание безболезненное.

Лабораторные исследования показали общий анализ крови от 15.06.17г. - гемоглобин - 159г/л, эритроциты - $5,24 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты - $11,6 \cdot 10^9/л$, палочкоядерные - 1%, сегментоядерные - 69%, моноциты - 3%, лимфоциты - 26%, тромбоциты - $234 \cdot 10^{12}/л$. Гемограмма от 23.06.17г. - гемоглобин - 159 г/л, эритроциты $5,35 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты - $6,3 \cdot 10^9/л$, СОЭ - 3 мм/час, палочкоядерные - 2%, сегментоядерные - 42%, эозинофилы - 2%, моноциты - 9%, лимфоциты - 45%, тромбоциты - $212 \cdot 10^{12}/л$. Биохимический анализ крови от 17.06.17 г.: общий белок - 73 г/л,

альбумин - 35,5 г/л, билирубин - 24,0 мкмоль/л, АЛТ - 15 Ед/л, АСТ - 25 Ед/л, калий - 3,9 ммоль/л, натрий - 143 ммоль/л, хлор - 102,6 ммоль/л, креатинин - 84 Ед/л, мочевины - 3,9 ммоль/л, общий кальций - 0,97 ммоль/л. Коагулограмма от 23.06.17 г.: ПТИ - 90%, фибр. - 2,6 г/л, РФМК - отр., АЧТВ - 34 сек. Анализ мочи (16.06.17 г.): реакция кислая, удельный вес - 1018, белок, сахар отрицательные, лейкоциты - 1-2 в поле зрения, эпителиоциты - 1-2 в поле зрения. Бакпосев мокроты от 16.06.17г. выделил грибы, чувствительные к флюканазолу, нистатину, амфотерицинолу, низоралу, интраконазолу. Анализ мокроты: 21.06.17г. трехкратно на микобактерии туберкулеза - отрицательные. Инструментальные исследования: рентгенография органов грудной клетки от 15.06.17 г. - признаки двусторонней очаговой пневмонии в нижних долях (Рис. 1). Рентгенография органов грудной клетки от 26.06.17г. - слабopоложительная динамика (Рис 2). УЗИ органов брюшной полости от 15.06.17 г. - эхопатологии нет. УЗИ плевральных полостей от 15.06.17 г. - гидроторакс справа 300,0 мл свободной жидкости. ЭКГ от 16.06.17 г. - ритм синусовый, ЧСС - 86 в минуту, нормальная электрическая ось.

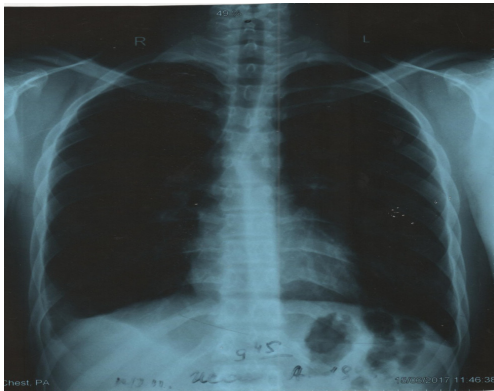


Рис. 1. Рентгенограмма больного от 15.06.2017 г.

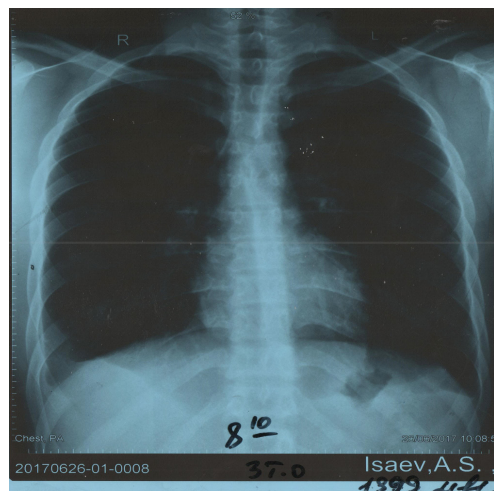


Рис. 2. Рентгенограмма больного от 26.06.2017 г.

Проведено лечение: амоксициллин 600 мг х 3 раза в день в/в в течение 10 дней, сироп амбро 5 мл перорально

3 раза в день в течение 7 дней, раствор аскорбиновой кислоты 4,0 + раствор натрия хлорида 0,9% - 200 мл 1 раз в день в/в в течение 7 дней, раствор кетотопа 2,0 + раствор димедрола 1 мл - 1 раз в день в/м в течение 3 дней. На фоне проводимой терапии больному становится несколько легче, однако рентгенологическая картина не меняется и больной повторно попадает в клинику практически с тем же диагнозом.

Настоящее ухудшение состояния в течение недели с появлением болей в правой половине грудной клетки, кашель, повышение температуры тела до 39°C, в связи с чем, больной госпитализирован в ГБ№1.

Объективно: Общее состояние средней степени тяжести. В сознании, адекватен. Нормостенического телосложения, нормального питания. Кожные покровы смуглые, видимые слизистые розовые, периферических отеков нет. В легких дыхание везикулярное, в нижних отделах ослабленное, крепитация и шум трения плевры выслушиваются в нижних отделах справа, хрипов нет, ЧДД 20 в мин. Тоны сердца ясные ритмичные, ЧСС - 80 уд. в мин. АД - 100/70 мм рт.ст. Язык обложен белым налетом, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул оформленный, регулярный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

По лабораторным и инструментальным данным: общий анализ крови от 12.09.2017 г.: СОЭ - 4 мм/ч; лейкоциты - $10,6 \times 10^9$ /л; эритроциты - $5,0 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин - 164 г/л; гематокрит - 43,7; тромбоциты - 385×10^9 /л. Биохимический анализ крови от 13.09.17 г.: общий белок - 77 г/л, альбумины - 48 г/л, мочевины - 4,2 ммоль/л, креатинин - 66 мкмоль/л, калий - 4,2 ммоль/л, натрий - 144 ммоль/л, билирубин общий - 15,3 мкмоль/л, АЛТ - 15 Ед/л, АСТ - 17 Ед/л. Коагулограмма от 13.09.17 г.: ПТИ по Квику - 95%, фибриноген - 2,4 г/л, АЧТВ - 30 секунд, РФМК отрицательные. На рентгенограмме органов грудной клетки от 11.09.17 г. признаки очаговой пневмонии справа в нижней доле, признаки выпотного плеврита справа (Рис. 3).

На УЗИ плевральных полостей от 12.09.17 г. - свободная жидкость в правой половине плевральной полости в количестве 230 мл.

ЭКГ от 12.09.17 г. - ритм синусовый, правильный. ЧСС 64 уд. в мин. Нормограмма.

Учитывая предыдущие исследования (бакпосев мокроты от 16.06.17), можно предположить грибковую этиологию заболевания.

Выставляется предварительный диагноз: Внебольничная очаговая пневмония в нижней доле справа, осложненная экссудативным плевритом средней степени тяжести. ДН I.

Так как результаты бакпосева были еще не готовы, то больному назначают и проводят стандартную антибактериальную терапию: цефтазидим 1,0 х 2 раза в день в/в в течение 7 дней, таблетки флунол 150 мг х 1 раз через день в течение 10 дней, раствор амбро 5 мл х 3 раза в день в течение 14 дней, раствор аскорбино-

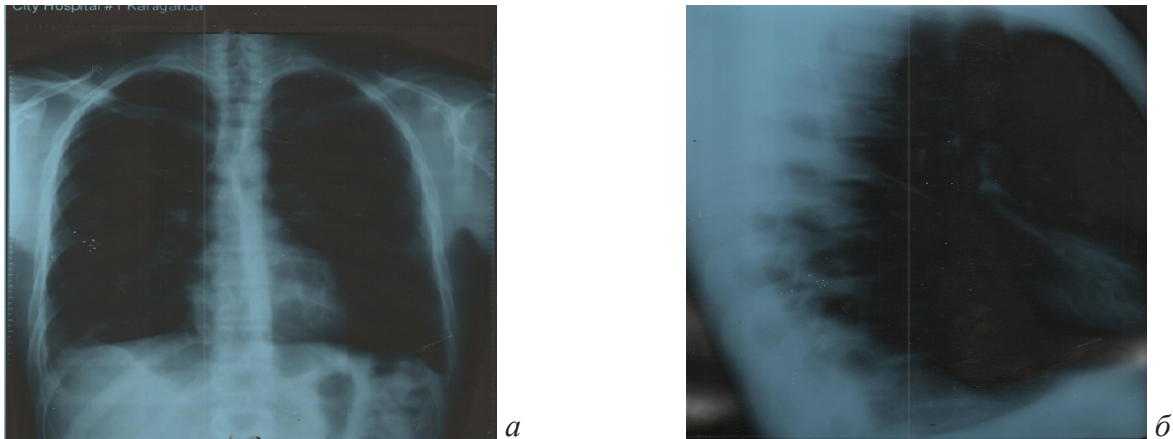


Рис. 3. Рентгенограмма больного (а), боковая проекция (б) (от 21.09.2017 г)

вой кислоты 5% - 6 мл в/в в течение 10 дней. Однако в ходе лечения облегчения состояния не наступает.

Спустя 8 дней результаты бактериологического анализа показали: высеяны грибки рода *Candida albicans*. Терапия больного пересматривается, отменяются антибиотики и назначаются в/в флуконазол в дозе 200 мг x 2 раза в день в течение 7 дней и нистатин per os в дозе 500 000 ЕД x 3 раза в день, в течение 14 дней.

Результаты других анализов: анализ крови на ВИЧ от 15.09.17 г. отрицательный; анализ мокроты от 14.09.17 г.: цвет - серый, характер - слизистая, консистенция - вязкая, лейкоцитов - 25-30, флора кокковая; анализ мокроты 3-кратно на БК от 10.09.17 г. - отрицательный. Результаты бактериологического исследования от 13.09.17 г. - обнаружены *Candida albicans*, чувствительные к флуконазолу, нистатину, амфотерицинолу, низоралу, интраконазолу. Проведено КТ исследование органов грудной клетки от 25.09.17 г. Заключение: признаки правосторонней пневмонии в стадии разрешения. Правосторонний плеврит (осумкованный). Медиастинальная лимфаденопатия. Консультация фтизиатра от 14.09.17 г. - рекомендовано *Genexpert* исследование. По заключению *Genexpert* исследования от 15.09.17 г. на МБТ - результат отрицательный.

Учитывая вышеизложенное, больному выставляется клинический диагноз: Внебольничная очаговая пневмония грибковой (*Candida albicans*) этиологии, в нижней доле справа, осложненная осумкованным плевритом, средней степени тяжести. ДН I.

Так как сроки госпитализации ограничены, больной выписан спустя 2 дня после установления диагноза кандидозной пневмонии и, соответственно, не получил адекватного противогрибкового лечения.

Атипичная пневмония такого типа может возникнуть в результате первичного заражения, например при вдыхании болезнетворных спор. Реже встречается вторичное заражение, когда очаг инфекции уже есть в организме. Первопричиной болезни становится

снижение иммунитета при переохлаждении или других проблемах со здоровьем [2].

Первичная кандидозная пневмония может сопровождаться признаками интоксикации при нормальной температуре тела, иногда начинаться остро с лихорадки, одышки, кашля со скудной мокротой, охриплости голоса, боли в груди, повышенной потливости. Грибковая пневмония является достаточно редким заболеванием и обычно, протекает на фоне иммунодефицита. Определение генеза грибковой пневмонии часто затруднено из-за своеобразия микотической инфекции, поэтому необходим комплексный подход с разбором анамнеза, клинических симптомов, результатов рентгенографии легких, микроскопического, культурального, серологического (ИФА, РСК, РПГА, РНИФ) и молекулярно-генетического (ПЦР) исследования мокроты, крови, лаважной и плевральной жидкости, аспирата легочной ткани [4]. В данном случае, в общих анализах крови у больного изменений, характерных для снижения иммунитета, не выявлено, отрицательными оказались и тесты на ВИЧ-инфекцию и туберкулез. При этом больной не принимал каких-либо иммуносупрессивных или других препаратов, не является ни курильщиком, ни наркоманом, что могло бы повлиять на снижение местного иммунитета. В предыдущую госпитализацию у больного наблюдалась та же локализация патологического процесса с таким же экссудативным плевритом. Спустя 2 месяца больной повторно госпитализируется с этим же диагнозом. Что говорит либо о неадекватности, либо о неэффективности предыдущей терапии. При наличии кандидозной инфекции полностью исключить наличие другой смешанной (кокковой флоры) невозможно. С этой позиции назначение антибиотиков широкого спектра должно быть оправдано. Однако, необходимо учесть, что основная флора грибковая и больной адекватного лечения ни в предыдущую госпитализацию, ни в последующие 2 месяца не получал, что усугубило его состояние, а экссудативный плеврит перешел в осумкованный. Ввиду длительности сроков установления бактериологических исследований, и ограниченности сроков

пробывания в стационаре лечение данной патологии было неадекватным и в последующую госпитализацию.

При грибковой пневмонии для устранения дефицита иммунитета применяются иммунокорректирующие меры: препараты, поливитамины, детоксикационные и стимулирующие средства, рациональный режим и питание. В случае грибково-бактериальной природы пневмонии показан короткий курс антибиотиков, а при сочетании с аллергической симптоматикой применяют десенсибилизирующие препараты, кортикостероиды [5]. При осложнении пневмококка экссудативным плевритом выполняют плевральную пункцию и промывание плевральной полости. Поскольку при грибковой пневмонии применение антибиотиков приведет к усугублению течения заболевания, требуется назначение или специфических антимикотических препаратов (итраконазол, амфотерицин В, флуконазол, кетоконазол), или ингибиторов фолиевой кислоты и клиндамицина при пневмоцистозе. Процесс лечения грибковой пневмонии довольно длительный, полное выздоровление может наступить только спустя 3-4 месяца.

В данном клиническом случае причиной повторной госпитализации больного являлись короткие сроки пребывания в стационаре и длительность проводимых диагностических тестов. Бактериологическое исследование мокроты, в среднем, занимает около 5-7 дней, что мешает начать своевременное лечение. Короткие сроки госпитализации, регламентированные протоколами диагностики и лечения, способствуют неадекватному лечению данной патологии.

Оперативная и точная диагностика и адекватная терапия обеспечивают положительный исход болезни. В случае несвоевременного и неадекватного лечения риск развития тяжелых осложнений увеличивается. При благоприятном прогнозе первичного кандидоза может сохраняться склонность к воспалительным заболеваниям респираторного тракта и грибковая сенсibilизация; а легочные осложнения (пневмоцистоз) могут привести к инвалидности больного.

Таким образом, результаты исследования диктуют необходимость разработки быстрых диагностических тестов грибковой пневмонии и новых протоколов диагностики и лечения с учетом длительности лечения инфекции *Candida*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aung AK, Teh BM, McGrath C, Thompson PJ. Pulmonary sporotrichosis: case series and systematic analysis of literature on clinico-radiological patterns and management outcomes. *Med Mycol*. 2013 Jul. 51(5):534-44.
2. Bourcier J, Heudes PM, Morio F, Gastinne T, Chevallier P, Rialland-Battisti F, et al. Prevalence of the reversed halo sign in neutropenic patients compared with non-neutropenic patients: Data from a single-centre study involving 27 patients with pulmonary mucormycosis (2003-2016). *Mycoses* 2017; 4.

3. Dekkers BG, Bakker M, van der Elst KC, Sturkenboom MG, Veringa A, Span LF, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole: an Update. *Curr Fungal Infect Rep*. 2016. 10:51-61.
4. Donnelly MA, Zhu ES, Thompson GR 3rd. Isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis infections. *Infect Drug Resist*. 2016. 9:79-86.
5. Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *Rev Esp Quimioter*. 2013 Jun. 26(2):173-88.
6. Lamoth F, Alexander BD. Nonmolecular methods for the diagnosis of respiratory fungal infections. *Clin Lab Med*. 2014 Jun. 34(2):315-36.
7. Zhan X, Zhang L, Wang Z, Jin M, Liu M, Tong Z. Reversed Halo Sign: Presents in Different Pulmonary Diseases. *PLoS One*. 2015. 10 (6):e0128153.

SUMMARY

CASE REPORT OF CANDIDA PNEUMONIA

Toleuova A., Tayzhanova D., Toyynbekova R., Beysenbekova Zh.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

Fungal pneumonia is considered as one of the most serious forms of pneumonia, the number of which has recently increased despite the use of new antimycotic drugs in pulmonology. Specificity of pathogens and torpid current of pneumomycosis represent great difficulties for accurate diagnosis and delay the timely onset of therapy, exacerbating inflammatory changes.

In this article we present a rare case of isolated infection of the lungs parenchyma with *Candida albicans* in the form of focal pneumonia of the right lung lower lobe complicated by a clotted pleurisy. Patient is eighteen-year-old young man who is currently finding in the army. Our attention was attracted the fact that he was hospitalized twice within the 4 months with the same diagnosis - fungal pneumonia. At the same time, the localization of the process was the same as in the previous hospitalization. In this article, we tried to understand the reasons of unsuccessful treatment of this pathology. And we came to the following conclusions that the reason of repeated hospitalization of this patient was the short stay in the hospital and the duration of the diagnostic tests. Bacteriological examination of sputum takes about 5-7 days on average, which led to untimely started treatment. A short period of hospitalization, regulated by the protocols of diagnosis and treatment, contributed to inadequate treatment of this pathology.

Thus, today there is a definite demand for the development of rapid diagnostic tests of fungal pneumonia and new protocols for diagnosis and treatment, taking into account the duration of treatment for *Candida* infection.

Keywords: *Candida albicans*, pneumonia, immunodeficiency.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАНДИДОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ

Толеуова А.С., Тайжанова Д.Ж., Тойынбекова Р.Ж., Бейсенбекова Ж.А.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

Грибковая пневмония является одной из тяжелых форм воспаления легких, количество случаев которой в последнее время увеличивается, несмотря на использование в пульмонологии новейших антимикотических препаратов. Специфичность возбудителей и торпидное течение пневмомикозов представляют большие трудности для точной постановки диагноза и затягивают своевременное начало терапии, усугубляя воспалительные изменения.

В статье описывается редкий случай изолированной инфекции паренхимы легких грибами *Candida albicans* в форме очаговой пневмонии, осложненной осумкованным плевритом, в нижней доле правого легкого. Больной, молодой человек в возрасте 18 лет, находящийся в данный момент на военной службе,

дважды за 4 месяца госпитализировался с одним и тем же диагнозом - грибковая пневмония. Локализация процесса в обоих случаях была одинаковой. Проведен анализ 2 предыдущих случаев неудачного лечения. Установлены причины: короткие сроки пребывания в стационаре и длительность проводимых диагностических тестов. Бактериологическое исследование мокроты, в среднем, занимало около 5-7 дней, что привело к несвоевременно начатому лечению. А короткие сроки госпитализации, регламентированные протоколами диагностики и лечения, обусловили неадекватное лечение данной патологии.

Таким образом, в настоящее время существует определенная потребность в разработке быстрых диагностических тестов грибковой пневмонии и новых протоколов диагностики и лечения, с учетом длительности лечения инфекции *Candida*.

რეზიუმე

კანდიდოზური პნევმონიის კლინიკური შემთხვევა

ა. ტოლეუოვა, დ. ტაიჯანოვა, რ. ტაინბეკოვა, ჟ. ბეისენბეკოვა

ყაზახეთის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

სოკოვანი პნევმონია აღიარებულია ფილტვების ანთების ერთ-ერთ უძველეს ფორმად, რომლის შემთხვევათა რაოდენობა ბოლო დროს შესამჩნევად იზრდება, მიუხედავად უახლოესი ანტიმიკოტური პრეპარატების გამოყენებისა პულმონოლოგიაში უდიდეს სიძნელეს დიაგნოზის დასმისთვის წარმოადგენს გამომწვევების სპეციფიურობა და პნევმომიკოზების ტორპიდული მიმდინარეობა, რაც ახანგრძლივებს ადეკვატური თერაპიის დაწყების ვალებს, რითაც იწვევს ანთებითი ცვლილებების გადრმავებას.

სტატიაში აღწერილია ფილტვების პარენქიმის *Candida albicans* სოკოთი ინფიცირების იზოლირებული შემთხვევა კეროვანი პნევმონიის ფორმით ფილტვის ქვედა ნაწილში, გართულებული ინკაპსულირებული პლევრიტით.

ავადმყოფი 18 წლის ახალგაზრდა მამაკაცი, რომელიც იმყოფებოდა სამხედრო სამსახურ-

ში. ყუარადღებამისაქცევი იყო ის ფაქტი, რომ იგი 4 თვის განმავლობაში ჰოსპიტალიზებული იყო ორჯერ ერთი და იმავე დიაგნოზით - სოკოვანი პნევმონია, ორივე შემთხვევაში ერთნაირი ლოკალიზაციით. წინასტორიის გაანალიზების შედეგად ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ დაავადების განკურნების მიზეზს წარმოადგენდა სტაციონარში ავადმყოფის ყოფნის ძალიან მცირე დრო, რომელიც საკმარისი არ იყო არსებული დიანოსტიკური ტესტირების შესასრულებლად კი. აქედან გამომდინარე, მკურნალობაც ვერ ჩატარდა ადეკვატური და დროული.

ჩატრებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით ავტორებს მიზანშეწონილად მიანიათ სოკოვანი პნევმონიის სწრაფი დიაგნოსტიკური ტესტის შემუშავება და დიაგნოსტიკის და თერაპიის ახალი პროტოკოლების დადგენა, *Candida*-ს ინფექციის მკურნალობისთვის საჭირო ვალების გათვალისწინებით.

TREATMENT OF PYOINFLAMMATORY COMPLICATIONS WITH INDIVIDUALLY SELECTED OZONE DOSE IN PATIENTS WITH DIABETES

Karatieieva S., Makarova O., Yurkiv O., Semenenko S., Berezova M.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Studies concerning the local and systemic use of ozonotherapy confirm its effectiveness compared to other physical methods. Therapeutic ozone concentrations (in a physiological solution from 1 mg/l to 6 mg/l, on average 3-4 mg/l with a single dose of 1.2-1.6 mg) activate the immunomodulatory function of the body. When administering ozone on the membranes of phagocytic cells (leukocytes, monocytes, macrophages) hydrophilic compounds are adsorbed. Ozonides stimulate cytokines, which, in their turn, promote activation of cellular and humoral immunity, and increases the rate of body's nonspecific protection system.

However, the effect of ozone on pyoinflammatory state of the soft tissues, depending on the administered dose and severity of the process [1-3,8,10], have not been adequately evaluated in patients with diabetes mellitus.

Therefore, the need emerged to find out the cellular mechanisms of wound healing regulation impairment, disease course characteristics and treatment superiority with the use of ozonotherapy during pyoinflammatory complications of soft tissues secondary to diabetes mellitus. Moreover, our study is significant, as from theoretical, so from the practical view [4-7,9,10].

The aim of our study is to improve management of pyoinflammatory processes in patients with diabetes mellitus with individually selected dose of ozonotherapy.

Material and methods. In total, 124 patients with diabetes and pyoinflammatory complications were enrolled in the study. Depending on the severity of the diabetes course, patients were divided into two groups: first group consisted of patients with severe stage – 76 (61.2%); and second group consisted of patients with moderate stage – 48 (38.7%).

Enrolled patients were also divided into two groups depending on treatment option. The main group - 53 (42.7%) was treated with individually selected dose of ozone therapy, while control group - 71 (57.2%) received only conventional treatment. Most patients in the main group - 76 (61.2%) had severe conditions, including diabetic gangrene in the distal regions of the foot - 17 (13.7%), phlegmone of the foot - 25 (20.16%), phlegmone of the ankle - 5 (4.03%), phlegmone of the perineum - 1 (0.8%), as well as isolated cases of phlegmone of the anterior abdominal wall (0.8%) and thigh (0.8%), purulent omphalitis (0.8%) and purulent wounds of the forearm (0.8%).

Pyoinflammatory lesions of the right lower limb in the study population were observed in 71 (57.2%) patients, and lesions of the left limb – in 53 (42.7%) patients.

During the treatment period, conservative therapeutic procedures and various surgical interventions were

performed in most study participants: the primary surgical treatment of the wound - in 33 (26.6%) patients; exarticulation of the fingers of the lower extremities in 37 (29.8%) patients (including exarticulation of the Ist finger in 11 (8.9%) cases, IInd finger – in 10 (8.1%) cases, IIIrd finger – in 5 (4.0%) cases, IVth finger – in 4 (3.2%) cases, Vth finger – in 7 (5.6%) cases); disclosure and drainage of soft tissues ulcers in 30 (24.2%) patients.

Amputation of the lower extremities at the level of the lower third of the thigh was performed in 15 (12.1%) patients; reamputation of the lower limb at the level of the lower third of the thigh was performed in one (0.8%) patients; foot amputation according to the Chopart method was performed in one (0.8%) patient; autodermplasty was performed in 7 (5.6%) patients after the elimination of purulent-inflammatory processes of soft tissues on large and sluggishly granulating wounds.

Conservative treatment included the following medications: infusion therapy (5% glucose solution, Ringer-Locke's solution, 0.9% sodium chloride solution, Reosorbilact and others), vasoactive medications (Trental, Vasaprostan), nicotinic acid and medications containing nicotinic acid: Teonicol, Complamine, xanthinol nicotinate, reocorrectors (Rheopolyglukin), anticoagulants and antiagregants (Heparin, Fraxiparine, Aspirin, a wide range of antibiotics), antispasmodic medications (No-Spa, Spasmalgon, Platyphylline), Vitamins A, C, E, of B group, biological stimulants, anabolic steroid medications (Retabolil, Nerobol), antagonists of calcium ions (Verapamil, Cinnarizinum, Corinfar), cocarboxylase, ATP, desensitizing medications (Dimedrol solution, Suprastin, Loratadine), diuretics (Lasix, Furosemide), anti-inflammatory medications (Nimesil, Diclofenac, Naklofen), cardiological medications, medications for lipid metabolism correction – lipoic acid, Berlithion.

All patients from the main group received individually selected dose of ozone therapy in addition with traditional treatment and surgical interventions. Individual doses of ozone was determined using lymphocytotoxic test and was delivered by catheter into the ulnar vein (Table 1) for 6 day-period.

Ozone was delivered by automated ozone device "Boson" produced by the Scientific and Production Enterprise "Econika" in Odessa, Ukraine. The technological process of manufacturing ozone-containing saline solution was carried out in accordance with the standard method of preparation of ozone-containing saline solution for parenteral administration based on the methodological recommendations of the Ministry of Health of Ukraine.

Table 1. an individual ozone dose selection method using a lymphocytotoxic test

Ultimate ozone concentration	Cytotoxicity, %					
	1 stage of severity		2 stage of severity		3 stage of severity	
	control	main	control c	main	control c	main
10 mg/l	42	34	34	32	41	47
20 mg/l	42	38	34	28	41	34
40 mg/l	42	31	34	21	41	55

Table 2. Dynamics of blood glucose changes during the treatment process

Group of patients	Glucose levels, mmol/l		
	3 rd day	6 th day	14 th day
Main group (n=53)	10.4 ±4.5	8.4 ±1.3	8.2 ±1.2
Control group (n=71)	10.8 ±4.2	11.6 ±1.5	8.8 ± 2.2

The criteria for patient's discharge from the clinic were the following: cessation of the spread of purulent-necrotic focus, the development of granulation tissue in the wound and the onset of marginal epithelization.

Statistical processing of the material was carried out using methods of variation statistics with standard techniques.

Results and their discussion. In medicine ozone is used as an ozone-oxygen mixture for local and systemic use. The selective effect of ozone having double and triple bonds on compounds is already determined. They include proteins, amino acids and unsaturated fatty acids that form part of the plasma lipoprotein complexes and the lipid biological layer of cell membranes. Reactions with these compounds make the basis of biological effects of ozonotherapy and have pathogenetic significance in various diseases.

The concentrations of ozonation are proposed by various authors: they are different and depend on many factors. [2,4,8].

It is appropriate to use an ozone-oxygen mixture with a concentration of 0.2 to 80 mg of ozone per liter of oxygen, since different types of metabolic reactions arise in different pathologies.

To achieve the overall metabolic effect, a technique, which gives good clinical results and eliminates the complications, is used; the concentration of ozone at the outlet of the ozonator is assigned at a rate of 20 µg per 1 kg body weight of the patient.

Selecting individual dose of ozone dose is very important for the patients with different types of metabolic reactions in various pathologies.

In our study participants with diabetes mellitus predominantly had severe inflammatory complications., For all study subjects the concentration of ozone was selected individually by the lymphocytotoxic test [8]; the ultimate concentration of ozone in vitro was 40 mg/l (Table 1).

The dose of ozone in the amount of 55 mg/l led to the destruction of lymphocytes and was ineffective for therapeutically use. Our study showed that patients who received ozone therapy in addition with traditional or surgical treatment had less pain complaints than sub-

jects from the control group. In addition to pain relief, regression of edema, infiltration and hyperemia around the wound were observed in these patients. Moreover, after 2-3 procedures body temperature decreased and sleep and appetite normalized.

Interestingly, for the subjects from the control group all above-mentioned features normalized only on the 12-14th day of inpatient treatment.

Difference was observed also in the appearance of granulations between main and control groups: granulation appeared on average after 3-9th day of treatment in the main group and after 10-17th days in the control group In 44 (83%) patients from the main group the wound process was not complicated by the formation of necrotic changes in tissues after surgery. On the second day from surgery, in most cases from the main group, there was no need of narcotic anesthetic medications.

The addition of ozone therapy positively affected the duration of the hospital stay. Patients from the main group stayed in the hospital on average 9-12 days, while prolonged average stay was observed in patients from the control group -15-19 days.

Blood glucose levels were evaluated at baseline and on 3rd, 6th and 14th day after surgery in both study groups. At baseline the glucose levels did not differ between two groups. After 6 days of treatment glucose values in the main group was decreased and clinically significant difference was observed between the groups Although we have to admit that after 14 days of treatment the glucose levels decreased in both groups and reached almost similar values (Table 2).

The value of the leukocyte index of intoxication in norm equals to 1.04±0.5. The dynamics of the leukocyte index of intoxication in study population was as follows: In the main group 3.6±0.3, 2.8±0.2 and 1.8±0.1 - at the time of admission, after 6 and 14 days of treatment, respectively. In the control group leukocyte index of intoxication was 3.6±0.2, 3.7±0.2 and 2.6±0.2 - at the time of admission, after 6 and 14 days of treatment, respectively.

The baseline and after treatment results of other indices

of general and biochemical blood tests did not differ significantly between the main and control groups.

Conclusions. Our study showed that the dose of ozone should be selected individually for each patient according to the lymphocytotoxic test and depending on the severity of the course of diabetes complication.

In patients who underwent ozone therapy with individually selected dose, the proliferation of purulent necrotic focus, development of the granulation tissue in the wound and the onset of border epithelization occurred faster than those who received only traditional treatment. Moreover, their period of hospital stay was 3 days shorter compared to the control group. In addition, glucose levels and leukocyte index of intoxication was markedly lower after ozone therapy.

REFERENCES

1. Ahsen B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose – lowering therapy in type 2 diabetes. // *Vase. Healht. Risk. Man.* – 2013. – Vol. 9. – P. 155-163.
2. American Diabetes Association. Standarts of medical care in diabetes – 2014 // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37. – P. S14-S80.
3. Andrews M.A. Diabetes overtreatment in elderly individuals: risky business in need of better management / Andrews M.A., O'Malley PG. // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311. – P. 2326-2327.
4. Atkinson M.A. Current concepts of the pathogenesis of type 1 diabetes — considerations for attempts to prevent and reverse the disease / Atkinson M.A., Herrath M., Powers A.C., Clare-Salzer M. // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38. – P. 979-988.
5. Bolli G.B. New long-acting insulin analogs: from damp studies to clinical practice / Bolli G.B., De Vries J.H. // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38. – P. 541-543.
6. Karatieieva S.Yu. Evaluation of the use of ozone therapy in the treatment of inflammatory processes in diabetes mellitus in an experiment. / S.Yu. Karatieieva, O.I. Yurkiv, S.B. Semenenko // *Georgian medical news.* – 2016. – № 10(259).- P.58-61.
7. Karatieieva S.Yu. New method of treatment of pyoinflammatory soft tissue complications in patients with diabetes mellitus. /S.Yu. Karatieieva, O.I., I.A. Plesh, O.I. Yurkiv // *Georgian medical news.* – 2017. – № 3(264).- P.58-60.
8. Клімова О.М. Определение дозы озона при системной озонотерапии / О.М Клімова, В.Я.Зайцев, В.И. Гибалов //: матер. II Украинско-Русской науч.-практ. конф. «Озон в биологии и медицине».- Одесса, 2004. - С. 20 -21.
9. Польовий В.П. Гнійні процеси м'яких тканин: етіологія, патогенез, лікування / В.П.Польовий, В. Д. Фундюр // Чернівці: Медуніверситет. – 2013. – 220 с. Монографія.
10. Польовий В.П. Клінічна трансфузіологія. Частина I. Антигенні властивості крові / В.П. Польовий, В.Д.Фундюр, М.Д.Желіба.// Чернівці: Медуніверситет, 2014. – 402 с.

SUMMARY

TREATMENT OF PYOINFLAMMATORY COMPLICATIONS WITH INDIVIDUALLY SELECTED OZONE DOSE IN PATIENTS WITH DIABETES

Karatieieva S., Makarova O., Yurkiv O., Semenenko S., Berezova M.

Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine

The severity of purulent-inflammatory process in patients with diabetes mellitus is determined by lymphocytotoxic test. The test shows that application of intravenous ozone therapy with individually selected ozone dose significantly decreases the spread of necrotic suppurative focus already on the third day of treatment. Granulation tissue and marginal epithelization in the

wound develops on the 6-8th day of hospitalization; normalization of glycemic levels shorten of the period of the hospital stay up to 3-5 days, compared to the control group.

Keywords: pyoinflammatory complications, diabetes mellitus, ozonotherapy.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ ПОДБОРОМ ДОЗЫ ОЗОНА

Каратеева С.Ю., Макарова О.В., Юркив О.И., Семенов С.Б., Березова М.С.

*Высшее государственное учебное заведение Украины
Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина*

Применение у больных сахарным диабетом с гнойно-воспалительными осложнениями в лечении, внутривенной озонотерапии с индивидуальным подбором дозы озона, в зависимости от тяжести течения гнойно-воспалительного процесса по лимфоцитотоксическому тесту, значительно способствует снижению распространения гнойно-не-

кротического очага уже на третьи сутки. Развитие в ране грануляционной ткани и краевой эпителизации происходит на 6-8 сутки стационарного пребывания больных, а также снижение показателей уровня сахара в крови, сокращению срока стационарного пребывания больных до 3-5 суток, в сравнении с контрольной группой.

რეზიუმე

შაქრიანი დიაბეტით და ჩირქოვან-ანთებითი გართულებებით ავადმყოფების მკურნალობა
ოზონის ინდივიდუალურად შერჩეული დოზით

ს. კარატევეა, ო. მაკაროვა, ო. იურკივი, ს. სემენენკო, მ. ბერეხოვა

უკრაინის სახელმწიფო უმაღლესი განათლების დაწესებულება
"ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი", ჩერნოვცი, უკრაინა

შაქრიანი დიაბეტით და ჩირქოვან-ანთებითი გართულებებით ავადმყოფების მკურნალობაში ოზონოთერაპიის გამოყენება ოზონის ინდივიდუალურად შერჩეული დოზით და ჩირქოვან-ანთებითი პროცესის სიმძიმის გათვალისწინებით ლიმფოციტოტოქსიკური ტესტის მეშვეობით უზრუნველყოფს ჩირქოვან ნეკროზული კერის გაერცვლების შემცირებას. ჭრილობის გრან-

ულაციური ქსოვილის და ნაპირების ეპითელიზაციის განვითარება ხდება ავადმყოფის სტაციონარში ყოფნის მე-6-8 დღეს. ასევე მიმდინარეობს სისხლში შაქრის მანვენებლის და ავადმყოფების სტაციონარში ყოფნის პერიოდის შემცირება 3-5 დღე-ღამით შედარებით იმ ავადმყოფებთან, რომლებსაც არ ჩაუტარდათ ოზონოთერაპია.

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ВАЗОАКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАННИХ ФОРМ РОЗАЦЕА И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Цискаришвили Ц.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Н.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии, Грузия

Розацеа представляет собой хроническое кожное заболевание неизвестной этиологии, поражающее преимущественно центральную область кожи лица (щеки, подбородок, нос и лоб), характеризуется периодами ремиссий и обострений. Актуальность проблемы розацеа очевидна в силу широкого распространения, отсутствия четкого представления об этиологии, резистентности к терапии, а также наличия не только медицинских, но и косметологических аспектов, которые усугубляются психоэмоциональными расстройствами [1].

Большинство исследователей существенную роль в патогенезе отводят сосудистым нарушениям [2,3,5]. Патология капилляров кожи связана с несколькими факторами, которых объединяет один результат - стойкое расширение сосудов кожи и в последующем стаз крови [5], что клинически проявляется эритемой и телеангиэктазиями. В последнее время в патогенезе розацеа все чаще обсуждается значение вазоактивных пептидов желудочно-кишечного тракта (пентагастрин, вазоактивный кишечный пептид - VIP) и медиаторных веществ, таких как эндорфины, брадикинин, серотонин, гистамин и субстанция P [4]. Ключевая роль в механизме вазодилатации, увеличения проницаемости сосудов, развития воспаления, ангиогенеза принадлежит сосудистому эндотелиальному фактору роста (vascular endothelial

growth factor - VEGF). VEGF, является одним из членов семейства структурно близких между собой белков - лигандов для семейства рецепторов одноименного цитокина, который связывается с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (VEGF-1 и VEGF-2) и активирует их, способствуя повышению уровня IL-8, играющего значительную роль в развитии воспаления [7]. VEGF синтезируется активированными кератиноцитами в результате воздействия различных факторов, в частности, ультрафиолетовое облучение провоцирует выработку цитокинов IL-1 и TNF- α , которые стимулируют кератиноциты к синтезу VEGF [2,9]. Последний влечет за собой продукцию энзимов (матриксных металлопротеаз), вызывая деградацию волокон дермы, поддерживающих кровеносные сосуды, провоцируя атонию стенок сосудов и повышая их хрупкость [6]. Полагают, что именно этот фактор имеет этиологическое значение при розацеа. Проведено изучение экспрессии VEGF у больных розацеа, выявлена повышенная экспрессия VEGF и его рецепторов клетками эпидермиса. В биоптатах кожи обнаружены периваскулярные и перифолликулярные лимфогистоцитарные инфильтраты и расширенные кровеносные сосуды. Данные, касающиеся состояния свертывающей системы у больных розацеа, свидетельствуют о наличии сдвига функциональной активности гемостаза

в сторону гиперкоагуляции [8,10]. Подобное отклонение гемостаза, очевидно, вызвано гиперпродукцией компонентов калликреин-кининовой системы [11,12].

Целью исследования явилось изучение концентрации VEGF, IL-8 и некоторых показателей гемостаза у больных ранними формами розацеа.

Материал и методы. В исследование включены 30 больных розацеа (20 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 35 до 65 лет. У 18 (60%) больных давность заболевания составила 6-9 лет. При сборе клинического материала и в ходе исследования руководствовались классификацией, предложенной экспертами Национального общества розацеа. Диагноз ставился на основании первичных и вторичных признаков розацеа. Первичные признаки: преходящая или постоянная эритема, папулы и пустулы, телеангиэктазии. Вторичные признаки: чувство жжения, особенно в области щек, шелушение кожи, отек, мягкий, в течение несколько дней или плотный, чаще сочетающийся с папулами и пустулами; глазные проявления, повреждение кожных покровов по периферии лица. Степень тяжести розацеа (в пределах от 0 до 5 баллов) определяли с применением показателя IGA. У 15 больных диагностирована тяжелая форма, у 10 – среднетяжелая, у 5 - легкая форма. При проведении исследований больные розацеа с учетом возраста разделены на 2 группы: I группа - больные в возрасте от 35 до 45 лет, II группа - больные в возрасте от 45 до 65 лет. По клиническим формам наблюдаемые больные распределялись следующим образом: эритематозно-телеангиэктатическая форма – 13 больных; папуло-пустулезная форма – 17 (фиматозная форма – 2, офтальморозацеа - 3).

Все пациенты получали консультацию смежных специалистов (гастроэнтеролог, эндокринолог, гинеколог, офтальмолог). Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, гомогенных с группой сравнения по полу и возрасту. Состояние системы

гемостаза оценивали по показателям протромбинового, тромбинового времени. Определяли содержание фибриногена, фибринолитической активности крови, а также протромбиновый индекс. Концентрацию свободного VEGF, IL-8 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа ELISA.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ Statistic For Windows с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Различия между сравниваемыми группами считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Содержание вазоактивных пептидов (цитокинов) у больных различными клиническими формами розацеа представлены в таблице.

Из таблицы явствует, что концентрация вазоактивных пептидов у больных различными клиническими формами розацеа значительно отличается от аналогичных показателей лиц контрольной группы: в группе больных эритематозно-телеангиэктатической формой концентрация IL-8 составила $35,5 \pm 5,4$ пг/мл, VEGF - $459,55 \pm 45,4$ пг/мл, при норме $10,55 \pm 0,6$ пг/мл и $280,5 \pm 25,5$ пг/мл, соответственно. Аналогичная тенденция отмечалась у больных папуло-пустулезной формой и тяжелыми формами розацеа (офтальморозацеа и ринофима). При сравнении различий по данным параметрам у больных различными клиническими формами розацеа существенных отклонений не выявлено. Во всех группах статистически достоверно резко повышена концентрация вазоактивных пептидов в сравнении с контролем.

Из данных таблицы следует, у больных розацеа прослеживается тенденция изменения состояния свертывающей системы крови с проявлением гиперкоагуляции: в контрольной группе концентрация фибриногена, протромбиновое и тромбиновое время составляют 262 ± 22 мг/дл, $15,4 \pm 3,1$ сек.; $19,4 \pm 4,8$ сек., соответственно, а в группе больных эритематозной формой

Таблица. Показатели состояния системы гемостаза и цитокинового статуса у больных различными клиническими формами розацеа

Показатели системы гемостаза и цитокинового статуса	Эритематозно-телеангиэктатическая форма (n=13)	Папулопустулезная форма (n=17)	Фиматозная форма (n=2)	Офтальморозацеа (n=3)	Контрольная группа (n=15)
Протромбиновое время, сек.	$18,4 \pm 4,3$	$16,4 \pm 4,2$	$17,5 \pm 3,2$	$18,5 \pm 4,2$	$15,4 \pm 3,1$
Тромбиновое время, сек.	$25,4 \pm 5,1^*$	$20,4 \pm 4,2$	$22,3 \pm 3,9$	$23,2 \pm 3,7$	$19,4 \pm 4,8$
Фибриноген (мг/дл)	$296 \pm 26^*$	270 ± 24	$280 \pm 3,6$	259 ± 21	262 ± 22
Протромбиновый индекс, %	$116-118^*$	100-110	90-100	80-100	70-100
IL-8	$35,5 \pm 5,4^*$	$36,6 \pm 7,6^*$	$35,5 \pm 6,8^*$	$33,8 \pm 6,5^*$	$10,55 \pm 0,6$
VEGF	$459,55 \pm 45,4^*$	$470,65 \pm 46,7$	$450, \pm 51,4^*$	$460,5 \pm 50,4^*$	$280,5 \pm 25,5$

* - $p < 0,05$ достоверность различий относительно контрольной группы

розацеа - 296 ± 26 mg/dl; $18,4 \pm 4,3$ сек; $25,4 \pm 5,1$ сек., соответственно, что четко иллюстрирует явления нарушения в системе гемостаза у больных розацеа уже на ранних этапах формирования кожного патологического процесса.

С целью определения возможной корреляции состояния системы гемостаза с некоторыми показателями цитокинового статуса больных различными клиническими формами розацеа полученные параметры были сопоставлены между собой (таблица).

Как видно из таблицы, изменения концентрации некоторых вазоактивных пептидов (IL-8, VEGF) сочетаются с нарушением системы гемостаза у больных ранними формами розацеа. Эти изменения особенно ярко выражены у больных эритематозной и папулезно-узелковой формами розацеа.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что явления гиперкоагуляции у больных розацеа, с одной стороны, свидетельствуют о протекающих процессах микросвертывания, а с другой – о повышении концентрации IL-8, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF, который является мощным провоцирующим фактором повышения проницаемости, атонии и хрупкости сосудов и могут быть непосредственно вовлечены в механизм развития ранних форм розацеа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоуэл А., Голдсмит Стивен И. и соавт. Дерматология Фицпатрика в клинической практике Изд. «Панфилова» Розацеа 2015.
2. Олисова О.Ю., Додина М.И. Роль фактора сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция. Клинический дерматол и венерол. 2012; 1019-1028.
3. Прохоренков В.И., Михель Д.В., Гузей Т.Н. Розацеа: современные аспекты этиологии и патогенеза Клинический дерматол и венерол 2015; 1; 4 -11.
4. Shwab V.D., Sulk M., Seeliger S et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea J Invest Dermatol. 2011;1: 53-62.
5. Laguer V., Hoang V., Nguen A et al. Angiogenesis in cutaneous disease: part II. J Am Acad Dermatol 2009; 61(6): 945-58.
6. Marks R., Harcourt -Webster JN. Histopathology of rosacea Arch Dermatol 1969; 100: 686 -92.
7. Del Rosso IQ., Gallo RL., Kircik et al Why is rosacea considered to be an inflammatory disorder? J Drugs Dermatol 2012 Jun; 11(6) 694 -700.
8. Duman N., Ersoy Evans S, Atakan N., Rosacea and cardiovascular risk -factors: a case control study. JEADV,2014;9:1165-1169.
9. Fimmel S., Abdel -Naser MB., Kutzner H., Kligman AM., Zouboulis New aspects of the pathogenesis of rosacea Drug Discov Today Dis Mech 2008; 5: 103-111.
10. Steinhoff M., Shauber, J., Leiden J J. New insights into rosacea pathophysiology : a review of recent findings. J Am Acad Dermatol Elsevier 2013 : 69:15-26.
11. Yamasaki K., Schaubert J., Coda A. et al Kallikrein - mediate proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin FASEB J 2006; 20: 2068 -2080.
12. Yamasaki K., Gallo R.L. Rosacea as a disease of cathelicidins

and skin innate immunity. J Invest Dermatol Sump Proc 2011; 15 (1): 12-15.

SUMMARY

THE ROLE OF SOME VAZOACTIVE PEPTIDES IN THE PATHOGENESIS OF EARLY FORMES OF ROSACEA AND THE HEMOSTASIS SYSTEM

Tsiskarishvili Ts., Katsitadze A., Tsiskarishvili N.V., Tsiskarishvili N.I.

Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venerology, Georgia

Recently, the role of vasoactive peptides has been increasingly discussed in the pathogenesis of rosacea. The most attention is paid to the growth factor of the vascular endothelium (VEGF). VEGF affects angiogenesis and survival of immature blood vessels.

Cytokine contributes to an increase in the level of IL-8, which plays a role in the development of inflammation. VEGF is synthesized by activated keratinocytes as a result of various factors. In particular, after exposure to ultraviolet irradiation, the production of cytokines-IL-1 and TNF- α is provoked, which stimulate keratinocytes to synthesize VEGF. The latest data on the state of the coagulation system in rosacea patients indicate a shift in the functional activity of the hemostasis system toward hypercoagulability.

The aim of the study was to study the relationship between changes in the concentration of certain vasoactive peptides and the parameters of the hemostasis system in patients with rosacea.

The state of the hemostasis system was assessed by prothrombin and thrombin time. The content of fibrinogen, fibrinolytic activity of blood, and also prothrombin index were determined as well. The concentration of free VEGF, IL-8 in the serum was determined by the method of enzyme immunoassay

In the study, patients with rosacea, according to their age, were divided into 2 groups: -I group - patients aged 35 to 45 years, II group - patients aged 45 to 65 years.

As the results of the study showed, the concentration of vasoactive peptides in patients with various clinical forms of rosacea differs significantly from those in the control group.

In patients with various clinical forms of rosacea, the tendency of changes in all parameters (thrombin time, prothrombin time, fibrinogen, prothrombinic index) of the state of the coagulating system of blood with the manifestation of hypercoagulability is traced. And if the change in the content of cytokines was observed equally often in all observed patients, the manifestations of hypercoagulability were most pronounced in the second group of patients (aged 45 to 65 years)

Thus, the results of the study allow us to conclude that an increase in the concentration of cytokines (which are a potent provoker of changes in permeability, atony and brittleness of the vessel walls), as well as hypercoagulable phenomena, in-

dicative of ongoing microcracking processes, are the leading links in the pathogenesis of early forms of rosacea.

Keywords: early form of rosacea, pathogenethis.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ВАЗОАКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАННИХ ФОРМ РОЗАЦЕА И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Цискаришвили Ц.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Н.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии, Грузия

Целью исследования явилось изучение концентрации VEGF, IL-8 и некоторых показателей гемостаза у больных ранними формами розацеа.

Состояние системы гемостаза оценивали по показателям протромбинового, тромбинового времени. Определяли содержание фибриногена, фибринолитической активности крови, а также протромбиновый индекс. Концентрацию свободного VEGF, IL-8 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты исследования выявили, что концентрация вазоактивных пептидов у больных различными клиническими формами розацеа значительно отличается от аналогичных показателей у лиц контрольной группы.

У больных различными клиническими формами

розацеа прослеживается тенденция изменения по всем параметрам состояния свертывающей системы крови с проявлением гиперкоагуляции (тромбиновое время, протромбиновое время, фибриноген, протромбиновый индекс). Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что явления гиперкоагуляции у больных розацеа, с одной стороны, свидетельствуют о протекающих процессах микросвертывания крови, а с другой – о повышении концентрации IL-8, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF, который является мощным провоцирующим фактором повышения проницаемости, атонии и хрупкости сосудов, которые, по всей вероятности, непосредственно вовлечены в механизм развития ранних форм розацеа.

რეზიუმე

ზოგიერთი ვაზოაქტიური პეპტიდის და ჰემოსტაზის სისტემის მდგომარეობის როლი როზაცეას ადრეული ფორმების პათოგენეზში

ც. ცისკარიშვილი, ა. კაციტაძე, ნ. ცისკარიშვილი, ნ.ი. ცისკარიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, კანისა და ვენერიული სნეულებათა დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ზოგიერთი ვაზოაქტიური პეპტიდის კონცენტრაციისა და ჰემოსტაზის სისტემის მაჩვენებლების სავარაუდო კავშირის დადგენა როზაცეას დაავადებით პაციენტებში.

ჰემოსტაზის სისტემის შეფასება სისხლში განხორციელდა პროთრომბინის, თრომბინის დროითი, პროტრომბინის ინდექსით და ფიბრინოგენის კონცენტრაციით; ციტოკინების (VEGF, IL-8) განსაზღვრა სისხლში - იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდით.

პაციენტები გაყოფილი იყო 2 ჯგუფად: I

ჯგუფი 35-45 წ. ასაკის და II ჯგუფი 45-65 წ. ასაკის პაციენტები.

კვლევის შედეგად გამოავლინდა, რომ ვაზოაქტიური პეპტიდის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად მომატებული იყო როზაცეას ადრეული ფორმებით ავადმყოფებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ასევე, ავადმყოფებში უფრო მკვეთრად იყო გამოხატული ჰიპერკოაგულაციის ნიშნები.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ციტოკინების მატება როზაცეას პათოგენეზის მნიშვნელოვანი რგოლს წარმოადგენს.

POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER AND COMORBIDITY: THE ROLE OF MEDIATION AND RELATION BETWEEN PTSD AND SOMATIC COMPLAINTS IN MENTAL HEALTH MANAGEMENT

^{1,3,4}Sikharulidze G., ²van Geloven N., ^{5,9}Gugushvili N., ^{4,8}Sikharulidze Z., ^{1,6,7}Vermetten E.

Leiden University, Medical Center; ¹Department of Psychiatry; ²Department of Medical Statistics and Bioinformatics, the Netherlands; ³Department of Psychiatry, Stress Management and Mental Health Center, Tbilisi; ⁴Department of Public Health, Tbilisi State Medical University;

⁵I. Javakhishvili Tbilisi State University; ⁶Military Mental Health Research, Ministry of Defense, Utrecht, the Netherlands; ⁷Arq Psychotrauma Research, Diemen, the Netherlands; ⁸Department of alcohol and drug abuse, Medical Center Uranti, Tbilisi; ⁹Center for Social sciences, Tbilisi, Georgia

Recent wars and peacekeeping operations from the Gulf war to the wars in Iraq and Afghanistan have prompted researchers to comprehensively study the effects of wartime exposure on various mental health outcomes of deployed military personnel. However, despite the increased interest, recognition and awareness, so far there has been no research on the health issues of Georgian armed forces who systematically participate in peacekeeping missions. Empirical evidence indicates that somatic complaints such as stomach pain, headaches, back pain, constipation, and nausea represent one of the most prevalent and serious problems in deployed military personnel [36] and are associated with comorbid psychiatric disorders, dissatisfaction with one's own general health, increased frequency of visits to the doctor, additional healthcare costs, and more days absent from work [17].

Somatic complaints are often studied in association with post-traumatic stress disorder (PTSD) [9,51] and the relation between these variables in a military population is well-documented [4,20,21,30]. According to empirical evidence, the severity of somatic complaints is significantly higher among deployed soldiers and veterans with PTSD than among controls (both Civilians and military personnel without PTSD) [3,13,17,32,40,49]. Engel et al. [13] found that the relation of somatic complaints with PTSD among veterans of the Persian Gulf War was still maintained when objectively existing medical problems and physical wartime trauma were statistically controlled. Vasterling, et al. [49] longitudinally explored the veterans of the Iraqi War and the probable mechanisms (harmful behavior for health) through which PTSD might influence somatic complaints in veterans and concluded that: a) PTSD influences the severity of somatic symptoms of veterans; b) this influence is not accounted for by such factors as harmful health behaviors; c) there may be an unobserved mediating factor between PTSD and health symptom development. Several alternate mechanisms, such as depression are proposed but were not tested by the authors. Several theories have been proposed to explain the relation between PTSD and somatic complaints [2,28,33]. These models suggest that there may be psychological factors alongside physiological factors that may influence the existing relation between PTSD and somatic complaints. This hypothesis may help explain the co-morbidity among symptoms [2,28]. Both anxiety and depression may be co-morbid with each other

and also with PTSD. A study conducted by Jakupcak et al. [20] found that the relation between PTSD and somatic complaints in a veteran sample seeking inpatient treatment was accounted for by depression and anxiety sensitivity. Anxiety sensitivity is a cognitive construct [27], which is highly associated with anxiety disorders and represents a risk [48] and vulnerability [29] factor for all anxiety disorders. In DSM-5 anxiety disorders are characterized by fear responses, hypervigilance, physiological reactions (e.g. muscle tension) and readiness to avoid future threat [1]. High co-morbidity of anxiety disorders with other disorders including depression, PTSD and somatic complaints, have been demonstrated empirically in both civilian [6,11,14,15,24,43] and military samples [7,16,25]. As the research on Gulf war veterans indicates, anxiety disorders represent the most frequent diagnosis among deployed soldiers [7] and is a significant cause for healthcare utilization among U.S. Army service members [25].

Roy-Byrne et al. [38] considered literature on prevalence, comorbidity, etiology and treatment, and made recommendations for research. Irritable bowel syndrome (IBS) found out that anxiety in a civilian sample was significantly higher in individuals with chronic pain and that chronic pain was more highly associated with anxiety disorders than depression. Elklit & Christiansen [12] considered literature on prevalence, comorbidity, etiology and treatment, and made recommendations for research. Irritable bowel syndrome (IBS) also emphasized the high predictive value of anxiety disorders for somatic complaints in addition to depression.

Rauch et al. [35] reported that depression contributes more significantly to overall health status than anxiety, anxiety, and depression together. High prevalence rates of depression and co-morbidity between depression and somatic symptoms in civilians [10,46] as well as in a military population is well-documented [17,19,35,45]. According to MacDonald et al [26], in cases of veterans reporting at least one somatic complaint, the prevalence of depression reached 20% among Vietnam War veterans. These findings strongly suggest that the relation between PTSD and somatic complaints is mediated by co-morbid depression. For example, negative schemes associated with depression [39], fatigue co-morbid with depression, and a low level of overall activity [2] play a significant role in mediating the relation between PTSD and somatic complaints.

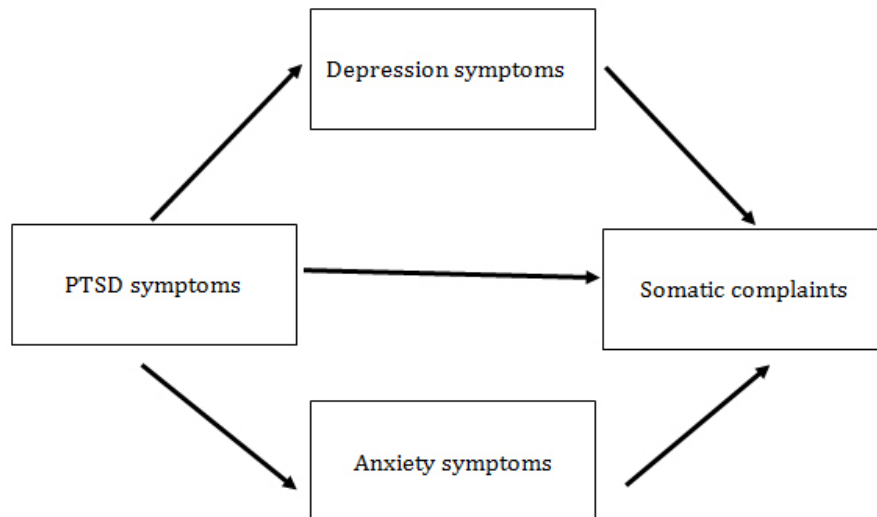


Fig. Proxy risk factor model of mediation. Relationship between PTSD and somatic complaints and the effect of depression and anxiety

Consequently, according to previous research, It was proposed that farther research may have important implications for clinical practitioners involved in veterans' treatment planning process which will help to work out recommendations for health management specialists [43].

In line with current empirical research, we constructed a proxy risk factor model of mediation. As shown in Fig., this model presents a certain type of relationship among variables [23]. Specifically, it is a case when a proxy risk factor is a predictor of the outcome but the connection between the risk factor and the outcome lies in the highly associated relationship other risk factors that are also strong correlates of the proxy risk factor itself [23].

According to our proxy risk factor model of mediation: we have hypothesized that PTSD symptom severity would be positively related to the severity of somatic complaints in a veteran population; (2) PTSD symptom severity would be positively related to both anxiety symptom severity and depression symptom severity; and (3) if entered separately into the same model with PTSD symptom severity, depression severity and anxiety severity would each be more strongly related to somatic complaints than PTSD symptom severity and consequently the significant relationship between PTSD symptom severity and somatic complaints would be lost. As the final step, if we would find that our proxy model of mediation works, it would be appropriate to further analyze the complex nature of the relationship between mental and physical health. Specifically, we would examine the unique contributions of anxiety and depression to reported somatic complaints.

The purpose of this study was to lengthen the empirical evidence cached by Irwin et al. [18], Poundja et al. [34], Jakupcack et al. [20] and Sikharulidze et al. [43] by conducting a study in a cohort of probable PTSD diagnosis. We have hypothesized that in veterans with probable PTSD diagnosis PTSD symptoms would be positively associated with somatic complaints mediating by depression and anxiety according to the proxy risk factor model. Also,

we hypothesized that if this relationship is established it would be important to create treatment recommendations for PTSD and comorbid disorders in the trajectory of public health management system.

Material and method. Participants and procedure

The study was conducted in Georgian Army Soldiers. It included the veterans who took part in psychological screening which is a mandatory procedure for every service member returning from a 6-month deployment as part of International Assistance Security Force (ISAF) in Afghanistan. Duties during deployment include combat patrols, clearing or searching homes and buildings, participation in de-mining operations, and transportation across enemy territory. Soldiers were exposed to typical war-zone stressors such as enemy fire, armed combat, and witnessing seriously injured and dead fellow soldiers and civilians (including women and children).

According to the previous research by Sikharulidze et al [42] which was conducted on full cohort (n=2799), analyzing the relationship between PTSD and somatic complaint mediating with depression and anxiety, we decided to perform analysis of veterans with probable PTSD diagnosis according to PCL-5 results.

The data was gathered during 2014 and 2015 during a regular examination. All participants were asked to complete PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5), a 15-item somatic subscale of the Patient History Questionnaire (PHQ-15), 9-item depression subscale of the Patient History Questionnaire (PHQ-9), a 7-item anxiety subscale of the Patient History Questionnaire (GAD-7) as a part of the standard comprehensive evaluation procedure. All questionnaires were administered on an Army base using pencil and paper questionnaires. Unlike previous studies with full cohort (n=2799) [42,44] this study was conducted on cohort (N=69) who was diagnosed on PTSD by PCL_5 diagnostic criteria [8]. This subsample was considered to have symptoms highly consistent with a diagnosis of PTSD. 69 (2.5%) veterans met these criteria. All were male and Caucasian. The mean age of the participants was 29.8 years (SD = 5.8).

To validate our analyses on the subgroup of 69 persons with PTSD, we performed a sensitivity analyses on the whole cohort (n=2799). Due to the skewed distribution of the somatic complaints score on this large group (57.5 % scoring 0), we could not use the same linear regression analysis approach. Instead, we performed two logistic regressions once using somatic complaints ≥ 5 (generally accepted as the cut point for more than minimal complaints) and once using ≥ 10 (generally accepted as the cut point for more than low complaints) as the cut point. In these analyses, we evaluated the univariable regression coefficient of PTSD score and compared that to multivariable results adjusting for depression, anxiety or both in a similar manner as in the main analyses on the subgroup of 69.

Data were collected as part of personnel care. All self-administered questionnaires used in the study were part of the pre and post deployment protocols, and have been approved by the Minister of Defence of Georgia. Participants were invited to the study as routine care. The Helsinki Declaration rules (WMA General Assembly, 1964) were followed. Participants signed an informed consent form giving their approval to use the data for scientific analyses.

Measures

PTSD Checklist for DSM -5 (PCL- 5). PCL-5 is a self-report measure containing 20 items and is based on the PTSD criteria in accordance with DSM 5 [31,37,49]. The checklist includes such questions as “Repeated, disturbing memories, thoughts, or images of a stressful experience from the past?” and answers are measured on a Likert-type scale of 0-4 points [8]. This measure is used in Georgian population and has good psychometric properties. The Georgian version was demonstrated to have good internal consistency ($\alpha = .924$).

The Patient Health Questionnaire. (PHQ) PHQ is a self-report scale [47] that measures different mental disorders including depression, anxiety disorder, somatic complaints, alcohol use and eating disorders. PHQ includes sub-scales: 9-item sub-scale of depression (PHQ-9) that is used to screen for symptoms of depression. The score received at this scale indicates the presence and the severity of depression symptoms.

PHQ has an additional sub-scale containing 15 items that measure the severity of somatic complaints (PHQ-15). This includes somatic complaints such as a backache, hand ache, leg and joint ache, stomach ache, and chest pain. The third sub-scale used is referred to as GAD-7 and it measures anxiety. Overall, this scale and its subscales are widely used in the Army for screening and have good psychometric

properties [20,22]. This measure is also used in Georgian population and has good psychometric properties (depression subscale’s internal consistency - $\alpha = .836$; anxiety subscale - $\alpha = .832$, subscale of somatic complaints - $\alpha = .824$).

The data of the present study were analyzed using IBM SPSS Version 22. In order to check correlations between PTSD, anxiety, depression and somatic complaints, Pearson’s coefficients were used.

To test the indirect effects of PTSD on somatic complaints and the role of depression and anxiety in this relation [5], the proxy risk factor model of mediation by Kraemer [23] was applied.

Results and their discussion. To check the hypothesis underlying our proxy model of mediation, several linear regression models were employed. Our data were not normally distributed (slightly right skewed); although as it is not an essential assumption of linear regression, its violation does not hinder the proper interpretation of the data. Compliance to the assumptions of regression analysis was checked, namely, the assumptions of homoscedasticity, the normality of residual errors, independence of the residual errors and linearity [50] an article entitled “Four assumptions of multiple regression that researchers should always test” by Osborne and Waters was published in PARE. This article has gone on to be viewed more than 275,000 times (as of August 2013. All were met showing that linear regression was a feasible analysis of our data.

As the Pearson Correlations analysis has revealed, the relationship between variables was significant. PTSD symptoms severity was positively and significantly correlated with somatic complaints, anxiety, and depression. Depression symptom severity and anxiety symptom severity were both positively and significantly related to the severity of somatic complaints. The results are presented in Table 1.

According to the first hypothesis, PTSD symptom severity would be significantly related to somatic complaints. Therefore, in the first simple linear regression, PTSD severity score was entered as the independent variable and the somatic complaints as the dependent variable. A significant relation was found ($F(1,67) = 28.58, p < .001$) with PTSD severity explaining 30% of variance in somatic complaints severity. One unit increase in PTSD symptom severity score related to .22 unit rise in the somatic complaints severity score.

According to the proxy model of mediation, the relationship between PTSD symptom severity (proxy risk factor) and somatic complaint severity is attributable to depres-

Table 1. Pearson Correlations among Variables (n=69)

Variable	PTSD	Depression	Anxiety	Somatic complaints
PTSD		.48**	.34**	.44**
Depression			.57**	.56**
Anxiety				.46**
Somatic Complaints				

** $p < .01$

Table 2. Results of Multiple Regression predicting somatic complaints (n=69)

Variable	B	se B	B	p-value
PTSD	0.02	0.04	.06	0.578
Depression	0.54	0.08	.72	<0.001

note: $R^2 = .586$, $F(2, 68) = 46.7$, $p < .001$

Table 3. Results of Multiple Regression predicting somatic complaints (n=69)

Variable	B	se B	B	P-value
PTSD	0.11	0.05	.26*	0.024
Anxiety	0.42	0.1	.49**	<0.001

note: $R^2 = .455$, $F(2, 66) = 27.5$, $p < .001$

sion symptom severity and anxiety symptom severity. To examine this assumption, at first, a simple linear regression model was used to predict depression symptom severity based on PTSD symptom severity. The result displayed that there was a significant relationship ($F(1,67)=55.39$, $p<.001$) and considerable variance of 44% was explained by PTSD severity. After confirming the first half of hypothesis the second half was tested, namely would depression symptom severity explain the relationship between PTSD symptom severity and somatic complaint severity. Hence, depression symptom severity was placed together with PTSD symptom severity score in multiple linear regression models. We found a significant regression equation ($F(2,66)=46.7$, $p<.001$) where the two predictor variables explained 59% variance in the somatic complaints; however, only depressive symptom severity was statistically significantly related to as displayed in Table 2. Corrected for the influence of depressive symptom severity, one unit increase in PTSD symptom severity now related to only a 0.02 rise in somatic symptom severity.

Results confirmed the proxy risk factor model; the relationship between the PTSD symptom severity (proxy risk factor) and somatic complaints was heavily influenced by depression symptom severity, which indicated that the criterion of the proxy model was met regarding the role of depression. Next, we focused on anxiety.

In line with our hypothesis, PTSD symptom severity would significantly associate with anxiety severity as well. Accordingly, a simple linear regression was conducted to

examine the relationship between the two variables. There was a significant relationship between the variables ($F(1, 67) = 35.62$, $p<.001$) and PTSD symptom severity score was responsible for 34% of the variance in the severity of the anxiety symptoms. After this the second criterion for the proxy model was examined; we were interested whether anxiety symptom severity would be a bigger contributor to the severity of the somatic symptoms than PTSD symptom severity when placed together in the model. The model successfully explained significant proportion of variance $R^2=.455$, ($F(2,66) = 27.5$, $p<.001$). But as displayed in the Table 3. one unit increase in PTSD symptom severity related to only 0.11 increase in somatic symptom severity.

As predicted, the regression models confirmed the relationship between the predictors and the outcome variable: in both cases, veterans who endorsed higher levels of either depression or anxiety tended to report elevated somatic complaints and this relationship largely explained the association between PTSD symptom severity and somatic complaints. The established results triggered an additional analysis to see the unique contributions of the two meditating variables. For this purpose, we controlled for PTSD symptom severity score and entered anxiety and depression on the same regression step. The regression model revealed that stage two variables explained 29% of variance, in the regression model ($F(2,65) = 22.74$), $p<.001$). As shown in Table 4, depression symptom severity, $P<.001$, and not anxiety symptom severity, $p=.615$, accounted for a significant portion of the variance.

Table 4. Results of Multiple Regression predicting somatic complaints (n=69)

Variable	B	se B	B	P-value
Step 1 ^a				
PTSD	0.22	0.04	.55	<0.001
Step 2 ^b				
PTSD	0.02	0.04	.05	.521
Anxiety	0.06	0.12	.07	.615
Depression	0.5	0.11	.67	.000

note: ^a- Step 1 $R^2\Delta=.299$, $F(1,67)=28.58$, $p<.001$;

^b - Step 2 $R^2\Delta = .289$, $F(2, 65)=22.73$, $p<.001$

Sensitivity analysis on the full cohort (n=2799) showed results congruent to the main analyses. The log odds ratio expressing the degree of association between PTS score and somatic complaints lowered by approximately 50% when adjusting for anxiety score, by approximately 55% when adjusting for depression score and by approximately 67% when adjusting for both anxiety and depression.

Our findings are in accordance with other studies conducted in active duty service members and war veterans and show that somatic complaints reported by military members are severe and influenced by co-morbid symptoms of PTSD [13,37,51]. To test our hypothesis regarding the relationship between somatic complaints and symptoms of PTSD which may be explained by underlying factors of depression and anxiety, we conducted two linear multiple regressions where anxiety and depression were separately placed on the same regression step as PTSD. As a result, we saw that in both cases, as reported by Jakupcak et al. [20] somatic complaints severity was not accounted by PTSD. It even lost the statistical significance when placed together with depression symptom severity. Therefore, we can assume that the relationship between PTSD severity and somatic complaints can, at least for a large part, be accounted for by co-morbid depression and anxiety.

To finalize our analysis we explored the unique contributions of anxiety symptom severity and depression symptom severity. Despite the particular role of anxiety, unlike depression, in our model, these factors did not fully explain the relationship between somatic complaints and PTSD. These findings are consistent with the findings of Rauch et al. [35,42,23] in that depression is a more robust predictor of overall health status among veterans with PTSD than anxiety. The fact that depression is more predictive of somatic symptoms may be explained by correlates such as negative schemas [39], cognitive biases [14], and fatigue associated with depression, low level of activity, and other concurrent somatic problems that are co-morbid with depression [2]. Or, according to an alternative theory, depression and somatic complaints may represent existing symptoms of one syndrome [41,46] women are more likely than men to report somatoform disorders.

Regardless, our findings indicate that the association between PTSD and somatic complaints is mediated by depression.

However, in interpreting the findings, we should avoid generalization. Limitations of the study include the fact that the sample cohort was highly homogeneous, only 69 cases showed to display the signs of PTSD, and all of the participants were Caucasian. In addition, a self-report questionnaire was used to classify PTSD, not a structured clinical interview. This increased the tendency of self-biased and socially desired answers. On the other hand, the study population included all Georgian veterans who participated in the peace-keeping missions and diagnosed with PTSD throughout the years of 2014-2015, which

provided a comprehensive view of the impact of these variables on the Georgian military personnel.

Overall conclusion, the results have implications for health management specialists, clinical practitioners who are involved in mental health management and treatment for Veterans. Namely, when military personnel with high symptoms of PTSD display somatic complaints, this may indicate an increased probability of underlying co-morbid depression and anxiety, which can directly influence the relationship between PTSD and somatic complaints and cause further complications to the treatment process and delay or interfere with complete symptom remission upon treatment.

Acknowledgment. We would like to thank the administration of the Ministry of Defence of Georgia for the provision of support. We would like to thank the administration and the rector of the Tbilisi State Medical University Zurab Vadachkoria for their support. Special appreciations go to Leiden University Medical Center. We were privileged to have a wonderful possibility of sharing my ideas with professors of the Faculty of Public Health and Department of Health Care Management, Policy and Health Economy.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. 2013.
2. Asmundson G.J.G., Coons M.J., Taylor S., Katz J. PTSD and the experience of pain: Research and clinical implications of shared vulnerability and mutual maintenance models. *Can. J. Psychiatry*, 2002; 47(10): 930-937.
3. Avdibegovic E., Delic A., Hadzibeganovic K., Selimbasic Z. Somatic diseases in patients with posttraumatic stress disorder. *Med. Arh.* 2010; 64(3): 154-157.
4. Baker D.G., Mendenhall C.L., Simbartl L.A., Magan L.K., Steinberg J.L. Relationship between posttraumatic stress disorder and self-reported physical symptoms in Persian Gulf War veterans. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157(18): 2076-2078.
5. Baron R.M., Kenny D.A. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J. Pers. Soc. Psychol.* 1986; 51(6): 1173-1182.
6. Bener A., Al-Kazaz M., Ftouni D., Al-Harthiyv, Dafeeah E.E. Diagnostic overlap of depressive, anxiety, stress and somatoform disorders in primary care. *Asia. Pac. Psychiatry* 2013; 5(1): E29-38.
7. Black D.W. et al. Gulf War veterans with anxiety: prevalence, comorbidity, and risk factors. *Epidemiology* 2004; 15(2): 135-142.
8. Blevins C.A., Weathers F.W., Davis M.T., Witte T.K., Domino J.L. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation. *J. Trauma. Stress* 2015; 28(6): 489-498.
9. Bosco M.A., Gallinati J.L., Clark M.E. Conceptualizing and treating comorbid chronic pain and PTSD. *Pain Res. Treat.* 2013; 1-10.
10. Castro M., Kraychete D., Daltro C., Lopes J., Menezes R., Oliveira I. Comorbid anxiety and depression disorders in patients with chronic pain. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(4): 982-985.
11. Compas B.E. et al. Latent variable analysis of coping, anxiety/depression, and somatic symptoms in adolescents with chronic pain. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2006; 74(6): 1132-1142.
12. Elklit A., Christiansen D.M. Predictive factors for somatization in a trauma sample. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Heal. CP* {&} EMH 2009; 5: 1.

13. Engel C.C., Liu X., McCarthy B.D., Miller R.F., Ursano R. Relationship of physical symptoms to posttraumatic stress disorder among veterans seeking care for gulf war-related health concerns. *Psychosom. Med.* 2000; 62(6): 739–745.
14. Finitis D. *Stress, Anxiety, and Somatic Symptoms: A Comparison of Biomarkers in a Clinical Sample.* University of Connecticut: 2013.
15. Haftgoli N. et al. Patients presenting with somatic complaints in general practice: depression, anxiety and somatoform disorders are frequent and associated with psychosocial stressors. *BMC Fam. Pract.* 2010; 11: 67.
16. Hoge C.W., Castro C.A. Impact of Combat Duty in Iraq and Afghanistan on the Mental Health of U.S Soldiers: Findings from the Walter Reed Army Institute of Research Land Combat Study. In: *Strategies to Maintain Combat Readiness during Extended Deployment - A Human System Approach* 2005; 11–16.
17. Hoge C.W., Terhakopian A., Castro C., Messer S.C., Engel C.C. Association of posttraumatic stress disorder with somatic symptoms, health care visits, and absenteeism among Iraq war veterans. *Am. J. Psychiatry* 2007; 164(1): 150–153.
18. Irwin K.C., Komert C., Wong M., O'Neill T.A. PTSD Symptoms and Pain in Canadian Military Veterans: The Mediating Roles of Anxiety, Depression, and Alcohol Use. *J. Trauma. Stress* 2014; 27(2): 175–181.
19. Iversen et al. 'Goodbye and good luck': The mental health needs and treatment experiences of British ex-service personnel. *Br. J. Psychiatry* 2005; 186: 480–486.
20. Jakupcak M., Osborne T., Michael S., Cook J., Albrizio P., McFall M. Anxiety sensitivity and depression: Mechanisms for understanding somatic complaints in veterans with posttraumatic stress disorder. *J. Trauma. Stress* 2006; 19(4): 471–479.
21. Kang H.K., Natelson B.H., Mahan C.M., Lee K.Y., Frances M. Post-Traumatic Stress Disorder and Chronic Fatigue Syndrome-like Illness among Gulf War Veterans : A Population-based Survey of 30 , 000 Veterans. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157(2): 141–148.
22. Killgore W.D.S., Stetz M.C., Castro C.A., Hoge C.W. The effects of prior combat experience on the expression of somatic and affective symptoms in deploying soldiers. *J. Psychosom. Res.* 2006; 60(4): 379–385.
23. Kraemer H.C., Stice E., Kazdin A., Offord D., Kupfer D. How do risk factors work together? Mediators, moderators, and independent, overlapping, and proxy risk factors. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158(6): 848–856.
24. Lavigne J.V., Saps M., Bryant F.B. Models of anxiety, depression, somatization, and coping as predictors of abdominal pain in a community sample of school-age children. *J. Pediatr. Psychol.* 2010; 39(1): 9–22.
25. Lovering M.E., Proctor S.P., Heaton K.J. A retrospective study of anxiety disorder diagnoses in the military from 2000 to 2009. *J. Anxiety Disord.* 2013; 27(1): 25–32.
26. MacDonald C., Chamberlain K., Long N. Posttraumatic stress disorder (PTSD) and its effects in Vietnam veterans: The New Zealand experience. *Spec. Issue Anxiety I.* 1995; 24 (2): 63–68.
27. Mantar A., Alkin T. Anxiety sensitivity and its importance in psychiatric disorders. *Turk Psikiyatr. Derg.* 2011; 22(3): 187–193.
28. Mcfarlane A.C., Atchison M., Rafalowicz E., Papay P. Physical symptoms in post-traumatic stress disorder. *J. Psychosom. Res.* 1994; 38(7): 715–726.
29. Merikangas K.R., Pine D., Merikangas D., Pine K.R. Genetic and other vulnerability factors for anxiety and stress disorders. *Neuropsychopharmacol. Fifth Gener. Prog.* 2002; 867–882.
30. Moeller-Bertram T., Keltner J., Strigo I.A. Pain and post traumatic stress disorder - Review of clinical and experimental evidence. *Neuropharmacology* 2012; 62(2): 586–597.
31. Otis J.D., Gregor K., Hardway C., Morrison J., Scioli E., Sanderson K. An examination of the co-morbidity between chronic pain and posttraumatic stress disorder on U.S. Veterans. *Psychol. Serv.* 2010; 7(3): 126–135.
32. Otis J.D., Keane T.M., Kerns R.D. An examination of the relationship between chronic pain and post-traumatic stress disorder. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2003; 40(5): 397–406.
33. Otis J.D., Keane T.M., Kerns R.D. An examination of the relationship between chronic pain and post-traumatic stress disorder. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2003; 40(5): 397–406.
34. Poundja J., Fikretoglu D., Brunet A. The co-occurrence of posttraumatic stress disorder symptoms and pain: Is depression a mediator? *J. Trauma. Stress* 2006; 19(5): 747–751.
35. Rauch S.A., Favorite T., Giardino N., Porcari C., Defever E., Liberzon I. Relationship between anxiety, depression, and health satisfaction among veterans with PTSD. *J. Affect. Disord.* 121(1–2): 165–168.
36. Reijnen A., Rademaker A.R., Vermetten E., Geuze E. Prevalence of mental health symptoms in Dutch military personnel returning from deployment to Afghanistan: A 2-year longitudinal analysis. *Eur. Psychiatry* 2015; 30(2): 341–346.
37. Rice V., Tree R., Boykin G. Posttraumatic Stress Disorder and Somatization among U.S. Service Members and Military Veterans. *Procedia Manuf.* 2015; 3: 5342–5349.
38. Roy-Byrne P.P. et al. Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2008; 30(3): 208–225.
39. Sayar K., Ak I. The predictors of somatization: a review. *Psychopharmacol Bull* 2001; 11(4): 266–271.
40. Schnurr P.P., Spiro A., Paris H. Physician-diagnosed medical disorders in relation to PTSD symptoms in older male military veterans. *Health Psychol.* 2000; 19(1): 91–97.
41. Shidhaye R., Mendenhall E., Sumathipala K., Sumathipala A., Patel V. Association of somatoform disorders with anxiety and depression in women in low and middle income countries: a systematic review. *Int. Rev. Psychiatry* 2013; 25(1): 65–76.
42. Sikharulidze G., van Geloven N., Lelashvili E., Kalandarishvili G., Gugushvili N., Vermetten E. Posttraumatic Stress Disorder and Somatic Complaints in a Deployed Cohort of Georgian Military Personnel: Mediating Effect of Depression and Anxiety. *J. Trauma. Stress* 2017; 30,(6): 626–634.
43. Sikharulidze G., Gugushvili N., Oniani T., Kanaldarishvili G., Lelashvili E. Predictors of post-traumatic stress disorder in military personnel deployed to peacekeeping missions. *Georgian Medical News* 2016; (253): 89–94.
44. Sikharulidze G., Gugushvili N., Oniani T., Prevalence Study of Mental Disorders in Georgian Military Personnel Participating in Peace-keeping Missions. Tbilisi: GE: GESJ:Education Science and Psychology, 2016.
45. Sikharulidze G., Oniani T., Gugushvili N., Kalandarishvili, Lelashvili E. Prevalence study of mental disorders in Georgian military personnel participating in peace-keeping missions. *Eur. Psychiatry* 2017; 41: S723–S724.
46. Simon G.E., VonKorff M., Piccinelli M., Fullerton C., Ormel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341(18): 329–1335.
47. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA* 1999; 282(18): 1737–1744.
48. Taylor S., Koch W.J., McNally R.J. How does anxiety sensitivity vary across the anxiety disorders? *J. Anxiety Disord.* 1992; 6(3): 249–259.
49. Vasterling J.J. Posttraumatic stress disorder and health functioning in a non-treatment-seeking sample of Iraq war veterans:

A prospective analysis. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2008; 45: 347–358.
50. Williams M., Grajales C.A., Kurkiewicz D. Assumptions of multiple regression: Correcting two misconceptions. *Pract. Assessment, Res. Eval.* 2013; 18(11): 1–14.
51. Wolfe J., Schnurr P.P., Brown P.J., Furey J. Posttraumatic stress disorder and war-zone exposure as correlates of perceived health in female Vietnam War veterans. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1994; 62(6) 1235-1240.

SUMMARY

POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER AND COMORBIDITY: THE ROLE OF MEDIATION AND RELATION BETWEEN PTSD AND SOMATIC COMPLAINTS IN MENTAL HEALTH MANAGEMENT

^{1,3,4}Sikharulidze G., ²van Geloven N., ^{5,9}Gugushvili N., ^{4,8}Sikharulidze Z., ^{1,6,7}Vermetten E.

Leiden University, Medical Center, ¹Department of Psychiatry; ²Department of Medical Statistics and Bioinformatics, the Netherlands; ³Department of Psychiatry, Stress Management and Mental Health Center, Tbilisi; ⁴Department of Public Health, Tbilisi State Medical University; ⁵I. Javakhishvili Tbilisi State University; ⁶Military Mental Health Research, Ministry of Defense, Utrecht, the Netherlands; ⁷Arq Psychotrauma Research, Diemen, the Netherlands; ⁸Department of alcohol and drug abuse, Medical Center Uranti, Tbilisi; ⁹Center for Social sciences, Tbilisi, Georgia

Several studies have demonstrated the relationship between PTSD, somatic symptoms, and the role of co-morbid depression and anxiety. A study was conducted to test whether symptoms of PTSD influence somatic complaints indirectly through underlying symptoms of depression and anxiety. The participants included 69 veterans following a 6-month deployment and who showed criteria for probable PTSD diagnosis. Data were collected in 2014 and 2015. Measures included the PTSD checklist (PCL-5) and subscales of the Patient Health Questionnaire (PHQ), including anxiety disorder, depression, and somatic complaints. Depressive symptoms, as well as anxiety symptoms, had significantly mediated the relationship between PTSD and somatic complaints and positively related to somatic symptom severity. Otherwise, depression is a more robust factor than anxiety. Both severities of anxiety and severity of depression were more strongly associated with somatic complaints than PTSD itself. These new findings may have implications for the management of PTSD treatment in Military mental health services as well as in public health management since it recognizes the importance of Comorbid depression and anxiety when somatic complaints are present.

Keywords: health management, military mental health, PTSD, depression, anxiety, somatic complaints.

РЕЗЮМЕ

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО И КОМОРБИДНЫЕ РАССТРОЙСТВА: РОЛЬ ПОСРЕДНИЧЕСТВА И СВЯЗИ МЕЖДУ ПТСР И СОМАТИЧЕСКИХ ЖАЛОБ В ОБЛАСТИ МЕНЕДЖМЕНТА ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

^{1,3,4}Сихарулидзе Г., ²Ван Геловен Н., ^{5,9}Гугушвили Н., ^{4,8}Сихарулидзе З., ^{1,6,7}Верметтен Э.

Лейденский университет, Медицинский центр,¹департамент психиатрии; ²департамент медицинской статистики и биоинформатики, Нидерланды; ³Центр стресс-менеджмента и психического здоровья, департамент психиатрии, Тбилиси; ⁴Тбилисский государственный медицинский университет, департамент здравоохранения; ⁵Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; ⁶Центр исследований психического здоровья военных, Министерство обороны, Нидерланды; ⁷Arq исследовательский центр психотравмы, Нидерланды; ⁸Департамент злоупотребления алкоголем и наркотиками, Медицинский центр «Урант», Грузия; ⁹Центр социальных наук, Грузия

Целью данного исследования представляло изучение непрямого воздействия и установление связи соматических жалоб с тяжестью посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), в частности, в данной связи роль депрессии и тревоги как медиатора.

В исследовании участвовали 69 грузинских ветеранов, которые проходили службу в международных миссиях по подражанию мира, у которых отмечалось вероятность диагноза ПТСР. Данные были собраны в 2014-2015 годах. В исследовании были использованы следующие инструменты - опросник ПТСР - PCL-5; Шкала оценки здоровья пациента (PHQ) и её субшкалы для оценки депрессии, тревоги и соматических жалоб. В результате исследования было выявлено что тяжесть симптомов ПТСР также как депрессии и тревоги были значительно ассоциированы с соматическими жалобами. Также было выявлено что депрессия и тревога более тесно связаны с соматическими жалобами и симптомами чем это наблюдалось при ПТСР. Также надо отметить что депрессия как медиатор более выражена чем тревога.

Полученные данные дают возможность их использования для организации и менеджмента в лечении ПТСР в военной психиатрии а также при лечении ветеранов в общих учреждениях психического здоровья, а именно, когда у военнослужащих с симптомами ПТСР проявляются соматические жалобы, это может указывать на повышенную вероятность коморбидной депрессии и тревоги, которые с свою очередь могут непосредственно влиять на связь между ПТСР и соматическими жалобами.

რეზიუმე

პოსტტრავმული სტრესული აშლილობა და კომორბიდობა: პოსტტრავმული სტრესული აშლილობის და სომატურ ჩივილების ურთიერთკავშირის და მედიაციის როლი ჯანდაცვის მენეჯმენტში

^{1,3,4}გ. სიხარულიძე, ²ნ. ვან გელოვენი, ^{5,9}ნ. გუგუშვილი, ^{4,8}ზ. სიხარულიძე, ^{1,6,7}ე. ვერმეტენი

ღეიდენის უნივერსიტეტის სამედიცინო ცენტრი, ¹ფსიქიატრიის დეპარტამენტი;
²სამედიცინო სტატისტიკის და ბიოინფორმატიკის დეპარტამენტი, ნიდერლანდები; ³ფსიქიატრიის დეპარტამენტი, სტრესის მართვის და მენტალური ჯანმრთელობის ცენტრი;
⁴საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
⁵ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;
⁶სამხედრო ფსიქიკური ჯანმრთელობის კვლევების დეპარტამენტი, თავდაცვის სამინისტრო, ნიდერლანდები; ⁷Arq ფსიქოტრავმა კვლევები, დიემენი, ნიდერლანდები;
⁸ალკოჰოლზე და ნარკოტიკებზე დამოკიდებულების დეპარტამენტი, სამედიცინო ცენტრი ურანტი, საქართველო; ⁹სოციალური მეცნიერებათა ცენტრი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პოსტტრავმული სტრესული აშლილობის (პტსა) არაპირდაპირი კავშირის შესწავლა სომატურ ჩივილებთან. კერძოდ, აღნიშნულ კავშირში შფოთვის და დეპრესიის, როგორც გამაშუალებელ ფაქტორების როლის განსაზღვრა.

კვლევაში მონაწილეობდა 6 თვიან საერთაშორისო სამშვიდობო მისიაში მონაწილე 69 ქართველი ვეტერანი, რომელთაც აღნიშნებოდათ სავარაუდო პტსა-ის დიაგნოზი. მონაცემები შეგროვდა 2014-2015 წლებში. კვლევაში გამოყენებული იყო პტსა-ს კითხვარი - PCL-5, და პაციენტის ჯანმრთელობის კითხვარის სუბსკალები (PHQ) - დეპრესიის, შფოთვის და სომატური ჩივილებისათვის. ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ დეპრესიის და შფოთვითი სიმპტომების სიღრმე, ისევე, რო-

გორც პტსა, მნიშვნელოვნად იყო დაკავშირებული სომატური ჩივილების სიმძიმესთან. ასევე გამოვლინდა, რომ დეპრესიის და შფოთვის სიმძიმე უფრო მჭიდრო კავშირში იყო სომატურ ჩივილებთან, ვიდრე საკუთრივ პტსა. აღნიშნული შედეგები ადასტურებენ დეპრესიის და შფოთვის როლს პტსა-ს და სომატურ ჩივილებს შორის კავშირში. აგრეთვე აღსანიშნავია, რომ როგორც მედიატორი, დეპრესია შფოთვასთან შედარებით უპირატესი იყო.

კვლევის შედეგები შესაძლოა გამოყენებული იყოს პტსა-ს მკურნალობის მენეჯმენტში, როგორც სამხედრო ფსიქიკური ჯანმრთელობის სფეროში, ისე საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მიმართულებით, რადგან ისინი ადასტურებენ კომორბიდული დეპრესიის და შფოთვის როლს სომატური ჩივილების თანაარსებობისას.

РОЛЬ МАРКЕРА ФИБРОЗА ST2 И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Рудык Ю.С., Мединцева Е.А.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

Согласно современным представлениям хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является сложным клиническим синдромом с многокомпонентным патогенезом, который развивается в результате различных заболеваний, приводит к снижению насосной функции сердца, дисбалансу между гемодинамическими потребностями организма и возможностями сердца, хронической гиперактивации нейрогуморальных систем сердца [1].

Пациент с ХСН чаще всего - больной с полиморбидной патологией, как со сниженной, так и со сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [14].

Несмотря на существенный прогресс в лечении

ХСН, ее прогноз остается неутешительным. Особенно это касается больных ХСН на фоне метаболических нарушений, в частности сахарного диабета (СД) типа 2. Эта категория полиморбидности характеризуется тяжелым течением и низким показателем выживаемости [15]. Совершенствование способов прогнозирования течения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и СД типа 2 является актуальной проблемой.

Для оценки риска сердечно-сосудистой смертности у больных с различными формами ХСН традиционно используют такие биомаркеры, как натрийуретические пептиды В-типа - мозговой натрийуретический пептид (BNP) и Т-концевой фрагмент предшественника

мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), которые образуются в ответ на увеличение объема желудочков, повышение давления в них и роста жесткости сосудистой стенки. Натрийуретические пептиды имеют низкую чувствительность, но высокую прогностическую ценность [6,9]. В интерпретации уровней натрийуретических пептидов необходимо учитывать ряд таких факторов, как возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, которые оказывают влияние на уровень натрийуретических пептидов в плазме крови и снижают их прогностическую ценность [13]. Все это диктует необходимость поиска новых независимых биомаркеров для оценки прогноза ХСН.

Одним из наиболее перспективных новых биомаркеров является представитель семейства рецепторов интерлейкина-1 - стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2). Растворимый ST2 выделяется кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками после биомеханического стресса и блокирует кардиопротекторный эффект интерлейкина-33, способствуя развитию ремоделирования и фиброза миокарда [7]. Показано, что наличие ST2 у больных ХСН отражает ремоделирование желудочков и фиброз миокарда и прогнозирует смерть в течение года [5]. Согласно последним данным, у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса (сохрФВ) ЛЖ ST2 коррелирует с тяжестью заболевания и типичными для ХСН патофизиологическими изменениями и может определять ответ на лечение этого синдрома [17].

На сегодняшний день известно, что полиморфизм маркера rs699 гена ангиотензиногена (АТГ) M235T (rs699) связан со склонностью к артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий. Обнаружена связь между полиморфизмом M235T и риском развития СН [10]. Предполагается, что у носителей Т аллеля процессы фибрирования в сердце более выражены [3], что представляет интерес для изучения у пациентов с ХСНсохрФВ.

Выявление комплекса клинично-генетических факторов, позволяющих прогнозировать течение ХСН, необходимо для проведения своевременно эффективных мероприятий, направленных на оптимизацию лечения больных ХСН и сопутствующим СД 2 типа и профилактику развития осложнений.

Целью исследования явилась оценка роли биомаркера ST2 и генетического полиморфизма гена АТГ M235T в прогрессировании хронической сердечной недостаточности и развитии неблагоприятных событий у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом типа 2.

Материал и методы. После подписания информированного согласия в исследовании приняли участие 83 пациента (32 мужчины и 51 женщина) с ХСНсохрФВ ЛЖ II-III ФК согласно классификации NYHA, среди них 45 пациентов с ХСНсохрФВ и СД 2 типа и 38 - с ХСН с ФВ без СД 2 типа, а также 29 практически здоровых лиц, не имеющих ХСН и СД типа 2. Больные прошли комплексное обследование на базе ГУ «Национальный

институт терапии им. Л.Т.Малой НАМН Украины». Средний возраст больных составил 62,9±9,7 г.; средняя продолжительность ХСН - 7,48±5,3 г. В исследуемую группу вошли преимущественно больные с ГБ - 95,5%, в том числе в сочетании с ИБС - 85,8%, 23,8% из них имели ИМ в анамнезе.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование согласно действующим рекомендациям. Антропометрические обследования проводились стандартными методиками с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{\text{рост, м}^2}$$

Дополнительно проводился тест шестиминутной ходьбы для оценки физической толерантности и объективизации функционального статуса больных ХСН. Качество жизни пациентов с ХСН определяли с помощью Миннесотского опросника по качеству жизни больных ХСН.

Для оценки липидного обмена исследовали уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли в сыворотке с использованием реактивов Coptau (Польша) колориметрическим энзиматическим методом на биохимическом анализаторе Humalyser-2000. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле W.T. Friedewald: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,22)$.

С целью исследования углеводного обмена определяли глюкозу крови глюкозооксидационным методом с помощью реактивов «СпайнЛаб», HbA1 - иммуноферментным методом с использованием реактивов Human (Германия), в сыворотке крови методом ИФА определяли содержание инсулина Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Германия). Для определения инсулинорезистентности рассчитывали индекс НОМА IR (Homeostasis Model Assesstment Insulin Resistanse) по формуле:

$$\text{НОМА IR} = \frac{\text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин крови натощак (мкЕД/л)}}{22,5}$$

Для определения аллелей и генотипов MM, TT, MT полиморфного маркера rs699 гена АТГ M235T (rs699) проводили выделение геномной ДНК из венозной крови. Молекулярно-генетическое тестирование ДНК выполняли с использованием набора реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР с электрофоретической схеме детекции результата «СНП-ЭКСПРЕСС» с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов на амплификаторе «Терцик». Правильность распределения частот генотипов определяли соответствием равновесия Харди-Вайнберга.

Уровень NT-pro-BNP в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью реактивов «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (Россия). ФНО-α в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью реактивов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (Россия). ST2 в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью реактивов PresageST2 Critical Diagnostics (США).

Допплерокардиографическое исследование проводили ультразвуковым методом на аппарате Vivid3 (Япония) с механическим датчиком 3,5 МГц. Регистрация изображения осуществлялась в М- и В-режимах. Определяли линейные размеры полостей сердца - передне-задний размер левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ), конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка (КСР, КДР ЛЖ). Для оценки систолической функции ЛЖ определяли ФВ. Диастолическая дисфункция ЛЖ оценивалась путем определения соотношения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости потока в систолу (Е/А), времени изоволюмического расслабления (IRVT) и времени замедления трансмитрального кровотока раннего диастолического наполнения (ДсТ).

Пациенты получали стандартную терапию согласно национальным рекомендациям.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS v.19.0. Оценку течения заболевания проводили путем построения кумулятивных кривых по Каплану-Мейеру, прогностическую ценность определяли путем построения ROC кривых. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным данным пациенты с сопутствующим СД 2 типа отличались по показателям углеводного, липидного обмена, ИМТ и имели более выраженную диастолическую дисфункцию, $p < 0,5$ (таблица 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп

Показатель	ХСНсохрФВ (n=38)			ХСНсохрФВ и СД 2 типа (n=45)		
	Me	25%	75%	Me	25%	75%
Возраст, года	65,0	54,0	72,0	60,5	53,0	67,0
САД, мм рт ст	160,0	140,0	170,0	165,0	150,0	180,0
ДАД, мм рт ст	100,0	90,0	100,0	100,0	90,0	100,0
ЧСС, уд/мин	68	64	80	74	66	84
ИМТ, кг/м ²	29,1♦	27,2	31,2	32,7♦	30,1	35,5
6-мин. тест, м	309,0	226,7	381,3	325,0	236,0	387,5
Миннесотский опросник, баллы	57,5	48,0	67,3	68,0	57,5	76,0
НЬА1, %	6,01	5,5	6,9	6,42	5,8	7,3
Инсулин, мкЕд/мл	18,1♦	11,9	25,7	34,8♦	18,2	49,3
Глюкоза, ммоль/л	4,9♦	4,6	5,6	6,8♦	5,8	8,4
НОМА IR	4,0♦	2,7	5,2	9,5♦	5,1	19,2
ОХС, ммоль/л	5,3♦	4,4	6,2	6,2♦	5,3	6,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,61	2,4	4,3	3,52	3,2	4,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4	1,2	1,5	1,3	1,1	1,5
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,8	0,5	0,9	0,9	0,6	1,3
ТГ, ммоль/л	1,7♦	1,3	2	2,1♦	1,4	2,8
NTproBNP, пг/мл	144,81	141,4	155,2	144,82	141,4	162,1
ST2 нг/мл	20,5	18,3	24,6	19,6	18,5	29,3
ФНО-α, пг/мл	6,4	4,5	7,3	5,5	4	6,8
КДР, см	4,9	4,8	5,2	4,9	4,9	5,2
КСР, см	3,3	3,2	3,6	3,4	3,2	3,6
ФВ, %	58,0	56,0	62,0	60,0	57,0	63,0
ЛП, см	3,6	3,5	4,0	3,7	3,5	4,1
ПЖ, см	2,4	2,2	2,6	2,5	2,4	2,6
ПП, см	3,4	3,3	3,6	3,5	3,3	3,6
Е/А, ед.	1,0♦	0,8	1,3	0,8♦	0,7	0,9
IVRT, с	70,0	68,0	74,5	71,0	64,0	80,0
ДсТ, м/с	218,0	191,8	253,0	220,0	209,0	259,0

Me - медиана; ♦ - достоверные различия между группами пациентов с ХСНсохрФВ и СД 2 типа и ХСНсохрФВ без СД 2 типа

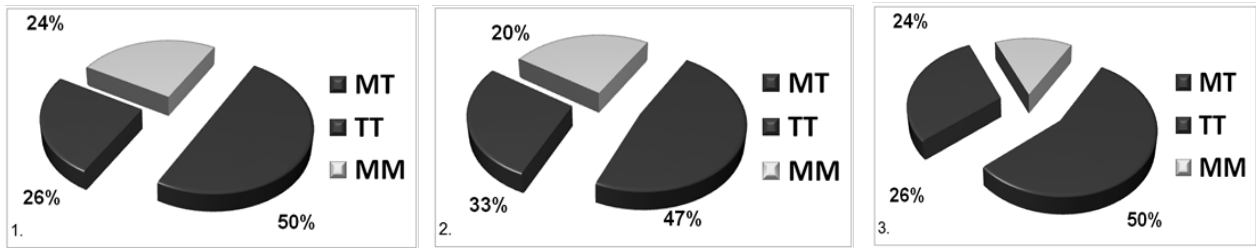


Диаграмма 1. Частота встречаемости генотипов полиморфного маркера rs699 гена АТГ M235T у пациентов с ХСНсохрФВ без СД типа 2 (1), с сопутствующим СД типа 2 (2) и в группе практически здоровых лиц (3)

Известно, что полиморфизм 235T гена АГТ (rs699) встречается в европейской популяции с частотой 15-20% [2]. Исследуемые нами группы достоверно не отличались по распределению полиморфных вариантов M235T гена АТГ (диаграмма 1).

Анализ содержания биомаркеров в крови выявил, что пациенты с диабетом и без диабета не отличались по уровню NTproBNP и ФНО-α. Не отличались также группы по содержанию ST2, что согласуется с данными Omar F. AbouEzzeddine и соавт., которые продемонстрировали в своем исследовании отсутствие связи ST2 с параметрами систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ [16]. Существуют сведения и о более высоких уровнях ST2 в крови у больных СД типа 2 в сравнении с пациентами с предиабетом и без СД типа 2 [10]. Описана корреляция содержания ST2 с маркерами СД - индексом инсулинорезистентности, глюкозой натощак и инсулином [11]. Ассоциация уровня ST2 с СД типа 2 у пациентов с ХСН обнаружена в исследовании Framingham Heart Study [19].

С учетом того, что носительство аллеля Т гена АТГ предполагает более высокий уровень ангиотензиногена в крови как у гомозигот, так и у гетерозигот, и ассоциировано с артериальной гипертензией, ИБС и фибрилляцией предсердий [18], больных с учетом генотипа разделили на 2 группы – на носителей Т аллеля (ТТ+МТ) и гомозигот по М аллелю (ММ), таблица 2.

При анализе концентрации биомаркеров в группах пациентов с различным генотипом разницы в уровнях NTproBNP и ФНО-α между носителями Т и М аллелей как в группе ХСН с СД типа 2, так и без СД не выявлено. В то же время, у больных с ХСНсохрФВ и СД 2 типа, которые являются носителями Т аллеля, уровень ST2 достоверно превышал этот показатель у ММ гомозигот, $p < 0,5$ (диаграмма 2).

Для выявления связи между характером течения заболевания и полиморфными вариантами M235T (rs699) гена АТГ проведен анализ развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с ХСНсохрФВ ЛЖ и СД 2 типа в зависимости от различных генотипов с построением кумулятивных кривых по Каплану-Мейеру.

Установлено, что в течение 24 месяцев наблюдения относительное количество пациентов с нестабильным течением ХСН было достоверно меньшим в группе с ММ типом полиморфизма M235T (rs699) гена АТГ по сравнению с ТТ+МТ генотипами (рис. 1).

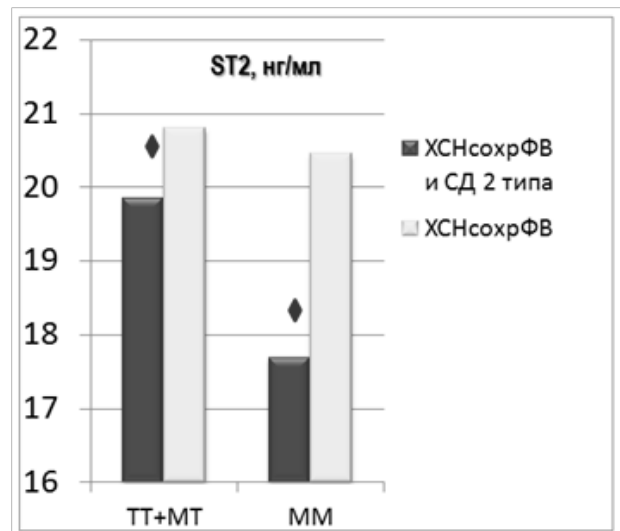


Диаграмма 2. Уровень ST2 у пациентов-носителей различных генотипов АТГ с ХСНсохрФВ ЛЖ на фоне СД 2 типа и без него

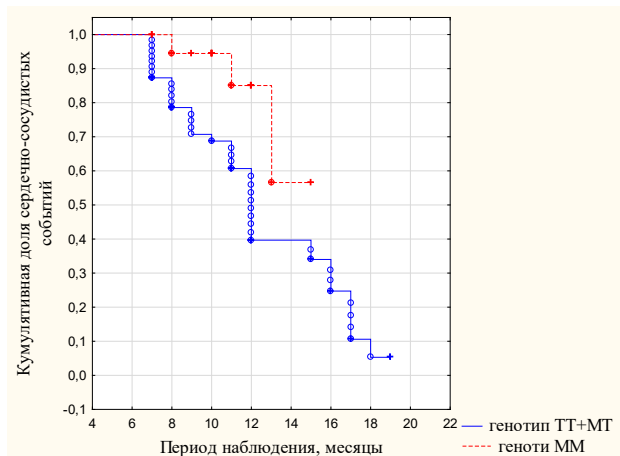


Рис. 1. Кривые выживания Каплана-Мейера у больных с ХСН сохрФВ и СД 2 типа с разными генотипами M235T (rs699) полиморфизма АТГ. Значения лог-рангового критерия = 1,96; $p = 0,049$; F-тест Кокса = 6,26; $p = 0,0002$

Прогностическую ценность биомаркера ST2 определяли с помощью ROC-анализа. (Рис. 2), который показал, что оптимальной точкой разделения (cut-off point) на кривой AUC для ST2 является 24,88 нг/мл (AUC ROC = 0,74±0,055, $p < 0,05$).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ХСН в сочетании с СД типа 2 в зависимости от генотипа полиморфного маркера rs699 гена АТГ М235

Показатели	Пациенты с ХСН сохрФВ и СД 2 типа					
	Носители ММ генотипа (n=7)			Носители ТТ+МТ генотипа (n=38)		
	Ме	Процентили		Ме	Процентили	
		25%	75%		25%	75%
Рост, см	166,5	164,0	174,6	170,0	164,0	174,0
Вес, кг	95,0	86,0	104,7	91,0	85,0	102,0
ИМТ, кг/м ²	34,8	31,8	36,2	32,3	30,0	35,2
САД, мм рт ст	165,0	152,5	179,0	160,0	150,0	180,0
ДАД мм рт ст	100,0	90,0	100,0	100,0	90,0	100,0
ЧСС, уд/мин	70	64	85	74	68	84
6-мин. тест, м	326,5	250,0	397,5	335,0	235,0	390,0
Миннесотский опросник, баллы	60,5	52,0	73,5	63,0	54,0	75,0
ОХС, ммоль/л	5,9	4,6	7,1	6,0	5,0	6,8
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4	1,9	4,7	3,4	2,6	4,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0	0,9	1,1	1,2	0,9	1,4
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,9	0,7	1,2	0,9	0,6	1,3
ТГ, ммоль/л	2,1	1,8	2,6	2,1	1,5	2,9
НьА1, %	6,7	5,9	7,1	6,3	5,6	7,0
Глюкоза, ммоль/л	6,7	6,2	9,3	7,1	6,1	8,7
Инсулин, мкЕд/мл	27,1	18,2	35,2	31,9	19,2	47,3
НОМА IR	7,5	5,2	13,9	8,8	5,3	17,8
Креатинин, ммоль/л	89,0	74,5	105,0	86,0	74,0	95,0
Мочевина, ммоль/л	6,3	5,7	8,6	6,8	5,3	8,3
СКФ	66,0	58,5	88,5	74,0	64,5	89,0
АлАТ, ЕД	27,5	22,1	46,5	28,1	22,0	37,0
АсАТ, ЕД	31,0	20,0	39,0	24,2	20,9	34,1
NTproBNP, пг/мл	151,7	142,2	813,9	144,8	141,3	162,1
ST2, нг/мл	17,7♦	8,9	24,2	19,9♦	18,6	30,4
ФНО-α, пг/мл	4,7	4,5	7,6	5,7	3,6	6,6
КДР, см	4,9	4,8	5,3	4,9	4,8	5,2
КСР, м	3,4	3,2	3,6	3,4	3,2	3,6
ФВ, %	60,5	55,0	62,0	60,0	57,0	63,0
ЛП, см	3,8	3,5	4,2	3,7	3,5	4,0
ПЖ, см	2,6♦	2,6	2,6	2,4♦	2,4	2,6
ПП, см	3,5	3,4	3,7	3,5	3,3	3,6
Е/А, ед.	0,9	0,8	1,1	0,8	0,7	0,9
IVRT, с	70,0	68,0	80,0	71,0	64,0	80,0
ДсТ, м/с	215,5	195,3	259,	245,0	208,0	259,0

Ме - медиана; ♦ - достоверные различия между группами пациентов с ХСНсохрФВ и СД 2 типа и различными генотипами гена АТГ

Построение кривых Каплана-Мейера в группах пациентов, распределенных в зависимости от уровня ST2, выявило, что у пациентов с ХСНсохрФВ

ЛЖ и СД типа 2 с уровнем ST2 >24,88 нг/мл было достоверно больше сердечно-сосудистых событий (Рис. 3).

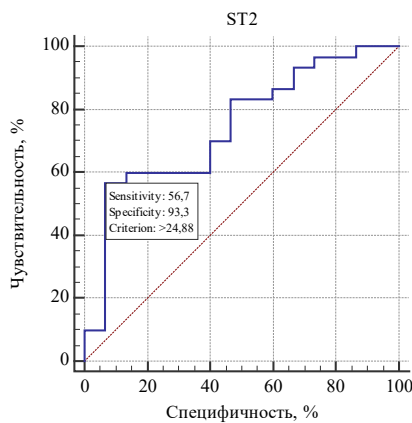


Рис. 2. Результаты ROC анализа для уровня ST2 у пациентов с ХСНсохрФВ ЛЖ и СД 2 типа

Существуют сведения о том, что у пациентов с острой и хронической СН существует ассоциация между высокими плазменными концентрациями sST2 и увеличением риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых событий, таких как декомпенсация СН, инсульт, инфаркт миокарда [8,12]. К тому же известно, что у пациентов со стабильной СН повышенный уровень ST2 – независимый долгосрочный предиктор смертности от всех причин, и дает дополнительную прогностическую информацию к таким мощным прогностическим маркерам, как тропонины и натрийуретические пептиды [4]. В последние годы многочисленные исследования посвящены изучению связи полиморфных вариантов «кандидатных» генов, определяющих и контролируемых структуру и функцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, с клиническими проявлениями ХСН, а также с инструментальными и лабораторными показателями у данной группы пациентов [18].

Полученные в результате исследования данные позволяют предположить, что комбинация результатов генетического тестирования с традиционными факторами риска может значительно повысить их прогностическую значимость. Совместное определение уровня ST2, концентрации NTproBNP и генотипа полиморфного маркера rs699 гена АТГ M235T может представить дополнительные возможности для оценки прогрессирования ХСН, сохрФВ ЛЖ на фоне СД типа 2, что, в свою очередь, позволит своевременно назначать более интенсивное лечение, повысить качество и продолжительность жизни, снизить риск повторных госпитализаций этой категории больных.

Выводы: 1. У больных ХСНсохрФВ ЛЖ в сочетании с СД типа 2, наряду с неблагоприятными изменениями углеводного обмена и увеличением ИМТ, наблюдаются более выраженные нарушения липидных показателей и параметров диастолической функции ЛЖ в сравнении с таковыми у лиц без СД.

2. Исследуемые нами группы больных достоверно не отличались по распределению полиморфных вариантов M235T гена АТГ.

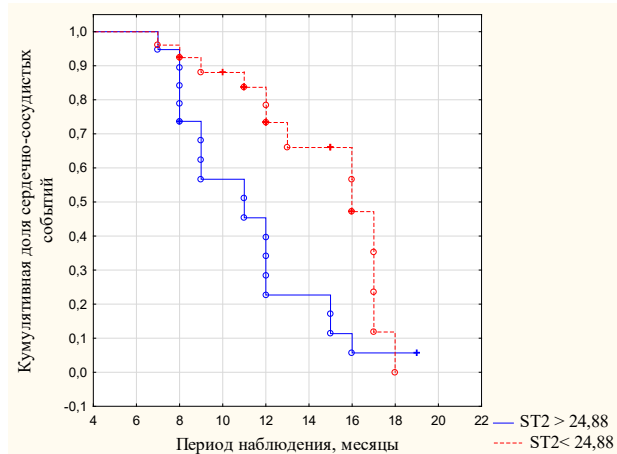


Рис. 3. Кривые выживания Каплана-Мейера у больных с ХСНсохрФВ и СД 2 типа с разными уровнями ST2

3. У больных с ХСНсохрФВ и в сочетании с СД типа 2, которые являются носителями Т аллеля, уровень ST2 достоверно превышает этот показатель у ММ гомозигот.

4. Пациенты с ХСНсохрФВ и в сочетании с СД типа 2 носители генотипов ТТ+МТ имеют достоверно более высокую вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев наблюдения по сравнению с носителями ММ генотипа.

5. У пациентов с ХСНсохрФВ и СД 2 типа, имеющих уровень ST2>24,88 нг/мл, более высокая вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на протяжении 24 месяцев наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.
- Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture.// Lancet. 2015 Feb 28. - 385(9970):812-24.
- Cho-Kai Wu, Jen-Kuang Lee, Fu-Tien Chiang. Impact of the renineangiotensin system and inflammatory gene polymorphisms on diastolic heart failure.// Journal of the Formosan Medical Association. 2014; 113.
- Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the ludwigshafen risk and cardiovascular health study.// Clin Chem. 2014; 60:530–540.
- Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, Rousseau MF. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction.// Int J Cardiol 2014; 172:e250-2.
- Jourdain P., Jondeau G., Funck F., Gueffet P., Le Helloco A. et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49, № 16. P. 1733-1739.
- Kakkar R, Lee R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker.// Nat Rev Drug Discov. 2008;7:827-840.
- Ky B., French B., McCloskey K., et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure.// Circ Heart Fail 2011; 4: 180–187.
- Ledwidge M., Gallagher J., Conlon C., Talion E., O'Connell E. et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative

care for heart failure: the STOP-HF randomized trial // JAMA. 2013. Vol. 310, № 1. P. 66-74.

10. Liza U Ljungberg, Carl Johan Östgren, Fredrik H Nyström and Toste Länne. Associations of genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system with central aortic and ambulatory blood pressure in type 2 diabetic patients. // Journal of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System 2014. - Vol. 15(1) 61–68.

11. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R., Lewsey J.D., Bhagra S., Jhund P.S., Petrie M.C., McMurray J.J. V., Petrie J.R., McAlister F.A. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. // General Practice Research database. Diabetes Care 2010. - 33: 1213–1218.

12. Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, et al. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. // Am J Cardiol. 2011; 107: 259–267.

13. Meigs J.B., Mittleman M.A., Nathan D.M. et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham offspring study // JAMA. 2000. Vol. 283. P. 221-228

14. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. // Heart 2007; 93: 1137–1146.

15. Nichols G.A., Gullion C.M., Koro C.E., Ephross S.A., Brown J.B. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. // Diabetes Care. 2004; 27(8): 1879–84.

16. Omar F. AbouEzzedine, MDCM, MS; Paul M. McKie, MD; Shannon M. Dunlay, MD, MS; Susanna R. Stevens, MS; G. Michael Felker, MD; Barry A. Horng H. Chen, MD; Russell P. Tracy, PhD; Eugene Braunwald, MD; Margaret M. Redfield, Suppression of Tumorigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. // Journal of the American Heart Association. 2017;6

17. Pardeep S. Jhund, MD; Catalin F. ; Burkert Pieske, MD; Adriaan A. Voors, MD; Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study. // Circ Heart Fail. 2016 Jan. - 9 (1).

18. Song Chen, Lan Zhang, Hong-Wei Wang, Xiao-Yun Wang, Xue-Qi Li and Li-Li Zhang. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis. // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2014. - Vol. 15(2) 190–195.

19. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, Ho JE, Fradley MG, Ghorbani A, Xanthakis V, Kempf T, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS, Januzzi JL. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. // Circulation. 2012 Sep 25. - 126(13).

SUMMARY

THE ROLE OF MARKER FIBROSIS ST2 AND ANGIOTENZINOGEN GENE POLYMORPHISM IN HEART FAILURE PROGRESSING IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Rudyk I., Medentseva O.

SI “National Institute of Therapy named after L.T.Maloy NAMS of Ukraine”, Ukraine

Despite the progress in the treatment of HF, its prognosis remains disappointing primarily due to the fact that impor-

tant subgroups of patients with HF are not sufficiently investigated. This also applies to patients with HF and background metabolic disorders, in particular, type 2 diabetes. It is known that the polymorphism of the rs699 marker of the M235T ATG gene is associated with a tendency to arterial hypertension, coronary heart disease and atrial fibrillation. A relationship was found between the polymorphism of M235T and the risk of HF development. One of the promising new biomarkers is the fibrosis marker ST2. The purpose of our study was to evaluate the role of the biomarker ST2 and the genetic polymorphism of the AT2 gene M235T in the progression of CHF and the development of adverse events in patients with concomitant type 2 diabetes. We found that patients with HFpEF and T2DM with ATG TT + MT genotype have a higher level of ST2 and a higher probability of unfavorable cardiovascular events during 24 months of observation compared with MM genotype carriers.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, diabetes mellitus type 2, ST2, angiotensinogen polymorphism.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ МАРКЕРА ФИБРОЗА ST2 И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Рудык Ю.С., Меденцева Е.А.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т.Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

Целью исследования явилась оценка роли биомаркера ST2 и генетического полиморфизма гена АТГ M235T в прогрессировании хронической сердечной недостаточности и развитии неблагоприятных событий у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом типа 2.

В результате проведенного исследования выявлено, что у больных ХСНсохрФВ ЛЖ в сочетании с СД типа 2, наряду с неблагоприятными изменениями углеводного обмена и увеличением ИМТ, наблюдаются более выраженные нарушения липидных показателей и параметров диастолической функции ЛЖ в сравнении с таковыми у лиц без СД. Исследуемые нами группы больных достоверно не отличались по распределению полиморфных вариантов M235T гена АТГ. У больных с ХСНсохрФВ и в сочетании с СД типа 2, которые являются носителями Т аллеля, уровень ST2 достоверно превышает этот показатель у ММ гомозигот. Пациенты с ХСНсохрФВ и в сочетании с СД типа 2 носители генотипов ТТ+МТ имеют достоверно более высокую вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев наблюдения по сравнению с носителями ММ генотипа.

რეზიუმე

ფიბროზის მარკერ ST2-ის და ანგიოტენზინოგენის პოლიმორფიზმის როლი გულის ქრონიკული უკმარისობის პროგრესირებაში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ავადმყოფებში

ი. რუდიკი, ე. მედენცევა

უკრაინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ლ. მალოის სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

გულის ქრონიკული უკმარისობის (გქუ) მეურნალობაში მიღწეული პროგრესის მიუხედავად, მისი პროგნოზი არაკეთილსაიმედო რჩება, იმის გამო, რომ გქუ-ის მნიშვნელოვანი ქვეჯგუფები არასაკმარისადაა გამოკვლეული. ეს ეხება გქუ-ით ავადმყოფებს მეტაბოლური დარღვევების ფონზე, კერძოდ, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ისა. ცნობილია,

რომ ATG M235T გენის rs699 მარკერის პოლიმორფიზმი დაკავშირებულია მიდრეკილებასთან არტერიული ჰიპერტენზიის, გულის იშემიური დაავადების და წინაგულეების ფიბრილაციისადმი. დადგენილია კავშირი M235T-პოლიმორფიზმსა და გულის უკმარისობის განვითარების რისკს შორის. ერთ-ერთ პერსპექტულ და ახალ ბიომარკერად ითვლება ფიბროზის მარკერი ST2. კვლევის მიზანს შეადგენდა ბიომარკერ ST2-ის და ATG M235T გენის გენეტიკური პოლიმორფიზმის როლის გარკვევა გქუ-ის პროგრესირებასა და არაკეთილსაიმედო მოვლენების განვითარებაში თანხმლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში. დადგენილია, რომ, MM გენოტიპის მტარებლებთან შედარებით, გენოტიპ TT+MT-ის მქონე პაციენტებს გქუ-ით, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის შენარჩუნებით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, აქვთ ფიბროზის მარკერ ST2-ის უფრო მაღალი დონე და არაკეთილსაიმედო გულ-სისხლძარღვოვანი მოვლენების განვითარების მეტი ალბათობა.

INTERRELATION OF THE GENE CDKN1A (RS 1801270) POLYMORPHIC STATE AND LEVEL OF DEVELOPMENT OF CARIES IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME

¹Nazaryan R., ¹Iskorostenskaya O., ²Gorenskaya O., ²Volkova N., ¹Gargin V.

¹Kharkiv National Medical University, ²Kharkiv National University named after V.Karazin, Ukraine

The significant prevalence and high intensity of oral cavity organs' diseases in people, in particular in children, determine the necessity of conducting preventive measures aimed at maintaining dental health that significantly predetermine the whole body's health [3,5,6]. Considering polyetiology of oral cavity diseases, the individual approach to each patient is very important. Timely estimation of pathogenetically determined risk factors of caries development in children with Down syndrome will allow preventing development of pathological process.

The main factors predisposing diseases of periodontal tissues and teeth are the microflora of the oral cavity and dental plaque, uncontrolled use of carbohydrates and poor hygiene of the oral cavity, somatic disorders and reduced immunity. Peculiarities of development of teeth and periodontal tissues also play the key role in developing oral cavity [7,13]. Their full development is ensured through a complex of genes whose protein products control different stages of this complex process. Changes in gene structure as well as their expression's destruction can lead to destruction of development of teeth and periodontal tissues.

CDKN1A gene (also known as p21) which encodes protein p21 is a universal cyclin-dependent kinase inhibitor involved in controlling the cell cycle. The p21 gene-

product is involved in the first stage of the primary enamel knots' development (Primary Enamel Knot) of milk, and then permanent teeth. This process starts on the 8th week of embryogenesis after the formation of the dental plate. The role of gene CDKN1A is shown during enamel tubercle apoptosis [15], there is some positive correlation between the level of CDKN1A gene expression at the primary stages of odontogenesis and the structure and shape of the crown [4].

To date, there is an unexamined question about the relationship of polymorphism of genes that control the cell cycle with the development of pathologies of the dentition and periodontal tissues. Of particular interest is the study of this question in groups of children with an increased risk of developing caries, for example, with chromosome diseases. Genotyping and the formation of groups of risks for subsequent observation based on individual genetic predisposition is the most effective approach to the prevention and timely detection of cariogenic situation.

Thus, the purpose of this work is to analyze the connection of polymorphic status of CDKN1A gene (rs1801270) with the level of intensity of caries development in children with Down syndrome living in Kharkiv region.

Material and methods. The study has been carried out on the basis of the University Dental Center of Kharkiv

National Medical University. The total number of examined patients is 43 children aged from 2 to 17 years. The core group consists of 10 children with Down syndrome which was represented by insomnia of 21 chromosomes with the exception of 1 case. The control group consists of 33 children without chromosomal pathology. To adequately compare the core and control groups, we have divided the control group into 2 age categories: the first one is children from 2 to 10 years (15 people – control 1) and the second one is children from 11 to 17 years (18 people – control 2). The groups are comparable in age and gender. All the examined children and their parents have been informed of the purpose of the study and the methodologies to be applied. The parents have given written consent to participate in the study.

The study of a dental status of children has involved determining the condition of hard tissues of teeth, namely, index of caries intensity (cf, CFR + cf, CFR; c – carious teeth, f – filled teeth, r – removed teeth) and the calculation of caries intensity level – CIL (Leus).

One of the indices determining the level of a carious process in children is index of caries intensity.

For children with temporary bite we have used the following indices:

- cf – a number of carious and filled teeth of a temporary bite;

- cfs – a number of affected surfaces of temporary teeth.

Teeth in a temporary bite removed in result of physiological change have not been taken into account.

For children with mixed dentition we have used the following indices:

- CFR + cf – a number of carious, filled permanent and temporary teeth and removed permanent teeth;

- CFRs + cfs - a number of carious surfaces in permanent and temporary teeth and a number of removed permanent teeth.

For assessment of a permanent bite we have used the following indices:

- CFR – a number of carious, filled and removed teeth;

- CFRs – a number of caries-affected teeth surfaces and removed teeth [3].

The index of caries intensity level – CIL (Leus), which allows determining individual and group levels of caries

intensity by CFR of teeth in any age, has been calculated by the formula:

$CIL = cf / n$; n is age of a child (for children under 8 years old);

$CIL = CFR / n-5$, (from 9 to 19 years old), n-5 is 5 years of life without permanent teeth;

$CIL = CFR / n$, (for children with a permanent bite and adults).

Assessment of caries activity by different indices of CIL has been carried out according to the Table 1 data [9].

To conduct genotyping we have used buccal epithelial cells. The collection of biomaterial for the study has been conducted during the dental examination by using sterile disposable urogenital probe in individual containers marked in accordance with the methodology [1]. DNA has been extracted by using a commercial set of Diatom™ DNA Prep 100 (Russia) in accordance with the instruction of the manufacturer [1]. Typing of SNP polymorphism in codon 31 of *CDKN1A* gene(rs1801270) has been conducted by using the polymerase chain reaction (PCR), PCR products processed by restrictase and subsequent analysis of the polymorphism of the lengths of restriction fragments (PLRF). The necessary conditions for the analysis of the polymorphism of *CDKN1A* gene are shown in Table 2.

The presence of the restriction site (two products of restriction 183 p.n. + 89 p.n.) testifies of the presence of the allele *Cin* the third position of codon 31 *CDKN1A* gene (*Ser* in 31 position of the polypeptide chain). The absence of the restriction site (one fragment 272 p.n.) – the allele (*Arg* in 31 position of polypeptide chain). Thus, *CC* homozygotes (*Ser/Ser*) are characterized by the presence of two DNA fragments with the size of 183 p.n. and 89 p.n.; *AA* homozygotes (*Arg/Arg*) – a fragment with the size of 272 p.n.; heterozygotes *CA* (*Ser/Arg*) are characterized by the presence of three fragments with the size 272 p.n., 183 p.n. and 89 p.n. [1].

To conduct PCR of alleles of *CDKN1A* gene, we have used the automatic thermocycler “Tercik” (Russia) and commercial sets of reagents GenPak™ PCR Core (0.5 ml) (Russia), in accordance with the manufacturer’s instructions. PCR conditions: denaturation within 5 min at 94°C; 35 cycles consisting of denaturation within 20 sec at 94°C, annealing of primers

Table 1. Assessment of caries activity by different indices of CIL

Age	Low caries activity	Average caries activity	High caries activity	Huge caries activity
1-8 years	≤0,4	0,5 – 0,8	0,9 – 1,2	≥ 1,3
9-19 years	≤0,3	0,4 – 0,6	0,7 – 0,9	≥ 1,0
> 20 years	≤0,155	0,16 – 0,3	0,31 – 0,6	≥ 0,6

Table 2. PCR primers, restrictase and sizes of the fragments obtained after restriction necessary for analysis of the polymorphism of *DKN1A* gene

Gene	Genotype	Restrictase	Size of fragments, p.n.	Primers
<i>CDKN1A</i>	<i>Ser/Arg</i>	Bpu1102I (BspI)	272=183+89	F 5`- ACCAGCTGGAAGGAGTGAGA- 3` R 5`-GTCTTTGCTGCCTACTTGC- 3`

within 20 sec at 58°C, elongation within 20 sec at 72°C; final elongation within 7 min at 72°C [1].

Detection of PCR results has been conducted by dividing the amplification products in 2% agarose gel at constant voltage 70V within an hour. For electrophoresis we have used commercial sets ELA-50 (“Neogene”, Ukraine). Visualization of the fragments has been conducted by ethidium bromide processing of gel and subsequent analysis on a transilluminator in ultraviolet light. The sizes of the fragments have been determined in comparison with a marker of molecular weight of pUC19 DNA/Mspl (HpaII) Marker, 23 (Thermo Fisher Scientific Inc.)

The difference between the control and core groups on alleles available in codon 31 of *CDKN1A* gene has been determined by using the criterion of Kruskal-Wallis. The reliability of differences between the control and core groups has been evaluated by using Student’s F-criterion. Calculation of the frequency of alleles of *CDKN1A* gene is carried out by using GenoMprofessional. Comparison of the theoretically expected and actual frequencies of genotypes has been conducted by using χ^2 criterion. Statistical processing of data and mathematical analysis are carried out by using BioStat 2008 Professional.

Results and their discussion. When assessing the individual genetic characteristics of patients with Down syndrome compared with a group of apparently healthy donors without somatic diseases, we have obtained the following

results. Checking the distribution of genotypes by SNP of *CDKN1A* gene *Ser31Arg* in the control and core groups for compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium has shown that the distribution of genotypes not significantly differs from the theoretically expected results (Table 3).

When analyzing the genotypes of polymorphic locus of *CDKN1A* gene in codon 31 in groups of the examined patients, we have received the following data: genotype C/C has been determined more frequently in both groups (average in population – 0.728). Genotypes containing the allele A (heterozygous C/A and homozygous A/A) are present in the population of children of Kharkiv region with frequency 0.251 and 0.022.

Among the examined children, in both groups (diagnosed “Down syndrome”), the dominant allele of *CDKN1A* gene is option C (*Ser*) which is typical for the most populations studied. The frequency of alleles containing triplet AGC (*Ser*) or triplet AGA (*Arg*) in codon 31 of *CDKN1A* gene has not statistically differed in the core and control groups (Table 4), which is confirmed by checking the results of the study by using the Kruskal-Wallis criterion, which has not shown significant differences in the frequency of alleles of *CDKN1A* gene in the control and core groups ($p=0.978$).

Evaluation of the effectiveness level of caries development has shown that there are significant differences in the control (control 1) and core groups in homo- and heterozygotes in the studied allele of *CDKN1A* gene (Fig. 1).

Table 3. Frequency of genotypes of polymorphic locus of *CDKN1A* gene in codon 31 in groups with Down syndrome (core group) and apparently healthy donors (control group)

Genotype	The core group	χ^2 , level p	The control group	χ^2 , level p
C/C (ser/ser)	0.810	0.12, 0.73	0.708	1.29, 0.26
C/A (ser/arg)	0.180		0.267	
A/A (arg/arg)	0.010		0.025	

Table 4. Comparison of frequency of alleles of a polymorphic locus in *CDKN1A* gene in codon 31 in groups of children with Down syndrome and apparently healthy donors

Allele	Patients with Down syndrome	Apparently healthy donors	χ^2 ,	p level
	n = 10	n = 41		
AGC (ser)	0.900	0.841	0.44	0.51
AGA (arg)	0.100	0.159		

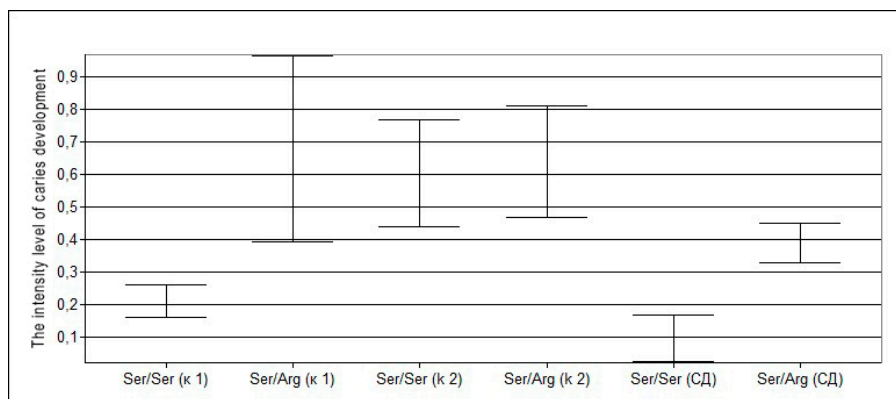


Fig. 1. The intensity level of caries development in the core and control groups (k 1 and k 2) in homo- and heterozygotes in the studied polymorphism Ser31Arg of *CDKN1A* gene

So, it is shown that the intensity of caries development (by Leus) is higher in children with heterozygous genotype (*Ser/Arg*) up to the age of 10 years both in the control (k 1) and core (diagnosed “Down syndrome”) groups. The differences between different genotypes are not shown in elder children of the control group (k 1).

Thus, the study has established the association of heterozygous option *C/A* of the studied marker *Ser31Arg* with the intensity level of caries development (by Leus) in children under 10 years old living in Kharkiv region. Unfortunately, we cannot say whether the allele *A* contributes to the formation of the cariogenic situation, since the sample studied in the work is small enough, and homozygotes *A/A* (*Arg/Arg*) detected by genotyping are not enough for a statistical analysis.

CDKN1A gene is located on chromosome 6p21.2 and consists of three exons and two introns. *p21* broadcast area lies mainly in exon 2 that encodes a protein with a molecular weight 21 kDa [16]. This protein is a cyclin-dependent kinase inhibitor (CDKI) which stops the cell proliferation and DNA replication both in physiological conditions and after DNA damage [11]. The complex of p53 protein with *CDKN1A* gene induces mediated G1/S cell cycle arrest, playing a critical role in cellular response to DNA damage. Polymorphism in codon 31 of *p21* gene (rs1801270) is associated with transversion *C* to *A* and replaces the serine (*Ser*) to arginine (*Arg*). It results in a loss of the restriction site that affects the sequence Znfinger which binds with DNA. The study has shown that this polymorphism plays a role in causing cancer. So, there is an association of polymorphism *p21 Ser31Arg* with the risk of cancer of the lungs, breast, neck of uterus [12, 14], tumors of the gastrointestinal tract [2]. Also, it is found that expression of *p21* gene plays an important role in odontogenesis, participating in formation of tooth follicles [4, 15]. Our research has shown that there is a connection between the polymorphism *CDKN1A Ser31Arg* with the intensity level of caries development in children living in Kharkiv region up to the age of 10 years. The lack of detected polymorphism in elder children can be evidently explained by the fact that genes of cell cycle control are difficult to consider as a distinct and unambiguous marker of formation of the cariogenic situation. This is due to the complex multifactorial nature of caries.

A higher level of the intensity of caries development in heterozygotes (*Ser/Arg*) would allow the use of genotyping (in particular rs1801270) when forming risk groups for subsequent monitoring and timely detection of caries status in both groups of children with Down syndrome, characterized by an increased risk of caries, and groups of apparently healthy children without somatic pathologies.

Conclusions. Analysis of the polymorphism of *CDKN1A* gene *Ser31Arg* in children living in Kharkiv region has shown that the frequency of genotypes and alleles corresponds to the theoretically expected distribution by Hardy-Weinberg in the core ($\chi^2 = 0.12$) and control ($\chi^2 = 1.29$) groups. There is no significant differences in the frequency of alleles of *CDKN1A* gene in the group of healthy children and children with Down syndrome ($p = 0.978$).

There is an association of a heterozygous option *C/A* of the studied marker *Ser31Arg* of *CDKN1A* gene with the intensity level of caries development (by Leus) in children under the age of 10 years.

REFERENCES

1. Bau DT, Tsai MH, Lo YL, Hsu CM, Tsai Y, Lee CC, Tsai FJ. Association of p53 and p21(CDKN1A/WAF1/CIP1) polymorphisms with oral cancer in Taiwan patients. *Anticancer Res.* 2007 May-Jun;27(3B):1559-64.
2. Dong Y, Wang X, Ye X, Wang G, Li Y, Wang N, Yang Y, Chen Z, Yang W. Association Between p21 Ser31Arg Polymorphism and Gastrointestinal Tract Tumor Risk: A Meta-analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2015 Oct;14(5):627-33.
3. Каськова Л.Ф., Марченко К.В., Бережна О.Е., Амосова Л.І. Динаміка показників карієсу у дітей із зубощелепними аномаліями під впливом профілактичних заходів // *Lik Sprava.* 2015;(1-2):63-7.
4. Kero D., Babic M.S. Odontogenesis – a Masterful Orchestration of Functional Redundancy or What Makes Tooth Bioengineering an Intrinsically Difficult Concept // *Journal of Stem Cell Research & Therapeutics.* 2016 3(1):1-7.
5. Kovach I, Kravchenko L, Khotimska Y, Nazaryan R, Gargin V. Influence of ozone therapy on oral tissue in modeling of chronic recurrent aphthous stomatitis // *Georgian Med News.* 2017 Mar;(264):115-119
6. Krivenko LS, Nazaryan RS. Influence of maternal pathology and atopic diseases on development of oral cavity pathology in children. *Inter Collegas.* 2015; 3(4): 386-391.
7. Кузенко Е.В., Романюк А.Н., Политун А.М., Москаленко Р.А. Патогенез повреждения ДНК клеток пародонта при пародонтитах // *Georgian Med News.* 2013 Apr;(217):57-61.
8. Leng WD, Wen XJ, Kwong JSW, Huang W, Chen JG, Zeng XT. COX-2 rs689466, rs5275, and rs20417 polymorphisms and risk of head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis of adjusted and unadjusted data // *BMC Cancer.* 2016 Jul 13;16:457.
9. Леус П.А. Клиническая индексная оценка стоматологического статуса: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ 2009; 60.
10. Li J, Li Z, Kan Q, Sun S, Li Y, Wang S. Association of p21 3' UTR gene polymorphism with cancer risk: Evidence from a meta-analysis // *Sci Rep.* 2015 Aug 17;5:13189.
11. Lukasik A, Uniewicz KA, Kulis M, Kozlowski P. Ciz1, a p21 cip1/Waf1-interacting zinc finger protein and DNA replication factor, is a novel molecular partner for human enhancer of rudimentary homolog // *FEBS J.* 2008 Jan;275(2):332-40.
12. Ma Y, Zhang Y, Lin L, Guo X, Wu Y, Wen W, Li F, Liu P. Quantitative assessment of the relationship between p21 Ser31Arg polymorphism and cervical cancer // *Tumour Biol.* 2013 Dec;34(6):3887-92.
13. Nazaryan R., Kryvenko L., Gargin V. The role of nitric oxide synthase in the modulation of the immune response in atopic disease // *New Armenian Medical Journal.* 2017, 11(2): 52-57.
14. Qiu LX, Zhang J, Zhu XD, Zheng CL, Sun S, Wang ZH, Zhao XM, Wang JL, Wang LP, Yu H, Xue K, Hu XC. The p21 Ser31Arg polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis involving 51,236 subjects // *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Nov;124(2):475-9.
15. Tucker AS, Sharpe PT. Molecular genetics of tooth morphogenesis and patterning: the right shape in the right place // *J Dent Res.* 1999 Apr;78(4):826-34.
16. Yang W, Qi Q, Zhang H, Xu W, Chen Z, Wang L, Wang Y, Dong X, Jiao H, Huo Z. p21 Waf1/Cip1 polymorphisms and risk

of esophageal cancer // Ann Surg Oncol. 2010 May;17(5):1453-8.

SUMMARY

INTERRELATION OF THE GENE CDKN1A (RS 1801270) POLYMORPHIC STATE AND LEVEL OF DEVELOPMENT OF CARIES IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME

¹Nazaryan R., ¹Iskorostenskaya O., ²Gorenskaya O.,
²Volkova N., ¹Gargin V.

¹Kharkiv National Medical University, ²Kharkiv National University named after V.Karazin, Ukraine

Study is devoted for rs1801270 polymorphism of CDKN1A gene due to the level of intensity of caries development in children with Down syndrome.

The full development of oral cavity organs is ensured through a complex of genes whose protein products control different stages of this difficult process. Changes in gene structure, as well as disturbance of their expression may lead to abnormalities of development of teeth and periodontal tissues. Analysis of the polymorphism of CDKN1A gene Ser31Arg in children living in Kharkiv region has shown that the frequency of genotypes and alleles corresponds to the theoretically expected distribution by Hardy-Weinberg in the core ($\chi^2=0.12$) and control ($\chi^2=1.29$) groups. There is no significant differences in the frequency of alleles of CDKN1A gene in the group of healthy children and children with Down syndrome ($p=0.978$). There is an association of heterozygous option C/A of the studied marker Ser31Arg of CDKN1A gene with the level of intensity of caries development (by Leus) in children with Down syndrome under 10 years old.

Keywords: caries, CDKN1A, gene, Ser31Arg, children, Down syndrome.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕНА CDKN1A (RS 1801270) И УРОВНЯ ИНТЕНСИВНОСТИ РАЗВИТИЯ КАРИЕСА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

¹Назарян Р.С., ¹Искоростенская О.В.,
²Горенская О.В., ²Волкова Н.Е., ¹Гаргин В.В.

¹Харьковский национальный медицинский университет; ²Харьковский национальный университет им. В.Каразина, Украина

Работа посвящена изучению полиморфизма rs1801270 гена CDKN1A с учетом уровня интенсивности развития кариеса у детей с синдромом Дауна.

Развитие органов полости рта обеспечивается комплексом генов, белковые продукты которых контролируют разные этапы этого сложного процесса. Изменения в структуре генов, а также нарушение их экспрессии, могут привести к нарушению формирования зубов и тканей пародонта. Анализ полиморфизма гена CDKN1A Ser31Arg у детей, проживающих в Харьковской области, показал, что частота генотипов и аллелей соответствует теоретически ожидаемому распределению Харди-Вайнберга в исследуемой ($\chi^2=0,12$) и контрольной ($\chi^2=1,29$) группах. Существенных различий в частоте аллелей гена CDKN1A в группе здоровых детей и детей с синдромом Дауна ($p=0,978$) не выявлено.

Установлена ассоциация гетерозиготного варианта C/A изучаемого маркера Ser31Arg гена CDKN1A с уровнем интенсивности развития кариеса (по Леусу) у детей с синдромом Дауна в возрасте до 10 лет.

რეზიუმე

გენი CDKN1A (RS 1801270)-ის პოლიმორფულ მდგომარეობასა და კარიესის განვითარების ინტენსივობას შორის ურთიერთკავშირი დაუნის სინდრომით ბავშვებში

¹რ. ნაზარიანი, ²ო. ისკოროსტენსკაია,
²ო. გორენსკაია, ²ნ. ვოლკოვა, ¹ვ. გარგინი

¹ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი;
²ხარკოვის ვ.კარაზინის სახელობის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

ნაშრომი ეძღვნება გენ CDKN1A (RS 1801270)-ი პოლიმორფიზმის კვლევას კარიესის განვითარების ინტენსივობასთან მიმართებით დაუნის სინდრომით ბავშვებში.

პირის ღრუს ორგანოების განვითარება განპირობებულია გენების კომპლექსით, რომელთა ცილოვანი პროდუქტები აკონტროლებს ამ რთული პროცესის სხვადასხვა ეტაპს. ცვლილებებმა გენების სტრუქტურაში, ასევე, მათი ექსპრესიის დარღვევამ, შესაძლოა გამოიწვიოს კბილებისა და პაროდონტის ქსოვილების ფორმირების დარღვევები.

გენი CDKN1A Ser31Arg-ის პოლიმორფიზმის ანალიზმა ხარკოვის ოლქში მცხოვრებ ბავშვებში აჩვენა, რომ გენოტიპების და ალელების სისშირე შეესაბამება ხარდი-ვაინბერგის მოსალოდნელ თეორიულ განაწილებას საკვლევე ($\chi^2=0,12$) და საკონტროლო ($\chi^2=1,29$) ჯგუფებში. არ გამოვლინდა არსებითი განსხვავება გენ CDKN1A-ის ალელების სისშირეში ჯანმრთელ და დაუნის სინდრომის მქონე ბავშვებში ($p=0,978$).

დადგენილია გენ C Ser31Arg-ის შესწავლილი მარკერის C/A ჰეტეროზიგოტური ვარიანტის ასოციაცია კარიესის განვითარების ინტენსივობასთან (ლეუსის მიხედვით) 10 წლამდე ასაკის დაუნის სინდრომის მქონე ბავშვებში.

КОРРЕЛЯЦИЯ СТЕПЕНИ ТЕПЛООВОГО БОЛЕВОГО ПОРОГА И КОНЦЕНТРАЦИИ РЕЦЕПТОРНОГО БЕЛКА TRPV1 В РАЗЛИЧНЫХ ФАЗАХ ОВАРИАЛЬНО-МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Абхазава М.В., Квачадзе И.Д., Цагарели М.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент физиологии, Грузия

Изучение механизмов боли у здоровых людей предоставляет возможность проведения определенной степени контроля, не обнаруживаемого при исследованиях клинической боли, а также, открывает новые возможности для изучения боли, недоступные в контролируемых исследованиях с лабораторными животными. Достижению этой цели способствует совершенствование методик исследования боли, а также углубление понимания физиологических и психологических механизмов, которые опосредуют и модулируют воспринимаемую боль. Термическая – тепловая и холодовая – стимуляция являются одним из наиболее часто применяемых методов генерации экспериментальных болевых ощущений. Наиболее часто вызываемая контактным методом тепловая боль может быть вызвана посредством применения многих современных термодов [11].

Как в клинической, так и в экспериментальной научной литературе систематически сообщается о результатах исследований, указывающих на наличие гендерных и индивидуальных различий в восприятии и ощущении боли [9,14,34]. На сегодняшний день данные различия остаются все еще трудно объяснимыми [12]. Важными факторами, обеспечивающими индивидуальные различия в болевой чувствительности, считаются половые стероидные гормоны. Это представление подтверждается многочисленными исследованиями, демонстрирующими различия в восприятии боли в течение овариально-менструального цикла (ОМЦ) [10,13,21,24,33]. Мета-анализ литературных данных показал самый низкий уровень чувствительности к большинству видов боли в фолликулярной фазе ОМЦ [28], однако, в более поздних исследованиях были получены противоречащие друг другу результаты [19,21]. Данные противоречивые результаты могут быть частично объяснены большими вариациями в стандартизации ОМЦ, а также отсутствием во многих исследованиях данных об определении концентрации половых гормонов с целью уточнения фаз ОМЦ [31].

Исследования ОМЦ в данном направлении направлены на выявление влияния естественно изменяющихся уровней половых гормонов на показатели болевой чувствительности [36]. В некоторых работах были непосредственно изучены ассоциации между концентрациями циркулирующих половых гормонов и эффектами ОМЦ на показатели болевой чувствительности. Лишь несколько источников сообщают о наличии корреляции между увеличением уровней прогестерона и эстрогенов и повышением уровня болевой чувствительности [29,36], по

результатам других исследований такой зависимости не наблюдалось [19,20]. В данных исследованиях, изучающих комбинированные эффекты эстрогенов и прогестерона, также наблюдаются противоречивые результаты; согласно некоторым из них, прогестерон обладает эффектом, противоположным проноцицептивному эффектам эстрогенов [17], однако некоторые результаты свидетельствуют об обратном [32]. По данным многих научных работ, циркулирующие половые гормоны могут модулировать болевую чувствительность, влияя на нейронную активность [6,7].

В последние годы активно изучаются модулирующие влияния как стероидных, так и пептидных гормонов на активность различных видов сенсорных, в том числе болевых рецепторов и рецепторных белков [1,21]. В области исследования тепловой болевой чувствительности самой обширной группой рецепторных белков является семейство катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (*TRP*), в том числе его наиболее подробно изученный представитель *TRPV1* – (*Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*) [27].

TRPV1, обеспечивающий трансмембранный перенос в клетку катионов (главным образом Ca^{2+}), можно определить как полимодальный ноцитрансдьюсер, который обладает способностью активироваться разнообразными стимулами, включая тепло ($> 40^{\circ}C$), кислоты, ванилоиды, гингерол и эндоканнабиноиды. Активация *TRPV1*, расположенных на периферических терминалиях нейронов, вызывает чувство жжения и боль [4].

В ряде исследований описано повышение тепловой болевой чувствительности за счет увеличения экспрессии *TRPV1* как в физиологических условиях - в результате воздействия на них определенных биологически активных веществ, так и при воспалительных реакциях и повреждении нерва [15]. Одним из хорошо изученных в данном направлении биологических агентов является фактор роста нервов (ФРН), который является положительным регулятором транскрипционной активности промоторных областей гена *TRPV1* [38], а также опосредованно, посредством регуляции активности белка p38 - усилителем трансляции белка *TRPV1* [18]. ФРН также обладает непосредственной способностью усиления локальных потенциалов, вызванных активацией *TRPV1* в периферических терминалиях ноцицептора [26]. В свою очередь, имеются данные о модулирующем влиянии половых гормонов на активность ФРН. В частности, отмечается влияние эстрогенов и прогестерона на изменение уровня мРНК ФРН, варьирующее в тканях различных внутренних

органов [2]. Также, описано повышение экспрессии рецепторов ФРН в ганглиях задних корешков спинного мозга при введении высоких концентраций эстрадиола и прогестерона у лабораторных крыс [22].

Результаты двух исследований свидетельствуют о корреляции уровня *TRPV1* с различными фазами ОМЦ во время некоторых заболеваний [16,30]. В одном из них отмечается тканеспецифическое повышение экспрессии мРНК *TRPV1* в стромальных клетках эндометрия в лютеиновой фазе ОМЦ как у больных эндометриозом, так и у представительниц контрольной группы [30]. Помимо этих немногочисленных данных, нам не удалось обнаружить каких-либо результатов исследований физиологической динамики уровня *TRPV1* в крови в различных фазах ОМЦ.

В некоторых источниках имеются данные о взаимосвязи между уровнем женских половых гормонов, главным образом - эстрогенов и прогестерона, и определенных психологических характеристик, в том числе агрессивности, враждебности, негативизма и раздражительности [3]. Среди женщин, страдающих предменструальным синдромом, отмечалось повышение степени выраженности вышеперечисленных психологических состояний в лютеиновую фазу ОМЦ, в то время как у здоровых представительниц контрольной группы каких-либо различий по данным характеристикам между фолликулярной и лютеиновой фазами ОМЦ не отмечалось [5]. Многочисленные исследования указывают на влияние агрессивности и враждебности на клиническое течение ряда заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, а также онкологических, сопровождающихся тяжелым болевым синдромом [23,25]. Однако, на сегодняшний день имеются лишь скудные данные относительно влияния таких психологических характеристик, как степень агрессивности и враждебности на восприятие и ощущение боли среди здоровых лиц [8].

В свете вышеизложенного целью данного исследования явилось изучение корреляции степени теплового болевого порога с динамикой концентрации рецепторного белка *TRPV1* и со степенью агрессивности у здоровых женщин в различных фазах овариально-менструального цикла, а также оценка корреляции уровней половых гормонов со степенью теплового болевого порога и динамикой концентрации *TRPV1*.

Материал и методы. В исследовании участвовали практически здоровые молодые женщины-добровольцы (n=41) в возрасте 18-25 лет (средний возраст 21,3±3,5 г.). Исключающими критериями являлись хроническая боль, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы и другие нарушения, способные повлиять на восприятие боли, а также прием любых обезболивающих препаратов за 24 ч до начала исследования. С целью исключения некоторых патологических состояний, также способных оказывать определенное влияние на восприятие боли – различных видов анемии и тромбоцитопении, воспалительных процессов, аллергических реакций

– всем участницам на каждом этапе исследования проведен общий клинический анализ крови. Перед началом исследования от всех участниц получено письменное информированное согласие. Все процедуры исследования и протокол эксперимента утверждены комиссией биоэтики Тбилисского государственного медицинского университета. Полностью учтены требования Международной организации боли по проведению исследований над людьми.

На первом этапе (анкетирование) определялись рост, вес, артериальное давление и индекс массы тела (ВМИ) исследуемых, заполнялась анкета истории болезни и психотипологический тест-опросник Басса-Дарки. Все дальнейшие процедуры исследования проводились в два этапа – в фолликулярной (на 5 день ОМЦ) и лютеиновой (на 21 день ОМЦ) фазах ОМЦ каждой участницы. С целью установления фаз ОМЦ определялись половые гормоны – фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ), пролактин и прогестерон в вышеуказанные дни, т.е дважды - на 5 день и на 21 день ОМЦ.

Исследование проводилось в изолированном звуконепроницаемом помещении, в максимально удобных для участницы условиях. Длительность каждого этапа исследования составляла 1-1,5 ч.

Из 41 участниц двое выбыли из исследования в лютеиновой фазе ОМЦ вследствие острого респираторного заболевания. Еще 9 участниц были исключены по причине несоответствия уровней половых гормонов с нормальными показателями конкретной фазы ОМЦ – концентрации ФСГ, ЛГ и прогестерона соответствовали овуляции или же пре- или постовуляторному периоду. Таким образом, полноценное исследование проведено на 30 женщинах.

Лабораторные исследования. Пробы крови, в объеме 6 мл, забирали в обе фазы ОМЦ из локтевой вены рано утром, натощак, спустя 12 ч после приема пищи. Из забранной крови выделялась сыворотка и немедленно замораживалась при -20 °С, сроком хранения не более 30 дней.

Методами иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови определяли концентрацию белка *TRPV1*, используя тест-системы «Human *TRPV1* ELISA Kit» (MyBioSource, Inc., USA), а также уровень ФСГ, ЛГ, пролактина и прогестерона, используя тест-системы HUMAN ELISA – на ИФА анализаторе HumaReader (Германия). Все вышеперечисленные анализы проводились в соответствии с инструкциями по применению для каждого набора реагентов.

Физиологические процедуры. Исследуемые подвергались термической (холодный/горячий) стимуляции посредством компьютеризированной комбинированной системы Pain & Sensory Evaluation Combined System PATHWAY (Medoc, Ltd, Ramat Yishai, Israel), которая является стимулятором на основе элемента Пельтье. Термод с базовой температурой 32°C фиксировали резиновым ремешком к коже внутренней поверхности запястья и изменяли температуру активной поверхности в сторону уменьшения или увеличения со скоростью 0,5 °С/сек. Ко-

Таблица. Концентрации \pm СКО гормонов в фолликулярной и лютеиновой фазах ОМЦ

Гормоны	Фолликулярная фаза ОМЦ	Лютеиновая фаза ОМЦ
ФСГ (IU/l)	5,09 \pm 1,55	4,38 \pm 1,02
ЛГ (IU/l)	6,82 \pm 1,96	5,79 \pm 1,65
Пролактин (mIU/l)	316, 7 \pm 105,9	364,1 \pm 97,8
Прогестерон (ng/ml)	0,76 \pm 0,18	11,9 \pm 4,46

личественная оценка порога тепловой чувствительности и теплового болевого порога в градусах Цельсия осуществлялась автоматически после нажатия пациентом клавиши. Пороговая температура (с целью предотвращения повреждения тканей) для тепловых стимулов во всех тестах составляла 55 °С. С целью предотвращения сенсбилизации/привыкания кожных рецепторов между последовательными стимулами соблюдались интервалы продолжительностью в 10 сек. Термическая стимуляция осуществлялась в следующей последовательности: четыре пробы для определения порога тепловой чувствительности, три пробы для определения теплового болевого порога. После каждой пробы термод передвигали для уменьшения эффекта привыкания, общая площадь стимуляции имела размер около 6х6 см. До начала исследования производили несколько пробных стимулов для исключения эффекта неожиданности.

Психологическое тестирование. Опросник по выявлению агрессивности Басса-Дарки состоит из 75 утверждений, на которые участница исследования должна ответить «да» или «нет». В результате анализа ответов оценивалась степень выраженности (низкая, средняя, высокая) агрессивности по семи индексам (66 утверждений) – физическая, вербальная, косвенная агрессия, негативизм, раздражительность, подозрительность, обида; а также индекс чувства вины - аутоагрессия (9 утверждений) [35,37].

Результаты исследования обработаны согласно нормальному распределению и представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное квадратичное отклонение (СКО). Для оценки внутрииндивидуальных различий в уровнях гормонов, TRPV1, порога тепловой чувствительности и теплового болевого порога в фазах ОМЦ использованы методы вариационной статистики (ANOVA).

Ответы психологического опросника Басса-Дарки оценивались по 8 шкалам следующим образом: подсчитывается количество набранных баллов в соответствии с ключом по каждой шкале и умножается на коэффициент, указанный для каждого параметра агрессивности, что позволяет получить удобные для сопоставления – нормированные, показатели, характеризующие индивидуальные и групповые результаты (нулевые значения не просчитываются) [39].

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных концентраций половых гормонов 30 участниц исследования выявил статистически достоверное понижение концентрации ФСГ в лютеиновой фазе ОМЦ ($F=3,86$, $p=0,054$). Концентрации ЛГ ($F=4,45$, $p=0,039$)

и пролактина ($F=3,02$, $p=0,087$) в обеих фазах ОМЦ существенно не изменились. Уровень прогестерона в лютеиновой фазе значительно увеличился в сравнении с фолликулярной ($F=4,05$, $p<0,001$) (таблица). Все вышеприведенные изменения соответствуют физиологической динамике ОМЦ.

Относительно динамики уровня TRPV1 выявлено статистически достоверное увеличение концентрации данного белка в лютеиновой фазе ОМЦ в сравнении с фолликулярной ($F=12,8$, $p<0,001$) (Рис. 1). Порог тепловой чувствительности в лютеиновой фазе ОМЦ незначительно снизился ($F=3,38$, $p=0,07$). Что касается теплового болевого порога, отмечалось достоверное понижение данного параметра в лютеиновой фазе ОМЦ ($F=14,1$, $p<0,001$) (Рис. 2).

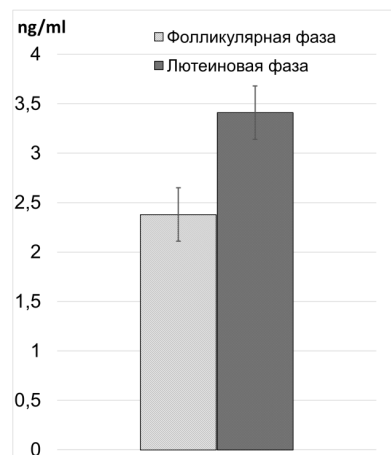


Рис. 1. Концентрация рецепторного белка TRPV1 в фолликулярной и лютеиновой фазах ОМЦ

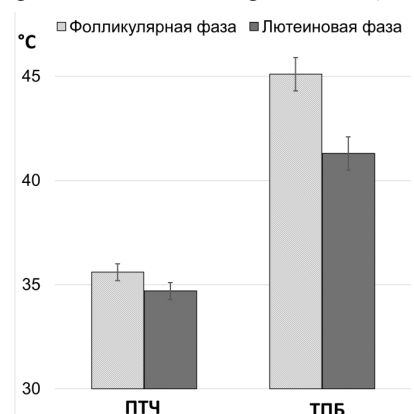


Рис. 2. Порог тепловой чувствительности (ПТЧ) и тепловой болевой порог (ТПБ) в фолликулярной и лютеиновой фазах ОМЦ

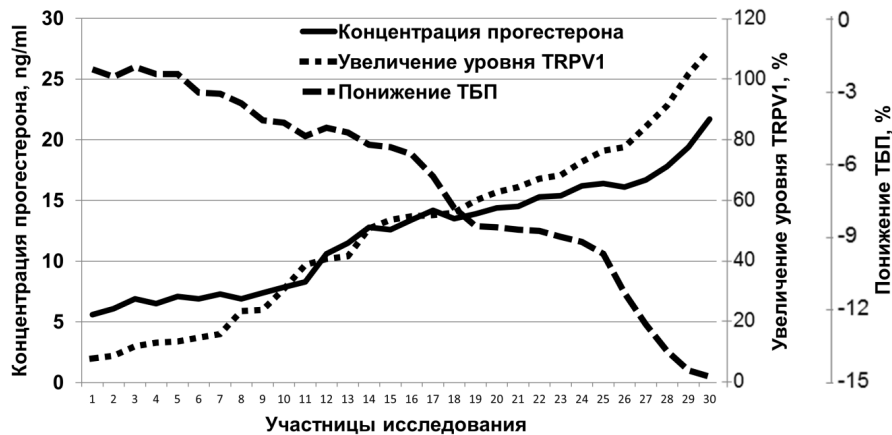


Рис. 3. Концентрация прогестерона, показатели увеличения уровня рецепторного белка TRPV1 и понижения теплового порога в лютеиновой фазе ОМЦ

Достоверная корреляция выявлена между степенью увеличения концентрации TRPV1, степенью понижения теплового болевого порога и уровнем прогестерона в лютеиновой фазе ОМЦ (Рис. 3).

Анализ полученных данных какой-либо взаимосвязи между уровнями ФСГ, ЛГ и пролактина и концентрацией TRPV1, либо тепловым болевым порогом ни в одной фазе ОМЦ не выявил. Не обнаружено также взаимосвязи между уровнями данных гормонов и степенью увеличения концентрации TRPV1, либо степенью снижения теплового болевого порога в лютеиновой фазе ОМЦ.

Что касается результатов психологического теста агрессивности Басса-Дарки, корреляции между каким-либо из восьми индексов опросника и уровнем TRPV1, либо порогом тепловой чувствительности, а также тепловым болевым порогом ни в одной фазе ОМЦ не обнаружено. Ни один из восьми индексов агрессивности и аутоагрессии также не коррелировал с межфазовой степенью изменения концентрации TRPV1, либо теплового болевого порога.

Результаты настоящего исследования относительно динамики концентрации рецепторного белка TRPV1 в различных фазах ОМЦ (отмечается статистически достоверное повышение уровня TRPV1 в лютеиновой фазе) в крови у здоровых молодых женщин согласуются с данными исследования Sanchez AM. с соавторами [30], в котором отмечается тканеспецифическое повышение экспрессии мРНК TRPV1 в стромальных клетках эндометрия в лютеиновой фазе ОМЦ. Оба данных результата вносят вклад в подтверждение сформировавшегося в последние годы предположения о прямом или опосредованном действии многих гормонов как эпигенетических модуляторов экспрессии определенных генов, в результате чего отмечается динамическое изменение количества продуктов данных генов.

На основании анализа результатов нескольких исследований нами было сделано предположение о возможности наличия определенной взаимосвязи между содержанием прогестерона и уровнем

TRPV1. Bjorling DE. с соавторами [2] обнаружено влияние прогестерона на экспрессию гена ФРН, а также его рецепторов. Хуе Q. с соавторами [38] установлено, что ФРН является положительным регулятором транскрипционной активности промоторных областей гена TRPV1, а также опосредованно усилителем трансляции белка TRPV1. Полученные нами данные выявили наличие корреляции уровня прогестерона в лютеиновой фазе ОМЦ со степенью увеличения концентрации TRPV1, тем самым подтвердив вышеприведенное предположение. Следует подчеркнуть, что согласно результатам нашего исследования уровень прогестерона в лютеиновой фазе коррелирует не с абсолютными значениями концентрации TRPV1 в фолликулярной или лютеиновой фазах, а лишь со степенью межфазового изменения уровня данного белка, что также дает возможность предположить о его роли в эпигенетической модуляции гена TRPV1.

Повышением уровня TRPV1 можно объяснить понижение теплового болевого порога в лютеиновой фазе ОМЦ, поскольку температурный диапазон чувствительности данного рецепторного белка (>40°C) перекрывает полученные нами результаты болевого порога (43,5±0,8°C). Исходя из вышеизложенного, логичной является установленная нами корреляция между степенью увеличения концентрации TRPV1 и степенью понижения теплового болевого порога. Что касается динамики порога тепловой чувствительности в фазах ОМЦ, несмотря на определенное понижение значений данного показателя у всех участниц нашего исследования в лютеиновой фазе, изменение оказалось статистически недостоверным вследствие небольшой разницы между стартовой «комфортной» температурой теста (32°C) и порогом тепловой чувствительности исследуемых (35,2±0,4°C).

Таким образом, уровень прогестерона в лютеиновой фазе ОМЦ коррелирует со степенью повышения уровня TRPV1 и, следовательно, со степенью понижения теплового болевого порога, но не с абсолютными значениями данного параметра.

Отсутствие взаимосвязи между ФСГ, ЛГ и пролактина и концентрацией *TRPV1*, либо тепловым болевым порогом в обеих фазах ОМЦ в нашем исследовании согласуется с литературными данными [19,21].

Данные проведенного исследования не подтвердили предполагаемой возможности наличия взаимосвязи между показателями агрессивности и тепловым болевым порогом, либо уровнем *TRPV1*, а также степенью межфазового изменения данных параметров. Это может быть связано с тем, что с целью выявления индивидуальной корреляции индексов теста с остальными параметрами исследования опросник заполнялся не в режиме «инкогнито», вследствие этого ответы некоторых участниц могли быть субъективными.

Выводы. В результате исследования выявлено увеличение уровня рецепторного белка *TRPV1* и понижение теплового болевого порога (т.е. увеличение чувствительности к тепловой боли) в лютеиновой фазе ОМЦ. При этом, уровень прогестерона в лютеиновой фазе коррелирует со степенью увеличения концентрации *TRPV1*, следовательно – и со степенью понижения теплового болевого порога. Взаимосвязи между степенью болевого порога, концентрацией *TRPV1* и уровнями ФСГ, ЛГ и пролактина не обнаружено, не выявлена корреляция между уровнями *TRPV1* и теплового болевого порога с показателями агрессивности.

ЛИТЕРАТУРА

- Bai X, Zhang X, Zhou Q. Effect of Testosterone on TRPV1 Expression in a Model of Orofacial Myositis Pain in the Rat. *J MolNeurosci*. 2018; 64(1):93-101.
- Bjorling DE, Beckman M, Clayton MK, et al. Modulation of nerve growth factor in peripheral organs by estrogen and progesterone. *Neuroscience*. 2002;110(1):15567.
- Brambilla F. et al. Hormonal background of physiological aggressiveness in psychologically healthy women. *International Journal of Psychophysiology* 2010;75:291–294.
- Brock T. *TRPV1 Pain Peppers and Prostaglandins*. Cayman Chemical. 2008;09-01.
- Chin-Hung KO, et al. Depression, Irritability and Anxiety in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *J. Psychiatry in Medicine*, 2013;46(1):39-55.
- Derbyshire SWG, Nichols TE, Firestone L, et al. Gender differences in patterns of cerebral activation during equal experience of painful laser stimulation. *J Pain* 2002;3:401–411.
- Derbyshire SWG. Gender, pain, and the brain. *PainClinicaIUpdates*. 2008;XVI(3).
- Fernandez E. *Anxiety, Depression, and Anger in Pain*. Dallas: Advanced Psychological Resources, Inc; 2002.
- Fillingim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *NeurosciBiobehavRev*. 2000;24:485–501.
- Gazarani P, Andersen OK, Arendt-Nielsen L. A Human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization. Gender-specific differences. *Pain*. 2005;118:155–163.
- Gracely R. H. *Studies of pain in human subjects // Wall and Melzack's Textbook of Pain / McMahon S. B., Koltzenburg M., Tracey I., Turk D. C. eds. – Elsevier, 2013. – P. 283–300.*
- Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, et al. Consensus Working Group of the Sex, Gender, and Pain SIG of the IASP. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*. 2007;132:S26–45.
- Hellström B, Lundberg U. Pain perception to the cold pressor test during the menstrual cycle in relation to estrogen levels and a comparison with men. *IntegrPhysiolBehav Sci*. 2000;35:132–141.
- Holdcroft A, Berkley KJ. Sex and gender differences in pain and its relief. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. 5th edition Churchill Livingstone; New York: 2005.
- Hucho T, Levine J.D. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. *Neuron* 2007;55:365–376.
- Ibrahimi K, Vermeersch S, Frederiks P, et al. The influence of migraine and female hormones on capsaicin-induced dermal blood flow. *Cephalalgia*. 2017 Oct;37(12):1164-1172.
- Ji Y, Tang B, Traub RJ. Modulatory effects of estrogen and progesterone on colorectal hyperalgesia in the rat. *Pain*. 2005;117:433–442.
- Ji, R. R., Samad, T. A., Jin, S. X., et al. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron* 2002;36:57–68.
- Klatzkin RR1, Mechlin B, Girdler SS. Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. *Eur J Pain*. 2010;14(1):77-82.
- Kowalczyk WJ, Evans SM, Bisaga AM, Sullivan MA, Comer SD. Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans. *J Pain*. 2006;7:151–160.
- Kowalczyk WJ, Sullivan MA, Evans SM, et al. Sex differences and hormonal influences on response to mechanical pressure pain in humans. *J Pain*. 2010;11:330–342.
- Lanlua P, Decorti F, Gangula PR, et al. Female steroid hormones modulate receptors for nerve growth factor in rat dorsal root ganglia. *BiolReprod*. 2001; 64(1):3318.
- Lemche AV, Chaban OS, Lemche E. Anger Traits Associated With Cardiovascular Risk Biomarkers in the Metabolic Syndrome. *Journal of Cardiovascular Nursing x Month*, 2015.
- Lugo M, Isturiz G, Lara C, et al. Sensory lateralization in pain subjective perception for noxious heat stimulus. *Somatosens Mot Res*. 2002; 19:207–212.
- Orsolini GC, et al. Psychopathology and aggressive behavior in cancer pain perception. *Funct Neurol*. 1989 Apr-Jun;4(2):185-8.
- Patapoutian A, Tate S, Woolf C. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nature Reviews*, 2009;8:55-68.
- Riera C, Huising M, Follett P, et al. TRPV1 Pain Receptors Regulate Longevity and Metabolism by Neuropeptide Signaling. *Cell* 2014 May 22;157:1023–1036.
- Riley JL, Robinson ME, Wise EA, et al. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*. 1999;81:225–235.
- Ring C, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Kavussanu M. Effects of sex, phase of menstrual cycle and gonadal hormone on pain in healthy humans. *Biol Psychol*. 2009;81:189–191.
- Sanchez AM, Cioffi R, Viganò P, et al. Elevated Systemic Levels of Endocannabinoids and Related Mediators Across the Menstrual Cycle in Women With Endometriosis. *Reprod Sci*. 2016 Aug;23(8):1071-9.
- Sherman JJ, LeResche L. Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol*. 2006;291:R245–256.
- Stening K, Eriksson O, Wahren L, et al. Pain sensations to the

cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to the menstrual phase and serum sex steroid levels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293:R1711–1716..

33. Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain.* 2009;146:47–55.

34. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain.* 1996;65:123–167.

35. Vassar M, Hale W. Reliability reporting across studies using the Buss Durkee Hostility Inventory. *J Interpers Violence.* 2009 Jan;24(1):20-37.

36. Veldhuijzen D, Keaser M, Traub D, et al. The role of circulating sex hormones in menstrual cycle dependent modulation of pain-related brain activation. *Pain.* 2013 Apr;154(4):548–559.

37. Webster GD et al. The Brief Aggression Questionnaire: Psychometric and Behavioral Evidence for an Efficient Measure of Trait Aggression. *AGGRESSIVE BEHAVIOR.* 2013;9999:1–20.

38. Xue Q, Jong B, Chen T, et al. Transcription of rat TRPV1 utilizes a dual promoter system that is positively regulated by nerve growth factor. *J Neurochem.* 2007 Apr;101(1):212-22.

39. Гребень Н.Ф. Психологические тесты для профессионалов. Минск: Современ. Шк., 2007;496.

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN HEAT PAIN THRESHOLD DEGREE AND TRPV1 RECEPTOR PROTEIN LEVEL OVER VARIOUS PHASES OF THE OVARIAN-MENSTRUAL CYCLE

Apkhazava M., Kvachadze I., Tsagareli M.

Tbilisi State Medical University, department of Physiology, Georgia

Numerous scientific studies demonstrating differences in pain sensitivity over various phases of the ovarian-menstrual cycle (OMC) in healthy women have been published in recent decades, but the basis for these differences is however still poorly understood. The aim of the current study was to assess the correlation between the heat pain threshold degree and the dynamics of TRPV1 (Transient receptor potential channeling subfamily V member1) receptor protein level, as well as aggression degree in healthy women in the follicular and luteal phases of OMC. An increased TRPV1 receptor protein level and a decreased thermal pain threshold were found in the luteal phase of

the OMC. The study revealed a correlation of the progesterone level in the luteal phase with a degree of increase of TRPV1 level, as well as with the degree of decrease of heat pain threshold. The relationship between the degree of pain threshold, as well as TRPV1 level with follicle stimulating (FSH), luteinizing (LH) hormones and prolactin levels was not found. Also, there was no correlation between TRPV1 or heat pain threshold levels and aggression degree.

Keywords: ovarian-menstrual cycle, follicular phase, luteal phase, progesterone level, TRPV1 level, heat pain sensitivity.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕЛЯЦИЯ СТЕПЕНИ ТЕПЛОВОГО БОЛЕВОГО ПОРОГА И КОНЦЕНТРАЦИИ РЕЦЕПТОРНОГО БЕЛКА TRPV1 В РАЗЛИЧНЫХ ФАЗАХ ОВАРИАЛЬНО-МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Абхазова М.В., Квачадзе И.Д., Цагарели М.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент физиологии, Грузия

Несмотря на то, что в течение последних десятилетий опубликовано немалое количество данных научных исследований, посвященных изучению динамики изменения болевой чувствительности у здоровых женщин в различных фазах овариально-менструального цикла (ОМЦ), все еще недостаточно понятными остаются механизмы, обуславливающие данные различия. Целью данного исследования являлось изучение корреляции степени теплового болевого порога и динамики концентрации рецепторного белка TRPV1 (Transient receptor potential cation channel subfamily V member1), а также степени агрессивности у здоровых женщин в фолликулярной и лютеиновой фазах ОМЦ.

Выявлены увеличение уровня рецепторного белка TRPV1 и понижение теплового болевого порога в лютеиновой фазе ОМЦ. Установлена корреляция уровня прогестерона в лютеиновой фазе со степенью увеличения концентрации TRPV1, а также со степенью понижения теплового болевого порога. Взаимосвязи между степенью болевого порога, а также концентрацией TRPV1 и уровнями фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и пролактина не обнаружено. Также, не выявлена корреляция между уровнями TRPV1 и теплового болевого порога с показателями степени агрессивности.

რეზიუმე

სითბური ტკივილის ზღურბლის ხარისხის და რეცეპტორული ცილა TRPV1-ის კონცენტრაციის კორელაცია ოვარიულ-მენსტრუალური ციკლის სხვადასხვა ფაზაში

მ. აფხაზავა, ი. კვაჭაძე, მ. ცაგარელი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფიზიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

ჯანმრთელი ქალის ორგანიზმში ოვარიულ-მენსტრუალური ციკლის (ომც) სხვადასხვა ფაზაში ტკივილის ზღურბლის ცვლილების ხარისხის დინამიკის შესახებ ბოლო ათწლეულის განმავლობაში გამოქვეყნებული ბევრი კვლევის შედეგების მიუხედავად, ამ ცვლილებების განმსაზღვრელი მექანიზმები დღემდე არაა ბოლომდე ახსნილი.

წარმოდგენილი კვლევის მიზანს შეადგენდა სითბური ტკივილის ზღურბლის ხარისხის და რეცეპტორული ცილა TRPV1-ის (*Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*) კონცენტრაციის დინამიკის კორელაციის, ასევე, ქალების აგრესიულობის ხარისხის შეფასება ომც-ის ფოლიკულურ და ლუთეინურ ფაზებში.

დადგენილია რეცეპტორული ცილა TRPV1-ის მანვენებლის ზრდა და სითბური ტკივილის ზღურბლის ხარისხის შემცირება ლუთეინურ ფაზაში. დადგენილია ამავე ფაზაში პროგესტერონის დონის კორელაცია ცილა TRPV1-ის მანვენებლის ზრდასთან და სითბური ტკივილის ზღურბლის ხარისხის შემცირებასთან. დამოკიდებულება ტკივილის ზღურბლის ხარისხს, TRPV1-ის კონცენტრაციას, ფოლიკულმასტიმულირებელი, მალუთეინიზებელი ჰორმონების და პროლაქტინის კონცენტრაციას შორის არ გამოვლინდა; ასევე, არ დადგინდა TRPV1-ის დონისა და სითბური ტკივილის ზღურბლის ხარისხის კორელაცია აგრესიულობის ხარისხის მანვენებელთან.

THE MORPHOLOGICAL PICTURE OF LOCAL IMMUNE RESPONSES IN THE KIDNEYS, URETERS AND BLADDER OF THE FOETUSES AND NEWBORNS, WHO DEVELOPED IN CONDITIONS OF MATERNAL PREECLAMPSIA

¹Sorokina I., ¹Myroshnychenko M., ²Sherstiuk S., ²Zubova Y., ²Nakonechna S., ²Panov S.

¹Kharkiv National Medical University, Department of Pathological Anatomy;

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Department of Human Anatomy, Ukraine

The immune system, together with the nervous and endocrine ones, ensures the internal homeostasis of human. Besides identification and neutralization of genetically foreign substances the immune system also maintains control over proliferation and differentiation of cells in human tissues and organs as well as ensures processes of regeneration and detoxification [2]. The formation of the human immune system takes place mostly during the period of prenatal ontogenesis; in this connection, peculiarities in the course and complications of pregnancy in the mother produce a tremendous effect on the condition of the foetus and newborn [4].

Preeclampsia is one of the most severe complications of pregnancy. According to data of the World Health Organization, preeclampsia is observed in 2-5 % of pregnant women of Europe, but in developing countries the number of this

complication increases up to 10-18 % [22]. Preeclampsia is one of the key factors of maternal and perinatal morbidity and mortality [17].

Scientific literature has information about the effect of maternal preeclampsia on the central and some peripheral organs of the immune system of foetuses and newborns [19], but there are no data about morphological characteristics of local immune responses in the urinary system organs of foetuses and newborns from the mothers, whose pregnancy was complicated with preeclampsia.

The purpose of the study was to reveal the morphological peculiarities of local immune responses in the kidneys, ureters and bladder of the foetuses and newborns, who developed in conditions of maternal preeclampsia with different degrees of its severity.

Material and methods. The material of the study was the tissue of the kidneys, ureters and bladder of mature fetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy and those ones, whose pregnancy was complicated by preeclampsia of different degrees of severity. The above tissues were taken in the course of autopsies on the basis of the Public Health Protection Institution «Kharkiv City Perinatal Centre». Four groups were formed in this study: group I – fetuses (n=13) and newborns (n=15) from mothers with physiological pregnancy; group II – fetuses (n=12) and newborns (n=13) from mothers, whose pregnancy was complicated with a mild degree of preeclampsia; group III – fetuses (n=13) and newborns (n=14) from mothers, whose pregnancy was complicated with a moderately severe degree of preeclampsia; group IV – fetuses (n=13) and newborns (n=13) from mothers, whose pregnancy was complicated with severe preeclampsia.

During each case of autopsy, one tissue fragment was dissected out from each kidney and ureter as well as one tissue fragment from the bladder. The taken material was fixed in 10% formalin solution. Consolidation of the tissues, fixed in formalin, was achieved by processing through alcohols with an increasing concentration, celloidin and chloroform followed by embedding with paraffin. Serial sections, $4-5 \times 10^{-6}$ m thick, were made from the prepared blocks for subsequent staining. The resultant microspecimens, stained with haematoxylin and eosin, were studied using microscope «Olympus BX-41».

The peroxidase reaction with monoclonal antibodies to CD4 (the marker of helper T lymphocytes), CD8 (the marker of suppressor T lymphocytes), CD20 (the marker of B lymphocytes) and CD68 (the marker of macrophages) was carried out in the urinary system organs of fetuses and newborns for phenotyping immune cells. In order to identify the general population of T lymphocytes, we conducted immunohistochemical studies with the indirect Coombs test according to M. Brosman's technique (1979) using monoclonal antibodies to CD3 [3]. The absolute count of the cells, which expressed the above receptors, was revealed in each microspecimen in 5 randomly chosen microscope fields of view with magnification $\times 1000$.

The immunoregulatory index was calculated as the ratio of the absolute count of CD4 cells to the absolute count of CD8 cells.

The nonparametric Mann-Whitney U test was used for statistical assessment of the obtained values. The significance of differences between the indices was accepted under the significance level of $p < 0.05$. Statistical calculations were made using Statistic Soft 6.0 program.

Results and their discussion. Our examination of haematoxylin and eosin-stained microspecimens of renal tissue from fetuses and newborns of group I revealed few immune cells in capillary loops of glomeruli as well as a scanty and irregularly located infiltration with immune cells in the stroma of the renal cortex and medulla in the periglomerular, intertubular, peritubular and perivascular regions. The above immune cells, which we observed in the kidneys of fetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy,

participated in provision of local immune homeostasis and corresponded to the age norm [20].

The kidneys of fetuses and newborns from groups II-IV also revealed an infiltration with immune cells, it being more marked versus group I and having the similar localization. It should be noted that in the kidneys (Fig. 1) of fetuses and newborns from groups II-IV the above infiltration with immune cells was more marked in foci of sclerosis in the interstitium, around glomerular and tubular cysts, immature glomeruli and tubules as well as glomeruli with fibroplastic changes.

The infiltration with immune cells in the ureters and bladder of fetuses and newborns from groups II-IV was more marked versus group I too. In groups I-IV in the epithelial layer between epitheliocytes of the fetuses and newborns ureters and bladder immune cells were found; in the lamina propria and submucosa it was revealed some places of a focal infiltration with immune cells and some places of the diffuse one, but the latter infiltration prevailed.

If in fetuses and newborns from group I the focal character of an infiltration with immune cells in the lamina propria and submucosa was more marked in the bladder versus the ureter, no such feature was found in groups II-IV. All the groups also revealed an infiltration with immune cells in the muscular and adventitial layers of the ureters and bladder, which localized mostly around vessels.

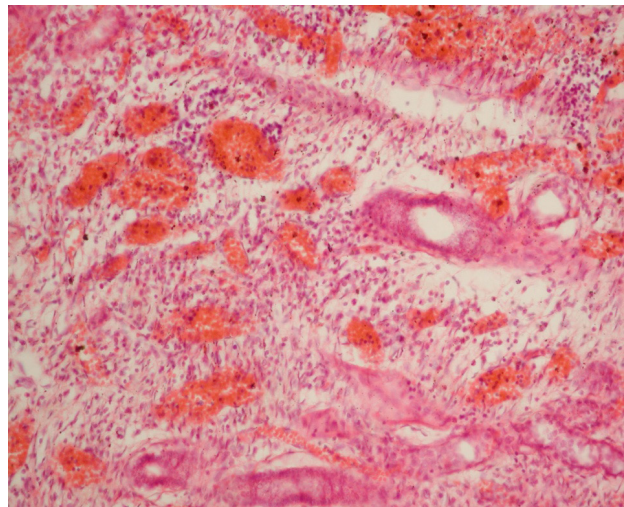


Fig. 1. Group IV. Infiltration with immune cells in the foetus kidney. Haematoxylin and eosin, $\times 200$

Our analysis of the expression of an infiltration with immune cells in the ureter and bladder of fetuses and newborns revealed that in group I the above infiltration was more marked in the mucous and submucous layers, while in groups II-IV this infiltration with immune cells was marked in all layers.

Immunohistochemistry of the renal, ureteri and bladder tissues of fetuses and newborns of all groups found out that the infiltration with immune cells, which we revealed, included T lymphocytes (Fig.2), containing T helpers and T suppressors (Fig.3), B lymphocytes and macrophages (Fig.4).

The immune system of the foetus and newborn is known to be the most vulnerable to the effect of various unfavorable factors of the environment that is more manifested in peculiarities of development and course of diseases including those of the urinary system organs [8]. Previous clinical examinations demonstrated disturbances in immunological blood values of newborns from the mothers, whose pregnancy was complicated with preeclampsia [7].

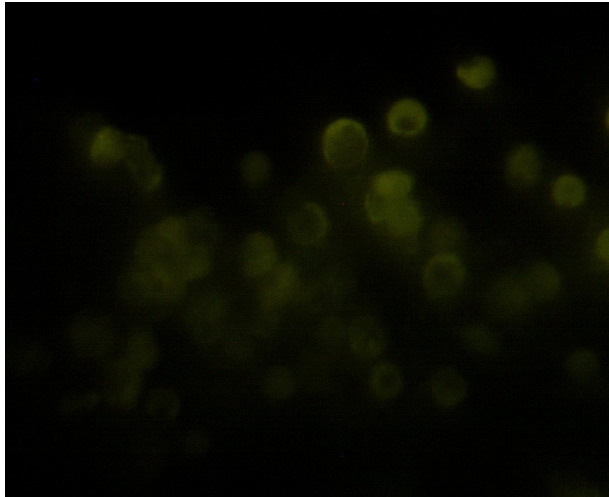


Fig. 2. Group III. A group of CD3 positive cells in the bladder of a newborn. The indirect Coombs reaction with monoclonal antibodies to CD3, $\times 600$

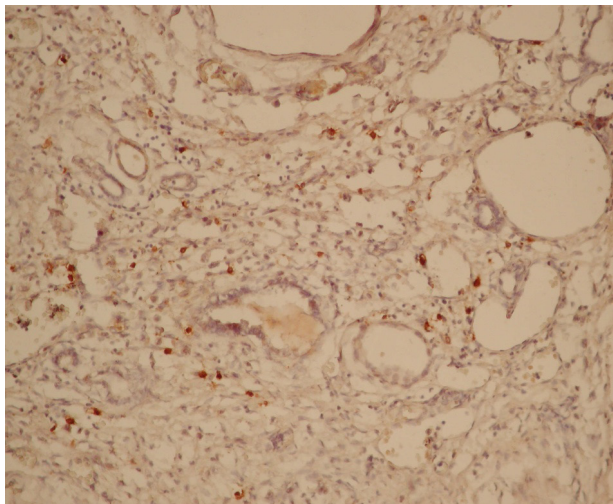


Fig. 3. Group IV. CD8 positive cells in a newborn's kidney. The peroxidase reaction with monoclonal antibodies to CD8, $\times 200$

Mild maternal preeclampsia in the kidneys, ureters and bladder of foetuses and newborns activates the macrophage system, T cell and B cell immunity, as it was shown by a significant ($p < 0.05$) increase in the mean count of macrophages, T lymphocytes and B lymphocytes versus group I (Tables 1-3). Our analysis of the subpopulation of T lymphocytes in group II revealed prevalence of the fraction of suppressor-induced lymphocytes over T helpers, while group I demonstrated

prevalence of the helper potential over the suppressor one. Besides we revealed a significant ($p < 0.05$) decrease of the count of T helpers and an increase of the count of T suppressors in group II versus group I with a resultant significant ($p < 0.05$) decrease of the immunoregulatory index.

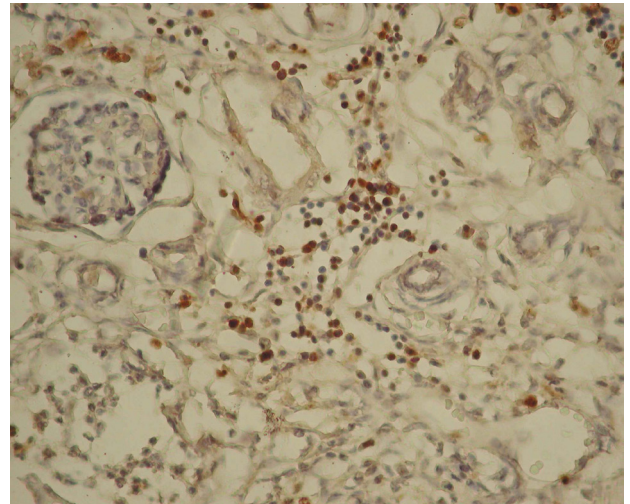


Fig. 4. Group III. CD68 positive cells in a newborn's kidney. The peroxidase reaction with monoclonal antibodies to CD68, $\times 400$

The immunological theory is one of the basic theories of the development of preeclampsia [22]. The activation of the macrophage system, T cell and B cell immunity, revealed by us in the kidneys, ureters and bladder of foetuses and newborns, is likely to be a response to the antigenic stimulation, caused by maternal preeclampsia. Subpopulation changes among T lymphocytes characterized by an increased count of T suppressors, which inhibit an activation of T helpers, B lymphocytes and plasmocytes [1], and a decreased count of T helpers, whose main function consists in identification of foreign antigens represented by macrophages, as well as secretion of interleukins, which stimulate differentiation of B lymphocytes and formation of plasmocytes on them followed by production of immunoglobulins [1], are, from our point of view, the compensatory response.

In cases of moderately severe and severe maternal preeclampsia in the kidneys, ureters and bladder of foetuses and newborns it was revealed a significant ($p < 0.05$) increase of the absolute count of CD3, CD20 and CD68 positive cells versus group I (Tables 1-3). Our analysis of the absolute number of subpopulations of T lymphocytes in groups III and IV demonstrated prevalence of the helper potential over the suppressor one, we considering this fact as evidence of the stage of decompensation, as well as a significant ($p < 0.05$) increase of the absolute count of CD4 and CD8 positive cells versus group I. In foetuses and newborns from group III versus group I, the immunoregulatory index in the kidneys significantly ($p < 0.05$) increased, but in the ureters and bladder had a tendency ($p > 0.05$) to increase. In the kidneys, ureters and bladder of foetuses and newborns from group IV the immunoregulatory index significantly ($p < 0.05$) increased versus group I.

Table 1. The mean values of the absolute count of immune cells and immunoregulatory index in the kidneys of fetuses and newborns

Group No.	Foetus/New-born	The mean values of the absolute count of immune cells					Immunoregulatory index
		CD3	CD4	CD8	CD20	CD68	
I	Foetus	10.52±0.27	5.06±0.15	2.68±0.09	3.15±0.15	5.20±0.19	1.99±0.08
	Newborn	13.88±0.26 p ₁ <0.05	7.56±0.16 p ₁ <0.05	3.41±0.10 p ₁ <0.05	4.99±0.16 p ₁ <0.05	6.77±0.20 p ₁ <0.05	2.30±0.08 p ₁ <0.05
II	Foetus	12.63±0.31 p ₂ <0.05	3.82±0.13 p ₂ <0.05	6.12±0.15 p ₂ <0.05	5.63±0.19 p ₂ <0.05	7.85±0.21 p ₂ <0.05	0.63±0.02 p ₂ <0.05
	Newborn	15.65±0.20 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	5.14±0.20 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	7.46±0.18 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	8.32±0.24 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	10.63±0.25 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	0.74±0.05 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05
III	Foetus	15.93±0.28 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	7.46±0.14 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	3.35±0.13 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	7.58±0.18 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	8.89±0.24 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	2.47±0.12 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05
	Newborn	17.91±0.20 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	10.83±0.20 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	4.36±0.13 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	10.07±0.18 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	11.67±0.23 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	2.68±0.12 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05
IV	Foetus	18.12±0.35 p ₂ <0.05 p ₄ <0.05	11.05±0.22 p ₂ <0.05 p ₄ <0.05	4.71±0.18 p ₂ <0.05 p ₄ <0.05	10.51±0.22 p ₂ <0.05 p ₄ <0.05	13.03±0.31 p ₂ <0.05 p ₄ <0.05	2.69±0.16 p ₂ <0.05 p ₄ >0.05
	Newborn	20.25±0.22 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₄ <0.05	13.92±0.21 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₄ <0.05	5.25±0.25 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05 p ₄ <0.05	13.36±0.28 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₄ <0.05	15.46±0.27 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₄ <0.05	3.40±0.29 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05 p ₄ >0.05

p₁ – versus the foetal value; p₂ – versus the value from group I; p₃ – versus the value from group II; p₄ – versus the value from group III

Table 2. The mean values of the absolute count of immune cells and immunoregulatory index in the ureters of fetuses and newborns

Group No.	Foetus/New-born	The mean values of the absolute count of immune cells					Immunoregulatory index
		CD3	CD4	CD8	CD20	CD68	
I	Foetus	9.08±0.15 p ₂ <0.05	4.77±0.11 p ₂ >0.05	2.42±0.07 p ₂ >0.05	2.60±0.13 p ₂ <0.05	4.28±0.18 p ₂ <0.05	2.08±0.08 p ₂ >0.05
	Newborn	12.88±0.20 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	6.40±0.12 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	2.88±0.08 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	3.89±0.18 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	5.33±0.20 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	2.37±0.09 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05
II	Foetus	11.20±0.20 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	2,35±0,12 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	5.02±0.13 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	4.73±0.16 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	6.33±0.18 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	0.48±0.03 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05
	Newborn	14.17±0.24 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	3.83±0.14 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	6.58±0.13 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	7.25±0.17 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	9.06±0.18 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	0.59±0.02 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05

III	Foetus	14.12±0.18 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₄ <0.05	6.02±0.15 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₄ <0.05	2.88±0.10 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₄ <0.05	5.91±0.18 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₄ <0.05	7.68±0.16 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₄ <0.05	2.26±0.10 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05
	Newborn	16.21±0.19 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₄ <0.05	9.19±0.21 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₄ <0.05	3.86±0.14 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₄ <0.05	8.96±0.21 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₄ <0.05	10.10±0.25 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₄ <0.05	2.57±0.10 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05
IV	Foetus	16.66±0.22 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₅ <0.05	9.11±0.16 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₅ <0.05	3.85±0.10 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₅ <0.05	8.69±0.20 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₅ <0.05	11.35±0.25 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₅ <0.05	2.44±0.06 p ₂ >0.05 p ₃ <0.05 p ₅ <0.05
	Newborn	18.95±0.22 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₅ <0.05	11.66±0.17 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₅ <0.05	4.28±0.12 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₅ <0.05	11.26±0.21 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₅ <0.05	13.95±0.24 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05 p ₅ <0.05	2.89±0.11 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05 p ₃ <0.05 p ₅ <0.05

p₁ – versus the foetal value; p₂ – versus the corresponding value of the kidney;
p₃ – versus the value from group I; p₄ – versus the value from group II; p₅ – versus the value from group III

Table 3. The mean values of the absolute count of immune cells and immunoregulatory index in the bladder of foetuses and newborns

Group No.	Foetus/New-born	The mean values of the absolute count of immune cells					Immunoregulatory index
		CD3	CD4	CD8	CD20	CD68	
I	Foetus	9.40±0.16 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	4.82±0.15 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05	2.54±0.08 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05	2.42±0.14 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	4.18±0.16 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	1.99±0.07 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05
	Newborn	12.63±0.25 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	6.49±0.15 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	2.93±0.10 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	3.96±0.13 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	5.48±0.16 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	2.36±0.10 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05
II	Foetus	11.38±0.20 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05	2.65±0.20 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05	5.32±0.17 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05	4.95±0.16 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05	6.07±0.17 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05	0.54±0.03 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05
	Newborn	14.03±0.26 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05	3.82±0.11 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05	6.29±0.14 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05	7.45±0.15 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05	9.55±0.20 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05	0.66±0.02 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05
III	Foetus	13.97±0.25 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₅ <0.05	6.20±0.19 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₅ <0.05	2.98±0.10 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₅ <0.05	6.03±0.19 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₅ <0.05	7.26±0.22 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₅ <0.05	2.23±0.10 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05 p ₄ >0.05 p ₅ <0.05
	Newborn	16.69±0.21 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₅ <0.05	9.04±0.19 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₅ <0.05	3.89±0.12 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₅ <0.05	8.70±0.19 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₅ <0.05	10.24±0.29 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₅ >0.05	2.53±0.12 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05 p ₄ >0.05 p ₅ <0.05

IV	Foetus	16.80±0.23 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₆ <0.05	9.03±0.16 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₆ <0.05	3.86±0.12 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₆ <0.05	8.54±0.18 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₆ <0.05	11.66±0.28 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₆ <0.05	2.49±0.09 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₆ <0.05
	Newborn	18.72±0.20 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₆ <0.05	11.75±0.16 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₆ <0.05	4.20±0.11 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₆ >0.05	11.69±0.26 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₆ <0.05	14.06±0.23 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₆ <0.05	2.94±0.10 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05 p ₄ <0.05 p ₆ <0.05

p₁ – versus the foetal value; p₂ – versus the value of the kidney; p₃ – versus the value in the ureter;
p₄ – versus the value from group I; p₅ – versus the value from group II; p₆ – versus the value from group III

Our comparative analysis of the absolute count of basic clones of immune cells and the immunoregulatory index in groups II-IV (Tables 1-3) revealed an increase of the immune cell infiltration in the kidneys, ureters and bladder of foetuses and newborns depending upon an aggravation of maternal preeclampsia. Thus, in group III versus group II the absolute count of CD3, CD8, CD20 and CD68 cells and the immunoregulatory index in foetuses and newborns in the majority of cases significantly (p<0.05) increased (except for the absolute count of CD68 cells in the bladder of newborns that tended (p>0.05) to increase), the absolute count of CD4 cells significantly (p<0.05) decreased. In group IV versus group III: in the kidneys of foetuses and newborns it was revealed a significant (p<0.05) increase of the absolute count of CD3, CD4, CD8, CD20 and CD68 cells, the immunoregulatory index having a tendency (p>0.05) to increase; in the ureters of foetuses and newborns it was demonstrated a significant (p<0.05) increase of the absolute count of CD3, CD4, CD8, CD20 and CD68 cells and the immunoregulatory index; in the bladder of foetuses and newborns it was revealed a significant (p<0.05) increase of the absolute count of CD3, CD4, CD20 and CD68 cells and the immunoregulatory index, the absolute count of CD8 cells significantly (p<0.05) increasing in foetuses and tending (p>0.05) to increase in newborns.

In newborns versus foetuses from groups I-IV, the absolute count of CD3, CD4, CD8, CD20 and CD68 cells in the kidneys was in the majority of cases significantly (p<0.05) larger (except for the absolute count of CD8 cells in group IV, which tended (p>0.05) to increase), while the immunoregulatory index was significantly (p<0.05) larger in group I and had a tendency (p>0.05) to increase in groups II-IV; the absolute count of CD3, CD4, CD8, CD20 and CD68 cells in the ureters was significantly (p<0.05) larger, while the immunoregulatory index in group I tended (p>0.05) to increase and was significantly (p<0.05) larger in groups II-IV; the absolute count of CD3, CD4, CD8, CD20 and CD68 cells in the bladder was in the majority of cases significantly (p<0.05) larger (except for the absolute count of CD8 cells in group IV, which tended (p>0.05) to increase), while the immunoregulatory index in group III tended (p>0.05) to increase and was significantly (p<0.05) larger in groups I, II and IV. The age-dependent, i.e. from the foetus to the

newborn, quantitative increment of immune cells in the urinary system organs that we revealed in group I demonstrates the functional activity growth of the immune system [21]. But in groups II-IV the above quantitative increment of immune cells in the urinary system organs is caused, from our viewpoint, by the effect of maternal preeclampsia rather than by age-specific peculiarities only, as it is known that the earlier the foetus is affected by a pathogenic factor the more marked are disorders in the morphofunctional state of different organs and systems in the newborn [5].

When we analysed the count of basic clones of immune cells and the immunoregulatory index in the urinary system organs of foetuses and newborns from groups I-IV, in the majority of cases in their kidneys it was revealed significantly (p<0.05) larger values of the absolute count of CD3, CD4, CD8, CD20 and CD68 cells (except for the absolute count of CD4 and CD8 cells in the ureters and bladder of foetuses from group I and the absolute count of CD8 cells in the bladder of foetuses from group III, which had a tendency (p>0.05) to lowering) versus the ureters and bladder. The immunoregulatory index in the kidneys of foetuses and newborns from groups I-IV in the majority of cases did not significantly (p>0.05) differ versus the corresponding index in the ureters and bladder, but in group II the above value in the ureters of foetuses and newborns was significantly (p<0.05) less. The absolute count of basic clones of immune cells and the immunoregulatory index in the ureters versus the bladder in foetuses and newborns from groups I-IV did not differ significantly (p>0.05). A more marked infiltration with immune cells in the kidneys versus the ureters and bladder in both foetuses and newborns from groups I-IV shows that this organ is more functionally active versus other organs of the urinary system [10].

Our study has demonstrated that local immune responses in the kidneys, ureters and bladder of foetuses and newborns from the mothers, whose pregnancy was complicated with preeclampsia, pass with some abnormal deviations and are characterized by an extreme activation of the macrophage system, T cell and B cell immunity. Notably, the failures of local immune responses in the kidneys, ureters and bladder that we revealed increase from the foetus to the newborn and with an aggravation of maternal

preeclampsia, thereby affecting the morphofunctional state of the urinary system organs in such children.

The participation of immune cells in the development of pathology of the urinary system organs in children does not cause any doubts. For example, at present macrophages are attributed to not only functions of destruction of defected damaged cells, but also their participation in the development of a pathological process [6,16].

Studies on experimental animals have shown that a selective removal of cells of the macrophage line decreases the degree of damage of the renal parenchyma and intensity of the fibrotic process, whereas a transfusion of macrophages, on the contrary, potentiates phenomena of alteration in the kidneys [9].

Macrophages take an active part in the mechanisms of development of glomerulonephritis. The tubulointerstitial accumulation of macrophages has been proved to correlate with the degree of renal dysfunction and be the prognosis for progression of the disease[11].

Macrophages have such an important property as phenotypical plasticity, i.e. they are able to change their phenotype depending upon the character of their microenvironment. For example, at early stages of an inflammation macrophages acquire M 1 phenotype, which is characterized by production of such inflammation mediators as active forms of oxygen, tumour necrosis factor α , interferon γ , interleukin 1β , interleukin 6, interleukin 12, interleukin 18, interleukin 23, nitrogen monoxide and matrix metalloproteinase 12 that facilitate secondary alteration of the renal tissue. With the progression of a pathological process and development of fibrosis a gradual transformation of M 1 phenotype into M 2 phenotype is observed. M 2 macrophages produce transforming growth factor $\beta 1$, insulin-like growth factor 1, thrombocyte growth factor, fibroblast growth factor 2 and other profibrotic cytokines. It has been proved that an accumulation of a large number of macrophages in the interstitial space causes an intrarenal haemodynamic disorder and an increased formation of angiotensin II, which produces a marked profibrotic effect. It has been also observed that macrophages themselves can transform into collagen-producing myofibroblast-like cells after a change in their microenvironment [9, 15].

Lymphoid infiltration is one of the principal mechanisms in the development of, for example, chronic glomerulonephritis, chronic renal disease and pyelonephritis. A considerable part in pathogenetic mechanisms of development of chronic glomerulonephritis is played by lymphocyte-produced interleukins, growth factors. In certain conditions interleukins take part in stimulation of proliferation of mesangial cells and development of crescents [12-14,18].

Thus, as a result of an excessive antigenic stimulation caused by maternal preeclampsia the local immune responses in the organs of the urinary system, which in physiological conditions fulfill exclusively protective functions, can become alterative and develop morphofunctional changes in the kidneys, ureters and bladder of foetuses and newborns.

Conclusions.

1. Local immune responses in the kidneys, ureters and bladder of the foetuses and newborns pass with some abnormal deviations characterized by quantitative changes of CD 3, CD 4, CD 8, CD 20 and CD 68 cells, whose degree of manifestation increases from the foetus to the newborn and with an aggravation of maternal preeclampsia.

2. The mild, moderately severe as well as severe degrees of preeclampsia result in an extreme activation of the macrophage system, T cell and B cell immunity in the kidneys, ureters and bladder of foetuses and newborns that manifests itself with an increase of the absolute count of CD3, CD20 and CD68 cells.

3. Mild preeclampsia causes an increase of the absolute count of CD8 cells and a decrease of the absolute count of CD4 cells in the kidneys, ureters and bladder of foetuses and newborns with a resultant lowering of the immunoregulatory index. The moderately severe and severe degrees of preeclampsia cause an increase of the absolute count of CD4 cells and a decrease of the absolute count of CD8 cells with a corresponding elevation of the immunoregulatory index.

4. In foetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy as well as from mothers, whose pregnancy was complicated with preeclampsia having different degrees of severity, their kidneys are characterized by a more marked infiltration with immune cells versus their ureters and bladder.

REFERENCES

1. Гистология: Учебник /Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др. Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. - 5-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина; 2002: 744 с: ил. (Учеб. лит. для студ. мед. вузов).
2. Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы // Медицинская иммунология 2013; 15(1): 45–50.
3. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formal-parafinovego material // Cs. Patol. 1979; 15(4): 215-220.
4. Chistiakova G.N. Immunological aspects in relationships between the maternal and foetal organisms in physiological and pathological pregnancy. The Herald of the Ural Medical Academic Science. – 2009. – No. 4. – P. 59-62.
5. Chistiakova G.N. Immunological peculiarities in the period of early postnatal adaptation of newborns from women with a pathological course of pregnancy. The Mother and Child in the Kuznetsk Basin. – 2005. – No. 3 (22). – P. 17-21.
6. Ivanova Ye.A. Individual peculiarities in the reaction of lymphoid formations of the jejunum of rats under a stress influence. Morphology. – 2011. – Vol. 139, No. 2. – P. 45-48.
7. Kolesnikova S.M., Levkova Ye.A. Clinical-immunological peculiarities in infants born by mothers with pathology of their gestational process. The Herald of Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine. – 2010. – Vol. 8, No. 2. – P. 72-77.
8. Kudin M.V., Skripkin A.V. An immunology research in children with renal diseases, who live in ecologically unfavourable regions. Medical Immunology. – 2009. – Vol. 11, No. 6. – P. 587-592.
9. Morozova O.L., Budnik I.A., Morozov D.A., Maltseva L.D., Melnikova Yu.A. Macrophages are a new target for antifibrotic

therapy in children with obstructive uropathies. Paediatrics. – 2015. – Vol. 94, No. 3. – P. 182-187.

10. Myroshnychenko M.S. Local immune responses in the kidneys, ureters and bladder of foetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy. Problems of Continuous Medical Education and Science. – 2017. – No. 4. – P. 66-70.

11. Nikolic-Paterson D.J., Atkins R.C. The role of macrophages in glomerulonephritis. Nephrology Dialysis Transplantation 2001; 16(Suppl. 5): 3-7.

12. Nikolic-Paterson D.J. CD4 T cells: a potential player in renal fibrosis. Kidney International. 2010; 78: 333-335.

13. Pleshkova Ye.M. The role of the immune system in the development and course of infection of the urinary system in children. The Herald of Smolensk State Medical Academy 2014; 13(3): 35-40.

14. Riabova T.S., Aryev A.L. On the problem of proliferation of mesangial cells in ontogenesis // Successes of Gerontology 2010; 23(3): 349-356.

15. Sakharov V.N., Litvitsky P.F. The role of different macrophage phenotypes in the development of human diseases // The Herald of the Russian Academy of Medical Sciences 2015;– 1: 26-31.

16. Sarah C., Huen, Lloyd G. Cantley. Macrophages in renal injury

and repair. Annual Review of Physiology. 2017; 79: 449-469.

17. Sidorova I.S., Unanian A.L. Comprehensive prevention of preeclampsia in a high-risk pregnancy using organic magnesium salts combined with pyridoxine // The Russian Herald of the Obstetrician-Gynaecologist. 2013; 13(4): 74-78.

18. Sokurenko S.I., Fedoseev A.N., Borisova T.V. Immunological disorders in patients with chronic renal diseases. Prospects of immunosupportive therapy. Clinical Practice. 2014; 3: 83-88.

19. Sorokina I.V., Galata D.I. Analysis of organometric data of the thymus and spleen in foetuses and newborns from mothers with preeclampsia depending upon their anthropometric features and severity of preeclampsia. Theoretical and Experimental Medicine. 2010; 2: 4-9.

20. Syrtsov V.K., Voloshin N.A., Alieva Ye.G. The peripheral organs of the immune system. Urgent Problems of the Pharmaceutical and Medical Science and Practice. – 2011. – Vol. XXIV, No. 1. – P. 8-11.

21. Titova N.D. The development of the immunity system of the foetus, newborn and infants. Immunopathology, Allergology, Infectology. – 2007. – No. 4. – P. 38-46.

22. Veropotvelian P.N., Veropotvelian N.P., Smorodskaya Ye.P. Modern approaches to the diagnosis of preeclampsia. Woman's Health. – 2013. – No. 8 (84). – P. 79-84.

SUMMARY

THE MORPHOLOGICAL PICTURE OF LOCAL IMMUNE RESPONSES IN THE KIDNEYS, URETERS AND BLADDER OF THE FOETUSES AND NEWBORNS, WHO DEVELOPED IN CONDITIONS OF MATERNAL PREECLAMPSIA

¹Sorokina I., ¹Myroshnychenko M., ²Sherstiuk S., ²Zubova Y., ²Nakonechna S., ²Panov S.

¹*Kharkiv National Medical University, Department of Pathological Anatomy;*

²*V.N. Karazin Kharkiv National University, Department of Human Anatomy, Ukraine*

The purpose of the research consisted in revealing morphological peculiarities of local immune responses in the kidneys, ureters and bladder of the foetuses and newborns, who developed in conditions of maternal preeclampsia with different degrees of its severity.

The research was conducted on autopsy material: the kidneys, ureters and bladders of mature foetuses and newborns. Four groups were formed in the study: group I – foetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy; group II – foetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated with a mild degree of preeclampsia; group III – foetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated with a moderately severe degree of preeclampsia; group IV – foetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated with severe preeclampsia. An immune infiltration in the organs of the urinary system of foetuses and newborns was studied with help of histological, immunohistochemical and morphometric methods of examination.

In the course of the study it was revealed that local immune responses in the kidneys, ureters and bladder of the foetuses and newborns passed with some abnormal deviations characterized by quantitative changes of CD3, CD4, CD8, CD20 and CD68 cells, whose degree of manifestation increased from the foetus to the newborn and with an aggravation of maternal preeclampsia. Mild, moderately

severe as well as severe preeclampsia resulted in an extreme activation of the macrophage system, T cell and B cell immunity in the kidneys, ureters and bladder of foetuses and newborns that manifested itself with an increase of the absolute count of CD3, CD20 and CD68 cells. Mild preeclampsia caused an increase of the absolute count of CD8 cells and a decrease of the absolute count of CD4 cells with a resultant lowering of the immunoregulatory index. Moderately severe and severe preeclampsia caused an increase of the absolute count of CD4 cells and a decrease of the absolute count of CD8 cells with a corresponding elevation of the immunoregulatory index. In foetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy as well as from mothers, whose pregnancy was complicated with preeclampsia having different degrees of severity, their kidneys were characterized by a more marked infiltration with immune cells versus their ureters and bladder.

Thus, as a result of an excessive antigenic stimulation caused by maternal preeclampsia the local immune responses in the organs of the urinary system, which in physiological conditions fulfill exclusively protective functions, can become alterative and develop morphofunctional changes in the kidneys, ureters and bladder of foetuses and newborns.

Keywords: local immune responses, kidney, ureter, bladder, foetus, newborn, preeclampsia.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА МЕСТНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В ПОЧКАХ, МОЧЕТОЧНИКАХ И МОЧЕВОМ ПУЗЫРЕ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ, КОТОРЫЕ РАЗВИВАЛИСЬ В УСЛОВИЯХ МАТЕРИНСКОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

¹Сорокина И.В., ¹Мирошниченко М.С., ²Шерстюк С.А.,
²Зубова Е.О., ²Наконечная С.А., ²Панов С.И.

¹Харьковский национальный медицинский университет, кафедра патологической анатомии; ²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, кафедра анатомии человека, Украина

Целью исследования явилось выявление морфологических особенностей местных иммунных реакций в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, которые развивались в условиях материнской преэклампсии различной степени тяжести.

Исследование проведено на аутопсийном материале – почках, мочеточниках и мочевом пузыре, доношенных плодов и новорожденных. Сформировано четыре группы: группа I – плоды и новорожденные от матерей с физиологической беременностью; группа II – плоды и новорожденные от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией легкой степени тяжести; группа III – плоды и новорожденные от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией средней степени тяжести; группа IV – плоды и новорожденные от матерей, беременность которых осложнилась тяжелой преэклампсией. Иммунную инфильтрацию в органах мочевыделительной системы плодов и новорожденных изучали посредством гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов исследования.

В ходе исследования установлено, что местные иммунные реакции в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных протекают с определенными отклонениями от нормы, которые характеризуются количественными изменениями CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 клеток, степень выраженности которых нарастает от плода к новорожденному и с утяжелением материнской преэклампсии. Преэклампсия легкой степени тяжести, средней степени, а также тяжелая преэклампсия приводит к чрезмерной активации макрофагальной системы, Т-клеточного и В-клеточного иммунитета в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, что проявляется увеличением абсолютного количества CD3, CD20, CD68 клеток.

Таким образом, местные иммунные реакции в органах мочевыделительной системы, выполняя в физиологических условиях исключительно защитные функции, в результате чрезмерной антигенной стимуляции, обусловленной материнской преэкламп-

сией, могут принимать альтернативный характер и приводить к морфофункциональным изменениям в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных.

რეზიუმე

ადგილობრივი იმუნური რეაქციების მორფოლოგიური სურათი დედის პრეეკლამპსიის პირობებში განვითარებული ნაყოფისა და ახალშობილების თირკმლებში, შარდსაწვეთსა და შარდის ბუშტში

¹ი. სოროკინა, ¹მ. მიროშნიჩენკო, ²ს. შერსტიუკი,
²ე. ზუბოვა, ²ს. ნაკონეჩნაია, ²ს. პანოვი

¹ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიური ანატომიის კათედრა; ²ხარკოვის ვ. კარაზინის სახელობის ეროვნული უნივერსიტეტი, ადამიანის ანატომიის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ადგილობრივი იმუნური რეაქციების მორფოლოგიური თავისებურებების შეფასება დედის სხვადასხვა ხარისხის სიმძიმის პრეეკლამპსიის პირობებში განვითარებული ნაყოფისა და ახალშობილის თირკმლებში, შარდსაწვეთსა და შარდის ბუშტში.

კვლევა ჩატარებულია აუტოფსიურ მასალაზე – ვადამდე მისული ნაყოფის და ახალშობილის თირკმლებზე, შარდსაწვეთებსა და შარდის ბუშტზე. გამოყოფილი იყო ოთხი ჯგუფი: I – ნაყოფები და ახალშობილები ფიზიოლოგიური ორსულობის მქონე დედებისგან, II ჯგუფი - ნაყოფები და ახალ-შობილები მსუბუქი ხარისხის პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის შემდეგ, III ჯგუფი - ნაყოფები და ახალშობილები საშუალო ხარისხის პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის შემდეგ, IV ჯგუფი - ნაყოფები და ახალ-შობილები მძიმე პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის შემდეგ. საშარდო სისტემის ორგანოების იმუნური ინფილტრაცია შეისწავლეს კვლევის ჰისტოლოგიური, იმუნოჰისტოქიმიური და მორფომეტრიული მეთოდებით.

დადგენილია, რომ ნაყოფისა და ახალშობილის თირკმლებში, შარდსაწვეთსა და შარდის ბუშტში ადგილობრივი იმუნური რეაქციები მიმდინარეობს ნორმიდან გარკვეული გადახრით და ხასიათდება CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 უჯრედების რაოდენობრივი ცვლილებებით, რომელთა გამოხატულობის ხარისხი მატულობს ნაყოფიდან ახალშობილამდე და დედის პრეეკლამპსიის სიმძიმის შესაბამისად. მსუბუქი, საშუალო ხარისხის და მძიმე პრეეკლამპსია ნაყოფისა და ახალშობილის თირკმლებში, შარდსაწვეთსა და შარდის ბუშტში იწვევს მაკროფაგური სისტემის, T- და B-უჯრედოვანი იმუნიტეტის გადაჭარბებულ აქტივაციას, რაც ვლინდება CD3, CD20, CD68 უჯრედების აბსოლუტური რაოდენობის ზრდით.

ამრიგად, ფიზიოლოგიურ პირობებში საშარდეს სისტემაში მხოლოდ დაცვითი ფუნქციის შემსრულებელმა ადგილობრივმა იმუნურმა რეაქციებმა დედის პრეეკლამფსიით გამოწვეული გადაჭარბებული ანტიგენური

სტიმულაციის პირობებში შეიძლება მიიღოს ალტერნატიული ხასიათი და განაპირობოს მორფოფუნქციური ცვლილებები ნაყოფისა და ახალშობილის თირკმლებში, შარდსაწვეოსა და შარდის ბუშტში.

OCCUPATIONAL HAZARDS AS A RISK FACTOR OF ONSET AND UNFAVORABLE OUTCOME OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Svitlyk H., Harbar M., Salo V., Kapustynskyy O., Svitlyk Y.

Lviv National Danylo Halytsky Medical University, Lviv

Worldwide annual mortality due to coronary artery disease (CAD) exceeds 7 million people, including almost 2 million Europeans. Developed countries utilizing new technologies in diagnosis and treatment are experiencing a trend towards decrease of CAD-related mortality. However, in Ukraine the mortality rate remains high. Intrahospital mortality in acute myocardial infarction (AMI) is within 4% to 6% in many countries, but as high as 11% to 14% in our country [9,14-16].

Acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) presents a particular problem. Complete coronary artery occlusion due to formation of thrombus on a destabilized atherosclerotic plaque necessitates immediate reperfusion in order to prevent irreversible damage to cardiomyocytes. If reperfusion is delayed or not performed, necrosis of a significant portion of the myocardium develops, and this is what happens to the majority of STEMI patients in Ukraine [1,9].

Loss of substantial myocardial mass impairs contractility of the left ventricle (LV), thus increasing the risk of intrahospital complications, including ventricular arrhythmias and acute heart failure (HF), which are more frequent in patients affected by occupational hazards (OH) [10,11].

It has been shown that myocardial infarction (MI) in this group is usually associated with a non-typical pattern of pain. This group is also characterized by higher incidence of early dysrhythmias, acute aneurysm, and higher mortality during the early period following the MI [11].

According to WHO, urbanized air causes 5% of deaths worldwide and is a major cause of mortality in developing countries [19].

Objective -to identify the role of occupational hazards as a risk factor of onset and unfavorable outcome of CAD.

Material and methods. Retrospective study included analysis of 307 archived case records of CAD patients. Prospective study included observation of 244 STEMI patients during their in-patient treatment. On days 1 and 19-20 the levels of pro-inflammatory molecules were measured (C-reactive protein [CRP], interleukins 6, 1 β , 8 [IL-6, IL-1 β , IL-8], tumor necrosis factor α [TNF- α], intercellular adhesion molecule [ICAM-1]) using RDG (USA) and Roche

(Switzerland) assays and Cobas Integra 400 plus analyzer; echocardiography (EchoCG) was performed on Sonoline Versa Plus scanner, Siemens, Germany), 24 hour ECG recording with heart rate variability (HRV) analysis was performed using the Solveig HRV enabled Holter system (Kyiv), and ECG was recorded repeatedly (using the IN-NOMED Heart Screen device).

113 study subjects (group A, including 98 men (86.73%) and 15 women (13.27%) aged from 29 to 65, mean age 55.18 \pm 4.53) had been continuously exposed to technogenic xenobiotics as part of their OH history. 131 patients (group B, 112 men (85.50%) and 19 women (14.50%) aged from 27 to 65, mean age 54.24 \pm 6.34 years) had not been exposed to OH.

Patients were included into the main group (group A) based on the long term (at least 10 years) exposure to OH. Available data on long- and short term adverse effects of exposure to air polluted with technogenic toxins in regard to the cardiovascular risk have been considered [12, 19].

No patients in the main group had any occupational diseases as documented in the case records. OH experienced by these patients included long term exposure to petrol, diesel fuel, fuel incineration products (drivers), pesticides, mineral fertilizers (agricultural workers), paints, glues, lacquers (painters, carpenters, plasterers, shoe-makers), metals (locksmiths, turners), welding or lead-tin aerosols (welders, solderers, radio equipment assemblers), as well as xenobiotics (dioxins, polyaromatic hydrocarbons, chlorine-containing pesticides, nitrosamines, dibenzene-furanes, heavy metal compounds, etc.).

Due to the variability of professions the main group patients had been exposed to different xenobiotics. We included these patients into the same group (group A) based on the results of studies performed by the school of the Ukrainian pathologist D.D.Zerbino [2,4,5,8], which demonstrated the uniform response of the vascular wall to various xenobiotics, with inflammation as the first step, since inflammation is the universal response to injury caused by various agents.

According to this scientist, and according to his long term pathological histological studies, circulating xenobiot-

ics are chemical triggers of systemic vascular injury, thus 'injuring' the vascular intima. According to this concept, xenobiotics damage the vascular endothelium and cause severe systemic damage to arteries, manifesting as vasculitis [3,5,8]. MI has been shown to occur frequently at a young age in patients with long term exposure to technogenic xenobiotics. According D.D.Zerbino, xenobiotics contribute to early 'ageing' of arteries with subsequent cardiovascular complications [2,6-8].

Results and their discussion. Analysis of archived CAD patient records (case records including coronary angiography reports) revealed that out of the total coronary artery (CA) lesions (677 cases), 126 lesions were detected in 59 patients with OH (2.14 per patient), while 551 lesions were detected in 248 patients without history of OH (2.22 per patient). Apparently, the similar incidence of lesions between groups (A vs. B, $p=0.9697$) was due to the presence of other risk factors, mainly arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM).

One out of five CAD patients had no coronary artery abnormalities on coronary angiography. The percentage of this category of patients in the non-OH group (group A - 20.34%, group B - 22.98%, $p=0.6539$). 4 lesions at bifurcation of the left coronary artery (LCA) were detected, including 3 cases in the OH group.

As shown by regression analysis, factors studied (AH, DM, dyslipidemia) primarily affected the onset of stenosis (atherosclerotic plaque formation) in coronary vessels of the second ($R^2=25.91-26.47\%$; $R=0.509-0.514$) and third ($R^2=28.73-89.79\%$; $R=0.563-0.948$) order (R^2 – degree of impact; R – strength of relation). Technogenic xenobiotics mostly affected the progression of atherosclerotic changes in CA of the second ($R^2=10.00\%$, $R=0.330$) and first ($R^2=1.40\%$, $R=0.120$) order, including the LCA truncus ($R^2=5.00\%$, $R=0.220$).

Degree of stenosis as per the β coefficient (β_c) was determined primarily by the effect of OH ($\beta_c=0.464$, $p=0.028$), high density lipoprotein (HDL) cholesterol ($\beta_c=-0.236$, $p=0.052$), low density lipoprotein (LDL) cholesterol ($\beta_c=0.351-0.801$, $p=0.066-0.059$), and triglycerides (TG) ($\beta_c=0.252$, $p=0.061$) (Fig. 1). In women LDL cholesterol ($\beta_c=1.183$, $p=0.032$) and AH ($\beta_c=0.557$, $p=0.057$) played a great role.

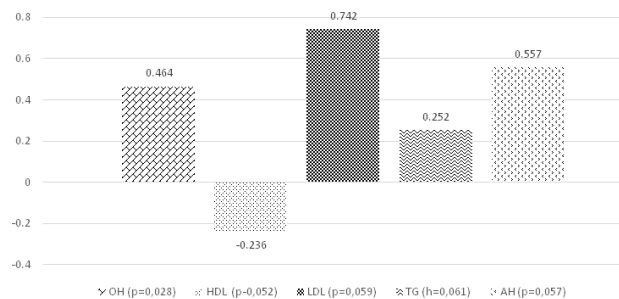


Fig. 1. Degree of coronary artery stenosis: impact of specific factors as per the β -coefficient value

Significant dependence of the number of CA lesions on the patient's age was identified ($\beta_c=0.203$, $p=0.0003$).

Among the risk factors studied, OH ($\beta_c=0.046$, $p=0.408$) and TG ($\beta_c=0.088$, $p=0.212$) played a certain role. Also, the number of lesions was affected by total cholesterol in men ($\beta_c=0.070$, $p=0.622$), and by DM in women ($\beta_c=0.091$, $p=0.470$).

Correlation analysis revealed that in a young age (under 44 years) the total number of CA lesions is mainly determined by the presence of DM ($r=0.17$, $p<0.05$) and by TG level ($r=0.17$, $p<0.05$); with age the effect of DM on the number of CA lesions decreases: for middle age and elderly patients the coefficient of correlation decreased significantly as well - to 0.04 ($p<0.05$).

Total number of CA lesions in men was significantly higher than in women in the young, middle age, and in the elderly age.

Thus, we were able to demonstrate that OH impact the risk of CAD significantly, namely are directly involved in the atherosclerotic CA lesion formation. Degree of stenosis (Fig. 1) was found to be determined primarily by the impact of occupational hazards, LDL, HDL, TG levels, and the presence of AH. Technogenic xenobiotics affect the formation of coronary atherosclerotic plaques in the first and second order vessels, including the LCA truncus.

Our data indicate that OH as a risk factor of coronary atherosclerosis is as important as the classical risk factors, such as dyslipidemia, AH, and DM.

The next part of the study was dedicated to the early post-infarction period: a number of complications were registered during the hospital course, which were more frequent in the patient with OH (Fig. 2).

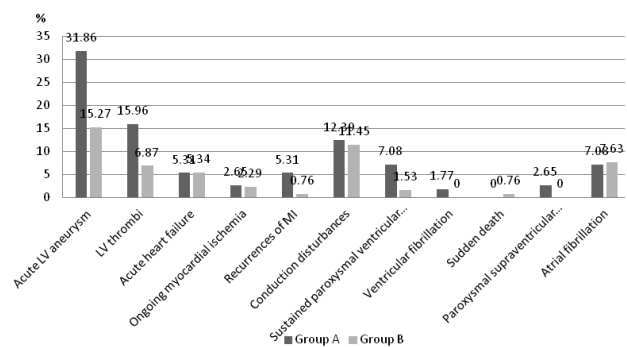


Fig. 2. Inhospital complications of MI (%)

Since our study included only patients with Killip class not more than II, our patients were largely asymptomatic and relatively stable over the hospital course. However some complications were registered, their frequency being higher in the OH group.

OH group was characterized by almost twice higher incidence of acute LV aneurysm ($p=0.0023$) and thrombi in the LV cavity ($p=0.0277$), more frequent recurrences of MI ($p=0.0435$), and almost three fold increase of the incidence of life threatening ventricular arrhythmia (LTVA) and high grade premature ventricular contractions (PVC), compared to the non-OH group. The incidence of LTVA was 8.85% in group A (FV in 2 cases, PVT in 8 cases) and 1.53% in group B (2 cases of PVT, 0 cases of FV) ($p=0.0116$).

STEMI in patients with OH history was shown to be anterior more frequently (59.29%, 67 patients – group A; 55.73%, 73 patients – group B; $p=0.5750$). These patients more often have Q (QS) wave on ECG ($p=0.1674$), hence the affected myocardial volume exceeds that of the patients without prior exposure to OH.

In order to assess the condition of the patients we have analyzed ischemic episodes (with and without pain) detected by ECG during 24 hour monitoring at time of admission and at discharge.

Impairment of myocardial blood supply is known to increase the risk of LTVA and sudden death, and to contribute to HF progression. Total duration of ischemia episodes over 24 hours exceeding 60 minutes is an unfavorable indicator for patients with stable coronary disease. Timely diagnosis and treatment of symptomatic and asymptomatic myocardial ischemia can prevent the life-threatening myocardial events [10,14].

Most cases of ischemia consisted in transient elevation (72%), or depression (28%) of ST segment in relation to the baseline by (245.1 ± 20.9) i (209.1 ± 12.5) mcV, respectively. Painless ischemia episodes were more frequent at night time.

History of OH was related with impaired myocardial blood supply: these patients had prolonged ischemic episodes (200 to 460 minutes), in particular with concomitant AH.

Correlation between the duration of ischemic episodes at onset of disease and occurrence of LTVA (refractory VPT, VF) and high grade PVC's during the hospital stay was identified: $r=0.52$, $r=0.71$, and $r=0.61$, respectively, ($p<0.05$).

Hence, transient myocardial ischemia can be considered an important prerequisite for LTVA and its early warning signs in STEMI. Ischemia in patients with OH history is more profound, apparently leading to the higher incidence of ventricular arrhythmias.

Since electrical instability of the cardiac muscle during the acute phase of MI results from complex interaction between hyperactive sympathetic autonomic nervous system (ANS) and the local processes resulting from ischemia and necrosis [18,20-23], we have analyzed the QT duration and the autonomic balance during the in-patient treatment.

QT interval parameters were chosen for analysis in view of the available data suggesting that this indicator reflects in the most optimal manner the heterogeneity of ventricular myocardial repolarization in MI caused by ischemia, necrosis and scar formation. QT prolongation is known to be tightly related to elevated risk of malignant ventricular arrhythmias: ventricular tachycardia and ventricular fibrillation [20-22].

We have assessed the most informative parameters reflecting the heterogeneity of myocardial repolarization: the corrected QT interval (QTc), and its dispersion (QTd). These were measured by the standard ECG recording at admission and on day 19-20 of the disease.

We have found (Fig. 3) that the mean QTc values (0.41 ± 0.05 sec – group A; 0.40 ± 0.04 sec – group B; insignificant difference between groups, $p=0.0841$) and QTd values (0.04 ± 0.02 sec – group A i 0.04 ± 0.01 sec – group B; insignificant difference between groups, $p=1.0000$) in both groups following MI significantly exceeded ($p<0.05$) those in practically health individuals (0.35 ± 0.04 sec and 0.029 ± 0.019 sec, respectively). Throughout the hospital stay there was significant increase of QTd (to 0.05 ± 0.02 sec, $p=0.0002$) in the OH group, and mean QTc followed an ascending trend in both patient groups (0.42 ± 0.06 sec – group A; 0.41 ± 0.05 sec – group B; $p>0.05$).

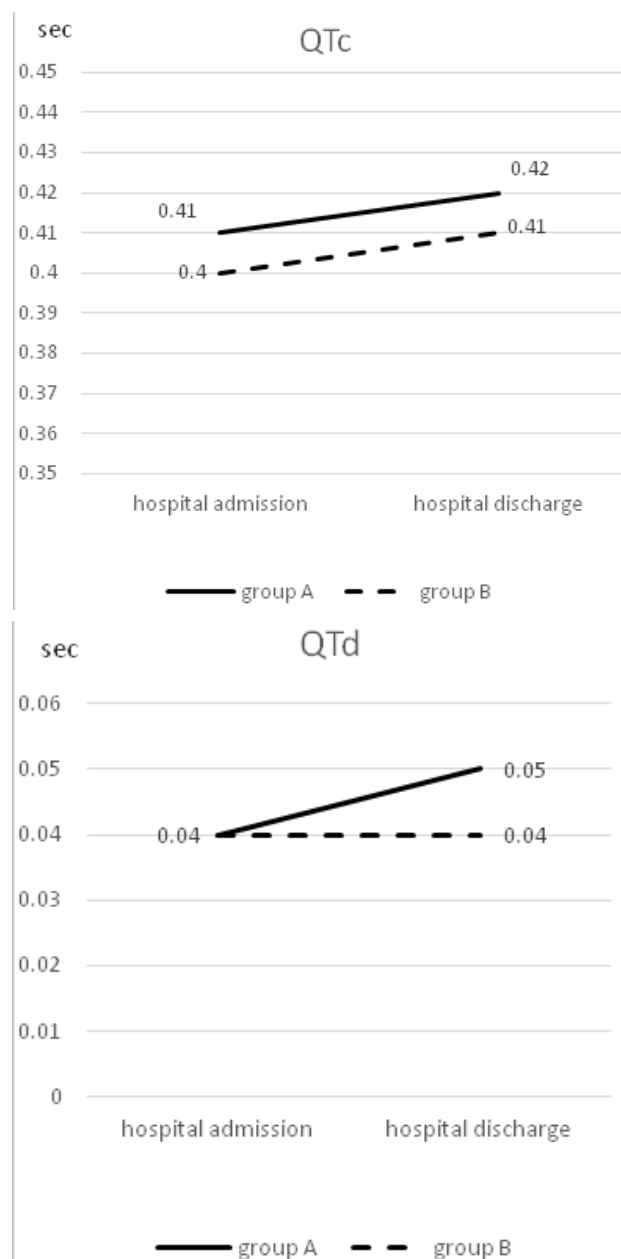


Fig. 3. Changes of QT over the hospital stay

Thus, myocardial repolarization during the intrahospital treatment for STEMI is more asynchronous in OH

exposed individuals, thank in those without prior OH exposure, leading to more frequent LTVA episodes and warning signs thereof in this category of patients, which should therefore be considered a high risk group in terms of ventricular arrhythmia potential, including the life-threatening arrhythmia.

In view of the significant impact of sympathetic tone on the impairment of electrical stability of the myocardium, we have analyzed the autonomic balance over the patients' hospital stay.

Autonomic balance was evaluated based on the 24 hour ECG recording (with HRV feature) during the 1st day following STEMI and on the day before discharge. We

have analyzed HRV parameters during the active (daytime, 7:00 AM to 11:00 PM) and passive (night time, 11:00 PM through 07:00 AM) periods.

Since electrical stability of the myocardium is largely defined by the increased sympathetic tone, analysis of HRV parameters was mostly directed at the spectral changes, as the spectral analysis of HRV is known to be the most adequate measure of sympathetic and parasympathetic tone of the ANS.

At time of admission increase of low frequency (LF) power during the active period in patients with prior long term exposure to OH significantly exceeded ($p=0.0345$) that in patients without OH history (Fig. 4a).

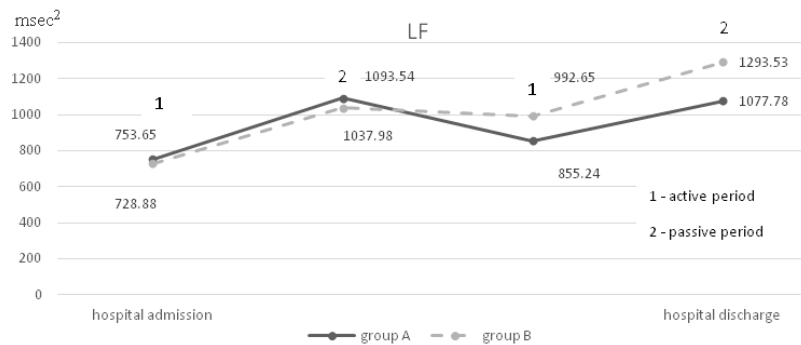


Fig. 4a. Low frequency (LF) pattern throughout the intrahospital period

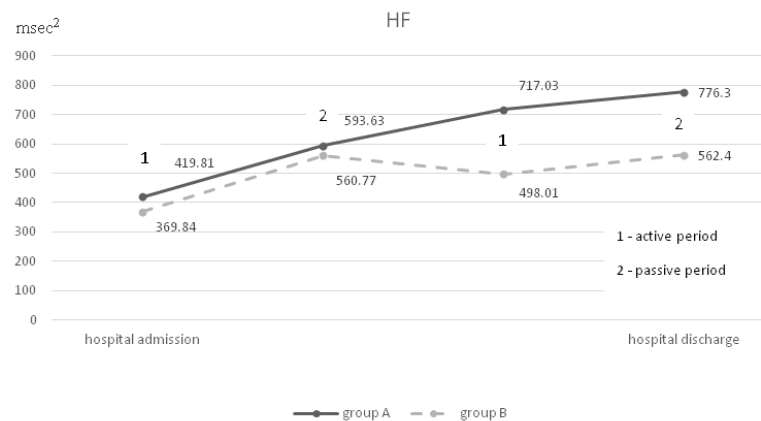


Fig. 4b. High frequency (HF) pattern throughout the intrahospital period

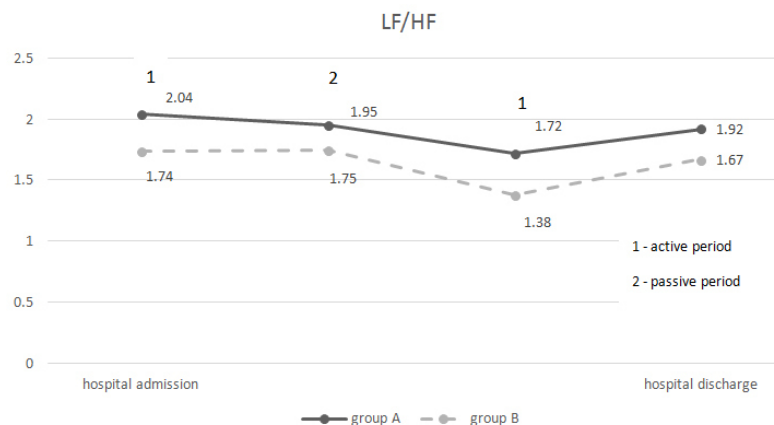


Fig. 4c. Sympatic-vagal index changes (LF/HF) throughout the intrahospital period

Same patients demonstrated decrease of the high frequency (HF) contribution (Fig. 4b) and significant increase of sympathetic-vagal index (LF/HF), i.e. the autonomic balance was shifting towards the sympathetic tone (Fig. 4c).

In individuals without prior exposure to occupational hazards increase of LF power was accompanied with compensatory HF increase, thus preserving the balance between sympathetic and parasympathetic ANS.

At night time activity of sympathetic ANS was increasing in both groups, impairing the circadian cardiac rhythm, with simultaneous increase in HF power. However in group B increase of the latter was more pronounced, therefore the relative sympathetic domination at night time in this group was significantly lower ($p < 0.0001$).

Analysis of 24 hour ECG recording on the day before discharge revealed increasing activity of sympathetic nervous system throughout the hospitalization in both groups. Also, at the end of hospitalization the power of LF oscillations in group B significantly exceeded that in group A both at day time and night time (by 16.07% and 20.02% respectively, $p < 0.05$). Compensatory elevation of the HF power both at day time and at night time was much more potent in group B ($p < 0.05$). As a result, the relative sympathetic hypertonicity was balanced in both groups during the active period, and in group B it was significantly lower at night time, suggesting practically complete recovery of autonomic balance in patients without prior history of occupational hazard exposure.

Thus, we were able to clarify an important mechanism underlying the higher incidence of ventricular arrhythmias in patients with history of OH - the autonomic disbalance with prevailing sympathetic impact on the myocardium, which is significantly more prominent in patients with prior exposure to OH.

We have also identified an interesting correlation: the power of both low and high frequencies in the heart rate spectrum was lower in patients with prior long term exposure to OH. We consider this to result from the toxic impact of xenobiotics on sympathetic and parasympathetic parts of the ANS (patients in groups A and B were comparable in terms of smoking history).

Analysis of the functional condition of myocardium and its post-STEMI remodeling we have identified a profound and significant ($p < 0.001$) LV systolic dysfunction in both groups, with mean ejection fraction (EF) decreased to (45.02 ± 5.38) and (45.64 ± 5.41)% in groups A and B respectively, without a significant difference between the groups ($p = 0.3717$). Both groups displayed a trend to increase of the end-diastolic diameter (EDD) of LV: to (5.27 ± 0.44) (group A, $p > 0.05$) and (5.44 ± 0.52) (group B, $p < 0.05$) cm, with significant difference between the groups ($p = 0.0068$).

Thus, at onset of MI patients with OH history displayed similar mean LV EF values and even somewhat lower LV EDD values compared with patients without prior exposure to OH. However, analysis of mean LV EF within each group in patients with normal (LV EF $> 40\%$) and decreased (EF LV $\leq 40\%$) LV systolic function demonstrated that in the

OH group LV EF was significantly lower in both cases, with preserved systolic function ($50.88 \pm 5.93\%$ – group A, and $52.57 \pm 5.37\%$ – group B, $\Delta + 3.32\%$, $p_{A-B} = 0.037$), and decreased systolic function ($35.46 \pm 4.06\%$ – group A, and $36.67 \pm 4.43\%$ – group B, $\Delta + 3.41\%$, $p_{A-B} = 0.047$) (Fig. 5a).

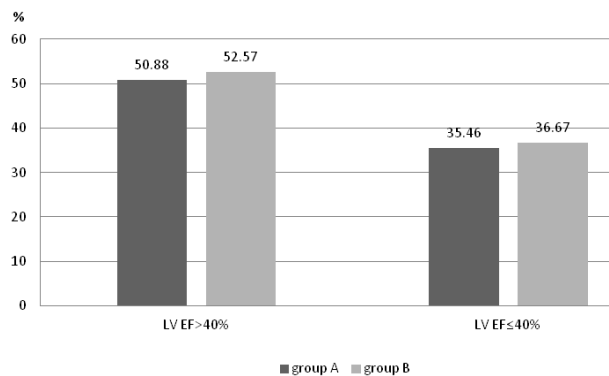


Fig. 5a. Functional condition of myocardium at onset of MI (LV EF)

Mean EDD of LV at IM onset in patients with OH history significantly exceeded that in patients without prior OH (5.69 ± 0.79 cm group A, 5.53 ± 0.48 cm – group B, $p_{A-B} = 0.026$) only provided that LV systolic function was impaired (LV EF $\leq 40\%$). In patients with preserved LV systolic function, no statistically significant difference in this parameter was shown between groups A and B (Fig. 5b).

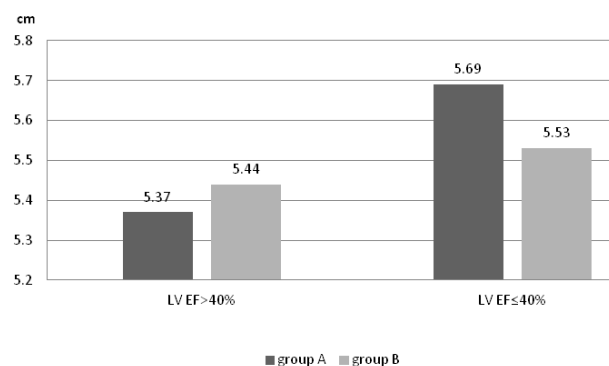


Fig. 5b. Geometry of the left ventricle (LV EDD) at onset of MI

Results of surgical treatment in two cases, for ischemic heart disease and post-MI aneurysm of the LV (coronary bypass grafting with aneurysm resection) were compared. In patient D, 52 years, with long term history of technogenic xenobiotic exposure, no improvement, and no deterioration of LV myocardial contractility was observed over several years of follow-up after myocardial revascularization and ventriculoplasty. Results of a similar procedure in patient M, 54 years, without prior OH exposure, were better: after surgery LV EF increased by 23% and remained at this level (55%) throughout the similar follow-up period.

Thus, improved blood supply to ischemic areas of the myocardium prevented deterioration of LV myocardial contractility in a patient with OH history, and improved

functional condition of LV in a patient without OH history. It is apparent that recovery of cardiomyocyte functional condition is more difficult to achieve in patients with OH history. We believe this is due to the long term impact of technogenic xenobiotics on the structure of cardiomyocyte and on the functional condition of organelles. This phenomenon requires further cellular and molecular level studies.

We have analyzed the changes in levels of circulating inflammatory molecules (CRP, pro-inflammatory cytokines, ICAM-1) throughout the hospital stay.

Significant increase of the mean pro-inflammatory molecule levels was detected in all patients at time of admission, as compared with practically health individuals, suggesting the high activity of systemic inflammation. Lowering of the signs of inflammation at time of discharge was also shown (Fig. 6a, b).

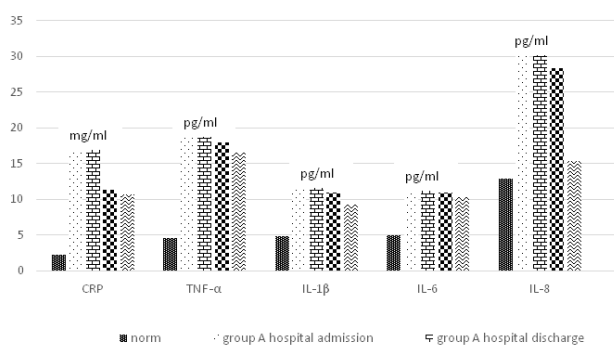


Fig. 6a. Levels of circulating inflammatory molecules (CRP, pro-inflammatory cytokines) throughout the hospital stay

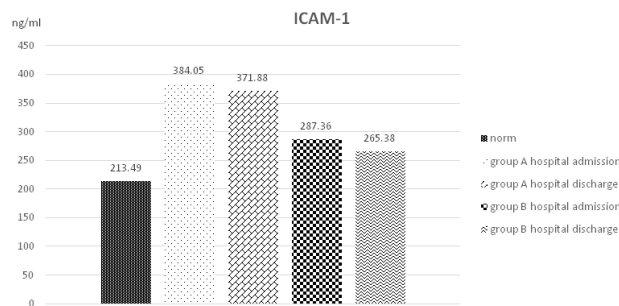


Fig. 6b. Levels of circulating inflammatory molecules (ICAM-1) throughout the hospital stay

In CAD patients, markers of systemic inflammation reflect the activity of local inflammation close in atherosclerotic plaques. However, they come from a different source, and potentiate the local process, thus promoting the growth of the plaque, and affecting integrity of its fibrous capsule. Do xenobiotics play the same role in patients with OH exposure history?

At time of admission mean levels of most pro-inflammatory molecules were somewhat higher (not reaching statistical significance) in patients with OH history. Levels of IL-1β and IL-8 in group A were significantly higher than in group B.

Inflammatory parameters displayed significant decrease during treatment but remained significantly above control values at time of discharge in all patients ($p < 0.05$). However, in patients without prior OH exposure alleviation of the inflammatory process was more pronounced. In patients without OH exposure the levels of CRP, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, and IMA-1 decreased by 41.62%, 25.27%, 21.19%, 18.28%, 19.01%, and 28.64%, and in patients with long term history of exposure to technogenic xenobiotics the same parameters decreased, respectively, by 39.71%, 21.18%, 13.15%, 14.21%, 15.12%, and 25.17% ($p > 0.05$). Mean levels of TNF-α, IL-1β, IL-8, and IMA-1 in patients with OH at day 19-20 significantly exceeded those in patients without OH history.

These results suggest that the higher level of systemic inflammation activity in patients with OH history results from a vascular injury induced by long term exposure to xenobiotics and the inflammation, initiated long before the MI, contributing to the inflammatory activity associated with CAD.

In order to assess the condition of endothelium we have measured one of the most informative marker of endothelial dysfunction - endothelin, namely its most active isomer – endothelin 1 (E-1). Our attention was attracted by the ability of E-1 to upregulate the expression of adhesive molecules mediating migration of leucocytes to subendothelial space. The latter process is the determinant of the systemic inflammatory cascade and plays a major role in the development of atherosclerotic vascular injury.

On the first day upon MI the level of E-1 exceeded that in healthy individuals 7.31 fold ($p < 0.0001$), measuring (0.256 ± 0.084) and (0.035 ± 0.015) ng/mL respectively (Fig. 7).

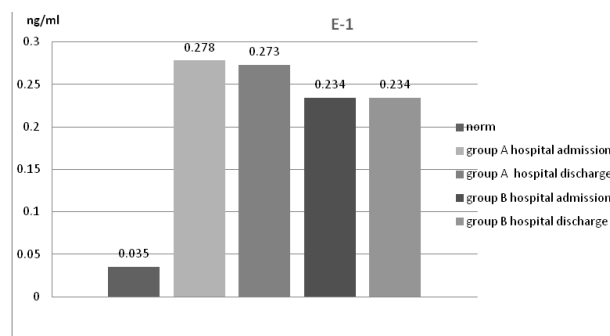


Fig. 7. Levels of E-1 throughout the intrahospital period

Peripheral blood level of E-1 did not change substantially during the hospital stay (there was an insignificant decrease), indicating the permanent elevated risk of thrombosis and myocardial ischemia. However, the concentration of E-1 in group A patients was significantly higher in than in group B at onset of MI and at the end of hospital stay.

These results suggest direct involvement of CRP, TNF-α, ICAM-1, E-1 in destabilization of atherosclerotic plaque. It is obvious that this complex process is initiated by endothelial dysfunction. Upregulation of ICAM-1 expression by endothelin further increases the activity of inflammation. This affects the integrity of atherosclerotic

plaque surface and initiates formation of thrombus. This situation necessitates adequate doses of statins, as well as optimal antithrombotic treatment from the onset of first clinical signs of CAD exacerbation [13,17].

Persistent marked endothelial dysfunction and active systemic inflammation in STEMI patients at discharge indicates the importance of compliance with long term antithrombotic treatment. According to our data, patients with OH history are a high risk group in terms of the adverse events during long term outpatient care [13].

Based on our data, prognostic criteria of unfavorable STEMI outcome during the hospital stay can be proposed.

Comparison of survival curves according to Kaplan-Meier method demonstrated the unfavorable effect of OH history on the hospital course of the condition (cumulative survival rate 94% for patients without OH exposure, and 86% for patients with OH history, $p=0.05$) (Fig. 8).

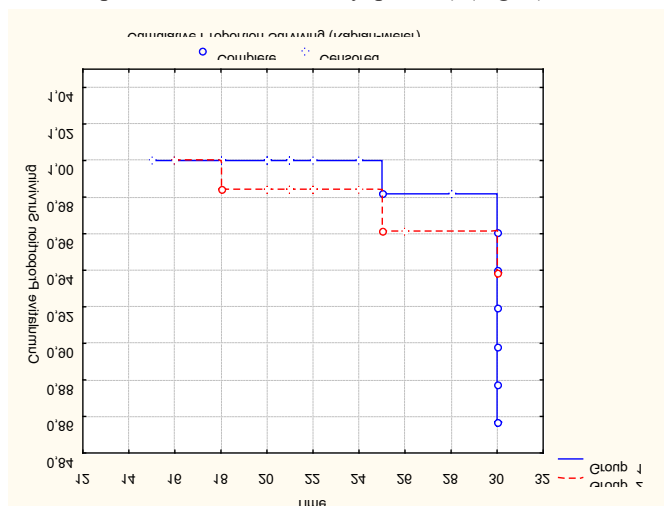


Fig. 8. Survival curves of STEMI patients depending on the history of OH exposure: endpoint - conduction disorder (1 - patients with OH history, 2 - patients without OH history)

Complicated course of MI in patients with OH history was best predicted using the following parameters at onset of MI: $CRP \geq 18.81$ mg/L (sensitivity – 86%, specificity – 81%) and $LV EF \leq 43\%$ (sensitivity – 79%, specificity – 76%). Critical (threshold) levels of these parameters were determined using the Kaplan-Meier method for the most relevant predictors of unfavorable STEMI outcome during hospitalization, as determined from our data.

Our results provided the basis to elaborate and prove the concept of the role played by OH as a risk factor of onset and progression of CAD.

The proposed concept logically fits into the continuous chain of the classical cardiovascular continuum according to V. Dzau and E. Braunwald, 1991. According to this concept, OH history plays a role at every stage of coronary disease via a number of important pathological mechanisms, such as endothelial dysfunction, systemic

immune inflammatory response, autonomic disbalance, heterogeneity of ventricular myocardial repolarization, and painless myocardial ischemia (Fig. 9).

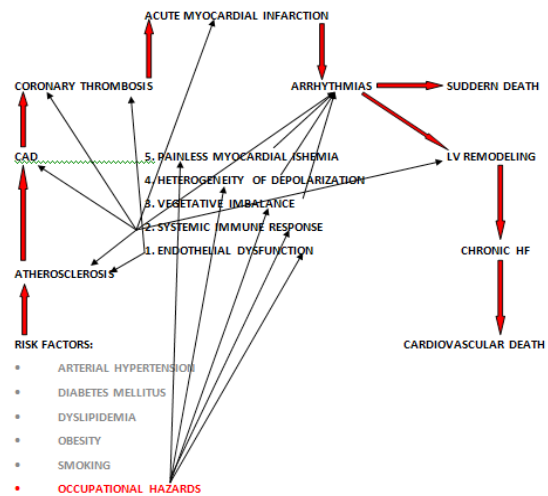


Fig. 9. Role of OH as a risk factor of onset and progression of CAD

Conclusions.

1. Occupational xenobiotics are directly involved in onset and progression of coronary vascular injury in CAD, and their role is equivalent to that of the well known risk factors of atherosclerosis, such as dyslipidemia, arterial hypertension, and diabetes mellitus.

2. History of OH affects the hospital course of STEMI, because pre-existing cardiomyocyte abnormalities secondary to long term effects of technogenic xenobiotics adversely affect the post-infarction remodeling and functional condition of myocardium.

3. In patients with history of OH the activity of systemic inflammation is higher, endothelial dysfunction is more profound, autonomic disbalance and heterogeneity of myocardial repolarization is more pronounced, and systolic LV function is worse. These patients also have lower compensatory potential, primarily due to the long term exposure to xenobiotics.

4. Our data suggest occupational hazards as a risk factor for onset and progression of coronary artery disease. Further studies involving this patient category are necessary.

REFERENCES

1. Воронков ЛГ. Пациент із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. Серцева недостатність. 2012;2:6-13.
2. Зербино ДД, Децик ЮИ, Коваль ВГ. Аналіз професійних факторів ризику у больних інфарктом міокарда молодого віксту. Врлчбное дело. 1986;5:45-8.
3. Зербино ДД, Соломенчук ТН. Синдром полиморфного порлжнення венечных артерий как причина инфаркта миокарда. Medicus Amicus. 2006;3:16-7.

4. Зербино ДД. Проблемы этиологии: стимулы, агенты и факторы. Практична ангіологія. 2010;5-6:5-7.
5. Зербино ДД. Экологическая патология и экологические болезни: новые проблемы медицины. Медицина транспорту України. 2002;1:33-7.
6. Зербіно ДД, Поспішил ЮО. Інфаркт міокарда в молодому віці: етіологія і морфогенез. Лікарська справа. 1993;5-6:117-8.
7. Зербіно ДД, Соломенчук ТМ, Скибчик ВА. Коронарна хвороба серця та інфаркт міокарда у хворих молодого віку: роль ксенобіотиків (факти, гіпотези, коментарі). Український кардіологічний журнал. 2003;1:14-21.
8. Зербіно ДД. Чому йдуть із життя молодими: нова версія про причини. Дзеркало тижня. 2000;41:1-4.
9. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема (Аналітично-статистичний посібник). Київ; 2014. 279 с.
10. О. М. Пархоменко, С. М. Кожухов. Гостра серцева недостатність у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST на ЕКГ. Медицина неотложных состояний. 2014;3:28-34.
11. Сиволап ВД. Особливості післяінфарктного ремоделювання серця у хворих на Q-інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Запорозький медичинський журнал. 2012;2:56-9.
12. Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. Effects of air pollution on the incidence of myocardial infarction. *Heart*. 2009 Nov;95(21):1746-1759.
13. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2017;1-48.
14. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2015;267-315.
15. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2017;1-66.
16. ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization (2014): The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2014;46(4):517-92.
17. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;2999-3058.
18. Jais P, Maury Ph, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, et al. Elimination of Local Abnormal Ventricular Activities: A New End Point for Substrate Modification in Patients with Scar-Related Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2012; 125:2184-96.
19. Jeremy P Langrish, Nicholas L Mills, David E Newby. Heat and haze: a forecast for myocardial infarction? *Heart*. 2009;95:1721-2.
20. Heusch G, Schuitz R. A radical view on the contractile machinery in human heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(3):310-2.
21. Lin JF, Hsu ShY, Wu S, Teng MSh, Chou HH, Cheng ShT, et al. QT interval Independently Predicts Mortality and Heart Failure in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *International Journal of Medical Sciens*. 2015;12(12):968-973.
22. Reginald L. Electrocardiogram-based predictors of sudden cardiac death in patients with coronary artery diseases. *Clinical Cardiology*. 2011; 34 (8):466-473.
23. Woie L, Eftestøl T, Engan K. Use of myocardial scar charac-

terization to predict ventricular arrhythmia in cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2012;14:1578-86.

SUMMARY

OCCUPATIONAL HAZARDS AS A RISK FACTOR OF ONSET AND UNFAVORABLE OUTCOME OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Svitlyk H., Harbar M., Salo V., Kapustynskyy O., Svitlyk Y.

Lviv National Danylo Halytsky Medical University, Ukraine

Objective -to identify the role of occupational hazards (OH) as a risk factor of onset and unfavorable outcome of coronary artery disease (CAD).

Retrospective study included analysis of 307 case reports of CAD patients, including 59 patients with long term history of OH exposure. Prospective study included observation of 244 STEMI patients during their in-patient treatment, including 113 patients with prior exposure to OH.

OH were demonstrated to contribute to the risk of CAD, and to be directly involved in atherosclerotic coronary artery (CA) injury, its role being equal to that of the classical risk factors, such as arterial hypertension (AH), dyslipidemia, and diabetes mellitus (DM). As shown by regression analysis, AH, DM, and dyslipidemia primarily promote atherogenesis in second and third order CA, while technogenic xenobiotics - mostly in first and second order CA, including the left CA truncus. History of OH directly affects the degree of stenosis, along with such important factors as LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, and AH.

According to Kaplan-Meyer curves, OH exposure affects the hospital course of STEMI due to the adverse impact of technogenic xenobiotics leading, which contributes to the main mechanisms of CAD progression. In these patients the activity of systemic inflammation is higher, endothelial dysfunction, and autonomic disbalance and heterogeneity of myocardial repolarization are more profound. More pronounced remodeling of left ventricle, which is apparently due to the pre-existing abnormalities of cardiomyocytes caused by the long term effect of technogenic xenobiotics, significantly impairs the functional condition of myocardium, and accordingly the patient's prognosis.

Our data suggest occupational hazards as a risk factor for onset and progression of CAD. Further studies involving this patient category are necessary.

Keywords: coronary artery disease, coronary vessel anatomy, acute ST elevation myocardial infarction, ventricular arrhythmias, myocardial ischemia, QT interval, systemic inflammation activity, endothelin 1, occupational hazards.

РЕЗЮМЕ

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ РИСК-ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ИСХОДА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Свитлык Г.В., Гарбар М.О., Сало В.М.,
Капустынский О.О., Свитлык Ю.О.

*Львовский национальный медицинский университет
им. Д. Галицкого, Украина*

Цель - установить роль профессионально-вредного труда как фактора риска развития и неблагоприятного течения ишемической болезни сердца.

Ретроспективное исследование включает анализ историй болезней 307 пациентов с ИБС, 59 из них длительно контактировали с производственными вредностями. В проспективное исследование включено 244 пациента с элевацией ST сегмента (STEMI), которые наблюдались на стационарном этапе лечения; 113 из них имели в анамнезе профессионально-вредный труд (ПВТ).

Установлено, что ПВТ вносит существенный вклад в возникновение ишемической болезни сердца (ИБС), а именно непосредственно участвует в атеросклеротическом поражении коронарных артерий (КА) и его роль по значимости равноценна таким классическим факторам риска ИБС, как дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД). Согласно результатам регрессионного анализа, АГ, СД и дислипидемия способствуют прежде всего атерогенезу в КА второго и третьего порядков, в то время как техногенные ксенобиотики преимущественно причастны к появлению атеросклеротических изменений в КА второго и первого порядков, в т. ч. в стволе левой коронарной артерии. ПВТ непосредственно влияет на степень стеноза, наряду с такими значимыми факторами, как ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды и АГ.

ПВТ, согласно кривым Каплана-Майера, неблагоприятно влияет на госпитальное течение STEMI, что является следствием негативного действия техногенных ксенобиотиков на организм с углублением основных патогенетических механизмов прогрессирования ИБС. У этих пациентов выше активность системного воспаления, значительно эндотелиальная дисфункция, вегетативный дисбаланс и гетерогенность процессов реполяризации миокарда. Более выраженное послеинфарктное ремоделирование миокарда, обусловленное предварительно имеющимися изменениями кардиомиоцитов на почве длительного влияния техногенных ксенобиотиков, значительно ухудшает его функциональное состояние и, соответственно, прогноз заболевания.

Результаты проведенного исследования подтверждают роль ПВТ как триггерного фактора развития ИБС. Кроме того, ПВТ ухудшает течение заболевания, влияя на все патогенетические звенья прогрессирования ИБС.

რეზიუმე

პროფესიული რისკ-ფაქტორების როლი გულის იშემიური დაავადების განვითარებაში და არასასურველ შედეგებში

გ. სვიტლიკი, მ. გატბარი, ვ. სალო, ო. კაპუსტინცკი,
ი. სვიტლიკი

დ. გალიცკის სახ. ლვოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულის იშემიური დაავადებაზე პროფესიული მავნე შრომის ზეგავლენის განსაზღვრა.

ჩატარდა გულის იშემიური დაავადებით (გიდ) 307 ავადმყოფის ისოტრიების რეტროსპექტიული ანალიზი, მათ შორის 59 გიდით ავადმყოფის მუშაობა უხდებოდა მავნე გარემო პირობებში. პროსპექტიულ კვლევაში ჩართული იყო 244 პაციენტი ST სეგმენტის ელევაციით (STEMI), რომელზეც წარმოებდა დაკვირვება მკურანლობის სტაციონარულ ეტაპზე. 113 ათ შორის ანამნეზში აღენიშნებოდა პროფესიულად მავნე შრომის (პმშ) პირობებში მუშაობა.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ პმ წარმოებაში წარმოადგენს საკმაოდ დიდ საფრთხეს გიდ-ის განვითარებაში, კერძოდ, უშუალოდ მონაწილეობს კორონარული არტერიების (კა) ათეროსკლეროზულ დაზიანებაში და მისი როლი ისეთივე მნიშვნელოვანია, როგორც ისეთი კლასიკური რისკის ფაქტორების, როგორცაა დისლიპიდემია, არტერიული ჰიპერტენზია (აჰ) და შაქრის დიაბეტი (შდ). რეგრესიული ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ აჰ, შდ და დისლიპიდემია ხელს უწყობს ათეროგენეზის განვითარებას უპირველესად. ტექნოგენური ქსენობიოტიკები კი მონაწილეობენ უმთავრესად - პირველი და მეორე რიგის კა-ში, მათ რიცხვში კორონარული არტერიის ჭაურში პმშ უშუალოდ ზემოქმედებს სტენოზის ხარისხზე, ისევე, როგორც დსლ ქოლესტერინი, მსლ ქოლესტერინი, ტრიგლიცერიდები და აჰ.

პმს, კაპლანის და მეიერის მრუდის თანახმად, არაკეთილსაიმედო გავლენას აქვს STEMI-ს მიმდინარეობაზე, რაც შედეგია ტექნოგენურ ქსენობიოტიკების უარყოფითი ზემოქმედების ორგანიზმზე. ასეთ პაციენტებში მაღალია სისტემური ანთების აქტივობა, მნიშვნელოვანია ენდოთელური დისფუნქცია, ვეგეტატიური დისბალანსი, მიოკარდის რეპოლარიზაციის პროცესების ჰეტეროგენობა, ზედმიწევნით გამოხატული მიოკარდის ინფარქტის შემდგომი რემოდელირება, განპირობებული კარდიომიოციტები ტე-

ქნოგენურ ქსენობიოტიკების ხანგრძლივი ზემოქმედებით, მნიშვნელოვნად აუარესებენ მის ფუნქციონალურ მდგომარეობას და, შესაბამისად,

დაავადების პროგნოზსაც. ჩატარებული კვლევის შედეგები ადასტურებენ კმშ ტრიგერულ როლს გიდ-ის განვითარებაში.

ФИТОКОРРЕКЦИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ УГОЛЬНОЙ ПЫЛИ И ВЫСОКОЙ ДОЗЫ РАДИАЦИИ

¹Чуленбаева Л.Е., ¹Ильдербаев О.З., ¹Талдыкбаев Ж.С., ²Ильдербаева Г.О., ²Аргынбекова А.С.

¹Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана;

²Государственный медицинский университет г. Семей, Казахстан

Воздействие высоких доз радиации от 5 Гр и выше, в большинстве случаев, приводит к летальному исходу, а у выживших наблюдаются серьезные повреждения организма, вплоть до развития радиационно-индуцированных синдромов. Со временем повреждения от облучения восстанавливаются, однако остаются пострадиационные поражения иммунной и кроветворной систем, деградация клеток и тканей, развитие фиброза, что проявляется спустя много лет после воздействия излучений.

Kusunoki Y. и соавт. [23] многие годы исследовали последствия атомных бомбардировок в Хиросиме и в Нагасаки, наблюдали за изменениями в иммунной системе у уцелевших от атомной бомбы. Несмотря на регенерацию системы, сохранялись значительные остаточные повреждения, что, по всей вероятности, связано с поздними заболеваниями.

В результате воздействия радиации на организм вырабатываются свободные радикалы, вызывая метаболический окислительный процесс, тем самым способствуя развитию мутагенеза, трансформации нормальных клеток в опухолевую, геномной нестабильности, нарушая работу сигнальных молекул [32]. Ферменты антиоксидантной системы защищают от окислительного стресса, поддерживая клеточный гомеостаз организма [13,16].

Ионизирующие излучения вызывают радиолиз молекул воды, образуя высокое содержание активной формы кислорода (АФК), которая является отдаленным последствием облучения. Этот процесс приводит к хроническим воспалительным реакциям, повреждению ДНК и митохондрий и к геномной нестабильности, что возможно связано с усилением реакции перекисного окисления липидов [11].

Загрязнение воздуха рабочих зон на производстве угля является серьезным токсикантом, который способствует развитию серьезных негативных последствий для здоровья рабочих и окружающей среды.

В Казахстане угольная промышленность является весьма значимой частью обеспечения потребности в

энергии и ее доля составляет 56,5% местных энергоресурсов, обеспечивая 75% производства электроэнергии [19]. Однако, добыча угля и его производство создают серьезные проблемы для здоровья работников угольной промышленности и тепловых электростанций. Длительное интенсивное вдыхание угольной пыли (10-15 лет) вызывает нарушение респираторных систем и приводит к хроническим заболеваниям легких и пневмокониозу [7,29].

Для биопрофилактики воздействия угольной пыли и радиации использовался экстракт Эминиума Регеля - *Eminium Regeli* (ЭЭР), который содержит ряд биологически активных соединений. В ЭЭР обнаружено повышенное содержание флавоноидов: лютеолин - 0,69%, кверцетин - 0,45% [6,31].

Благодаря результатам ранее проведенных исследований известно, что флавоноиды оказывают различные фармакологические воздействия на организм, такие как антиоксидантные, противовоспалительные, противомикробные, мутагенные, антигепатотоксические, антитромбоцитарные и противоопухолевые, а также биохимические, вызываемые активностью ряда ферментов [22,28].

Лютеолин и кверцетин характеризуются ингибирующим действием против образования АФК и являются мощными антиоксидантами в сравнении с другими флавоноидами [14,18].

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось изучение эффективности действия фитопрепарата Эминиума Регеля на иммунный статус и свободнорадикальное окисление в тканях надпочечников и иммунокомпетентных органах, клетках организма животных после комбинированного воздействия угольной пыли и гамма-облучения в дозе 6 Гр (отдаленный период).

Материал и методы. Для решения поставленной цели проводились эксперименты на 30 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar, массой 240±20г, которые были распределены на 3 группы с равным количеством животных: I группа – интактные; II груп-

па – подвергшиеся комбинированному воздействию угольной пыли и гамма-облучения; III группа – подвергшиеся комбинированному воздействию угольной пыли и гамма-облучения, одновременно принимающие фитопрепарат ЭР (n=10).

Гамма-облучение. Однократное облучение дозой 6 Гр проводилось у животных II и III групп за 90 суток до исследования на радиотерапевтическом устройстве TERAGAM (ISOTREND spol. s.r.o., Чехия) гамма-лучами ^{60}Co . Эксперименты на животных проводили в соответствии с требованиями Женевской конвенции и Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и этическими нормами локального этического комитета (выписка протокола локального этического комитета ГМУ г. Семей, протокол №2 от 18 ноября 2016 г.). До облучения проводилась топометрическо-дозиметрическая подготовка экспериментальных животных к облучению: объект помещали на изоцентрический терапевтический стол рентгенсимулятора «Тerasix» (Чехия), который по конструкции и параметрам соответствует терапевтическому столу гамма-облучателя. Срез рисунка облучаемых животных после отображения на экранах дисплеев непосредственно вводился в планирующую систему через сетевое подключение компьютера посредством дигитайзера. Расчет изодоз проводился с помощью планирующей системы «PlanW-2000» с получением топометрическо-дозиметрической карты с техническими параметрами и планируемыми дозами облучения. Животных подвергали общему гамма-облучению в дозе 6 Гр однократно: SSD - 97,2 см, SAD – 100,0 см, поле 40x40 см, t= 352 сек. (SSD – расстояние от источника ионизирующего излучения в аппарате до условного центра облучаемого патологического очага; SAD – расстояние от источника ионизирующего излучения в аппарате до ближайшей к нему поверхности облучаемого объекта). Во время облучения животные находились в специально сконструированной клетке из органического стекла с изолированными ячейками для каждого животного.

Методы проведения коррекции фитосубстанциями. Для проведения экспериментов по изучению влияния фитосубстанций на иммунную систему и обменные процессы крыс, находящихся под комбинированным воздействием ионизирующей радиации и угольной пыли, экспериментальные животные получали фитопрепарат ЭР из расчета 2,5 мг/кг массы тела per os в течение 14 дней внутрижелудочно с помощью зонда.

Ингаляционное затравление угольной пылью. Для воспроизведения экспериментального антракоза у подопытных крыс использовали специальную ингаляционную затравочную камеру. Подопытные животные размещались в специальные конусообразные ячейки, прикрепленные головным концом к боковым стенкам затравочной камеры. Устройство для ингаляционной затравки экспериментальных животных угольной пылью позволяет распылять ее в ингаляционной затравочной камере, равномерно распределяя в зону дыхания жи-

вотных и сохраняя заданную концентрацию угольной пыли в затравочной камере с помощью автоматического анализатора. Угольную пыль, используемую в эксперименте, предварительно измельчали на вибрационном измельчителе. Окончательное доведение угольной пыли до величин, близких к дисперсности аэрозолей, витающих в воздухе рабочих зон, выполняли вручную в агатовой ступке. Средняя концентрация угольной пыли составила 50 мг/м³.

Измерение субпопуляции лимфоцитов. Оценку иммунного статуса производили в отдаленном периоде, спустя 3 месяца после гамма-облучения. У всех экспериментальных животных определяли общее количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови. С этой целью кровь забирали в пробирки с гепарином (25 ЕД/мл). Количество В- и Т-лимфоцитов и их субпопуляции определяли методом иммунофлуоресцентного окрашивания клеток с использованием антител, конъюгированных с FITC. Моноклональные антитела CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ FITC приобретены в фирме GALTAG Laboratories (USA). Окрашенные клетки исследовали с помощью флуоресцентного микроскопа. Наблюдение проводили в затемненном помещении. Определялась реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ с фитогемагглютинином- ФГА) и концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Измерение цитокинового профиля. Содержание провосполительных цитокинов - интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли (TNF-а), g-интерферон (IFN-g) определяли в сыворотке крови количественным иммуноферментным методом на оборудовании «Униплан» (Россия). Тест системы для определения цитокинов у экспериментальных животных (именно для крыс: ratIL-2, ratIL-6, ratTNF-а, ratIFN-g) доставлен из Австрии фирмой «BenderMedSystems» (Austria). Для расчета концентрации исследуемых цитокинов использовали стандартные калибровочные разведения и программное обеспечение, поставляемое фирмой «BenderMedSystems» (FlowCytomix), входящее в состав набора.

Измерение иммуноглобулинов. У всех животных определяли содержание иммуноглобулинов А, М, G с помощью радиальной иммунодиффузии на агаровом геле по Манчини [25].

Измерение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ). У всех животных определяли продукты ПОЛ в различных органах и клетках. Для исследования выделяли лимфоциты из периферической крови и готовили гомогенаты из печени, селезенки, тимуса, лимфатических узлов тонкого кишечника и надпочечников. В них определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) [2] и малонового диальдегида (МДА) [4], активность фермента глутатионредуктазы (ГлР) и глутатионпероксидазы (ГлП) [1], каталазы (КТ) [5].

Полученные результаты подвергались статистической обработке, различия оценивались по t критерию Стьюдента [3].

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования представлены в соответствующих таблицах 1 и 2.

Иммунный ответ. Как следует из таблицы 1, комбинация токсикантов вызвала изменения показателей иммунной и антиоксидантной систем в сравнении с контрольной группой. Комбинированное воздействие угольной пыли и высокой дозы радиации в отдаленном периоде проявило себя в качестве иммунодепрессивного агента, где выявлена значительная чувствительность лейкоцитов и Т-лимфоцитов, а В-клетки – оказались резистентными. Иммунологические нарушения выражены в снижении ИЛ-2, вследствие чего понижается функциональность Т-клеток и происходит значительное угнетение популяций хелперных Т-клеток CD4+. Пониженный уровень цитотоксических Т-клеток CD8+ не справляется с чужеродными клетками, и проявляет низкую резистентность организма к различным инфекциям. Подавленный уровень CD4+ и стойкий уровень CD20+ свидетельствуют о реализации Th2 иммунного ответа, который активирует В-клетки, доказательством этому является незначительное повышение концентрации CD20+. В-клетки, в свою очередь, по мере созревания, переключаются от синтеза IgM на синтез IgG и IgA, но у исследуемых животных наблюдается подавление уровней IgG и IgA, а концентрация IgM повышается. Достоверное увеличение IgM в периферической крови экспери-

ментальных животных является одним из первых индикаторов гуморального иммунитета в ответ на острую инфекцию. Вышеизложенное указывает на подавление клеточного иммунитета и активацию гуморального иммунитета.

Изменения показателей Т-клеточного звена иммунитета у экспонированных животных под влиянием фитопрепарата ЭЭР представлены в таблице 1. Прием ЭЭР увеличивает количество лейкоцитов в крови на 19,5% ($p < 0,05$) в сравнении с группой животных, подвергнутых комбинированному воздействию угольной пыли и радиации, достигая физиологической нормы и устраняя лейкопению. Общее количество лимфоцитов, содержание которых понижено под комбинированным воздействием угольной пыли и радиации, незначительно увеличилось после приема ЭЭР, способствуя поддержанию тканевого гомеостаза и регенерации тканей.

Согласно полученным результатам, ЭЭР увеличивает скорость пролиферации Т-клеток увеличивая в 1,5 раза ($p < 0,01$) CD4+ маркеры Т-хелперных клеток, в 1,3 раза ($p < 0,05$) Т-киллерных клеток (CD8+) в сравнении с животными под комбинированным воздействием. Иммунорегуляторный индекс под действием ЭР не проявлял существенного изменения в сравнении со II группой, и оставался ниже, чем уровень контрольных показателей.

Таблица 1. Иммунологические показатели у экспериментальных животных, получавших сочетанное воздействие угольной пыли и сублетальной дозы радиации и фитокоррекцию

Показатели		I группа	II группа	III группа
		Интактная группа	УП + 6 Гр радиация (не леченная)	УП+6Гр радиация+ЭЭР
Лейкоциты в 1 мкл	Абс. число	6,59±0,18	4,91±0,23 ***	5,87±0,24 #
	%	-	-	-
Лимфоциты в 1мкл	Абс. число	2,85±0,12	2,62±0,21	2,76±0,18
	%	39,11±3,25	41,22±3,54	38,15±2,11
CD20+	Абс. число	0,43±0,03	0,49±0,03	0,51±0,04
	%	7,31±0,60	9,21±0,84	9,22±0,51
CD3+	Абс. число	1,54±0,09	0,51±42,51***	0,98±0,05 ###
	%	31,91±2,42	16,31±1,14 ***	25,18±1,34 ###
CD4+	Абс. число	0,79±0,05	0,34±0,03 ***	0,52±0,03 ##
	%	21,02±1,42	10,15±0,87 ***	17,11±0,91 ###
CD8+	Абс. число	0,57±0,03	0,33±0,03 ***	0,42±0,03 #
	%	11,34±0,43	9,74±0,86	9,78±0,54
ИРИ		1,39±0,11	1,03±0,11 *	1,23±0,07
РТМЛ		0,89±0,05	1,98±0,17 ***	1,43±0,08#
ЦИК		1,37±0,03	0,58±0,04 ***	1,29±0,07###

примечание: различия с контрольной группой достоверны: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$;
различия с нелеченной группой достоверны: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$

Таблица 2. Биохимические показатели у экспериментальных животных, получавших сочетанное воздействие угольной пыли и сублетальной дозы радиации и фитокоррекцию

Показатели	Объект исследования	I группа	II группа	III группа
		Интактная группа	УП + 6 Гр радиация (не леченная)	УП+6 Гр радиация+ЭЭР
ГлР мкмоль /г мин	Печень	20,38±1,14	14,66±1,17 *	19,88±1,75 #
	Селезенка	31,18±1,23	22,55±2,34 *	33,12±2,27 #
	Лимфатические узлы тонкого кишечника	22,18±1,42	12,77±1,08 ***	19,75±1,87 #
	Лимфоциты крови	2,94±0,25	1,81±0,12 ***	2,44±0,21 #
	Надпочечники	17,12±1,07	15,64±1,06	19,63±1,27 #
	Тимус	24,24±1,49	16,19±1,37 *	24,39±1,76 #
ГлП мкмоль /г мин	Печень	187,11±7,43	134,37±10,34 **	187,76±13,92 #
	Селезенка	274,32±11,19	157,33±12,94 ***	256,67±21,68 #
	Лимфатические узлы тонкого кишечника	244,28±12,28	180,29±11,38 *	231,86±18,55 #
	Лимфоциты крови	451,01±25,14	201,11±17,62 ***	310,69±27,38 #
	Надпочечники	188,25±9,29	145,27±11,66 *	164,75±12,85
	Тимус	138,46±9,17	93,66±8,58 *	129,94±9,67 #
КТ мкат/л мин	Печень	71,67±4,22	35,55±3,08 ***	59,32±4,11 ##
	Селезенка	54,32±4,42	32,37±2,67 **	45,33±2,81#
	Лимфатические узлы тонкого кишечника	45,46±3,28	25,29±2,08 ***	41,12±3,44 ##
	Лимфоциты крови	84,24±1,36	57,78±4,53 ***	75,59±4,68 #
	Надпочечн	56,66±4,23	37,07±2,46 **	52,85±4,67 #
	Тимус	48,68±2,67	28,37±2,43 ***	39,57±2,55 #
ДК усл.ед./г(мл)	Печень	0,68±0,05	1,27±0,11 **	0,87±0,07#
	Селезенка	1,27±0,10	1,29±0,11	1,21±0,09
	Лимфатические узлы тонкого кишечника	0,36±0,03	0,78±0,06 ***	1,05±0,07 #
	Тимус	0,48±0,04	0,63±0,06 *	0,52±0,04
	Надпочеч	1,16±0,11	1,67±0,11 *	1,21±0,08 #
	Лимфоциты крови	0,28±0,02	0,54±0,05 **	0,39±0,03#
МДА нмоль/г(л)	Печень	0,13±0,01	0,27±0,02***	0,21±0,02 #
	Селезенка	0,33±0,03	0,39±0,03	0,31±0,018#
	Лимфатические узлы тонкого кишечника	0,05±0,005	0,16±0,01 ***	0,13±0,01#
	Тимус	0,18±0,01	0,31±0,02 ***	0,21±0,018#
	Надпочечники	0,22±0,02	0,46±0,05 **	0,30±0,02#
	Лимфоциты крови	0,08±0,007	0,31±0,03***	0,17±0,01##

примечание: различия с контрольной группой достоверны: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,00$;
различия с нелеченой группой достоверны: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$

Концентрация лимфокинпродуцирующей способности Т-лимфоцитов у животных, получивших комбинированное пыль-радиационное воздействие увеличилась на 2,2 раза ($p < 0,001$). После лечения ЭЭР

индекс миграции в РТМЛ на ФГА снизился на 27,8% ($p < 0,05$) по отношению ко II группе и повысился на 60,7% в сравнении с интактными животными, что свидетельствует о высокой функциональной актив-

ности лейкоцитов при фитотерапии и способствует увеличению продукции CD3+ клеток. Следовательно, под воздействием фитопрепарата, абсолютное количество CD3+ стремилось к уровню контрольной группы и увеличилось на 92,15% ($p < 0,001$) в сравнении с группой животных, находящихся под комбинированным воздействием, а в сравнении с I группой абсолютное и относительное количество CD3+ снижено на 36,6% и 21,1%, соответственно.

Под воздействием ЭЭР концентрация CD20+ повышалась в сравнении с I и II группами. В группе, получивших ЭЭР, наблюдалась тенденция к увеличению иммунных комплексов до 2,2 раза ($p < 0,001$) в сравнении с группой животных под комбинированным воздействием двух факторов.

ЭЭР вызывал секрецию IL-2 и TNF- α (46,37 пг/мл и 44,65 пг/мл), которые значительно повысились 1,5 раза ($p < 0,05$) в сравнении с животными, получавшими комбинированное воздействие. Таким образом, уровень IL-2 и TNF- α стремились к уровням контрольной группы, что свидетельствует о повышении количества лимфоцитов клетки (Рис. 1).

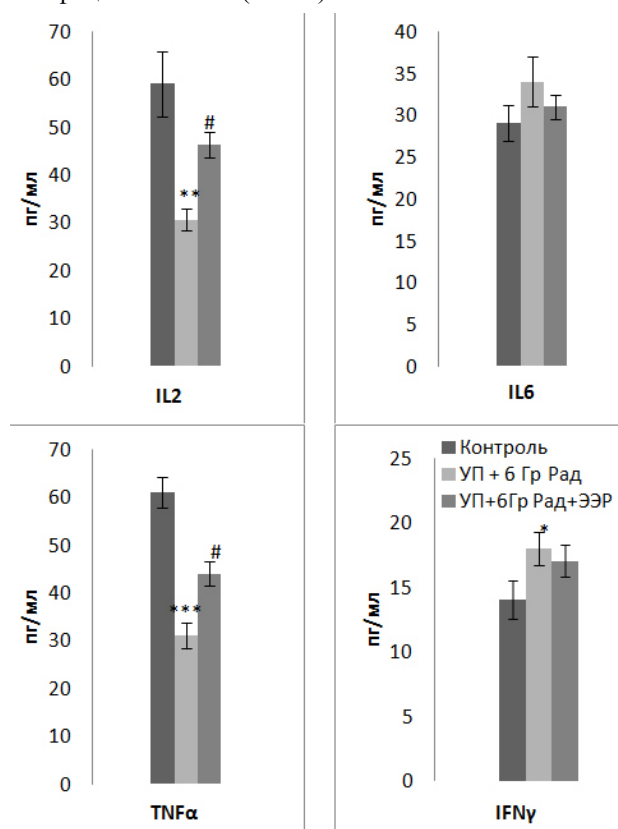


Рис. 1. Влияние ЭЭР на цитокиновый статус (IL2, IL6, TNF- α , IFN- γ) периферической крови животных ($n=30$), получивших комбинированное воздействие угольной пыли и радиации в отдаленном периоде (90 дней)

примечание: различия с контрольной группой достоверны: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; различия с нелеченой группой достоверны: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$

Содержание ИЛ-6 и IFN-g при воздействии экстракта изменены незначительно (32,25 пг/мл, 17,37 пг/мл, соответственно) в сравнении с экспонированными животными, стремясь к физиологическим значениям ($p < 0,05$) с учетом контрольных значений (Рис. 1).

В ходе исследований, концентрации изучаемых иммуноглобулинов в сыворотке крови имели позитивные изменения после приема ЭЭР, с точки зрения коррекции уровня иммуноглобулинов (Рис.2). Применение ЭЭР значительно повлияло на концентрации IgA и IgG в сыворотке крови - IgA повысился в 1,5 раза ($p < 0,01$), IgG - в 2,2 раза ($p < 0,001$) в сравнении со II группой. Концентрация сывороточных IgM-антител понизилась на 16% ($p < 0,05$) в сравнении с II группой, что благоприятно повлияло на пропорцию В-лимфоцитов.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ). Перекисное окисление липидов относится к цитотоксическому процессу, восприимчивому к воздействию факторов окружающей и производственной среды. При патологических процессах высокие концентрации продуктов перекисного окисления липидов повреждают клеточные мембраны, приводят к структурным и функциональным изменениям клеток, вызывая апоптоз. Вторичные продукты ПОЛ, такие как МДА и ДК, токсичные соединения, являются мощными индукторами и медиаторами окислительного стресса организма [13]. Высокие дозы радиации индуцирует ПОЛ, что вызывает клеточную гибель и способствует усилению процессов аутофагии в клетках [15,20].

В результате проведенных исследований выявлена активация процессов ПОЛ в отдаленные сроки после комбинированного воздействия угольной пыли и радиации, приводящего к накоплению содержания МДА и ДК в различных исследуемых тканях, кроме селезенки (таблица 2), что объясняется стабилизацией окислительного метаболизма в ее тканях и проявлением резистентности. Полученные изменения указывают на нарушения антиоксидантной системы в иммунокомпетентных органах исследуемых животных, в последствии приводящие к депрессии антиоксидантной защиты организма.

Ингибирование перекисного окисления липидов может быть полезным подходом для предотвращения пыли-радиационного повреждения. В этой связи, исследовано влияние фитопрепарата ЭР на состояние перекисного окисления липидов в тимусе, печени, селезенке, лимфатических узлах тонкого кишечника, лимфоцитах периферической крови и надпочечниках экспонированных животных.

Результаты эксперимента показали (таблица 2), что после приема ЭЭР отмечается достоверное снижение содержания ДК в печени - на 31%, надпочечниках - на 27,6% и лимфоцитах крови - на 27,8% ($p < 0,05$) в сравнении с экспонированными животными II группы, которые приближались к физиологическим показателям. Несмотря на то, что уровень ДК также снизился в тканях тимуса (17,5%) и селезенки (6,2%),

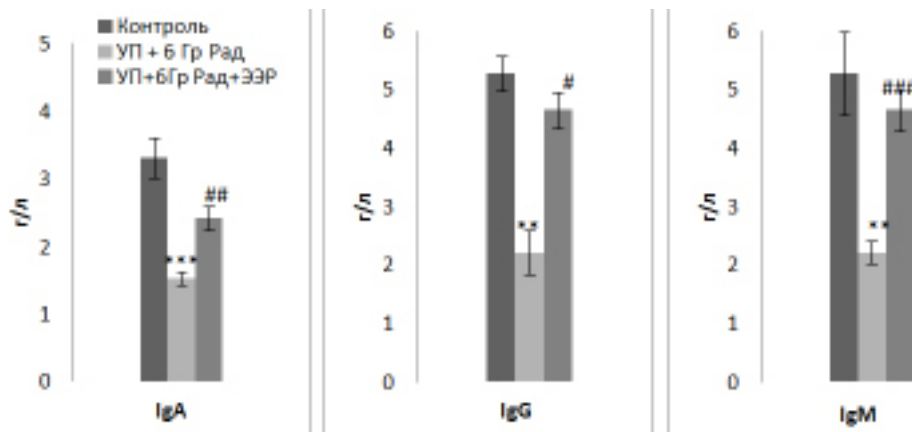


Рис 2. Влияние экстракта *Echinium Regelii* на уровень IgG, IgM и IgA сыворотки крови животных (n=30), получавших комбинированное воздействие угольной пыли и радиации (90 дней).
примечание: различия с контрольной группой достоверны: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$;
различия с нелеченой группой достоверны: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$

достоверных отличий от II группы не выявлено. Что касается лимфатических узлов тонкого кишечника, то под воздействием фитопрепарата ЭР выработка ДК, наоборот, повышалась на 34,6% ($p < 0,05$) в сравнении с группой, получавшей пыле-радиационное воздействие, а в сравнении с интактными животными показатель был повышен в 3 раза.

При исследовании интенсивности процессов липопероксидации с помощью МДА, у животных под комбинированным воздействием пыли и радиации в отдаленном периоде, выявлена тенденция к накоплению МДА в тканях в сравнении с контрольной группой (таблица 2). Отмечено увеличение уровня МДА в тимусе – в 1,7 раза ($p < 0,001$), двукратное достоверное повышение уровня МДА наблюдалось на гомогенатах печени ($p < 0,001$) и надпочечников ($p < 0,01$), а в лимфоцитах периферической крови и лимфоузлах тонкого кишечника – в 3,2 раза ($p < 0,001$). В селезенке данный показатель оставался без достоверных изменений. В научных исследованиях [10,17,27] показано, что повышение концентрации МДА приводит к генетическим повреждениям, а затем к мутации и развитию злокачественных образований.

Введение ЭЭР поврежденным животным достоверно снижает концентрацию МДА во всех исследованных образцах тканей животных в пределах от 18,7% до 45,2% ($p < 0,05$) в сравнении со II группой. В том числе, наиболее высокие восстановительные процессы протекали в тимусе – 32,3% ($p < 0,05$), надпочечниках – 34,8% ($p < 0,05$) и лимфоцитах крови – 45,2% ($p < 0,001$). Однако полностью корректировать уровни МДА до физиологических значений не удалось.

Антиоксидантная защита. Проведенные эксперименты показали (таблица 2), что воздействие комбинации угольной пыли и ионизирующего излучения на крыс может изменить активность ферментов антиоксидантной защиты (глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, каталаза). Глутатионредуктаза (ГлР) и глутатионпероксидаза (ГлП) катализируют ре-

генерацию глутатиона, необходимую для устранения избыточной продукции и аккумуляции H_2O_2 и других видов реакционноспособного кислорода [26]. Анализ среднegrupповых значений активности изучаемых ферментов показал, что у животных II группы происходит истощение антиоксидантной защиты в сравнении с контролем, преимущественно на поздних периодах после поражения. На фоне пыле-радиационного воздействия активность глутатионредуктазы в исследуемых тканях снизилась от 1,1 раза до 1,7 раза (лимфоузлы тонкого кишечника) ($p < 0,05$ - $p < 0,001$), активность глутатионпероксидазы была сокращена от 1,3 раза до 2,2 раза (лимфоциты) ($p < 0,05$ - $p < 0,001$), каталаза также проявила сниженную активность до 2 раз (печень) ($p < 0,05$ - $p < 0,001$) в сравнении с контролем.

Для коррекции изменений гомеостаза в системе АОЗ и метаболических изменений в тканях применяли фитопрепарат ЭР в качестве терапии. После 2-недельного ежедневного введения ЭЭР в дозе 2,5 мг (группа III) активность всех исследованных антиоксидантных ферментов в тканях повысилась в различной степени (таблица 2). Активность ГлР повысилась в гомогенатах печени, лимфоцитах крови и надпочечниках в 1,3 раза ($p < 0,05$), в селезенке, лимфоузлах тонкого кишечника и тимусе – в 1,5 раза ($p < 0,05$) в сравнении с животными II группы, почти достигая показателей контрольной группы. ГлР обладает антиоксидантной активностью, выступает в качестве противовоспалительного агента, отвечает на повреждения клеток, участвует в пролиферации и выживаемости клеток [9], и ЭЭР показал моделирующий эффект на активность ГлР.

Активность каталазы у животных III группы, получавших фитокоррекцию, статистически на достоверном уровне значительно повышалась в печени – на 66,9% ($p < 0,01$), в лимфоузлах тонкого кишечника – на 62,6% ($p < 0,01$), в надпочечниках – на 42,6% ($p < 0,05$) в сравнении со II группой, доводя активность ферментов до нормальных показателей. В лимфоцитах крови, в тканях тимуса и селезенки активность каталазы также

повысилась от 30,8% до 40% ($p < 0,05$), но полностью не восстановилась до физиологических значений.

Использование ЭЭР увеличивает активность ГлП у пораженных животных с комбинированным фактором воздействия. Достоверные повышения ГлП наблюдались во всех тканях в пределах от 13,4% до 63,1% ($p < 0,05$) в сравнении с группой, получавшей сочетанное воздействие двух токсикантов. Самый большой терапевтический эффект выявлен в селезенке (63,1%). В лимфоцитах периферической крови активность ГлП повысилась на 54,5%, однако все еще оставалась ниже контроля в 1,5 раза.

На основании показателей противовоспалительной и антиоксидантной активности организма животных, подвергнутых комбинированному воздействию угольной пыли и ионизирующего гамма-облучения, посредством изучения содержания Т- и В-лимфоцитов и производства цитокинов проведена оценка эффективности богатого флавоноидами фитопрепарата ЭЭР.

Полученные данные показали, что прием ЭЭР оказал иммуномодулирующий эффект, корректирующий Т- и В-клетки и высвобождающий провоспалительные цитокины (IL-2, IL-6 и TNF α) CD4 + Т-лимфоциты.

Известно, что многие флавоноиды обладают противовоспалительными свойствами [22], особенно лютеолин, который увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов, IL-2, IFN-g и TNF- α , уменьшает продукцию IL-6 [24].

ЭЭР стимулирует клеточно-опосредованный иммунитет через Т-лимфоциты, активирует пролиферацию Т-хелперных клеток, CD4+ усиливает адаптивный иммунный ответ организма, высвобождая ИЛ-2 и IFN-g и образуя Th-1, IFN-g, что, в свою очередь, активирует макрофаги к фагоцитозу. ЭЭР также активирует продукцию CD3+ клеток и корректирует цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+). Недостаток экспрессии CD3+ проявляется при воспалении и злокачественных новообразованиях. Повышение их числа в динамике заболевания является клинически благоприятным признаком [9].

ЭЭР проявлял противовоспалительный эффект при пыль-радиационноиндуцированном воспалении животных, ингибируя экспрессию воспалительного цитокина IL-6. Таким образом, сравнительно-количественный анализ динамики содержания продуктов ПОЛ у животных спустя 90 суток после комбинированного воздействия внешнего сублетального гамма-излучения и угольной пыли и получавших фитотерапию, позволил заключить, что уровень содержания продуктов липопероксидации значительно снизился после приема ЭЭР и отмечалась коррекция данных нарушений. При комбинированном воздействии угольной пыли и радиации резистентными к ДК и МДА оказались ткани селезенки, но наиболее выраженной высокой активностью выработки ДК и МДА характеризовались лимфатические узлы тонкого кишечника и лимфоциты крови, что сопровождалось ускоренным синтезом продуктов,

свободным радикальным окислением. Значительные реабилитационные процессы протекали в тимусе, надпочечниках и лимфоцитах крови после фитотерапии.

Активность ферментов антиоксидантной системы в различных тканях обладает разной реактивной способностью к окислительным повреждениям [36]. В проведенном исследовании высокую чувствительность к пыли-радиационному воздействию имели ГлР в лимфоузлах тонкого кишечника и лимфоцитах периферической крови, а также ГлП в селезенке и лимфоцитах крови. Недостаток ГлР снижает выживаемость клеток, приводит к низкой жизнеспособности нейтрофилов, способствуя фагоцитарным дефектам, что делает мышей наиболее восприимчивыми к инфекциям [34,35]. Фитопрепарат ЭЭР оказал наиболее эффективное влияние на ГлП в селезенке, на ГлР в печени, лимфоцитах крови и надпочечниках, на каталазу – в печени и лимфоузлах тонкого кишечника. Usov I.F. и соавт. [33] выявили, что уменьшение каталазы в печени свидетельствует о дефекте тканей этого органа и, соответственно, о выходе фермента в кровь.

Доказано, что пыль усиливает окислительные свойства организма, и применение антиоксидантов терапевтически эффективно при высоком уровне окислительного стресса с целью регуляции антиоксидантного баланса организма [30].

Выводы. Фитопрепарат ЭЭР обладает высокой биопрофилактической активностью благодаря присутствию нескольких флавоноидных соединений. В отдаленном периоде (90 дней), после комбинированного воздействия однократной высокой дозы радиации и длительного трехмесячного вдыхания угольной пыли, экстракт ЭЭР эффективно смягчает окислительный стресс в организме, восстанавливает антиоксидантный статус, повышает иммунитет и улучшает обменные процессы. Данные, полученные в результате проведенного исследования диктуют необходимость дальнейшего изучения гистопатологических изменений в легких и печени под влиянием ЭЭР для исследования молекулярного механизма и разработки стратегии оптимального практического применения фитопрепарата ЭЭР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власова С.Н., Шабунина Е.И., Переслегина И.А. Активность глутатион зависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей. Лабораторное дело. 1990;8:19-22.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983;3:33-36.
3. Гланс С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика 1998;459.
4. Конюхова С.Г., Маркин С.Г., Федорова Т.Н. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах. Лабораторное дело. 1989;9:40-46.
5. Корольок М.А., Иванова Л.И., Майорова Н.О., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-19.

6. Чуленбаева Л.Е., Жарыкбасова К.С., Тазабаева К.А., Абишев Б.Х. Способ получения экстракта из Эминии Регелия. Инновационный патент на изобретение. Министерство Юстиции Республики Казахстан, 2014.

7. Azzam E.I., Jay-Gerin J.P., Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Letter*. 2011;327(1-2):48-60.

8. Brigelius-Flohé R., Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Review. Biochimica et Biophysica Acta*. 2013; 1830(5):3289–3303.

9. Chetty R., Gatter K. CD3+: structure, function, and role of immunostaining in clinical practice. *Journal of pathology*. 1994;173(4):303-307.

10. Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology & Medicine*. 1991;11(1):81-128.

11. Go L.H., Krefft S.D., Cohen R.A., Rose C.S. Lung disease and coal mining: what pulmonologists need to know. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(2):170–178.

12. Guéraud F., Atalay M., Bresgen N., Cipak A., Eckl P.M., Huc L., Jouanin I., Siems W., Uchida K. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products. *Free Radic Res*. 2010;44(10):1098–1124.

13. Halliwell B. “Free radicals and antioxidants—quo vadis?” *Trends in Pharmacological Sciences*. 2011;32(3):125–130.

14. Hanasaki Y., Ogawa S., Fukui S. The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*. 1994;16(6):845-50.

15. Ilderbayeva G., Abduldayeva A., Utegenova A., Ilderbayev O. Status of lipid peroxidation and the immune system in the remote period after a sublethal dose of gamma radiation. *FASEB Journal*. 2016;29(1):S568.3.

16. Ilderbayeva G., Zhetpisbaev B., Ilderbayev O., Taldykbayev Zh., Bekeeva S. Metabolic processes of organism in remote period after the combined effects of radiation and emotional stress. *Georgian medical news*. 2016;1(250):76-82.

17. Ilderbayeva G., Chulembayeva L., Ilderbayev O., Taldykbayev Z. The influence of phytomedicine on metabolic processes of white rats undergone to ionized radiation. *The FEBS Journal*. 2016;283:S1:416.

18. Jung H.A., Jung M.J., Kim J.Y., Chung H.Y., Choi J.S. Inhibitory activity of flavonoids from *Prunus davidiana* and other flavonoids on total ROS and hydroxyl radical generation. *Arch Pharm Res*. 2003;26(10):809–815.

19. Karatayeva M., Clarke M.L. Current energy resources in Kazakhstan and the future potential of renewables: A review. *Energy Procedia*. 2014;59:97–104.

20. Kiang J.G., Fukumoto R., Gorbunov N.V. Lipid peroxidation after ionizing irradiation leads to apoptosis and autophagy. “Lipid Peroxidation”, book edited by Angel Catala. 2012.

21. Kim H.P., Son K.H., Chang H.W., Kang S.S. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *J. Pharmacol. Sci.*, 2004;96(3):229-45.

22. Kumar S., Pandey A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Scientific World Journal*. 2013;2013:162750.

23. Kusunoki Y & Hayashi T. Long-lasting alterations of the immune system by ionizing radiation exposure: Implications for disease development among atomic bomb survivors. *International Journal of Radiation Biology*. 2008;84(1):1–14.

24. López-Lázaro M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. Bentham Science Publishers Ltd. 2009;9(1):31-59.

25. Mancini G., Vaerman J.P., Carbonara A.O., Heremans J.F. A

single radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins. (Peeters H, ed) *In Protides of biological fluids*. Amsterdam. Elsevier. 1964;11:370-373

26. Mannervik B. The enzymes of glutathione metabolism: an overview. *Biochemical Society Transactions*. 1987;15(4):717-8.

27. Marnett L.J. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research*. 1999; 424(1-2):83-95.

28. Middleton E.Jr., Kandaswami C., Theoharides T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews*. 2000;52(4):673–751.

29. Petsonk E.L., Rose C, Cohen R. Coal mine dust lung disease. New lessons from old exposure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(11):1178-1185.

30. Poljšak B, Fink R. The protective role of antioxidants in the defence against ROS/RNS-mediated environmental pollution. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:671539

31. Silybayeva B.M., Tazabayeva K.A., Zharykbasova K.S. 2014. Biological specifics and chemical composition of medicinal plant *Eminium regelii* Vved. - *Global J. Pharmacol*. 2014;8 (3):432-436.

32. Spitz D.R., Azzam E.I., Li J.J., Gius D. Metabolic oxidation/reduction reactions and cellular responses to ionizing radiation: a unifying concept in stress response biology. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2004;23(3-4):311–322.

33. Usoh I.F., Akpan E.J., Etim E.O., Farombi E.O. Antioxidant Actions of dried flower extracts of *Hibiscus sabdariffa* L. on Sodium arsenite - Induced oxidative stress in rats. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2005;4(3):135-141.

34. Yan J., Meng X., Wancket L.M. and ect. Glutathione reductase facilitates host defense by sustaining phagocytic oxidative burst and promoting the development of neutrophil extracellular traps. *The Journal of Immunology*. 2012;188(5):2316–2327.

35. Yana J., Ralston M.M., Meng X. Glutathione reductase is essential for host defense against bacterial infection. *Free Radic Biol Med*. 2013;0:320–332.

36. Yang M.S., Chan H.W., Yu L.C. Glutathione peroxidase and glutathione reductase activities are partially responsible for determining the susceptibility of cells to oxidative stress. *Toxicology*. 2006;226:126–130.

SUMMARY

PHYTCORRECTION OF IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES IN THE COMBINED IMPACT OF COAL DUST AND HIGH DOSE OF RADIATION

¹Chulembayeva L., ¹Ilderbayev O., ¹Taldykbayev Zh., ²Ilderbayeva G., ²Argynbekova A.

¹L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana;
²Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan

The objective of this research is to study the effects of *Eminium Regelii* phytopreparation (ERP) on immune status and free radical oxidation in the tissues of the adrenal glands and immunocompetent organs after combined exposure to 6 Gy dose of gamma irradiation and coal dust (remote period).

The study was realized on 30 white laboratory male rats of the Wistar line, weighing 240±20g, that were divided into equal 3 groups: I group - intact, II group - were

exposed to combined effects of coal dust and gamma irradiation, III group - were exposed to combined effects and in parallel taking phytopreparation Eminium Regel. The animals of II and III groups were irradiated 90 days prior to the study at the TERAGAM 60Co radiotherapy unit ("ISOTREND spol. S.r.o.", Czech Republic) in dose of 6 Gy once. Experimental animals received phytopreparation of ER 2.5 mg/kg per day on calculate of body mass for 14 days.

The results of the conducted studies showed that in the long-term period after the actions of the sublethal dose of gamma radiation and coal dust, significant changes were revealed that were characterized by a decrease in immunological reactivity, increased lipoperoxidation and inhibition of antioxidant defense activity of the organism. After exposure to ER, oxidative stress was alleviated, sufficient restoration of antioxidant protection and immune system indices, which were disrupted by the combined effects of a single high dose of radiation and a prolonged three-month inhalation of coal dust.

Keywords: radiation, coal dust, lipid peroxidation, antioxidant system, immune system, the combined impact.

РЕЗЮМЕ

ФИТОКОРРЕКЦИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ УГОЛЬНОЙ ПЫЛИ И ВЫСОКОЙ ДОЗЫ РАДИАЦИИ

¹Чуленбаева Л.Е., ¹Ильдербаев О.З., ¹Талдыкбаев Ж.С., ²Ильдербаева Г.О., ²Аргынбекова А.С.

¹Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана; ²Государственный медицинский университет г. Семей, Казахстан

Целью данного исследования явилось определение эффективности фитопрепарата экстракт Эминии Регеля (ЭЭР) на иммунный статус и свободнорадикальное окисление в тканях надпочечников и иммунокомпетентных органах после комбинированного воздействия гамма-облучения в дозе 6 Гр (отдаленный период) и угольной пыли.

Исследование проведено на 30 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar, массой 240±20 г, которые распределены на 3 равные группы: I группа – интактные, II группа – подвергшиеся комбинированному воздействию угольной пыли и гамма-облучению и III группа – подвергшиеся комбинированному воздействию и параллельно принимавшие фитопрепарат ЭЭР. Животных II и III групп облучали за 90 суток до исследования на радиотерапевтической установке TERAGAM 60Co («ISOTREND spol. s.r.o.», Чехия) однократно в дозе по 6 Гр. Экспериментальные животные получали фитопрепарат ЭЭР из расчета 2,5 мг/кг массы тела per os в течение 14 дней.

Результаты проведенных исследований показали, что в отдаленном периоде после действия сублетальной дозы гамма-излучения и угольной пыли выявлены значительные изменения - снижение иммунологической реактивности, усиление липопероксидаций и угнетение активности антиоксидантной защиты организма. После воздействия ЭЭР произошло смягчение окислительного стресса, восстановление антиоксидантной защиты и показателей иммунной системы, которые были нарушены при комбинированном воздействии однократной высокой дозы радиации и длительного трехмесячного вдыхания угольной пыли.

რეზიუმე

იმუნოლოგიური და ბიოქიმიური ცვლილებების ფიტოკორექცია ნახშირის მტვერის და რადიაციის მაღალი დოზის ერთდროული ზემოქმედების პირობებში

¹ლ. ჩულებაევა, ¹ო. ილდერბაევი, ¹ჟ. ტალდიკაევი, ²გ. ილდერბაევა, ²ა. არგინბეკოვა

¹ლ. ჰუმიდევის სახ. ევრაზიის ეროვნული უნივერსიტეტი, ასტანა; ²სახელმწიფო სამდიცინო უნივერსიტეტი, ქ. სემეი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფიტოპრეპარატ Eminium Regeli-ის ზეგავლენის ეფექტურობის განსაზღვრა იმუნურ სტატუსზე და თავისუფალრადიკალურ ზეგავლენაზე თირკმელზედა ქსოვილში და იმუნოკომპეტენტურ ორგანოებში 6 გრ დოზით დასხივების და ქვანახშირის მტვერის კომბინირებული ზემოქმედების შემხვევაში (შორეულ პერიოდში).

კვლევა ჩატარებულია 30 ვისტარის სახეობის 240±20 გ წონის ლაბორატორიულ მამრ ვირთავაზე, რომლებიც გაყოფილი იყო 3 ჯგუფად (10 ვირთავა თითოეულ ჯგუფში). I ჯგუფში მოთავსდა ინტაქტური ვირთავები. II ჯგუფში - ქვანახშირის მტვერის და გამმა-დასხივების კომბინირებული ზემოქმედების ქვეშ მყოფი ვირთავები და III ჯგუფში - ასევე კომბინირებული ზემოქმედების ქვეშ მყოფი ვირთავები, რომლებიც პარალელურად დებულბდნენ Eminium Regeli (ER) ფიტოპრეპარატს. II და III ჯგუფის ვირთავები კვლევის დაწყებამდე 90 დღე-ღამის განმავლობაში იმყოფებოდნენ დასხივების ქვეშ რადიოთერაპიულ დანადგარზე TERAGAM 60Co («ISOTREND spol. s.r.o.», ჩეხეთი) ერთჯერადად 6 გრ დოზით. ექსპერიმენტული ვირთავები დებულბდნენ ფიტოპრეპარატ ER-ს 2,5 მგ/კგ, per os, 14 დღის განმავლობაში.

ჩატარებული კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ გამმა-დასხივების და ქვანახშირის მტვერის სუბლეტალური დოზის ზემოქმედების შემდეგ შორეულ

პერიოდში გამოვლინდა მნიშვნელოვანი ცვლილებები – იმუნოლოგიური რეაქტიულობის დაქვეითება, ლიპოპროქსიდაციის გაძლიერება, ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური დაცვის აქტივობის დათრგუნვა. ER-ის ზემოქმედების პირობებში ზეჟანგის სტრესი

შერბილდა, მოხდა ანტიოქსიდანტური დაცვის და იმუნური სისტემის მახვევებლების აღდგენა, რომლებიც დარღვეული იყო რადიაციის მაღალი დოზის და ქვანახშირის მტვერის ხანგრძლივი (სამთვიანი) შესუნთქვის პირობებში.

EFFECT OF TOBACCO SMOKE ON ROS PRODUCTION AND INFLAMMATION IN RATS OF DIFFERENT AGE

Lykhatskyi P., Fira L., Lisnychuk N., Kulitska M.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

The spread of tobacco smoking in Ukraine is one of the major threats for the population health and causes disability and early death [1]. Thus, worldwide, more than 5.4 million early deaths are caused by smoking and influence of tobacco smoke on the human body. Tobacco smoke contains more than 4,000 biologically active chemical compounds that cause increased formation of reactive oxygen species (ROS), as well as nitrogen that is contained both in vapour-phase and in resin. Depending on the amount of smoke consumed, both active and passive tobacco smoking causes vascular endothelial dysfunction of different degrees. It is established that these changes as well as the development of inflammatory processes in the body mainly depend on the level of ROS production [2]. It is established that these factors, and also possibly the other, may affect the permeability and physiological activity of blood-brain barrier and cause the development of some neurological disorders, including cerebral infarction, stroke, multiple sclerosis and Alzheimer's disease [24]. Moreover, tobacco smoking is a risk factor for development of diabetes mellitus type 2 as a result of cardiovascular dysfunction, pulmonary disorders, disorders of gastrointestinal tract, especially of liver [8,12,23].

It is established that the development of pathological processes in the body, caused by different endogenous and exogenous factors, leads to the development of oxidative stress as a result of excessive formation of ROS that is followed by imbalance in the 'oxidants-antioxidants' system and even with antioxidant protection system dysfunction [27,28]. A significant amount of ROS is mainly generated in case of oxidative phosphorylation in mitochondria [18]. Moreover, superoxide anion radical, hydrogen peroxide and other reactive oxygen intermediates that can also generate them are also formed in peroxisomes and microsomes [18]. ROS, in case of their excessive production, are capable of reacting with lipids that leads to the formation of their peroxides, with proteins and DNA, and may cause its modifications and finally leads to cell dysfunction [6,17].

In recent decades, much attention is paid to the study of tobacco smoke influence on the body. It is established that the influence of tobacco smoke is a result of synergistic effect of its components [3]. There is much evidence that the components of tobacco smoke affect the mitochondria functions causing the development of oxidative stress in them that takes place in different cells, including in the tissues of cardiovascular system [19]. It is proved that acrolein – one of the main toxic components of tobacco smoke, causes oxidative damage of mitochondria [9,30].

In addition, it may happen that tobacco smoke causes the development of inflammatory processes in the most smoke sensitive cells and body tissues by initiating circulating immunocytes in lungs that are able to release proinflammatory cytokines.

The aim of our study was to investigate the effect of tobacco smoke on the content of reactive oxygen species (ROS) and level of cytokines in blood of rats of different age groups.

Material and methods. White outbred male rats were used in the research, which were kept on a standard diet at the vivarium of I. Horbachevsky Ternopil State Medical University. The rats were divided into three age groups: the 1st one – immature rats (2 months old), 60-80 g of body weight; the 2nd – mature rats (9 months old), 180-200 g of body weight and the 3rd – senile rats (15 months old), 300-320 g of body weight. Each age group consisted of two subgroups – an intact control group and a study group. The rats of the experimental groups were affected with tobacco smoke daily during 45 days. The model of the dependence on chronic effect of tobacco smoke was created by means of a sealed chamber, 30 litres in volume that allowed the animals to be smoked unrestrained. Tobacco smoke, which was formed by burning 6 cigarettes 'Prima sribna (synia)' (containing 0.6 mg of nicotine and 8 mg of resin), was put into it through the holes in the chamber. There were 6 animals at a time for the duration of 6 minutes in the chamber. The animals of the control group were also in a sealed chamber during 6 minutes, but they were not smoked with tobacco smoke.

In 15, 30 and 45 days after the beginning of the animal affection with tobacco smoke they were decapitated by euthanasia under thiopental anaesthesia. Blood and blood serum was used for investigation.

The separation of neutrophils and lymphocytes of blood was carried out by means of gradient centrifugation at 1.077 and 1.093 ficoll-verografin double density gradient [20]. In 40 minutes of centrifugation at a temperature of 4 C and a speed of 400 g two interphases were formed. The upper interphase (at the boundary of the plasma verification of 1,077 in density) consisted of mononuclear cells: 80% lymphocytes, 15-18% monocytes and a minor (2-3 %) granulocyte supplement. The lower interphase (at the boundary of gradients of solutions, 1,077-1,092 in density) consisted of a population of neutrophils for 98-100 %. Cells vitality by the trypan blue test was 97-98%. Fluorescent dye dichlorofluorescein diacetate DCF-DA (Sigma Aldrich, USA) was used to evaluate the content of reactive oxygen intermediates in blood neutrophils. After passive penetration into a cell and elimination of acetate group under the action of esterases, the DCF-DA became a polar compound that was not capable of diffusion from a cell. As a result of interaction with hydrogen peroxide and other free radicals, DCF-DA became a fluorescent compound. The ROS production level was analysed by fluorescence intensity (FL-1 channel) by means of Epics XL flow cytometer (Beckman Coulter, USA) and the results were expressed in relative units [20].

The immunoenzyme technique using test systems was applied to determine the level of proinflammatory cytokine, interleukin 6 (IL-6) [14] and anti-inflammatory-interleukin 4 (IL-4) [25, 26] in blood serum. The concentration of these cytokines in serum of peripheral blood was evaluated by means of solid-phase immunoenzymometric assay by RT-2100C enzyme-immunoassay analyser. The test systems and control sera IL-6 and IL-4 (Russia) were used according to the related protocols of test systems usage. To determine the concentration of cytokines, a ULAB-108UA spectrophotometer was used; the wavelength was 450 nm. The concentration of the studied cytokines according to the calibration curve of the corresponding standards was presented in picograms per 1 ml of serum (pg/ml).

During the research, the general principles of animal experimentation adopted at the National Congress on Bioethics (Kyiv, Ukraine, 2001) and consistent with rules of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, France, 1985) were followed [13].

The statistical data processing is carried out in the SPSS-22 software package. The distribution of data is analyzed using the Kolmogorov-Smirnov normality criterion. The obtained values had a parametric distribution, so the differences between the groups were analyzed according to the t-criterion of the Student. The criterion χ^2 was used

to assess the differences between categorical data. Further calculation of the results was carried out using two-way analysis (two-way ANOVA). The obtained results are presented in the form of an arithmetic mean \pm standard deviation - SD (Mean \pm Standard deviation, $M \pm SD$). It was likely that the difference in probability values was $p \geq 0.95$ (significance level P). The differences were considered to be significant at $p \leq 0.05$ [10,11,15].

Results and their discussion. It is established that any stress response of the body is accompanied by a short-term increase in the number of ROS [16,21,29]. In the presence of significant ROS production, which predominates the rate of their detoxification, structural, metabolic and functional disorders in different cells may take place. In presence of pronounced prolonged stress, especially with underlying pathological processes development, the ROS content in cells increases and, in cases of their excess, the ability of cellular protective systems is suppressed that can cause the development of necrosis or apoptosis.

The results of evaluation of ROS content in neutrophils and blood lymphocytes of rats of different age groups in 15, 30 and 45 days of affection with tobacco smoke are presented in Tables 1 and 2.

It was established that the tobacco smoke affection of rats of different ages caused the development of oxidative stress. This was proved by the increased ROS formation in neutrophils and blood lymphocytes of all studied age groups of animals. Moreover, it was evidenced that ROS production depends not only on the age of animals, but also on the duration of tobacco smoke affection.

Thus, on the 15th day of smoke affection, the ROS content in blood neutrophils increased only in the mature rats in 1.5 times; in blood lymphocytes of all age groups of animals, the ROS content increased in nearly 2 times (Table 1). It was verified that in blood neutrophils, the ROS content increased by the 30th day of the affection with tobacco smoke and was significantly higher on the 45th day (Table 1). In case of rats affection with tobacco smoke during 45 days the increase of ROS content in blood neutrophils in all age groups was observed. The immature rats were the most sensitive to this affection, the ROS content in neutrophils increased in 2.76 times ($p \leq 0,05$), as well as the senile rats – in 2.43 times ($p \leq 0,05$) compared with the intact animals.

The most significant changes in the ROS content were evidenced in blood lymphocytes on the 45th day of tobacco smoke affection, in the immature animals – in 3.5 times ($p \leq 0,05$), in the senile ones – in 2.8 times ($p \leq 0,05$), and in the mature – in 2.5 ($p \leq 0,05$) times in comparison with the intact animals. The data obtained proved that the immature and senile rats were more sensitive to tobacco smoke affection, which may be caused by ROS decontamination systems disorders and inhibition of adaptability in the animals. However, the mature rats were the most resistant to ROS production in blood neutrophils and lymphocytes. This may prove their quite high ability to ROS detoxification. Under the

same conditions, the adaptability of the immature and senile rats was reduced. The evidenced increase in the ROS content in the studied cell types (Table 1, 2) can occur at both gas and resin phases of tobacco smoke, as well as due to the effect of other components of smoke, carbonic oxides, hydrocarbons, nitric oxides, aldehydes, N-nitrosamines etc.. In this case, saturated aldehydes, ketones and quinones can lead to endothelial dysfunction caused by passive smoking [4,27]. Moreover, according to the literature, when smoking, the formation of radical superoxide anion via cyclooxygenase is also increased in vessels.

Enhanced ROS formation also occurs due to the cigarette resin, which contains a high concentration of stable free radicals, semiquinone (QH•) in particular. The increase in the content of these radicals leads to increased formation of HO• radicals that increases the

damage of DNA molecules in body cells, especially due to their oxidative damage [5,31]. Consecutively, the high levels of ROS in neutrophils and lymphocytes may be accompanied by the development of inflammatory processes and activation of some stress-induced transcription factors [5]. It is also possible that polycyclic aromatic hydrocarbons, which are the main components of tobacco resin and smoke, increase the ROS production by cellular enzymes activating, NAD(P)H-oxidase particularly.

Therefore, it was sensible to find out whether inflammatory processes developed with underlying high levels of ROS and whether there was a dependence on age of the studied animals (Fig. 1).

According to the data obtained, the content of proinflammatory cytokine IL-6 increased quite equally in serum of all age groups of animals in 15 days of tobacco smoke affection.

Table 1. Influence of tobacco smoke on the ROS content (relative units) in neutrophils and lymphocytes of blood of the rats of different ages affected of tobacco smoke (M±SEM, SD)

Exponent	Groups of experimental animals / Duration of the study, days			
	Intact rats, n=6	Immature rats, n=18		
		15 th day of affection	30 th day of affection	45 th day of affection
		subgroup 1	subgroup 2	subgroup 3
ROS in blood neutrophils, (relative units)	15,06±0,71	17,19±0,83; 2.046;	39,25±1,29*; 3.168;	41,52±2,37*; 5.821; P _{ANOVA (1-2-3)}} = 0.001
ROS in blood lymphocytes, (relative units)	9,16±0,24	18,97±1,77*; 4.345;	25,83±0,57*; 1.403	31,86±0,76*; 1.854; P _{ANOVA (1-2-3)}} = 0.001
	Intact rats, n=6	Mature rats, n=18		
		15 th day of affection	30 th day of affection	45 th day of affection
ROS in blood neutrophils, (relative units)	18,47±0,22	28,58±2,53* 6.202	29,54±0,50*; 1.199; P _{ANOVA (1-2)}} = 0.001	30,63±0,66*; 1.629; P _{ANOVA (2-3)}} = 0.01
ROS in blood lymphocytes, (relative units)	8,48±0,23	15,41±1,59* 3.891	16,97±0,75*; 1.840	16,97±0,75*; 1.855; P _{ANOVA (1-2-3)}} = 0.001
	Intact rats, n=6	Senile rats, n=18		
		15 th day of affection	30 th day of affection	45 th day of affection
ROS in blood neutrophils, (relative units)	19,87±0,86	25,38±1,95; 4.787	41,89±0,78*; 1.917	48,32±0,57*; 1.393; P _{ANOVA (1-3)}} = 0.001 P _{ANOVA (2-3)}} = 0.01
ROS in blood lymphocytes, (relative units)	12,18±0,20	24,77±1,79* 4.385	28,31±0,72*; 1.777	34,32±0,56*; 1.377; P _{ANOVA (1-2-3)}} = 0.001

note: M – average value; SEM – standard error; SD – standard deviation; * – significant differences between the intact rats and the rats affected with tobacco smoke (p≤0.05); P_{ANOVA1-2-3} – the difference between the groups (the term) according to the dispersion analysis variances with a linear distribution pattern (ANOVA)

Table 2. Influence of tobacco smoke on the ROS content (relative units) in neutrophils and lymphocytes blood of the rats of all ages affected of tobacco smoke (M±SEM, SD)

Exponent	Groups of experimental animals / Duration of the study, days			
	Intact rats, n=6	15 th day of affection		
		Immature rats n=6	Mature rats, n=6	Senile rats, n=6
		subgroup 1	subgroup 2	subgroup 3
ROS in blood neutrophils, (relative units)	15,06±0,71	17,19±0,83; 2.046;	28,58±2,53*; 6.202; P _{ANOVA(1-2)} = 0.01	25,38±1,95; 4.787; P _{ANOVA(1-3)} = 0.001
ROS in blood lymphocytes, (relative units)	9,16±0,24	18,97±1,77*; 4.345;	15,41±1,59*; 3.891	24,77±1,79*; 4.385; P _{ANOVA(1-2-3)} = 0.001
	30 th day of affection			
	Intact rats, n=6	Immature rats n=6,	Mature rats, n=6	Senile rats,n=6
ROS in blood neutrophils, (relative units)	18,47±0,22	39,25±1,29* 3.168	29,54±0,50*; 1.199; P _{ANOVA(1-2)} = 0.01	41,89±0,78*; 1.917; P _{ANOVA(2-3)} = 0.001
ROS in blood lymphocytes, (relative units)	8,48±0,23	25,83±0,57* 1.403	16,97±0,75*; 1.840	28,31±0,72*; 1.777; P _{ANOVA(1-2-3)} = 0.001
	45 th day of affection			
	Intact rats, n=6	Immature rats n=6	Mature rats, n=6	Senile rats,n=6
ROS in blood neutrophils, (relative units)	19,87±0,86	41,52±2,37* 5.821	30,63±0,66*; 1.629	48,32±0,57*; 1.393; P _{ANOVA(1-2-3)} = 0.001
ROS in blood lymphocytes, (relative units)	12,18±0,20	31,86±0,76* 1.854	16,97±0,75*; 1.855	34,32±0,56*; 1.377; P _{ANOVA(1-2-3)} = 0.001

note: M – average value; SEM – standard error; SD – standard deviation; * – significant differences between the intact rats and the rats affected with tobacco smoke (p≤0.05); P_{ANOVA1-2-3} – the difference between the groups (the age) according to the dispersion analysis variances with a linear distribution pattern (ANOVA)

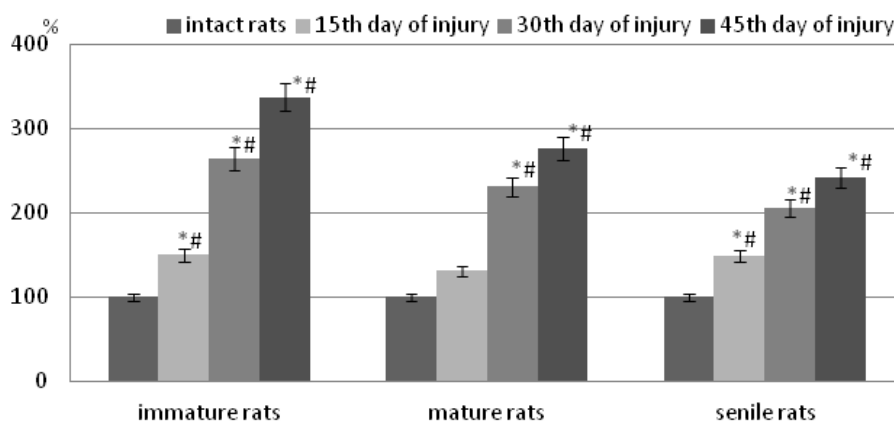


Fig. 1 The content of proinflammatory cytokine IL-6 in blood serum of the rats of different age groups after tobacco smoke affection, %

note: * – significant differences between the intact rats and the rats affected with tobacco smoke (p≤0.05); # – P_{ANOVA} – the difference between the groups (the term) according to the dispersion analysis variances with a linear distribution pattern (ANOVA), P = 0,001

The most significant changes in the content of this cytokine in serum were evidenced on the 45th day of tobacco smoke affection in all age groups of rats. Thus, the content

of IL-6 in serum of the immature rats increased by 237 % (P_{ANOVA} = 0.001), in the mature – by 177 % (P_{ANOVA} = 0.001), and in the senile – by 141 % (p≤0.05) compared with the

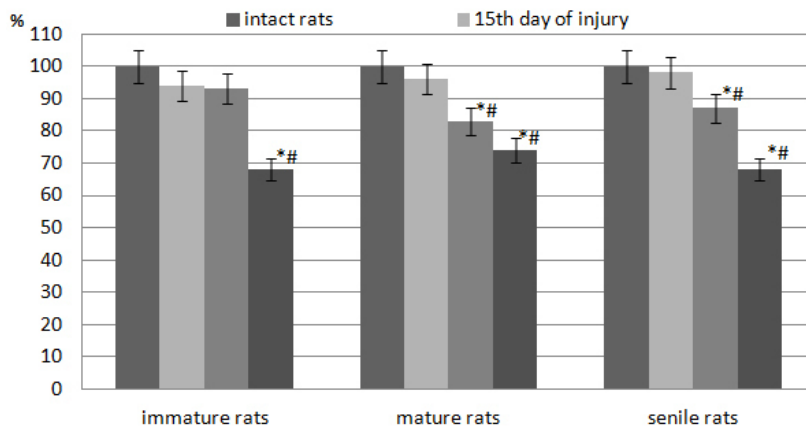


Fig. 2. Content of anti-inflammatory cytokine IL-4 in blood serum of the rats of different age groups after tobacco smoke affection, %

Note: * – significant differences between the intact rats and the rats affected with tobacco smoke ($p \leq 0.05$); # – P_{ANOVA} – the difference between the groups (the term) according to the dispersion analysis variances with a linear distribution pattern (ANOVA), $P = 0,001$

intact animals. The results obtained were consistent with the data of other researchers, which proved that in cases of rats affection with tobacco smoke, in vessel walls the expression of proinflammatory cytokines, including IL-6, TNF-alpha, IL-1 β and other cytokine-sensitive inflammatory mediators, is increased [7].

According to literature it is established that in cases of chronic inflammation of different genesis the imbalance between the synthesis of proinflammatory and anti-inflammatory mediators is present [22, 32]. So it was important to evaluate the level of one of anti-inflammatory cytokines, to be exact IL-4, in blood serum of the studied age groups of animals. The results presented in Fig. 2 prove that the content of anti-inflammatory cytokine IL-4 in blood serum of the rats of all age groups in cases of their affection with tobacco smoke during 15 days was not changed much.

On the 30th day, mature and senile rats were more sensitive to tobacco smoke, the content of IL-4 in blood serum decreased by 27 % and 22.5 % ($p \leq 0.05$; $P_{ANOVA} = 0.001$) respectively compared to the intact animals. However, in 45 days of tobacco smoke affection, the content of IL-4 in serum of the immature and senile rats decreased by 32 % ($p \leq 0.05$; $P_{ANOVA} = 0.001$), and in the mature – by 26 % ($p \leq 0.05$).

The evidenced decrease in the content of this anti-inflammatory cytokine on the 45th day of tobacco smoke affection may be caused by a significant increase in the content of proinflammatory cytokine IL-6 in serum of animals during the period of this affect.

Thus, in case tobacco smoke affection in all studied age groups of rats, it was established that there is a correlation between the ROS content in animal blood cells and the content of one of proinflammatory cytokines – IL-6. These data proved that tobacco smoke caused the development of oxidative stress and inflammatory processes in the body of animals. Moreover, the most significant changes in the studied indices were evidenced with prolonged tobacco

smoke affection (45 days) in the immature and senile rats. That is, under these conditions, an imbalance between the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, IL-6 and IL-4 in particular, took place in blood serum of rats. Moreover, according to literature, macrophages of lungs and fibroblasts were activated that was accompanied by the release of inflammatory mediators TNF α and IL-8 and caused increased inflammatory processes and lung structure damage [7,22,32,33].

Due to our research it was established that different degree of affection of cells, tissues and organs of animals with tobacco smoke during inhalation depended on its concentration and duration, age of animals, as well as on the development and duration of the course of oxidative stress and inflammatory processes, which were mainly caused by increased ROS formation, increase in content of proinflammatory cytokines as well as other biologically active components that composed it.

REFERENCES

1. Красовський К.С., Андреева Т.І., Григоренко А.А., Бутильська Н.А. Оцінка динаміки поширеності тютюнокуріння в Україні // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2009; 2: 91–99.
2. Ahijevych K, Wewers M. Passive smoking and vascular disease. J. Cardiovasc Nurs. 2003; 18(1):69-74.
3. Alfadda A, Sallam R. Reactive Oxygen Species in Health and Disease. Hindawi Publish. Corpo. J. of Biom. and Biotechnol. 2012; 1-14. doi:10.1155/2012/936486.
4. Argacha J, Fontaine D, Adamopoulos D, Ajose A, Van de Borne P, Fontaine J, Berkenboom G. Acute effect of sidestream cigarette smoke extract on vascular endothelial function. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2008; 52(3):262-7
5. Birben E, Sahiner U, C. Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. World Allergy Organ J. 2012; 5(1): 9–19.
6. Cadenas E, Davies K. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. Free Radic Biol Med. 2000; 29(3-4): 222-30.

7. Churg A, Dai J, Tai H, Xie C, Wright J. Tumor necrosis factor- α is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166(6): 849–854.
8. Cojocaru I, Cojocaru M, Sapira V, Ionescu A. Evaluation of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke. *Rom. J. Intern. Med.* 2013; 51(2): 97–106.
9. Csiszar A, Podlutzky A, Wolin M, Losonczy G, Pacher P, Ungvari Z. Oxidative stress and accelerated vascular aging: implications for cigarette smoking. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009; 14(8): 3128–44.
10. Electronic Statistics IBM SPSS Statistics V22.0 ANOVA. IBM United States Software Announcement 213-309 August 13, 2013 WEB: <http://www.statsoft.com/textbook/>.
11. Electronic Statistics Textbook. (Electronic Version): StatSoft, Inc. Tulsa, 2013; OK: StatSoft. WEB: <http://www.statsoft.com/textbook/>.
12. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res.* 2010; 107(9): 1058–70.
13. Gross D, Tolba R. Ethics in Animal-Based Research. *Eur. Surg. Res.* 2015; 55(1-2): 43–57.
14. Hill T, Lewicki P. STATISTICS: Methods and Applications. (Printed Version): StatSoft, Tulsa, 2007; OK. WEB: <http://www.statsoft.com/textbook/>.
15. Hua P, Feng W, Ji S, Raji L, Jaimes E. Nicotine worsens the severity of nephropathy in diabetic mice: implications for the progression of kidney disease in smokers. *Am. J. Physiol Renal Physiol.* 2010; 299(4): 732–9.
16. Huang MF., Lin WL., Ma YC. A study of reactive oxygen species in mainstream of cigarette. *Indoor Air.* 2005; 15(2): 135–140.
17. Inoue M, Sato E, Nishikawa M, Park A, Kira Y, Imada I, Utsumi K. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Curr Med. Chem.* 2003; 10(23): 2495–505.
18. Jia L, Liu Z, Sun L, Miller S, Ames B, Cotman C, Liu J. Acrolein, a toxicant in cigarette smoke, causes oxidative damage and mitochondrial dysfunction in RPE cells: protection by (R)- α -lipoic acid. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(1): 339–48.
19. Looney M, Matthay M. Neutrophil sandwiches injure the microcirculation. *Nat. Med.* 2009; 15(4): 364–6.
20. Maestrelli P, Messleman A, Fina O, Nowicki Y, Saetta M, Mapp C, Fabbri L. Increased expression of heme oxygenase (HO)-1 in alveolar spaces and HO-2 in alveolar walls of smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(8 Pt 1): 1508–13.
21. Mio T, Romberger D, Thompson A, Robbins R, Heires A, Renard S. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am. J. of Resp. and Critical Care Med.* 1997; 155(5): 1770–6.
22. Monte S, Tong M, Agarwal A, Cadenas E. Tobacco Smoke-Induced Hepatic Injury with Steatosis, Inflammation, and Impairments in Insulin and Insulin-Like Growth Factor Signaling. *J. Clin Exp Pathol.* 2016; 6(2): 269–75.
23. Naik P, Fofaria N, Prasad S, Sajja R, Weksler B, Couraud P. Oxidative and pro-inflammatory impact of regular and denicotinized cigarettes on blood brain barrier endothelial cells: is smoking reduced or nicotine-free products really safe? *BMC Neurosci.* 2014; 15(51): 2–14.
24. Nam J, Park K, Park E, Lee Y, Lee H, Baik H, Kim Y, Maeng S, Park J, Jin B. Interleukin-13/-4-induced oxidative stress contributes to death of hippocampal neurons in β 1-42-treated hippocampus in vivo. *Antioxid. Redox Signal.* 2012; 16(12): 1369–83.
25. Nolan Y, Maher F, Martin D, Clarke R, Brady M, Bolton

- A, Mills K, Lynch M. Role of interleukin-4 in regulation of age-related inflammatory changes in the hippocampus. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(10): 9354–9362.
26. Rahman M, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2007; 5(4): 276–92.
27. Rahman M, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2007; 5(4): 276–92.
28. Ray P, Bo-Wen Huang, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal.* 2012; 24(5): 981–990.
29. Schieber M, Chandel N. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Curr. Biol.* 2014; 24(10): 453–62.
30. Shi T, Schins R, Knaapen A, Kuhlbusch T, Pitz M, Heinrich J, Borm P. Hydroxyl radical generation by electron paramagnetic resonance as a new method to monitor ambient particulate matter composition. *J. Environ. Monitor.* 2003; 5(5): 550–6.
31. Sutherland E, Martin R. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: comparisons with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112(5): 819–827.
32. Walters M, Mitchell J. Cigarette smoke extract (CSE) stimulates human THP-1 monocytes directly and synergises with IL-1 β to release IL-8. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 68(5): 1343–53.

SUMMARY

EFFECT OF TOBACCO SMOKE ON ROS PRODUCTION AND INFLAMMATION IN RATS OF DIFFERENT AGE

Lykhatskyi P., Fira L., Lisnychuk N., Kulitska M.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

The aim of our study was to investigate the effect of tobacco smoke on the content of reactive oxygen species (ROS) and level of cytokines in blood of rats of different age groups.

For the purpose of carrying out the dosage, the beards of the white mongrel male rats were sub-divided into three groups: immature, mature and senile rats. Rat experimental groups were exposed to tobacco smoke daily for 45 days. The model of dependence on the chronic action of tobacco smoke was created using a sealed chamber in volume of 30 liters, which allowed to immerse animals in free behavior. Blood and blood serum was used for research. The isolation of neutrophils and lymphocytes from the blood was carried out by the method of gradient centrifugation on the double gradient of density ficol-verografin. The ROS production level was analyzed according to the intensity of the fluorescence. The immune enzyme method, using test systems in the blood serum, determined the level of proinflammatory cytokine, interleukin 6 (IL-6) and anti-inflammatory - interleukin 4 (IL-4).

It was found that exposure to tobacco smoke in rats developed oxidative stress, as evidenced by increased formation of ROS in neutrophils and blood lymphocytes of all the study groups of animals. In this case, the level

of ROS depends not only on the age of the animals, but also on the duration of the action of tobacco smoke. In the blood serum of all age groups of rats, pronounced changes in IL-6 content were observed on the 45th day of exposure to tobacco smoke. The highest IL-6 content was observed in immature rats at the end of the experiment. . At the same time, the content of anti-inflammatory cytokine IL-4 was significantly decreased in all age groups of animals. The results indicate an imbalance between the level of pro- and anti-inflammatory cytokines, in particular IL-6 and IL-4.

The result of exposure to tobacco smoke is the development of oxidative stress and inflammatory processes that depend on the duration of the smoke, its concentration, the age of the animals, and other biologically active constituents.

Keywords: oxidative stress, inflammatory processes, active forms of oxygen, neutrophils, lymphocytes, cytokines.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ТАБАЧНОГО ДЫМА НА РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Лихацкий П.Г., Фира Л.С., Лисничук Н.Е.,
Кулицкая М.И.

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МОЗ Украины

Целью данного исследования явилось определение влияния табачного дыма на содержание активных форм кислорода и уровень цитокинов в крови крыс различных возрастных групп.

Для проведения исследований использованы белые беспородные крысы-самцы, которые разделены на три возрастные группы: неполовозрелые, половозрелые и старые. Крыс опытных групп, ежедневно, в течение 45 суток подвергали воздействию табачного дыма. Модель зависимости от хронического действия табачного дыма создавали с помощью герметичной камеры объемом 30 литров, что позволило окуривать животных в свободном поведении. Для исследований использовали кровь и сыворотку крови. Выделение нейтрофилов и лимфоцитов из крови осуществляли методом градиентного центрифугирования на двойном градиенте плотности фико-верографин.

Установлено, что при воздействии табачного дыма у крыс развивается окислительный стресс, о чем свидетельствует повышенное образование активных форм кислорода (АФК) в нейтрофилах и лимфоцитах крови всех исследуемых групп животных. При этом уровень АФК зависит не только от возраста животных, но и от продолжительности влияния табачного дыма. В сыворотке крови крыс всех возрастных групп обнаружены выраженные изменения содержания IL-6 на 45 сутки

воздействия табачного дыма. Наиболее высокое содержание IL-6 отмечено у неполовозрелых крыс в конце эксперимента. Во всех возрастных группах животных достоверно снижалось содержание противовоспалительного цитокина IL-4. Полученные результаты свидетельствуют о развитии дисбаланса между уровнем про- и противовоспалительных цитокинов, в частности IL-6 и IL-4.

Результатом воздействия табачного дыма является развитие окислительного стресса и воспалительных процессов, которые зависят от продолжительности действия дыма, его концентрации, возраста животных, а также других биологически активных его составляющих.

რეზიუმე

თამბაქოს კვამლის გავლენა ჟანგვითი სტრესისა და ანთებითი პროცესების განვითარებაზე სხვადასხვა ასაკის ვირთაგვებში

პ. ლიხაძე, ლ. ფირა, ნ. ლისნიჩუკი,
მ. კულიცკაია

ტერნოპილის ი. გორბანევსკის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თამბაქოს კვამლის გავლენის განსაზღვრა ჟანგბადის აქტიური ფორმებისა და ციტოკინების დონეზე სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის ვირთაგვების სისხლში.

კვლევაში გამოყენებულია თეთრი უჯიშო მამრი ვირთაგვები, რომლებიც დაყოფილი იყო სამ ასაკობრივ ჯგუფად: სქესობრივად მოუქმედი, სქესობრივად მოქმედი და ხანდაზმული. საცდელი ვირთაგვები 45 დღის განმავლობაში, ყოველდღიურად იმყოფებოდა თამბაქოს კვამლის ზემოქმედების ქვეშ. თამბაქოს კვამლის ქრონიკულ მოქმედებაზე დამოკიდებულების მოდელი შეიქმნა 30 ლ მოცულობის ჰერმეტიკული კამერის საშუალებით, რაც იძლეოდა ცხოველების დაბოლებს საშუალებას თავისუფალი ქცევის პირობებში. კვლევისათვის გამოყენებული იყო სისხლი და სისხლის შრატის ნეიტროფილების და ლიმფოციტების გამოყოფა სისხლიდან ხორციელდებოდა გრადიენტული ცენტრიფუგირების მეთოდით.

დადგენილია, რომ თამბაქოს კვამლის მოქმედების პირობებში ვირთაგვებში ვითარდება ჟანგვითი სტრესი, რასაც ადასტურებს ჟანგბადის აქტიური ფორმების (აფ) გაძლიერებული წარმოქმნა ყველა ასაკობრივი ჯგუფის ვირთაგვების სისხლის ნეიტროფილებსა და ლიმფოციტებში. ამასთან აფ-ის დონე დამოკიდებულია არა მარტო ვირთაგვების ასაკზე, არამედ თამბაქოს კვამლის მოქმედების ხანგრძლივობაზე. ყველა ასაკობრივი ჯგუფის ვირთაგვას სისხლის შრატში თამბაქოს კვამლის მოქმედების 45-ე დღეზე დადგენილია IL-6-ის შემცველობის გამოხატული ცვლილებები. ექსპერიმენტის ბოლოს IL-6-ის ყველაზე მაღალი

შემცველობა აღინიშნა სქესობრივად მოუმწიფებელ ვირთავებში. ამავე დროს, ყველა ასაკობრივ ჯგუფში სარწმუნოდ მცირდებოდა ანტიანთებითი ციტოკინ IL-4-ის შემცველობა. მიღებული შედეგები ადასტურებს დისბალანსის განვითარებას პრო- და ანტიანთებით ციტოკინებს - IL-6-ს და IL-4-ს შორის.

თამბაქოს კვამლის მოქმედების შედეგს წარმოადგენს ქანგვითი სტრესის და ანთებითი პროცესების განვითარება, რაც დამოკიდებულია კვამლის მოქმედების ხანგრძლივობაზე, მის კონცენტრაციაზე, ცხოველის ასაკზე და ამ უკანასკნელის ბიოლოგიურად აქტიურ სხვა მდგენელებზე.

DEVELOPMENT OF THE FORMULATION AND TECHNOLOGY OF HYDROGEL, CONTAINING ADJARA REGION SULFIDE SILT PELOID

¹Masiukovich T., ¹Murtazashvili T., ²Bakuridze A.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry;

²Department of Pharmaceutical Technology, Georgia

The use of natural medicinal raw materials for the treatment and prevention of various diseases represents the one of the actual tasks for modern medicine and pharmacy. The introduction of balneological methods of treatment at the resorts as well as outside of them promotes the effective improvement of population's health.

In the world today, the demand for the preparations and cosmetics, made of peloids is increasing significantly, which is explained by the increased interest of the community to the ecologically clean raw materials of natural origin, it often replaces expensive chemical preparations, which are often accompanied by some contraindications.

The increased interest in peloids in the world put on the agenda the question of rational use of acting mud mines as well as the problem of cosmetic and medicinal preparations, developed on their basis.

Among the peloid containing preparations should be marked: Ointment "Pelan" (Manufacturer: "Egis Pharmaceuticals Ltd.", Hungary). Composition: peloid, analgin, petrolate, and lanolin. It is used for ultrasound treatment as an analgesic and healing agent.

Cream "Eftipeloid with chondroitin" (Manufacturer: "Tiline", Russia). Composition: cream base with Eftiderm, peloid, chondroitin sulfate, hemp oil, kalanchoe extract, horse-chestnut, ribwort and Extrapon V (vitamins A, B, and E, arnica, Hamamelis). The preparation is the agent for the treatment of deforming arthrosis and osteochondrosis of the vertebral column, contributing to the normalization of metabolic processes in tissues, including the articular cartilage and its bony base. It has anti-inflammatory, anti-edematous, recovering and antiseptic effects, rapidly relieves the pain, edema and inflammation, cures lesions, including the lesions to the joints. Chondroitin sulfate contains a complex of finished glycosaminoglycans, that ensures the firmness and stability of the cartilaginous tissue, gives to it the flexibility and elasticity, revitalizes the structure of the cartilage and stops the degenerative changes of the surface structure of the joints; improves the function

of the joints, increases their motoric function, nourishes, moisturizes, protects them from the harmful effects of environmental factors, increases the local immunity, and improves microcirculation [1,4]. Peloids are widespread in the territory of Georgia and they hold a special place among the fossil deposits of the country. Physical-chemical properties of sulfide silt peloids widespread in the Adjara region have been established on the basis of the performed studies, in particular, the content of biologically active substances: micro- and macro-elements, minerals, lipids and fatty acids in them [7-10]. From the literature data it is known that the components of the peloids (K, Ca, Si, P) are necessary to maintain the skeletal structure and form the bony tissue, and also participate in epithelial and connective tissue regeneration processes. Sulfide silt peloids are distinguished by their high biological activity: bacteriostatic, bactericidal, antioxidant, anti-inflammatory, and other actions. Peloids in modern medicine are widely used in diseases of the musculoskeletal system, rheumatoid arthritis, inflammatory processes, as well as in the rehabilitation and restorative treatment. Gels are considered as the most promising drug form and are used in the production of a wide variety of cosmetic and medicinal products. Hydrogels are particularly widely used, as they have anti-inflammatory, antiexudative and regenerative properties due to high water content.

It is noteworthy that at present the sulfide silt peloids of Adjara region are not available in the form of ready-made drugs. Therefore, development of ready-made, soft drug forms from the Adjara region sulfide silt peloids is one of the most topical and important issues.

The aim of the research was to develop the formulation and technology of the hydrogel, containing the Adjara region sulfide silt peloid.

Material and methods. The sulfide silt peloid of the Mtsvane lake have been used for preparing the hydrogel compositions. The preliminary studies showed that in comparison with other studied peloids, it is distinguished by its advantageous physical-chemical properties and content of

biologically active ingredients (micro and macro-elements: K, Ca, Si, P), in addition in terms of availability of resources and methods of their obtaining.

We introduced chondroitin sulfate as an additional active ingredient in hydrogels, which provides the firmness, stability and flexibility to the cartilaginous tissue.

The main physical-chemical and technological characteristics of hydrogels compositions have been studied using the following methods: uniformity, pH, the colloidal stability, thermal stability, osmotic activity - by dialysis method using semiconductor membrane (Kruvichinski method), release of active ingredient was studied by using Franz diffusion cells, viscosity was determined by Viscometer RVDV-1 T (Dongguan Zhongli Instrument Technology Co., China), the structure of hydrogel composition - by microscopic (ROW Rathenow, Germany) examination.

To evaluate the lubrication indicator (area) of hydrogel compositions, 0.2 g of the sample was smeared on the skin surface by a single unction with the speed 10

cm/s and the area of the generated film was determined [11]. Osmotic activity represents the one of the important characteristics of the gels for external use. It stimulates the regenerative properties of the gel, reduces the edema of the tissue, accelerates the treatment of inflammatory processes. We studied the osmotic activity by dialysis method using semiconductor membrane (Kruvichinski method) [5]. For comparison 10% sodium chloride hypertonic solution was used. The amount of absorbed water was determined gravimetrically and expressed in percentages towards the initial mass [6].

Results and their discussion. For selection of gel base-carrier, hydrophilic bases have been studied, as they by their physical-chemical properties are close to the same properties of sulfide silt peloids, which we examined. They also provide the easy lubrication of the gel, does not cause irritation of the skin and are widely used in the manufacture of soft forms of drugs for external use. The ratio of the ingredients of gel bases we selected based on the literature data and is provided in Table 1.

Table 1. The contents of hydrogel compositions

The name of hydrogel component	Hydrogel compositions numbers					
	1	2	3	4	5	6
Ardagani lake sulfide silt peloid, (g)	3.0					
Chondroitin Na Sulfate, (g)	5.0					
Carbopol 940, (g)	0.5					
Sodium alginate, (g)		3.5				
Pectine, (g)			3.0			
Maltodextrine, (g)				5.0		
Xanthan gum, (g)					2.5	
CMC (Carboxymethyl cellulose), (g)						2.0
Potassium sorbate (preservative), (g)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Purified water, mL	Up to 100 mL					

Table 2. The results of determination of physical-chemical and technological properties of hydrogels study compositions

Study preparations		Hydrogel compositions numbers					
Analysis parameters	Specifications	Study results					
		1	2	3	4	5	6
Description	Odorless homogeneous mass	Con-forms	Con-forms	Con-forms	Con-forms	Con-forms	Con-forms
pH	5.8-7.0	7,2	7,1	6.5	7.5	7,1	6,8
Uniformity	Absence of visible inserts by visual examination on glass plates	Con-forms	Con-forms	Con-forms	Con-forms	Con-forms	Con-forms
Colloidal stability (by visual examination)	Absence of stratification	Not stable	Not stable	Stable	Not stable	Stable	Stable
Thermal stability (by visual examination)	Absence of stratification	Not stable	Stable	Stable	Not stable	Stable	Stable
Lubrication ability	Area, cm ²	15.9	14.2	29.7	18.5	11.6	32.5

Table 3. The results of determination of osmotic activity of hydrogels compositions

Hydrogel compositions numbers	Absorbed solution, %	Absorption time, hr
Comparative solution (10% sodium chloride hypertonic solution)	18.5	8
1	140.8	8
2	145.5	8
3	195.7	8
4	120.9	8
5	132.7	8
6	235.8	8

The model hydrogels have been prepared according to the ingredients properties. Gel-carrier was swelled, then ploid and active ingredient were incorporated and finally added preservative.

For the comparative evaluation of the selected compositions (containing various auxiliary substances), the following characteristics of the hydrogels have been studied: uniformity, pH, lubrication ability, colloidal and thermal stability. Results are given in Table 2.

The results of the determination of osmotic activity of hydrogels are shown below in Table 3.

From the results obtained (Table 3), it is clear that the compositions N3 and N6 are distinguished by the expressed osmotic activity, they have a significant amount of water absorption ability and their external use is advisable during inflammatory diseases, as well as for cooling and moisturizing purposes. These compositions are also characterized by the optimal pH and lubrication indicators.

For comparative assessment of the selected compositions, the degree of release of the active substance (chondroitin sulfate) have been studied using Franz diffusion cells. The obtained results are given in Fig. 1.

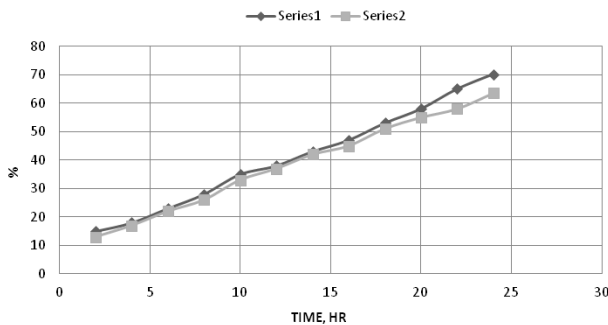


Fig. 1. The degrees of release of the active substance from N3 (series 2) and N6 (series 1) hydrogel compositions

The obtained data (Fig. 1) showed, that during the entire exposure period the active substance releases maximally from N6 hydrogel composition (70.2%), and in relatively small amount from N3 hydrogel composition (63.5%).

Based on the conducted studies the hydrogel composition N6 is distinguished by the best indicators compared to other hydrogel compositions. In order to assess the thixotropic properties of the selected composition, we made a “shear rate – shear stress” dependence curve, which is

represented by a Hysteresis loop (Fig. 2). The ascending and descending curves of the loop show, that the hydrogel N6 is a thixotropic system, sufficiently stable and plastic, with the ability of lubrication on the skin and is derived out of the tube providing a necessary stability during the process of technological operations.

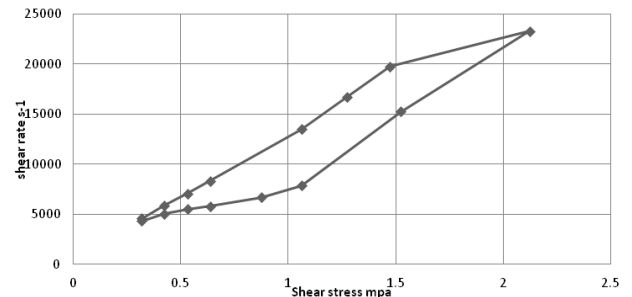


Fig. 2. Rheogram of N6 hydrogel composition

The results of the analysis of N6 hydrogel composition by microscope are shown in Fig. 3.

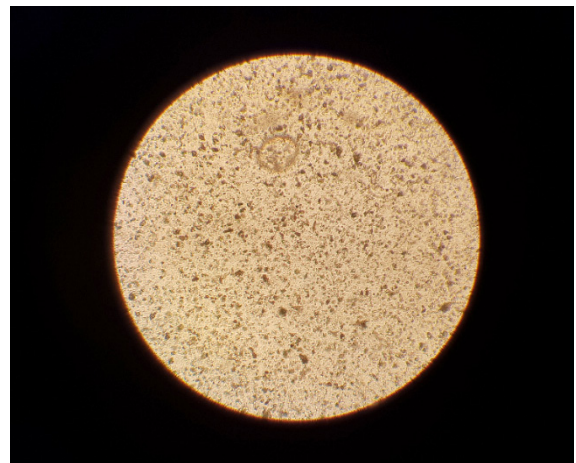


Fig. 3. Microscopic examination result of N6 hydrogel composition

As shown in Fig. 3, the microscopic examination makes it clear, that the selected hydrogel composition N6 is a homogenous structural system.

According to the studies the optimal composition of the hydrogel has been chosen (Table 4).

Table 4. The composition of the hydrogel of sulfide silt peloid

Component Name	Mass, %
Ardagani lake sulfide silt peloid	3.0
Chondroitine Na Sulfate	5.0
CMC (Carboxumethyl cellulose)	2.0
Potassium sorbate	0.05
Purified water, mL	Up to 100 mL

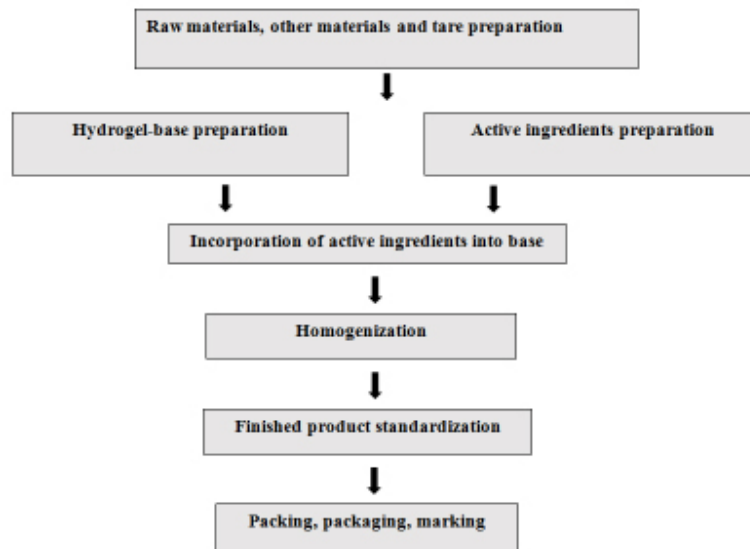


Fig. 4. The technological scheme of Hydrogel of sulfide silt peloid

The conducted studies formed the basis for elaboration of technological scheme for preparation of the hydrogel made on sulfide silt peloid, which includes the following main stages for gel preparation (Fig. 4).

Conclusions. Based on the results of the conducted studies the optimal composition of sulfide silt peloid hydrogel has been established, technological scheme of the hydrogel has been developed. The results of determination of the main characteristics of the give hydrogel provide favorable quality and efficiency of the product.

Acknowledgement. The studies have been conducted with the financial support of the grant funding of Doctoral Education Programs PhDF2016_156 of LEPL Shota Rustaveli National Science Foundation.

REFERENCES

1. Болубаш И., Физор Н. Современные подходы и внедрения промышленных средств в технологии изготовления лекарственных форм из грязи, рапы озёр и лиманов. Пути усовершенствования заводской технологии лекарственных средств. Одесский национальный медицинский университет: 2011.
2. ГОСТ 29188.2-91 Изделия косметические. Метод определения водородного показателя, рН.
3. ГОСТ 29188.3-91 Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии.
4. Ежов В.В., Пирогов А.Я., Пирогова Л.А., Субботин Ф.А., Андрияшек Ю.И. Применение гелевых препаратов Бишатонбио Сильвер Плюс и Пеловиталь Актив на основе Бишофита полтавского месторождения в санаторно-курорт-

ной реабилитации больных с неврологическим проявлением остеохондроза и полиартрита. МОЗ Украины ГУ «Крымский Государственный Медицинский Университет им. С.И. Георгиевского»: 2016.

5. Манджгаладзе Т.Ю., Романцова Н.А. Определение осмотической активности исследуемых мазей с экстрактами Робинии и Солодки. Журнал научных статей “Здоровье и образование в XXI веке” 2011; 3: 13.

6. Хволис Е.А., Чащина С. В. “Реологическая оценка и исследование ранозаживляющей активности гелей на основе водных извлечений из *Stellaria Media L*”. Инновации в науке: сб. Ст. По матер. XXXV междунар. науч. практ. конф. №7(32). Новосибирск: Сибак; 2014.

7. Gaprindashvili A., Masiukovich T., Abuladze I., Kakulia N., Bakuridze L., Bakuridze A., Emine Akuz Turumtay. The study of the mineral resources of Beshumi resort for their use in medical practice”. The Clinical and Experimental Mmedicine 2013; 5: 14-16.

8. Masiukovich T., Bakuridze A., Murtazashvili T., The study of mineral composition of sulphide silt peloids spread in Adjara region by using X-ray phase method of analysis. Proceedings of The Georgian National Academy of Sciences, Chemical Series. Tbilisi: 2016; 4(42): 541-545.

9. Masiukovich T., Gaprindashvili A., Kakulia N., Berashvili D., Bakuridze A. The study of mineral composition of peloids spread in Kobuleti Region. Georgian Medical News 2013; 3(216): 60-64.

10. Masiukovich T., Jokhadze M., Murtazashvili T., Bakuridze A. Characterization of sulphide silt peloids of some Adjara region lakes and determination of the content of biologically active compounds. Georgian Medical News 2017; 9(270): 115-120.

11. Schramm G. A practical approach to Rheology and Rheometry. 2nd Addition, Karlsruhe, Germany: 1998.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE FORMULATION AND TECHNOLOGY OF HYDROGEL, CONTAINING ADJARA REGION SULFIDE SILT PELOID

¹Masiukovich T., ¹Murtazashvili T., ²Bakuridze A.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry; ²Department of Pharmaceutical Technology, Georgia

In the world today, the demand for the preparations and cosmetics, made of peloids is increasing significantly, which is explained by the increased interest of the community to the ecologically clean raw materials of natural origin, it often replaces expensive chemical preparations, which are often accompanied by some contraindications.

The increased interest in peloids in the world put on the agenda the question of rational use of acting mud mines as well as the problem of cosmetic and medicinal preparations, developed on their basis.

It is noteworthy that the development of ready-made, soft drug forms from the Adjara region sulfide silt peloids is one of the most topical and important issues, as at present there is not available the form of ready-made drugs containing the sulfide silt peloids of this region.

Therefore, the aim of the research was to develop the formulation and technology of the hydrogel, containing the Adjara region sulfide silt peloid.

The sulfide silt peloid of the Ardagani lake have been used for preparing the hydrogel compositions, as it is distinguished by its advantageous physical-chemical properties and content of biologically active ingredients compared with other studied peloids.

The main physical-chemical and technological characteristics of hydrogels compositions have been studied using the following methods: uniformity, pH, the colloidal stability, thermal stability, osmotic activity - by dialysis method using semiconductor membrane (Kruvichinski method), release of active ingredient was studied by using Franz diffusion cells, viscosity was determined by Viscometer RVDV-1 T (Dongguan Zhongli Instrument Technology Co., China), the structure of hydrogel composition - by microscopic (ROW Rathenow, Germany) examination.

Based on the conducted studies have been established, that the hydrogel composition N6 is distinguished by its best properties compared to other hydrogel compositions, in which the carboxymethylcellulose was used as a base. The conducted studies became the basis for the development of the formula and technological scheme of production for the hydrogel of Ardagani lake sulfide silt peloid of Adjara region.

The results of determining the main characteristics of the given gel provide the desired quality and efficiency of

the product.

Keywords: sulfide silt peloids, hydrogel, physical-chemical characteristics, formulation, technology.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТУРЫ И ТЕХНОЛОГИИ ГИДРОГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩЕГО СУЛЬФИДНО-ИЛОВЫЙ ПЕЛОИД, РАСПРОСТРАНЕННЫЙ В АДЖАРСКОМ РЕГИОНЕ

¹Масюковичи Т.В., ¹Муртазашвили Т.Ж.,
²Бакуридзе А.Дж.

Тбилисский государственный медицинский университет, ¹департамент фармацевтической и токсикологической химии; ²департамент фармацевтической технологии, Грузия

Спрос на препараты и косметические продукты, изготовленные из экологически чистого природного сырья, на сегодняшний день увеличивается, так как они заменяют дорогостоящие химические препараты, которые часто проявляют побочные действия. Исходя из вышеизложенного, повышенный интерес проявляется к сульфидно-иловому пелоиду не только как к грязевому руднику, но и как к сырью для изготовления косметических и лекарственных препаратов на их основе.

Разработка готовых мягких лекарственных форм из сульфидно-иловых пелоидов, распространенных в Аджарском регионе, является одной из наиболее актуальных и значимых проблем.

Целью исследования явилась разработка рецептуры и технологии гидрогеля на основе сульфидно-илового пелоида.

Для изготовления композиций гидрогелей использован сульфидно-иловый пелоид озера Ардагани, характеризующийся лучшими физико-химическими свойствами и содержанием биологически активных веществ в сравнении с другими изученными пелоидами. На основе сульфидно-илового пелоида озера Ардагани приготовлены 6 композиций гидрогелей, содержащих различные вспомогательные вещества.

Изучены основные характеристики гидрогелей: однородность, pH, коллоидная стабильность, термостабильность, осмотическая активность - методом диализа с использованием полупроводниковой мембраны (метод Крувчинского), высвобождение активного вещества - способом диффузионных клеток Франца, вязкость - посредством вискозиметра "RVDV-1T" (Dongguan Zhongli Instrument Technology Co., China), структура гидрогеля - с использованием микроскопа (ROW Rathenow, Germany).

Результаты проведенного исследования выявили, что композиция гидрогеля N6 на основе карбоксиметилцеллюлозы характеризуется наилучшими свой-

ствами в сравнении с остальными 5 композициями, что позволило разработать рецептуру и техно-

логическую схему производства геля илосульфидного пелоида озера Ардагани Аджарского региона.

რეზიუმე

აჭარის რეგიონის ლამიანი-სულფიდური პელოიდის შემცველი ჰიდროგელის რეცეპტურისა და ტექნოლოგიის შემუშავება

¹თ. მასიუკოვინი, ¹თ. მურთაზაშვილი, ²ა. ბაკურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
¹ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი;
²ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

სადღეისოდ მსოფლიოში მნიშვნელოვნად იზრდება მოთხოვნილება პელოიდებზე დამზადებულ პრეპარატებსა და კოსმეტიკური ნაწარმზე, რაც აიხსნება საზოგადოების გაზრდილი ინტერესით ეკოლოგიურად სუფთა, ბუნებრივი წარმოშობის ნედლეულისადმი, რომელიც ხშირ შემთხვევაში ცვლის ძვირადღირებულ ქიმიურ პრეპარატებს გარკვეული უკუჩვენებებით.

პელოიდების მიმართ გაზრდილმა ინტერესმა დღის წესრიგში დააყენა არა მხოლოდ ტალახის მოქმედი საბადოების რაციონალური გამოყენების საკითხი, არამედ, მათ საფუძველზე კოსმეტიკური და სამკურნალო პრეპარატების შემუშავების პრობლემაც.

აჭარის რეგიონში გავრცელებული ლამიანი სულფიდური პელოიდებიდან მზარბილი წამლის ფორმის შემუშავება ერთ-ერთი აქტუალური და მნიშვნელოვანი პრობლემაა.

გამომდინარე აქედან, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აჭარის რეგიონში გავრცელებული ლამიანი სულფიდური პელოიდის შემცველი ჰიდროგელის რეცეპტურისა და ტექნოლოგიის შემუშავება. ჰიდროგელების კომპოზიციების

მოსამზადებლად გამოყენებულია არდაგანის ტბის ლამიანი სულფიდური პელოიდი, რომელიც სხვა შესწავლილ პელოიდებთან შედარებით გამოირჩევა საუკეთესო ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებით და ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებათა შემცველობით. მომზადებული იყო არდაგანის ტბის ლამიანი-სულფიდური პელოიდის 6 კომპოზიცია სხვადასხვა დამხმარე ნივთიერებების შემცველობით.

შესწავლილია ჰიდროგელების ძირითადი მახასიათებლები: ერთგვაროვნება, pH, კოლოიდური სტაბილურობა, თერმოსტაბილურობა, ოსმოსური აქტივობა - კრუჭინსკის მეთოდით, აქტიური ნივთიერების გამონთავისუფლება - ფრანსის დიფუზური უჯრედების გამოყენებით, სიბლანტე განისაზღვრა ვისკოზიმეტრის RVDV-1 T (Dongguan Zhongli Instrument Technology Co., China) საშუალებით, ჰიდროგელის სტრუქტურა – მიკროსკოპის (ROW Rathenow, Germany) გამოყენებით.

ჩატარებული კვლევები საფუძველად დაედო აჭარის რეგიონის არდაგანის ტბის ლამიანი სულფიდური პელოიდის გამოყენებით გელის რეცეპტურისა და მომზადების ტექნოლოგიური სქემის შემუშავებას.

MICROSCOPIC FEATURES OF THE SPLEEN UNDER THE INFLUENCE OF LAPROXIDES

Avilova O., Marakushin D., Nakonechna O., Gargin V.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Pollution of the environment and its influence on the body is a very urgent problem for medicine, as it is accompanied with increase in the incidence among the population [4,15]. A variety of environmental factors determines a wide range of morphological and functional changes in humans and animals. Diverse xenobiotics have an immunosuppressive effect and, therefore, the organism becomes responsive to viral, bacterial and parasitic diseases [11,14].

Chronic exposure to some well-absorbed but slowly eliminated xenobiotics can lead to their bioaccumulation in living organisms [2]. Exposure to environmental agents can compromise numerous immunological functions with immunotoxicological focuses on the evaluation of the potential adverse effects of xenobiotics on immune mechanisms that can lead to harmful changes in host responses such as: increased susceptibility to infectious diseases and tumorigenesis; the induction of hypersensitivity reactions; or an increased incidence of autoimmune disease [6].

One of xenobiotics type is class of polyethers belonging to the group called "Laproxides", which are used in various sectors of the economy for the obtaining plastics, epoxy resins, lacquers, enamels, adhesives, etc. For the present research widely used polyether – tryglycidyl ether of polyoxypropylenetriol (TEPPT) [13] with molecular weight 303 (L-303) was chosen. Manufactures based on polyethers are used in machine-building, radio engineering, pharmaceutical, chemical, aviation, automotive and other branches of the national economy. The choice of this group of substances was performed due to large volumes of production, extensive contact with the population, the lack of prognostic characteristics of their potential danger for humans and warm-blooded animals, and the need to justify pathological mechanisms of structural and metabolic disorders under prolonged intake of subtoxic doses

Immunotoxicology is the study of undesired modulation of the immune system by extrinsic factors. Toxicological assessments have demonstrated that the immune system is a target following exposure to a diverse group of xenobiotics including ultraviolet radiation, chemical pollutants, therapeutics, and recreational drugs [10,16]. The immune system plays a crucial role in maintaining health; however, accumulating evidence indicates that this system can be the target for immunotoxic effects caused by a variety of chemicals including the environmental pollutants [6]. The organs of the lymphoid system take participation in maintaining the constancy of homeostasis, among the first responding to exogenous influences and have the high potential to ensure the adaptation processes while the adverse impact of chemicals. According to the scientific literature, detergents have found wide enough tests on laboratory animals; a number of experimental studies demonstrated

that they meet the requirements for substances which are constantly in contact with the humans [3]. Spleen is one of the recommended organs to evaluate for enhanced histopathology of the immune system [3] as it is the largest secondary lymphoid organ and it is considered the draining site for compounds that are administered intravenously, and, therefore, serves as an important organ to evaluate for treatment-related lesions. However, nowadays, there are a small number of research papers regarding this course. In connection with the above, the purpose of our work was detection of microscopic peculiarities of the spleen under the influence of laproxides.

Material and methods. Experimental work is a part of the research topic of the human anatomy department of the Kharkiv National Medical University «Morphological features of the organs and systems of the human body at the stages of ontogenesis», (number of the state registration 0114U003388). The study was performed on 72 outbreed WAG male matured rats with the weight 200 ± 10 g. The control and experimental series consisted of animals of the same age. Animals were divided into 2 series. The first series - control animals (3 groups, 6 animals in each), were fed a regular diet and received an appropriate amount of water. The second series was experimental animals. They were randomly divided into 3 groups 6 in each depending on the dose of induced polyether and length of administration: 7 days, 15 days and 30 days. All laboratory animals were maintained in the conventional environment of Kharkiv National Medical University vivarium in a controlled-temperature room $t 20 \pm 2^\circ\text{C}$, humidity $65 \pm 10\%$. All rats were treated via gastric gavage during 7, 15, 30 days by aqueous solutions of TEPPT in the doses $1/10 \text{ LD}_{50}$ in conversion to 5.75 g/kg . At the end of the investigation, changes were observed. Food intake and body weight were measured every 2 days. All rodents were deduced from the experiment by immediate cervical dislocation according to European Convention for the Protection of Vertebrate Animals (Strasbourg, 18.03.1986), principles of Ukrainian law №3447-IV about the protection of animals from cruel treatment.

Obtained material was fixed in 10% neutral buffered formalin for 24 hours, were subjected to standard proceeding and embedded in paraffin. From the prepared blocks made serial sections thick $5 \times 10^{-6} \text{ m}$. Slides were stained with hematoxylin and eosin [1]. Histological examination of removed spleens was performed according to accepted guidelines with microscope «Olympus BX41» followed by morphometric study using "Olympus DP-soft 3.12" program. Staining was scored independently by two observers and a high level of concordance (90%) was achieved. All slides were independently reviewed twice and intra-observer

disagreements (<10%) were reviewed a third time followed by a conclusive judgment. Evaluation of expression was performed using a quantitative scale. All values are expressed as means, standard deviation and standard error of the mean for statistical analysis. Statistical comparison was performed using Mann-Whitney test for statistical analysis [12]. The accepted level of significance was $p \leq 0.05$.

Results and their discussion. The available evidence suggests, that spleen weight reflects the functional activity of the organ and dynamic balance of immune system. Therefore there are no significant changes in body weight of any of the TEPPPT-treated rats' groups in comparison to the control group. The animals that received TEPPPT in dose 1/10LD₅₀ are characterized by the spleen's weight increasing from 438.33±33.20mg to 545±22.02mg during the period of observation. The spleen weight due to 1/10LD₅₀ administration reduced on 18.3% (7th day), on 13.71% (on the 15th day), on 11.86% (on 30st day) in comparison to the control group (Table 1). All of the indexes were considered to be statistically significant ($p < 0.05$).

Linear dimensions of the spleen are changed also. In the 1 seria of animals that received TEPPPT in dose 1/10LD₅₀ the spleens length increased from

32.57±1.21mm to 36.33±1.44mm which is less than control groups on 12.71% ($p=0.0076$), on 9.67% ($p=0.0094$), and on 8.75% ($p=0.0467$) on 7th, 15th, 30st day respectively. The spleens breadth during period of observation increased from 7.10±0.12mm to 7.33±0.13mm which is on 8.27% ($p=0.0173$), on 11.81% ($p=0.0240$), on 10.41% ($p=0.0417$) lower than the showings of intact animals on 7th, 15th and 30th day. The height of the spleen during the experiment has changed from 3.19±0.15mm to 3.98±0.19mm which is lower than the control group indicators on 17.58% ($p=0.0216$) on 7th day, on 5.84% ($p=0.404$) on 15th day, on 3.4% ($p=0.0652$) on 30th day. Generally, the changes in linear dimensions of the spleen under this dose of xenobiotic were characterized by statistically significant indicators decrease except the height alterations on 15th and 30th day.

The study of histological preparations of the spleen of rats of control groups is characterized by the presence of a pronounced connective tissue capsule and trabeculae containing blood vessels. The parenchyma of the organ is represented by red and white pulp. The composition of the red pulp includes sinusoidal capillaries and splenic cords. White pulp consists of numerous lymphatic follicles.

Table 1. Influence of the 1/10 LD₅₀ of xenobiotic on the rats' spleen linear dimensions and weight in different periods of observation ($M \pm m$, $n=36$)

Dose of polyether 1/10 LD ₅₀	Control group №1	7 days	Control group №2	15 days	Control group №3	30 days
Length	37.31±0.75	32.57±1.21*	37.54±0.81	33.91±0.79*	39.81±0.53	36.33±1.44*
Breadth	7.74±0.19	7.10±0.12*	7.96±0.24	7.02±0.26*	8.18±0.34	7.33±0.13*
Height	3.87±0.20	3.19±0.15*	3.77±0.26	3.55±0.15	4.12±0.25	3.98±0.19
Weight	536.66±27.40	438.33±33.20*	571.66±11.94	493.33±28.24*	618.33±20.56	545±22.02*

note: * - statistically significant differences with the control group ($p < 0.05$)

Table 2. Influence of the 1/10 LD₅₀ of xenobiotic on the histological dimensions in different periods of observation ($M \pm m$, $n=36$)

Dose of polyether 1/10 LD ₅₀	Control group №1	7 days	Control group №2	15 days	Control group №3	30 days
The area of the white pulp (%)	17.87±1.04	23.47±1.14*	18.21±1.13	24.64±1.54*	18.84±1.14	27.37±1.71*
Diameter of lymphatic follicles (µm)	426.59±11.18	396.21±10.27*	421.72±12.82	387.13±10.42*	427.54±12.98	382.31±11.73*
The width of the mantle zone (µm)	45.73±1.08	39.19±1.15*	43.37±3.22	38.56±2.17	44.42±2.25	37.18±2.29*
Width of the marginal zone (µm)	81.32±1.79	76.86±2.24	80.34±1.29	75.93±2.14	81.87±1.07	74.63±2.08*
The width of the periarterial zone (µm)	88.73±2.69	94.82±2.76	89.64±2.07	95.82±2.03	90.46±1.97	97.24±2.61*

note: * - statistically significant differences with the control group ($p < 0.05$)

In rats after the administration of TEPPPT, the spleen retains a typical structure. White pulp is represented by periarterial lymphoid follicles occasionally containing germinal centers. The diameter of the lymph follicles is statistically significantly different with the control data from 7th day (Table 2), in later observation periods the indices become smaller than in the control groups. The germinal centers of the lymph nodes in the early periods of observation are visualized only in single lymphatic follicles. Their diameter is smaller than in the corresponding groups of control animals. The parameters of the width of the mantle and marginal zones of lymphatic follicles are also reduced in comparison with the control. The revealed structural changes in the spleen of animals indicate the hypoplasia of white pulp, which some authors attribute to the increased incidence of apoptosis and a decrease in the level of cell proliferation in response to the effect of an unfavorable factor. The central arteries of lymphatic follicles have thicker walls due to the development of sclerotic changes. Trabecular connective tissue is well defined, its thickness is increased.

It has now been recognised that the immune system as a whole can be the target for xenobiotic induced toxicity. The discipline of immunotoxicology encompasses non specific direct immunotoxicity and immunostimulation, and specific responses like hypersensitivity and autoimmunity [4]. Immunosuppression, hypersensitivity and autoimmunity may occur due to changed immune activity. Evaluation of the immunotoxic potency of agents as part of risk assessment is currently established in vivo with animal models and in vitro with cell lines or primary cells [17]. Immunotoxicology can be defined as the study of the adverse effects of environmental chemicals, certain therapeutics, and biologicals on the immune system [9].

Measure of correction are continue to be created for immunopathological conditions [8] and immune organs are reacted for different influence. So, spleen as the largest secondary lymphoid organ is changed under influence of xenobiotics that was detected even in macroscopic dimensions. But microscopic changes of spleen due to the presence of B and T lymphocytes, the immunotoxic effects of xenobiotics or their metabolites on these cell populations may be reflected in the spleen even more significantly. Spleen is one of the recommended organs to evaluate for enhanced histopathology of the immune system [5]. The two major functional zones of the spleen are the hematogenous red pulp and the lymphoid white pulp (periarteriolar sheaths, follicles and marginal zones). For enhanced histopathology, these splenic compartments should be evaluated separately for changes in size and cellularity, and descriptive rather than interpretive terminology should be used to characterize any changes [5,7].

Our obtained data can be sign of specific decreased cellularity of the B cell-rich marginal zone, as it could be similar with treatment-related effect due to possible increasingly encountered with the development of novel immunomodulatory drugs. Such a change may be suggestive of

deficits in T-independent humoral immune responses. For example some chemicals, such as N,N-dimethyl-*p*-toluidine and AZT/Methadone HCL will cause an overall decrease in the cellularity and area of the white pulp [5].

The red pulp should also be evaluated for changes in lymphocyte numbers. Reactive extramedullary hematopoiesis may be seen in conjunction with conditions that target the destruction of lymphocytes [5]. It is also possible to identify decreased lymphocyte cellularity of the red pulp in those cases where systemic lymphocyte numbers are significantly decreased. Although the red pulp contains lymphocytes and macrophages, it is predominantly composed of red blood cells [5]. The induction of 1/10LD₅₀ is characterized severe impact that is apparently explained by the dose, and, hence during investigation was noticed that this dose has statistically significant impact almost on all indicators of weight and linear dimensions where the higher numbers of alterations are observed on 7th day. On 30th day the morphometric indexes lower down what can be caused by their normalization, which indicates the ability of spleen to adjust.

In our subsequent investigation we are aiming to distinguish the features of the histological alterations of the spleen following exposure to the different doses of tryglycidyl ether of polyoxypropilene triol.

Conclusions. Thereceived and analyzed data demonstrate the morphological changes of the spleen, specifically changes of the linear dimensions and weight of the spleen due to the influence of the TEPPPT. The spleen is very sensitive to the effects of xenobiotics, in this case TEPPPT that is even reflected in its grossly (weight and linear dimensions) and histological features (reliable changes of the of the white pulp area of the spleen from 17.87±1.04% to 27.37±1.71%, diameter of lymphatic follicles from 426.59±11.18 µm to 382.31±11.73 µm, width of the mantle zone from 45.73±1.08 µm to 37.18±2.29 µm, width of the marginal zone from 81.32±1.79 µm to 74.63±2.08 µm, width of the periarterial zone from 88.73±2.69 µm to 97.24±2.61 µm).

REFERENCES

1. Avwioro G. Histochemical Uses Of Haematoxylin - A Review // *JPCS*, 2011, 1:24-34.
2. Baik J, Stringer KA, Mane G, Rosania GR. Multiscale distribution and bioaccumulation analysis of clofazimine reveals a massive immune system-mediated xenobiotic sequestration response // *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Mar;57(3):1218-30.
3. Battaglia CL, Gogal RM Jr, Zimmerman K, Misra HP. Malathion, lindane, and piperonyl butoxide, individually or in combined mixtures, induce immunotoxicity via apoptosis in murine splenocytes in vitro // *Int J Toxicol*. 2010 Mar-Apr;29(2):209-20.
4. De Jong WH, Van Loveren H. Screening of xenobiotics for direct immunotoxicity in an animal study. *Methods*. 2007 Jan;41(1):3-8.
5. De Jong WH, Van Loveren H. Screening of xenobiotics for direct immunotoxicity in an animal study. *Anim. Models Immunotox.* - 2007 Jan;41(1):3-8.
5. Elmore SA. Enhanced histopathology of the spleen // *Toxicol*

Pathol. 2006;34(5):648-55.

6. Fukuyama T, Kosaka T, Hayashi K, Miyashita L, Tajima Y, Wada K, Nishino R, Ueda H, Harada T. Immunotoxicity in mice induced by short-term exposure to methoxychlor, parathion, or piperonyl butoxide // *J Immunotoxicol.* 2013 Apr-Jun;10(2):150-9.
7. Haley P, Perry R, Ennulat D, Frame S, Johnson C, Lapointe JM, Nyska A, Snyder P, Walker D, Walter G. STP position paper: best practice guideline for the routine pathology evaluation of the immune system // *Toxicol Pathol.* 2005;33(3):404-7.
8. Kovach I, Kravchenko L, Khotimska Y, Nazaryan R, Gargin V. Influence of ozone therapy on oral tissue in modeling of chronic recurrent aphthous stomatitis // *Georgian Med News.* 2017 Mar;(264):115-119.
9. Luster MI, Ackermann MF, Germolec DR, Rosenthal GJ. Perturbations of the immune system by xenobiotics // *Environ Health Perspect.* 1989 May;81:157-62.
10. Luster MI, Gerberick GF. Immunotoxicology testing: past and future // *Methods Mol Biol.* 2010;598:3-13. doi: 10.1007/978-1-60761-401-2_1.
11. Lytvynenko M, Bocharova T, Zhelezniakova N, Narbutova T, Gargin V. Cervical transformation in alcohol abuse patients // *Georgian Med News.* 2017 Oct;(271):12-17.
12. Myers J.L.; Well A.D. (2003). *Research Design and Statistical Analysis* (2nd ed.). Lawrence Erlbaum. p. 508.
13. National Toxicology Program Nonneoplastic Lesion Atlas: A Guide for Standardizing Terminology in Toxicologic Pathology for Rodents [Internet]. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program; 2014 [cited 2017 Jun 21]. Available from: <https://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm>.
14. Romaniuk AM, Sauliak SV, Moskalenko RA, Moskalenko Iu V. [Spermatogenic function under the influence of heavy metal salts and its correction by preparation Tivortin]. [Article in Ukrainian]. *Lik Sprava.* 2012 Jan-Mar;(1-2):123-8.
15. Romanjuk A.N., Saulak S.V., Moskalenko Yu.V., Romanjuk K.A. Morphologic features of the immune, endocrine system and bone in conditions of influence into the organism man-caused microelementosis // *Український морфологічний альманах.* – 2011. – Том 9, № 2. – С. 75-76.
16. Rooney AA, Luebke RW, Selgrade MK, Germolec DR. Immunotoxicology and its application in risk assessment // *EXS.* 2012;101:251-87.
17. Sewald K, Braun A. Assessment of immunotoxicity using precision-cut tissue slices // *Xenobiotica.* 2013 Jan;43(1):84-97.

SUMMARY

MICROSCOPIC FEATURES OF THE SPLEEN UNDER THE INFLUENCE OF LAPROXIDES

Avilova O., Marakushin D., Nakonechna O., Gargin V.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Rapid technology growth and its implementation in all spheres of the people's lives dictates the necessity for thorough study of the influence of different chemicals on human's health. This study was undertaken to elucidate the structural changes that occur in the matured rats' spleen experimentally induced by selected xenobiotic, so, purpose of our work was detection of microscopic peculiarities of the spleen under the influence of laproxides. In subacute

experiment were uncovered organometric alterations of the matured male rat's spleen after the administration of 1/10 LD₅₀ of polyether-triglycidyl ether of polyoxypropylene triol (TEPPT). The study was performed on 72 outbreed WAG male matured rats with the weight 200±10g. Histological slides were studied with performing morphometric and statistical methods. We revealed changes of morphologic data in comparison to control data which shows reactivity of the spleen in response to the induced xenobiotic. The received and analyzed data demonstrate the morphological changes of the spleen, specifically changes of the linear dimensions and weight of the spleen due to the influence of the TEPPT. The spleen is very sensitive to the effects of xenobiotics, in particular, TEPPT that is even reflected in its grossly (weight and linear dimensions) and histological features (reliable changes of the of the white pulp area of the spleen from 17.87±1.04% to 27.37±1.71%, diameter of lymphatic follicles from 426.59±11.18 μm to 382.31±11.73 μm, width of the mantle zone from 45.73±1.08 μm to 37.18±2.29 μm, width of the marginal zone from 81.32±1.79 μm to 74.63±2.08 μm, width of the periarterial zone from 88.73±2.69 μm to 97.24±2.61 μm).

Keywords: spleen, histology, xenobiotics, polyesters

РЕЗЮМЕ

МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕЛЕЗЕНКИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЛАПРОКСИДОВ

Авилова О.В., Маракушин Д.И., Наконечная О.А., Гаргин В.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Быстрое развитие технологий и их реализация во всех сферах жизни человека диктуют необходимость тщательного изучения влияния различных химических веществ на здоровье. Данное исследование посвящено установлению структурных изменений, происходящих в селезенке зрелых крыс, экспериментально индуцированных ксенобиотиком.

Целью исследования явилось определение микроскопических особенностей селезенки под воздействием лапроксидов. В подостром эксперименте изучались органометрические изменения селезенки после введения 1/10 LD₅₀ простого полиэфира-триглицидилового эфира полиоксипропилентриола. Исследование проведено на 72 зрелых крысах-самцах линии WAG весом 200±10 гр. Гистологические микропрепараты изучались посредством морфометрических и статистических исследований. В сравнении с контрольными животными выявлены морфологические изменения, которые указывают на реактивность селезенки в ответ на индуцированный ксенобиотик. Анализ полученных

данных демонстрирует морфологические изменения селезенки, в частности ее линейных размеров и веса под воздействием лапроксида. Селезенка чувствительна к воздействию ксенобиотиков, в данном случае лапроксидов, что отражается в ее макроскопических (вес и линейные размеры) и гистологических особенностях (достоверные изменения площади белой пульпы с $17,87 \pm 1,04\%$ до $27,37 \pm 1,71\%$, диаметра лимфоидных фолликулов с $426,59 \pm 11,18$ мкм до $382,31 \pm 11,73$ мкм, ширины мантийной зоны с $45,73 \pm 1,08$ мкм до $37,18 \pm 2,29$ мкм, ширины краевой зоны с $81,32 \pm 1,79$ мкм до $74,63 \pm 2,08$ мкм, ширины периаартериальной зоны с $88,73 \pm 2,69$ мкм до $97,24 \pm 2,61$ мкм).

რეზიუმე

ელენთის მიკროსკოპული თავისებურებანი ლაპროქსიდების ზემოქმედების პირობებში

ო. ავილოვა, დ. მარაკუშინი, ო. ნაკონენაია,
ვ. გარგინი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი,
უკრაინა

ტექნოლოგიების სწრაფი განვითარება და მათი რეალიზება ადამიანის ცხოვრების ყველა სფეროში განაპირობებს ჯანმრთელობაზე სხვადასხვა ქიმიური ნივთიერების ზემოქმედების გულდასმით შესწავლის აუცილებლობას.

წინამდებარე კვლევა ჩატარდა სტრუქტურული ცვლილებების დასადგენად, რომელიც ვითარდება

ქსენობიოტიკებით ექსპერიმენტულად ინდუცირებული ვირთაგვების ელენთაში.

კვლევის მიზანს შეადგენდა ელენთის მიკროსკოპული თავისებურებების განსაზღვრა ლაპროქსიდების ზემოქმედების პირობებში. ქვემწვავე ექსპერიმენტში შესწავლილია ორგანომეტრიული ცვლილებები ზრდასრული ვირთაგვების ელენთაში $1/10 LD_{50}$ პოლიოქსიპროპილენტრიოლის მარტივი პოლიეთერ-ტრიგლიციდილური ეთერის შეყვანის შემდეგ. ჰისტოლოგიური მიკროპრეპარატები შესწავლილია მორფომეტრიული და სტატისტიკური კვლევებით. ცხოველთა საკონტროლო ჯგუფებთან შედარებით, გამოვლენილია მორფოლოგიური ცვლილებები, რომელიც მიუთითებს ელენთის რეაქტიულობაზე ქსენობიოტიკის ინდუცირების საპასუხოდ. მიღებული და გაანალიზებული მონაცემები ავლენს მორფოლოგიურ ცვლილებებს ელენთაში, კერძოდ – ელენთის ხაზოვანი ზომებისა და წონის ცვლილებას ლაპროქსიდის გავლენით. ელენთა მგრძობიარეა ქსენობიოტიკების, სახელობრ – ლაპროქსიდის ზემოქმედების მიმართ, რაც აისახება მის მაკროსკოპულ (წონა და ხაზოვანი ზომები) და ჰისტოლოგიურ თავისებურებებზე (სარწმუნო ცვლილებები: თეთრი პულპის ფართობისა - $17,87 \pm 1,04\%$ -დან $27,37 \pm 1,71\%$ - მდე, ლიმფოციტური ფოლიკულების დიამეტრისა - $426,59 \pm 11,18$ მკმ-დან $382,31 \pm 11,73$ მკმ-მდე, მანტიის ზონის სიგანისა - $45,73 \pm 1,08$ მკმ-დან $37,18 \pm 2,29$ მკმ-მდე, განაპირა ზონის სიგანისა - $81,32 \pm 1,79$ მკმ-დან $74,63 \pm 2,08$ მკმ-მდე, პერიარტერიული ზონის სიგანისა - $88,73 \pm 2,69$ მკმ-დან $97,24 \pm 2,61$ მკმ-მდე).

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANGIOGENESIS IN ADENOCARCINOMA OF COLON

¹Gvamichava T., ^{1,2}Janberidze E., ¹Machavariani T., ³Mdivani N., ⁴Latsabidze I.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State University, Al. Natishvili Institute of Morphology; ²Georgian National Association for Palliative Care, Tbilisi; ³Georgian State Teaching University of Physical Education and Sport; ⁴“EnMedic” Clinic, Tbilisi, Georgia

The formation of microcirculation bed in tumors and its specific characteristics differentiating it from the original tissue has a great significance [1,2]. The specificities of the microcirculation bed itself greatly defines the course of malignant process and its relationship with the whole body [11-13]. The subject concerning the characteristics of perfusion of malignant tumors, in present time, not only loses its actuality, but on contrary, gains more and more importance in relation with the necessity of the development of new approaches to treatment. The study of angiogenesis process

and microcirculation considering the modern capabilities of morphological science, taking into account the type and maturity of tumor, its location, has to be accepted as the issue of specific importance and value.

The definition of the stages of angiogenesis, as the key factors of histogenesis, is also important. They refer to the general issues needed to understand the blastomatic growth [3,4-6,10,14]. The study in this aspect will give highly useful information in terms of assessment of characteristics of perfusion in tumors. All abovementioned defines the

goal of our study – to investigate the characteristics of angiogenesis and microcirculation in the samples of colon adenocarcinoma.

Material and methods. The tissue samples of colon adenocarcinoma (n=19, 40 observation sites) were studied. The histological sections were stained by haematoxylin and eosin stain and Van Gieson's picrofuchsin. The mounts for electronic microscopy 40 observation sites were fixed and treated by conventional methods.

For electronic-radioautographic study the sections of tissue were incubated separately in radioactive precursors: 1) ^3H – thymidine specific activity 22 Ci/mM with the dose of 10 mCi/ml; 2) ^3H – uridine 24 Ci/mM with the dose of 100 μCi /ml. The further treatment of the material was implemented following the same protocol as used in electronic microscopy studies. The application of ^3H – thymidine isotope which binds to newly synthesized DNA, allows detecting the cells which are in mitotic stage. By incubation in ^3H - uridine, we can define the level of summary formation of different types of DNA, and consequently, assess the rate of differentiation and potential ability of cells in implementing specific functions. The semithin sections were stained by toluidine blue. For immunohistochemical research formalin-fixed paraffin-embedded specimens were evaluated to detect the expression of endothelial markers VEGF-A and CD34-positive cells in colon adenocarcinoma with severe dysplasia. The tissue sections were fixed on poly-L- Lysine-coated glass slides and prepared as follows: 1) deparaffinization, rehydration, and incubation for 20 minutes in 3% H₂O; 2) Immersion in phosphate-buffered saline (PBS) for 20 minutes; 3) antigen retrieval in microwave (600 W) for 20 minutes, followed by cooling in citrate buffer (0.01M, pH 6.0) [7]. Specimens were incubated with primary antibodies for one hour at room temperature. The secondary antibody was applied and the immune complex was identified by streptavidin peroxidase. The primary antibodies included: 1) human recombinant polyclonal anti-VEGF-165 antibody with dilution 1:5 (BioGenex ISA) and 2) ready to use monoclonal antibody anti-CD34 (Novocastra, UK). The results of immunoreactivity were examined visually in the presence of 0,05% 3,3-diaminobensidine and hydrogen peroxide. The nuclei were counterstained with hematoxylin and the slices were covered with DPX. All procedures were carried out according to the manufacturer's instructions (BioGenex).

Results and their discussion. In the present study of colon cancer cases a chaotic circulatory pattern was observed with convoluted, highly permeable vessels, and hemorrhages (Fig. 1). In terms of structural characteristics, two types of newly formed vessels were identified in adenocarcinoma samples: 1) thin-walled composed only of endothelial cells and thin, basement membrane with inclusion of ^3H -uridine (Figure 2) and 2) the canals, lined by single layer of endotheliocytes sitting directly on tumor cells. The junction of several vessels forms the lake-like structures, with lymphocytic infiltrations revealed around.

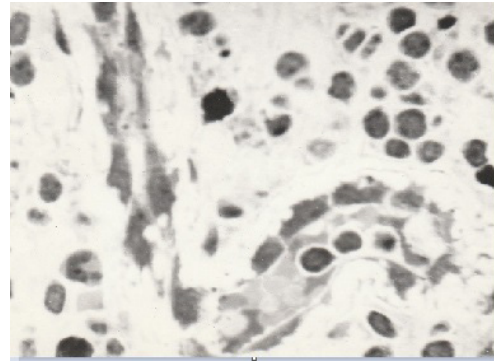


Fig. 1. Colon adenocarcinoma sample. Chaotic perfusion pattern of tumor, convoluted capillaries, hemorrhages present. Semifine section. Stained by toluidine blue. Magnification X 600

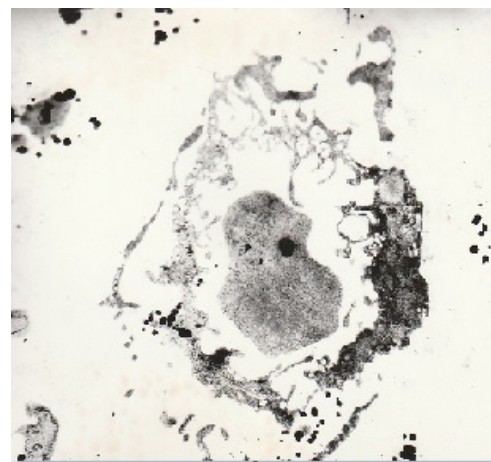


Fig. 2. Colon adenocarcinoma sample. The newly formed vessel with the track of ^3H -uridine, pinocytotic vesicles are present. Electronic radioautography. Magnification X 1200

A large number of newly formed big-diameter vessels, i.e. the gigantic capillaries with wide lumen are also revealed in the structure of infiltrating tumor. Endothelial layer in these vessels are severely swollen and nuclei are large. In particular segments, the multi-layering of endothelial lining is observed. Proliferating endothelial cells frequently acquire cuboid shape, the vessels with the penetration of several tumor cells or their conglomerates in the lumen with active inclusion of ^3H -thymidine are also observed. Thus, the heterogeneity of morphological structure is combined with the diversity of vascular image in infiltrating carcinomas.

Simultaneously with the events of neogenesis in tumor, the disrepair or pre-formed vessels with differentiated multi-layered wall also takes place, which usually are subsequently subject to different types of secondary dystrophic changes: disorganization of fibers, fibroid swelling, fibrosis and hyalinosis.

The image of congestion revealed in the shape of perivasculitis and thrombosis are frequently observed. Elastic fibers, regardless of severe alterations through their fragmentation and lysis, are still preserved. The elastic fibers

usually are not found in the walls of newly formed vessels.

The morphological characteristics of microvessels in central zone of the tumor node are also obvious, specifically the thinning of endothelium with the presence of fenestrations and defects of plasmalemma, the fenestrated “sinusoidal” capillaries with spaces between endothelial cells are seen.

At the ultrastructural level, the initial process of activation of angiogenesis in endothelial cells is defined by the bulging out of pericardion zone into the lumen, increasing the size of nucleus and nucleoli, multiple invaginations in nucleolemma, increasing the number of ribosomes, appearance of multiple microvilli on luminal and basal surfaces, expansion of intracellular contacts with the formation of intraendothelial clefts. Such changes in endothelial cells are accompanied by the active inclusion of ³H-thymidine.

The above mentioned may indicate the activation of angiogenesis, intensification of proliferative and migration abilities of endothelial cells. The stage of relative differentiation of vessels in cancer does not completely reflect the process of differentiation itself, which is indicated by the presence of tracks of ³H – thymidine, only in several nuclei of endotheliocytes the stage of relative structural differentiation is more frequently observed in microvessels, as well as in capillaries and is expressed by elongated nuclei of endotheliocytes, smoothed out cytoplasmic contours and reduced number of ribosomes. Appearance of pinocytotic vesicles, formation of quite distinct basement membrane and pericyto-endothelial contacts characterize the stage of relative differentiation, while the moderate content of active zones with ³H – uridine inclusion indicates on definite functional activity of these cells.

The stage of vascular regression is accompanied by picnosis of their nuclei, homogenization of cytoplasm and disorganization of organelles. It is well known, that induction of microcirculation provides the respiration and supply of tumor cells, removal of metabolic wastes and what’s most important, produces the growth factors so indispensable for further tumor growth [9,13].

In difference with normal pattern (organization structure of arterioles, capillaries and venules), angioarchitectonics of tumors lose the clear hierarchic structure, in particular, the arterioles and venules are not differentiated, however, at the same time, the growth intensity of malignant tumors appears to depend on the presence of well-developed internal vascular bed of tumor itself [3,5] i.e. the less differentiated the tumor and the higher the level of its proliferation, the more intense is the course of vascular neogenesis. On the other hand, the abundance of newly formed vessels apparently accounts for the rapid growth and malignancy of tumors [1,7,8,10]. Comparative analysis of ultrastructural characteristics of different regions of microcirculatory bed of colon allows to define the different stages of morphogenesis of vascular wall [7,10,14,15].

In our study the endothelial cells of pre-formed vessels are different from ordinary ones. They contain small number of cytoplasmic organelles, located mostly in perinuclear zone and along the external surface of the cells. The cyto-

plasm of endothelial cells in these vessels, compared with newly formed ones, have the higher density and contain less pinocytotic vesicles.

According our immunohistochemical analysis data, de novo hyperplasia of endotheliocytes was detected by positive reaction on VEGF-A and CD34 receptors in adenocarcinoma vascular structures. Special interest provides the VEGF-A expression in stromal components, versus CD34, which activity was occurred often around the gland areas.

Immunohistochemical reactions were statistically evaluated in endothelial cells of adenocarcinoma. The intensity of VEGF expression was calculated by point system, where 1 point out of 40 cases is 10%; 2 point out 40 cases is 18%; 3 point 40 cases 12%. Statistical data on CD34 showed, that the intensity of CD-34 expression was calculated by point system, where 1 point out of 40 cases is 12%; 2 point out 40 cases is 17%; 3 point 40 cases 11% (Tables 1 and 2).

Table 1. VEGF-expression

VEGF- expression	Adenocarcinoma	Control
	n=40	n=10
0	0	0
1	10	2
2	18	1
3	12	0

Table 2. CD34-expression

CD34-expression	Adenocarcinoma	Control
	n=40	n=40
0	0	0
1	12	2
2	17	1
3	11	0

By comparing the results of immunohistochemical study indicates an increase expression VEGF-A and CD34 in the adenocarcinoma. The confirmation of this is the correlation of data on VEGF and CD34 in the different regions of adenocarcinoma (Fig. 3).

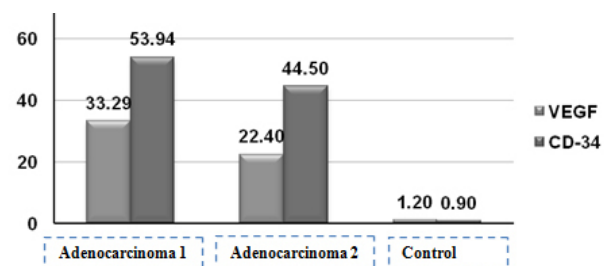


Fig. 3. Correlation of VEGF and CD34 expression in different regions of adenocarcinoma

The tested specimens positivity and synthesis of DNA in adenocarcinoma are in direct proportion and are significantly increased as compared to the normal tissues. This phenomenon could be used as a prognostic marker of biological potential of this process. Neovascularization possibly play an active role in endothelial integrity and dysplastic severity as precondition of cancer development.

Conclusions. The present study showed that circulatory system in colon cancer is characterized by polymorphism. In other words, the vascular bed is characterized by structural and functional heterogeneity, reflecting the differences in stromal – parenchymatous relationships in micro-regions of the tumor. The abovementioned is revealed by the sequencing of stages of morphogenesis in vascular bed – activation of angiogenesis, relative non-uniform differentiation of vessels and reorganization of microvascular bed. These stages occur asynchronously and the system of their expression in different regions of tumor depends on the stage of tumor differentiation and its heterogeneity in general. Referring back to the issue about the development of intra-tumor angiogenesis (angiogenesis activation stage), we consider that angiogenesis is accompanied by active proliferation of endothelial cells. The assessment of tumor stroma producing growth factors (VEGF, CD-34) and development of angiogenesis of the tumor itself appears to be the prognostic marker of disease advancement and presence of metastases. Consequently, intra-tumor neoangiogenesis and changes in microcirculation are one of the most important factors regulating the processes of proliferation of abnormal cells. The data obtained makes it possible to judge the prognosis, metastasis, and also the biopotential of neoplastic progression.

REFERENCES

1. Абелев Г., Эрайзер Т. На пути к пониманию природы рака. Биохимия. 2008, 73,5, 605-618.
2. Гвамичава Т. А., Мачавариани Т. Г., Гачечиладзе И. А., Гогиашвили Л. Е. Морфологическая характеристика диспластических изменений в аденомах толстого кишечника. GMN, 2015, 5 (242), 65-70.
3. Голенков А.К., Буравцева И.В., Дудина Г.А., и др. Экспрессия генов факторов роста эндотелия сосудов при различных вариантах течения множественной миеломы. Терапевтический архив. 2013, 3, 172-175.
4. Крючков А.Н., Фрейнд Г.Г. Неоангиогенез и плотность сети микрососудов в раке молочной железы. Архив патологии 2008, 1, 62-65.
5. Руруа Н.З., Гогиашвили Л.Е., Цагарели З. Г. Иммуногистохимический профиль факторов ангиогенеза в щитовидной железе при различной тиреоидной патологии GMN, 2013, 12, 97-104.
6. Beck A.H. et al. Systematic analysis of breast cancer morphology uncovers stromal features associated with survival. Sci Trans. Med., 2011, 3, 108-113.
7. Federico A., Esposito P., Gravina K. et al. Colonic angiodysplasia with adenomatous epithelial foci. J Gastrointest Liver Dis. 2011, 20, 4, 347-350.
8. Giordano G., Fedraro A., Venditti M et al. Targeting angiogenesis and tumor microenvironment in metastatic colorectal cancer:

- role of aflibercept. Gastroenterologic Res. Pract. 2014, 10, 1-13.
9. Hoff P. M., Machado K. K. Role of angiogenesis in the pathogenesis of cancer. Treatment. 2012, 38, 7, 825-833.
10. Kucerova L., Matuskova M., Cuvinava K., et al. Tumor cell behavior modulation by mesenchymal stroma cells. Molecular Cancer. 2010, 9, 129-131.
11. Pan Q., Pan H., Lou H. et al. Inhibition of the angiogenesis and growth of Aloin in human colorectal cancer in vitro and vivo. Cancer Cell International, 2013, 13 (1), 13-69.
12. Provenzano E. et al. A central review of histopathology reports offer neoadjuvant chemotherapy in the nei-tsang trial Br. J. Cancer, 2013, 108 (4), 866-872.
13. Yasuhiko Kitadai. Cancer-stromal cell interaction and Tumor angiogenesis in Gastric cancer. Cancer Micro Environ, 2010, 3 (1), 109-11612.
14. Weijing Sun. Angiogenesis in metastatic colorectal cancer and the benefits of targeted therapy. Journal of Hematology and Oncology. 2012, 5, 63-79.
15. Webster J., Variation of stromal signatures in breast and colorectal cancer. J. Pathology 2005; 4:182-188.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANGIOGENESIS IN ADENOCARCINOMA OF COLON

¹Gvamichava T., ^{1,2}Janberidze E., ¹Machavariani T., ³Mdivani N., ⁴Latsabidze I.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State University, Al. Natishvili Institute of Morphology; ²Georgian National Association for Palliative Care, Tbilisi; ³Georgian State Teaching University of Physical Education and Sport; ⁴“EnMedic” Clinic, Tbilisi, Georgia

The study of the process of angiogenesis and microcirculation with the help of modern methods of morphological research including type and maturity of the tumor, location and is considered a problem of special importance and value. The purpose of this research is to study the particularity of angiogenesis and microcirculation in colon adenocarcinomas. The human tissue samples of colon adenocarcinoma (19 cases, 40 observation sites) were studied by light microscopic, electron- microscopic, electron-radiographic and immunohistochemical methods. For electron-radiographic studies – the sections of tissue were incubated separately in radioactive precursor ³H – thymidine and ³H – uridine. For immohistochemical studies markers CD34 and VEGF-A were used. According to analyzed data, de novo hyperplasia of endotheliocytes was detected by positive reaction on VEGF-A and CD34 markers in adenocarcinoma vascular structures. Special interest provide the VEGF-A and CD34 expression in stromal components. There is also an increase DNA synthesis in adenocarcinoma. Intra-tumor neoangiogenesis and changes in microcirculation are one of the most important factors regulating the processes of proliferation of atypical cells. The data obtained makes it possible to judge the prognosis, metastasis, and also the biopotential of neoplastic progression.

Keywords: colon, adenocarcinoma, angiogenesis, morphology.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНГИОГЕНЕЗА В АДЕНОКАРЦИНОМЕ КИШЕЧНИКА

¹Гвამიჩავა Т.Г., ^{1,2}Джанберидзе Е.Г.,
¹Мачавариანი Т.Г., ³Мдивანი Н.В., ⁴Лацабидзе И.Н.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахашвили, Институт морфологии им. А. Натишвили; ²Грузинская национальная ассоциация паллиативной помощи, Тбилиси; ³Грузинский государственный педагогический университет физкультуры и спорта; ⁴Клиника “EnMedic”, Тбилиси, Грузия

Изучение процесса ангиогенеза с помощью современных методов морфологических исследований, включая тип и зрелость опухоли, локализацию и злокачественность, является проблемой особого значения и ценности. Целью настоящего исследования является изучение особенности ангиогенеза и микроциркуляции в аденокарциномах толстой кишки.

Изучены образцы аденокарциномы толстой кишки 19 случаев (40 участков наблюдения) с использованием гистологических, электронно-микроскопических, электронно-радиографических и иммуногистохимических методов исследований.

Согласно полученным данным, гиперплазия de novo эндотелиоцитов в сосудистых структурах аденокарциномы подтверждена положительной реакцией на маркеры VEGF-A и CD34. Наблюдается значительное увеличение синтеза ДНК в эндотелиоцитах аденокарциномы толстой кишки. Внутриопухольный неоангиогенез и изменения микроциркуляции являются наиболее значимыми факторами прогноза заболевания, возможности возникновения метастазов, а также биопотенциала неопластической прогрессии.

რეზიუმე

ანგიოგენეზის მორფოლოგიური თავისებურებანი მსხვილი ნაწლავის ადენოკარცინომაში

¹თ. ღვამიჩავა, ^{1,2}ე. ჯანბერიძე, ¹თ. მაჭავარიანი,
³ნ. მდივანი, ⁴ი. ლაცაბიძე

¹თბილისის ი. ჯავახიშვილის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ალ. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი; ²საქართველოს პალიატიური მზრუნველობის ეროვნული ასოციაცია; ³საქართველოს ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის სახელმწიფო სასწავლო უნივერსიტეტი; ⁴კლინიკა “ენმედიცი”, თბილისი, საქართველო

თანამედროვე მორფოლოგიური კვლევის მეთოდების გამოყენებით ანგიოგენეზისა და მიკროცირკულაციის პროცესის შესწავლა მსხვილი ნაწლავის ადენოკარცინომაში – სიმსივნის ტიპის, სიმწიფის, ადგილმდებარეობის, ავთვისებიანობის გათვალისწინებით, წარმოადგენს განსაკუთრებული მნიშვნელობის და ღირებულების პრობლემას.

კვლევის მიზანს შეადგენს მსხვილი ნაწლავის ადენოკარცინომაში ანგიოგენეზისა და მიკროცირკულაციის თავისებურებების შესწავლა პისტოლოგიური, ელექტრონო-მიკროსკოპული, ელექტრონო-რადიოგრაფიული, იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდების გამოყენებით. მიღებული შედეგების მიხედვით ენდოთელიოციტების de novo პიპერპლაზია გამოვლინდა ადენოკარცინომის სისხლძარღვებში, რაც დადასტურდა VEGF-A და CD34 მარკერების ექსპრესიით. ამასთანავე აღსანიშნავია დნმ-ის მნიშვნელოვანი მატება ადენოკარცინომის ენდოთელურ უჯრედებში. მიღებული შედეგების საფუძველზე ინტრა-სიმსივნური ნეოანგიოგენეზი და ცვლილებები მიკროცირკულაციაში წარმოადგენს ატიპიური უჯრედების პროლიფერაციის პროცესების, ავადმყოფობის პროგნოზის, მეტასტაზების შესაძლო განვითარების მარეგულირებელ ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან ფაქტორს, რომელიც განსაზღვრავს სიმსივნური პროგრესის ბიოპოტენციალს.

EPIDEMIOLOGY OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION IN HOSPITALISED PEDIATRIC PATIENTS IN GEORGIA

¹Migriauli I., ¹Meunargia V., ^{4,6}Chkhaidze I., ¹Sabakhtarishvili G.,
¹Gujabidze K., ⁵Khokrishvili G., ⁵Janashia J., ^{2,3}Kamkamidze G.

¹David Tvildiani Medical University, AIETI Medical School, Tbilisi; ²Health Research Union, Tbilisi;
³Clinic NeoLab, Tbilisi; ⁴M. Iashvili Central Children Hospital, Tbilisi; ⁵Tbilisi Children's Clinical Hospital
for Infectious Diseases; ⁶Tbilisi State Medical University, Georgia

Diarrheal diseases pose significant problem and financial burden internationally. Diarrheal diseases account for 1 in 9 child death worldwide, making diarrhea the second leading cause of death among children under the age of 5 [3,5,8]. Over 19 thousand cases of diarrheal diseases are reported annually through state registration system in Georgia (NCDC, 2012). Over 70% of all registered cases are among children and one fifth of cases are reported in Tbilisi. In over 80% of in-patient cases of diarrheal diseases covered by the public system in 2013 specific causing agent was not identified, signifying the lack of access to proper diagnostics and limitation of targeted treatment [5,6].

Clostridium difficile, a Gram-positive spore-forming bacillus, is the most common identifiable etiologic agent of antibiotic-associated diarrhea [10,14,13]. The incidence of *Clostridium difficile* infections among hospitalized children has been increasing across the world [3,11,14]. New *Clostridium difficile* infection populations have emerged, and studies have challenged the notion that *Clostridium difficile* is primarily a hospital infection, as more cases are being seen in the community [1,9,15].

Clostridium difficile colitis results from a disruption of the normal bacterial flora of the colon, colonization with *Clostridium difficile*, and release of toxins that cause mucosal inflammation, mucosal damage, and diarrhea. Pathogenic strains of *Clostridium difficile* produce 2 distinct toxins. Toxin A is an enterotoxin, and toxin B is a cytotoxin; both are high-molecular weight proteins capable of binding to specific receptors on the intestinal mucosal cells.

Clinical symptoms vary widely, from asymptomatic colonization to pseudomembranous colitis with bloody diarrhea, fever, and severe abdominal pain. Even brief exposure to any single antibiotic can cause *Clostridium difficile* colitis. A prolonged antibiotic course or the use of 2 or more antibiotics increases the risk of disease [7,14].

Infections caused by *Clostridium difficile* in hospitalized children are increasing [4,16]. The recent publications of clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults did not address issues that are specific to children. The diagnosis of *Clostridium difficile* colitis should be suspected in any patient with diarrhea.

Stool assays for *Clostridium difficile* diagnosis are: Stool culture, Glutamate dehydrogenase enzyme immunoassay (EIA), Real-time polymerase chain reaction (PCR) assay, Stool cytotoxin test, EIA for detecting toxins

A and B, Latex agglutination technique [8,12]. The most common testing method used today for direct detection of *Clostridium difficile* toxins is the commercially available enzyme Immuno-chromatographic assays (EIA), which detects toxins A and/or B in the stool samples. PCR is approved and currently is the preferred diagnostic method by many laboratories and hospitals [12].

The aim of our study was to evaluate occurrence of *Clostridium difficile* and some other gastrointestinal pathogens among hospitalized pediatric patients in Georgia, as far as currently statistical data on the topic is very limited in the country.

One of the objectives of the study was to test and pilot the real-time Polymerase Chain Reaction diagnostic systems for rapid and simultaneous identification of number of pathogens with a particular emphasis on diarrheal disease diagnostics as these are one of the primary public health priorities in Georgia and worldwide.

Wider objective of the study is the developing approaches towards lowering of *Clostridium difficile* infections rate, improvement of the quality of life through the study of epidemiology in hospitalized patients using new diagnostic tools and providing information for improvement of diagnostic attitudes in bacterial diarrhea.

Material and methods. Cross-Sectional study has been performed on 211 samples collected from 192 pediatric patients. Stool sample collection was performed from May 2016 through September 2017. Stool samples were collected from the pediatric patients admitted to two large children's hospitals in Tbilisi, capital of Georgia. Two pediatric hospitals were involved in the study: M. Iashvili Children's Central Hospital and Tbilisi Children's Clinical Hospital for Infectious Diseases. Laboratory investigations were done in the Clinic "NeoLab" (Tbilisi).

Range of patients' age was 0-17 years. Presence of diarrhea was one of the main selection criteria. All patients were admitted to hospital. Previous antibiotic exposure within 1 month period was second main selection criteria. Study material collected for testing were stool samples. Samples were tested by EIA kits (CerTest, Biotec, Zaragoza, Spain) for presence of A/B toxin according to the manufacturer's instructions.

EIA test positive samples were analyzed by home-made multiplex real-time polymerase chain reaction (Neo_PCR_Diagnostics, NeoLab, Tbilisi, Georgia) using methodology described previously [8] for confirmation of the infection

and for simultaneous identification of additional gastrointestinal pathogens including *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, Adenovirus, Rotavirus, Norovirus and Astrovirus. All samples were also tested for the presence of the above listed pathogenic agents using the same type EIA kits as for *Clostridium difficile* described above (CerTest Biotec, Zaragoza, Spain) for the presence of the corresponding pathogen. DNA extraction from the stool samples has been performed by DNA purification system (OxGen Molecular Solutions, Tbilisi, Georgia). Patients' data were collected from the patients' out-patient or hospital medical records

Results and their discussion. The average age of the study participants was 3.5 years, 109 (56.7%) were male and 83 (43.3%) were female patients. Majority of patients were Georgians (87.7%), followed by Azeri (11.4%) and Armenians (0.9%).

Presence of *Clostridium difficile* have been documented in 21 samples out of 211 (10%).

Besides the *Clostridium difficile*, other enteric pathogens have been revealed with the following frequencies: Rotavirus in 12 cases (5.7%), Adenovirus in 11 (5.2%), *Giardia lamblia* in 10 (4.7%), Astrovirus in 3 (1.4%), *Cryptosporidium parvum* in 3 (1.4%), *Entamoeba histolytica* in 2 (0.9%), Norovirus in 2 (0.9%) (Fig.).

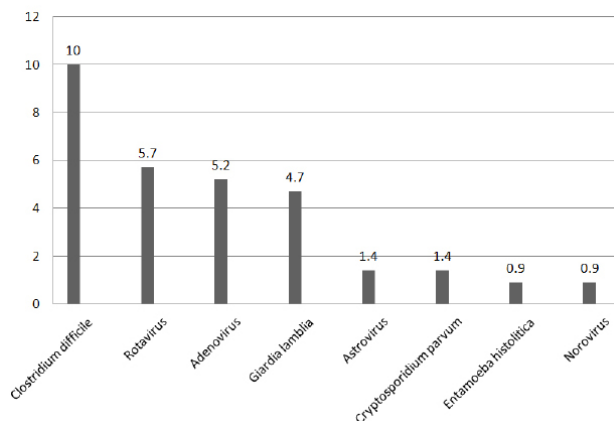


Fig. Pathogens detected among children with diarrhea (% of all tested samples)

49 samples were from out-patient cases (2 samples were positive for *Clostridium difficile*) and 162 samples were from in-patient cases (19 samples were positive for *Clostridium difficile*). *Clostridium difficile* is the frequent pathogenic agent causing diarrheal disease among hospitalized pediatric patients. Development of *Clostridium difficile* related diarrhea is associated with the antibiotic treatment of pediatric patients hospitalized due to the different clinical diagnosis.

In the substantial portion of cases the antibiotic treatment is not optimal leading to the prolonged diarrhea and activation of *Clostridium difficile* infection which is extremely difficult to manage. The prevalence of this infection in our study reached 10%. Our study also shows that besides *Clostridium difficile* infection other pathogens including

viruses and parasites are responsible for the development of gastrointestinal infection and these infections cannot be managed by antibiotic treatment.

Our data are in agreement with the results of studies performed by other research groups in different countries [1-4,9,11-14,16] indicating to the growing importance of the *C. difficile* infection in the gastrointestinal morbidity among children in the whole world.

Targeted early detection of these pathogens is important for the optimal management of diarrheal infection in early detection of these pathogens is important for the optimal management of diarrheal infection in pediatric patient which will lead to the better clinical outcome and reduction of morbidity rate among hospitalized pediatric patients.

Acknowledgments. We acknowledge the assistance of Dr. M. Busishvili, Dr. L. Dekanozishvili, Dr. M. Tvildiani at M. Iashvili Central Children Hospital. Financial support for the research project was provided by Shota Rustaveli National Science Foundation (SRNSF) (www.rustaveli.org.ge), grant # PhDF2016_69; Health Research Union (www.hru.ge) and David Tvildiani Medical University (dtmu.ge).

REFERENCES

1. Baker, S. S., H. Faden, W. Sayej, R. Patel, and R. D. Baker. 2010. Increasing incidence of community-associated atypical *Clostridium difficile* disease in children. *Clin. Pediatr. (Phila.)* 49:644-647.
2. Bauer MP, Notermans DW, van Bentem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. Jan 1 2011;377(9759):63-73.
3. Chung N, Wang SM, Shen CF, Kuo FC, Ho TS, Hsiung CA, Mu JJ, Wu FT, Huang LM, Huang YC, Huang YC, Chi H, Lin HC, Liu CC; Taiwan Pediatric Infectious Disease Alliance. Clinical and epidemiological characteristics in hospitalized young children with acute gastroenteritis in southern Taiwan: According to major pathogens. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017 Aug 31. pii: S1684-1182(17)30161-5.
4. Domyati G, Stevens V, Hannett GE, Thompson AD, Long C, Maccannell D, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infections, Monroe County, New York, USA. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(3):392-400.
5. <https://www.cdc.gov/healthywater/global/>
6. <http://ncdc.ge>
7. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect*. Jun 2009;58(6):403-10.
8. Kamkamidze G, Migriauli I, Razmadze D, Kochlamazashvili M, Mulkijanyan K, Butsashvili M. Rapid identification of the etiological factors causing diarrheal diseases. *Georgian Med News*. 2016 Sep;(258):89-92.
9. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. Jan 2012;107(1):89-95.
10. Kim J, Smathers SA, Prasad P, Leckerman KH, Coffin S, Zaoutis T. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006. *Pediatrics*. 2008;122(6):1266-127.

11. Kuiper GA, van Prehn J, Ang W, Kneepkens F, van der Schoor S, de Meij T. Clostridium difficile infections in young infants: Case presentations and literature review. IDCases. 2017 Jul 24;10:7-11.
12. Luna RA, Boyanton BL, Jr, Mehta S, et al. Rapid stool-based diagnosis of Clostridium difficile infection by real-time PCR in a children's hospital. J Clin Microbiol. 2011; 49(3):851-857.
13. Nylund CM, Goudie A, Garza JM, Fairbrother G, Cohen MB. Clostridium difficile infection in hospitalized children in the United States. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(5):451-457.
14. Stoesser N, Eyre DW, Quan TP, Godwin H, Pill G, Mbuvi E, Vaughan A, Griffiths D, Martin J, Fawley W, Dingle KE, Oakley

S, Wanelik K, Finney JM, Kachrimanidou M, Moore CE, Gorbach S, Riley TV, Crook DW, Peto TEA, Wilcox MH, Walker AS; Modernising Medical Microbiology Informatics Group (MMMIG). Epidemiology of Clostridium difficile in infants in Oxfordshire, UK: Risk factors for colonization and carriage, and genetic overlap with regional C. difficile infection strains. PLoS One. 2017 Aug 16;12(8):e0182307.
15. Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated Clostridium difficile infection. J Antimicrob Chemother. 2008; 62(2): 388-96.
16. Zilberberg, M. D., G. S. Tillotson, and C. McDonald. 2010. Clostridium difficile infections among hospitalized children, United States, 1997-2006. Emerg. Infect. Dis. 16:604-609.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGY OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION IN HOSPITALISED PEDIATRIC PATIENTS IN GEORGIA

¹Migriauli I., ¹Meunargia V., ^{4,6}Chkhaidze I.,
¹Sabakhtarishvili G., ¹Gujabidze K., ⁵Khokrishvili G., ⁵Janashia J., ^{2,3}Kamkamidze G.

¹David Tvildiani Medical University, AIETI Medical School, Tbilisi, Georgia; ²Health Research Union;

³Clinic NeoLab, Tbilisi, Georgia; ⁴M. Iashvili Central Children Hospital, Tbilisi, Georgia;

⁵Tbilisi Children's Clinical Hospital for Infectious Diseases, Tbilisi; ⁶Tbilisi State Medical University, Georgia

Clostridium difficile, a Gram-positive spore-forming bacillus, is the most common identifiable etiologic agent of antibiotic-associated diarrhea. The incidence of Clostridium difficile infections among hospitalized children has been increasing across the world.

The aim of our study was to evaluate occurrence of Clostridium difficile and some other gastrointestinal pathogens among hospitalized pediatric patients in Georgia, as far as currently statistical data on the topic is very limited in the country. One of the objectives of the study was to test and pilot the real-time Polymerase Chain Reaction diagnostic systems for rapid and simultaneous identification of number of pathogens with a particular emphasis on diarrheal disease diagnostics as these are one of the primary public health priorities in Georgia and worldwide.

Cross-Sectional study has been performed on 211 samples collected from 192 pediatric patients. Two pediatric hospitals were involved in the study: M. Iashvili Children's Central Hospital and Tbilisi Children's Clinical Hospital for Infectious Diseases. Laboratory investigations were done in the Clinic NeoLab, Tbilisi, Georgia. Study materials collected for testing were stool samples. Samples were tested by EIA kits (CerTest biotec, Zaragoza, Spain) for presence of A/B toxin according to the manufacturer's instructions. EIA test positive samples were analyzed by home-made multiplex real-time polymerase chain reaction (NeoPCR Diagnostics, NeoLab, Tbilisi, Georgia) for confirmation of the infection and for simultaneous identification of additional gastrointestinal pathogens including Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Adenovirus, Rotavirus,

Norovirus and Astrovirus. All samples were also tested for the presence of the above listed pathogenic agents using the same type EIA kits as for Clostridium difficile described above (CerTestbiotec, Zaragoza, Spain) for presence of the corresponding pathogen.

The average age of the study participants was 3.5 years, 56.7% were male and 43.3% were female patients. Presence of Clostridium difficile have been documented in 21 samples out of 211 (10%). Besides the Clostridium difficile, other enteric pathogens have been revealed with the following frequencies: Rotavirus in 12 cases (5.7%), Adenovirus in 11 (5.2%), Giardia lamblia in 10 (4.7%), Astrovirus in 3 (1.4%), Cryptosporidium parvum in 3 (1.4%), Entamoeba histolytica in 2 (0.9%), Norovirus in 2 (0.9%). 49 samples were from out-patient cases (2 samples were positive for Clostridium difficile) and 162 samples were from in-patient cases (19 samples were positive for Clostridium difficile).

Clostridium difficile is the frequent pathogenic agent causing diarrheal disease among hospitalized pediatric patients. Development of Clostridium difficile related diarrhea is associated with the antibiotic treatment of pediatric patients hospitalized due to different clinical diagnosis. Targeted early detection of these pathogens is important for the optimal management of diarrheal infection in pediatric patient which will lead to the better clinical outcome and reduction of morbidity rate among hospitalized pediatric patients.

Keywords: Clostridium difficile, diarrhea, Polymerase Chain Reaction (PCR).

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ CLOSTRIDIUM DIFFICILE, СРЕДИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ГРУЗИИ

¹Мигриаули Ю.И., ¹Меунаргия В.В., ^{4,6}Чхаидзе И.Г.,
¹Сабахтаришвили Г.Ш., ¹Гуджабидзе К.М.,
⁵Хокришвили Г.Д., ⁵Джанашия Д.Г.,
^{2,3}Камкамидзе Г.К.

¹Медицинский университет им. Давида Твилдиани, Медицинская школа "Айти", Тбилиси; ²Научно-исследовательский Союз Здравоохранения, Тбилиси; ³Клиника НеоЛаб, Тбилиси; ⁴Центральная детская больница имени М. Иашвили; ⁵Тбилисская детская инфекционная клиническая больница; ⁶Тбилисский государственный медицинский университет

Целью исследования явилась оценка распространения Clostridium difficile и некоторых других желудочно-кишечных патогенов среди госпитализированных педиатрических пациентов в Грузии.

Проведено тестирование диагностических систем мультиплексной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в режиме реального времени для быстрого и одновременного определения патогенов диарейных заболеваний, поскольку они являются одним из основных приоритетов общественного здравоохранения в Грузии и во всем мире.

Исследованы 211 образцов, забранных у 192 педиатрических пациентов. В исследовании участвовали две детские больницы: Детская больница им. М. Иашвили и Тбилисская детская инфекционная клиническая больница. Лабораторные исследования проводились в клинике «НеоЛаб» (Тбилиси). Образцы кала исследованы методом иммуноферментного анализа (ИФА) (CerTest biotec, Сарагоса, Испания) на присутствие токсинов А/В в соответствии с инструкциями производителя. Положительные образцы на ИФА исследованы посредством мультиплексной ПЦР для подтверждения инфекции и для одновременной идентификации дополнительных желудочно-кишечных патогенов, включая Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, аденовирус, ротавирус, норовирус и астровирус. Все образцы также протестированы на присутствие вышеуказанных патогенных агентов с использованием метода ИФА того же типа, что и для Clostridium difficile, описанных выше (CerTest biotec, Сарагоса, Испания) на наличие соответствующего патогена.

Средний возраст участников исследования составил 3,5 года, 109 (56,7%) были мужского, а 83 (43,3%) женского пола. Наличие Clostridium difficile зарегистрировано в 21 (10%) образце из 211. Помимо Clostridium difficile выявлены другие кишечные патогены со следующими частотами: ротавирус - в 12 (5,7%) случаях,

аденовирус - в 11 (5,2%), Giardia lamblia - в 10 (4,7%), астровирус - в 3 (1,4%), Cryptosporidium parvum - в 3 (1,4%), Entamoeba histolytica - в 2 (0,9%), норовирус - в 2 (0,9%) случаях. 49 образцов забраны у амбулаторных пациентов, 2 из них были положительными на Clostridium difficile; из 162 образцов, забранных у стационарных пациентов, 19 оказались положительными на Clostridium difficile.

В заключении следует отметить, что Clostridium difficile частый патогенный агент, вызывающий диарею, ассоциированную с антибиотикотерапией педиатрических пациентов, госпитализированных с различными клиническими диагнозами. Целенаправленное раннее выявление указанных патогенов имеет большое значение для оптимального лечения инфекционных диарей у педиатрических пациентов, обеспечит лучший клинический исход и снижение заболеваемости среди госпитализированных педиатрических пациентов.

რეზიუმე

საქართველოში ჰოსპიტალიზებულ პედიატრიულ პაციენტებში Clostridium difficile-თი გამოწვეული ინფექციების ეპიდემიოლოგია

¹ი. მიგრაული, ¹ვ. მეუნარგია, ^{4,6}ი. ჩხაიძე,
¹გ. საბახტარიშვილი, ¹კ. გუჯაბიძე, ⁵გ. ხოკრიშვილი,
⁵ჯ. ჯანაშია, ^{2,3}კ. კამკამიძე

¹დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო სკოლა „აითი“, თბილისი; ²ჯანმრთელობის კვლევის კავშირი, თბილისი; ³კლინიკა „ნეოლაბი“, თბილისი; ⁴მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო; ⁵თბილისის ბავშვთა ინფექციური კლინიკური საავადმყოფო; ⁶თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენს Clostridium difficile-ს და სხვა ნაწლავური ინფექციების გავრცელების სიხშირის დადგენა საქართველოში ჰოსპიტალიზებულ პედიატრიულ პაციენტებში, კვლევის ერთ-ერთ ამოცანას წარმოადგენს რეალურ დროში პოლიმერაზულ ჯაჭურ რეაქციაზე დაფუძნებული სადიაგნოსტიკო ტესტ-სისტემის შემუშავება რიგი პათოგენების სწრაფი და ერთდროული აღმოჩენისათვის. მოცემული კვლევა ფოკუსირდება აღნიშნული სისტემის გამოყენებაზე დიარეული დაავადებების დიაგნოსტიკისათვის, რომლებიც წარმოადგენს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ერთ-ერთ უპირველეს პრიორიტეტს როგორც საქართველოში, ისე მთელს მსოფლიოში.

ჩატარებული კვლევა დიზაინით იყო ჯვარედინ-სექციური, რომლის ფარგლებშიც გამოკვლეულია 211 საკვლევი მასალა აღებული 192 პაციენტიდან. კვლევაში ჩართული იყო თბილისის ორი პედიატრიული ჰოსპიტალი: მ. იაშვილის სახ. ბავშ-

ვთა ცენტრალური საავადმყოფო და თბილისის ბავშვთა ინფექციური კლინიკური საავადმყოფო. ლაბორატორიული კვლევები ჩატარდა კლინიკა "ნეოლაბ"-ში (თბილისი). ფეკალური მასის ნიმუში გამოკვლეული იყო იმუნოფერმენტული ანალიზის მეშვეობით A და B ტოქსინების არსებობაზე მწარმოებლის მიერ დადგენილი წესების მიხედვით. იმუნოფერმენტული ანალიზით იდენტიფიცირებული დადებითი ნიმუშები გამოკვლეულია რეალურ დროში პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მულტიპლექს-მეთოდით, დადებითი ნიმუშების დასადასტურებლად და ერთდროულად დამატებითი ნაწლავური ინფექციური პათოგენების აღმოსაჩენად (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Adenovirus*, *Rotavirus*, *Norovirus* და *Astrovirus*). ყველა ნიმუში გადამოწმდა ზემოთ აღნიშნული ინფექციური აგენტების არსებობაზე იგივე იმუნოფერმენტული ანალიზის გამოყენებით, რაც იყო გამოყენებული *Clostridium difficile*-ს აღმოსაჩენად.

კვლევაში ჩართული პაციენტების საშუალო ასაკი იყო 3,5 წელი, 109 (56.7%) პაციენტი იყო მამრობითი სქესის, ხოლო 83 (43.3%) - მდედრობითი. *Clostridium difficile*-ს არსებობა დადასტურდა 21 (10%) ნიმუშში. სხვა ნაწლავური პათოგენები

აღმოჩენილია შემდეგი სიხშირით: *Rotavirus* - 12 (5.7%) ნიმუშში, *Adenovirus* - 11 (5.2%), *Giardia lamblia* - 10 (4.7%), *Astrovirus* - 3 (1.4%), *Cryptosporidium parvum* - 3 (1.4%), *Entamoeba histolytica* - 2- (0.9%), *Norovirus* - 2 (0.9%) ნიმუშში. ამბულატორიულ პაციენტებისგან აღებული 49 ნიმუშიდან 2 ნიმუში აღმოჩნდა დადებითი *Clostridium difficile*-ზე, ხოლო პოსპიტალიზებული პაციენტების 162 ნიმუშიდან 19 აღმოჩნდა დადებითი *Clostridium difficile*-ზე.

გამოკვლევის შედეგებიდან გამომდინარე ავტორების მიერ გამოპტანილია დასკვნა, რომ *Clostridium difficile* საკმაოდ ხშირად იწვევს დიარეულ დაავადებას პოსპიტალიზებულ პედიატრიულ პაციენტებში. *Clostridium difficile*-თი გამოწვეული დიარეა დაკავშირებულია სხვადასხვა დიაგნოზით პოსპიტალიზებული პედიატრიული პაციენტების ანტიბიოტიკებით მკურნალობასთან. ზემოთ ნახსენები პათოგენების მიზნობრივი ადრეული დიაგნოსტიკა უკიდურესად მნიშვნელოვანია ინფექციური დიარეების მართვისთვის პედიატრიულ პაციენტებში. ადრეული დიაგნოსტიკა უკეთესი კლინიკური გამოსავლის წინაპირობას წარმოადგენს, უზრუნველყოფს რა დაავადების სიხშირის შემცირებას პოსპიტალიზებულ პედიატრიულ პაციენტებში.

SELF-PERCEIVED HEALTH STATUS AND ILLNESSES AMONG INTERNALLY DISPLACED PEOPLE IN GEORGIA

¹Kamkamidze G., ¹Tabatadze M., ¹Kajaia M., ¹Gulbiani L., ²Shakhnazarova M., ¹Geradze L., ¹Butsashvili M.

¹Health Research Union, Tbilisi; ²National Center for Diseases Control and Public Health, Tbilisi, Georgia

There are over 265 000 internally displaced people (IDPs) currently residing on the territory of Georgia, which comprises over 15% of total population. Country had several waves of IDPs as a result of military conflicts on the territories of Abkhazia and Samachablo (South Ossetia) starting from 1990's with the latest large wave in 2008. Most of the IDPs live in compact settlements, such as old administrative buildings or specially constructed camps. In both cases, living conditions and social-economic status of IDPs are below Georgia's national average [1-4].

Over the last ten years Georgia health care system has been undergoing substantial reforms especially with regard to health coverage of the population. In 1995 Georgian government officially declared universal access to health care, but in reality no adequate financial support has been

provided for this initiative. Almost 80% of total health expenditures were accounted for out-of-pocket payments [5] creating barriers for accessing variety of services [6]. In parallel with the aging of the population of Georgia, the overall morbidity has been increased with the higher proportion of the chronic illnesses [7]. As a result in Georgia like in other post-Soviet countries more than 20% of the population were using self-treatment as a substitute to the official health service [8].

In 2007 the Government of Georgia introduced a Medical Insurance Program (MIP) for targeted groups (poor households, teachers, orphaned children) that involved purchasing health services for beneficiaries from private health insurers. In 2009 a new initiative was announced to introduce state voluntary health insurance (VHI) that was

designed to encourage population to share responsibilities for their personal health. In 2010 Geographical distribution of private insurance companies was initiated that envisioned that private insurance companies should compete to become the sole insurer in each geographic region of Georgia. Since 2013 the universal healthcare (UHC) program is being implemented and the entire population, except those with private insurance packages, became entitled to a minimal benefits package. In 2017 a differentiated packages for beneficiaries based on their income level and age have been entered into force. Currently, the State-supported universal healthcare prioritizes certain groups: socially vulnerable people living under the poverty line, internally displaced people from the 2008 Russia-Georgia war who live in compact settlements owned, or rehabilitated by the State and other partner agencies; children under 5; students; teachers; people with disabilities; military personnel, and pensioners. These groups account around 50% of the whole population [9-13].

Inconsistent development and frequent changes in the health service models leads to the confusion of beneficiaries about the health care benefits available for them at the particular time-points which leads to the suboptimal use of the services impacting overall health status of the population. This problem becomes even more prominent among the vulnerable population including internally displaced people. There is extremely limited data on the health status of the IDPs in Georgia. Few studies are focused on the mental and behavioral aspects among conflict-affected population [14-17], while almost no data are available on the general health status indices of the IDP population in Georgia.

Health Research Union (HRU) with support from ELRHA/R2HC program conducted a survey to study health service utilization and expenditures among IDPs, and measure the effect of targeted intervention versus untargeted, integrated approach to health financing. The aim of the current study was to analyze the self-reported health status among IDPs on the basis of the data collected through this survey.

Material and method. The research employed household surveys (HHS) for assessment of self-reported health expenditures, healthcare utilization and health status among IDPs. This is a common survey method used in many countries, particularly in those with high out-of-pocket health expenditures (low- and middle-income countries).

The survey was carried out among IDPs currently living in Georgia mainly residing in compact settlements - specifically built accommodation or administrative building allocated by the Municipal Government. Sampling Frame was based on the 2015 data on IDPs from the Ministry of Internally Displaced Persons of Georgia.

Sampling from the target population was performed by a multi-stage sampling approach. The Primary Sampling Units (PSU) were represented by the Geographic Clusters

area – all regions of Georgia where IDPs are currently residing (in total 10 clusters including Capital Tbilisi). The number of sampling units for each cluster was defined by Probability Proportional to Size (PPS) approach. The Secondary Sampling Units (SSU) were the IDPs' compact settlements which were selected by simple random sampling within each cluster. Within the IDPs' compact settlements the starting point was selected randomly, and every 5th household by geographic neighborhood was approached. Twenty five households were selected for each SSU which represented the Tertiary Sampling Units (TSU) for this study. All participants were asked to sign an Informed Consent form. Participants who refused to participate and those with mental problems were excluded from the study.

The following criteria were used for the sample size calculation: target population size 265 000, estimated percentage in the target population with the event of interest 50%, confidence interval width 3.5 %, confidence coefficient 95%, estimated design effect 1.5. In total 48 sampling units were selected. In each sampling unit average number of study households was 25. Allocation of these 48 sampling units to the selected 7 clusters based on the Probability Proportional to Size (PPS) approach is presented in the table 2 (3 clusters were de-selected according to PPS sampling):

Specific areas were selected from the list of IDPs compact settlements with total numbers of residents (the database was obtained from the Ministry of Internally Displaced Persons from the Occupied Territories, Accommodation and Refugees of Georgia). This included capital city Tbilisi and selected settlements from Western and Eastern Georgia. Thus, the survey collected information from the nationally representative sample of IDP households living in compact settlements. The questionnaire was developed based on a number of existing questionnaires that have been used in Georgia to conduct health services utilization and expenditure survey among general population in three rounds: 2007, 2010 and 2014 [12,13].

Fieldwork for the survey was carried out by the National Center of Disease Control and Public Health of Georgia (NCDC) from May through August 2015. Interviewers from NCDC were trained on the survey protocol and instrument. Double-data entry was carried out and inconsistencies were checked and resolved. Incomplete questionnaires were annulled. The Statistical software SPSS 22.0 was used for data analysis.

Results and their discussion. In total 1.319 households with 4,359 household members were recruited and interviewed for the survey. Breakdown of household members by gender, age, marital status and educational level is presented in table 2 and their distribution by geographic regions is presented in the table 3. Male accounted for almost 55% of all household members in the survey. Slightly less than half of respondents were married; children under the age of 15 constituted 23% of all IDPs surveyed.

Table 1. Sampling units allocation by clusters (regions of Georgia)

Region	IDP population by region	Percent from all selected regions	Sampling units allocation
Tbilisi	100944	38.87 %	18
Imereti including main city Kutaisi	25 228	9.59 %	5
Kvemo Kartli including main city Rustavi	12 691	4.82 %	3
Adjara Including main city Batumi	6 622	2.52 %	2
Samegrelo-Zemo Svaneti Including main city Zugdidi	85 188	32.38 %	15
Kakheti Including main city Telavi	1 477	0.56 %	0
Shida Kartli Including main city Gori	16 828	6.4 %	3
Samtskhe-Javakheti Including main city Akhaltsikhe	2 333	0.89 %	0
Mtskheta-Mtianeti Including main city Mtskheta	10 956	4.16 %	2
Racha-Lechkhumi Including main city Ambrolauri	834	0.32 %	0

Table 2. Socio-demographic characteristics

Characteristics	Number	%
Gender		
Female	1978	45.4
Male	2377	54.6
Total	4355	100
Age		
0-14	1007	23.1
15-25	541	12.4
26-45	1248	28.6
45-65	1032	23.7
66+	530	12.2
Total	4358	100

Table 3. Distribution of households by geographic regions

Region	Number	%
Tbilisi	1632	37.6
Shida Kartli	286	6.6
Kvemo Kartli	306	7
Adjara	196	4.5
Samegrelo	1305	30
Imereti	409	9.4
Mtskheta-mtianeti	207	4.8
Total	4341	100

Respondents were asked to rate their health as excellent, very good, good, fair, poor or very poor. Respondents were instructed that “health» means not only the absence of disease or injury, but also includes their overall physical, mental and social well-being. Survey findings show that more than half perceive their health status as good or fair; and 16% rate their health status as poor or very poor (Fig. 1).

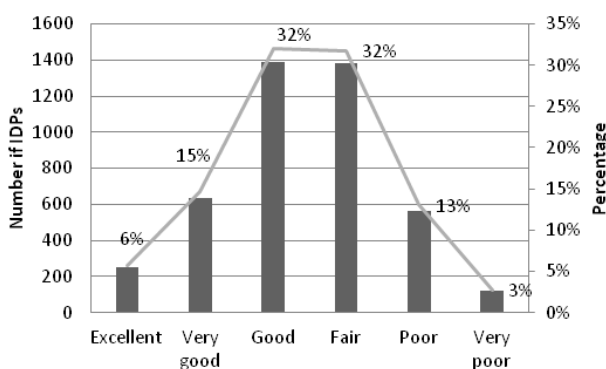


Fig. 1. Self-perceived health among IDPs

In total, 40% of all respondents (1729 persons) report being chronically ill and identify a wide range of conditions. Of them 532 report having 2 or more chronic diseases. About a third of occurrences (29%) of chronic diseases is attributed to cardiovascular diseases. Musculoskeletal and gastrointestinal diseases (each) constitute 13% of all occurrences of chronic diseases (Fig. 2).

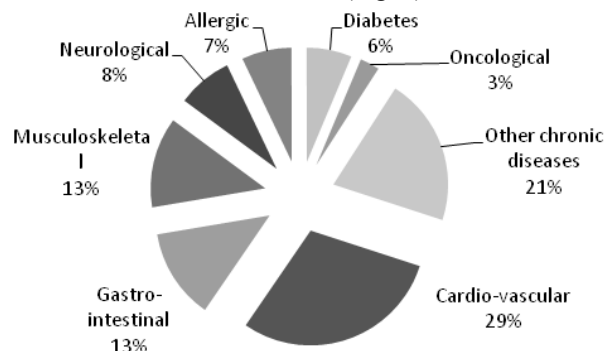


Fig. 2. Occurrences of chronic diseases among IDPs

Breakdown of chronic illnesses by types of diseases among men and female follows similar trend with no visible difference by gender (Fig. 3).

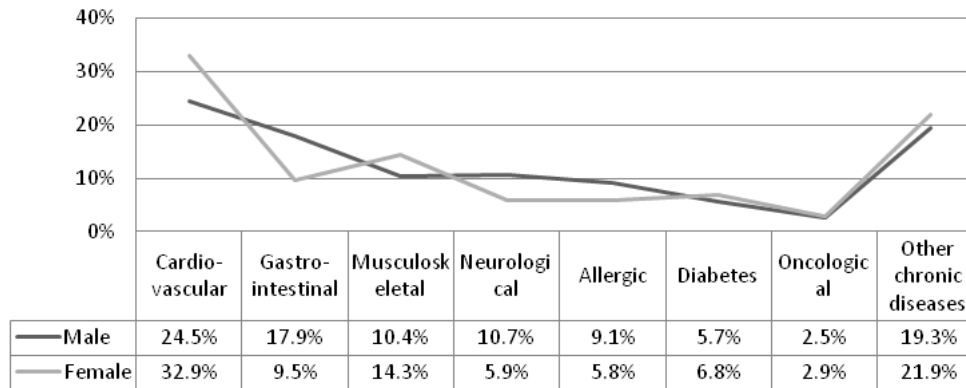


Fig. 3. Chronic diseases by types among male and female IDPs

As expected, aging is a significant risk factor for developing chronic diseases. The prevalence of chronic diseases among adult population increases as the age advances with the highest rate among those aged above 65 with 84% reporting having at least one chronic disease. Eleven percent of children under 15 years of age have some chronic medical problems, and no chronic disease was reported for young people in the 15-25 age group (Fig. 4).

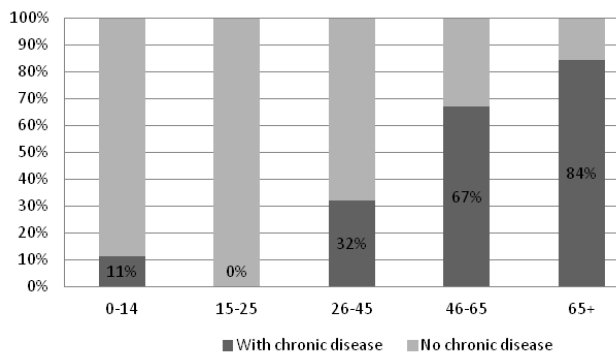


Fig. 4. Prevalence of chronic diseases among IDPs by age groups

Out of the 1624 respondents with chronic disease(s), 58% said they are taking medications regularly or permanently to treat chronic disease(s).

Of those who reported having at least one chronic disease, 16.5% said they have had some other (non-chronic) health problems during last 30 days (Fig. 5).

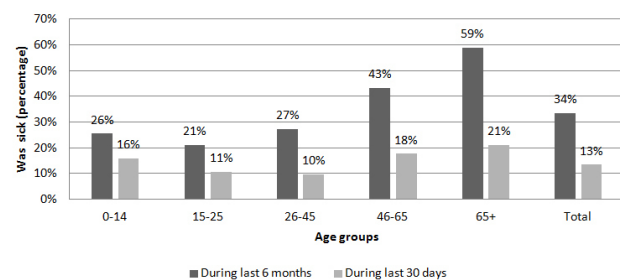


Fig. 5. Illnesses during last 6 months and last 30 days by age groups

Slightly more than half of respondents (51%) reported they have not experienced any health problems during last 30 days. Out of those who reported some types of medical problems, 73.5% said that was due to chronic disease(s); almost 10% had acute health condition; and only 3% used medical services for preventive services or delivery.

During last 24 months 129 household members gave birth. These women were asked about antenatal services they received. Findings are summarized in table 4. All women reported having done urine test at least once during the last episode of pregnancy.

More than half of respondents (58%) with chronic diseases said they are taking medications regularly or permanently for the disease(s), and vast majority of them (95.4%) reported that the treatment was prescribed/advised by doctor.

Table 4. Antenatal services during pregnancies in the last 24 months

Scheduled antenatal visits during pregnancy	%	Measured blood pressure during pregnancy	%
Up to 4 visits	37.2%	At least 4 times	33.9%
5 to 10 visits	57.4%	5 to 10 times	61.2%
More than 10 visits	5.4%	More than 10 times	5.8%

Table 5. Reasons for hospitalization among IDPs during last 12 months

Reasons for hospitalization	Number	%
Cardio-vascular diseases	61	18%
Respiratory diseases /pneumonia/influenza/bronchitis/asthma	60	18%
Abdominal/gastrointestinal /ulcers/	32	10%
Deliveries (normal)	28	8%
Deliveries (C-section)	22	7%
Neurological/attack of migraine, stroke, myositis, neuralgia, headache, back pain/ psycho-emotional disorder	18	5%
Other trauma/injuries	15	5%
Cancer	10	3%
Gynecological	10	3%
Urogenital	9	3%
Musculoskeletal/Rheumatism/arthritis	7	2%
Tuberculosis	4	1%
Diabetes	4	1%
Skin problems/dermatitis	3	1%
Road traffic accident	3	1%
Eye chronic diseases	3	1%
Goiter	2	1%
Poisoning /intoxication	2	1%
Other acute illness	20	6%
Other chronic diseases	12	4%
Other	5	2%
Total (all hospitalization during last 12 months)	330	100%

Reasons for hospitalization during last 12 months varied considerably that are grouped and presented in table 5. Most cases of hospitalization are attributed to cardio-vascular diseases, such as: hypertension, heart diseases, chest pain, cardialgia, chronic dyspnea, lower extremity swelling, etc. Respiratory diseases and abdominal/gastrointestinal disorders also represent most frequently cited reasons for hospitalization.

Out of all patients hospitalized during last 12 months, 42% reported having surgery.

The conducted research was the first wide-scale study of the health status among internally displaced people in Georgia. These data may contribute to better understand the problems in this vulnerable population and evaluate impact of the implementation of the different models of the health care including targeted health insurance for IDPs.

Acknowledgements: The data presented in the paper were generated through the project “Health Service Utilization, Expenditures and Health Status among IDP Population in Georgia” conducted by the Health Research Union, funded by the Research for Health in Humanitarian Crises (R2HC) Programme, managed by ELRHA. The Research for Health in Humanitarian Crises (R2HC) programme aims to improve health outcomes by strengthening the evidence base for public health interventions in humanitarian crises. Visit www.elrha.org/work/r2hc for more information. The R2HC programme is funded equally by the Wellcome Trust and DFID, with

Enhancing Learning and Research for Humanitarian Assistance (ELRHA) overseeing the programme’s execution and management. Authors thank Lela Serebryakova for help in developing the study idea and methodology.

REFERENCES

1. IDMC. Georgia: Internal displacement in brief. 31 December 2013. Available at: <http://www.internal-displacement.org/europe-the-caucasus-and-central-asia/georgia/summary>
2. Ministry of Internally Displaced Persons from the Occupied Territories, Accommodation and Refugees of Georgia. 17.09.2014. Available at: <http://mra.gov.ge>
3. WHO/Children of Georgia, An assessment of the mental health and psychosocial support needs of the conflict-affected populations. October 2009. Available at: <http://www.cog.ge/en/files/IDP-EN.pdf>
4. Amnesty International, In the Waiting Room: Internally Displaced People in Georgia. 4 August 2010. Available at: <https://www.amnesty-international>.
5. Belli P, Gotsadze G, Shahriari H. Out-of-pocket and informal payments in health sector: evidence from Georgia. Health Policy. 2004; 70: 109–23.
6. Gotsadze G, Bennet S, Ranson K, Gzirishvili D. Health care-seeking behavior and out-of-pocket payments in

- Tbilisi, Georgia. Health Policy Plan. 2005; 20:232–42.
7. NCDC- PH. Health Care, Statistical Yearbook 2013 Georgia. Tbilisi: National Center For Disease Control And Public Health; 2014.
8. Balabanova D, Roberts B, Richardson E, Haerpfer C, McKee M. Health care reform in the former Soviet Union: beyond the transition. *Health Serv Res.* 2012; 47:840–64.
9. Zoidze A, Rukhadze N, Chkhatrashvili K, Gotsadze G. Promoting universal financial protection: health insurance for the poor in Georgia: a case study. *Health Res Policy Syst.* 2013; 11:1–12.
10. Gotsadze G, Murphy A, Shengelia N, Zoidze A. Healthcare utilization and expenditures for chronic and acute conditions in Georgia: does benefit package design matter? *BMC Health Serv Res.* 2015;15:88
11. Bauhoff S, Hotchkiss D, Smith O. The Impact of Medical Insurance for the poor in Georgia: a regression discontinuity approach. *Health Econ.* 2011; 20:1362–78. Hou X, Chao S. Targeted or untargeted? The initial assessment of a targeted health insurance program for the poor in Georgia. *Health Policy.* 2011; 102:278–85.
12. MoLHSA: Health Utilization and Expenditure Survey. The final report. Tbilisi; 2011. Available at: https://www.researchgate.net/publication/260226136_Georgia_Health_Utilization_and_Expenditure_Survey_2010
13. MoLHSA 2018. National Health Account. Available at: <http://www.moh.gov.ge/en/566/National-Health-Account#>
14. Makhashvili N, van Voren R. Balancing Community and Hospital Care: A Case Study of Reforming Mental Health Services in Georgia. *PLoS Med.* 2013; 10(1):e1001366.
15. Makhashvili N, Chikovani I, McKee M, Bisson J, Patel V, Roberts B. Mental disorders and their association with disability among internally displaced persons and returnees in Georgia. *J Trauma Stress.* 16 October 2014; 27(5):509–18.
16. Chikovani I, Makhashvili N, Gotsadze G, Patel V, McKee M, Uchaneishvili M, Rukhadze N, Roberts B. Health service utilization for mental, behavioral and emotional problems among conflict-affected population in Georgia: a cross-sectional study. *PLoS ONE* 2015; Apr 8; 10(4):e0122673.
17. Saxon L, Makhashvili N, Chikovani I, Seguin M, McKee M, Patel V, Bisson J, Roberts B. Coping strategies and mental health outcomes of conflict-affected persons in the Republic of Georgia. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2017 Jun; 26(3):276-286.

SUMMARY

SELF-PERCEIVED HEALTH STATUS AND ILLNESSES AMONG INTERNALLY DISPLACED PEOPLE IN GEORGIA

¹Kamkamidze G., ¹Tabatadze M., ¹Kajaia M., ¹Gulbiani L., ²Shakhnazarova M., ¹Geradze L., ¹Butsashvili M.

¹Health Research Union, Tbilisi; ²National Center for Diseases Control and Public Health, Tbilisi, Georgia

Georgia had several waves of internally displaced people (IDPs) as a result of military conflicts on the territories of Abkhazia and Samachablo starting from 1990's with the latest large wave in 2008. Most of the IDPs live in compact settlements, such as old administrative buildings or specially constructed camps. In both cases, living conditions and social-economic status of IDPs are below Georgia's national average.

There is extremely limited data on the health status of the IDPs in Georgia. Health Research Union (HRU) with support from ELRHA/R2HC program conducted a survey to study health service utilization and expenditures among IDPs, and measure the effect of targeted intervention versus untargeted, integrated approach to health financing. The aim of the current study was to analyze the self-reported health status among IDPs on the basis of the data collected through this survey. The survey was carried out among IDPs currently living in Georgia mainly residing in compact settlements. Sampling from the target population was performed by a multi-stage cluster sampling approach. In total 1.319 households with 4,359 household members were recruited and interviewed for the survey. Male accounted for almost 55% of all household members in the survey. Slightly less than half of respondents were married; children

under the age of 15 constituted 23% of all IDPs surveyed. In total, 40% of all respondents (1729 persons) report being chronically ill and identify a wide range of conditions. Of them 532 report having 2 or more chronic diseases. About a third of occurrences (29%) of chronic diseases is attributed to cardiovascular diseases. Musculoskeletal and gastrointestinal diseases (each) constitute 13% of all occurrences of chronic diseases. During last 24 months 129 household members gave birth. The prevalence of chronic diseases among adult population increases as the age advances with the highest rate among those aged above 65 with 84% reporting having at least one chronic disease. Self-perceived overall health status was characterized as excellent, very good and good by 53%, as fair by 32% and as poor and very poor by 16% of the respondents. The conducted research was the first wide-scale study of the health status among internally displaced people in Georgia. These data may contribute to better understand the problems in this vulnerable population and evaluate impact of the implementation of the different models of the health care including targeted health insurance for IDPs.

Keywords: internally displaced people (IDPs), health status, illnesses, survey.

РЕЗЮМЕ

САМООЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СРЕДИ НАСИЛЬНО ПЕРЕМЕЩЕННЫХ ЛИЦ В ГРУЗИИ

¹Камкамидзе Г.К., ¹Табатадзе М.Г., ¹Каджаия М.Ш.,
¹Гулбиани Л.З., ²Шахназарова М.А., ¹Герадзе Л.Д.,
¹Буцашвили М.Д.

¹Научно-исследовательский союз здравоохранения;
²Национальный центр контроля болезней и общественного здравоохранения, Тбилиси, Грузия

Произошедшие с 90-х годов на территории Абхазии и Цхинвальского региона Грузии конфликты стали причиной насильственного перемещения более 265 тыс. лиц. Последняя волна массового изгнания была обусловлена войной в 2008 году. Большая часть насильно перемещенных лиц (НПЛ) проживает в компактных поселениях, а именно в административных зданиях и специально обустроенных лагерях. Жилищные условия и социо-экономический статус НПЛ ниже национальных общегрузинских показателей. Данные о состоянии здоровья НПЛ по сей день крайне скудны. Научно-исследовательский союз здравоохранения при поддержке программы ELRHA/R2HC осуществил исследование стоимости и утилизации сервиса здравоохранения среди НПЛ и оценил эффективность целевого страхования здоровья.

Основной целью представленного конкретного исследования явился анализ установленных в рамках вышеуказанного опроса данных о распространении заболеваний и самооценки состояния здоровья.

С этой целью из популяции проживающих в компактных центрах проживания НПЛ осуществлён отбор исследуемых субъектов методом случайного многоуровневого кластерного отбора. В итоге собраны данные 4359 лиц из 1319 домохозяйств. 55% опрошенных были мужского пола, меньше половины состояли в браке, лица младше 15 лет составили 23%. Примерно 40% опрошенных (1729 лиц) отмечали наличие той или иной хронической болезни, среди них 532 - двух или более хронических заболеваний. Почти одна треть (29%) хронических заболеваний составляют заболевания сердечно-сосудистой системы, затем - опорно-двигательной системы и желудочно-кишечного тракта (каждая из них составляет 13% общего объема заболеваний). За последние 24 месяца в 129 домохозяйствах зафиксированы роды. Среди зрелого населения уровень хронических заболеваний возрастает в соответствии с возрастом и достигает пика среди лиц старше 65 лет. 84% респондентов сообщили о наличии хотя бы одного хронического заболевания. При самооценке здоровья 53% респондентов исследуемой популяции оценили свое здоровье как превосходное, очень хорошее или хорошее, 32% - как среднее и 16% - как очень плохое.

Представленные данные отражают результаты первого широкомасштабного исследования состояния здоровья НПЛ. Полученные данные весьма значимы для лучшей оценки проблем состояния здоровья этой уязвимой популяции и эффективности разных моделей здравоохранения, в том числе целевого страхования.

რეზიუმე

დაავადებების გავრცელებისა და ჯანმრთელობის მდგომარეობის თვითშეფასება იძულებით გადაადგილებულ პირებში საქართველოში

¹გ. კამკამიძე, ¹მ. ტაბატაძე, ¹მ. ქაჯაია, ¹ლ. გულბიანი,
²მ. შახნაზაროვა, ¹ლ. გერადე, ¹მ. ბუჭაშვილი

¹ჯანმრთელობის კვლევის კავშირი; ²დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

საქართველოში 90-იანი წლებიდან აფხაზეთისა და სამხაბლოს ტერიტორიაზე განვითარებულმა საომარმა მოქმედებებმა განაპირობა 265 ათასზე მეტი პირის იძულებითი გადაადგილება, ბოლო ასეთი ტალღა კი 2008 წლის ომმა განაპირობა. დევნილთა უმრავლესობა ცხოვრობს კომპაქტურ დასახლებებში, სახელდობრ ადმინისტრაციულ შენობებსა და სპეციალურად მოწყობილ ბანაკებში. იძულებით გადაადგილებულ პირთა საცხოვრებელი პირობები და მათი სოცო-ეკონომიკური სტატუსი საქართველოს ეროვნული საშუალო მაჩვენებლებზე უფრო დაბალია. დღეისათვის მონაცემები იძულებით გადაადგილებული პირების ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ უაღრესად მწირია. ჯანმრთელობის კვლევის კავშირმა ELRHA/R2HC პროგრამის მხარდაჭერით განახორციელა ჯანდაცვის სერვისის უტილიზაციისა და დანახარჯების კვლევა იძულებით გადაადგილებულ პირთა შორის და შეაფასა ჯანმრთელობის მიზნობრივი დაზღვევის ეფექტურობა. წარმოდგენილი კონკრეტული კვლევის ძირითად ამოცანას წარმოადგენდა ზემოაღნიშნული გამოკითხვის ფარგლებში დაავადებების გავრცელებისა და ჯანმრთელობის მდგომარეობის თვითშეფასების შედგად მიღებული მონაცემების ანალიზი. ამ მიზნით კომპაქტური დასახლებებში განთავსებული დევნილების პოპულაციიდან განხორციელდა საკვლევი სუბიექტების შერჩევა მრავალდონიანი კლასტერული შემთხვევითი შერჩევის მეთოდით. ჯამში შეგროვდა 4359 პირის მონაცემი 1319 შერჩეული შინამეურნეობიდან. გამოკითხულთა 55% იყო მამრობითი სქესის, ნახევარზე ცოტა ნაკლები დაოჯახებული იყო, 15 წელზე ნაკლები ასაკის პირები შეადგენდნენ 23 %-ს. გამოკითხულთაგან დაახლოებით 40% (1729 პირი) აღნიშნავდა ამა თუ იმ ქრონიკული დაავადების არსებობას. მათ შორის 532 აღნიშნავდა ორი და მეტი

ქრონიკული დაავადების არსებობას. ქრონიკული დაავადებების თითქმის მესამედი (29%) მოდიოდა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებზე, სისხირის მიხედვით შემდეგ ადგილზე იყო საყრდენ-მამოძრავებელი და კუჭ-ნაწლავის სისტემის დაავადებები (თითოეული მათგანი შეადგენდა ქრონიკული დაავადებების ტვირთის 13%-ს). ბოლო 24 თვის განმავლობაში 129 შინამეურნეობაში აღირიცხა მშობიარობის შემთხვევა. ზრდასრულ მოსახლეობაში ქრონიკული დაავადებების დონე მატულობს ასაკის შესაბამისად და პიკს აღწევს 65 წელზე მეტი ასაკის პირებში (რესპონდენტების 84% აღნიშნავდა მინიმუმ ერთი ქრონიკული დაავადების არსებობას). ჯანმრთელობის საერთო

მდგომარეობის თვითშეფასებით საკუთარი ჯანმრთელობა დაახასიათა საუკეთესოდ, ძალიან კარგად ან კარგად რესპონდენტთა გამოკვლეული პოპულაციის 53%-მა, საშუალოდ- 32%-მა და ცუდად ან ძალიან ცუდად 16%-მა. წარმოდგენილი მონაცემები ასახავს საქართველოში იძულებით გადაადგილებული პირების ჯანმრთელობის მდგომარეობის პირველი ფართომასშტაბიანი კვლევის შედეგებს. მიღებული შედეგები მნიშვნელოვანია ამ მოწყველად პოპულაციაში ჯანმრთელობის კუთხით არსებული პრობლემების უკეთ შეფასებისა და ჯანდაცვის სხვადასხვა მოდელის, მათ შორის ჯანმრთელობის მიზნობრივი დაზღვევის, ეფექტურობის შეფასებისათვის.

* * *