

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

No 5 (278) Май 2018

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

**No 5 (278) 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](http://www.geomednews.org)

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

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

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

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

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313

тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **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, 3<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 0177

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

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

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

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

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

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. 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.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

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

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

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

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

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

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

## ავტორთა 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:

<b>Boyko V., Savvi S., Korolevska A., Zhydetsky V., Novikov Y., Bytiak S., Shuba D.</b> SURGICAL TREATMENT OF BENIGN ESOPHAGEAL STRICTURES AFTER CORROSIVE INJURIES .....	7
<b>Krikunov D., Akimov V., Toidze V., Churgulia M., Dvaladze L.</b> COMPARATIVE EVALUATION OF TAPP HERNIOPLASTY WITH USE OF VARIOUS METHODS OF FIXING THE RETICULAR ENDOPROSTHESIS AND TEP IN THE TREATMENT OF INGUINAL HERNIAS .....	15
<b>Грубник В.В., Ильяшенко В.В., Бугридзе З.Д., Грубник Виктор В., Гиуашвили Ш.Т.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ.....	20
<b>Олжаев С.Т.</b> ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РАКЕ ПЕЧЕНИ И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	25
<b>Mardaleishvili K., Orkodashvili G.</b> USE OF PERFUSION MRI FOR DETERMINATION OF IRRADIATION VOLUMES IN RADIOTHERAPY OF PATIENTS WITH BRAIN GLIOMA.....	30
<b>Korovay S.</b> THE FEATURES OF THE WOMEN'S SIMPATHOADRENAL SYSTEM FUNCTIONAL STATE WITH RISK OF EARLY PREGNANCY TERMINATION.....	34
<b>Morchiladze N., Tkeshelashvili B., Gagua T., Gagua D.</b> IMPORTANCE OF ISOLATED GESTATIONAL HYPOTHYROXINEMIA IN THE DEVELOPMENT OF OBSTETRIC AND SOMATIC PATHOLOGIES .....	39
<b>Левандовский Р.А., Беликова Н.И., Беликов А.Б., Годованец О.И., Накашидзе Г.Н.</b> ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА РАЗМЕЩЕНИЯ АРМИРУЮЩЕГО ЭЛЕМЕНТА СТЕКЛОВОЛОКОННОЙ АДГЕЗИВНОЙ ШИНЫ ПОСРЕДСТВОМ ИЗУЧЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ В АРТИКУЛЯТОРЕ И ПОСЛЕДУЮЩЕГО ПАРАЛЛЕЛОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
<b>Накудашвили З.К., Мгебришвили С.А., Барбакадзе И.Дж., Саникидзе Т.В.</b> СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ И РЕДОКС-ЗАВИСИМЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПОЛОСТИ РТА .....	50
<b>Flis P., Filonenko V., Doroshenko N.</b> TACTICS OF THE TREATMENT OF TEETH TRANSPOSITION (CASE REPORTS).....	55
<b>Wollina U., Wiegand C., Hipler U-C.</b> CALCIUM HYDROXYLAPATITE MICROSPHERES – BIOCOMPATIBILITY AND CLINICAL EFFECTS.....	62
<b>Wollina U., Hansel G., Schönlebe J.</b> CUTANEOUS POLYPOID MELANOMA OF HEAD AND NECK .....	68
<b>Kanashvili B., Saganelidze Kh., Ratiani L.</b> RECENT PRINCIPLES OF ANTIMICROBIAL TREATMENT IN POLYTRAUMA INDUCED SEPSIS AND SEPTIC SHOCK (REVIEW).....	72
<b>Халаби Г., Буланова Н.А., Александрова С.Г., Иванов Г.Г., Александрова М.Р.</b> СЕЗОННЫЕ КОЛЕБАНИЯ МИКРОАЛЬТЕРНАЦИЙ Т-ЗУБЦА У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ .....	80
<b>Саганелидзе Х.З., Кавтарадзе Н.Н.</b> СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КАК ПРОЯВЛЕНИЯ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ (ОБЗОР).....	87
<b>Хамидулла А.А., Кабдрахманова Г.Б., Утепкалиева А.П., Дарин Д.Б., Урашева Ж.У.</b> СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ).....	93
<b>Slyvka N., Virstyuk N., Abdelrahman F.</b> VALIDATION OF CLIF-C-ACLF SCORE FOR ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS .....	98
<b>Bazargaliyev Y., Batyrova G., Zhamankulova D., Agzamova R.</b> ASSESSMENT OF ADEQUATE IODINE AVAILABILITY TO THE POPULATION OF WEST KAZAKHSTAN BASED ON THE DATA OF INORGANIC IODINE IN URINARY EXCRETION .....	103
<b>Talash V., Bevzenko T., Yarmola T., Tkachenko L., Pustovoyt H.</b> GOODPASCHER'S SYNDROME - THE CHALLENGES IN A TIMELY DIAGNOSIS AND TREATMENT IN MEDICAL PRACTICE (CLINICAL CASE) .....	107

<b>Маденбай К.М., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Садыкова К.Ж.</b> АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ТУРКЕСТАНСКОГО РЕГИОНА .....	114
<b>Lekishvili S., Chayen B., Chayen S.</b> SUSPECTED ENVIRONMENTAL AND SOCIO-ECONOMIC CAUSES OF DIABETES MELLITUS AND ASSOCIATED OCULAR COMPLICATIONS IN THE SUMY REGION, UKRAINE, FOR THE PERIOD OF 2011-2016.....	120
<b>Hodovanets Y., Babintseva A., Agafonova L., Makarova O., Frunza A.</b> URINARY MALONDIALDEHYDE AS A PREDICTIVE AND DIAGNOSTIC MARKER .....	126
<b>Нодованец Я.В., Жаркова Т.С., Ржевская О.А., Кварацхелия Т.М., Сорокина О.Г.</b> КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ.....	132
<b>Обернихин С.С., Яглова Н.В., Помартова Д.А., Торбек В.Э., Иванова М.Ю.</b> ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РАЗВИТИЯ ХРОМАФИННЫХ КЛЕТОК НАДПОЧЕЧНИКОВ (ОБЗОР) .....	138
<b>Davydenko V., Starchenko I., Davydenko A., Trufanova V., Kuznetsov V.</b> THE IMPACT OF THE ACRYLIC MONOMER ON THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF RAT LINGUAL MUCOSA.....	146
<b>Черненко В.Н., Любченко А.В.</b> СРАВНИТЕЛЬНОЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КСЕНОГЕННЫХ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ БИОПЛАСТ-ДЕНТ И CERABONE.....	151
<b>Kipiani E.</b> CHARACTERISTICS OF GAMMA OSCILLATIONS INDUCED BY KAINATE PRESSURE EJECTION ON CA1 HIPPOCAMPUS OF MICE BRAIN SLICES IN SUBMERGED CHAMBERS .....	158
<b>Николаева О.В., Письменная О.Т.</b> ВЛИЯНИЕ НЕСБАЛАНСИРОВАННОГО ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС НА СОДЕРЖАНИЕ БИОГЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ТВЁРДЫХ ТКАНЯХ ЗУБОВ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ИХ ПОТОМСТВА.....	163
<b>Iatsyna O., Diachkova N., Kharkhota M., Kostev F.</b> ENERGY PROFILE OF RATS WITH OVERACTIVE BLADDER SYNDROME PHARMACOLOGICALLY CORRECTED WITH QUERCETIN .....	168
<b>Самсония М.Д., Канделаки М.А., Бараташвили Н.А.</b> ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МАГНИЯ СУЛЬФАТА, ЛАМОТРИДИНА И АЦЕТИЛЦИСТЕИНА В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ С ПЕРЕВЯЗКОЙ ПРАВОЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У КРЫС .....	172
<b>Гвилава И.В., Чхиквишвили И.Д., Саникидзе Т.В., Гиоргобиани М.Т., Кипиани Нана В., Ормоцадзе Г.Л.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕГО АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА В КАЧЕСТВЕ ВОЗМОЖНОГО БИОМАРКЕРА ДОЗЫ И ЭФФЕКТА РАДИАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ.....	177
<b>Umbetzhanova A., Bekbergenova Zh., Koikov V., Derbissalina G., Tuleshova G.</b> MODEL OF CREATING PROPER RESEARCH ENVIRONMENT IN MEDICAL EDUCATION ORGANIZATIONS.....	184
<b>Chikvaidze E., Gogoladze T., Miminoshvili A.</b> DETERMINATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF WINES AND WINE'S MAJOR PHENOLIC COMPOUNDS BY ELECTRON SPIN RESONANS, USING SPIN-TRAPS METHOD.....	189
<b>Шаймбетов Ж.М., Сатыбалдиева У.А., Мамырбаев А.А., Путкарадзе М., Глonti С.</b> СОСТОЯНИЕ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ, ПРОВОДЯЩИХ МЕДИЦИНСКИЕ ОСМОТРЫ НАСЕЛЕНИЯ .....	194
<b>Sulashvili N., Beglaryan M., Kvijinadze N., Matoshvili M.</b> VOCATIONAL TRAINING AND ACTIVITY OF PHARMACISTS IN GEORGIA.....	199
<b>WE EXPRESS OUR BEST WISHES TO PROFESSOR DR. KARAMAN PAGAVA ON HIS 70TH BIRTHDAY CELEBRATION .....</b>	207

---

HAYKA

---

**SURGICAL TREATMENT OF BENING ESOPHAGEAL STRICTURES  
AFTER CORROSIVE INJURIES**

**<sup>1,2</sup>Boyko V., <sup>1,2</sup>Savvi S., <sup>2</sup>Korolevska A., <sup>1</sup>Zhydetskyy V., <sup>3</sup>Novikov Y., <sup>1</sup>Bytiak S., <sup>3</sup>Shuba D.**

*<sup>1</sup>State Institution "V. T. Zaitsev Institute of General and Urgent Surger of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv; <sup>2</sup>Kharkiv National Medical University; <sup>3</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine*

Bening esophageal strictures after corrosive injuries (BESACI) is currently considered to be a pending issue requiring further deeper study to improve the treatment efficiency and patients' life quality [1,8,10,11,12,14,15]. It is connected primarily with the large amount of patients with this pathology and their difficult, prolonged treatment and also with often necessity to perform complicated reconstructive operations that do not exclude disability of the patients [8,10,11,18]. So the tactic of these patients' treatment has remained complicated and contradictory so far.

The consensus on the optimal method of esophagoplasty has not been achieved. It concerns all the aspects of surgical treatment – from choosing of the optimal access and ending with the choice of organ for replacement of cicatricially changed esophagus. We can identify two main trends: esophagoplasty with the help of stomach and colon. It is practically impossible to evaluate reliably the effectiveness of one or another methodology: each author demonstrates their advantages and arguments in favor of one or another esophagoplasty, an insufficient number of observations to obtain statistically reliable indices; volumetric samples most often include etiologically heterogeneous patients, operated for a long time. In this case, the ultimate results of treatment are affected by numerous factors – improving the methods of perioperative provision, improving the instrumentation, professional experience of the surgeon. With the accumulation of professional surgical experience, the final results of operations are improving and this factor affects the outcome of the operation, especially since esophageal surgery is considered to be the one of the most complex problem of digestive tract surgery [1,2,10,14,16]. The ultimate goal of treating patients with BESACI is to recreate the natural passage of food. The use of transhital access for esophagoplasty makes it possible to perform reconstruction for patients that are contraindicated surgical intervention with thoracic access. With this approach, the overall mortality rate has been reduced to 1%, and more than 70% of patients do not have any postoperative complications. Transhiatal plasty allows to perform not only resection of the esophagus, but also to form an esophageal anastomosis on the neck, with the amount of thoracic complications greatly reduced [2,18,19].

The aim of this research was to analyse the results of surgical treatment of patients with BESACI and to find the optimal approach of it.

**Material and methods.** The research is based on the results of the examination and treatment of 156 patients who received treatment for BESACI in the department of diseases of the esophagus and the gastrointestinal tract of the State Institution "V. T. Zaitsev Institute of General and Urgent Surger of NAMS of Ukraine" for the period from 2000 to 2016. In this work, pro- and retrospective analyzes of the treatment of these patients were performed. The criteria for inclusion of the patients in the study were the presence of BESACI (according to X-ray and endoscopy), which was accompanied by light, medium and severe stage of malnutrition, hypotrophy of I-III degrees by V.M. Louft (1995) [3-5]. According to the data obtained in the preoperative period, the main clinical and laboratory indicators and the above-mentioned methods of instrumental examination, all patients had subcompensated and decompensated state. In the analysis of patients in both groups, the most frequently observed BESACI were those that took two or more anatomical parts of the esophagus.

In order to rationalize the research and ensure homogeneity in the groups of patients under study, the patients were divided into clusters. Each cluster had the main group – surgical treatment of the patients performed by the developed in our hospital technique and comparison group – the classical methods of surgery were used (Table 1).

All the patients at the admission time were at the working age (from 32 to 60 years old) [20]. The average age of patients was 37.8 years. Division of the affected patients by age was carried out according to WHO classification (1980): 18 - 35 years old - young people - 39 patients (25%); 36 - 59 years old - middle age - 117 patients (75%). Men were 115 (73.7%), women - 41 (26.3%). The main complaints of admitted into hospital patients with BESACI for surgical treatment were dysphagia and weight loss. Subcompensated and decompensated degrees of esophageal obstruction dominated in young patients. The patients, who were unable to be performed endoscopic stenting due to the stricture extent of more than two anatomical sections of the esophagus, the third degree of obstruction of the esophagus, the significantly deformed oesophageal lumen, were ultimately treated by reconstructive surgery in order to restore the passage in a natural way. [12,14,15,15,20]. Taking into account the severity of this disease, the general condition of patients with the severity of malnutrition status, we used the following approach for the treatment of these patients (Fig. 1).

Table 1. Study Layout

	One-step surgical treatment		Two-step surgical treatment	
I stage	-	-	Contact gastrostomy (II cluster)	
			54 patients	
			main group	comparison group
			26 patients	28 patients
			Gastrostomy by developed in our hospital technique	Classic techniques
II stage	One-step esophagoplasty (I cluster)		Esophagoplasty (III cluster)	
	50 patients		52 patients	
	main group		main group	comparison group
	24 patients		25 patients	27 patients
	Esophagogastroplasty by developed in our hospital technique		Esophagogastroplasty by developed in our hospital technique	Classic techniques

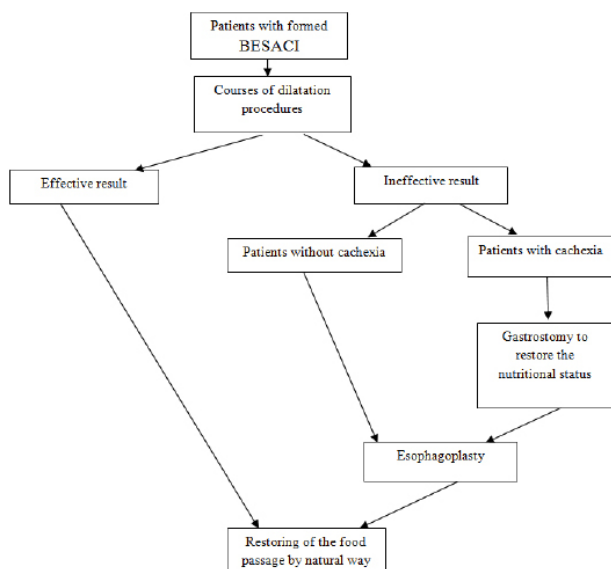


Fig. 1 Surgical tactics of treatment of patients with BESACI

It is known that all patients with the formed BESACI with violations of nutritional status have indications for dilatation procedures. When the passage through the esophagus is restored, a passage of food is reproduced naturally temporarily in some cases [3-5]. In the future, these patients need in repeated courses of esophageal bouginage or balloon dilation, which reduces the life quality of the patient. Anyway sooner or later the question of reconstructive surgery necessity for the patients with ineffective result of dilatation procedures become actual. After preoperative preparation of the patients elective esophagoplasty is performed, which ensures the reproduction of the natural food passage [3,5,10,12,14,15,19].

If the courses of dilatation procedures are not effective and it is impossible to provide them, exhaustion of patients with severe metabolic disorders develops, and sometimes it can lead to cachexia [20]. Such patients need

two-step surgical treatment. At the first step contact gastrostomy was formed in order to establish enteral nutrition and improve the nutritive status. At the second step of surgical treatment after the restoring of the nutritive status of a patient, resection of the esophagus, esophagoplasty and closure of the gastrostomic opening is performed.

**Results and their discussion.** Patients with BESACI of the comparison group of the first cluster underwent the following traditional one-step reconstructive surgery: esophagogastroplasty - 16 (61.5%) patients, esophagocoloplasty - 10 (38.5%) patients. Postoperative complications developed in 12 (46.2%) cases. The most frequent postoperative complications were pleurisy in 3 (11.5%) cases and pneumonia in 2 (7.7%) cases. After reconstructive operations of the comparison group, the mortality was 3 (11.5%) cases, which were caused by mediastinitis, acute cardiovascular and multiple organ failure [17-19].

In this regard, a technique of one-step transhiatal esophagogastroplasty and performing a single anastomosis on the neck in patients with BESACI (main group) was developed and implemented in our hospital - Patent of Ukraine №. 92357 "Method of one-step esophagogastroplasty" [7]. Obligatory conditions for performing of one-step transhiatal esophagogastroplasty and performing a single anastomosis on the neck for patients with BESACI are absence of significant nutritional disorders; satisfactory patient condition; laboratory and instrumental parameters within the norm; absence of severe chronic pathology; the absence of previously carried out volumetric operations on the stomach [7,12,13,15].

Such technique includes laparotomy, transhiatal resection of the esophagus and the formation of esophagogastroanastomosis with the attachment of the end of the stomach to the esophagus. According to this technique, the clipping of the left gastric artery is performed preliminarily, the formation of the future isoperistaltic tube and reservoir is made, starting with the "separation" from the cardiac sphincter along the lesser gastric curvature at a distance, that matches to the diameter of the esophagus, and then - equidistantly to its greater gastric curvature at the same distance (Fig. 2, 3) [7,13].

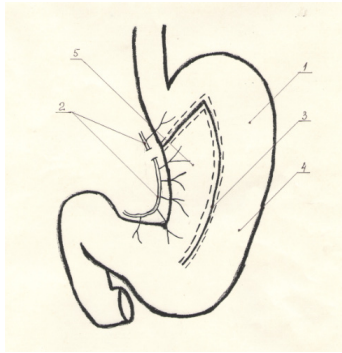


Fig. 2. Left gastric artery clipping and designing of the isopyrastal tube formation from the stomach:

1 - stomach, 2 - clipped left gastric artery,  
3 - projection of dissection of all layers of the stomach wall, 4 - isoperistaltic tube, 5 - reservoir

It is advisable to perform esophageal extirpation and to attach the proximal end of the isoperistaltic tube to its cervical esophageal stump (in case of BESACI) (Fig. 4) [7].

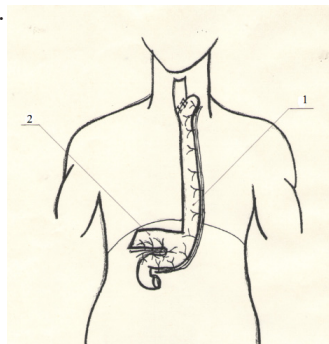


Fig. 4. General view of the upper part of the digestive tract at the end of operation:

1 - an interponate, that was relocated to the position of the esophagus, 2 - the gastric reservoir

The formed isoperistaltic tube continues to perform the function of the esophagus (along with the esophagus attached to it). The formed reservoir (from the part of the stomach remaining after the formation of the isoperistaltic tube) performs function of the stomach. In this case, the formation of an isoperistaltic tube directly from the wall of the stomach equidistantly to its greater curvature allows to provide the maximum length of the interponate. That allows to minimize the probability of anastomotic leakage by reducing the tension of the suturing line. Reducing of the tension of the interponate and the anastomosis zone decreases their ischemia, and, consequently, reduces the probability of such severe complications as acute ulcers of the interponate and its necrosis.

Formation of the single anastomosis on the neck by the attachment of the proximal end of the isoperistaltic tube to the cervical part of esophageal stump in patients with BESACI helps to prevent severe complications in the thoracic and abdominal cavities such as pleurisy, mediastinitis, pleural empyema, pneumonia, peritonitis, and others due to the absence of anastomoses there. Even in

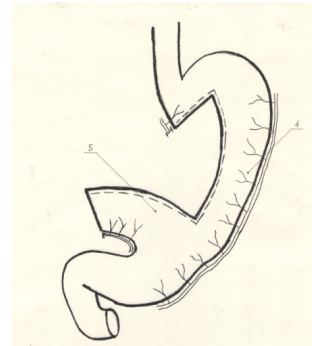


Fig. 3. General view of the formed interponate and reservoir:

case of development of anastomotic leakage it is possible to eliminate its effects on the anatomical level (on the neck) on which it does not threaten the patient's life.

Nasogastric tube was placed throughover the anastomotic zone intraoperatively in all patients, with the aim of early activation and providing early postoperative feeding. At the 6-7th postoperative day, a control X-ray examination of the upper digestive tract was performed using a water-soluble radiopaque solution (Fig. 5).



Fig. 5. X-ray examination of the upper digestive tract using a water-soluble radiopaque solution (Patient H., 49 years old)

Postoperative complications were developed in 2 (8.4%) patients. One of them at the 7th day after the operation had got partial anastomotic leakage of the esophagogastric anastomosis on the neck. In this case, the intraoperatively placed nasogastric tube was not removed due to anastomotic leakage. In addition to the above mentioned functions, tube protected the zone of anastomotic leakage until its complete healing [16,19]. The regular changing of dressing and sanitation measures of the anastomotic leakage zone with the use of antiseptic solutions were provided in this patient. In this case, the complete healing of the defect in the zone of anastomotic leakage was noticed on tenth day after its occurrence. The mortality of the main group of patients was 4.2% (1 patient). This patient died due to development of acute cardiovascular failure in the early postoperative period.

The advantage of traditional methods of one-step esophagoplasty is the reduction of the time of staying in the clinic and the absence of the need for repeated admission for reconstructive surgery in a two-step treatment, reducing the time of postoperative rehabilitation.

In our clinic for the patients with BESACI that have severe nutritive disorders two-step surgical treatment was developed and implemented. The purpose of the first step of surgical treatment is the restoration of the nutritive status by means of nutritional support through the formed contact gastrostomy, delineation of the affected zone. After the restoration of the body weight deficiency, the second step of surgical treatment for patients with BESACI with persistent severe dysphagia is a reconstructive operation with the closure of gastrostomy and restoring of the natural food passage.

This two-step tactic involves the formation of a contact gastrostomy at the first step and the closure of gastrostomy with the esophagoplasty using the interponate, prepared from the wall of the stomach at the first step with the formation of a single anastomosis on the neck using transhiatal access – at second step.

The patients with BESACI which have severe dysphagia have progressive deterioration of the general condition due to the inability to provide adequate nutrition and decompensation of the protective forces and adaptive possibilities of the organism. It can lead to the general body exhaustion and sometimes to cachexia. That is why such patients need to perform contact gastrostomy for enteral nutrition at the earliest date as a priority issue. For these patients, the limitation of surgery volume and time to reduce the risks of intra- and postoperative complications is the most important [3-5,20].

In all cases of the II cluster decompensated degree of esophageal obstruction was marked (100%). The weakened state of patients requires performing contact gastrostomy as soon as possible [9,12,15]. Patients were admitted into our clinic mainly in the late post-burn period of the formation of cicatricial stricture (52 patients - 96.3%), according to the post-burn cicatricial stricture classification developed in our clinic [1]. In the early postoperative period, Kader's gastrostomy was performed in two patients (3.7%) with severe dysphagia in order to provide nutritional support, enteral nutrition and exclusion of esophagus from the food passage.

The severe dysphagia and the attenuated condition of patients with BESACI require the performing of gastrostomy in the shortest period of time to achieve normalization of nutritional status, delimitation of the zone of damage and enteral nutrition. That was achieved in all patients of both groups of II cluster. The reported methods intraoperatively did not need to extend the operative access and were performed with minilaparotomy in all cases.

Kader's gastrostomy was formed for all patients in the comparison group of II cluster. In 4 (15.38%) patients there was a cleft of the purse-string suture with leakage of

the gastric contents and an increase in the diameter of the gastrostomy hole with maceration of the skin around it. That further complicated the process of care and required frequent changing of dressing, sometimes up to 5 times and more per day. Also, there was a loss of gastrostomic tube in these patients. That created additional discomfort for the patients and limited their stay in the society (the presence of unpleasant smell, etc.).

A contact gastrostomy by the clinic's technique (Patent of Ukraine № 92441, «Method of contact gastrostomy») was formed for all patients of the main group II cluster. It includes the formation of contact gastrostomy from the wall of the stomach in its lesser curvature and its attachment to the anterior abdominal wall and the insertion of tube for feeding into the formed gastrostomy. Partial processing of the lesser gastric curvature with clipping of the left gastric artery is performed. Then gastrostomy is formed as an isoperistaltic tube ecvidistantly to the lesser gastric curvature. After that, taking into account the diameter of the hole and the length of the replacing gastrostomic tube, the place of attachment on the anterior abdominal wall is selected and the gastrostomy is performed at this point. The distal end of this tube attached with the help of sutures to the parietal peritoneum, posterior and anterior sheets of the rectal sheath and to the skin. Then tube for feeding is inserted into the formed gastrostomy [6].

Formation of gastrostomy as an isoperistaltic tube is equidistant to a lesser gastric curvature with clipping of the left gastric artery, that reduces trauma level and ischemia of the stomach. Because its main blood supply is carried out by arteries that pass along greater gastric curvature. Partial processing of the lesser gastric curvature with clipping of the left gastric artery does not affect the blood supply of the stomach. The blood supply of the stomach in this case will be carried out by collaterals from the right gastric artery, left and right gastroepiploic arteries, short gastric vessels. So trauma of the gastric stem is minimal with minimal affection of its blood supply [6].

The length and diameter of the isoperistaltic tube are selected taking into account the need to attach it to the anterior abdominal wall, based on the anatomical features of the particular patient. The selection of places and the method of attachment of the tube is made in such way, that it could prevent of failure of sutures, which fix gastrostomy to the anterior abdominal wall (Fig. 6,7) [6].

In all patients of the main group of the II cluster the cleavage of sutures and leakage from gastrostomy was not noticed.

All patients of the III cluster were admitted to the hospital for the esophagoplasty at the second step of surgical treatment. Reconstructive operations were performed in all cases in 4-7 months after the first step of surgical treatment.

For the 27 patients in the comparison group with the Kader's gastrostomy formed as the first step of surgical treatment, the stomach as an interponate for the esophago-

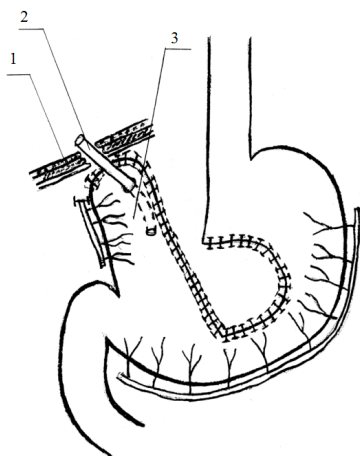


Fig. 6. The final view of contact gastrostomy:

1 - abdominal wall; 2 - gastrostomic tube; 3 - formed gastrostomy,  
4 - suture between the gastric wall and the anterior abdominal wall

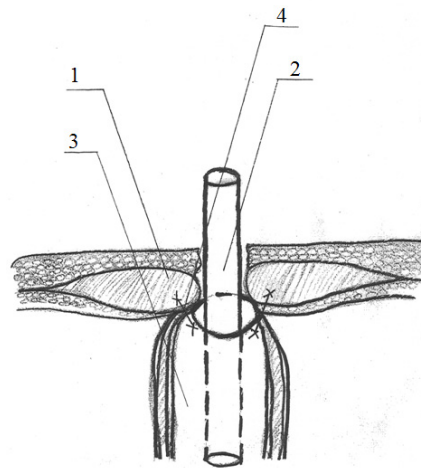


Fig. 7. The moment of fixation of gastrostomy to the anterior abdominal wall:

plasty as the most anatomically substantiated method was not used due to deformation of stomach by its postoperative cicatricial process. After preoperative preparation, the shunting esophagocoloplasty was performed as a reconstructive step of surgical treatment in all 27 patients of the comparison group of this cluster with previously formed gastrostomy. These patients had high risk of development of postoperative complications. That is why preoperative preparation at both steps of surgical treatment was given top priority [17,19].

Esophagocoloplasty has its own features. They are the mobilization of the interponate from the colon, in order to restore the continuity of the digestive tract during surgical treatment, a formation of three to five anastomoses in abdominal and thoracic cavities. The probability of occurrence of infectious complications in the postoperative period in this category of patients increases in several times. The weakened state of the immune system, as well as the state of chronic asthenic depressive syndrome, especially in patients with chronic alcoholism, are also contributed to development of postoperative complications. These circumstances dictated the necessity for the administration of adequate antibiotic therapy, that in most cases prevented the development of severe postoperative infectious complications.

In many cases, the formation of colon interponate was carried out by a known technique that uses the left half of the colon with the preservation of its blood supply by medium or left colic arteries. The left half of the colon was used in 15 (55.6%) cases, and the left half with an additional connection of the sigmoid colon segment – in 12 (54.4%) cases. The formed colon interponate was placed retrosternally in the anterior mediastinum [17,19].

In our observations, there were no cases with anastomotic leakage of intra-abdominal anastomosis. In the comparison group of this cluster complications were di-

agnosed in 5 patients (18.5 %). On the 6th and 7th day after surgery in three (11.1%) cases, partial anastomotic leakage from the esophagocoloanastomosis on the neck was observed. At the same time, in those patients, the intraoperatively placed nasogastric tube was not removed and continued to provide feeding and decompression function. Regular changing of dressing and sanitation measures with solutions of antiseptics of the anastomotic leakage zone were provided for those patients. The healing closure of the defect in the zone of anastomotic leakage was observed on 10-12 days after its occurrence. It was confirmed by X-ray examination of the upper part of digestive tract using X-ray radioplaque solutions, after which the transnasal tube was removed. In two patients (7.5%) of the comparison group of this cluster in the early postoperative period a necrosis of the proximal part of the colon interponate with complete esophagocoloanastomotic leakage was observed. That was confirmed by the X-ray examination. For these patients relaparotomy and additional cervical access with extirpation of the colon interponate with subsequent formation of the gastrostomy for further feeding and the esophagostomy on the left side of the neck were performed. One patient was discharged from the hospital with esophagostomy on the neck and gastrostomy. In the postoperative period another patient died on the third day after surgery. The postoperative mortality of the comparison group of this cluster was 7.5%. Two patients died after esophagocoloplasty with combined thoraco-abdominal access: one of the causes of death was acute cardiovascular failure, the second patient died after relaparotomy and additional cervical access with extirpation of the colon interponate with the subsequent gastrostomy and esophagostomy formation on the left side of the neck. The cause of death in this case was multiple organ failure [7].

Long-term results were studied in 21 (77.8%) patients

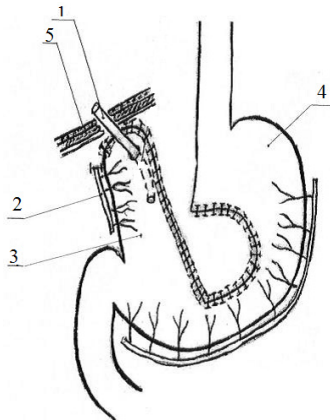


Fig. 8. View of the gastrostomy before second step of surgical treatment

1 - gastrostomic tube, 2 - clipped left gastric artery, 3 - stomach reservoir, 4 - interponate, 5 - anterior abdominal wall, 6 - esophagogastronomy

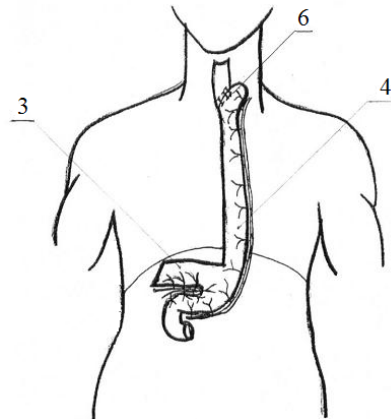


Fig. 9. General view of the upper part of digestive tract at the end of the second step of surgical treatment

in the period from 6 months to 5 years. Stenosis of anastomosis on the neck was observed in 3 (11.1%) patients. The food passage was restored by bouginage of anastomotic stricture zone in 2 cases. It was impossible to restore the passability of the esophagocoloanastomosis in one (3.7%) patient due to complete obstruction of it. In this case reconstruction of anastomosis was performed.

At the second step of surgical treatment for 25 patients of the main group of III cluster esophagogastronomy by the clinic's technique (Patent of Ukraine № 926215 "Method of esophagogastronomy") was performed. It includes the closure of the gastrostomic opening, transhiatal resection of the esophagus, formation of anastomosis between the interponate and the stump of esophagus. In this case, the reservoir of the stomach is formed from the gastrostomic gastric tube. The esophageal resection is performed by an additional cervical access, and as an interponate the gastric isoperistaltic tube is selected, which was formed on the previous operation equidistantly to the greater gastric curvature. This gastric tube is translocated by the transhiatal access to the left part of the neck, where then esophagogastronomy is formed [9]. This method is illustrated in the drawings (Fig. 8, 9).

Formation of the gastric reservoir from the gastrostomic gastric tube allows to save the function of the stomach. Implementation of esophageal resection by the additional cervical access reduces the technical complexity and trauma of the operation by eliminating the need in thoracic access in this case. The isoperistaltic tube formed at the previous stage from the stomach wall is used as an interponate, which allows it to substitute the esophageal function (together with the esophageal stump attached to it) [9].

In the above-mentioned approach it is possible to trace consistency: the mutual connection of two operations (each of which affects on the implementation of another one), as a result of which they can be considered both as independent surgeries and as two steps of surgical treatment. The need for formation of gastrostomy arises in the case of exhausted state of the patient's body and the impossibility to perform a major reconstructive surgery at

this stage till the restoring of the trophological status of the patient. But the technique, that is used for formation of gastrostomy allows in the next step to reduce and simplify the formation of the gastric interponate [9].

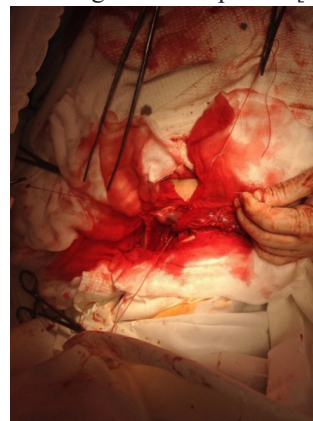


Fig. 10. Formation of a single anastomosis on the neck between the esophageal stump and the gastric interponate

The implementation of esophagogastronomy by this technique allows the patient in exhausted state to reduce the complexity of the operation, to reduce the time of the surgery and to prevent postoperative complications. In case of their occurrence it helps to reduce their severity. If the partial anastomotic leakage occurs in the zone of formed single anastomosis on the neck, then with the help of the placed in this zone drainage and further sanative changing of dressings, the healing closure of the defect of anastomosis on the 6-7 days was noticed without such severe complications as mediastenitis, pleurisy and others.

All patients of the main group of the III cluster with BESACI at the first step of surgical treatment underwent the contact gastrostomy by the developed in our hospital technique. After the restoration of nutritive status and unsuccessful attempts of dilatation, as the second step the elective transhiatal esophagogastronomy with formation of a single anastomosis on the neck was performed for all of these patients (Fig. 10). In the postoperative period



complications in patients of the main group of the III cluster were not observed. Mortality was 0%.

**Conclusions.** The developed in our clinic method of one-step transhital esophagogastroplasty with formation of a single anastomosis on the neck in patients with BESACI in the state of compensation and subcompensation can be considered as a method of choice. Adequate preoperative verification of the type of extended damage by the cicatricial process of the upper part of digestive tract and the impossibility of eating in a natural way in the acute postburn period, as well as significant nutritive disorders in patients, provide the basis for two-step surgical treatment. This approach involves formation of gastrostomy at the first step for the restoration of trophological status of the patient and esophagoplasty at the second step. The two-step surgical treatment of patients with BESACI with the formation of contact gastrostomy at first step and the implementation of esophagogastroplasty on the second step promotes improvement of treatment outcomes and life quality of the operated patients.

## REFERENCES

1. Бойко В. В. Способ профилактики несостоятельности пищеводно-кишечных анастомозов / В. В. Бойко, Ю. В. Иванова, Е. В. Мушенко, С. А. Савви // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 3. – С. 139-140.
2. Высокая эзофагогастропластика при поражении внутригрудных отделов пищевода / Н.Н. Велигоцкий, А.В.Горбулич, И.В. Тесленко [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 4.1(36). – С. 41–44.
3. Луфт В.М., Луфт А.В. Клинические аспекты нутритивной поддержки больных в медицине: идеология, возможности, стандарты. // Рос. мед. журн. – 2009. – № 5. – С. 8–14.
4. Оценка качества жизни в медицине / А.А. Новик, С.А. Матвеев, Т.Н. Попова [и др.] // Клин. мед. – 2000. – № 2. – С. 10–13.
5. Нутритивный статус, анестезия и ранние послеоперационные осложнения у пациентов при радикальных операциях на пищеводе / Н.Е. Швырева, В.М. Мизиков, В.И. Стамов, А.В. Пейкарова // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – №3. – С. 69–73.
6. Патент України №92441 «Спосіб контактної гастростомії» / В. В.Бойко, С. О. Савві, В. В. Жидецький, А. Ю. Бодрова. // Бюлетень. – 2014. – №15.
7. Патент України №92357 «Спосіб одномоментної езофагогастропластики» / В. В.Бойко, С. О. Савві, А. Ю. Бодрова, В.В. Жидецький. // Бюлетень. – 2014. – №15.
8. Патент України № 103176 Спосіб оцінки ефективності лікування хворих з гастроентерологічними захворюваннями / [В. В. Бойко, С. О. Савві, В. В. Жидецький та ін.]. // бюлетень. – 2015. – №23.
9. Патент України №96215 «Спосіб пластики стравоходу шлунком» / В. В.Бойко, С. О. Савві, А. Ю. Бодрова, В. В. Жидецький. // Бюлетень. – 2015. – №2.
10. Резекция пищевода по А.Г. Савиних с восстановлением целостности пищеварительной трубки гастротрансплантатом / Н.В. Красносельский, И.А. Криворучко, Ю.Л. Шальков [и др.] // Клиническая онкология. – 2011. – Спец. выпуск № II. – С. 10.
11. Черноусов А.Ф. Современные тенденции развития хирургии пищевода / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Ф.А. Черноусов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 4. – С. 5–13.
12. Arunachalam R. Corrosive Injury of the Upper Gastrointestinal Tract: A Review / R. Arunachalam, A. Rammohan. // Archives of Clinical Gastroenterology. – 2016. – №2. – P. 56–62.
13. Chang A.C. Management of the cervical esophagogastric anastomotic stricture / A.C. Chang, M.B. Orringer // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – Vol. 19. – P. 66–71.
14. Contini S. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: A comprehensive review / S. Contini, C. Scarpignato. // The World Journal of Gastroenterology. – 2013. – №19. – P. 3918–3930.
15. Corrosive Injuries of the Upper Gastrointestinal Tract / [B. L. Meena, K. S. Narayan, G. Gopal et al.]. // Journal of Digestive Endoscopy. – 2017. – №8. – P. 165–169.
16. Parekh K. Complications of esophageal resection and reconstruction / K. Parekh, M.D. Iannettoni // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – Vol. 19. – P. 79–88.
17. Reconstruccion esofagica en un segundo tiempo: coloplastia y gastroplastia / L Farran-Teixido., M.Miro-Martin, S.Biondo [et al.] // Cir. Esp. – 2008. – Vol. 83, No5. – P.242–246.
18. Risk Factors for Anastomotic Stricture Post-esophagectomy with a Standardized Sutured Anastomosis / Z. Ahmed, J. A. Elliott, S. King [et al.] // World journal of surgery. – 2017. – Vol. 41, №2. – P. 487–497.
19. Surgical treatment of caustic esophageal strictures in adults / [A. Harlak, T. Yigit, K. Coskun et al.]. // International Journal of Surgery. – 2013. – №11. – P. 164–168.
20. Varudkar A. S. Management of benign oesophageal strictures: our experience at tertiary care centre / A. S. Varudkar, S. N. Deshmukh, D. D. Vitekar. // International Surgery Journal. – 2017. – №4. – P. 1044–1048.

## SUMMARY

### SURGICAL TREATMENT OF BENING ESOPHA-GEAL STRICTURES AFTER CORROSIVE INJURIES

<sup>1,2</sup>Boyko V., <sup>1,2</sup>Savvi S., <sup>2</sup>Korolevska A., <sup>1</sup>Zhydetskyy V., <sup>3</sup>Novikov Y., <sup>1</sup>Bytiak S., <sup>3</sup>Shuba D.

<sup>1</sup>State Institution “V. T. Zaitsev Institute of General and Urgent Surger of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv; <sup>2</sup>Kharkiv National Medical University; <sup>3</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The research is based on the results of the examination and treatment of 156 patients who received treatment for extended benign esophageal strictures after corrosive injuries in the department of diseases of the esophagus and the gastrointestinal tract of the State Institution “V. T. Zaitsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine” for the period from 2000 to 2016. Surgical treatment by the developed in our hospital technique performed in the patients of the main group and the classical methods of surgery were used in the patients of comparison group.

The developed in our clinic method of one-step transhital esophagogastroplasty with formation of a single anastomosis on the neck in patients with extended benign esophageal strictures after corrosive injuries in the state of compensation and subcompensation can be considered as a method of choice. Adequate preoperative verification of the type of extended damage by the cicatricial process of

the upper part of digestive tract and the impossibility of eating in a natural way in the acute postburn period, as well as significant nutritive disorders in patients, provide the basis for two-step surgical treatment. This approach involves formation of gastrostomy at the first step for the restoration of trophological status of the patient and esophagoplasty at the second step. The two-step surgical treatment of patients with extended benign esophageal strictures after corrosive injuries with the formation of contact gastrostomy at first step and the implementation of esophagogastroplasty on the second step promotes improvement of treatment outcomes and life quality of the operated patients.

**Keywords:** benign esophageal strictures, corrosive injuries, esophagoplasty, gastrostomy, transhiatal access, esophageal anastomosis.

## РЕЗЮМЕ

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА ПОСЛЕ КОРРОЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

<sup>1,2</sup>Бойко В.В., <sup>1,2</sup>Савви С.А., <sup>2</sup>Королевская А.Ю.,  
<sup>1</sup>Жидецкий В.В., <sup>3</sup>Новиков Е.А., <sup>1</sup>Битяк С.Ю.,  
<sup>3</sup>Шуба Д.Г.

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков;  
<sup>2</sup>Харьковский национальный медицинский университет;  
<sup>3</sup>Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

Исследование основано на результатах обследования и лечения 156 пациентов, проходивших лечение по поводу протяженных доброкачественных стриктур пищевода после коррозионных повреждений в отделении заболеваний пищевода и желудочно-кишечного тракта Государственного учреждения «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» за период с 2000 по 2016 гг.

Хирургическое лечение пациентов основной группы (n=75) проводилось по разработанной в нашей клинике методике, а у пациентов группы сравнения (n=81) применяли классические методы хирургических вмешательств. В качестве метода выбора лечения можно рассматривать разработанный в нашей клинике метод одноэтапной транзитальной эзофагогастропластики с формированием анастомоза на шею у пациентов с протяженными доброкачественными стриктурами пищевода после коррозионных повреждений в состоянии компенсации и субкомпенсации. Адекватная предоперационная верификация типа протяженного повреждения рубцовым процессом органов верхнего отдела пищеварительного тракта и невозможность принятия пищи естественным путем

в острый послеожоговый период, а также существенные нутритивные нарушения диктуют необходимость использования двухэтапного хирургического лечения. Данный подход включает в себя формирование гастростомии на первом этапе с целью восстановления трофологического статуса пациента и эзофагопластику на втором этапе. Двухэтапное хирургическое лечение пациентов с протяженными послеожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода со сформированной на первом этапе контактной гастростомией и внедренной эзофагогастропластикой на втором этапе способствуют улучшению результатов лечения и качества жизни прооперированных больных.

## რეზიუმე

საყლაპავის დამწვრობის შემდგომი ნაწიბუროვანი სტრიქტურების ქირურგიული მკურნალობა

<sup>1,2</sup>ვ. ბოიკო, <sup>1,2</sup>ს. სავი, <sup>2</sup>ა.კოროლევსკაია, <sup>1</sup>ვ. ჟიდეცკი, <sup>3</sup>ვ. ნოვიკოვი, <sup>1</sup>ს.ბიტიაკი, <sup>3</sup>დ. შუბა

<sup>1</sup>უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ვ. ზაიცევის სახ. ზოგადი და გადაუდებელი ქირურგიის ინსტიტუტი, ხარკოვი;  
<sup>2</sup>ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი;  
<sup>3</sup>ხარკოვის ვ. კარაზინის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

ნაშრომი დაფუძნებულია 156 პაციენტის კვლევის და მკურნალობის შედეგებზე, როლებიც საყლაპავის დამწვრობის შემდგომი განვრცობილი ნაწიბუროვანი სტრიქტურების მკურნალობას გადიოდნენ 2000-2016 წწ. უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ვ. ზაიცევის სახ. ზოგადი და გადაუდებელი ქირურგიის ინსტიტუტის საყლაპავისა და საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის დაავადებათა განყოფილებაში.

ძირითადი ჯგუფის პაციენტების მკურნალობა (n=75) ჩატარდა კლინიკაში შემუშავებული მეთოდით, ხოლო შედარების ჯგუფის პაციენტებში (n=81) გამოყენებული იყო ქირურგიული ჩარევის კლასიკური მეთოდები.

პაციენტებში საყლაპავის დამწვრობის შემდგომი განვრცობილი ნაწიბუროვანი სტრიქტურებით კომპენსაციის და სუბკომპენსაციის მდგომარეობაში მკურნალობის არჩევანის მეთოდად შეიძლება განხილულ იქნას კლინიკაში შემუშავებული ერთმომენტური ეზოფაგოგასტროპლასტიკის მეთოდი ანასტომოზის ფორმირებით კისერზე. საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის ზედა განყოფილების ნაწიბუროვანი პროცესით განვრცობილი დაზიანების ადეკვატური ოპერაციამდელი ვერიფიკაცია და საკვების ბუნებრივი გზით მიღების შეუძლებლობა მწვავე დამწვრობის შემდგომ პერიოდში და არსებითი ნუტრიციული დარღვევები საფუძველს იძლევა ორეტაპიანი

ქირურგიული მკურნალობისათვის. ასეთი მიდგომა გულისხმობს პირველ ეტაპზე გასტროსტომიას პაციენტის ტროფოლოგიური სტატუსის აღდგენის მიზნით, მეორე ეტაპზე კი - ეზოფაგოპლასტიკას. საელაპავის დამწვრობის შემდგომი განვრცობილი ნაწიბუროვანი სტრიქტურების

მქონე პაციენტების ორეტაპიანი ქირურგიული მკურნალობა პირველ ეტაპზე - კონტაქტური გასტროსტომიით, მეორე ეტაპზე კი - ჩანერგილი ეზოფაგოგასტროპლასტიკით ხელს უწყობს მკურნალობის შედეგების და პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებას.

## COMPARATIVE EVALUATION OF TAPP HERNIOPLASTY WITH USE OF VARIOUS METHODS OF FIXING THE RETICULAR ENDOPROSTHESIS AND TEP IN THE TREATMENT OF INGUINAL HERNIAS

<sup>2</sup>Krikunov D., <sup>1,2</sup>Akimov V., <sup>1</sup>Toidze V., <sup>1</sup>Churgulia M., <sup>1</sup>Dvaladze L.

<sup>1</sup> L.G. Sokolov Memorial Clinical Hospital № 122, Federal Medico-Biologic Agency, St. Petersburg;

<sup>2</sup>N.D. Monastyrsky Department of Surgery, North-Western State Medical University

Named After I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Ruassia

Inguinal hernia is one of the most common pathologies in abdominal surgery. Statistically, percentage of surgeries performed for inguinal hernia repair makes up about 80% of general amount of all hernioplasties [4]. According to the age-specific morbidity statistics, inguinal hernia occurs in 14:1000 population of 25 to 34 years age group, and increases up to 53:1000 in population of 55 to 64 years age group. More than 20 million hernia surgeries are carried out worldwide annually [13].

Since the end of the last century endovideosurgery operations have become more vastly applied in all spheres of surgery and are rightly considered a new stage in the development of surgical field. Characterized by comparatively minimal invasiveness and injury rate, and a great degree of visualization of anatomic structures and high efficiency, in most cases they have become a worthy replacement for traditional modes of hernioplasty, however, the incipient pain syndrome and incidence of chronic pain are still remained in this group of patients.

In May of 1991 two US surgeons, R. Nagan and M. Arregui, described the procedure of laparoscopic hernioplasty for the first time. Its stages included: abdomen opening, thorough dissection of posterior wall of inguinal region; preperitoneal placement of allograft covering all “weak” areas, fixation of implant with the staples and closure of abdominal defect above the endoprosthesis (peritonization) [7,11,12]. This method was called “laparoscopic transabdominal preperitoneal inguinal hernia repair” (TAPP). French surgeon R.E Stoppa developed a methodology of preperitoneal repair with use of large mesh endoimplants. Method is considered as a traumatizing and nowadays its classical variant is used seldom, however, it served as a prototype for the development of laparoscopic extraperitoneal hernioplasty (TEP) [2,13].

According to European Hernia Society Guidelines on the Treatment of Inguinal Hernia in Adult Patients (Update with level 1 studies of the European Hernia Society

guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients, M. Miserez et al.,2014) – penetrating fixation or traumatic devices such as surgical sutures, staples and fixators, lead to the local trauma which can be accompanied by the nerve damage and development of chronic pain. This is described by a few authors [1,3,5,8,10,14] - the main criterion of surgical treatment efficiency became not only frequency of relapses, but also occurrence of an acute, as well as chronic postoperative pain. Therefore, use of sutureless fixation (glue, mesh with “adhesive tape” principle) acquires larger popularity, since the risk of postoperative complications decreases significantly. In this connection the guideline includes the following recommendations: Level 1B – There is a possibility of short-term advantage by the criterion of postoperative pain under the nontraumatic fixation of mesh used within the framework of Lichtenstein method and also under endoscopic procedures (TAPP). Level B – Under the hernioplasty by Lichtenstein method and endoscopic procedures by the TAPP method, it’s possible to use non-traumatic fixation of mesh, which does not lead to the increase of the frequency of relapses in a year after operation.

Having analyzed scientific data, available during the last decade, comparing the postoperative period of different laparoscopic methods of hernioplasty, with different variants of implant fixation [1,3,5,8,10], we are able to say that they don’t give unambiguous answer to sometimes disturbing question about the optimal methodology of carrying out of surgery and the method of implant fixation and, sometimes, they are rather controversial. In connection with these circumstances the authors have carried out the current study.

The aim of the study - Improvement of the results of operative treatment of patients with inguinal hernia by the way of improvement of method of allograft under endovideosurgery hernioplasty.

**Material and methods.** The study included 96 male patients, who had undergone laparoscopic hernioplasty in

the period from January 2014 to January 2016 at Clinical Hospital №122 named after L.G. Sokolov. 15 patients (15,63%) had inguinal hernia relapse and 81 patients (84,37%) - primary inguinal hernias (8 of them had bilateral and 11 cases of hernia were innate). The first group included 36 patients, treated with laparoscopic trans-abdominal preperitoneal hernioplasty (TAPP) without inserting of mesh implant under the spermatic cord and its fixation with cyanoacrylate glue «B-Braun» with elimination of abdominal defect above the implant with a Vicryl 2/0 thread. There were no requirements to mix components for the glue. The application of composition onto allograft was carried out by drop infusion. In the second group with 34 patients, the laparoscopic TAPP was also carried out without cutting of mesh implant and its fixation along the periphery with titanium staples, followed by the closure of abdominal defect with titanium staples. The third group included 26 patients who underwent total extraperitoneal laparoscopic hernioplasty without fixation of mesh implant. Average age in the first basic group was 42±3 years, in the second group - 43±3,5 years, and in the third - 42±2,4 years. Body weight index (BWI) fluctuated from 20 to 38.7 kg/m<sup>2</sup>: in the first group it was about 27±2 kg/m<sup>2</sup>, in the second - 26±3 kg/m<sup>2</sup>, and in the third - 25±3 (Table 1).

All surgical interventions were carried out by the team of surgeons. All hernioplasties were carried out using similar mesh material. Level of postoperative abdomen pain was registered in 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 and 120 hours after surgery. Postoperative pain was assessed with 10-point visual analogue scale of bodily pain, where 0 corresponded to “absence of pain” and 10 - to “insufferable pain”. Average duration of the surgery and length of hospital stay after procedure was also carried out. In addition, evaluation of patients’ quality of life during the long-term postoperative period was performed using the SF-36 questionnaire. It is a nonspecific questionnaire used in the European countries and USA. The questionnaire consists of 36 questions grouped into eight scales. The indices of every scale are made up in such a way that the higher the value of index, the better the assessment of the chosen scale. Analysis of postoperative complications on different classifications was carried out. Ultrasound control of postoperative area was performed on the first, third and seventh day after operation.

**Results and their discussion.** The follow-up period was 1 to 2 years. The average duration of hernioplasty is given in the Table 2.

Table 1. Body weight index, kg/m<sup>2</sup>

Group	BWI	Minimal BWI	Maximal. BWI	Average BWI
I Group (n=36)		22,3	38,7	27± 2
II Group (n=34)		22,1	36,9	26±3
III Group (n=26)		20	37	25±3

Table 2. Duration of surgical intervention (n=96)

Indicators	Group	I group - TAPP + glue (n=36)	II group - TAPP + titanium staples (n=33)	III group - TEP (n=26)	Reliability
I Surgical access		7±1,89	7±1,91	22±1,59	p<0,05
III Dissection of inguinal \canal structures		12±1,68	12±1,65	29±1,92	
III Hernioplasty		12±1,02	10±0,95	11±1,23	
IV Peretonzation of the implant		11±1,78	9±0,56		
V Sewing of wounds		2±0,79	2±0,56	2±1,03	
Operation time in minutes		44±1,43	40±1,13	64±1,42	

The duration of operative intervention in the first group was 44 minutes, in the second – 40 minutes and in the third – 64 minutes. The longer duration of surgical intervention in the first group in comparison with the second, was related to the method of delivery, application of glue and closure of the abdomen – the difference between the average durations is almost insignificant. And longer duration in the third group, in its turn, is connected with time-consuming access and dissection of structures of abdominal canal that significantly increases the operative intervention (1.45 times and more), and

adds technical challenges for the operating surgeon. Having carried out analysis of the pain level during postoperative period (Table 3) before the introduction of analgesics, we noted significant differences in 6 hours after surgery: in the first group the average score was 2 points, while in the second and third group – 4.4 and 4.0 points, respectfully. Also after 24 hours the patients in the main group almost didn’t have pain and were ready to be discharged from the hospital; in groups II and III the average pain score made up 2.9 and 2.8 points, respectfully.

Table 3. The average assessment of the pain level from the visual analogue scale of pain intensity, scores

Group	Time-points of registration of abdominal pain	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h
	I Group (n=36)		4,6	3,2	2	1,9	0,6	0,4	0,2	0,2
II Group (n=34)		7,6	6,5	4,4	4,4	2,9	2,9	2,8	2,9	1,8
III Group (n=26)		5,7	4,8	4,0	3,4	2,8	2,7	2,7	2,0	1,2
Reliability p		<0,05								

We have carried out an analysis of incipient postoperative complication given in the table 4.

Table 4. Distribution of early postoperative complications according to Clavien Dindo classification

Degree	Complications			
	I Group (n=36)	II Group(n=34)	III Group (n=26)	
I	1 (33,3%)	4(50%)	2(18,11%)	
II	-			
III	-			
III a	2 (66,7%)	4(50%)	9(81,89%)	
III b	-			
IV	-			
IV a	-			
IV b	-			
V	-			
Reliability p		p<0,05		

Table 5. Results of assessing the quality of life of patients in groups I, II and III according to the SF-36 questionnaire, scores

Health Component	Terms of observation, months								
	I Group (n=36)			II Group(n=34)			III Group (n=26)		
	1	3	6-12	1	3	6-12	1	2	6-12
<b>Physical</b>									
Physical functioning	82±2,0	89±1,29	97±1,3	75±1,8	82±1,43	96±1,72	77±2,0	87±1,39	97±1,1
Physical role functioning	88±2,1	94±1,6	97±1,4	73±1,8	81±1,6	96±1,8	82±2,1	90±1,2	96±1,9
Bodily pain (P)	83±3,06	98±1,54	99±0,5	72±1,5	86±1,6	97±1,8	76±2,06	94±1,55	98±0,9
General health perceptions	74±1,3	92±1,17	98±1,3	67±1,7	84±1,1	98±1,3	70±1,2	87±1,17	98±1,1
<b>Psychological</b>									
Vitality	77±1,6	89±1,9	98±1,6	67±2,1	83±1,2	97±2,4	72±2,4	86±1,5	97±1,8
Social role functioning	80±1,8	89±2,7	97±1,1	72±1,3	83±1,3	96±1,3	76±1,4	85±2,9	96±1,8
Emotional role functioning	79±1,6	95±2,2	97±1,3	71±1,1	90±1,4	95±2,4	75±1,5	92±2,3	96±1,4
Mental health	83±1,1	92±2,6	99±0,8	78±1,2	85±1,4	97±1,3	80±1,2	90±2,9	98±0,8
Reliability p		p<0,05							

In the postoperative period in the first group: hematoma of inguinal region – 1 case (2,78%), seromas -1 case (2,78%), paresthesia -1 case (2,78%). In the second group hematomas of inguinal region were more frequent - 1 case

(2,94%), seromas – 3 cases (8,82%), neuralgia – 1 case (2,94 %) and paresthesia - 3 cases (8,82%). In the third group incipient postoperative complications occurred more often: hematomas of inguinal region were the most

frequent - 7 cases (26,92%), seromas – 2 cases (7,69%) (this is explained by larger area of dissection), neuralgia – 1 case (3,85%) and paresthesia – 1 case (3,85%). Elimination of hematomas and congestions of serous fluid required from 1 to 3 punctures. Disturbance of sensitivity and paresthesia often developed on the anterior and lateral surfaces of the thigh, neuralgia - in the groin and scrotum. These symptoms were temporary and did not limit the activity of patients.

There were no relapses or fatal outcomes. The average duration of hospital bed-days in the first group made up 1.2, in the third – 2.5 days while in the second, duration of stay in the hospital was rather higher – 3.8 days.

Patients' quality of life after hernioplasties was assessed in all groups. All patients took part in the interview based on the questionnaire SF-36 (Table 5).

The survey was conducted in the following postoperative time intervals: 1) 1 month; 2) 3 months; 3) six months, and 4) 12 months.

The table shows that during the repeated interviews of different groups of patients in 6 and 12 months after the operation, the life quality indicators were not statistically or practically different. The pain sensations in the operated area (the physical component of P) in the patients of the first group (83 + 3.06) were significantly lower (1.16 times) according to the survey 1 month after the surgery than in the patients of the second group (72 + 1.5) and 1.06 times significantly lower than in patients of the third group (76 + 2.06). And in 3 months after the surgery the same component in the first group (98 ± 1.54) on average was lower 1.12 times than in the second group and 1.1 times than in the third group. Similarly, in all other components of the quality of life, both in physical and psychological terms, for the period of 1 and 3 months after the surgery, the first group value is significantly more reliable by 1.14 - 1.3 times than in the other two groups.

#### Conclusions:

1. In the early postoperative period the pain syndrome was the most intensive after hernioplasty using titanium staples for fixation of endoprosthesis and in the group with total extraperitoneal hernioplasty in comparison with transabdominal peritoneal hernioplasty with glue fixation. On the first day the result in group II made up 2.9 points, in group III – 2.8 points. That is 4.7 and 4.6 times higher in relation to the group I, respectfully. On the fourth day this difference was registered at 18 and 12 times, respectfully.

2. Use of clips to fix the mesh allograft and its further peritonization significantly increases early pain syndrome during postoperative period.

3. Patients' quality of life: indices of physical components of pain and general health condition according to the questionnaire SF-36 in patients in the group I at 1 and 3 month follow-up are better than in the groups II and III.

4. We have revealed that complications in the second and third groups occur more often (2.25 times or more),

than after hernioplasty with use of glue composition. Thus, the method of fixation of mesh allograft with glue during the treatment of inguinal hernias can be used in surgery as an alternative to other fixation methods.

#### REFERENCES

1. Аболмасов, А.В. Клеевая фиксация сетчатых эндопротезов в лапароскопической хирургии паховых грыж / А.В. Аболмасов // Эндоскопическая хирургия.- 2014.- №1.- С.3-4.
2. Акимов, В.П. Руководство по эндовидеохирургии / В.П. Акимов, Л.А. Левин, О.Г. Хурцилава, В.А. Кащенко, К.Г. Кучбачев // – СПб.: «Издательство “Левша.” Санкт-Петербург», 2016. – 412с.:ил.
3. Луцевич, О.Э. Лапароскопическая герниопластика: технология будущего. / О.Э. Луцевич, А.Э. Галлямов, С.А. Гордеев и др. // Журнал имени акад. Б.В. Петровского.-2014. - №3. – С. 62-69.
4. Сажин, А.В. Технические особенности и непосредственные результаты лапароскопической трансперитонеальной и тотальной экстраперитонеальной герниопластики. / А.В. Сажин и др. // Российский Медицинский Журнал. – 2016 - № 3. – С. 123-129.
5. Стрижелецкий, В.В Опыт эндовидеохирургических технологий в лечении больных с паховыми грыжами. / В.В. Стрижелецкий и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. - №3. – С. 74-76.
6. Тарасенко, С.В., Качество жизни пациентов после лечения паховых грыж методом ТАПП И ТЕП / С.В.Тарасенко, О.В.Зайцев, Ш.И.Ахмедов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.- 2016.- С.107-110.
7. Ayyaz, M. Mesh fixation vs. non-fixation in total extra peritoneal mesh hernioplasty. / M. Ayyaz, M.W. Farooka, A.A. Malik et al // J Pak Med Assoc. – 2015 – Vol.65, №3 – P.270-272.
8. Bittner, R. Update of guidelines on laparoscopic (TAPP) and (TEP) treatment of inguinal hernia. / R. Bittner et al. // Surg Endosc. – 2015 – Vol.29, №2.- P.289-321.
9. Engelen, M. Laparoscopic treated neuralgia after inguinal hernia repair. / M. Engelen et al.// Acta Chirurgica Belgica. – 2017 - №5 – P.283-289.
10. Ferrarese, A. Fibrin glue versus stapler fixation in laparoscopic transabdominal inguinal hernia repair: a single center 5-year experience and analysis of the results in the elderly / A. Ferrarese et al. // Int J Surg.- 2014.- Vol.12 (Suppl 2).- P.S94- 98. doi: 10.1016 / j.ijssu.2014.08.371. Epub 2014 Aug 23.
11. Fuglestad, M.A. Two-port totally extraperitoneal inguinal hernia repair: a 10-year experience. / M.A. Fuglestad et al. // Hernia. – 2015. – DOI 10.1007/s10029-015-1402-5.
12. Niebuhr, H. Differentiated application of recommended guideline techniques for treatment of inguinal hernia. / H. Niebuhr et al. // Der Chirurg. – 2017 - №4 – P.276-280.
13. Phillips, A.W. Use of fibrin glue for fixation of mesh and approximation of Peritoneum in Transabdominal Preperitoneal (TAPP) inguinal hernia repair: technical feasibility and early surgical outcomes. / A.W. Phillips et al. // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.- 2014.- Vol.24, № 2.- P.43-45.
14. Ross, S.W. Tacks, staples, or suture: method of peritoneal closure in laparoscopic transabdominal pre-peritoneal inguinal hernia repair effects early quality of life. / S.W. Ross et al. // Surg Endosc.- 2014.

## SUMMARY

### COMPARATIVE EVALUATION OF TAPP HERNIOPLASTY WITH USE OF VARIOUS METHODS OF FIXING THE RETICULAR ENDOPROSTHESIS AND TEP IN THE TREATMENT OF INGUINAL HERNIAS

<sup>2</sup>Krikunov D., <sup>1,2</sup>Akimov V., <sup>1</sup>Toidze V., <sup>1</sup>Churgulia M., <sup>1</sup>Dvaladze L.

<sup>1</sup>L.G. Sokolov Memorial Clinical Hospital № 122, Federal Medico-Biologic Agency, St. Petersburg;

<sup>2</sup>N.D. Monastyrsky Department of Surgery, North-Western State Medical University

Named After I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Ruassia

The study was conducted with the aim to improve the results of treatment of patients with inguinal hernia by the mode of glue fixation of mesh implant in laparoscopic hernioplasty. Laparoscopic hernioplasty was performed on 96 patients at the N.D. Monastyrsky Department of Surgery of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, on the base of L.G. Sokolov Clinical Hospital № 122, in the period from 2014 to 2016. The patients were divided into three groups: I group – 36 patients, who underwent laparoscopic transabdominal preperitoneal inguinal hernia repair (TAPP) without supplying of mesh implant under spermatic cord and its fixation with cyanoacrylate glue “B-Braun” with elimination of peritoneum defect above the implant with a thread V-loc; II group consisted of 34 patients, treated with laparoscopic TAPP without cutting of mesh implant and its fixation along the periphery with titanium staples

with the subsequent closing of peritoneum defect with titanium staples. Group III included 26 patients who underwent total extraperitoneal laparoscopic hernioplasty without fixation of mesh implant. All patients were males. Complex analysis of the duration of surgical procedure, patients’ quality of life, number of complications and level of abdominal pain in incipient post-operative period was carried out. Laparoscopic transabdominal preperitoneal inguinal hernia repair in combination with use of glue composition for fixation of mesh implant improves the quality of life of a patient during post-operative period, contributes to early discharge from the hospital and quicker recovery for resuming job activities.

**Keywords:** inguinal hernia, transabdominal preperitoneal hernioplasty, total extraperitoneal hernioplasty, glutinous technique of fixing the reticular implant.

## РЕЗЮМЕ

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОЙ ПРЕПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ФИКСАЦИИ СЕТЧАТОГО ИМПЛАНТА И ТОТАЛЬНОЙ ЭКСТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАХОВЫХ ГРЫЖ

<sup>2</sup>Крикунов Д.Ю., <sup>1,2</sup>Акимов В.П., <sup>1</sup>Тойдзе В.В., <sup>1</sup>Чургулия М.З., <sup>1</sup>Дваладзе Л.Г.

<sup>1</sup>Федеральное Государственное бюджетное учреждение здравоохранения, Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, кафедра хирургии им. Н.Д. Монастырского, Минздрав России, Санкт-Петербург, Россия

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения больных с паховыми грыжами путем использования клеевого метода фиксации сетчатого имплантата при лапароскопической герниопластике. С 2014 по 2016 гг. на базе кафедры хирургии им. Н.Д. Монастырского СЗГМУ им. И.И. Мечникова в Клинической больнице №122 им. Л.Г. Соколова лапароскопическая герниопластика выполнена у 96 пациентов. Больные разделены на три группы: I группа – 36 пациентов, которым выполнена лапароскопическая трансабдоминальная преперитонеальная герниопластика (TAPP) без подведения сетчатого имплантата под семенной канатик и его фиксацией цианоакрилатным клеем «B-Braun» с устранением дефекта брюшины над имплантатом нитью V-loc; II группа - 34 пациента, которым выполнена лапароскопическая TAPP также без раскроя сетчатого

имплантата и его фиксацией по периферии титановыми скобами, с последующим закрытием дефекта брюшины титановыми скобами; III группа – 26 пациентов, которым выполнена тотальная экстраперитонеальная лапароскопическая герниопластика без фиксации сетчатого имплантата. Все больные были мужского пола. Проведен комплексный анализ продолжительности оперативного вмешательства, качества жизни больных, количества осложнений и уровня абдоминальной боли в раннем послеоперационном периоде. Лапароскопическая трансабдоминальная предбрюшинная герниопластика в сочетании с применением клеевой композиции для фиксации сетчатого имплантата достоверно улучшает качество жизни пациента в послеоперационном периоде, способствует ранней выписке из стационара и более быстрому восстановлению трудоспособности.

## რეზიუმე

საზარდულის თიაქარის მკურნალობის დროს გამოყენებული ტრანსაბდომინური პრეპერიტონეული და ტოტალური ექტრაპერიტონეული ჰერნიოპლასტიკის შედარებითი ანალიზი

დ. კრიკუნოვი, ვ. აკიმოვი, ვ. თოიძე, მ. ჭურდულია, ლ. დვალაძე

ლ. სოკოლოვის სახ. №122 კლინიკური საავადმყოფო, ფედერალური მედიკო-ბიოლოგიური სააგენტო, სანქტ-პეტერბურგი; ი. მეჩნიკოვის სახ. ჩრდილო-დასავლეთის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნ. მონასტირსკის სახ. ქირურგიის კათედრა, რუსეთის ჯანდაცვის სამინისტრო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საზარდულის თიაქარის მქონე პაციენტების მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესება ლაპაროსკოპული ჰერნიოპლასტიკის დროს ბადისებრი იმპლანტის წებოვანი ფიქსაციის მეთოდის გამოყენებით. 2014-2016 წწ. ნ. მონასტირსკის სახ. ქირურგიის კათედრისა და ლ. სოკოლოვის სახ. №122 კლინიკური საავადმყოფოს ბაზაზე 96 პაციენტს გაუკეთდა ჰერნიოპლასტიკა. ავადმყოფები დაყოფილი იყო 3 ჯგუფად: I ჯგუფი - 36 პაციენტი, რომლებსაც ჩაუტარდა ლაპაროსკოპული ტრანს-

აბდომინური პრეპერიტონეული (TAPP) ჰერნიოპლასტიკა სათესლე ბაგირაკის ქვეშ ბადისებრი იმპლანტის მიტანის გარეშე და მისი ფიქსაციით „B-Braun“ ციანაკრილის წებოთი, ვიკრილის 2/0 ძაფით იმპლანტის ზევით, პერიტონეუმის დეფექტის დახურვით. II ჯგუფი შედგებოდა 34 პაციენტისგან, რომლებსაც ასევე ჩაუტარდათ ლაპაროსკოპული TAPP, ბადისებრი იმპლანტის გამოჭრის გარეშე და მისი ტიტანის კავებით ფიქსაცია პერიფერიაზე, შემდგომ პერიტონეუმის დეფექტის დახურვით ტიტანის კავებით. III ჯგუფს შეადგენდა 26 პაციენტი, რომლებსაც ჩაუტარდა ტოტალური ექტრაპერიტონეული ლაპაროსკოპული ჰერნიოპლასტიკა ბადისებრი იმპლანტის ფიქსაციის გარეშე. ყველა პაციენტი იყო მამრობითი სქესის.

ჩატარდა ოპერაციული ჩარევის ხანგრძლივობის, ავადმყოფთა ცხოვრების ხარისხის, გართულებების რიცხვისა და ადრეულ პოსტოპერაციულ პერიოდში აბდომინური ტკივილის დონის კომპლექსური ანალიზი.

ლაპაროსკოპული ტრანსაბდომინური პრეპერიტონეული ჰერნიოპლასტიკა ბადისებრი იმპლანტის წებოვანი კომპოზიციის გამოყენებასთან ერთად მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს პაციენტების ცხოვრების ხარისხს პოსტოპერაციულ პერიოდში, ხელს უწყობს საავადმყოფოდან ნაადრევ გაწერას და სწრაფ აღდგენას.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Грубник В.В., Ильяшенко В.В., Бугридзе З.Д., Грубник Виктор В., Гиуашвили Ш.Т.

*Одесский национальный медицинский университет, Украина*

Эхинококкоз – паразитарное заболевание эндемического характера, весьма широко распространенное в регионах Средней Азии, Азербайджане, Грузии, Молдавии, Крыму, на юге Одесской области. Наиболее часто поражаемым органом при эхинококкозе является печень. Несмотря на то, что эхинококкоз печени является доброкачественным заболеванием, при несвоевременном и неадекватном лечении поражаются многие органы, в том числе легкие, органы брюшной полости, почки, мозг и глазные яблоки; заболевание приобретает злокачественное течение и может привести к смерти больного. Медикаментозная терапия эхинококкоза печени малоэффективна. До настоящего времени основным и самым действенным методом лечения остается оперативное вмешательство [2,6,12]. В

последние годы появились сообщения о возможности применения лапароскопических вмешательств при эхинококкозе печени [5,12,13,17].

Первое сообщение о лапароскопическом лечении эхинококкоза получено от американского хирурга N. Katkhouda [9], который выполнил лапароскопическую лазерную резекцию печени у больной эхинококкозом. Хирурги из Бейрута G. Khoury и T. Geagea в 1994 г. произвели первую лапароскопическую консервативную эхинококкэктомию с пломбированием остаточной полости большим сальником [цит. по 10]. Ряд авторов показали возможность использования лапароскопических вмешательств при хирургическом лечении эхинококкоза печени [3,5,7,12,15]. В то же время высказывается мнение, что лапароскопический метод может приводить к диссеминации сколексов и



распространению эхинококкоза по всей брюшной полости [8]. Большинство хирургов по сей день убеждены, что более безопасным является лапаротомный метод лечения эхинококкоза печени [4,16].

Одесская область является эндемической по распространению эхинококкоза в Украине. В Одесской областной клинической больнице накоплен весьма большой клинический материал по лечению эхинококкоза печени и легких, насчитывающий более 1000 пациентов.

Лапароскопические операции при лечении эхинококкоза печени в Одесской областной клинической больнице выполняются с 1999 г.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности лапароскопических вмешательств при эхинококкозе печени.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов оперативного лечения эхинококкоза печени за период с 2003 по 2013 гг. За это время прооперировано 348 больных эхинококкозом печени. У 283 пациентов выполнены лапароскопические вмешательства, у 65 – открытые лапаротомные операции. Возраст больных составил 18-72 лет, средний возраст -  $42,3 \pm 7,9$  лет. Среди оперированных преобладали женщины - 214 (61,5%), мужчин было 134 (38,5%). Основным методом диагностики было ультразвуковое исследование брюшной полости. 136 (39%) пациентам дополнительно проводили КТ или МРТ исследование. Единичные эхинококковые кисты выявлены у 218 (62,6%) больных, у остальных 130 (37,4%) пациентов имелись множественные кисты. Поражение правой доли печени выявлено у 242 (69,5%) больных, левой доли печени – у 78 (22,5%), обеих долей – у 28 (8%) пациентов. У 6 пациентов выявлены эхинококковые кисты селезенки, у 14 больных имелись рецидивные кисты с обсеменением всей брюшной полости.

Лапаротомные операции проводились больным, у которых отмечалось нагноение эхинококковых кист печени, имелись рецидивные эхинококковые кисты в печени либо всей брюшной полости, а также признаки попадания сколексов в желчные протоки с возникновением механической желтухи.

Открытые операции выполняли, как правило, через срединную лапаротомию, реже использовали косой разрез в правом подреберье. В брюшную полость вводились салфетки, смоченные гипертоническим раствором или 10% бетацином. Вначале эхинококковые кисты пунктировали, для обеззараживания в просвет кисты вводили 2-5% бетацин на 5-10 минут, затем содержимое кисты эвакуировали отсосом. У большинства больных производили консервативную эхинококкэктомию – удаляли хитиновые оболочки паразита и все дочерние кисты, производили частичную перистэктомию, тщательно обрабатывали остаточную полость кисты с последующим наружным дренированием. Радикальную цистэктомию выполнили у

10 больных при локализации кист в правых долях печени, удаление левой доли печени с эхинококковыми кистами проведено 8 больным.

Лапароскопические вмешательства выполняли через 3 или 4 троакара. Как правило, вводили два троакара диаметром 10 мм и один или два - диаметром 5 мм. Первым этапом накладывали пневмоперитонеум иглой Вереща и в околопупочную область вводили первый 10 мм троакар. Через этот порт вводили лапароскоп со скошенной под углом  $30^\circ$  оптикой и осматривали брюшную полость. Паразитарная киста обычно имела белесовато-серый цвет, несколько выступала над поверхностью окружающей печеночной паренхимы. При пальпаторном обследовании с помощью инструмента в центре кисты определялось размягчение. Вокруг длительно существующих, поверхностно расположенных паразитарных кист наблюдался спаечный процесс различной интенсивности. При локализации кисты на диафрагмальной поверхности печени приходилось выполнять рассечение фиброзных тяжей между стенкой паразитарной кисты и диафрагмальной. Дополнительные троакары вводили под лапароскопическим контролем в точке, которая непосредственно находится над кистой (троакар диаметром 10 или 12 мм) и по передней подмышечной линии (троакар диаметром 5 мм).

При наличии нескольких паразитарных кист вводили дополнительные троакары диаметром 5 мм, через которые выполняли манипуляции и последующее дренирование остаточных полостей. При локализации паразитарных кист в VII или VIII сегментах для улучшения их визуализации дополнительно выполняли мобилизацию печени путем пересечения круглой связки и частичного пересечения серповидной связки печени.

После мобилизации печени в брюшную полость вводили турунды, смоченные 10% раствором бетацина, которыми обкладывали зону вокруг кисты. Вводили 20-30 мл 10% раствора бетацина в поддиафрагмальное и подпеченочное пространство. Следующий этап операции – пункция кисты специальной иглой, которая вводилась через троакар и плотно прилегала к стенке кисты, не позволяя ее содержимому изливаться в брюшную полость. Через иглу производили аспирацию содержимого кисты, а затем, не вынимая иглу, в ее полость вводили 2-5% раствор бетацина. После 5-минутной экспозиции осуществляли полную аспирацию содержимого кисты. На следующем этапе стенку кисты вскрывали с помощью ножниц или электрокоагуляционного крючка и в просвет кисты вводили толстую 12 мм металлическую трубку, подсоединенную к электроотсосу. Торец трубки был скошен под углом в  $30^\circ$ , что позволяет увеличить площадь отверстия и повысить эффективность эвакуации хитиновых оболочек; при создании отрицательного давления в системе до 1 атм. наступает фрагментация хитиновых оболочек и их полное удаление.

Значимым фактором предупреждения подтекания содержимого паразитарной кисты в брюшную полость является правильный выбор расположения троакара, через который вводится электроотсос и выполняется дренирование остаточной полости. Он должен быть расположен в максимальной близости от кисты.

На следующем этапе выполняли частичную перцистэктомию - иссекали с помощью электроножниц стенку паренхиматозной кисты вплоть до печеночной паренхимы. Возникающее при этом кровотечение легко контролируется с помощью моно- или биполярной коагуляции.

Значимым этапом лапароскопической эхинококэктомии является ревизия остаточной полости. Для этого в полость кисты вводили лапароскоп. Сложная оптика позволяет обследовать практически всю поверхность фиброзной капсулы. Контролировались полнота удаления хитиновой оболочки паразита и эхинококковых сколексов.

В остаточную полость открываются желчные свищи. При выявлении перфорантных желчных протоков диаметром 0,5-2 мм выполняли их коагуляцию с помощью шаровидного электрода либо использовали лазерную коагуляцию волокном световода в контактном режиме с использованием неодимового АИГ-лазера при исходной мощности излучения 20-30 Вт.

Стенки фиброзной капсулы обрабатывали раствором бетадина, а затем производили термическую обработку фиброзной капсулы, используя аргоноплазменный коагулятор либо контактную коагуляцию электродом.

Операцию заканчивали дренированием остаточной полости для предотвращения накопления экссудата и ее санации в послеоперационном периоде.

После операции, с целью профилактики возникновения рецидивов эхинококкоза, больным на протяжении 4 недель назначали антигельминтные препараты (мебендазол, альбендазол). Контрольное обследование больных производили спустя 1, 3, 6, 12 месяцев, а затем 1 раз в год.

**Результаты и их обсуждение.** Лапароскопические операции выполнены у 283 больных, среди них 154 женщины и 129 мужчин. Средний возраст больных, у которых выполнялись лапароскопические вмешательства, составил  $37,5 \pm 7,8$  лет. У 42 больных были множественные кисты в обеих долях печени.

Поражение II-III сегментов печени выявлено у 32 пациентов, V-VI сегментов – у 97, VII-VIII сегментов – у 112 больных. Размеры эхинококковых кист менее 5 см были у 72 больных, от 5 до 10 см – у 167, от 10 до 16 см - у 44.

Частичная (консервативная) цистэктомия выполнена у 249 (88%) пациентов, радикальное удаление эхинококковых кист с резекцией печени произведено у 34 (12%) пациентов. Из них частичная резекция левой доли печени произведена у 22 больных, иссечение

кист в области VI сегмента выполнено у 12 больных. У 3 (1%) больных произведена конверсия, обусловленная тем, что паразитарные кисты локализовались внутри паренхимы печени и при лапароскопическом осмотре поверхности печени их невозможно было точно локализовать. При лапаротомии использовали ультразвуковой датчик, под контролем которого были вскрыты паразитарные кисты. Длительность лапароскопических вмешательств составила от 28 до 136 минут, в среднем  $52 \pm 14$  минут.

Средняя интраоперационная кровопотеря составила  $112 \pm 25,7$  мл. Летальных исходов не отмечено. У 61 (21,6%) пациента во время операции выявлены цистобилиарные фистулы. Видимые желчные протоки, открывающиеся в просвет кисты, были тщательно коагулированы и, тем не менее, у 27 (9,5%) пациентов наблюдалось подтекание желчи по дренажам. У 5 из них отмечено интенсивное желчеистечение до 500-800 мл в сутки. Этим больным в послеоперационном периоде выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с папиллотомией и установкой эндобилиарного стента, после чего желчеистечение прекратилось. У остальных пациентов желчеистечение самостоятельно прекратилось в течение 7-12 суток.

Нагноение остаточной кисты наблюдалось у 21 (7,4%) пациента. Причиной нагноения остаточных кист была плохая функция установленных дренажей. При установке простых дренажей, они, как правило, смещались из просвета остаточной полости в брюшную полость, поэтому остаточная полость кисты плохо дренировалась.

Учитывая вышеизложенное, в последнее время устанавливались специальные дренажи с изогнутым концом типа «pigtail» либо дренажи в виде «ракеты», позволяющие адекватно промывать и санировать остаточную полость кисты. При нагноении остаточных полостей последние дренировались дополнительно под контролем УЗИ, что позволило избежать повторных оперативных вмешательств.

При лапароскопических вмешательствах больные на вторые сутки после операции начинали ходить и принимать пищу. Из стационара больные выписывались спустя 2-13 суток после операции, средний койко-день составил  $5,6 \pm 2,3$  дня.

Все больные выписывались на амбулаторное лечение с дренажами. Последние удалялись на 10-20 сутки после операции. Перед удалением дренажей осуществлялся УЗИ контроль. У 2 больных была отмечена аллергическая реакция на раствор бетадина. Им были назначены антигистаминные препараты и глюкокортикоиды.

Отдаленные результаты прослежены у 226 (79,8%) больных в сроки от 6 месяцев до 7 лет. Рецидив эхинококкоза выявлен у 7 (2,5%) пациентов. Причинами рецидивов были, по-видимому, технические дефекты проведенной операции, недостаточно тщательная об-

работка остаточной полости кисты, а также подтекание содержимого кисты при пункции. Обсеменения брюшной полости ни в одном случае не отмечено. При обнаружении рецидивов эхинококкоза печени у 3 больных выполнены повторные лапароскопические вмешательства, у 4 – открытые операции.

Сравнение результатов лапароскопических вмешательств с открытыми лапаротомными операциями выявило их преимущество. При открытых операциях кровопотеря была в 36 раз выше и составила  $387 \pm 76,9$  мл ( $p < 0,05$ ). Продолжительность лапаротомных операций была почти в 2 раза больше –  $92,7 \pm 7,3$  минут ( $p < 0,05$ ). Продолжительность болевого синдрома составила  $4,7 \pm 0,9$  суток, в то время как при лапароскопических операциях обезболивание требовалось только в течение первых суток после вмешательства. Частота нагноений остаточной полости после лапаротомных операций была в 2 раза выше (14%), чем после лапароскопических вмешательств ( $p < 0,05$ ). Средняя длительность пребывания в стационаре после лапаротомных операций составила  $14,4 \pm 2,1$  дня и была достоверно больше, чем после лапароскопических вмешательств ( $p < 0,05$ ).

Частота послеоперационных осложнений была достоверно больше после лапаротомных операций и обусловлена достаточно частым нагноением послеоперационных ран. Оказалось, что частота рецидивов эхинококкоза после лапаротомных операций была не ниже, а даже выше, чем после лапароскопических вмешательств и составила 8,5%.

Необходимо отметить, что группы больных с лапаротомными и лапароскопическими операциями были не совсем сопоставимы. У больных, которым выполнялись лапаротомные операции, было более тяжелое течение заболевания. Но тем не менее нами отчетливо показано, что лапароскопические операции имеют целый ряд существенных преимуществ: меньшую травматичность, меньшее число осложнений, более быструю реабилитацию больных и прекрасный косметический эффект.

К таким же выводам пришли румынские хирурги [17], которые отметили высокую эффективность методики. Опасения хирургов из Туниса [8], которые получили большое число рецидивов после лапароскопических операций, не совсем оправданы и не подтверждаются нашими наблюдениями.

Высокий процент рецидивов наблюдений хирургами из Туниса, 19%, обусловлен, по-видимому, особенностями их хирургической техники.

По данным мировой литературы частота рецидивов после лапаротомных операций по поводу эхинококкоза печени составляет, в среднем, 10% [1,11,13,14,16].

В наших исследованиях частота рецидивов в отдаленные сроки после лапаротомных операций была практически такой же – 8,5%, а после лапароскопических вмешательств составила всего 2,5%.

Полученный результат достигнут благодаря усо-

вершенствованию техники и методики выполнения лапароскопических операций.

**Выводы.** Таким образом, при неосложненном эхинококкозе печени лапароскопические операции следует рассматривать как операции выбора. При правильном выполнении лапароскопические вмешательства позволяют добиться хороших результатов, с небольшим количеством осложнений и рецидивов и прекрасным косметическим результатом. По радикальности они не уступают открытым лапаротомным вмешательствам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abdelaal AM, Dabbousdi H. Hydatid disease of the liver: laparoscopic approach, initial result in Egypt. *J Egypt Soc Parasitol.* 2014; 44(3): 619-25.
2. Aghayev RM. Liver Echinococcosis complicated with Lesions of Bile Ducts in Azerbaijan. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2016; 6(2):125-130.
3. Ahumada V, Moraga F, Rada G. Laparoscopy or open surgery for the treatment of hydatid cyst? *Medwave* 2016; 1:e6385.
4. Akbulut S, Senol A, Sezgin A, Cakabay B, Dursun M, Satici O. Radical vs conservative surgery for hydatid liver cysts. Experience from single center. *World J Gastroenterol.* 2010; 16:953–959.
5. Chopra N, Gupta V, Rahul, Kumar S, Joshi P, Chandra A. Liver hydatid cyst with cystobiliary communication: Laparoscopic surgery remains an effective option. *J Minim Access Surg.* 2017; doi:10.4103.
6. Cirenei A, Bertoldi I. Evolution of surgery for liver hydatidosis from 1950 to today: analysis of personal experience. *World J Surg.* 2001; 25:87–92.
7. Emel'ianov SI, Khamidov MA, Fedenko VV. Video endoscopy of the residual cavity in hydatidectomy of the liver. *Vestn Khir Im I I Grek* 2000; 159:81–2.
8. Jerraya H, Khalfallah M, Osman S Ben, Nouira R, Dziri C. Predictive factors of recurrence after surgical treatment for liver hydatid cyst. *Surg Endosc.* 2015; 29:86–93.
9. Katkhouda N, Hurwitz M, Gugenheim J, Waldrep DJ, Rivera RT, Chandra M, Campos GM, Offerman S, Trussler A, Fabiani P, Mouiel J. Laparoscopic management of benign solid and cystic lesions of the liver. *Ann Surg.* 1999; 229:460–6.
10. Khoury G, Abiad F, Geagea T, Nabout G, Jabbour S. Laparoscopic treatment of hydatid cysts of the liver and spleen. *Surg Endosc.* 2000; 14:243–5.
11. Li H, Shao Y, Aji T, Zhang J, Kashif K, Ma Q, Ran B, Wen H. Laparoscopic approach for total cystectomy in treating hepatic cystic echinococcosis. *Parasite.* 2014; 21:65.
12. Manterola C, Fernández O, Muñoz S, Vial M, Losada H, Carrasco R et al. Laparoscopic pericystectomy for liver hydatid cysts. *Surg Endosc.* 2002; 16:521–524.
13. Musaev GK, Fatyanova AS, Levkin VV. Principles and modern trends in liver echinococcosis treatment. *Khirurgia (Mosk).* 2017; 12:90-94.
14. Nychytailo Mlu, Lytvinenko OM, Moshkivskyi Hlu, Zahrichuk MS, Buluk II, Homan AV, Stokolos AV, Prysiazhniuk VV. Classification, differentiated and topic diagnosis, and treatment of hepatic cystic lesions. *Klin. Khir.* 2014; 9: 5-9.
15. Seven R, Berber E, Mercan S, Eminoglu L, Budak D. Laparoscopic treatment of hepatic hydatid disease. *Surgery* 2002; 128:36–40.

16. Sielaff TD, Taylor B, Langer B. Recurrence of hydatid disease. *World J Surg.* 2001; 25:83–86.  
17. Zaharie F, Bartos D, Mocan L, Zaharie R, Iancu C, Tomus

C. Open or laparoscopic treatment for hydatid disease of the liver? A 10-year single-institution experience. *Surg Endosc* 2013; 27:2110–2116.

## SUMMARY

### LIVER CYSTIC ECHINOCOCCOSIS LAPAROSCOPIC TREATMENT EFFECTIVENESS

**Grubnik V., Iliashenko V., Bugridze Z.,  
Grubnik Viqtor, Giuashvili Sh.**

*Odessa National Medical University, Ukraine*

The main goal of the research was to study echinococcosis liver cyst laparoscopic treatment's effectiveness. The retrospective analysis of liver echinococcosis cyst surgical treatment in the period from 2003 to 2013 years was conducted. 348 patients underwent surgical treatment, among them 283 patients - laparoscopic procedure, 65 – open surgery. Medial age was 42,3±7,9 years. Female - 214, male - 134. 249 patients underwent laparoscopic partial (conservative) cystectomy, 34 - laparoscopic radical cystectomy with liver resection, 3 (1%) – conversion. 47 patients underwent partial (conservative) cystectomy using open approach. 18 – radical cystectomy using either typical or atypical hemihepatectomy. A long term analysis of 226 (79,8%) patients in a period from 6 month to 7 years was conducted. Comparison of the results revealed the advantage of laparoscopic operations. It was manifested in less blood loss, duration of the procedure, pain syndrome, and a smaller number of bed-days.

Infections of the residual cavity after open surgery were twice as much comparing to ones after laparoscopic surgery. Complications after open surgery were significantly higher than after laparoscopic procedures due to postoperative wound infections. After open surgery frequency of echinococcosis recurrence was higher than after laparoscopic one (8,5% vs 2,5%) ( $p<0,05$ ).

Nowadays it is possible to say that treatment of choice of noncomplicated liver echinococcal cysts is laparoscopic one. Correctly made laparoscopical procedure has a good long term results, few postoperative complications, less frequent recurrences and the excellent cosmetic effect. From the principles of radical surgical treatment's point of view laparoscopic approach is the same as an open surgery.

**Keywords:** liver cystic echinococcosis, laparoscopic technique effectiveness.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

**Грубник В.В., Ильяшенко В.В., Бугридзе З.Д., Грубник Виктор В., Гиуашвили Ш.Т.**

*Одесский национальный медицинский университет, Украина*

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности лапароскопических вмешательств при эхинококкозе печени. Проведен ретроспективный анализ результатов оперативного лечения эхинококкоза печени за период с 2003 по 2013 гг. Прооперировано 348 больных эхинококкозом печени: 283 пациентов - лапароскопические вмешательства, 65 – открытые лапаротомные операции. Средний возраст - 42,3±7,9 лет. Женщин было 214, мужчин – 134. У 249 пациентов выполнена лапароскопическая частичная (консервативная) цистэктомия, у 34 - радикальное удаление эхинококковых кист с резекцией печени, у 3 – конверсия. У 47 пациентов произведена открытая частичная (консервативная) цистэктомия, у 18 - радикальная цистэктомия с типичной и атипичной резекцией печени. Отдаленные результаты прослежены у 226 (79,8%) больных в сроки от 6 месяцев до 7 лет. Сравнение результатов выявило преимущество лапароскопических

операций, что проявлялось в меньшей кровопотере, продолжительности операций и болевого синдрома, в меньшем количестве койко-дней. Частота нагноений остаточной полости после лапаротомных операций была в 2 раза выше, чем после лапароскопических вмешательств ( $p<0,05$ ). Частота послеоперационных осложнений была достоверно больше после лапаротомных операций и обусловлена достаточно частым нагноением послеоперационных ран. Оказалось, что частота рецидивов эхинококкоза после лапаротомных операций была выше, чем после лапароскопических вмешательств (8,5% vs 2,5%) ( $p<0,05$ ). Таким образом, в настоящее время можно считать, что у больных с несложным эхинококкозом печени лапароскопические операции могут рассматриваться, как операции выбора. При правильном выполнении лапароскопические вмешательства позволяют добиться хороших результатов, с небольшим количеством осложнений и

рецидивов и прекрасным косметическим результатом. По радикальности они не уступают открытым лапаротомным вмешательствам.

### რეზიუმე

ღვიძლის ექინოკოკოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის ეფექტურობა

ვ. გრუზნიკი, ვ. ილიაშენკო, ზ. ბულრიძე, ვიქტორ გრუზნიკი, შ. გიუაშვილი

ოდესის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ღვიძლის ექინოკოკოზის დროს ლაპაროსკოპიული ოპერაციების ეფექტურობის შეფასება. ჩატარებულია ღვიძლის ექინოკოკოზის ქირურგიული მკურნალობის რეტროსპექტული კვლევა 2003-2013 წწ. ოპერაცია ჩატარდა 348 პაციენტს, საშუალო ასაკი - 42,3±7,9 წელი, ქალი - 214, მამაკაცი - 134. ლაპაროსკოპიული ნაწილობრივი (კონსერვატიული) ცისტექტომია ჩატარდა 249 პაციენტს, ლაპაროსკოპიული მიდგომით ექინოკოკური კისტის რადიკალური ამოკვეთა ღვიძლის რეზექციით - 34, კონვერსია - 3 პაციენტს. 47 პაციენტს ჩატარდა ლაპაროტომიული მიდგომით ნაწილობრივი (კონსერვატიული) ცისტექტომია,

18 – ლაპაროტომია, რადიკალური ცისტექტომია ღვიძლის რეზექციით ან მის გარეშე. შორეული შედეგები შესწავლილია 226 პაციენტთან, 6 თვიდან 7 წლამდე პერიოდში. შორეული შედეგების შეფასების დროს გამოვლინდა ლაპაროსკოპიული ჩარევების უპირატესობა, რაც გამოიხატა სისხლის ნაკლები დანაკარგით, ოპერაციების დატვირთვის სინდრომის ნაკლები ხანგრძლივობით, შემცირებული საწოლ-დღეებით. ნარჩენი ღრუს დაჩირქება ლაპაროტომიული ჩარევის შედგომ იყო 2-ჯერ მეტი, ვიდრე ლაპაროსკოპიულია. ლაპაროტომიული ოპერაციების შემდგომი გართულებების სიხშირე შესამჩნევად მაღალი იყო, რაც განპირობებულია ოპერაციის შემდგომი ჭრილობების დაჩირქებით. აღმოჩნდა რომ, ექინოკოკოზის რეციდივის სიხშირე ღია წესით ოპერაციის შემთხვევაში იყო უფრო მაღალი, ვიდრე ლაპაროსკოპიულის (8,5% vs 2,5%) (p<0,05). კვლევის შედეგების მონაცემებზე დაყრდნობით, ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ღვიძლის გაურთულებელი ექინოკოკური კისტის შემთხვევაში ლაპაროსკოპიული მიდგომით ოპერაციული მკურნალობა არჩევის მეთოდია. სწორად წარმოებული ლაპაროსკოპიული ოპერაცია იძლევა კარგ შორეულ შედეგებს, ახასიათებს მცირეოდენი პოსტოპერაციული გართულებები, ნაკლები რეციდივი და საუკეთესო კოსმეტიკური ეფექტი რადიკალურობის პრინციპის გათვალისწინებით.

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РАКЕ ПЕЧЕНИ И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Олжаев С.Т.

*Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Алматинский региональный онкологический диспансер», Республика Казахстан*

Рак печени – одна из наиболее тяжелых форм злокачественных новообразований соматической локализации, характеризующаяся, в частности сложностью хирургической анатомии и высокой частотой запущенных форм заболевания [18]. Хирургическое вмешательство является основным способом радикального лечения при данной локализации рака [10].

Состояние макроорганизма определяет результативность оперативного лечения не только при злокачественных новообразованиях, но и в общей хирургической практике. При раке печени большой объем, продолжительность и травматичность вмешательства предопределяют особые требования к

подготовке пациентов, осуществлению коррекции нарушений гомеостаза и послеоперационному ведению [16].

Состояние сосудистого эндотелия является одним из ведущих системных параметров организма. Нарушения морфологической структуры и функции эндотелия приводят к дезорганизации системного и локального кровообращения, иммунной дисфункции, нарушению в системе гемостаза. Все эти аспекты весьма значимы в онкологической практике и особенно в онкохирургии [15].

Формирование системного воспалительного ответа непосредственно связывают с эндотелиальной дисфункцией, а послеоперационного иммунодефицита

– с изменениями продукции цитокинов клетками различных классов, в том числе и эндотелиальными [6]. Эндотелиальная дисфункция играет значительную роль в формировании риска развития тромбозомболических осложнений. У больных гепатоцеллюлярным раком риск осложнений оказывается заведомо повышенным по причине ведущей роли печени в функционировании плазменно-коагуляционного звена гемостаза.

Цель исследования - анализ влияния морфофункционального состояния сосудистого эндотелия на осложнения, исходы и вероятность развития отдаленных осложнений при оперативном лечении рака печени.

**Материал и методы.** Обследование, лечение и последующее наблюдение больных в стационарных и амбулаторных условиях проводилось на клинических базах Алматинского областного онкологического диспансера, Национального центра хирургии Министерства здравоохранения РК (г. Алматы) и Регионального онкологического диспансера г. Семей в течение 2008-2013 гг.

Обследованы 39 больных раком печени (гепатоцеллюлярная карцинома), в том числе 28 (71,8%) мужчин и 11 (28,2%) женщин, средний возраст по группе  $62,4 \pm 3,0$  г.

Из числа обследованных больных II клин. стадия (T2N0M0 или T1-2N1M0) диагностирована у 17 (43,6%), IIIA клин. стадия (T3N0M0) – у 22 (56,4%) больных.

Критериями включения в исследование являлись: наличие рака печени II-IIIА клинической стадии при первичном обследовании, возраст в пределах от 40 до 75 лет, радикальное хирургическое лечение первичной опухоли изолированно или в качестве основного лечения в сочетании с другими методами специфической терапии, информированное согласие пациентов на проведение комбинированного лечения, включающего применение дополнительных, не входящих в протоколы лечения, препаратов, воздействующих на состояние эндотелия, а также на анонимное использование полученных данных в рамках научного исследования.

Критерии исключения из исследования: возраст менее 40 и более 75 полных лет, наличие метастатического рака печени, отсутствие информированного согласия или отказ от участия в исследовании на любом этапе кроме последнего (представление обработанной информации), тяжелые соматические заболевания (острые формы ИБС, неконтролируемая артериальная гипертензия III ст., хроническая сердечная недостаточность II ФК и выше, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких, сопровождающиеся хронической дыхательной недостаточностью II ФК), хронический гломерулонефрит, пиелонефрит в сочетании с хронической почечной недостаточностью, системные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит).

Первичная диагностика и верификация диагноза осуществлялась с использованием комплекса методов, включенных в действующие протоколы диагностики и лечения онкологических заболеваний. Окончательная верификация диагноза осуществлялась по данным морфологического исследования операционного препарата и комплекса данных, полученных интраоперационно, причем при отсутствии верификации диагноза, предусмотренного критериями включения в исследование, данные пациента исключались из базы.

Для исследования морфофункционального состояния сосудистого эндотелия использовались следующие методы: определение содержания слущенных эндотелиоцитов в крови по Hladovec J. et al. [13], содержания фактора фон Виллебранда (ФВ) в сыворотке крови [1], доплер-эхокардиографическая проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии (эндотелий-зависимая вазодилатация – ЭЗВД) по J. Celermajer в модификации Затейщикова Д.А. [3]. Исследования проводились непосредственно перед хирургическим лечением, не ранее, чем за 1 сутки до осуществления вмешательства.

При анализе клинических данных использованы параметрические и непараметрические методы. Численные (непрерывные) величины представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (P25 и P75). Непараметрический метод анализа значимости различий между группами осуществлялся по критерию Манна-Уитни, корреляционный анализ - с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону. Определение различий частотных показателей проводилось с использованием двустороннего точного критерия Фишера [2].

В качестве граничного критерия статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали  $p < 0,05$ ,  $\alpha < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В таблице 1 представлены данные, полученные в результате анализа показателей сосудистого эндотелия у больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР).

Число циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭ) у больных было увеличено весьма значительно (на 5,9 на 1000 тромбоцитов, относительные различия с контролем  $3,68$ ,  $p < 0,01$ ).

Уровень ФВ также имел статистически значимое превышение над средним показателем в контрольной группе. Различия составили 40,7%, относительные различия с контролем 1,79 ( $p < 0,05$ ).

Степень снижения показателя ЭЗВД относительно контрольной группы достигла 8,9% от исходного диаметра артерии (1,91 раза,  $p < 0,01$ ).

В таблице 2 представлены данные, характеризующие взаимосвязи между уровнем нарушений функционального состояния в исходном периоде и развитием осложнений после оперативного вмешательства.

Таблица 1. Показатели состояния сосудистого эндотелия у больных ГЦР

Показатель	Контрольная группа (n=40)			Больные (n=39)			
	П25	Me	П75	П25	Me	П75	p<
ЦЭ, на 10 <sup>3</sup> тромбоцитов	1,9	2,2	2,5	5,3	8,1	11,0	0,01
ФВ,%	43,6	51,7	62,8	68,1	92,4	104,0	0,05
ЭЗВД,%	14,0	18,6	23,0	7,7	9,8	12,8	0,01

p - значимость различий с контрольной группой

Таблица 2. Особенности исходного состояния сосудистого эндотелия у больных раком печени в зависимости от послеоперационного течения

Показатель	Контроль, n=40			Больные раком печени																	
	П25	Me	П75	течение п/о периода, n=39								наличие рецидивов и/или метастазов, n=36*									
				без осложнений, n=31				осложненное, n=8				не развились, n=24				развились, n=12					
				П25	Me	П75	p1<	П25	Me	П75	p1<	p2	П25	Me	П75	p1<	П25	Me	П75	p1<	p2
ЦЭ, на 10 <sup>3</sup> тромбоцитов	1,9	2,2	2,5	4,4	6,9	7,7	0,01	9,0	11,6	13,8	0,01	<0,05	4,7	7,3	9,4	0,01	7,0	10,9	12,0	0,01	<0,05
ФВ, %	43,6	51,7	62,8	60,5	86,4	94,2	0,05	80,4	99,7	119	0,01	>0,05	59,5	83,1	88,0	0,05	84,8	105	131	0,01	<0,05
ЭЗВД, %	14,0	18,6	23,0	9,2	11,8	14,6	0,05	4,9	6,8	8,2	0,01	<0,05	8,6	10,9	13,3	0,05	7,4	8,8	11,5	0,01	>0,05

примечание: p1 – значимость различий между показателями контрольной группы и больных соответствующей подгруппы, p2 – значимость различий между подгруппами больных; \* - имелись 3 летальных исхода в послеоперационном периоде

У больных выявлены резкие различия по показателям содержания циркулирующих эндотелиоцитов с контролем и между выделенными подгруппами. Медиана содержания ЦЭ в 5,27 раза превышала контрольный показатель, p<0,01, а при неосложненном течении – 3,13 раза, p<0,01. Между подгруппами различия составили 1,68, p<0,05.

В подгруппе с последующим развитием онкологических осложнений степень превышения содержания ЦЭ над контролем была также высокой - в 4,95 раза, p<0,01. Различия между группами достигали степени статистической значимости - в 1,49 раза, p<0,05.

Показатели содержания ФВ существенно не различались между подгруппами, выделенными в зависимости от развития хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде. Существенные различия имелись в зависимости от последующего развития рецидивов и метастазов - 1,28 раза, p<0,05.

Уровень ЭЗВД был статистически значимо ниже в обеих подгруппах, выделенных в зависимости от течения послеоперационного периода, чем в контроле. Однако при отсутствии осложнений различия были меньшими (1,57 раза, p<0,05), чем при развитии осложнений (2,74 раза, p<0,01). Существенно незначительная взаимосвязь выявлена между данным показателем с риском онкологических осложнений в отдаленном периоде. Степень различий составила 1,24 раза, p>0,05.

Вышеприведенные данные были проанализированы с учетом распределения пациентов в зависимости от исходных показателей функции эндотелия. Обследованные были распределены на 2 группы в зависимости от содержания в крови ЦЭ и уровня

ЭЗВД. Следует отметить, что данные параметры имели высокую степень корреляции, причем только в группе больных. У здоровых лиц контрольной группы коэффициент корреляции ЦЭ-ЭЗВД составил только r=-0,19 (p>0,05), тогда как в общей группе обследованных пациентов с раком печени – r=-0,73 (p<0,01). Поэтому мы сочли возможным выделить две подгруппы больных. В подгруппу 1 (n=16) вошли лица с превышением любого из двух значений над медианой (ЦЭ >8,1 на 10<sup>3</sup> тромбоцитов и ЭЗВД >9,8%, соответственно) либо с одним значением, превышающим медиану, а вторым – равным медианному. В подгруппу 2 были включены остальные пациенты (n=23).

На рис. представлены показатели ранних и отдаленных негативных исходов и осложнений в распределенных таким образом группах.

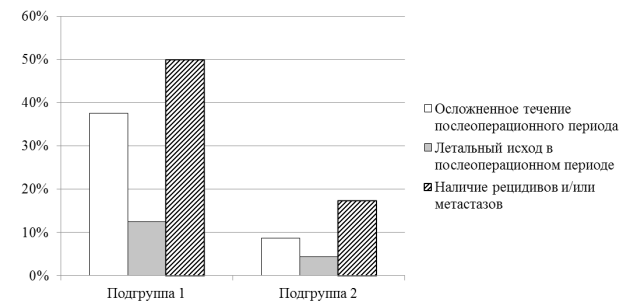


Рис. Показатели осложнений и негативных исходов в зависимости от состояния сосудистого эндотелия

Частота послеоперационных осложнений в подгруппе 1 составила 37,5%, а в подгруппе 2 – 8,7% (p=0,04). 2 из 3 летальных исходов приходились на

подгруппу с высоким уровнем нарушений эндотелиальной функции в предоперационном периоде, хотя значимых различий не выявлено. Рецидивы и метастазы, т.е. онкологические осложнения в отдаленном периоде после вмешательства развились у 50% пациентов подгруппы 1 и у 17,4% подгруппы 2 ( $p=0,03$ ). Таким образом, вероятность негативных результатов оперативного вмешательства и лечения больных раком печени в целом была значительно выше при выраженных нарушениях эндотелиальной функции. Мы далеки от того, чтобы считать эти результаты только лишь последствием эндотелиальной дисфункции, однако последняя является как отражением системных нарушений состояния организма, так и значимой ее составной частью.

Изменения реактивности сосудистой стенки, контролируемые эндотелиальными механизмами у онкологических больных связаны с ухудшением клинических результатов лечения за счет повышения частоты послеоперационных тромбозов, негативных реакций иммунной системы и локальной гемоциркуляции. Сочетание этих факторов может служить причиной резкого увеличения частоты ранних летальных исходов.

В настоящее время в качестве определяемых критериев нарушений функций эндотелия приняты изменения параметров реакции сосудистой стенки, контролируемых эндотелиальными механизмами [7], особенности продукции эндотелием факторов межклеточного взаимодействия [4], параметры, непосредственно отражающие повреждение эндотелия и эндотелиальные факторы системы гемостаза [9]. Сочетание всех этих аспектов определяет, с точки зрения современной науки, состояние сосудистого эндотелия.

Считается, что весьма трудно оказывать целенаправленное воздействие на мультифункциональные системы, осуществляющие эндокринные функции. Однако позитивные клинические результаты, полученные при коррекции эндотелиальной дисфункции в кардиологической и ангиохирургической практике [8], свидетельствуют об обратном.

Кроме того, активно изучается роль эндотелиального и эпителиального факторов роста в процессе увеличения солидных опухолей и метастазирования [5,12,14].

За последние годы получены новые данные о роли оксида азота (NO) как о факторе прогрессирования опухоли и метастазирования, выполняющего значимую роль в анестезиологии [17,20]. На сегодняшний день эти данные вызывают обоснованные сомнения [11,19] и наиболее вероятным представляется наличие существенных различий эффектов экзогенного NO в большой концентрации, что имеет место при наркозе и эндогенного NO, образуемого эндотелием сосудов и являющегося важнейшим регуляторным фактором.

**Выводы.** Таким образом, взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с осложнениями, выявленными после хирургического лечения злокачественных новообразований печени, свидетельствует о потенциальной клинической значимости лечения больных данной нозологией методами коррекции эндотелиальной дисфункции.

Применение методов коррекции эндотелиальной дисфункции в онкологической практике по сей день является скорее исключением, чем правилом. Поэтому полагаем, что развитие данного направления исследования может служить основанием для улучшения как ранних послеоперационных, так и отдаленных результатов лечения онкологических больных, в том числе раком печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 1999: 224 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М., Практика, 1998: 459 с.
3. Затеищikov Д.А., Мишушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ИБС. Кардиология. 2000; (6): 14-17.
4. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал. 2008; (4): 65-70.
5. Шаназаров Н.А., Сабиров А.Х., Сироткина С.М. Роль эпидермального фактора роста и его рецептора в канцерогенезе: молекулярные механизмы их действия. Российский биотерапевтический журнал. 2009; 8(4): 85-90.
6. Ahmad J., Grimes N., Farid S., Morris-Stiff G. Inflammatory response related scoring systems in assessing the prognosis of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2014; 13(5): 474-481.
7. Barua R.S., Ambrose J.A., Srivastava S., DeVoe M.C., Eales-Reynolds L.J. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. Circulation. 2003; 107(18): 2342-2347.
8. Boros M. Microcirculatory dysfunction during intestinal ischemia-reperfusion. Acta Physiol Hung. 2003; 90(4): 263-279.
9. Bouvy C., Gheldof D., Chatelain C., Mullier F., Dogné J.M. Contributing role of extracellular vesicles on vascular endothelium haemostatic balance in cancer. J Extracell Vesicles. 2014; 11: 3.
10. Bruix J., Han K.H., Gores G., Llovet J.M., Mazzaferro V. Liver cancer: Approaching a personalized care. J Hepatol. 2015; 62(1S): S144-S156.
11. Choudhari S.K., Chaudhary M., Bagde S., Gadbail A.R., Joshi V. Nitric oxide and cancer: a review. World J Surg Oncol. 2013; 11: 118.
12. Giannelli G., Koudelkova P., Dituri F., Mikulits W. Role of epithelial to mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2016; 65(4): 798-808.
13. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol Bohemoslov. 1978; 27(2): 140-144.
14. Kaseb A.O., Hanbali A., Cotant M., Hassan M.M., Wollner I., Philip P.A. Vascular endothelial growth factor in the manage-



ment of hepatocellular carcinoma: a review of literature. *Cancer*. 2009; 115(21): 4895-4906.

15. Khan A.S., Fowler K.J., Chapman W.C. Current surgical treatment strategies for hepatocellular carcinoma in North America. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(41): 15007-15017.

16. Liou I.W. Management of end-stage liver disease. *Med Clin North Am*. 2014; 98(1): 119-152.

17. Prazma J., Pertrusz P., Mims W., Ball S.S., Weissler M.C. Immunohistochemical characterization of NOS activity in squamous cell carcinoma of head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 11: 541-549.

18. Ramesh H. Resection for hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*. 2014; 4(Suppl 3): S90-6.

19. Rigas B. Novel agents for cancer prevention based on nitric oxide. *Biochem Soc Trans*. 2007; 11: 136-138.

20. Ying L., Hofseth L.J. An emerging role for endothelial nitric oxide synthase in chronic inflammation and cancer. *Cancer Res*. 2007; 11: 1407-1410.

## SUMMARY

### ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN LIVER CANCER AND ITS EFFECT ON CLINICAL RESULTS OF TREATMENT

**Olzhayev S.**

*"Almaty Regional Oncology Center", Republic of Kazakhstan*

The aim of the study was to analyze the effect of the morphofunctional state of the vascular endothelium in the operative treatment of liver cancer on complications, outcomes and the probability of long-term complications. We examined 39 patients with liver cancer, the mean age of the group was 62.4±3.0 years. II clinical stage was diagnosed in 43.6%, and IIIA stage in 56.4%. The content of deceased endotheliocytes in the blood, von Willebrand factor was determined, a doppler-echocardiographic test with reactive hyperemia (endothelium-dependent vasodilatation - EDVD) was performed.

Significant differences in the indices of the state of the vascular endothelium in patients with liver cancer with a control group were revealed. Disturbances in the state of the vascular endothelium in patients with developed complications and subsequently diagnosed relapses and metastases were significantly higher than without complications. In the distribution of patients, depending on the degree of endothelial dysfunction before the operation, it was found that the incidence of early and distant oncological complications in marked changes significantly exceeds that in a subgroup with moderate changes.

**Keywords:** liver cancer; endothelial dysfunction; surgical treatment; complications; outcomes.

## РЕЗЮМЕ

### ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РАКЕ ПЕЧЕНИ И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

**Олжаев С.Т.**

*Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Алматинский региональный онкологический диспансер», Республика Казахстан*

Целью исследования явился анализ влияния морфофункционального состояния сосудистого эндотелия на осложнения, исход и вероятность развития отдаленных осложнений при оперативном лечении рака печени.

Обследованы 39 больных раком печени, средний возраст по группе 62,4±3,0 года. II клиническая стадия диагностирована в 43,6%, а IIIA стадия - в 56,4%. Определено содержание слущенных эндотелиоцитов в крови и фактора фон Виллебранда - в сыворотке крови, проведена доплер-эхокардиографическая проба с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая вазодилатация).

Выявлены значимые различия в показателях состояния сосудистого эндотелия у больных раком печени в сравнении с контрольной группой. Нарушения состояния сосудистого эндотелия у пациентов с развившимися осложнениями и диагностированными впоследствии рецидивами и метастазами были более значительными, чем в случаях без осложнений.

Анализ распределения пациентов в зависимости от степени нарушения состояния эндотелия до операции выявил, что частота ранних и отдаленных онкологических осложнений при выраженных изменениях значительно превышает таковую в подгруппе с умеренными изменениями.

## რეზიუმე

ენდოთელური დისფუნქცია ღვიძლის კიბოს დროს და მისი გავლენა მეურნალობის კლინიკურ შედეგებზე

**ს. ოლჯაევი**

*ალმატის რეგიონული ონკოლოგიური დისპანსერი, ყაზახეთის რესპუბლიკა*

კვლევის მიზანს შეადგენდა სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის მორფოფუნქციური მდგომარეობის გავლენის შეფასება მოგვიანებითი გართულებების განვითარების ალბათობასა და მათ გამოსავალზე ღვიძლის კიბოს ოპერაციული მეურნალობის დროს.

გამოკვლეულია 39 ავადმყოფი ღვიძლის კიბოთი, საშუალო ასაკი - 62,4±3,0 წელი. II კლინიკური სტადია დიაგნოსტირდა 43,6%-ში, IIIA სტა-

დია კი - 56,4%-ში. განისაზღვრა შვილეული ერთროცობის, ფონ ვილბრანდის ფაქტორის შემცველობა, ჩატარდა დოპლერ-ექოკარდიოგრაფიული სინჯი რეაქტიული ჰიპერემიით (ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდილატაცია).

გამოვლენდა სისხლძარღვების ენდოთელიუმის მანევრებლების არსებითი განსხვავებანი დეიდლის კიბოთი პაციენტებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. სისხლძარღვების ენდოთელიუმის მდგომარეობის დარღვევების მანევრებლები

პაციენტებში გართულებით, დიაგნოსტიკური რეციდივებით და მეტასტაზებით უფრო მაღალი იყო, ვიდრე გაურთულებელ შემთხვევებში.

ოპერაციამდე ენდოთელიუმის დარღვევების ხარისხის გათვალისწინებით პაციენტების განაწილების ანალიზმა გამოავლინა, რომ ადრეული და მოგვიანებითი ონკოლოგიური გართულებების სიხშირე გამოსატული ცვლილებების დროს მნიშვნელოვნად მეტია, ვიდრე ზომიერად გამოსატული ცვლილებების ქვეჯგუფში.

## USE OF PERFUSION MRI FOR DETERMINATION OF IRRADIATION VOLUMES IN RADIOTHERAPY OF PATIENTS WITH BRAIN GLIOMA

Mardaleishvili K., Orkodashvili G.

*Kote Mardaleishvili Medical Center; Radiation Medicine Center;*

*David Agmashenebeli Georgian University, Faculty of Stomatology and Medicine, Tbilisi, Georgia*

The post-treatment diagnosis of high-grade glioma is a significant challenge to neuro-oncology. Modern treatment consists of three basic modalities: surgery, chemo- and radio-therapy. The contrasted (CE) MRI study is used as the diagnostic tool both in pre-treatment and post-treatment observation process. Contrast substances containing gadolinium, which usually do not penetrate blood-brain barrier, in case of breaking the BBB, can show contrast enhancement of tumors and other lesions. Based on McDonald's criteria, new or increased CE MRI lesions indicate the growth of the tumor and the failure of treatment, which is associated with bad prognosis. The CE-MRI is also used in conjunction with computed tomography for radiotherapy planning. However, early studies identified biopsy-proven tumor cells in the area of MRI T2 abnormalities outside contrast-enhancing CT abnormalities. Based on these results of research, the T2 MRI has been included in radiotherapy planning. T2 MR Study has a disadvantage associated with the greater strength of the CSF signal compared to the brain substance, decreasing conspicuity in the regions adjacent to CSF, which led to the development of the fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) sequence.

CE-MRI and FLAIR are both nonspecific tools for identifying recurrent tumor burden. Specifically, therapy-induced parenchymal injury, called Post-treatment Radiation Effect (PTRE), often develops concurrently with tumor regrowth and mimics its appearance on CE-MRI [3]. It is important to distinguish between these two lesions because the tumor recurrence refers to the failure of treatment, and the PTRE marks successful treatment. PTRE is presented in two forms: pseudo progression (PP) and radiation necrosis (RN). Both indicate the success of treatment and are characterized by good prognosis, yet

represent erroneous declaration of treatment failure in up to half of cases [3,5]. Consequently, with conventional research the progression of tumors is often misdiagnosed, which significantly reduces the effectiveness of the treatment and the life expectancy.

Surgical biopsy definitively distinguishes recurrent HGG from PTRE [6]. Studies suggest that quantifying tumor burden provides more meaningful prognostic information than simply reporting its presence, since histologic tumor fraction provides a direct measure of tumor progression that strongly correlates with survival [4,8,9]. Unfortunately, shortcomings of surgical biopsy, such as medical risk, cost and potential mistake of sampling, reduce its clinical use. Moreover, the biopsy cannot be carried out regularly and is often performed only when the tumor progresses.

Perfusion MRI (pMRI) noninvasively detects HGG and PTRE microvascular characteristics and offers a promising alternative to surgical biopsy [2]. This technique is based on the Dynamic Susceptibility Weighted Contrast Enhanced (DSC) method, which, in theory, measures Relative Cerebral Blood Volume (rCBV) to detect the differences in microvascular density (MVD) that separate PTRE and tumor growth. PTRE demonstrates decreased capillary perfusion and MVD, while tumor growth typically demonstrates angiogenesis and increased MVD. DSC research is rarely used, because it is distinguished by the absence of reliable levels of indicators and the difficulty of correction of hemato-encephalic barrier disruption. However, modern technological improvement of this method allowed us to accurately diagnose tumor and radiation damage and accurately determine the tissue microvasculature and histologically different sub-regions of the tumor and radiation damage with almost 95% accuracy.

In this study, we focused on the use of DSC-MRI method in the diagnosis and treatment of patients with HGG. With our hypothesis rCBV maps can better determine the burden of the tumor in the lesions and even outside them.

**Material and methods.** In the study, we have included patients who have been diagnosed with GBM recurrence on control MRI surveys and were undergoing radiotherapy. Before inclusion into the study patients were given surgery therapy, radiotherapy treatment and chemotherapy with temozolamide. Each patient received a written consent. CE MRI and DSC MRI were simultaneously acquired, but analyzed independently from each other.

**DSC MRI protocol.** All patients were scanned by 3 tesla MRI system. 5 minutes before the image was taken 0.1 mmol/kg dose GAD-DTPA was administered to reduce T1 weighted leakage. In the process of acquisition 0.04 mmol/kg bolus was added at 3-4 cc/s. The DSC MRI sequence parameters were: Gradient echo Echo Planar Imaging (EPI) with TR (msec)/TE (msec)/flip angle = 1500–2000/20/60°; FOV 24 × 24 cm, matrix 128 × 128, 5 mm slice; no interslice gap. These parameters yielded an in plane spatial resolution of 1.8 × 1.8 mm and voxel volumes of 0.02 cm<sup>3</sup>. The total Gd DTPA dose was 0.15 mmol/kg body weight. We used an Osirix workstation with IB Neuro and IB Suite (Imaging Biometrics) software to calculate whole brain rCBV maps from the DSC data, coregistered to stereotactic data. RCBV was calculated based on well established methods. After excluding the first 4 time points of each DSC MRI series due to saturation effects, we normalized signal intensity (SI) to baseline and converted series to change in relaxivity over time  $[\Delta R2^*(t)]$  for the entire brain. We generated CBV maps by integrating the area under the  $\Delta R2^*(t)$  curve, ending at the time point forty seconds after the nadir SI of the first pass bolus. All CBV values were corrected for T1W leakage with preload dosing, and a modeling algorithm was used to correct T2/T2\*W residual effects.

**Image Generation and Analysis:** The pre-and post-contrast T1 and T2w stereotactic data were obtained before the DSC MRI. The T1 and T2 flair sequence has been coregistered for creating anatomical structural basis. The dosimetric data of radiotherapy was archived on MONACO working station and have been transferred to the MRI environment. The rCBV maps have been generated from the DSC MRI images to create a region of interest (ROI) by delineating hyper intensive FLAIR enhancements. An rCBV mask was applied to the ROI to produce an rCBV map, which combined with dosimetry, were fused with the T1/FLAIR base to produce the final composite image. We analyzed the images by reviewing the irradiation doses and rCBV maps and identified two volumes of interest. For this we have classified the following: 0) There is complete absence of overlay; 1) Full overlay, but the amount of irradiation > rCBV; 2) Full overlay, but the amount of irradiation < rCBV; 3) practically perfect overlapping

**Results and their discussion.** The DSC-MR research revealed- rCBV maps did not coincide with irra-

diation maps in four (36%) patients. Fig. 1 image reveals no missed treatment sites but radiation volume is much greater than rCBV volume. Overlay in the remaining 7 patients was complete, with four of them irradiated with large volume of healthy tissue outside the regions of tumor revealed by rCBV Fig. 2 image reveals missed treatment sites in bilateral parietal and left frontal lobes, since rCBV maps are seen outside RT treatment fields. Only 3 patients have been shown to have a 3 class overlap where radiation and rCBV volumes are practically coincidental. There is practically complete overlay between treatment volume and rCBV map.

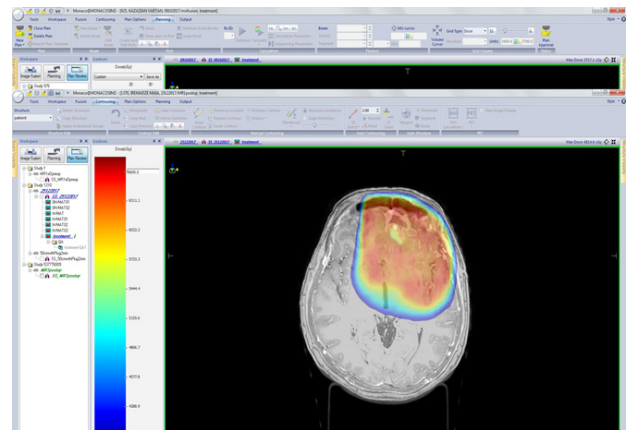


Fig. 1. Example of Class 1

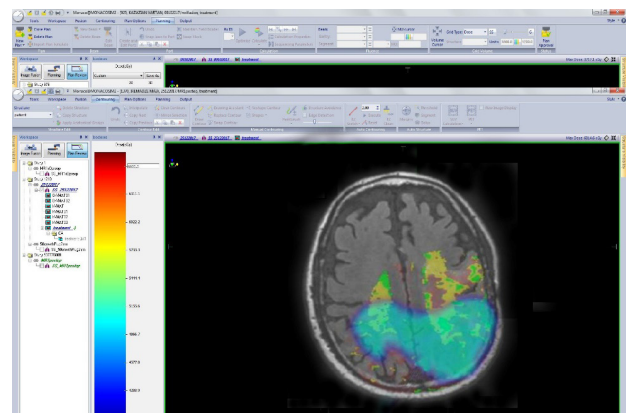


Fig. 2. Example of Class 2

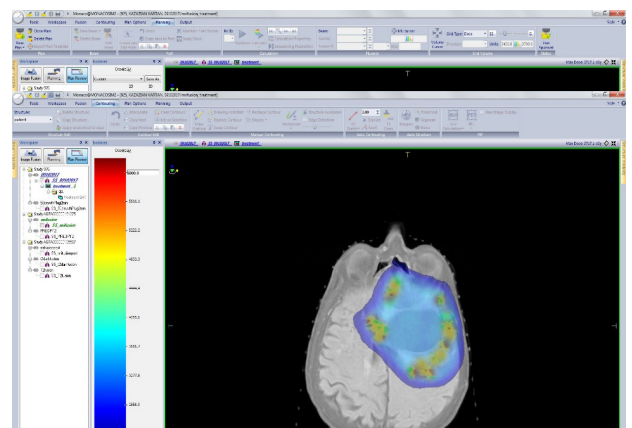


Fig. 3. Example of Class 3

Image reveals no missed treatment sites but radiation volume is much greater than rCBV volume.

Image reveals missed treatment sites in bilateral parietal and left frontal lobes, since rCBV maps are seen outside RT treatment fields.

There is practically complete overlay between treatment volume and rCBV map.

Perfusion research has found four patients with potentially untreated recurrence outside the irradiation field, in the case of four patients, the irradiation field has fully covered the perfusion map, but with large volume of normal brain tissue, in the remaining three patients the irradiation volume and the perfusion maps practically coincide with each other. Unlike other researches [8], we focused on the use of perfusion research in the radiotherapy treatment of high-grade glioma recurrence. The perfusion imaging in most cases correlates with the irradiation volume, and at the same time finds precisely the potentially un-irradiated tumor regions. This testifies that DSC MRI may be used to better target high-grade glioma recurrences in radiotherapy treatment. The number of studies in which perfusion was used for radiotherapy planning for glioma recurrence is small.

Hu et. al. have found that the volume of specific tumor found by using rCBV is correlated with life expectancy [3]. Pirzkal et. al. [6,7] Explore the role of MRI spectroscopy in newly diagnosed glioma radiotherapy planning. Schmainda suggested that rCBV is predictive of OS in recurrent HGG patients treated with Bevacizumab Barahas et. al. [1] Investigated patients with Progressive GBM and found that rCBV is significantly higher in GBM recurrence, than in radiation damage.

In our study we are going to compare the spatial distribution of lesions at DSC MRI to the FLAIR imaging areas. The use of conventional imaging for identification of target volumes often leads to inaccurate planning and to undesirable side effects. Currently the standard of treatment is fusion of conventional MR images with CT planning images. The radiation therapy oncology group recommends gadolinium-enhanced T1 or FLAIR abnormalities + 2 cm to determine treatment target volume. However, neither T1 nor FLAIR were directly compared to each other, both of which have similar shortcomings in differentiation of radiation damage and tumor recurrence.

Previous studies have shown that the tumor not only exceeds the contrasted region, but it is likely to be smaller. This suggests, that the current recommendations for deriving target volumes may both undertreat tumors and over treat normal brain tissue. Such uncertainty in the damaged structure creates a difficulties determining the margins of target volumes in radiation therapy. As a result, there are two problems arising in adding uniform margins: First, treatment may cover too much normal brain, leading to radiation induced toxicity, which is related to both radiation dose and volume. Second, the part of the tumor can be outside the irradiation field, which increases the likelihood of local recurrence.

Thus, the task of neuro-expression should be the identification of the margin of the irradiation volume, which

will be tailored to each patient individually, which means improving the quality of life of patients treated by this method and increasing overall survival.

**Conclusion.** The perfusion MRI detects the tumor regions that cannot be found in conventional research. We can conclude that DSC MRT research can be used for better contouring of irradiation volumes in re-irradiation of high-grade glioma recurrence, which improves the quality of life and increases life expectancy.

## REFERENCES

1. Barajas RF Jr, et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility weighted contrast enhanced perfusion MR imaging. *Radiology*. 2015 Nov;253(2):486-96.
2. Bydder GM, Young IR. MR imaging: clinical use of the inversion recovery sequence. *J Comput Assist Tomogr*. 1985;9(4):659-75.
3. Hu LS, Eschbacher JM, et al. Reevaluating the imaging definition of tumor progression: perfusion MRI quantifies recurrent glioblastoma tumor fraction, pseudoprogression, and radiation necrosis to predict survival. *Neurooncology* 2012;14(7):919-30.
4. Jain R, Poisson LM, Gutman D, et al. Outcome prediction in patients with glioblastoma by using imaging, clinical, and genomic biomarkers. *Radiology*. 2014;272(2).
5. Paulson ES, Schmainda KM. Comparison of dynamic susceptibilityweighted contrastenhanced MR methods: recommendations for measuring relative cerebral blood volume in brain tumors. *Radiology*. 2013;249(2):601-13.
6. Pirzkal A, Mcknight TR, Graves EE, et al. MR spectroscopy guided target delineation for high grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;50(4):915-28.
7. Pirzkal A, Li X, Oh J, et al. 3D MRSI for resected high grade gliomas before RT *Int J Radiat Oncol Biol Phys* s. 2014;59(1):126-37.
8. Schmainda KM, Prah M, Connelly J, et al. Dynamic susceptibility contrast agent MRI measures of relative cerebral blood volume predict response to bevacizumab in recurrent high grade glioma. *Neurooncology*. 2014;16(6):880-8.
9. Stall B, Zach L, Ning H, et al. Comparison of T2 and FLAIR imaging for target delineation in high grade gliomas. *Radiat Oncol*. 2010;5:5.
10. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion sensitive contrast enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 21(5):901-9.

## SUMMARY

### USE OF PERFUSION MRI FOR DETERMINATION OF IRRADIATION VOLUMES IN RADIOTHERAPY OF PATIENTS WITH BRAIN GLIOMA

**Mardaleishvili K., Orkodashvili G.**

*Kote Mardaleishvili Medical Center; Radiation Medicine Center; David Agmashenebeli Georgian University, Faculty of Stomatology and Medicine, Tbilisi, Georgia*

Objective - to assess how rCBV maps correlate with irradiation treatment plans in patients with recurrent tu-

mor in order to identify potential differences and optimize treatment planning.

11 patients with brain HGG have taken participation in this study. Study was conducted in Radiation Medicine Center and Scientific Research Institute of Clinical Medicine. All patients underwent DSC-MRI and routine MRI imaging prior to re-irradiation treatment planning, and underwent treatment as per routine clinical protocol. After therapy, rCBV and radiation dose maps were overlaid on conventional MR to identify correlation between them.

Of 11 patients in four cases, rCBV images showed a tumor outside the irradiation field. In the case of four patients, the tumor was completely irradiated, but with a large volume of healthy brain tissue. In the remaining three patients, the volume of irradiation and rCBV maps practically coincided.

DSC-MR research has demonstrated better tumor identification in patients with high grade glioma compared to conventional MRI and can be used to improve radiotherapy treatment planning.

**Keywords:** tumor identification, glioma, MRI.

## РЕЗЮМЕ

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРФУЗИОННОГО MRT ИЗОБРАЖЕНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЪЁМА ОБЛУЧЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Мардаленишвили К.М., Оркодашвили Г.К.**

*Медицинский центр К. Мардаленишвили, Центр радиационной медицины; Грузинский университет им. Давида Агмашенебели, факультет стоматологии и медицины, Тбилиси, Грузия*

Целью исследования - оценить, насколько карты rCBV коррелируют при повторной лучевой терапии с планами объемов облучения у пациентов с рецидивирующей опухолью для выявления потенциальных различий в лечении.

В исследовании участвовали 11 пациентов, которым поставлен диагноз рецидива глиомы высокого грейда. Исследование проводилось в Центре радиационной медицины и Научно-исследовательском институте клинической медицины.

Перед планированием лечения лучевой терапией пациенты обследованы с применением DSC-MRT. Лечение проводилось согласно рутинному протоколу. В конце лечения rCBV и карты облучения были объединены на конвенционных MRT изображениях с целью сравнения их взаимного перекрытия друг с другом.

В четырех из 11 случаев rCBV-изображения показали опухоль за пределами поля облучения. В четырех

случаях опухоль была полностью облучена, но с большим объемом тканей здорового мозга. У остальных трех пациентов объем облучения и карты rCBV практически совпадали.

DSC-MRT лучше идентифицирует уникальные области потенциальной опухолевой нагрузки в рецидивирующих глиомах высокого грейда в сравнении с обычной MRT и могут быть использованы для улучшения планирования лучевой терапии во время ре-иррадиации.

## რეზიუმე

პერფუზიული MRT გამოსახვის გამოყენება დასხივების მოცულობის განსაზღვრისათვის თავის ტვინის გლიომების რადიოთერაპიული მკურნალობის დროს

**კ. მარდალენიშვილი, გ. ორკოდაშვილი**

*საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახ. უნივერსიტეტი, სტომატოლოგიის და მედიცინის ფაკულტეტი, თბილისი, საქართველო*

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა rCBV-ს რუქების კორელაციის ხარისხის დადგენა განმეორებითი დასხივების მოცულობის გეგმებთან სიმსივნის რეციდივის მქონე პაციენტების მკურნალობის დროს, მკურნალობის სტრატეგიის განსაზღვრისათვის.

კვლევაში ჩართული იყო 11 პაციენტი მაღალი გრეიდის გლიომის რეციდივის დიაგნოზით. კვლევა ჩატარებულია სხივური მედიცინის ცენტრში და კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში.

ყველა პაციენტს ჩატარდა DSC-MRT კვლევა რადიოთერაპიული მკურნალობის დაგეგმარების წინ და მკურნალობა რუტინული პროტოკოლის მიხედვით. თერაპიის შემდგომ rCBV-ს და დასხივების რუქები ერთმანეთთან იქნა შეთავსებული კონვენციურ MR გამოსახულებებზე მათი ურთიერთ-გადაფარვის შედარების მიზნით.

11 პაციენტიდან ოთხ შემთხვევაში rCBV გამოსახულებებმა აჩვენეს სიმსივნე დასხივების ველის გეგმის გარეთ. ოთხი პაციენტის შემთხვევაში სიმსივნე მთლიანად იქნა დასხივებული, თუმცა დასხივებული აღმოჩნდა ჯანმრთელი ტვინის დიდი მოცულობა. დანარჩენ სამ პაციენტში გამოვლინდა დასხივების მოცულობისა და rCBV რუქების დამთხვევა.

DSC-MRT კვლევამ უკეთ გამოავლინა სიმსივნური რეგიონი მაღალი ავთვისებიანობის ხარისხის გლიომის მქონე პაციენტებში კონვენციურ MRT კვლევასთან შედარებით და შესაძლებელია გამოყენებული იქნას რადიოთერაპიული მკურნალობის დაგეგმარების გასაუმჯობესებლად.

## THE FEATURES OF THE WOMEN'S SYMPATHOADRENAL SYSTEM FUNCTIONAL STATE WITH RISK OF EARLY PREGNANCY TERMINATION

Korovay S.

*Kharkiv Regional Perinatal Center, Department of Obstetrics, Perinatology and Gynecology,  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine*

Preterm labor is an urgent medical-social and demographic issue at the present stage. The frequency of this pathology varies in the range of 10-30% with the absence of a tendency to decrease. Pathogenesis of the premature abortion development is quite complicated and has a multifactorial nature [3,11]. It stimulates specialists on its deep study in order to determine the effective complex of treatment and prevention measures for reproductive loss prevention and development of complications in the further [3].

A considerable number of factors affects the course of pregnancy and its outcome, their effect is realized at the level of the central nervous system through numerical metabolic interactions, where monoaminergic systems play an important role. First of all, they are included in the compensatory-adaptive processes, which is necessary for the normal course of pregnancy and the preparation of the woman's body for childbirth [7]. The sympathoadrenal system plays a central role in this while providing the woman's body energy resources and is responsible for a variety of metabolic and hemodynamic changes occurring during pregnancy [2]. The connection of sympathoadrenal system activity with the development of obstetric complications is proved, including premature births [1,4,5,9,10]; but in many cases the data are isolated or controversial, which stimulates further study in this direction in order to detect initial violations, to develop new measures for their correction and prevention in order to prevent premature births in women.

It had been shown that the level of indicators of the sympathoadrenal system state - dopamine, norepinephrine, adrenaline and their precursor dioksiphenylalanine (DOPA) in the daily urine is a mirror image of their content in the blood [6]. Hence the conclusion that the functional state of the sympathoadrenal system, the displacement of epinephrine, norepinephrine and dopaminergic reactions by the excretion of catecholamines with urine is considered plausible.

Objective - to study the features of the sympathoadrenal system state by determining the excretion level of dioksiphenylalanine, dopamine, norepinephrine and epinephrine in women's daily urine with different periods of abortion.

**Material and methods.** 227 pregnant women who were admitted to the Kharkiv perinatal center have been examined, 190 of them had clinical signs of premature delivery in the gestation period of 23-36 weeks. Formation of clinical groups was carried out depending on the pregnancy term in the form of premature and timely delivery. 48 women with early premature pregnancy (mean age  $23.6 \pm 5.1$  years), completed by birth in the period from 23 to 27 weeks, were included in Group I. All preg-

nant women with pre-nasal congestion had the following distribution: 23-25 weeks - 23 pregnant women (Ia subgroup); 26-27 weeks - 25 pregnant women (Ib subgroup) depending on gestational age. 142 women were included in Group II (mean age  $24.7 \pm 4.2$  years) with late term premature pregnancy in the period from 28 to 36 weeks, which depending on the term of delivery, were divided into subgroups: IIa - 38 people, 28-30 weeks; IIb - 48 people, 31-33 weeks; IIв - 56 people, 34-36 weeks. The III (control) group included 37 women with a physiological pregnancy (mean age  $26.1 \pm 2.7$  years), which ended in childbirth without complications in the period of 38-41 weeks. The criteria for including women into groups were: young reproductive age, single-pregnancy, absence of gestosis, acute and chronic gynecological and somatic diseases. Diagnosis of preterm labor was carried out in the presence of abdominal pain syndrome and structural changes in the cervix. The research was carried out in compliance with the bioethics principles. Determination of the daily excretion level of DOPHA and its metabolites - dopamine, norepinephrine, and epinephrine were carried out in two stages. In the first step, by column chromatography on aluminum oxide, absorption and elution with 0.25 n acetic acid (DPOFA remaining on the adsorbent was eluted with 1N hydrochloric acid). At the second stage, DOPA and its metabolites were oxidized with potassium ferricyanide at various pH values, followed by measuring their concentration by fluorimetric method on the Hitachi (MP) -4A spectrofluorometer. At first, a set of filters with a maximum absorption of 436 nm and 550 nm was used; the intensity of the experimental samples fluorescence with a pH of 4.2 and pH 6.2 (epinephrine, norepinephrine, acetic acid DOPA) and control were measured. Epinephrine fluoresces only at pH 4.2, and epinephrine and norepinephrine at pH 6.2. Another set of filters with a maximum absorption of 360 nm and 550 nm was used after that; the fluorescence intensity of the samples at pH 6.2 (epinephrine, norepinephrine, DOPA) and samples of hydrochloric acid eluate oxidized at pH 6.2 were measured. The difference between the intensity of the fluorescence of the experimental and control samples was upon completion of the measurements. The statistical processing of the obtained results was carried out using licensed standardized packages of multivariate statistical analysis Statistica 6.1 applications. Median of sample (Me), the values of the lower (Q25) and upper (Q75) quartiles are used given the lack of normal data distribution. Comparison of the indices in the groups was carried out using the non-parametric Mann-Whitney test.

**Results and their discussion.** Excretion levels of urinary DOPA, norepinephrine and epinephrine were higher than the reference values, which for DOPA have been within the range of 198.3-378.6 nM/day, norepinephrine - 95.8-179.6 nM/day and adrenaline - 15.4-33.7 nM/day in patients of the III group (Table). At the same time the content of dopamine in the daily urine has been in the range of reference values (1219.1-2311.9 nM/day). Since catecholamines are one of the essential factors in the development of the stress state in the implementation of compensatory-adaptation processes, the increase in their content during physiological pregnancy can be considered as the result of the corresponding deployment reactions. [7].

The level of DOPA excretion authentically ( $p=0.000$ ) decreased (on average 49%) in women of group II in the period from 28 to 36 weeks with late preterm while compared with group III (Table 1). It should be noted that the content of DOPA was above the range of 117 people (59%) reference values of this group. The level of this indicator was the most authentically decrease ( $p=0.000$ ) in women of IIa subgroup - by 61%, whereas in women IIb and IIc in subgroups by 53% and 41% respectively in relation to control. For patients with early onset of pregnancy (group I), terminated by birth period from 23 to 27 weeks, the dynamics of changes in the content of DOPHA in the urine was similar, but more pronounced - a decrease ( $p=0.000$ ) averaged 79% when compared with patients of group III (in the Ia subgroup - 81%, and in the Ib subgroup - 77%) (Table).

The level of DOPA excretion was outside the reference range for all individuals (100%). In women of group II, the precursor level of catecholamines was statistically authentically ( $p=0.0078$ ) decreased by an

average of 58% relative to the values. The decreasing ( $p=0.000$ ) of dopamine concentration in the daily urine of women in group I was 44% on average (in subgroup Ia by 43%, Ib in the subgroup by 45%). It should be noted authentically ( $p=0,0045$ ) decrease of dopamine and when comparing with group II by 16%. The content of dopamine was beyond the range of reference values in all patients (100%) of group I. The level of this indicator also decreased authentically ( $p=0.000$ ) in relation to Group III (34% on average), but was within the physiological norm for women with preterm labor at the gestation period of 28-36 weeks (Group II). The decreasing of dopamine level was, respectively, in IIa and II subgroups of 35%, and subgroup of 32% in relation to the control group. While comparing the content of norepinephrine and epinephrine in the daily urine, group it was found to be authentically ( $p=0.000$ ) in relation to control reduction by an average of 60% and 71% respectively. A similar way of change was found in comparison with group II - decrease ( $p=0.000$ ) by 50% norepinephrine and 75% adrenaline. In 22 (46%) of this group, the level was beyond the reference values for norepinephrine, for epinephrine it was observed in 32 cases (67%). It should be noted a authentically decrease ( $p=0.000$ ) in relation to the control of excretion of norepinephrine and epinephrine in women with preterm labor for a period of 23-25 weeks (Ia subgroup) an average of 67% and 75%, while for a period of 26-27 weeks, by 54% and 67% respectively. In the women's urine of group II, the concentration of norepinephrine decreased by 20%, it is authentically ( $p=0.000$ ) in relation to women with a physiological course of gestation, whose pregnancy ended in delivery without complications and epinephrine, by contrast, increased by an

Table. Content changes of dioxiphenylalanine and its metabolites (nM / day) in women's urine in observation groups (Me [25%; 75%])

Indicator	I group (23-27), n=48		II group (28-36), n=142			III group (38-41) n=37
	Ia (23-25) n=23	Ib (26-27) n=25	IIa (28-30) n=38	IIb (31-33), n=48	IIc (34-36) n=56	
DOPA	171,2 (152,2; 187,1) <sup>1</sup>		406,0 (346,5; 460,2) <sup>1,2</sup>			804,0 (728,1; 871,0)
	153,9 (143,7; 160,9) <sup>1</sup>	186,9 (178,5; 195,5) <sup>1</sup>	311,5 (306,1; 320,6) <sup>1</sup>	379,7 (354,1; 403,2) <sup>1</sup>	471,4 (445,1; 493,9) <sup>1</sup>	
Dopamine	1177,3 (1149,1; 1192,0) <sup>1</sup>		1390,0 (1350,2; 1427,8) <sup>1,2</sup>			2101,9 (2029,7; 2171,1)
	1193,3 (1180,8; 1198,0) <sup>1</sup>	1149,2 (1145,8; 1160,2) <sup>1</sup>	1361,9 (1357,2; 1370,7) <sup>1</sup>	1423,7 (1394,2; 1453,8) <sup>1</sup>	1345,7 (1325,5; 1422,7) <sup>1</sup>	
Norepinephrine	98,8 (77,1; 109,0) <sup>1</sup>		192,7 (167,1; 212,3) <sup>1,2</sup>			240,7 (223,2; 250,1)
	75,4 (71,0; 86,0) <sup>1</sup>	108,4 (104,6; 117,1) <sup>1</sup>	149,2 (144,8; 154,2) <sup>1</sup>	177,8 (171,7; 188,4) <sup>1</sup>	215,8 (206,4; 230,0) <sup>1</sup>	
Epinephrine	14,0 (12,4; 16,3) <sup>1</sup>		56,2 (46,9; 63,5) <sup>1,2</sup>			48,4 (44,4; 53,2)
	12,3 (11,3; 12,8) <sup>1</sup>	16,3 (14,9; 17,6) <sup>1</sup>	42,2 (41,2; 43,7) <sup>1</sup>	51,0 (48,3; 54,7) <sup>1</sup>	64,1 (61,4; 68,2) <sup>1</sup>	

average of 15% (Table 3.1). In 101 patients (50.5%) of group II, the concentration of norepinephrine was higher than the reference range, whereas in the case of epinephrine, it was characteristic for 25 people (13%). In subgroups of women, a significant ( $p \leq 0.001$ ) decrease in norepinephrine levels was observed, whose pregnancy ended with birth by 28-30 weeks on average by 37%, 31-33 weeks by 25%, whereas in the period of 34-36 weeks, only 9%. Another picture of the changes is typical for epinephrine: it is authentically ( $p=0.000$ ) in relation to the control decreasing by 13% in women of IIa subgroup, the authentically ( $p=0.0034$ ) increasing by 35% in women IIc subgroups at a practically unchanged level ( $p=0,068$ ) for women IIb subgroups. The level of norepinephrine and epinephrine urinary excretion reflects the activity degree of the sympathoadrenal system, and the level of DOPHA and dopamine is its reserve capabilities. The obtained results indicate an increase in functional activity and reserve capacity of the sympathoadrenal system only in women with a physiological course of pregnancy, which ended with childbirth without any complications. According to literature, [10] the increased synthesis of catecholamines during pregnancy contributes to the inhibition of myometrium contractive activity, therefore ensuring its normal course through selective stimulation of the uterine adrenergic receptors. The increasing of the synthesis and secretion of epinephrine and norepinephrine occurs in patients of Group III with increasing synthesis and secretion of their precursors of dopamine and DOPA, which also contributes to the rational regulation of metabolic processes during pregnancy [8]. The detected level of catecholamines excretion and their precursor DOPA indicates a decreasing in the functional activity and reserve of the women's sympathoadrenal system with preterm labor in the period of 28-36 weeks, and in women with childbirth in the period of 23-27 weeks - some exhaustion. These changes also indicate the lack of compensatory and adaptive abilities of the pregnant women body with the threat of spontaneous abortion.

The ratio of DA/DOPA for the total activity of dopamine formation (DA) was calculated. A significant increasing of the DA/DOPA coefficient was observed relative to Group III (162% on average) in women of group I and in relation to group II (by 98%), that reflects accelerated dopamine synthesis with DOPA (Fig.). This represented 193% and 135% respectively in Ia and Ib subgroups. On this background, in women of group I authentically ( $p=0.000$ ) in relation to the control diminish of the norepinephrine ratio (NA)/DA to 27% (Ia subgroup - 36%, and Ib subgroup - only 13%) was observed, that illustrate a certain inhibition of the dopamine hydroxylation reaction, result of that is norepinephrine formation (Fig. 1). It is noteworthy that in women of the group II, compared to the control, the raising of the DA/DOPA coefficient ( $p=0.0034$ ) was

less expressed than in women of group I, on average 32% (subgroup IIa - 64%, IIb subgroup - on 42%, subgroup II - by 10%). The NA/DA ratio in group II patients increased by an average of 27%, unlike women in group I. The authentically ( $p=0.000$ ) in relation to control, it has been found in subgroups of 18 and 45%, respectively, whereas in the subgroup IIa it has been practically equal to the control value ( $p=0.061$ ). Such results indicate an acceleration synthesis of dopamine and norepinephrine in pregnant women whose childbirth occurred in the period of 28-36 weeks.

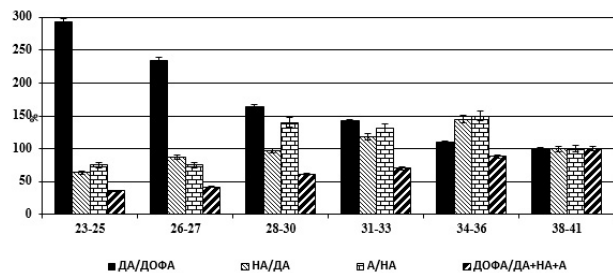


Fig. Dynamics of ratio changes of the DOPA and its metabolites content in the daily urine of women with pre-term labor, as a percentage of control

Note: the content in the control group of women is 100%

For the balance assess between the central and peripheral part of the sympathoadrenal system, the ratio of the epinephrine to the norepinephrine content (E/N) has been calculated. For patients with early pregnancy onset (group I), which ended in period of childbirth from 23 to 27 weeks, it has been identified decreasing of the E/NA coefficient by an average of 20% authentically ( $p=0.000$ ) while comparing with control. Whereas for patients with late premature pregnancy (group II), which ended with period of childbirth from 28 to 36 weeks, on the contrary, it has been identified increasing by an average of 50% (Fig. 1). Such results indicate an activity excess of the sympathoadrenal system nervous component over the hormonal group in the case of the female group and the excess of the hormonal component over the nervous in the case of group II women. To determine the secretory activity of the sympathoadrenal system, the ratio of DOPA/E+NA+DA has been calculated. The results have been showed a decreasing in of this coefficient on the average for 61% ( $p=0.000$ ) in women of group I and on 24% ( $p=0.0045$ ) in women of group II by an average of 61%. Especially expressed decreasing in DOPA / E + NA + YES was observed in subgroups Ia and Ib (64% and 58% respectively), less in IIa, IIb and IIv subgroups (by 39%, 30% and 12% respectively), probable compared to control (Fig. 1). Such results confirm the decreasing of sympathoadrenal system secretory activity, especially in women with a threat of pregnancy early termination (23-27 weeks) and it indicates a lack of pregnant organism reserve capacity at the time of the study.



Consequently, pregnancy compensatory and adaptive mechanisms are complex of neurohumoral process, which are realized through monoaminergic systems and a significant factor in its interruption is their destabilization. According to the results, in pregnant women with a threat of preterm labor, the intensity of neuroendocrine regulation of the gestational process with the development of the disruption of compensatory and adaptation reactions arises, which is confirmed by the changes dynamics of the sympathoadrenal system monoamines content- dopamine, norepinephrine, adrenaline and their precursor DOPA. Reducing of sympathoadrenal system activity and reserve capacity in pregnant women may be a pathogenetic factor in the development of preterm labor. Therefore determination of the imbalance initial manifestations in the catecholamines exchange may possibly prevent the loss of pregnancy in the early stages.

## REFERENCES

1. Володченко А.И., Циркин В.И., Хлыбова С.В. Адренореактивность эритроцитов, определяемая по их аденозависимой агглютинации, у женщин на различных этапах репродуктивного процесса / А.И. Володченко, В.И. Циркин, С.В. Хлыбова, С.Л. Дмитриева // Вятский медицинский вестник. – 2013. - № 1. – С. 25-31.
2. Воробей Л.И. Роль порушень функції симпатoadреналової системи в патогенезі плацентарної дисфункції / Л.И. Воробей, Р.Р. Ткачук // Здоровье женщины. – 2015. - № 8 (104). – С. 135-139.
3. Воробйова І.І., Живецька-Денисова А.А., Ткаченко В.Б. Невиношувня вагітності: сучасні погляди на проблему (огляд літератури) / І.І. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, В.Б. Ткаченко [та ін.] // Здоровье женщины. – 2017. – № 3 (119). – С. 113-117.
4. Козырина А. А., Назарова А. О., Малышкина А. И. Взаимосвязь показателей биоэлектрической активности матки и продукции катехоламинов у женщин при угрожающих преждевременных родах / А. А. Козырина, А. О. Назарова, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии: сборник научных трудов, посвященный 35-летию со дня основания института. – Иваново: изд-во МИК, 2015. – С. 18-22.
5. Козырина А.А., Малышкина А.И., Назаров С.Б. Показатели регуляторных газов крови и адренореактивности у женщин с физиологической беременностью и угрозой преждевременных родов / А.А. Козырина, А.И. Малышкина, С.Б. Назаров [и др.] // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2015. – № 2. – С. 161-165.
6. Мириманова Р.П. Особенности сдвигов уровней биогенных моноаминов у женщин с болезнью поликистозных яичников и функциональной гиперпролактинемией / Р.П. Мириманова, Ю.М. Демин, Е.А. Торосян // Мед. наука Армении. – 1999. – Т. 39, № 4. – С. 98-105.
7. Сосюка В.Г. Оценка взаимодействия симпатoadреналовой системы и психоэмоционального состояния беременных / В.Г. Сосюка // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – № 1 (88). – С. 66-69.
8. Хлыбова С.В. Симпатическая активность по данным кардиоинтервалографии у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности / С.В. Хлыбова // Рос. Вестник

9. акушерства и гинекологии. – 2007. – № 1, Т. 7. – С. 7-10.
9. B. Modzelewska, M. Jozwik, S. Sulkowski Altered uterine contractility in response to  $\beta$ -adrenoceptor agonist sinovarian cancer / B. Modzelewska, M. Jozwik, S. Sulkowski [etal.] // J. Of Physiological Sciences. – 2017. – Vol. 67. – P. 711-722.
10. Pike I.L. Maternal stress and fetal responses: evolution a ryperspectives on preterm delivery / I.L. Pike // Amer. J. Of Human Biology. – 2005. – Vol. 17, № 1. – P. 55-65.
11. Risk Factors for premature birth in a hospital/ Margarita E. Ahumada-Barrios, German F. Alvarado// Rev. Latino-Am. Enfermagem.– 2016.– Vol.24.–P.1-8.

## SUMMARY

### THE FEATURES OF THE WOMEN'S SYMPATHOADRENAL SYSTEM FUNCTIONAL STATE WITH RISK OF EARLY PREGNANCY TERMINATION

Korovay S.

*Kharkiv Regional Perinatal Center, Department of Obstetrics, Perinatology and Gynecology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine*

Preterm labor is an urgent medical-social and demographic issue at the present stage. A considerable number of factors affects the course of pregnancy and its outcome, their effect is realized at the level of the central nervous system through numerical metabolic interactions, where monoaminergic systems play an important role.

Objective - to study the features of the sympathoadrenal system state by determining the excretion level of DOPHA, dopamine, norepinephrine and epinephrine in women's daily urine with different periods of abortion.

227 pregnant women who were admitted to the Kharkiv perinatal center have been examined, 190 of them had clinical signs of premature delivery in the gestation period of 23-36 weeks. Formation of clinical groups was carried out depending on the pregnancy term in the form of premature and timely delivery. Diagnosis of preterm labor was carried out in the presence of abdominal pain syndrome and structural changes in the cervix.

Consequently, pregnancy compensatory and adaptive mechanisms are complex of neurohumoral process, which are realized through monoaminergic systems and a significant factor in its interruption is their destabilization. Reducing of sympathoadrenal system activity and reserve capacity in pregnant women may be a pathogenetic factor in the development of preterm labor. Therefore determination of the imbalance initial manifestations in the catecholamines exchange may possibly prevent the loss of pregnancy in the early stages.

**Keywords:** premature birth, monoaminergic systems, DOPA, dopamine, norepinephrine, epinephrine, sympathoadrenal system.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Коровай С.В.

*Харьковский областной перинатальный центр; Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра акушерства, перинатологии и гинекологии, Украина*

Целью исследования явилось определение особенностей состояния симпатoadренальной системы путем изучения уровня экскреции с суточной мочой ДОФА, дофамина, норадреналина и адреналина у женщин с различными сроками прерывания беременности.

Обследовано 227 беременных, 190 из них с клиническими признаками преждевременных родов в период беременности 23-36 недель. Критериями включения в исследование являлись: молодой репродуктивный возраст, одноплодная беременность, отсутствие гестоза и острых, хронических гинекологических и соматических заболеваний.

Согласно результатам, у беременных женщин с угрозой преждевременных родов возникает интенсивность нейроэндокринной регуляции гестационного процесса с развитием нарушения компенсаторных и адаптационных реакций, что подтверждается динамикой изменений содержания моноаминов симпатoadренальной системы. Снижение активности симпатoadренальной системы и резервных возможностей у беременных женщин, по всей вероятности, является патогенетическим фактором развития преждевременных родов. Авторы предполагают, что определение начальных проявлений дисбаланса при обмене катехоламинов может предотвратить потерю беременности.

## რეზიუმე

სიმპათoadრენალიური სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა ქალებში ორსულობის ბოლომდე მიუტანლობის საშიშროებით

ს. კოროვაი

ხარკოვის საოლქო პერინატალური ცენტრი, ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, მეანობის, პერინატოლოგიისა და გინეკოლოგიის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს შედგენდა სიმპათoadრენალიური სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება დღეღამურ შარდში დოფას, დოფამინის, ნორადრენალინის და ადრენალინის ექსკრეციის დონის განსაზღვრით ქალებში სხვადასხვა ვადაზე შეწყვეტილი ორსულობით. გამოკვლეულია 227 ორსული, მათგან 190 ვადაზე ადრე მშობიარობის კლინიკური ნიშნებით ორსულობის 22-36 კვირაზე. კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა: ასაღგაზრდა რეპროდუქციული ასაკი, ერთნაყოფიანი ორსულობა, გესტოზის, მწვავე და ქრონიკული გინეკოლოგიური და სომატური დაავადებების არარსებობა.

კვლევის შედეგების მიხედვით, ორსულებში ვადაზე ადრე მშობიარობის საშიშროებით ძლიერდება გესტაციური პროცესის ნეიროენდოკრინული რეგულაციის ინტენსივობა საკომპენსაციო და ადაპტაციური რეაქციების დარღვევების განვითარებით, რაც დასტურდება სიმპათoadრენალიური სისტემის მონომინების შემცველობის ცვლილების დინამიკით. სიმპათoadრენალიური სისტემის აქტივობის და სარეზერვო შესაძლებლობების დაქვეითება ორსულებში, როგორც ჩანს, წარმოადგენს ვადაზე ადრე მშობიარობის განვითარების პათოგენეზურ ფაქტორს. ავტორები ვარაუდობენ, რომ კატექოლამინების ცვლის დისბალანსის ადრეული გამოვლინების განსაზღვრით შესაძლებელია ორსულობის შეწყვეტის თავიდან აცილება.

## IMPORTANCE OF ISOLATED GESTATIONAL HYPOTHYROXINEMIA IN THE DEVELOPMENT OF OBSTETRIC AND SOMATIC PATHOLOGIES

Morchiladze N., Tkeshelashvili B., Gagua T., Gagua D.

*Tbilisi State Medical University; "David Gagua Clinic" Ltd., Tbilisi, Georgia*

The problem of isolated gestational hypothyroxinemia (IGH) has been under special attention during recent years as found by medical literature data [1,12,16]. The diagnostic criteria for the mentioned disease are <10.3 pmol/l level of free thyroxine fraction (FT4) at the background of normal level of thyroid stimulating hormone (TSH) specific for the given trimester [2,3,17].

According to different authors, prevalence of IGH in the 1st trimester of pregnancy is approximately 3.2%, in 2nd and 3rd trimesters it can even achieve to 25.4% [2,12].

The main causes of the disease are considered to include mild or moderate iodine deficit and/or chronic autoimmune thyroiditis [9,16]. The possible risk factors are overweight [6-8,18] and iron deficit [23,25].

Epidemiological studies have shown that IGH in pregnant females is highly correlated with increased risk of pre-eclampsia, hypertensive state and spontaneous abortion [7,10,15,24]. In addition, IGH of first trimester is associated with premature delivery (OR=1.62, 95% CI=1.00-2.62), and IGH developed in second trimester is related with gestational diabetes (OR=1.795% CI=1.02-2.84) (11,19,20,21,22), and delivery with overweight fetus irrespective with pregnancy stage [26].

There is wide experience in correction of hypothyreosis and iodine deficit conditions during pregnancy, although improvement of maternal and fetal outcome is not evidenced to be related with above mentioned activities [7,21]. Regardless of huge number of studies, investigation of clinical characteristics of IGH still remains actual in different populations of pregnant females taking into account the geographic and ethnic differences, also in the aspect of possible contribution to the development of obstetric and somatic pathologies.

Study objective - To define the clinical characteristics of IGH and its possible importance in the development of obstetric/somatic pathologies in the population of ethnically Georgian pregnant females residing in urban areas.

**Material and methods.** Prospective study was performed at the base of "David Gagua Clinic" Ltd based on outpatient referral; 1500 ethnically Georgian pregnant females residing in urban area were studied without random selection; they underwent the screening for thyroid status: thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4) and anti-thyroid peroxidase (Anti-TPO) antibodies were detected by immune-enzyme study.

The clinical recommendation of European Thyroid Association for detecting thyroid hormones by trimester-specific referral indices was taken into account during hormonal status assessment (TSH – 1st trimester 0.1-2.5 m.unit/L, 2nd trimester – 0.2-3.0 m.unit/L, 3rd trimester

– 0.3-3.0 mm.unit/L; FT4 – 10.3-24.5 pmol/L, anti-TPO < 30-40 unit/ml). Diagnosis of isolated hypothyroxinemia was performed by criteria indicated in literature: FT4 level <10.30 pmol/L and TSH trimester-specific normal level [1,11].

104 pregnant females who were diagnosed with isolated hypothyroxinemia in 1<sup>st</sup> semester were included in the main group.

**The Study Inclusion criteria for main group was the following:**

1. Reproductive age (16-44 years)
2. 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy
3. Evidenced diagnosis of maternal isolated hypothyroxinemia
4. Informed consent from pregnant female for participation in the study

**The Study exclusion criteria was the following:**

1. Patient's denial on participation in the study;
2. Accompanied decompensate somatic pathology

The control group involved 58 pregnant females of reproductive age who were not diagnosed to have thyroid pathology on screening studies. The questionnaire used in the study included medical history data, demographic indices, information about hereditary burden of somatic pathology and concomitant disorders, also regarding the specificities of sleep and diet regimens. The test studies about thyroid status was performed every trimester and 1 month postpartum.

The program softwares Microsoft Excel (2010) and SPSS v.12 were used for statistical treatment of data. Digital data are presented in M±STD type, where M is arithmetic mean and STD – standard deviation from arithmetic mean. The odds ratio (OR) was defined for the data of comparable groups with 95% confidence interval (CI) by use of tetra choric table.

PPierson criterion  $\chi^2$  was used to evaluate the statistical confidence with respective value (P<0.05), by using the calculator of evidence-based medicine society.

**Results and their discussion.** The majority of studied pregnant females were residents of Tbilisi. Their mean age was 25.0±3,9 years. In both main and control group the females with first pregnancy were prevailing (51% and 517%, respectively). Unsatisfactory living conditions and low economic income was noted by 48.1% of pregnant females with isolated hypothyroxinemia and 22.4% of pregnant females from control group (P<0.003), the conflict situations in family was noted by 12.5% from main group and 17.2% from the control group; percentage of non-occupied participants was 48.1% from main group and 31.0% from control group (P<0.052).

With regard to hereditary burden of somatic pathology, 19.2% of pregnant females with isolated hypothyroxinemia were identified to have hereditary load with thyroid pathology, including 11 cases of nodular goiter, 8 cases of hypothyroidism and 1 case of thyrotoxicosis. Odds ratio was particularly high in cases with hereditary load with diabetes, obesity and ischemic heart disease (Table 1).

With regard to concomitant somatic pathologies, 18.2% of pregnant females with isolated hypothyroxinemia were identified to have different allergic disorders (allergodermatosis, allergic rhinitis, atopic dermatitis), 11.5% were found to have cholelithiasis, 6.7% had chronic renal pathology and 3.8% had Varicose Venous Insufficiency of lower extremities; incidence of these findings

was several times higher than similar indices from control group.

Dysmenorrhea before first pregnancy was noted by 27.8% of participants from main group and 12.1% from control group ( $P < 0.033$ ). 13.5% of participants from the group of pregnant females with isolated hypothyroxinemia were receiving different oral contraception pills containing estrogen – asynthetic progestin, and the same was observed in 8.6% of females from control group. Spontaneous abortion in history was noted in 25% of main group and 13.8% of control group pregnant females, respectively.

Various self-reported complaints were noted in the group of pregnant females with isolated hypothyroxinemia: general fatigue, getting tired easily, adynamia, drowsiness, edema of lower limbs, dry skin etc. (Table 2).

Table 1. Hereditary burden with somatic pathology in the studied cohort

Somatic pathology	Main group (n=104)	Control group (n=58)	OR	CI	$\chi^2$	P
Thyroid pathology	20(19.2)	15(14.4)	0.68	0.29-1.57	0.615	0.433
Obesity	24 (23,1)	13 (22.4)	1.85	0.47-2.50	0.000	0.989
Diabetes	10 9.6%	2 (3.4%)	2.96	0.58-0.5	1.263	0.261
Hypertension	35 (33,7%)	17 (29.3%)	1.22	0.57-1.6	0.154	0.695
Ischemic heart disease	8 (7.6%)	2(3.4%)	2.33	0.43-6.52	0.541	0.462

Table 2. Self-reported complaints in the studied cohort

Clinical signs	Main group (n=104)	Control group (n=58)	OR	CI	$\chi^2$	P
Asthenia, adynamia	36(34.6%)	30(51.7%)	0.494	0.24-1.00	3.834	0.050
Loss of concentration	30.(28,8%)	11(19.0%)	1.732	0.75-4.08	1.436	0.231
Dry skin	49 (47,1%)	10 (17.2%)	4.276	1.84-10.12	13.090	0.001
Increased hair loss	59 (56,7%)	23 (39.7%)	1.990	0.98-4.05	3.687	0.054
Fragile nails	40 (38,5%)	11 (19.0%)	2.670	1.17-6.19	5.668	0.017
Constipation	16 (15,4%)	13 (22.4%)	0.629	0.26-1.53	0.819	0.366
Edema of lower limbs	14(13.5%)	10 (17.2%)	0.747	0.28-1.97	0.175	0.675
Chills	8 (7.7%)	3 (5.2%)	1.528	0.34-7.61	0.082	0.775
Myalgia	9 (8,7%)	6 (10.3%)	0.821	0.24-2.77	0.005	0.942

Table 3. Quantitative data of thyroid hormones according to gestational period

Groups	Hormones	I trimester (M±std)	II trimester (M±std)	III trimester (M±std)	Postpartum (M±std)
Main group (n=104)	TSH m.unit/l	0,75± 0,04 P = 0,0001	0,82 ±0,03 P = 0,0001	0,90 ±0,10 P = 0,0001	0,88± 0,17 P < 0,004
	FT4 pmol/l	8,83 ±0,11 P = 0,0001	10,96± 0,21 P = 0,0001	10,93± 0,12 P = 0,0001	10,75± 0,45 P = 0,0001
Control group (n=58)	TSH m.unit/l	1,29±0,58	1,28±0,17	0,91±0,03	0,73±0,04
	FT4 pmol/l	15,38±0,36	13,18±0,4	13,58±0,4	11,98±0,7

The table data demonstrates that dry skin, fragile nails, increased hair loss, poor concentration and chills were noted confidently higher in pregnant females with isolated hypothyroxinemia than in control group, although the statistically significant difference was noted for dry skin and fragile nails.

The thyroid status was evaluated in all three trimesters of pregnancy and 1 month postpartum (Table 3).

The level of FT4 in 1st trimester of pregnancy in case of IGH was  $8,83 \pm 0,1$  pmol/L ( $P < 0.005$ ) and the level of TSH -  $0,75 \pm 0,04$  m.unit/L ( $P = 0.0001$ ). The patients were administered Iodine preparations (200 mcg/day) throughout all pregnancy. In addition, they were given strict recommendations about their diet, sleep and physical activity to improve their every day regimen related to these aspects, which could be also related with impaired thyroid hormone regulation. During the study, normal level of FT4 was demonstrated from 2nd trimester of pregnancy ( $10,96 \pm 0,21$  pmol/L), which was kept through the pregnancy period and postpartum as well. The level of anti-thyroid peroxidase antibodies kept at normal level during the pregnancy, which excluded the possibility of autoimmune thyroiditis.

The range of pregnancy-related and obstetric complications was studied in detail during the study (Table 4).

According to acquired results, the odds ratio for all complication cases revealed by us was higher than one. However, statistically higher significance was demonstrated for the data showing only pregnancy-related nausea / vomiting and anemia cases.

The incidence of obstetric complications in compared groups are given on the Diagram.

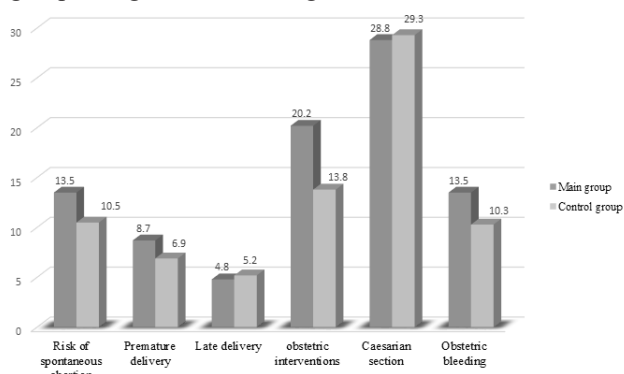


Diagram 1. Obstetric complications in the studied cohort (%)

The odds ratio for obstetric complications was high for spontaneous abortion before 22 weeks (OR=1.73, CI 0.75-4.08), premature delivery (OR=1.28, CI 0.34-5.21) and obstetric interventions (medicamentous induction and stimulation of delivery, artificial release of amniotic fluids, vacuum extraction of fetus) (OR=1.87, CI 0.73-4.94), however, the statistically significant difference was not identified in neither of the cases.

The Apgar scale assessment data for neonates were identical in compared groups, as well as the quantitative and weight/length data for neonates delivered on time.

The data obtained during the study gives us opportunity to make definite conclusions with respect to the studied cohort of pregnant females.

1. Unsatisfactory living conditions and low economic income was twice as high in the group of pregnant females with IGH, unemployed subjects were also prevailing in this group.

2. Hereditary burden with obesity, arterial hypertension, ischemic heart disease and diabetes melitus was significantly higher in the main group.

3. From concomitant somatic pathologies, the high incidence was observed for allergic disorders, cholelithiasis, Varicose Venous Insufficiency of lower extremities and particularly for primary dysmenorrhea ( $P < 0.05$ ), the incidence of spontaneous abortion before 22 weeks of pregnancy was significantly higher as well (25% \_ 13,8%).

4. Self-reported complaints included high rate of hypothyroidism-related issues, but higher of them was poor concentration, hair loss, chills, especially dry skin and fragile nails ( $P < 0.001$  and  $P = 0.017$ ).

5. The incidence of anemia and pregnancy-related nausea/vomiting was confidently high among somatic complications of pregnancy. The incidence of preeclampsia and arterial hypertension was very low.

6. Among obstetric complications, both indices of premature delivery and spontaneous abortion were high, as well as data about obstetric interventions and obstetric bleedings, however all these data were not statistically confident.

7. All cases of IGH were identified in 1st trimester of pregnancy and in the next trimesters their number did not increase.

According to these data, we have to pay attention to the following circumstances.

The risk factors contributing to the development of thyroid pathology were studied within the frames of our study, where the leading position was taken by diet abnormalities (rare meals, absence of breakfast, food rich in easily digestible carbohydrates and poor in protein, #6(255)2016;40-45) and low socio-economic income [14].

The similar risk factors were identified for primary dysmenorrhea as well [4]. Development of hypothyroid state was studied by authors in relation with negative energetic balance (caused by scant plastic reserves – rare meals and energetically poor diet) in addition to hypercorticism and hypoestrogenemia, which is accompanied with increased risk of early spontaneous abortion [18,23].

If all above mentioned will be supplemented by the presence of hereditary burden of pathologies, which are greatly conditioned by non-healthy life style and particularly by unhealthy diet, then we can imply that development of IGH in the mentioned population is highly expected especially in 1st trimester of pregnancy under the given circumstances, including genetic predispositions and unhealthy life style (particularly referring to abnormal diet), which can be also presumably accompanied by iodine deficit as well.

At the same time, on first meeting with pregnant patients and throughout the pregnancy course, unhealthy life style was practically eliminated by strict recommendations and explanations, patients were administered to take 200 mcg Iodine daily and thyroid, somatic and obstetric status was constantly monitored in dynamic follow-up. We consider that this exactly resulted in the low incidence of obstetric – neonatal and especially somatic complications (preeclampsia, arterial hypertension, gestational diabetes).

Anemia that develops as a complication concomitant with hypothyroid state during pregnancy and referred to as thyroprive anemi . It is not surprise that poor diet could have a particular role in this case as well, however, this can be the subject of further detailed studies in future. The special interest is given to the high incidence of pregnancy-related nausea/vomiting; its known that such cases are mostly associated with hyperthyroid state instead of hypothyroidism. The cause and mechanism of the development of the latter is by far unknown.

**Conclusion.** In the 1st trimester of pregnancy, IGH still increases the risk for development of obstetric and somatic pathologies, regardless of applied diagnostic and treatment measures.

Thus, to prevent the above mentioned complications, we consider it important to use Iodine preparations at pre-gravid preparation stage in addition to complete elimination of behavioral (diet) abnormalities, planning of pregnancy at positive energetic balance and stable normo thyroxinemia background, and as soon as pregnancy starts, evaluation of the thyroid hormonal status and its timely correction if necessary.

## REFERENCES

1. სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მართვა ორსულობის დროს. ქართულ ენაზე მთარგმნელი და რედაქტორი პროფ. დ. მეტრეველი: 2016. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children // Eur Thyroid J 2014;3:76–94.
2. Фадеев В.В., Лесникова С.В. Гипотиреоз и изолированная гипотироксинемия во время беременности // Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2011; том 7; №1.
3. Akbaba et al. Pregnancy and Isolated Hypothyroxinemia. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 2014;18: 106-110.
4. Gagua T, Tkeshelashvili B, Gagua D. Primary dysmenorrhea: prevalence in adolescent population of Tbilisi, Georgia and Risk Factors // J Turkish –German Gynecological Association N13(3) 2012, 162-8.
5. Gowachirapant S, Melse-Boonstra A, Winichagoon P, Zimmermann MB: Overweight increases risk of first trimester hypothyroxinemia in iodine-deficient pregnant women // Matern Child Nutr. 2014;10:61-71.
6. Haddow JE, Craig WY, Palomaki G, E, Etal. Impact Of Adjusting For the Reciprocal Relationship Between Maternal Weight and Free Thyroxin During Early Pregnancy // Thyroid. 2013;23(2):225-30.
7. Haddow JE, Nereux LM, Palomaki GE, Lambert-Messerlian G, Malone FD, D’Alton ME. An inverse Relationship Between

- Weight and Free Thyroxine During Early Gestation Among Women Treated For Hypothyroidism // Thyroid. 2015; 25(8):949-53.
8. Han Ch, Li Ch, Mao, J. etal. High Bmi Is An Indication Of Maternal Hypothyroidism, Hypothroxinemia and Thyroid-peroxidase Antibody Positivity During Early Pregnancy // Bio Med Resarch International. 2015 ID 35831; 7.
9. He Y, He T, Wang Y, Xu Z, Xu Y, Wu Y, Ji J, Mi Y. Comparison of the effect of different diagnostic criteria of subclinical hypothyroidism and positive TPO-Ab on pregnancy outcomes. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2014 Nov;49(11):824-8.
10. Hirsch D, Levy S, Nadler V, Kopel V, Shainberg B, Toledano Y. Pregnancy outcomes in women with severe hypothyroidism // Eur J Endocrinol. 2013 Jul 29;169(3):313-20.
11. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Edward Visser W, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Alec Ross H, Hooijkaas H, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Visser TJ, Steegers EA, Medici M, Peeters RP. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the Generation R Study // J Clin Endocrinol Metab. September 13, 2013.
12. Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C., Hubalewska-Dydejczyk A., Negro R. Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children // Eur Thyroid J 2014;3:76-94.
13. Martin B, Golden E., Carlson OD., Egan JM., Mattson M.P., Maudsley S. Caloric restriction: impact upon pituitary function and reproduction // Ageing Res. Rev, 2009; 7(3): 224.
14. Morchiladze N, Tkeshelashvili B, Gagua D, Gagua T. Risk Factors of Thyroid Pathology Formation in Outpatient Pregnant Population // Georgian Medical News, 2016; N6(255): 40-45.
15. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes // Iran J Reprod Med. 2015 Jul;13(7):387-96.
16. Negro R, Soldin OP, Obregon MJ, Stagnaro-Green A. Hypothyroxinemia and pregnancy // Endocr Pract. 2011 May-Jun;17(3):422-9.
17. Pearce S, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters R, Razvi S, Wemeau J-L: 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism // Eur Thyroid J 2013;2:215-228.
18. Sellix M.T, Menaker M. Circadian clocks in mammalian reproductive physiology: effects of the „other” biological clock on fertility // Discover Med. 2011 Apr; 11(59):237-81.
19. Sheehan PM<sup>1</sup>, Nankervis A, Araujo Júnior E<sup>1</sup>, Da Silva Costa F<sup>1</sup>. Maternal Thyroid Disease and Preterm Birth: Systematic Review and Meta-Analysis // J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov;100(11):4325-31.
20. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health // Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 21;9:CD011263.
21. Vissenberg R, Goddijn M, Mol BW, Van Der Post JA, Flierris E, B:sschop PW. Thyroid dysfunction in / pregnant women: clinical dilemmas // Ned Tijdschr. Geneesk. 2012; 156(49):A5163
22. Wang S, Li M, Chu D, Liang L, Zhao X, Zhang J. Clinical or subclinical hypothyroidism and thyroid autoantibody before 20 weeks pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2014 Nov;49(11):816-22.
23. Xiaona Hu, Xiaochun Teng, Hongzhi Zheng, Zhongyan Shan, Jing Li, Ting Jin, Chuhui Xiong, Hongmei Zhang, Chenling Fan, Weiping Teng. Iron deficiency without anemia causes maternal hypothyroxinemia in pregnant rats // Nutrition Research Volume 34, Issue 7, July 2014, Pages 604–612
24. Yang J, Guo H, Ding S, Tao B, Zhang X. [Effect of the treatment acceptance on the perinatal outcomes in women with

subclinical hypothyroidism, positive thyroid gland peroxidase antibody in early pregnancy] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2015 Sep;50(9):652-7.

25. Yu X, Shan Z, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, Liu A, Teng X, Zhou W, Li C, Xu B, Bi L, Meng T, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang X, Yang L, Fan C, Teng W. Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China // J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1594-601. doi: 10.1210/jc.2014-3887. Epub 2015 Jan 19.

26. Zhu YD, Han Y, Huang K, Zhu BB., Yan SQ, Ge X, Zhou SS, Xu YY, Ren L, Sheng J, Pan WJ, Hao JH1, Zhu P, Tao FB. The impact of isolated maternal hypothyroxinemia on the incidence of large-for-gestational-age infants: the Ma'anshan Birth Cohort study // BJOG. - 2017 Dec 19. doi: 10.1111/1471-0528.15107.

## SUMMARY

### IMPORTANCE OF ISOLATED GESTATIONAL HYPOTHYROXINEMIA IN THE DEVELOPMENT OF OBSTETRIC AND SOMATIC PATHOLOGIES

Morchiladze N., Tkeshelashvili B., Gagua T., Gagua D.

*Tbilisi State Medical University; "David Gagua Clinic" Ltd., Tbilisi, Georgia*

The isolated hypothyroxinemia of pregnancy (IHP) has gained specific attention in the specialized literature during the recent years as the possible factor impeding the intellectual development of fetus and increasing the risk of complications related with pregnancy, delivery and perinatal period.

Aim of the study was to define the importance of isolated hypothyroxinemia in the development of obstetric and somatic pathologies in outpatient population of pregnant females.

The study of prospective design was performed at the base of "David Gagua Clinic" Ltd. Based on hospital referral we selected the pregnant patients who were diagnosed for isolated hypothyroxinemia in the 1st trimester of pregnancy by clinical-laboratory studies.

104 pregnant females with isolated hypothyroxinemia were included in the main group, and 58 pregnant females of reproductive age who were not identified to have thyroid pathology by screening studies were included in the control group. The questionnaire used in the study process included the retrospective medical history data, demographic findings, information about premorbid background, genetic burden of somatic pathology, social-economical factors (including education level, living conditions, economic income, family environment etc.) and concomitant somatic pathology.

In addition, it included the clinical and para-clinical study data and pregnancy follow-up findings. The test studies for thyroid status were performed every trimester and after one month postpartum.

The software packages Microsoft Excel (2010) and SPSS/v.12 was used for statistical treatment of data. The

© GMN

digital data is presented by  $M \pm STD$ , where M is the arithmetic mean and STD is the standard deviation of arithmetic mean. To define the confidence interval for the indices and their relation, we calculated  $\chi^2$  and p, whose critical value was defined to be 0.05.

Based on analysis of the acquired data, we found out that pregnant females with isolated hypothyroxinemia were more statistically demonstrating asthenia, dry skin, increased hair loss and fragile nails, and from somatic disorders – pregnancy-associated vomiting and anemia. From concomitant diseases, allergic disorders (18.2%), primary dysmenorrhea (27.8%), spontaneous abortions (25%) were taking the highest incidence rate and other obstetric complications (premature delivery, late delivery) were higher in the main group, though statistically significant difference was not demonstrated.

It must be noted that isolated hypothyroxinemia in the studied cohort was mostly found in 1st trimester of pregnancy, whereas according to the literature data, the latter is demonstrated more frequently in the second or third trimester.

The above mentioned makes us consider that the iodine deficit in the cohort of pregnant females studied by us was probably present before pregnancy as well and maybe with even higher extent.

Thus, the isolated hypothyroxinemia developed in the very first trimester of pregnancy still has its negative impact on the pregnancy course and outcome, despite of applied treatment. According to performed studies and their results, for the prevention of obstetric and perinatal complications, its important to administer iodine preparations together with folic acid at pregravid stage in addition to complete elimination of diet abnormalities, plan the pregnancy in stable normothyroxinemia conditions and at positive energetic balance. In addition, its desirable to perform the repeated thyroid status evaluation in the first trimester of pregnancy and timely administration of adequate therapeutic measures in case of finding any pathology.

**Keywords:** isolated hypothyroxinemia of pregnancy, pregnant females, obstetric and somatic pathologies.

## РЕЗЮМЕ

### ЗНАЧЕНИЕ ИЗОЛИРОВАННОЙ ГИПОТИРОКСИНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ В ФОРМИРОВАНИИ АКУШЕРСКОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Морчиладзе Н.А., Ткшелашвили Б.Д., Гагуа Т.Д., Гагуа Д.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет; ООО «Клиника Гагуа», Тбилиси, Грузия*

В последние годы в специальной литературе особое внимание уделяется изолированной гипотирексии

немии беременных (ИГБ) как возможному фактору, обуславливающему препятствие для интеллектуального развития плода и рост осложнений беременности, родов и послеродового периода.

Целью исследования явилось установление значения изолированной гипотирексинемии беременных в формировании акушерской и соматической патологии в амбулаторной популяции беременных.

Проведено открытое контролируемое проспективное исследование на базе ООО «Клиника Давида Гагуа». На основании обращений в клинику подобраны беременные, у которых в результате клинических и лабораторных исследований в первом триместре беременности установлен диагноз ИГБ. Эти беременные составили основную группу (n=104), контрольную группу составили беременные (n=58), у которых тиреоидная патология не обнаружена. Опросный лист, используемый в ходе исследования, охватывал ретроспективные анамнезные и демографические показатели, информацию о преморбидном фоне, наследственности соматической патологии, социально-экономических факторах и существующей соматической патологии. Исследования тиреоидного статуса проводились в каждом триместре и спустя месяц после родов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством программных пакетов Microsoft Excel (2010) и SPSS v.12. Цифровые показатели представлены в виде  $M \pm m$ . Для установления достоверности связи между показателями использованы критерии  $\chi^2$  и p, данные считались достоверными при  $p < 0,05$ .

На основании анализа полученных результатов установлено, что в группе беременных с ИГ статистически достоверно более часто отмечалась астения, сухость кожи, усиленное выпадение волос, ломкость ногтей, а из осложнений беременности – рвота и анемия. Среди сопутствующей патологии преобладали аллергические заболевания (18,2%), первичная дисаминорея (27,8%), а также в анамнезе случаи самопроизвольного прерывания беременности в сроке до 22 недель (25%).

Следует отметить, что в исследуемом контингенте беременных ИГ чаще всего выявлена в первом триместре, а по литературным данным, ИГБ, в основном, проявляется на более поздних сроках беременности.

Таким образом, развитие ИГБ в первом триместре, несмотря на проведенное лечение, негативно влияет на течение и исход беременности. С целью профилактики акушерских и перинатальных осложнений желательнее планировать беременность только при достижении устойчивой нормотироксинемии, оценить тиреоидный статус на ранних этапах гестации и в случае выявления нарушений – своевременно начать адекватное лечение.

## რეზიუმე

ორსულთა იზოლირებული ჰიპოთირექსინემიის მნიშვნელობა სამედიცინო და სომატური პათოლოგიის ფორმირებაში

ნ. მორჩილაძე, ბ. ტყეშელაშვილი, თ. გაგუა, დ. გაგუა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; შპს „გაგუას კლინიკა“, თბილისი, საქართველო

უკანასკნელი წლების სპეციალურ ლიტერატურაში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ორსულთა იზოლირებულ ჰიპოთირექსინემიას (ოიპ), როგორც ნაყოფის ინტელექტუალური განვითარების შემაფერხებელ, ორსულობის, მშობიარობისა და პერინატალური გართულებების რისკის მატების შესაძლო განმაპირობებელ ფაქტორს.

კვლევის მიზანი იყო ორსულთა ამბულატორულ პოპულაციაში იზოლირებული ჰიპოთირექსინემიის მნიშვნელობის დადგენა სამედიცინო და სომატური პათოლოგიის ფორმირებაში.

ჩატარდა პროსპექტული ტიპის კვლევა შპს „დავით გაგუას კლინიკის“ ბაზაზე. კლინიკაში მომართვიანობის საფუძველზე შერჩეული იყო ორსულები, რომელთაც კლინიკურ-ლაბორატორიული კვლევის შედეგად I ტრიმესტრში დაუდგინდათ იზოლირებული ჰიპოთირექსინემიის დიაგნოზი.

ძირითად ჯგუფში გაერთიანდა 104 ორსული იზოლირებული ჰიპოთირექსინემიით, საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა რეპროდუქციული ასაკის 58 ორსულმა, რომელთაც სკრინინგული კვლევით არ გამოუვლინდა თიროიდული პათოლოგია.

კვლევის პროცესში გამოყენებული კითხვარი მოიცავდა რეტროსპექტულ ანამნეზურ მონაცემებს, დემოგრაფიულ მახვენებლებს, ინფორმაციას პრემორბიდული ფონის, სომატური პათოლოგიით მემკვიდრული დატვირთვის, სოციალურ-ეკონომიური (განათლების დონე, საყოფაცხოვრებო პირობები, ეკონომიური შემოსავალი, ოჯახური გარემო) ფაქტორების და თანდართული სომატური პათოლოგიის შესახებ, აგრეთვე კლინიკური და პარაკლინიკური კვლევის მონაცემებსა და ორსულობის მიმდინარეობაზე დაკვირვების შედეგებს. თიროიდული სტატუსის ტესტური კვლევები ტარდებოდა ყოველ ტრიმესტრში და მშობიარობიდან ერთი თვის შემდეგ.

მონაცემების სტატისტიკური დამუშავების მიზნით გამოყენებული იყო პროგრამული პაკეტი Microsoft Excel (2010) და SPSS v.12. ციფრობრივი მონაცემები წარმოდგენილია  $M \pm STD$  სახით, სადაც



მარის საშუალო არითმეტიკული და STD-საშუალო არითმეტიკულის სტანდარტული გადახრა. მაჩვენებლებს შორის კავშირის სანდოობის დასადგენად გამოთვლილია  $\chi^2$  და p, რომლის კრიტიკულ მნიშვნელობად მიჩნეული იყო  $<0,05$ .

მიღებული მონაცემების გაანალიზების საფუძველზე დადგინდა, რომ იპ-ის მქონე ორსულებს სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ხშირად აღენიშნებოდათ ასთენია, კანის სიმშრალე, თმის გაძლიერებული ცვენა და ფრხილების მტვრევადობა, ხოლო სომატური დაავადებებიდან – ორსულთა ღებინება და ანემია. თანმხლები დაავადებების მხრივ ჭარბობდა ალერგიული დაავადებები (18,2%), პირველადი დისმენორეა (27,8%).

აღსანიშნავია, რომ შესწავლილ კონტიგენტში იპ გამოვლინდა ორსულობის I ტრიმესტრში, ხოლო ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით ეს უკანასკნელი უფრო ხშირად მეორე ან მესამე ტრიმესტრში იჩენს თავს.

სავარაუდოა, რომ ჩვენს მიერ შესწავლილ

ორსულთა კონტიგენტში იოდის დეფიციტი ორსულობამდე აღინიშნებოდა და შესაძლოა აღმატებული ხარისხითაც.

ამრიგად, ორსულობის პირველივე ტრიმესტრში განვითარებული იზოლირებული ჰიპოთიროქსინემია, მიუხედავად ჩატარებული მკურნალობისა, ნეგატიურ გავლენას მაინც ახდენს ორსულობის მიმდინარეობასა და გამოსავალზე. ჩატარებული კვლევის შედეგების მიხედვით, სამეანო და პერინატალური გართულებების პრევენციის მიზნით, მნიშვნელოვანია პრეგრაიდული მომზადების ეტაპზე ფოლიუმის მჟავასთან ერთად იოდის პრეპარატების გამოყენება, დიეტის მოდიფიკაცია და მყარი ნორმოთიროქსინემიის და დადებითი ენერგეტიკული ბალანსის მიღწევის პირობებში ორსულობის დაგეგმვა. ამავდროულად, სასურველია ორსულობის პირველივე ტრიმესტრში თირიდიული ჰორმონული სტატუსის განმეორებითი შეფასება და დარღვევების გამოვლენის შემთხვევაში – ადექვატური თერაპიული ღონისძიებების დროულად დაწყება.

## ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА РАЗМЕЩЕНИЯ АРМИРУЮЩЕГО ЭЛЕМЕНТА СТЕКЛОВОЛОКОННОЙ АДГЕЗИВНОЙ ШИНЫ ПОСРЕДСТВОМ ИЗУЧЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ В АРТИКУЛЯТОРЕ И ПОСЛЕДУЮЩЕГО ПАРАЛЛЕЛОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

<sup>1</sup>Левандовский Р.А., <sup>1</sup>Беликова Н.И., <sup>1,2</sup>Беликов А.Б., <sup>1</sup>Годованец О.И., <sup>1</sup>Накашидзе Г.Н.

<sup>1</sup>Высшее государственное учебное заведение "Буковинский государственный медицинский университет", Черновцы; <sup>2</sup>Украинская академия наук, Киев, Украина

Известно, что волоконные адгезивные шины, благодаря целому ряду преимуществ, в сравнении с традиционными методами шинирования, позволяют эффективно устранить один из ведущих симптомов генерализованного пародонтита - патологическую подвижность [6,7,23,11], что дает основание рекомендовать их для более широкого использования в комплексном лечении этой патологии [2-4,12]. Однако, данные литературы свидетельствуют, что сравнительно высокий процент (94,7%) клинко-рентгенологической стабилизации воспалительно-деструктивного процесса, происходящего в пародонте на протяжении первых 6 месяцев, спустя год понижается до 62,6% [13,14]. Вышеприведенные данные диктуют необходимость поиска способов оптимизации проводимого шинирования. Несмотря на весьма богатый выбор шин и способов шинирования [1,2,17-20], существующие конструкции имеют небольшой срок эксплуа-

тации, поскольку происходит снижение их функциональной и эстетической ценности в виде рецессии десны и усиления подвижности всего блока шинированных зубов [3]. Кроме того, шинирующие конструкции не всегда соответствуют основным критериям биомеханики зубных рядов [5,12]. Проблема выбора оптимальной конструкции шинирующего устройства для стабилизации подвижных зубов при пародонтите по сей день остается актуальной [3-4,7,15,17,22]. При шинировании зубов с пораженным пародонтом роль параллелометрии имеет особое значение, так как увеличивается смещение и непараллельность подвижных зубов. При изготовлении шин на различные группы зубов имеются особенности, которые необходимо учитывать при проведении параллелометрии [21].

Целью исследования явилась разработка наиболее оптимального варианта размещения армирующего элемента стекловолоконной шины при подвижности

передних зубов на основе параллелометрического изучения диагностических моделей челюстей.

**Материал и методы.** С целью дополнения выбора и планирования метода шинирования, в частности определения места размещения армирующего элемента - на оральной или вестибулярной поверхности, использовали диагностические модели. На диагностических моделях проанализировано 52 случая шинирования фронтальных зубов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и подвижностью зубов I-II степени. Размещение армирующего элемента с язычной или вестибулярной стороны соответствовало методике Н.И. Беликова и соавт. [9,10]. Место размещения армирующего элемента выбирали в зависимости от высоты коронок фронтальных зубов, их наклона, степени подвижности, отношений внеальвеолярной и внутриальвеолярной частей, вида прикуса. Для выявления травматической окклюзии и установления преждевременных контактов проводился анализ диагностических моделей челюстей, изготовленных из высокопрочного гипса, которые также были объективным контролем для сравнения результатов до и после лечения. Именно на моделях челюстей хорошо видна язычная поверхность зубных рядов при их смыкании, локализация фасеток стирания, что значимо для учета окклюзионных нарушений и указывает на хронический характер травматического контакта. Кроме того, на моделях челюстей может быть намечена последовательность мероприятий по выравниванию окклюзионных контактов методом шлифования, шинирования или протезирования [1,2,11,13,15]. В зависимости от величины наклона фронтальных зубов, степени резорбции альвеолярного отростка, вида прикуса и степени подвижности зубов, подлежащих шинированию, выбирали соответствующий наклон гипсовой модели на столике параллелометра [16].

**Результаты и их обсуждение.** При анализе гипсовых моделей изучали степень резцового перекрытия, определяли форму зубных дуг, величину клинических коронок и параллельность зубов, оценивали потерю множественных окклюзионных контактов путем выявления наклонов, поворотов, перемещения зубов. Длину ленты армирующего материала также определяли на диагностических моделях с помощью специальной фольги или зубных флоссов. Анализ диагностических моделей проводили в параллелометре с использованием метода выбора (рис. 1).

Для этого модели закрепляли на столике параллелометра в горизонтальном (нулевом) положении (рис. 2). Причем, положение модели на столике параллелометра было отправной точкой как для орального, так и вестибулярного шинирования. При изготовлении шин на передние зубы нижней или верхней челюсти, имеющих вестибулярный наклон (протрузию), необходимо тщательное изучение диагностических моделей в артикуляторе и проведение их предварительной параллелометрии. В противном случае



Рис. 1. Внешний вид параллелофреза (фирма "Bredent BF2")



Рис. 2. Горизонтальное (нулевое) положение модели на столике параллелометра

при их изготовлении могут быть допущены ошибки, причиной которых является высокое расположение линии обзора на вестибулярной поверхности передних зубов, т.е. почти у режущего края. В связи с этим, условия для наложения адгезивной шины резко ухудшаются ввиду отсутствия места на опорной части зубов с вестибулярной стороны. С помощью соответствующего наклона модели можно легко увеличить опорную зону. При планировании размещения шины на вестибулярной поверхности осуществляли задний наклон модели, при язычном - передний (вестибулярный).

Для получения необходимого наклона столик параллелометра освобождали от зажима, наклоняли модель и вертикальным штифтом-анализатором определяли уровень расположения экваторной линии на каждом зубе с вестибулярной и язычной сторон. На диагностической модели необходимо отметить степень обнажения зубов при улыбке, что позволит определить уровень размещения армирующего элемента адгезивной шины, чтобы сделать его незаметным при улыбке. При изучении наклоненной модели край вертикального штифта-анализатора передвигался на уровне десневого края. Точки соприкосновения самого штифта и поверхности зуба показывали уровень, на котором располагается линия обзора или линия ретен-

ции. Наклон модели на столике параллелометра определял и уровень размещения ретенционной борозды для укладки адгезивной шины. После установления ретенционной зоны подводили грифель к каждому зубу так, чтобы его нижний край находился и перемещался на уровне десневого края, намечали линию сначала на вестибулярных, а затем на оральных поверхностях всех зубов. При планировании размещения шины на вестибулярной поверхности осуществляли задний наклон модели, подводя анализирующий стержень к вестибулярной поверхности фронтальных зубов, а после определения ретенционной зоны на всех фронтальных зубах его заменяли на грифель карандаша и чертили линию обзора (рис. 3).



Рис. 3. Этап черчения линии обзора (ретенции) на вестибулярной поверхности фронтальной группы зубов

В зависимости от степени вестибулярного наклона передних зубов ретенционная зона поднималась высоко, почти к режущему краю коронок резцов, опускаясь низко в области клыков. Кривизна линии обзора зависела от степени наклона фронтальных зубов, отношений их внеальвеолярной и внутриальвеолярной частей, а также от вида прикуса. Сняв модель со столиком с основания параллелометра, тонким фломастером или мягким карандашом обводили полученную общую экваторную линию ретенционной зоны (рис 4).

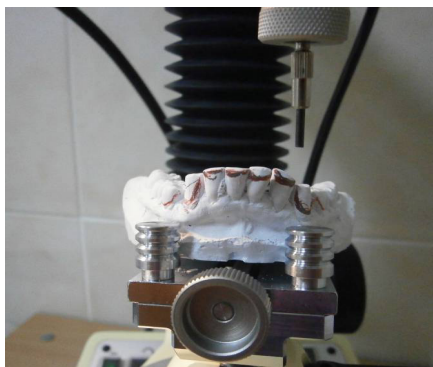


Рис. 4. Этап маркировки линии обзора на гипсовой модели нижней челюсти

В зависимости от степени наклона фронтальных зубов и резорбции альвеолярного отростка, вида прикуса и степени патологической подвижности зубов,

подлежащих шинированию, выбирали соответствующий наклон модели. Угол наклона зубов измеряли с помощью прибора, который состоял из транспортира, к координатной точке которого прикрепляли подвижный металлический стержень, указывающий величину угла наклона модели (рис. 5).

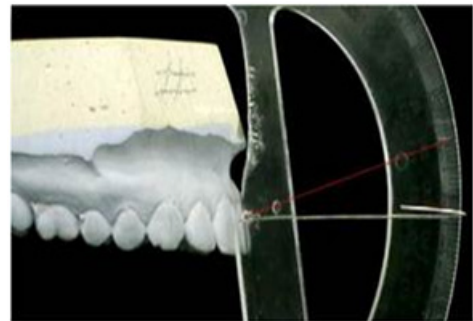


Рис. 5. Этап измерения угла наклона зубов на гипсовой модели

В результате изучения диагностических моделей и проведения параллелометрии установлены наиболее оптимальные варианты размещения армирующих элементов адгезивной стекловолоконной шины при шинировании подвижных зубов фронтального участка верхней и нижней челюстей в зависимости от вида прикуса и степени резорбции.

Так, при прямом прикусе и резорбции кости до  $\frac{1}{4}$  высоты по данным рентгенографии выбирали задний наклон модели, и армирующий элемент адгезивной шины размещали на вестибулярной поверхности нижней челюсти. При прогеническом (мезиальный) или прогнатическом (дистальный) прикусе для планирования шинирования фронтальных зубов и размещения армирующего элемента с вестибулярной стороны выбирали задний наклон модели, освобождая для тщательного осмотра вестибулярную поверхность зубов. Кривизна ретенционной линии зависела от степени резорбции альвеолярного отростка и патологической подвижности зубов. Вследствие неравномерной подвижности зубов ретенционная зона проходила высоко, почти на уровне режущего края резцов и опускалась как можно ниже в области клыков, что в отдельных случаях и приводило к их депульпированию.

При глубоком резцовом перекрытии зубов ввиду отсутствия места на вестибулярной поверхности фронтальных зубов выбирали передний наклон модели с переносом армирующего элемента адгезивной шины на язычную поверхность. Анализируя вариант ортогнатического прикуса или ортогнатического перекрытия, возникала проблема невозможности или затруднений при наложении шины на вестибулярной поверхности зубов нижней челюсти. Ситуация была подобна глубокому резцовому перекрытию. Это приводило к тому, что, даже при положительной мотивации пациентов, армирующий элемент на зубах нижней челюсти приходилось размещать на язычной поверхности.

Недостатком размещения армирующего элемента на язычной поверхности при скученности резцов являлась невозможность корректировки положения зубов после наложения шины и проведения ее межпроксимальной адаптации, а при наложении адгезивной шины на вестибулярной поверхности с помощью реставрации можно было полностью восстановить первоначальное положение зубов, закрепив его на длительное время.

Итак, благодаря предварительному изучению диагностических моделей в артикуляторе выбирали наиболее оптимальный путь наложения и размещения армирующего элемента адгезивной шины в параллелометре с дальнейшим использованием традиционной методики (оральное шинирование) или собственной методики (вестибулярное шинирование), обоснованность которой доказана в публикациях [5,8].

#### Выводы.

1. На основании изучения диагностических моделей в артикуляторе и последующего параллелометрического исследования разработан наиболее оптимальный вариант размещения армирующего элемента стекловолоконной шины при подвижности передних зубов с учетом вида прикуса и степени резорбции костной ткани.

2. Для наиболее оптимального варианта размещения армирующего элемента адгезивной шины при ортогнатическом прикусе и глубоком резцовом перекрытии выбирали передний наклон модели с переносом армирующего элемента адгезивной шины на язычную поверхность. При прямом, прогнатическом и прогеническом прикусах и резорбции кости до  $\frac{1}{4}$  высоты (по данным рентгенографии) выбирали задний наклон модели с размещением армирующего элемента адгезивной шины на вестибулярной поверхности нижней челюсти.

3. Недостатком размещения армирующего элемента на язычной поверхности при скученности резцов являлась невозможность корректировки положения зубов после наложения шины и проведения ее межпроксимальной адаптации, а при наложении адгезивной шины на вестибулярной поверхности с помощью реставрации можно было полностью восстановить первоначальное положение зубов, закрепив его на длительное время.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдумомунов А.О. Обоснование принципов шлифования и шинирования фронтальной группы зубов у больных с заболеваниями пародонта (клиническое и биомеханическое исследование). Автореф. дис... канд. мед. наук.; ЦНИИ стоматологии МЗ СССР; М.: 1990; 22.
2. Адамчик А.А. Оценка эффективности шинирования шиной из диоксида циркония и материала «Glasspan» при заболеваниях пародонта. Кубанский научный медицинский вестник 2013; 1(136): 16-18.
3. Акулович А.В. Адгезивные системы в пародонтологии. Пародонтология 2009;2: 26-33.

4. Акулович А.В. Клинико-лабораторное исследование применения современных иммобилизационных систем для шинирования в комплексном лечении заболеваний пародонта. Автореф. дисс... кан. мед. наук. Санкт-Петербург: 2010; 18.
5. Беликова Н.И., Петрушанко Т.А. Биомеханическое обоснование шинирования подвижных зубов с сохранением их подвижности на уровне физиологической. GSAnews 2013; 9 (222): 23-28.
6. Белоусов Н.Н. Определение эффективности шинирования зубов при тяжелых формах воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтология 2009; 1: 8-10.
7. Белоусов Н.Н., Буланов В.И. Проблемы обследования и диагностики при заболеваниях пародонта. Стоматология 2004; 2: 19-20.
8. Белікова Н.І. Гістотопографічні особливості будови різців у собак в нормі та зміни її при накладанні адгезивної шини з оральної або вестибулярної поверхні різцевої групи зубів. Вісник проблем біології і медицини 2012; 4; 2(97): 221-224.
9. Белікова Н.І., Шиленко Д.Р., Беліков О.Б. Деклараційний патент на корисну модель № 70444 Україна, МПК А61С 13/23. Спосіб шинування зубів фронтальної ділянки верхньої щелепи № u201114349; заявл. 05.12.2011; опубл. 11.06.2012, Бюл. №11.
10. Белікова Н.І., Шиленко Д.Р., Беліков О.Б. Деклараційний патент на корисну модель № 33679 Україна, МПК (2008.01) А61С 13/23. Спосіб шинування зубів фронтальної ділянки нижньої щелепи / № u20801572; заявл. 07.02.2008; опубл. 10.07.2008, Бюл. №13.
11. Блашкова С.Л., Макарова Н.А., Гиниятуллин И.И. Основы диагностической и лечебной тактики ведения больных пародонтитом. Учебно-метод. пособие. Казань: ИГМА-пресс; 2010; 60.
12. Болгова Б.С. Биомеханические основы моделирования в стоматологии. Вісник проблем біології і медицини 2007; 1: 151-153.
13. Бронников О.Н. Клинико-функциональная сравнительная оценка методов шинирования у больных хроническим генерализованным пародонтитом. Автореф. дис... кан. мед. наук. Центр. науч.-исслед. ин-т стоматологии МЗ РФ: 2005; 21.
14. Гинали Н.В. Морфометрическое исследование рельефа поверхности стенки альвеолы. Российский стоматологический журнал 2000; 1: 6-11.
15. Гризодуб Е.В. Усовершенствование методов шинирования подвижных зубов при заболеваниях тканей пародонта. Український стоматологічний альманах 2006; 2: 34-36.
16. Дмитренко С.В., Бердин В.В., Севастьянов А.В. и др. Особенности расположения передних зубов при оптимальной функциональной окклюзии с различными вариантами макродонтизма. Современные проблемы науки и образования [Электронная версия] 2012; 6; -<http://www.science-education.ru/106-7732>
17. Жолудев С.Е., Делец А.В. Обоснование применения различных шинирующих конструкций при атрофических процессах в тканях пародонта (Обзор литературы). Проблемы стоматологии 2013; 4: 16-22.
18. Жулев Е.Н., Щепетнова Е.Е. Ортопедическое лечение хронического генерализованного пародонтита как этап комплексного этиопатогенетического лечения. Стоматология «Обзорение. Медтехника» 2012; 11 (75): 34-36.
19. Журавлев В.А., Казакова А.В. Методы фиксации под-

вижных зубов при лечении хронического генерализованного пародонтита. Обзор литературы. Проблемы стоматологии [Электронная версия] 2014; 2; - <https://cyberleninka.ru/>  
20. Загорский В.А. Использование временного шинирования зубов как одного из этапов лечения при заболеваниях тканей пародонта. Международный научный журнал «Символ науки» 2016; 8: 172-176  
21. Ирошников Е.С., Шевченко В.И. Параллелометрия в ортопедической стоматологии. М.: Медицина: 1989; 128.  
22. Agrawal A.A., Chitko S.S. The use of silane-coated industrial glass fibers in splinting periodontally mobile teeth. Indian J Dent Res. 2011; Jul-Aug; 22 (4): 594-6.  
23. Nibali L., Farias B.C., Vajgel A. et al. Tooth loss in aggressive periodontitis: a systematic review. J Dent Res. 2013; Oct; 92 (10): 868-75.

## SUMMARY

### JUSTIFICATION OF CHOICE OF THE POSITION OF THE REINFORCEMENT ELEMENT OF A GLASS-FIBER ADHESIVE TIRE BASED ON THE STUDY OF DIAGNOSTIC MODELS IN THE ARTICULATOR AND THE FOLLOWING PARALLELMETRIC RESEARCH

<sup>1</sup>Levandovsky R., <sup>1</sup>Belikova N., <sup>1,2</sup>Belikov A.,  
<sup>1</sup>Godovanets O., <sup>1</sup>Nakashidze G.

<sup>1</sup>Higher State Educational Institution "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi; <sup>2</sup>Ukrainian Academy of Sciences, Kiev, Ukraine

The aim of the study was to develop the most optimal variant for placing the reinforcing element of a fiberglass splint with the mobility of the anterior teeth on the basis of a parallelometric study of the diagnostic models of the jaws depending on the type of occlusion and the degree of bone resorption. For the most optimal variant of the placement of the reinforcing element of the adhesive splint with orthognathic bite and deep incisal overlap, the front slope of the model was selected with the transfer of the reinforcing element of the adhesive splint onto the lingual surface. With direct, prognathic and progenic bite and bone resorption up to ¼ height (according to retrography data), the back slope of the model was selected with the placement of the reinforcing element of the adhesive splint on the vestibular surface of the lower jaw. The disadvantage of locating the reinforcing element on the lingual surface when the incisors were crowded was that after the application of the splint and inter-proximal adaptation, the change in the position of the teeth was not corrected. On the contrary, when applying an adhesive splint on the vestibular surface with the help of restoration, it was possible to completely restore the original position of the teeth and fix it for a long time.

**Keywords:** abnormal mobility of teeth, type of bite, adhesive splinting, parallelmetric.

## РЕЗЮМЕ

### ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА РАЗМЕЩЕНИЯ АРМИРУЮЩЕГО ЭЛЕМЕНТА СТЕКЛОВОЛОКОННОЙ АДГЕЗИВНОЙ ШИНЫ ПОСРЕДСТВОМ ИЗУЧЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ В АРТИКУЛЯТОРЕ И ПОСЛЕДУЮЩЕГО ПАРАЛЛЕЛОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

<sup>1</sup>Левандовский Р.А., <sup>1</sup>Беликова Н.И., <sup>1,2</sup>Беликов А.Б.,  
<sup>1</sup>Годованец О.И., <sup>1</sup>Накашидзе Г.Н.

<sup>1</sup>Высшее государственное учебное заведение "Буковинский государственный медицинский университет", Черновцы; <sup>2</sup>Украинская академия наук, Киев, Украина

Целью исследования явилась разработка наиболее оптимального варианта размещения армирующего элемента стекловолоконной шины при подвижности передних зубов на основании параллелометрического изучения диагностических моделей челюстей в зависимости от вида прикуса и степени резорбции костной ткани. Для наиболее оптимального варианта размещения армирующего элемента адгезивной шины при ортогнатическом прикусе и глубоком резцовом перекрытии выбирали передний наклон модели с переносом армирующего элемента адгезивной шины на язычную поверхность. При прямом, прогнатическом и прогеническом прикусах и резорбции кости до ¼ высоты (по данным рентгенографии) выбирали задний наклон модели с размещением армирующего элемента адгезивной шины на вестибулярной поверхности нижней челюсти. Недостатком размещения армирующего элемента на язычной поверхности при скученности резцов являлась невозможность корректировки положения зубов после наложения шины и проведения ее межпроксимальной адаптации, а при наложении адгезивной шины на вестибулярной поверхности с помощью реставрации можно полностью восстановить первоначальное положение зубов, закрепив его на длительное время.

## რეზიუმე

მინაბოტკოვანი ადგეზიური არტაშანის გამამაგრებელი ელემენტის განთავსების არჩევის დასაბუთება არტიკულატორში დიაგნოსტიკური მოდელების შესწავლის და შემდგომი პარალელმეტრიული კვლევების საფუძველზე

<sup>1</sup>რ. ლევანდოსკი, <sup>1</sup>ნ. ბელიკოვა, <sup>1,2</sup>ა. ბელიკოვი,  
<sup>1</sup>ო. გოდოვანეცი, <sup>1</sup>გ. ნაკაშიძე

<sup>1</sup>უკრაინის უმაღლესი სახელმწიფო სასწავლო დაწესებულება "ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი", ჩერნოვცი; <sup>2</sup>უკრაინის მეცნიერებათა აკადემია, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანი იყო მინაბოტკოვანი ადგეზიური არტაშანის გამამაგრებელი ელემენტის ოპ-

ტიმალური ვარიანტის შემუშავება წინა კბილების მოძრაობისას ყბების დიაგნოსტიკური მოდელების პარალელომეტრული შესწავლის საფუძველზე თანკბილის სახეობასა და ძვლოვანი ქსოვილის რეზორბციის ხარისხთან დამოკიდებულებაში. მინაბოჭკოვანი გამამაგრებელი ელემენტის ადგეზიური არტაშანების განთავსების უფრო ოპტიმალური ვარიანტისათვის ორთოგნატული თანკბილისა და ღრმა საჭრელი გადაფარვისას ირჩევდნენ მოდელის წინა დახრილობას გამამაგრებელი ელემენტის ადგეზიური არტაშანის ენის ზედაპირზე გადატანით. პირდაპირი, პროგნატული და პროგენული თანკბილისა და ძვლების რეზორბციის 1/4 სიმაღლის, რენტგენოგრაფიის მო-

ნაცემების მიხედვით, ხდებოდა მოდელის უკანა დახრილობის არჩერვა მინაბოჭკოვანი გამამაგრებელი ელემენტის ადგეზიური არტაშანების ქვედა ყბის ვესტიბულურ ზედაპირზე განთავსებით. გამამაგრებელი ელემენტის ენობრივ ზედაპირზე განთავსების ნაკლს წარმოადგენს კბილების მდგომარეობის კორექციის შეუძლებლობა საჭრელების მჭიდროდ განლაგების პირობებში არტაშანის დადებისა და მისი პროქსიმალთშორისი ადაპტაციის გავლისას. ხოლო, რესტავრაციის დახმარებით ადგეზიური არტაშანის დადების შემთხვევაში შესაძლებელია კბილების თავდაპირველი მდგომარეობის მთლიანად აღდგენა და მათი დამაგრება ხანგრძლივი დროით.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ И РЕДОКС-ЗАВИСИМЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПОЛОСТИ РТА

Накудашвили З.К., Мгебришвили С.А., Барбакадзе И.Дж., Саникидзе Т.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет;*

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия*

На современном этапе развития ортопедической стоматологии восстановление дефектов зубного ряда связано с размещением в полости рта чужеродного тела – протеза [2,5,13]. В результате взаимодействия протеза с тканями ротовой полости возможно физическое повреждение слизистой оболочки, деструкция эпителия, образование язв и фиброзной соединительной ткани [7,11,14]. Используемые в съемных протезах биоактивные соединения (смола Polimethyl methacrylate) способствуют массивной гибели фибробластов [3], развитию аллергических, воспалительных или травматических повреждений, что является причиной интервенции микроорганизмов и способствует нарушению иммунного и окислительного баланса в организме [10]. Вышеизложенное вызывает изменение метаболизма, интенсификацию окислительных процессов, пролиферацию или, в некоторых случаях, апоптоз клеток, изменения плоидизма ДНК [12], развитие воспалительных процессов (стоматит, гингивит), деструкцию ткани парадонта и отмирание эпителиальных и мезенхимальных тканей ротовой полости [9].

Устранение и предотвращение повреждающих воздействий стоматологических материалов на ткани ротовой полости является одной из значимых и по сей день не решенных проблем современной стоматологии. Многочисленные исследования проводятся в направлении поиска новых нетравматических протезных материалов.

Целью исследования явилась сравнительная оценка влияния протезов из различных материалов Prothyl Hot, Vertex BasiQ 20 (материалы для зубного протезирования из пластмассы на основе полиметилмета-

крилата) и Perflex Flexi Nylon (материал для зубного протезирования из эластических термопластических полимерных материалов, производных пропилена и нейлона) на иммунологический и редокс-зависимый гомеостаз полости рта.

**Материал и методы.** Наблюдались 60 пациентов, которым были установлены съемные протезы; пациенты были разделены на 3 группы: I группа – 15 пациентов, которым съемные протезы изготовлены на базе пластмассы Prothyl Hot (полимеризация этой пластмассы происходит по общепринятой методике: кювету помещают в воду при температуре 60°C, доводят температуру до 100°C приблизительно за 30 минут и поддерживают эту температуру в течение 30 минут); II группа - 15 пациентов, которым съемные протезы изготовлены на базе пластмассы Vertex BasiQ 20 (пластмасса для быстрой полимеризации - 20 мин в кипящей воде); III группа - 15 пациентов, которым съемные протезы изготовлены на базе Perflex Flexi Nylon (эластичный термопластический полимерный материал, изготовленный литьем под давлением: температура 260°C, время 11 мин, давление 9.5 бар, время охлаждения под давлением - 5 мин). Контрольная группа состояла из 15 добровольцев с практически здоровой полостью рта, которые не употребляли протезов.

Слюну собирали в стеклянную пробирку без применения стимулятора, натошак, до установления протеза и спустя 3 дня и 1 месяц после установления протеза. Содержание белка Р-53 в слюне определяли посредством иммуоферментной тест-системы реактивом „Cusabio“. Содержание цитокинов IL-1β, IL-10 в слюне определяли посредством иммуоферментного метода.

С целью установления состояния редокс-баланса в слюне пациентов определяли содержание липопероксидрадикалов (LOO<sup>•</sup>), активность антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Содержание LOO<sup>•</sup> в слюне определяли методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с использованием спин-метки  $\alpha$ -фенил-тертбутилнитрон (PBN) (SIGMA) в дозе 50 мМ на 0,5 мл крови. Активность антиоксидантных ферментов (каталаза и СОД) определяли по стандартной методике методом спектрофотометрии [15,16].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программного пакета SPSS v10.0.

**Результаты и их обсуждение.** С целью оценки интенсивности апоптоза в тканях полости рта пациентов, использующих съемные протезы, изучалось содержание проапоптозного белка Р-53 в слюне пациентов. В таблице 1 приведены данные о содержании белка Р-53 в слюне пациентов на разных сроках после установления съемных протезов.

Данные, приведенные в таблице, показывают, что в слюне пациентов, нуждающихся в протезировании, содержание белка Р-53 в 4,8 раз превышает его содержание в слюне здоровых пациентов. На 3 день после установления съемного протеза, изготовленного на базе пластмассы Prothyl Hot, содержание белка Р-53 в слюне увеличивается на 88%, а спустя месяц уменьшается и составляет 60% от исходного значения, в 2,88 раз превышая контрольное значение. В слюне пациентов, которым установлены съемные протезы, изготовленные на базе пластмассы Vertex BasiQ20, на 3 день после установления содержание белка Р-53 возрастает на 102% в сравнении с исходными значениями, а месяц спустя уменьшается и составляет 72% от исходного значения, в 3,4 раза превышая контрольное значение.

У пациентов со съемными протезами, изготовленными на базе Perflex Flexi Nylon, на 3 день после установления протеза содержание белка Р-53 на 53% возрастает в сравнении с исходным значением, а месяц спустя этот параметр уменьшается и составляет 54% от исходного значения, в 2,5 раз превышая контрольное значение.

Как известно, активность белка Р-53 регулируется на посттрансляционном уровне. Под воздействием

стрессорных факторов белок Р-53 накапливается в ядре клеток и, посредством связывания со специфическими участками ДНК, регулирует транскрипцию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла и интенсивности апоптоза (циклин G, p21/Waf-1, 14-3-3- $\sigma$ , bax). Активация белка Р-53 может вызвать блокирование клеточного цикла в G1 фазе [6,8], активацию клеточной ДНК-репарационной системы или же регуляцию апоптоза [1,4]. В данном исследовании содержание белка Р-53 в слюне использовано в качестве показателя, отражающего интенсивность апоптоза в полости рта пациентов. Из результатов исследования следует, что в слюне пациентов, нуждающихся в протезировании, увеличивается содержание белка Р-53, что свидетельствует об интенсификации деструктивных процессов и апоптоза в полости рта. 3 дня спустя после установления протезов интенсивность деструктивных процессов и апоптоза в полости рта резко возрастает (на 53%), что, по всей вероятности, обусловлено повреждающим эффектом внесенного в полость рта чужеродного тела (протез). Однако, спустя 1 месяц после протезирования интенсивность апоптоза значительно понижается до уровня, составляющего 54-72% от исходных значений. Необходимо отметить, что минимальный повреждающий эффект выявлен в случае использования протезов, изготовленных на основе Perflex Flexi Nylon.

В таблице 2 приведены данные о содержании цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-10) в слюне пациентов через разные сроки после установления протезов. Согласно данным, приведенным в таблице, в слюне пациентов, нуждающихся в протезировании, показатели содержания цитокинов не отличаются от таковых у лиц, не нуждающихся в протезировании. На 3 день после установления съемного протеза, изготовленного на базе пластмассы Prothyl Hot, содержание IL-1 $\beta$  в слюне увеличилось на 31% в сравнении с исходными значениями, оставаясь на этом уровне в течение последующего 1 месяца; содержание IL-10 в слюне на 3 день после протезирования уменьшилось на 18%, а 1 месяц спустя - еще на 9%.

В слюне пациентов, которым установили съемные протезы, изготовленные на базе пластмассы Vertex BasiQ 20 на 3 день после протезирования содержание IL-1 $\beta$  в слюне увеличилось на 37%, оставаясь на этом

Таблица 1. Содержание белка Р-53 в слюне пациентов, использующих съемные протезы, изготовленные на базе различных материалов

Группы	До использования протеза (мм/мг)	3 дня спустя после установления протеза (мм/мг)	1 месяц спустя после установления протеза (мм/мг)
Контроль	2,50 $\pm$ 0,7		
I	12,0 $\pm$ 2,6	22,6 $\pm$ 2,5*	7,2 $\pm$ 2,7*
II	11,8 $\pm$ 2,8	23,9 $\pm$ 2,3*	8,5 $\pm$ 2,2*
III	11,9 $\pm$ 2,6	18,3 $\pm$ 2,0*	6,4 $\pm$ 2,0*

\*- статистически достоверные изменения в сравнении с контрольными значениями

уровне в течение последующего месяца наблюдения. Содержание IL-10 3 дня спустя после установления протеза уменьшилось на 24%, продолжая уменьшаться еще на 10% в течение последующего 1 месяца.

У пациентов со съёмными протезами, изготовленными на базе Perflex Flexi Nylon на 3 день после установления протезов содержание IL-1 $\beta$  увеличилось в сравнении с исходным значением на 10%, оставаясь на этом уровне в течение последующего месяца. Содержание IL-10 в слюне спустя 3 дня после установ-

ления протеза уменьшилось на 20% и оставалось на этом уровне в течение последующего месяца.

Таким образом, следует заключить, что во время использования съёмного протеза в слюне пациентов увеличивается содержание про- и противовоспалительных цитокинов, что отчасти указывает на развитие воспалительных процессов в полости рта. При этом необходимо отметить, что наименьшие нарушения баланса цитокинов в полости рта выявлены при использовании протезов, изготовленных на базе Perflex Flexi Nylon.

Таблица 2. Содержание цитокинов в слюне (IL-1 $\beta$ , IL-10) пациентов, использующих съёмные протезы, изготовленные на базе различных материалов

Группы	Цитокины	До использования протеза (мм/мг)	3 дня спустя после установления протеза (мм/мг)	1 месяц спустя после установления протеза (мм/мг)
Контроль	IL-1 $\beta$	20,0 $\pm$ 2,8		
	L-10	25,1 $\pm$ 3,6		
	IL-1 $\beta$ /IL-10	0,8		
I	IL-1 $\beta$	21,5 $\pm$ 2,1	28,3 $\pm$ 3,3*	26,5 $\pm$ 3,0*
	IL-10	26,0 $\pm$ 2,6	21,2 $\pm$ 2,1*	18,5 $\pm$ 2,8*
	IL-1 $\beta$ /IL-10	0,8	1,5	1,3
II	IL-1 $\beta$	21,5 $\pm$ 2,1	29,5 $\pm$ 3,0*	27,6 $\pm$ 3,0*
	IL-10	26,2 $\pm$ 2,8	20,0 $\pm$ 2,0*	17,2 $\pm$ 2,7*
	IL-1 $\beta$ /IL-10	0,8	1,5	1,6
III	IL-1 $\beta$	21,4 $\pm$ 2,2	23,5 $\pm$ 3,0*	23,8 $\pm$ 3,1*
	IL-10	26,0 $\pm$ 2,6	21,8 $\pm$ 2,7*	20,9 $\pm$ 2,6*
	IL-1 $\beta$ /IL-10	0,8	1,2	1,1

\*- статистически достоверные изменения в сравнении с контрольными значениями

Таблица 3. Содержание липпероксидов и активность каталазы и СОД в слюне пациентов, использующих съёмные протезы, изготовленные на базе различных материалов

Группы		До использования протеза (мм/мг)	3 дня спустя после установления протеза (мм/мг)	1 месяц спустя после установления протеза (мм/мг)
Контроль	Каталаза	12,8 $\pm$ 1,8		
	СОД	47,1 $\pm$ 3,9		
	LOO	-		
I	Каталаза	13,0 $\pm$ 2,1	17,9 $\pm$ 3,3	16,5 $\pm$ 3,1
	СОД	46,0 $\pm$ 2,9	58,5 $\pm$ 3,7*	51,2 $\pm$ 2,1
	LOO	-	1,9 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,2
II	Каталаза	13,0 $\pm$ 2,0	18,9 $\pm$ 3,2	16,9 $\pm$ 3,1
	СОД	46,0 $\pm$ 2,2	56,2 $\pm$ 3,7*	51,2 $\pm$ 2,1
	LOO	-	1,2 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,2
III	Каталаза	13,1 $\pm$ 2,0	15,1 $\pm$ 3,2	13,3 $\pm$ 3,1
	СОД	46,3 $\pm$ 2,2	49,2 $\pm$ 3,4	48,2 $\pm$ 2,8
	LOO	-	1,0 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,6

\*- статистически достоверные изменения в сравнении с контрольными значениями



На основании анализа результатов исследования следует, что на фоне протезирования в слюне изменяется содержание про- и противовоспалительных цитокинов, при этом самые незначительные нарушения цитокинового баланса наблюдаются при использовании протезов, изготовленных на базе Perflex Flexi Nylon.

В таблице 3 приведены данные о содержании липопероксидов и активности антиоксидантных ферментов (каталаза, СОД) в слюне пациентов на разные сроки после установления протезов.

Из данных таблицы явствует, что в слюне пациентов, нуждающихся в протезировании, содержание липопероксидов и активность антиоксидантных ферментов в слюне не отличается от содержания последних в слюне лиц, не нуждающихся в протезировании. На 3 день после установления съемного протеза, изготовленного на базе пластмассы Prothyl Hot, активность каталазы увеличилась на 38%, оставаясь на этом уровне в течение последующего 1 месяца наблюдения; активность СОД на 3 день наблюдения увеличилась на 27%, а один месяц спустя уменьшилась на 13%.

В слюне пациентов, которым установили съемные протезы, изготовленные на базе пластмассы Vertex BasiQ 20, на 3 день наблюдения активность каталазы в слюне увеличилась на 45%, оставаясь на этом уровне в течение последующего месяца наблюдения; активность СОД 3 дня спустя после установления протеза увеличилась на 22%, а к концу первого месяца наблюдения уменьшилась на 9%.

У пациентов со съемными протезами, изготовленными на базе Perflex Flexi Nylon, на 3 день наблюдения активность каталазы в слюне увеличилась на 16% в сравнении с исходными значениями и в течение последующего месяца наблюдения уменьшилась на 11%; активность СОД на 3 день после протезирования увеличилась на 6%, оставаясь на этом уровне в течение последующего месяца наблюдения.

Таким образом, выявлено, что на фоне протезирования в слюне пациентов спустя 3 дня нарушается баланс между про- и антиоксидантными системами, что проявляется в увеличении активности каталазы и СОД и появлении LOO. Спустя один месяц после использования протезов активность антиоксидантных ферментов уменьшается до контрольных значений, хотя содержание LOO остается повышенным. Следует отметить, что наименьшие изменения выявлены при использовании протезов, изготовленных на базе Perflex Flexi Nylon.

На основании анализа результатов исследования следует заключить, что дефекты, связанные с недостатком зубов, хотя и не влияют на иммунный и окислительный баланс ротовой полости, способствуют развитию деструктивных изменений мягких тканей полости рта, что проявляется в увеличении содержания проапоптозного белка Р-53 в слюне пациентов. Использование съемных протезов снижает интенсивность апоптоза тканей полости рта, однако спо-

собствует развитию воспалительной реакции, характерной для протезирования (в течение первых дней), интенсивность которой постепенно уменьшается и к концу первого месяца наблюдения почти полностью исчезает, проявляясь нормализацией показателей иммунного баланса и системы антиоксидантной защиты слюны. Минимальные травматические эффекты выявлены при использовании протезов, изготовленных на базе Perflex Flexi Nylon.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bennett WP, Hollstein MC, Metcalf RA, Welsh JA, He A, Zhu SM, Kusters I, Resau JH, Trump BF, Lane DP, et al. p53 mutation and protein accumulation during multistage human esophageal carcinogenesis. *Cancer Res.* 1992; 52(21):6092-7.
2. Bregman B.B., Hugoson A., Olsson C.-O. 25 years longitudinal study of patients with removable partial dentures Article first published online: 1995, 1365-2842.
3. Cimpan M.R., Matre R., Crssey L.I., et al. The effect of heat and auto polymerized denture base polymers on clonogenicity, apoptosis and necrosis. *Acta OP dental Scand.*, 58 217-228.
4. Clarke AR. Transgenic approaches to cancer biology. *Curr Opin Biotechnol.* 1993;4(6):699-704.
5. Creugers N.H. C de Baat. Removable partial dentures. Oral functions and types. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2009; 116(11):58790
6. Forrester K, Ambs S, Lupold SE, Kapust RB, Spillare EA, Weinberg WC, Felley-Bosco E, Wang XW, Geller DA, Tzeng E, Billiar TR, Harris CC. Nitric oxide-induced p53 accumulation and regulation of inducible nitric oxide synthase expression by wild-type p53. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 19;93(6):2442-7.
7. Galler D, Quiong C, Galler J. A multi-disciplinary approach to congenitally missing anterior teeth. *N Y State Dent J.* 2009;75(1):51-3.
8. Hartwell LH, Kastan MB. Cell cycle control and cancer. *Science.* 1994 16; 266(5192):1821-8.
9. Jarbring F., Somogyi E., Dalton J., et al., Quantitative assessment of apoptotic and proliferative gingival keratinocytes in oral and sulkular epithelium in patients with gingivitis and periodontitis. *J. Clin. Periodontite.*, 2002, 29, 1065-1071.
10. Nakudashvili ZK, Mgebrishvili IA, Nakudashvili NK, Mchedlishvili TV, Sanikidze TV. Study of toxicity of denture prosthetic appliance prothyl hot on the Jurkat cell model system. *Georgian Med News.* 2011; 192)87-92.
11. Scholz OA, Wolff A, Schumacher A, Giannola LI, Campisi G, Ciach T, Velten T. Drug delivery from the oral cavity: focus on a novel mechatronic delivery device. *Drug Discov Today.* 2008;13(5-6):247-53.
12. Schwartz J.C., Muscal J.E., Baker V., et al., Oral cytology assessment by flow cytometry of DNA adducts aneuploidy proliferation and apoptosis shows differences between smokers and nonsmokers. *Oral Oncol.* 2003, 39, 842-854.
13. Shahmiri R.A. Atieh M.A. Mandibular Kennedy Class I implant-tooth-borne removable partial denture: a systematic review. *J. Oral Rehabil.* 2010. 37 (3); 225-34.
14. Zuckerbraun H.L Groscurth P. Morphological features of cell death *News Physiol. Sci.*, 2004, 19, 124-128.
15. Королук М.А. Л.И. Иванова, И.Г. Майорова Метод определения активности каталазы / Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16
16. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности

СОД и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени /Е.В. Макаренко //Лаб. дело.-1988.-№11.-С.48-501, 2.

## SUMMARY

### A COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECT OF DENTURES FROM VARIOUS MATERIALS ON THE ORAL CAVITY'S IMMUNOLOGICAL AND REDOX-DEPENDENT HOMEOSTASIS

**Nakudashvili Z., Mgebrishvili I., Barbakadze I., Sanikidze T.**

*Tbilisi State Medical University; I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia*

The purpose of our study was a comparative analysis of the effect of dentures from various materials on the immunological and redox-dependent homeostasis of the oral cavity.

We studied 60 patients with removable dentures made based on plastics Prothyl Hot, Vertex BasiQ 20 (differing by polymerization regime) and elastic thermoplastic polymer Perflex Flexi Nylon. The control group consisted of 15 volunteers with a practically healthy oral cavity, who did not use dentures. Saliva collected on an empty stomach in a glass tube without the use of a stimulator before the establishment of a denture and 3 days and 1 month after. The content of the protein P-53 in saliva determined by immunoenzymatic assay with use of "Cusabio" reagent. The cytokines (IL1 $\beta$ , IL10) content in saliva was determined immunoenzymatic assay. To determine the redox balance in the saliva of patients, the lipoperoxyl radicals content (LOO $\cdot$ ) content (by EPR method, using the spin-labeled  $\alpha$ -phenyl-tertbutylnitron (PBN) (SIGMA)) and the activity of antioxidant enzymes (catalase and SOD) (by spectrophotometry) studied. Statistical processing of the results was carried out using the software package SPSS (version 10.0).

Results of analysis show that defects associated with a lack of teeth do not affect the immune and oxidative balance of the oral cavity, but contribute to the development of destructive changes in the oral cavity's soft tissues, which manifested by an increase in the content of the proapoptotic protein P-53 in the saliva. After establishment of a denture, the intensity of apoptosis in the oral cavity tissues reduced. Establishment of a denture induced development of an inflammatory reaction during the first days, the intensity of which gradually decreased and completely disappeared at the end of the first month of the observation (manifested by the normalization of the parameters of the immune balance and antioxidant system). Minimal traumatic effects observed during establishment of a denture made based on Perflex Flexi Nylon.

**Keywords:** removable dentures, impact on immune and oxidative balance, soft tissues, oral cavity.

## РЕЗЮМЕ

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ И РЕДОКС-ЗАВИСИМЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПОЛОСТИ РТА

**Накудашвили З.К., Мгебришвили С.А., Барбакадзе И.Дж., Саникидзе Т.В.**

*Тбилисский государственный медицинский университет; Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия*

Целью исследования явилась сравнительная оценка влияния протезов из различных материалов на иммунологический и редокс-зависимый гомеостаз полости рта.

Наблюдались 60 пациентов, которым установлены съемные протезы, изготовленные на базе пластмасс Prothyl Hot, Vertex BasiQ 20 (различающихся режимом полимеризации) и на базе эластичного термопластического полимера Perflex Flexi Nylon. Контрольная группа состояла из 15 добровольцев с практически здоровой полостью рта, которые не употребляли протезов. Слюну собирали в стеклянную пробирку без использования стимулятора, натощак, до установления протеза, спустя 3 дня, а затем 1 месяц спустя после установления протеза. Содержание белка P-53 в слюне определяли посредством иммуноферментной тест-системы реактивом „Cusabio“. Содержание цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-10 в слюне определяли посредством иммуноферментного метода. С целью установления состояния редокс-баланса в слюне пациентов определяли содержание липопероксидрадикалов методом электронного парамагнитного резонанса с использованием спин-метки PBN (SIGMA), активность антиоксидантных ферментов (каталаза и СОД) методом спектрофотометрии.

На основании анализа результатов исследования следует заключить, что дефекты, связанные с недостатком зубов, хотя и не влияют на иммунный и окислительный баланс ротовой полости, способствуют развитию деструктивных изменений мягких тканей полости рта, что проявляется в увеличении содержания проапоптозного белка P-53 в слюне пациентов. Использование съемных протезов способствует снижению интенсивности апоптоза тканей полости рта, однако способствует развитию воспалительной реакции, характерной для протезирования (в течение первых дней), интенсивность которой постепенно уменьшается и к концу первого месяца наблюдения почти полностью исчезает, что проявляется в нормализации показателей иммунного баланса и системы антиоксидантной защиты слюны. Минимальные травматические эффекты выявлены при использовании протезов, изготовленных на базе Perflex Flexi Nylon.

## რეზიუმე

სხვადასხვა მასალებისგან დამზადებული კბილთ-პროთეზების გავლენის შედარებითი შეფასება პირის ღრუს იმუნოლოგიურ და რედოქს-დამოკიდებულ კომპოსტაზზე

ზ. ნუკუდაშვილი, ს. მღებრიშვილი, ი. ბარბაქაძე, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; თბილისის ივ. ჯავახიშვილის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი საქართველო

კვლევის მიზანს შეადგენდა სხვადასხვა მასალებისგან დამზადებული პროთეზების გავლენის დადგენა პირის ღრუს იმუნოლოგიურ და რედოქს-დამოკიდებულ კომპოსტაზზე.

შესწავლილია 60 პაციენტი მოსახსნელი პროთეზებით, რომლებიც დამზადებული იყო სხვადასხვა პლასტმასების Prothyl Hot და Vertex BasiQ 20 (განსხვავებული პოლიმერიზაციის რეჟიმით) და ელასტიური თერმოპლასტიური პოლიმერის Perflex Flexi Nylon-ის ბაზაზე. საკონტროლო ჯგუფში შედიოდა 15 წანმრთელი პირის ღრუს მქონე მოხალისე, რომლებიც არ იყვნენ პროთეზებს. ნერწყვის შეგროვება ხდებოდა უზმოზე მინის ჭურჭელში, სტიმულაციის გარეშე, პროთეზის დაყენებამდე, დაყენებიდან 3 დღის და 1 თვის შემდეგ. ცილის P-53

შემცველობა ნერწყვში განისაზღვრა იმუნოფერმენტული მეთოდით რეაგენტის “Cusabio”-ს გამოყენებით, ხოლო ნერწყვში ციტოკინების (IL-1 $\beta$ , IL-10) შემცველობა – იმუნოფერმენტული მეთოდით. პაციენტების ნერწყვში რედოქს-ბალანსის დადგენის მიზნით განისაზღვრა ლიპოპეროქსიდრაიკალების შემცველობა ეპრ მეთოდით სპინ-ხაფანგის  $\alpha$ -fenil-tertbutylnitron (SIGMA) გამოყენებით და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (კატალაზა და სოდ) აქტივობა – სპექტროფოტომეტრული მეთოდით. სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა პროგრამული პაკეტით SPSS ვერსია 10.0.

ანალიზის შედეგად დადგინდა, რომ კბილების უქონლობა არ ახდენს ზემოქმედებას პაციენტების პირის ღრუს იმუნურ და რედოქს-ბალანსზე, მაგრამ ხელს უწყობს აპოპტოზის ინტენსიფიკაციას, რაც ვლინდება ნერწყვში პროაპოპტოზული ცილის P-53 შემცველობის მატებით. პროთეზის დაყენების მე-3 დღის შემდეგ პაციენტების პირის ღრუში ვითარდება ანთებითი პროცესი, რომლის ინტენსივობა თანდათან მცირდება და ერთი თვის შემდეგ მთლიანად ქრება. ხდება იმუნური ბალანსის და ანტიოქსიდანტური სისტემის მანევრებლების ნორმალიზაცია.

ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა Perflex Flexi Nylon-ის ბაზაზე დამზადებული პროთეზების დიდი უპირატესობა.

## TACTICS OF THE TREATMENT OF TEETH TRANSPOSITION (CASE REPORTS)

Flis P., Filonenko V., Doroshenko N.

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

Teeth transposition is a rather rare anomaly of the dentognathic apparatus, the prevalence of which, according to the literature, is about 0.2-0.08% [2,3,5,13,14,20,22].

Teeth transposition is the reciprocal exchange of teeth position in the dental arch. There is a complete transposition, which is a complete body displacement of two teeth, and incomplete one – the crowns of the teeth are replaced, but the roots remain their physiological position [1,2,8,9,15,19].

Most often the upper canines are involved in the transposition process in combination with the first premolars. Sometimes lateral incisors may be involved. One-sided transpositions is more frequent, especially on the left side, which are observed predominantly [1,3,5,8,11,16-18].

The causes of this phenomenon have not been studied sufficiently. Etiological factors are indicated: hereditary factor, transposition of the germs during dentinogenesis, movement of the teeth during eruption, ankylosis of tem-

porary teeth, trauma. Often, the germs of the teeth are displaced as a result of insufficient space or due to provocative factors (extra teeth, odontogenic neoplasms etc.). The anomaly is mostly caused by the irregular position of the germs [5,6,8,9,13,14].

According to the WHO classification, transposition is mentioned in the section “Teeth position anomalies”. But according to the clinical and morphological anomalies classification of D. Kalvelis, transposition refers to the dental arch anomalies, but it is often combined with malocclusion. Transposed tooth can be placed outside the dental arch, sometimes it is rotated on the axis [1,8,9]. S. Peck and L. Peck classify the transposition as follows: the maxilla canine - the first premolar, the maxilla canine – the lateral incisor, the maxilla canine - the first molar, the lateral incisor - the central incisor, the maxilla canine – the central incisor, the mandible canine - the lateral incisor [17].

Diagnosis is based on the oral cavity examination, the jaw models study, and also radiographically, quite often by accident. The use of 3D computer tomography allows one to study in details the mutual position of the teeth, to determine their roots size and the alveolar process thickness in the area of these teeth [1,2,4].

Complete correction of the teeth position is optimal in the transposition treatment from the function and aesthetics point of view, but in most cases, the placement of these teeth in their physiological position is impossible or inappropriate, as it can cause damage of periodontal tissues, loss of bone tissue from the vestibular side of the alveolar process. After the completion of orthodontic treatment in order to restore function and aesthetics, it is recommended restorative or prosthetic correction of the teeth shape if it's necessary [7,10,12,15,20,21].

Thus, the transposition of teeth is a rather rare and not fully studied medical phenomenon. The probability of meeting in a clinic a patient with teeth transposition is quite small. Knowledge about the anomaly is of great practical importance, which has predetermined the purpose of this work.

Aim - to define and argue the tactics of the orthodontist in the treatment of patients with teeth transposition.

**Material and methods.** At the department of Orthodontics and Prosthodontics Propedeutics of the O.O. Bogomolets National Medical University the treatment of patients with teeth transposition have been performed.

The algorithm of their supervision consisted of several blocks: the establishment of etiological factors, clinical and additional methods of examination, the preparation of the plan and treatment tactics, the stages of the active period of treatment and the patients management in the retention period.

Additional methods of examination were used: orthopantomography, 3D computer tomography, photometry. Also anthropometric measurements of the upper and lower jaw models by Nance in combination with the Huckaba's method were used to determine the dental arches morphological deviations.

**Results and their discussion.** For a clinical demonstration of orthodontic treatment, an supervision algorithm

of two patients with teeth transposition were described.

During the clinical examination, we tried to find out the etiological factors, whether this pathology was inherited, the presence of injuries in the childhood and the local factors that could cause this pathology. Presented in the work patients did not have any causative factors.

During the objective examination, the profile of the face, the severity of the mental and nasolabial folds, asymmetry of the left and right face halves were studied. During the patient's oral cavity examination, the placement of tongue and lips frenulums was assessed, the configuration of the palate, the individual teeth position and the dental arches shape, the occlusion, the swallowing type, the dental formula were recorded.

The treatment method choice depended on: the localization and type of transposition (full or partial), the patient age, the periodontal tissue condition, the teeth and their roots size, the teeth displacement degree and the roots inclination, the type of occlusion, the bone thickness in the region of alveolar process, the level of cooperation between the patient and the doctor.

In the presented patients, the tactic of setting that teeth, which changed their place, in the dental arch in their transposed position was chosen, since after the diagnosis we found out that there was a significant risk of these teeth loss while attempting to set them in a correct position through a thin bone wall of the alveolar process on the vestibular side. In addition, there was a complete transposition, including displacement of teeth apex.

Treatment was performed by non-removable orthodontic equipment - braces. The term of treatment was about one and a half years. After the end of the active treatment, the non-removable retainers were fixed.

*Case 1.* A patient S. 14 years old (Fig. 1a, 1b, 1c, 1d), came to the department of Orthodontics and Prosthodontics Propedeutics of the O.O. Bogomolets National Medical University with the aesthetic complains related to the teeth crowding and delayed non-symmetrical temporary teeth changing on the left side. Patient had no orthodontic treatment before and his parents didn't have any orthodontic pathology.

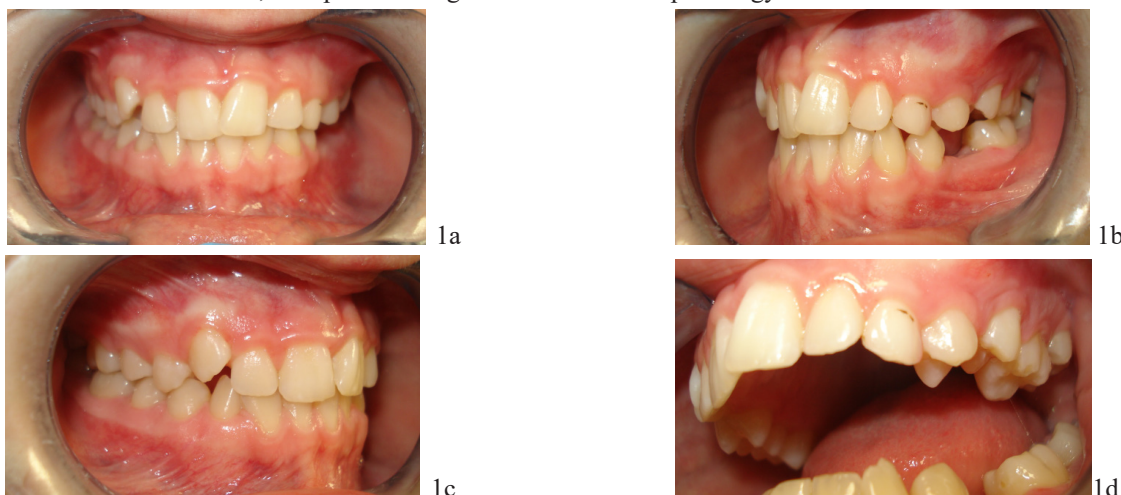


Fig. 1a, 1b, 1c, 1d. Picture of patient S. before treatment

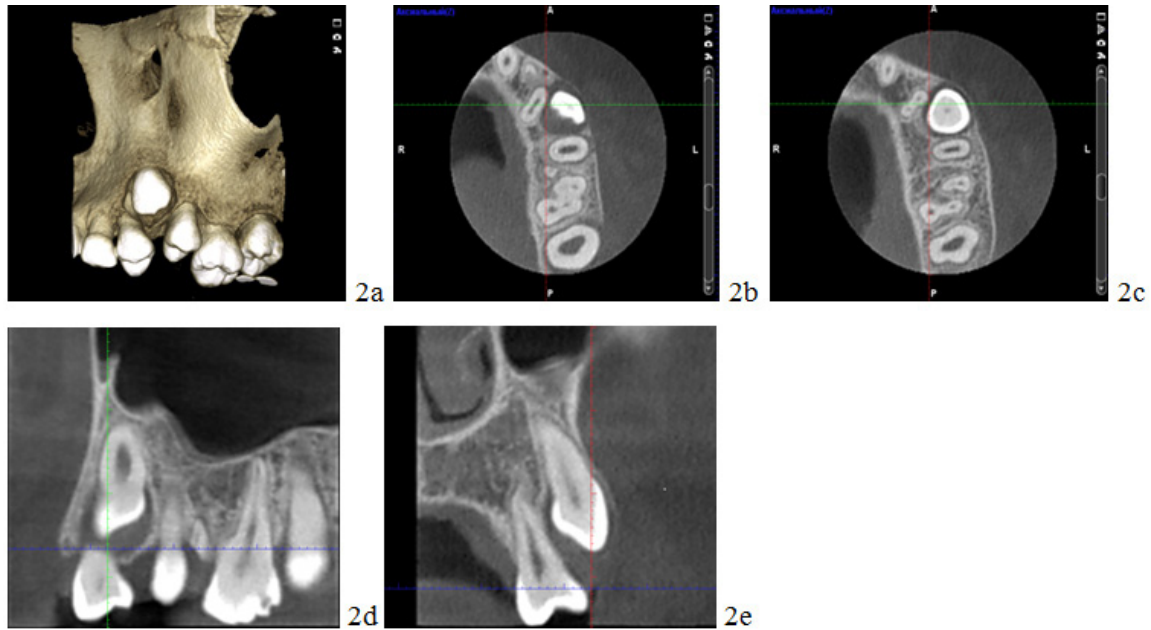


Fig. 2a, 2b, 2c, 2d, 2e. 3D computer tomography of patient S. before the treatment

Objective investigation: slightly convex profile, symmetrical proportional face, mental and nasolabial folders are slightly expressed. Labial and lingual frenulums are normal. Dental formula: maxilla - 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 21, 22, 63, 24, 65, 26, 27, mandible - 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 31, 32, 33, 34, 75, 36, 37. Class I lateral teeth correlation, normal overbite and overjet. Dental arches were narrowed with mild crowding in the frontal region of both jaws; 43, 33 teeth rotation, 13 had vestibular position. On the orthopantomography (OPG) the germ of 23 tooth was under the 65 tooth between the roots of 24 and germ of 25. Position of the germ of 35 tooth was normal. To have detailed picture of roots and germ placement, 3D computer tomography was performed (Fig. 2a, 2b, 2c, 2d, 2e). It results showed that apexes of the roots were displaced, as well as the crowns of mentioned teeth. Also anthropometrical investigation by Nance combined with Huckabas' method on diagnostic models revealed shortening of maxillary dental arch by 12,7 mm and mandible by 8,9 mm.

Final diagnosis: Class I, maxillary dental arch shortening by 12,7 mm and mandible dental arch shortening by 8,9 mm, complete 23 and 24 teeth transposition, crowding in the frontal region of both jaws, 43, 33 teeth rotation, vestibular position of 13 tooth, eruption time delay of 23 and 35 teeth.

Treatment plans were based on the results of orthopantomography (Fig. 3), photometry, 3D computer tomography and model analysis studies. Facial appearance was satisfactory, therefore, extraction treatment was contraindicated. 63, 65, 75 teeth were extracted only.

A treatment plan involved the alignment of the teeth in their transposed positions with the non-removable orthodontic appliances – braces for upper and lower jaws. Also composite crown esthetic restoration for canine and premolars were offered but was declined by the patient. The duration of the active treatment period was 14 months.



Fig. 3. Orthopantomography of patient S. in the treatment process

For the assessment of space lack in dental arch, anthropometric measurements of the dental arch by Nance in combination with the Huckabas' method were performed (Table 1, Fig. 4). The mesiodistal crown sizes sum of 12 teeth was considered as the expected length of dental arches.



Fig. 4. Anthropometric measurements of the patient S. diagnostic models after treatment with a digital caliper

After the treatment, the maxilla dental arch elongation by 11.2 mm and the mandible dental arch elongation by 8.4 mm were achieved.

After treatment, patient S. has positive morphological, functional and aesthetic changes. (Fig. 5a, 5b, 5c, 5d).

Case 2. Patient V., 11 years old (Fig. 6a, 6b, 6c, 6d), came for the consultation to the department of Orthodon-

tics and Prosthodontics Propedeutics of the O.O. Bogomolets National Medical University with the complains concerning the assumption of an extra tooth. Patient was getting treatment of Class III in anamnesis.



Fig. 5a, 5b, 5c, 5d. Pictures of the patient S. after the treatment.  
The canine is in the place of the first premolar; and the first premolar in the place of the canine

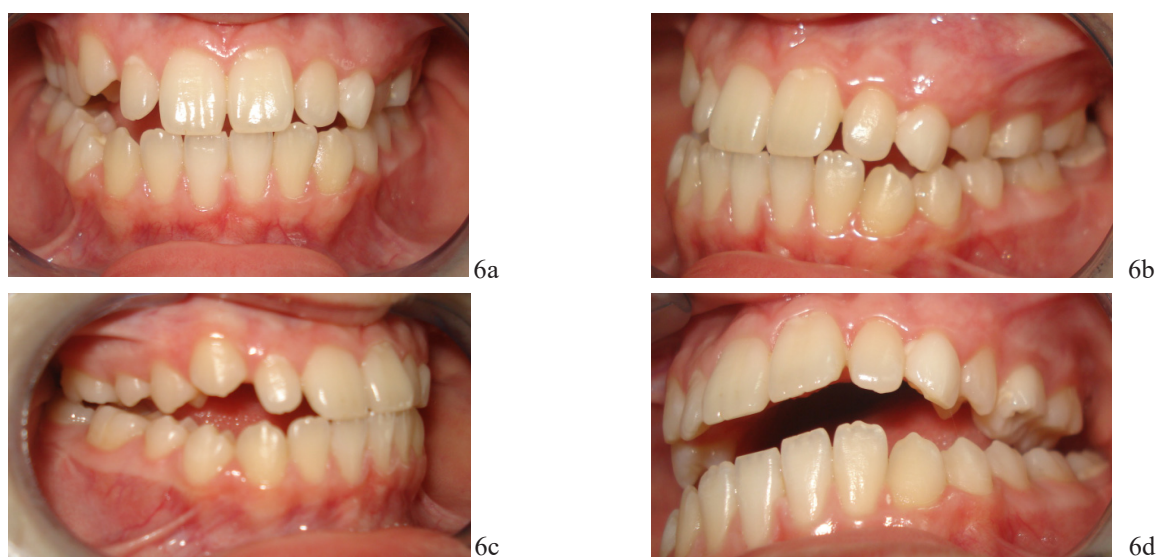


Fig. 6a, 6b, 6c, 6d. Pictures of the patient V. before the treatment

Table 1. The study results of patient S. diagnostic models, investigated by using the method of Nance in combination with the Huckabas' method before and after treatment

	Sum of mesiodistal sizes of crowns of 12 teeth (expected length of dental arches), mm	Actual length of dental arches		Lack of space in dental arches		Difference, mm
		Before treatment, mm	After treatment, mm	Before treatment, mm	After treatment, mm	
Maxilla	90,2	77,5	88,7	12,7	1,5	11,2
Mandible	84,6	75,7	84,1	8,9	0,5	8,4

Objective investigation: straight profile, symmetrical proportional face, nasolabial folder was slightly expressed and mental one – smoothed. Chin was slightly protruded. Labial and lingual frenulums were normal. Dental formula: maxilla - 16, 55, 14, 53, 12, 11, 21, 22, 63, 24, 65, 26, mandible - 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 31, 32, 33, 34, 55, 36, 37. Slightly expressed Class III teeth correlation with disocclusion on the left side. Overbite and overjet were mildly violated. Narrowing of upper dental arch with the protrusion of frontal teeth. Slightly expressed vestibular position and infraocclusion of 13 tooth. Vestibular cusps of upper molars and premolars on the right side had contact with the vestibular cusps of lower ones.

Orthopantomography, 3D computer tomography and anthropometrical investigation were performed. On the orthopantomography (OPG) the germ of 23 tooth laid in diagonal position with the crown in direction to the 26 tooth overlapping germ of 25 tooth (Fig. 7a, 7b). 3D computer tomography revealed that canine was located vestibularly relative to the 25 teeth, his apex was between the roots of 24 and 25 teeth. Anthropometrical investigation on diagnostic models by Nance combined with Huckaba's method showed shortening of maxillary dental arch by 8,9 mm, mandibular dental arch was elongated by 1,2 mm.

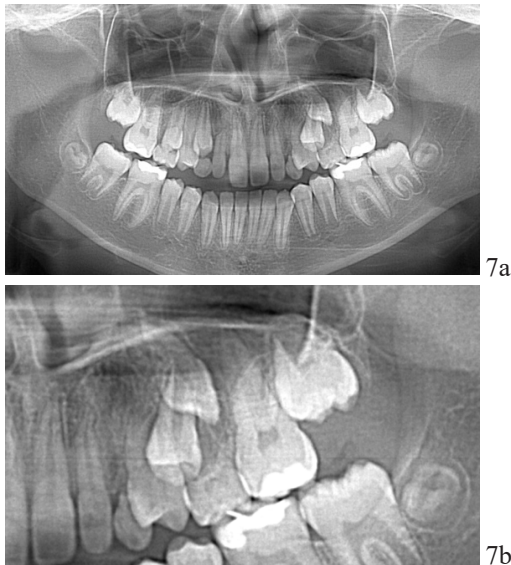


Fig. 7a, 7b. Orthopantomography of the patient V. before the treatment

Final diagnosis: slightly expressed Class III, buccal cross bite on the right side, maxilla dental arch shortening by 8,9 mm, mandible dental arch elongating on 1,2 mm, complete 23 and 24 teeth transposition, partial 23 and 25 teeth transposition, vestibular position and infraocclusion of 13 tooth.

The treatment plan involved extraction of 55, 53, 63, 65 teeth, the alignment of the teeth in their transposed positions (in the next sequence: 22, 24, 25, 23, 26) with the non-removable orthodontic appliances –

braces (straight wire technique) for upper and lower jaws with intermaxillary elastic pulls. The duration of the active treatment period was 18 months (Fig. 8a, 8b, 9a, 9b).

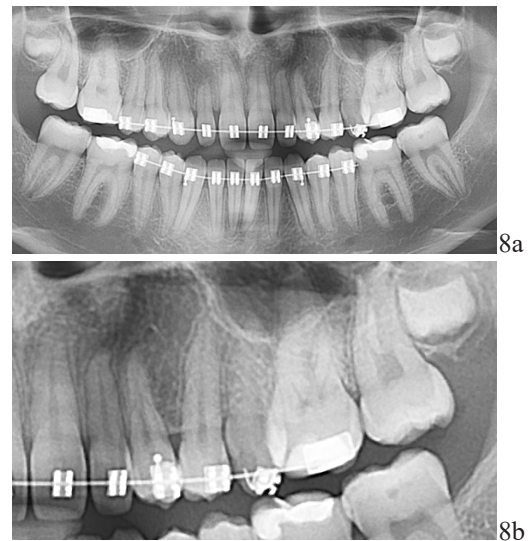


Fig. 8a, 8b. Orthopantomography of the patient V. in the treatment process



Fig. 9a, 9b. Pictures of the patient V. in the treatment process

For the assessment of space lack in dental arch, anthropometric measurements of the dental arch by Nance in combination with the Huckabas' method were performed (Table 2). The mesiodistal crown sizes sum of 12 teeth was considered as the expected length of dental arches.

During the treatment, we reached elongating of the upper dental arch by 8.2 mm and shortening of the lower dental arch by 0.9 mm due to a change in the inclination of the lower frontal teeth lingually.

After the treatment of patient V. positive morphological, functional and aesthetic changes have been established (Fig. 10a, 10b, 10c, 10d).

Table 2. The study results of patient V. diagnostic models, investigated by using the method of Nance in combination with the Huckabas' method before and after treatment

	Sum of mesiodistal sizes of crowns of 12 teeth (expected length of dental arches), mm	Actual length of dental arches		Lack of space in dental arches		Difference, mm
		Before treatment, mm	After treatment, mm	Before treatment, mm	After treatment, mm	
Maxilla	87,4	78,5	86,7	8,9	0,7	8,2
Mandible	82,2	83,4	82,5	-1,2	-0,3	-0.9



10a



10b



10c



10d

Fig. 10a, 10b, 10c, 10d. Pictures of the patient V. after the treatment. Tooth 23 is in the place between 25 and 26 teeth

**Conclusions.** Few suggestions can be considered for the teeth transposition treatment: the teeth can be aligned in their transposed position or moved to their correct anatomic position in the dental arch. The maxillary frontal teeth position, the facial esthetics, the periodontal condition, the size of the teeth and their roots, the displacement degree of the teeth and the inclination of the roots, the occlusion, the thickness of the alveolar process bone should be taken into account to choose the most appropriate treatment option. Knowledge of the treatment tactics of patients with teeth transposition allows the orthodontist to normalize the individual teeth position, restore function and aesthetics in an optimal time. After our patient's treatment, positive esthetic, morphological and functional results were achieved.

## REFERENCES

1. Куцевляк В.И. Ортодонтия. Учебное пособие для студентов стоматологического факультета, врачей-ортодонтов, врачей-интернов Куцевляк В.И., А. В. Самсонов, С.А. Скляр [и др.] // Под ред. В. И. Куцевляка. – Харьков: «СИМ», 2013. – 532 с.
2. Москалёва И.В. Тактика врача-ортодонта при лечении транспозиции зубов / И.В. Москалёва, А.С. Корнеева, Е.В. Кулецакая // Стоматологический журнал, г. Минск, Республика Беларусь: ООО "Полиграф", Т. XIII № 3, 2000, С.233-239.
3. Пилипів Н.В. Діагностика та способи лікування транспозиції зубів / Н.В. Пилипів // Вісник стоматології, № 1, 2013, С. 193.
4. Buenviaje T.M. Dental anomalies in children: a clinical and radiographic survey / T.M.Buenviaje, R.Rapp // ASDC Journal Dent Child. 1984. Vol.51. P.42-46.
5. Chattopadhyay A. Transposition of teeth and genetic etiology / A.Chattopadhyay, K.Srinivas // Angle Orthod. 1996. Vol.66. P.147-152
6. Dayal P.K. Transposition of canine with traumatic etiology / P.K.Dayal // Journal Ind Dent Assoc. 1983. Vol.55. P. 283-285.
7. Elizabeth C. Weeks The presentations and management of transposed teeth / Elizabeth C. Weeks // Br Dent Journal 1996. Vol.181. P.421-424.
8. Flis P.S. Orthodontics: Textbook / P.S. Flis, M.A. Omelchuk, N.V. Rashchenko [et al.]. – Kyiv: Medicine, 2008. – 336p.
9. Orthodontics. Dentognathic Anomalies and Deformations: textbook / Flis P.S., Leonenko G.P., Filonenko V.V., Doroshenko N.M.; Edited by Professor P.S. Flis. – Kyiv: AUS Medicine Publishing, 2015. – 176 p.
10. Loptook T. Canine transposition approaches to treatment / T.Loptook, G.Siling // Journal Am Dent Assoc. 1983. Vol.107. P.746-748.
11. Mohendra L. An unusual transposition of maxillary lateral incisor / L.Mohendra // Journal Ind Dent Assoc. 1983. Vol.55. P.115-117.
12. Ngan D. Consideration in the management of transposed teeth / D.Ngan, O.Kharbanda // Australian Orthodontic Journal 2004. Vol.20. P.41-50.
13. Nicola J. Dental transposition as a disorder of genetic origin / J.Nicola, S.Martin // European Journal of Orthodontics 2006. Vol.28. P.145-151.



14. Papadopoulos A. Prevalence of tooth transposition, a meta-analysis / A.Papadopoulos, M.Chatzoudi, G.Kaklamanos // Angle Orthod. 2010. Vol.80. P.275-285.
15. Peretz B. Bilateral transposition of maxillary canines and first premolars: Case Report / B.Peretz, A.Arad // Quintessence Int. 1992. Vol.23(5). P.345-348.
16. Peck L. Maxillary canine-first premolar transposition, associated dental anomalies and genetic basis / L.Peck, S.Peck // Angle Orthod. 1993. Vol.63. P.99-109.
17. Peck S. Classification of maxillary transpositions / S.Peck, L.Peck // Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1995. Vol.107. P. 505-517.
18. Plunkett DJ. A study of transposed canines in a sample of orthodontic patients / DJ.Plunkett, PS.Dysart, TB.Kardos, GP.Herbison // Br J Orthod. 1998. Vol.25. P.203-208.
19. Sato K. An orthodontic case of transposition of the upper right canine and first premolar / K.Sato, Y.Masahiko // Angle Orthod. 2002. Vol.72. P.275-278.
20. Shapira Y. Tooth transpositions - a review of the literature and treatment considerations / Y.Shapira, M.M.Kuftinec // Angle Orthod. 1989. Vol.59. P.271-276.
21. Shapira Y. A unique treatment approach for maxillary canine lateral incisor transposition / Y.Shapira, M.M.Kuftinec // Am J Orthod. 2001. Vol.119. P.540-545.
22. Talbot TQ. Transposed and impacted maxillary canine with ipsilateral congenitally missing lateral incisor / TQ.Talbot, AJ.Hill // Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2002. Vol.121. P.316-323.

## SUMMARY

### TACTICS OF THE TREATMENT OF TEETH TRANSPOSITION (CASE REPORTS)

**Flis P., Filonenko V., Doroshenko N.**

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

Transposition of teeth – mutual exchange of the teeth position in the dental arch, it's a rare anomaly of the denoalveolar apparatus. Most often in the transposition process the upper canines are involved in combination with the first premolars. Anomaly is mainly caused by an incorrect location of the teeth germs. Full correction is optimal in the treatment of transposition in terms of function and aesthetics, but in most cases, the movement of these teeth in their physiological position is impossible.

Aim - to define and argue the tactics of the orthodontist in the treatment of patients with teeth transposition.

The algorithm for curation of patients with teeth transposition consisted of several blocks: the establishment of etiologic factors, clinical and additional examination methods, planning and making treatment tactics, the stages of active treatment and management of the patient in the retention period. Among additional methods of examination were used: orthopantomography, 3D computer tomography, photometry, anthropometry.

For a visual demonstration of orthodontic treatment, an curation algorithm of two patients with a teeth transposition was described. The choice of treatment options

depended on the location and type of transposition (full or partial), the age of the patient, the condition of the periodontal tissue, the size of the teeth and their roots, the degree of tooth dislocation and root inclination, the type of occlusion, the bone thickness in the region of alveolar process, the level of cooperation between the patient and the doctor.

Knowledge of the treatment tactics of patients with teeth transposition allows the orthodontist to normalize the individual teeth position, restore function and aesthetics in an optimal time. After our patient's treatment, positive esthetic, morphological and functional results were achieved.

**Keywords:** transposition of teeth, the tactics of the orthodontist, upper canines, the choice of treatment.

## РЕЗЮМЕ

### ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ТРАНСПОЗИЦИИ ЗУБОВ (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

**Флис П.С., Филоненко В.В., Дорошенко Н.Н.**

*Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, Київ, Україна*

Транспозиція зубів – взаємний обмін положення зубів в зубній дугі, достатньо рідка аномалія зубочелюстного апарату. Найбільше часто в процес транспозиції бувають вовлечені верхні клйки в сочетании с первыми премолярами. Аномалія, в основному, вызвана неправильним расположением зачатков зубів. Полная коррекция - это оптимальное решение при лечении транспозиции с точки зрения функции и эстетики, однако в большинстве случаев перемещение этих зубів в их физиологическое положение невозможно.

Целью исследования явилось определить и аргументировать тактику врача-ортодонта при лечении пациентов с транспозицией зубів.

Алгоритм курації пацієнтів с транспозицією зубів состоял из нескольких блоков: определение этиологических факторов, клинические и дополнительные методы обследования, составление плана и тактики лечения, этапы активного лечения и ведения пациента в ретенционном периоде. Из дополнительных методов обследования использованы: ортопантограмма, компьютерная томография, фотометрия, антропометрия.

Для наглядной демонстрации ортодонтического лечения описан алгоритм курації двух пациентов с транспозицией зубів. Выбор способов лечения зависел от локализации и вида транспозиции (полная или частичная), возраста пациента, состояния пародонта, размеров зубів и их корней, степени смещения зубів и наклона корней, состояния прикуса, толщины кости альвеолярного отростка, уровня кооперации пациента и доктора.

Определение адекватной тактики лечения пациентов с транспозицией зубов позволяет врачу-ортодонту в короткие сроки нормализовать положение отдельных зубов, восстановить функцию и эстетику. В результате лечения пациентов достигнуты положительные эстетические, морфологические и функциональные результаты.

რეზიუმე

კბილების ტრანსპოზიციის მკურნალობის ტაქტიკა (კლინიკური შემთხვევები)

პ. ფლის, ვ. ფილონენკო, ნ. დოროშენკო

ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კბილების ტრანსპოზიცია - კბილთა რკალში კბილების მდგომარეობის ურთიერთ გაცვლა, ყბა-კბილთა აპარატის საკმაოდ იშვიათი ანომალიაა. ყველაზე უფრო ხშირად ტრანსპოზიციის პროცესში ჩარეულია ზედა ეშვები პირველ პრემოლარებთან ერთად. ანომალია ძირითადად გამოწვეულია კბილების ჩანასახების არასწორი განლაგებით. სრული კორექცია - ეს არის ფუნქციის და ესთეტიკის თვალსაზრისით ოპტიმალური გადაწყვეტილება ტრანსპოზიციის მკურნალობის დროს, უმეტეს შემთხვევაში, ამგვარი კბილების გადაადგილება მათ ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაში შეუძლებელია. კვლევის მიზანს შეადგენდა კბილების ტრანსპოზიციის მქონე პაციენტების მკურნალო-

ბის დროს ექიმ-ორთოდონტის ტაქტიკის განსაზღვრა და არგუმენტირება.

კბილების ტრანსპოზიციის მქონე პაციენტების კურაციის ალგორითმი შესდგებოდა რამდენიმე ბლოკისგან: ეტიოლოგიური ფაქტორების განსაზღვრა, კვლევის კლინიკური და დამატებითი მეთოდები, მკურნალობის გეგმის და ტაქტიკის შედგენა, აქტიური მკურნალობის და რეტენციურ პერიოდში პაციენტის გაძღვლის ეტაპები. კვლევის დამატებით მეთოდებიდან გამოყენებულია ორთოპანთომოგრაფია, კომპიუტერული ტომოგრაფია, ფოტომეტრია, ანტროპომეტრია.

ორთოდონტული მკურნალობის თვალსაზრისით დემონსტრაციის მიზნით აღწერილია კბილების ტრანსპოზიციის მქონე ორი პაციენტის კურაციის ალგორითმი. მკურნალობის მეთოდის შერჩევა დამოკიდებულია რამდენიმე ფაქტორზე: ტრანსპოზიციის ლოკალიზაცია და ტიპი (სრული ან ნაწილობრივი), პაციენტის ასაკი, პაროდონტის მდგომარეობა, კბილების და მათი ფესვების ზომა, კბილების გადაადგილების და ფესვების დახრილობის ხარისხი, თანაკბილვის მდგომარეობა, ალვეოლური მორჩის ძვლის სისქე, პაციენტის და ექიმის კოოპერაციის დონე.

ტრანსპოზიციის მქონე პაციენტების მკურნალობის ტაქტიკის ცოდნა აძლევს ექიმ - ორთოდონტს საშუალებას უმოკლეს ვადაში მოახდინოს ცალკეული კბილების მდგომარეობის ნორმალიზება, აღადგინოს ფუნქცია და ესთეტიკა. ჩვენი პაციენტების მკურნალობის შედეგად მიღწეულია დადებითი ესთეტიკური, მორფოლოგიური და ფუნქციური შედეგები.

## CALCIUM HYDROXYLAPATITE MICROSPHERES – BIOCOMPATIBILITY AND CLINICAL EFFECTS

<sup>1</sup>Wollina U., <sup>2</sup>Wiegand C., <sup>2</sup>Hipler U.-C.

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology, Städtisches Klinikum Dresden, Academic Teaching Hospital, Dresden; <sup>2</sup>Department of Dermatology, Jena University Hospital, Germany

In esthetic medicine as well as in other medical fields the use of soft tissue fillers has been widely utilized. Fillers can be divided into permanent fillers and biodegradable fillers. Hyaluronic acid is the most frequently used biodegradable filler nowadays [1]. Among such there are some products known as biostimulatory fillers based on polylactic acid or calcium hydroxylapatite (CaHA). Radiesse® is a versatile, biodegradable, biostimulatory CaHA soft tissue filler used in esthetic medicine for correction of deeper folds and wrinkles. CaHA microspheres of 25 to 45µm are suspended in a matrix composed of glycerin, methylcellulose

gel, and sterile water. After injection of CaHA an increased expression of collagen I, collagen III, increased elastin and improved angiogenesis have been noted. These factors are thought to contribute to improvements in skin pliability and elasticity and dermal thickness [2,3].

Supra-periosteal placement of the filler produces the best lifting effect for midface rejuvenation [4,5]. CaHA is 9.5 times more viscous than carboxymethyl cellulose. Heating temporarily decreased the viscosity of CaHA by 32%. Heating and shearing together can temporarily reduce the viscosity of CaHA by 52% [6].

The filler use for these indications is characterized by an excellent safety profile. In a systematic review, 21 articles on 2779 patients were included. Altogether 5081 treatments with CaHA were performed. Adverse events were observed in 3%. Among the reported adverse events 96% consisted of nodules with nearly half of them in dynamic facial areas such as the perioral region. This has led to the recommendation not to use this filler within the areas around the mouth. When used in the midface, CaHA nodules were mainly nonvisible. Other adverse events were persistent inflammation and/or swelling (2%), persistent erythema and overcorrection (1% each) [7].

In the present study, we investigated aspects of biocompatibility and cytotoxicity of Radiesse® in an in vitro cell culture model.

**Material and methods.** We used Radiesse® 3.0 cc (Implantat; Merz Pharmaceutical GmbH, Frankfurt/Main, Germany) for cell culture studies in a concentration of 10% (m/v). This was further diluted in steps of 1:2. Higher concentrations could not be diluted to an emulsion. Details of the assays employed in the study have been published separately [8-10].

Human HaCaT keratinocytes and human dermal fibroblasts were cultivated in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM Promocell) supplemented by 1% antibiotic-antimycotic solution (Promocell GmbH, Heidelberg, Germany) and 10% fetal calf serum (Promocell GmbH). The cells were cultured 7 days in 75cm<sup>2</sup> culture vessel (Greiner Bio-One International GmbH, Kremsmünster, Austria) at 37°C in a 5% CO<sub>2</sub> atmosphere. Subsequently, the cells were harvested using trypsin-EDTA (Invitrogen): the cells were sowed in 96-well micro titer plates (Greiner Bio-One International GmbH) (30.000 cells/cm<sup>2</sup>) and cultivated for 48h.

HaCaT keratinocytes and human dermal fibroblasts were exposed to the diluted filler for one to 48 h. HaCaT keratinocytes or human dermal fibroblasts grown in DMEM served as a negative control. Triton-X100 1% was used as a positive control for cytotoxicity.

Cell proliferation was calculated by luminometric adenosine triphosphate (ATP) measurement using the ATP-Lite™-M Assays (PerkinElmer LAS (Germany) GmbH, Rodgau, Germany). This assay depends on light production emitted during the reaction of ATP with luciferase

and D-luciferin, which is directly proportional to the ATP concentration. 50 µL of the test solution was added to 100 µL of the cell suspension per well. The micro plates were agitated for 5 min at 700 rpm on an orbital-shaker. After addition of 50 µL luciferin/luciferase per well, the procedure was repeated. Thereafter, the microplate was incubated for 10 min in the dark. The resulting luminescence was measured with a micro plate luminometer LUMIstar Galaxy (BMG Labtech GmbH, Ortenberg, Germany).

Possible cytotoxic effects were assessed with use of calorimetric Cytotoxicity Detection Kit (Roche Diagnostics). The assay measures the amount of liberated lactate dehydrogenase (LDH). Oxidation of lactate leads to pyruvate. In a second chemical reaction, 2 H atoms were transferred onto (2-[4-iodophenyl]-3-[4-nitrophenyl]-5-phenyl tetrazoline chloride; INT). This leads to a change of the yellow tetrazoline salt into the red formazan salt. The amount of formazan salt is proportional to the number of dead cells. We took 80 µL per well of the supernatant in a new 96-well micro titer plate and added 80 µL of the tetrazoline dye per well. The mixture was incubated for 30 min in the dark. Afterwards, the absorption was analyzed at 490 nm with the micro plate fluorometer FLUOstar Galaxy (BMG Labtech GmbH).

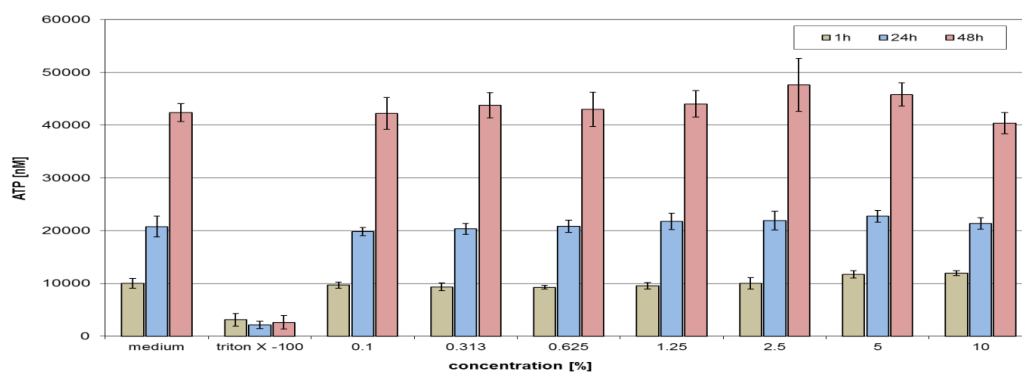
The results are given as mean±standard deviation (SD) of eight measurements. Statistical analysis was performed with Students T-test (Microsoft® Excel 2000). P-values of less than 0.05 were considered as statistically significant.

**Results and their discussion.** ATP concentrations varied between 9,320.11±737.45 nM and 11,933.85±488.46 nM (0.1-10.0%) for HaCaT keratinocytes at 1 h. ATP concentrations were slightly higher in human dermal fibroblast cultures. ATP concentration increased with time of exposure from 1h to 48h in the negative control, with the probes indicating no negative effect of CaHA.

LDH concentration did not increase with time of exposure. There was no linear dose-dependency either. Cytotoxicity study did not show a dose-dependency or an exposure-time dependency.

Cell proliferation and cell viability were not significantly changed by CaHA (Fig. 1, 2).

There was only a slight dose-dependent increase of LDH (Fig. 3, 4).



a

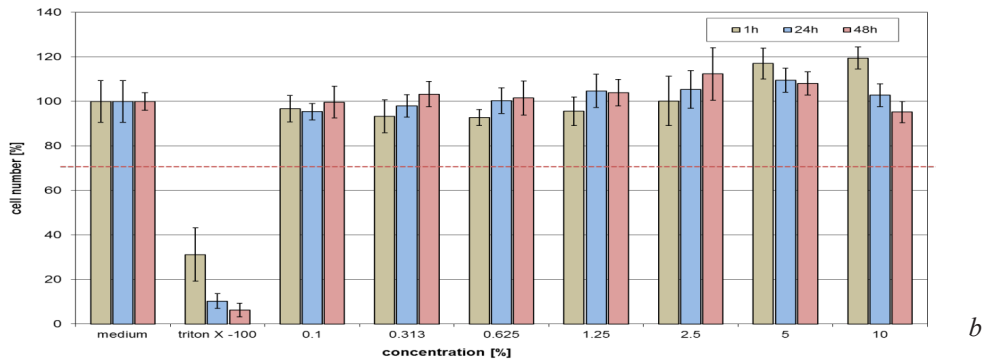


Fig 1. Dose-dependent effect of Radiesse® on HaCaT keratinocytes. (a) Luminometric measurement of ATP content and (b) analysis of cell count (%) compared to the negative control

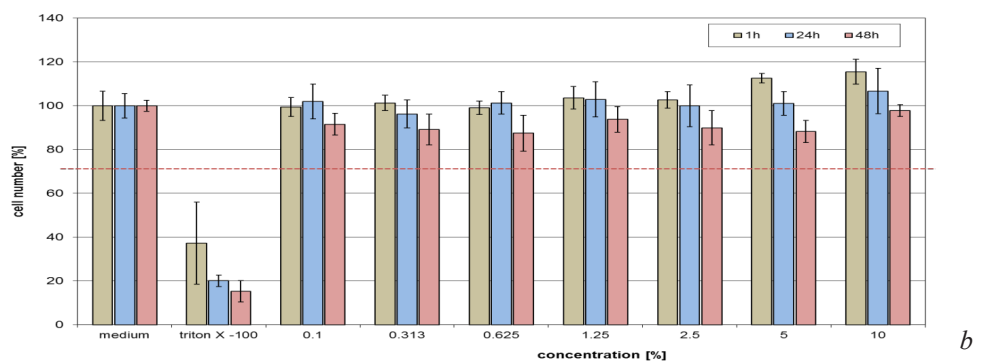
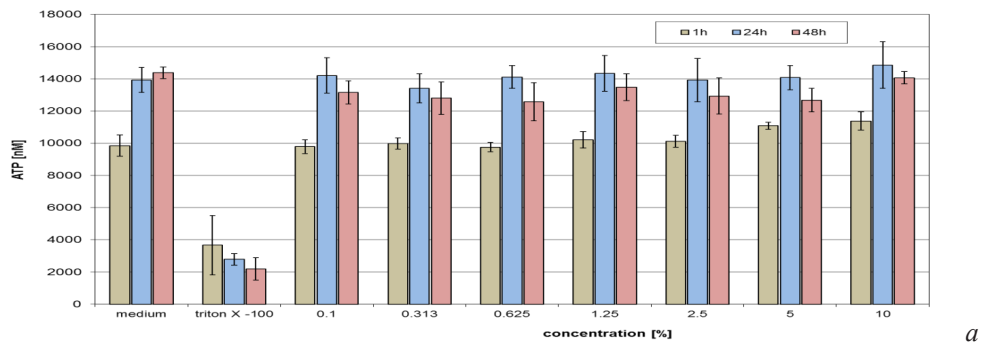


Fig. 2. Dose-dependent effect of Radiesse® on human dermal fibroblasts.

(a) Luminometric measurement of ATP content and (b) analysis of cell count (%) compared to the negative control

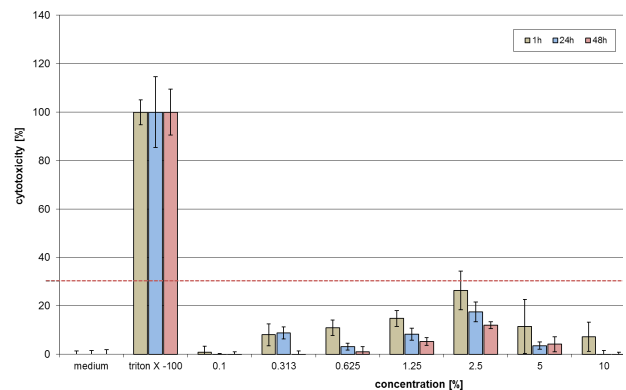
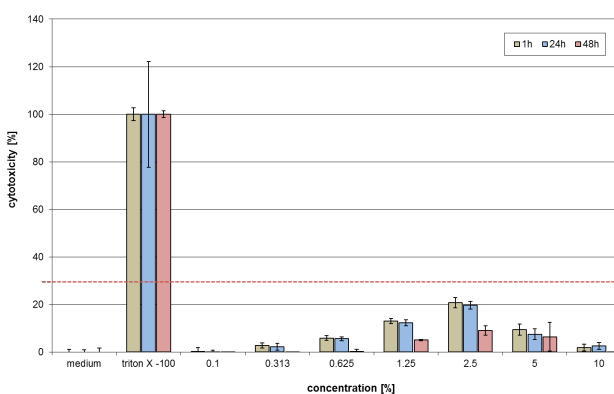


Fig 3. Assessment of possible cytotoxic effects of Radiesse® on HaCaT keratinocytes using photometric measurement of LDH followed by calculation of cytotoxicity compared to the negative control and the Triton X-100 positive control in [%]

Fig 4. Assessment of possible cytotoxic effects of Radiesse® on human dermal fibroblasts using photometric measurement of LDH followed by calculation of cytotoxicity compared to the negative control and the Triton X-100 positive control in [%]



Fig. 5. CaHA for midface volumization and lower face contouring in a 64-year-old female. (a) Before treatment: significant loss of volume in the buccal region, sagging and deep marionette lines. (b) 13 months after first placement of CaHA with excellent volumization and contouring effect



Fig. 6. Facial rejuvenation in a 72-year-old female. (a) Loss of volume in the infraorbital region, deep nasolabial folds, sagging. (b) Two years after two CaHA treatments in the midface and the jaw line area with marked improvement of infraorbital volume and improved jaw line. Less pronounced nasolabial folds without injection in this area

Table. CaHA filler products on the market

Product	Company	Details
Radiesse®	Merz Aesthetics, Germany	30% CaHA microspheres of 25-45 µm diameter in 70 vol% sodium carboxymethylcellulose gel carrier, glycerine and sterile water
Crystalis®	Luminera Derm, Israel	55.7% CaHA microspheres of 25-45 µm diameter, glycerin, phosphate buffer, and sodium carboxymethyl-cellulose gel
HAmonyCA®	Luminera Derm, Israel	55.7% CaHA microspheres of 25-45 µm diameter in non-animal, highly cross-linked hyaluronic acid (1,4-butanediol diglycidyl ether <2 ppm), phosphate buffer

*Clinical effects.* We used CaHA filler (Radiesse®) in facial rejuvenation for midface and lower face. Radiesse® 3 ccm was diluted with prilocain 1% (0.8 to 1.5 ml depending on individual indications). The initial treatment always started with 0.8 ml. Injection was performed with a 27 G syringe in a retrograde manner. CaHA was placed supraperiosteal in the cheek area for midface volumization. Special attention was paid to stay below the lower orbital rim and to avoid arteriae nasalis and infraorbitalis. Facial contouring along the mandibular bone, prejowl sulcus and cheek was done with linear threads. For further lifting of sagging cheeks an additional bolus was placed in the zygomatic area pre-auricular just above the hairline (Figs. 5,6).

Special attention was paid to the crossing of the facial artery. On average 3 ccm CaHA was used for midface and lower face rejuvenation. Effects lasted between 10 to 18 months. Adverse events were temporary and mild: pain during injection, minor bruising, or rare small nonvisible subcutaneous nodules.

CaHA effects were not negatively influenced by age,

making this filler an ideal tool to combat signs of facial ageing and aging hands in elderly patients.

CaHA placement could be combined with hyaluronic acid-based fillers for upper face, earlobes and lips, and with botulinum toxin A injections. Botulinum injections were not performed in the regions of CaHA placement.

CaHA is a versatile soft tissue filler used in esthetic dermatology. Compared to HA, CaHA has significantly longer lasting volumizing effects [5,11-13]. Nevertheless, this filler is completely biodegradable.

In a self-experiment, CaHA was injected subcutaneously in the forearm. Histologically, CaHA induced almost no foreign body reaction but was absorbed by the skin in 12 months [14]. Using magnetic resonance imaging, no CaHA residues could be detected 2.5 years after filler implantation [15].

Host tissue interactions with implantable soft tissue fillers are critical for indications, outcome and safety. Biocompatibility of fillers has been tested in animal models using histopathologic and histomorphometric evaluations and cell culture models [16-19].

Human HaCaT keratinocytes are an established and sensitive cell culture model for biocompatibility studies [20]. We used a combination of luminometric and fluorometric assays based on measurements of ATP and LDH for HaCaT cells and human dermal fibroblasts [8-10]. Both measurements argue for an excellent biocompatibility with human keratinocytes and fibroblasts. On the other hand, we observed no stimulation of proliferation in these human cell types. This is in accordance to another study using either 300  $\mu\text{m}$  or 40  $\mu\text{m}$  larger CaHA particles in cell cultures with dental pulp-derived fibroblasts. After 7 days 300- $\mu\text{m}$  particles were completely covered by fibroblasts that had proliferated on the dish surface, while porous and dense 40- $\mu\text{m}$  particles were gathered by fibroblasts, which seemed not to proliferate [21]. In conclusion, small-sized CaHA microspheres as used in Radiesse® may stimulate fibroblast activity without increasing their proliferation [22].

The present article is focused on a certain CaHA product, i.e. Radiesse® (Merz Aesthetics) since clinical experience and available data are abundant. During recent times, another CaHA product has been released on the market named as Crystalis® and HArmonyCa® (Luminera Derm) (Table).

Our findings are supported by clinical experience of long-lasting effects of CaHA implants and superior tolerability to them [7,11-13]. CaHA is indicated for volumizing and contouring of the face, in particular midface and lower face with the exception of the perioral area and the lower eyelids [5]. In contrast to hyaluronic acid fillers, the effects are sustained significantly longer [13]. The effect is thought to be associated to stimulation of collagen I, collagen III, and elastin synthesis and improved angiogenesis [2,3,22]. The increase of non-mature collagen and elastin may be of temporary benefit, but mature human collagen has an estimated half-life of about 15 years, which makes it unlikely that the volumizing effect is collagen-based [23]. The half-life of another major extracellular matrix protein elastin is about 70 years [24].

It was found that spontaneous  $\text{Ca}^{2+}$  oscillations occur in proportion to human preadipocytes [25].  $\text{Ca}^{2+}$  is essential in the early stages of preadipocyte differentiation [26]. The calcium-sensing receptor (CaSR) has been identified in human preadipocytes and adipocytes. CaSR activation stimulates the proliferation of preadipocytes [27]. The long-lasting volumizing effect of CaHA observed in clinical practice could be understood as an expansion of adipose tissue-derived stem cells or preadipocytes [28].

CaHA can be used in combined procedures with botulinum toxin and hyaluronic acid fillers for full-face rejuvenation [29].

## REFERENCES

1. Wollina U, Goldman A. Hyaluronic acid dermal fillers: Safety and efficacy for the treatment of wrinkles, aging skin, body sculpturing and medical conditions. *Clin Med Rev Therapeutics*. 2011;3:107-21.
2. Yutskovskaya YA, Kogan EA. Improved neocollagenesis and skin mechanical properties after injection of diluted calcium hydroxylapatite in the neck and décolletage: A pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(1):68-74.
3. Zerbinati N, Calligaro A. Calcium hydroxylapatite treatment of human skin: evidence of collagen turnover through picosirus red staining and circulatory polarized microscopy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:29-35.
4. Lorenc ZP, Lee JC. Composite volumization of the aging face: Supra-periosteal space as the foundation for optimal facial rejuvenation. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(9):1136-41.
5. Wollina U. Facial rejuvenation starts in the midface: three-dimensional volumetric facial rejuvenation has beneficial effects on nontreated neighboring esthetic units. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(1):82-8.
6. Mahboubi H, Mohraz A, Verma SP. Evaluation of heating and shearing on the viscoelastic properties of calcium hydroxylapatite used in injection laryngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(3):498-501.
7. Kadouch JA. Calcium hydroxylapatite: A review on safety and complications. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(2):152-161.
8. Wiegand C, Hipler UC. Evaluation of biocompatibility and cytotoxicity using keratinocyte and fibroblast cultures. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(2):74-82.
9. Wiegand C, Winter D, Hipler UC. Molecular-weight-dependent toxic effects of chitosans on the human keratinocyte cell line HaCaT. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23(3):164-70.
10. Wiegand C, Hipler UC, Boldt S, et al. Skin-protective effects of a zinc oxide-functionalized textile and its relevance for atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:115-21.
11. Emer J, Sundaram H. Aesthetic applications of calcium hydroxylapatite volumizing filler: an evidence-based review and discussion of current concepts: (part 1 of 2). *J Drugs Dermatol*. 2013;12(12):1345-54.
12. Tzikas TL. A 52-month summary of results using calcium hydroxylapatite for facial soft tissue augmentation. *Dermatol Surg*. 2008;34 Suppl 1:S9-15.
13. Moers-Carpi M, Vogt S, Santos BM, et al. A multicenter, randomized trial comparing calcium hydroxylapatite to two hyaluronic acids for treatment of nasolabial folds. *Dermatol Surg*. 2007;33 Suppl 2:S144-51.
14. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg*. 2003;27(5):354-66.
15. Pavicic T. Complete biodegradable nature of calcium hydroxylapatite after injection for malar enhancement: an MRI study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:19-25.
16. Huh JB, Kim JH, Kim S, et al. Effects of PMMA and cross-linked dextran filler for soft tissue augmentation in rats. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):28523-33.
17. Marmur ES, Phelps R, Goldberg DJ. Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler. *J Cosmet Laser Ther*. 2004;6(4):223-6.
18. Fernández-Cossío S, Castaño-Oreja MT. Biocompatibility of two novel dermal fillers: histological evaluation of implants of a hyaluronic acid filler and a polyacrylamide filler. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(6):1789-96.
19. Dini L, Panzarini E, Miccoli MA, et al. In vitro study of the interaction of polyalkylimide and polyvinyl alcohol hydrogels with cells. *Tissue Cell*. 2005;37(6):479-87.
20. Boukamp P, Petrussevska RT, Breitkreutz D, et al. Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line. *J Cell Biol*. 1988;106(3):761-71.
21. Higashi T, Okamoto H. Influence of particle size of hydroxylapatite as a capping agent on cell proliferation of cultured fibroblasts. *J Endod*. 1996;22(5):236-9.

22. Zerbinati N, D'Este E, Parodi PC, Calligaro A. Microscopic and ultrastructural evidences in human skin following calcium hydroxylapatite filler treatment. Arch Dermatol Res. 2017;309(5):389-96.
23. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JW, Lafeber FP, Baynes JW, TeKoppele JM. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. J Biol Chem. 2000;275(50):39027-31.
24. Urry DW, Pattanaik A, Xu J, Woods TC, McPherson DT, Parker TM. Elastic protein-based polymers in soft tissue augmentation and generation. J Biomater Sci Polym Ed. 1998;9(10):1015-48.
25. Hu H, He ML, Tao R, Sun HY, Hu R, Zang WJ, Yuan BX, Lau CP, Tse HF, Li GR. Characterization of ion channels in human preadipocytes. J Cell Physiol. 2009;218(2):427-35.
26. Ntambi JM, Takova T. Role of Ca<sup>2+</sup> in the early stages of murine adipocyte differentiation as evidenced by calcium mobilizing agents. Differentiation. 1996;60(3):151-8.
27. Rocha G, Villalobos E, Fuentes C, Villarroel P, Reyes M, Díaz X, Mattar P, Cifuentes M. Preadipocyte proliferation is elevated by calcium sensing receptor activation. Mol Cell Endocrinol. 2015;412:251-6.
28. Kruglikov IL, Wollina U. Soft tissue fillers as non-specific modulators of adipogenesis: change of the paradigm? Exp Dermatol. 2015;24(12):912-5.
29. Fabi S, Pavicic T, Braz A, et al. Combined aesthetic interventions for prevention of facial ageing, and restoration and beautification of face and body. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017;10:423-9.

## SUMMARY

### CALCIUM HYDROXYLAPATITE MICROSPHERES – BIOCOMPATIBILITY AND CLINICAL EFFECTS

<sup>1</sup>Wollina U., <sup>2</sup>Wiegand C., <sup>2</sup>Hipler U-C.

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology, Städtisches Klinikum Dresden, Academic Teaching Hospital, Dresden; <sup>2</sup>Department of Dermatology, Jena University Hospital, Germany

Soft tissue fillers are used in aesthetic medicine for volumizing and for contouring. Calcium hydroxylapatite (CaHA) is a fully biodegradable biostimulatory filler.

The study presents results of in vitro biocompatibility and cytotoxicity investigations performed on CaHA and illustrates its clinical effects.

We used a human cell culture model for in vitro studies with HaCaT keratinocytes and human dermal fibroblasts, known to be a sensitive cell type for biocompatibility and cytotoxicity. Cells were exposed to different concentrations of CaHA (Radiesse®). Cell proliferation was calculated by luminometric adenosine triphosphate (ATP) measurement using the ATPLite™-M Assay. Possible cytotoxic effects were detected by the calorimetric Cytotoxicity Detection Kit. Clinical data were obtained from our own treatment files.

CaHA did neither inhibit cell proliferation nor cause cytotoxicity. Clinical data suggest an excellent tolerability and long-term efficacy superior to hyaluronic acid-based fillers.

CaHA is a versatile and well-tolerated biodegradable and biostimulatory filler.

**Keywords:** Calcium hydroxylapatite; Soft tissue fillers; Cytotoxicity; Biocompatibility; Human cell culture model.

## РЕЗЮМЕ

### МИКРОСФЕРЫ ГИДРОКСИЛАПАТИТА КАЛЬЦИЯ - БИОСОВМЕСТИМОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

<sup>1</sup>Воллина У., <sup>2</sup>Виганд Ц., <sup>2</sup>Гиплер Ю-Ц.

<sup>1</sup>Департамент Дерматологии и Аллергологии, Городская Больница Дрездена, Академический учебный госпиталь Технического Университета, Дрезден; <sup>2</sup>Департамент Дерматологии, Госпиталь Йенского Университета, Германия

Филлеры (заполнители морщин) мягкой ткани используются в эстетической медицине для увеличения объема и улучшения контуров. Гидроксилапатит кальция (СаНА) представляет собой полностью биодеградируемый биостимуляторный филлер.

Статья предоставляет результаты исследований in-vitro биосовместимости и клеточной токсичности, проведенных на СаНА, и описывает его клинические эффекты.

В in-vitro исследованиях использована модель клеточной культуры человека с кератиноцитами HaCaT и человеческими дермальными фибробластами, которые, как известно, являются чувствительными клеточными типами для биосовместимости и цитотоксичности. Клетки подвергали воздействию различных концентраций СаНА (Radiesse®). Пролиферацию клеток рассчитывали с помощью определения люминиметрического аденозинтрифосфата с использованием анализа ATPLite™-M. Определение возможных цитотоксических эффектов производилось с помощью calorиметрического набора для определения цитотоксичности.

Полученные клинические данные основаны на результатах лечения больных клиники.

Результаты показывают, что СаНА не ингибирует клеточную пролиферацию и не вызывает цитотоксичность. Клинические данные показывают хорошую переносимость и долгосрочную эффективность, превосходящую результаты использования заполнителей, основанных на гиалуроновой кислоте.

СаНА - универсальный и хорошо переносимый биоразлагаемый и биостимулирующий наполнитель.

## რეზიუმე

კალციუმის ჰიდროქსილაპატიტის მიკროსფერები – ბიოშეთავსებადობა და კლინიკური ეფექტურობა

<sup>1</sup>უ. ვოლინა, <sup>2</sup>ც. ვიგანდი, <sup>2</sup>ი.ც. ჰიპლერი

<sup>1</sup>დერმატოლოგიისა და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი, დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, ტექნიკური უნივერსიტეტის აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი, დრეზდენი; <sup>2</sup>დერმატოლოგიის დეპარტამენტი, იენის უნივერსიტეტის ჰოსპიტალი, იენა, გერმანია

რბილი ქსოვილების ფილერები (ნაოჭების შემავსებლები) ესთეტიკურ მედიცინაში კონტურების მოცულობის გაზრდისა და გაუმჯობესებისათვის გამოიყენება. კალციუმის ჰიდროქსილაპატიტი (CaHA) სრულად ბიოდეგრადირებად ბიომასტიმულირებელ ფილერს წარმოადგენს.

სტატიაში წარმოდგენილია ბიოშეთავსებადობის და უჯრედული ტოქსიკურობის *in vitro* კვლევის შედეგები CaHA-ს გამოყენებისას და აღწერილია კლინიკური ეფექტები.

*In vitro* კვლევებში გამოყენებული იყო ადა-

მიანის უჯრედული კულტურის მოდელი HaCaT-ის კერატინოციტებით და ადამიანის დერმული ფიბრობლასტებით, რომელიც, როგორც ცნობილია, ბიოშეთავსებადობისა და ციტოტოქსიკურობისათვის მგრძობიარე უჯრედულ ტიპებს წარმოადგენს. უჯრედებზე ზემოქმედებდნენ სხვადასხვა კონცენტრაციის CaHA-ით (Radiesse®). უჯრედების პროლიფერაციის გამოთვლა ხდებოდა ლუმინომეტრული ადენოზინტრიფოსფატის განსაზღვრის საშუალებით ATPLiteTM-M-ანალიზის გამოყენებით. შესაძლო ციტოტოქსიკური ეფექტების შეფასებისათვის გამოყენებული იყო კალორიმეტრული ნაკრები ციტოტოქსიკურობის განსაზღვრისათვის.

მიღებული კლინიკური შედეგები ეფუძნება ავტორების კლინიკის პაციენტების მკურნალობის შედეგებს. დადგენილია, რომ CaHA არ თრგუნავს უჯრედულ პროლიფერაციას და არ არის ციტოტოქსიკური. კლინიკური მონაცემები მიუთითებს კარგ ამტანობასა და გრძელვადიან ეფექტურობაზე, რაც უკეთესია, ვიდრე ჰიალურონის მჟავას საფუძველზე დამზადებული ბიოშემავსებლების გამოყენების შედეგები.

CaHA წარმოადგენს უნივერსალურ, კარგად ამტან ბიოდეგრადირებად და ბიომასტიმულირებელ შემავსებელს.

## CUTANEOUS POLYPOID MELANOMA OF HEAD AND NECK

<sup>1</sup>Wollina U., <sup>1</sup>Hansel G., <sup>2</sup>Schönlebe J.

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology; <sup>2</sup>Institut of Pathology “Georg Schmorl”, Städtisches Klinikum Dresden, Academic Teaching Hospital of the Technical University, Dresden, Germany

Cutaneous polypoid melanoma is an uncommon clinical subtype first described by Vogler et al. in 1958 [1]. Its frequency varies in different studies from 2% to 22 % [2,3]. It has been defined as an exophytic malignancy with more than 50% of the tumor mass above the surrounding skin. The tumor can be sessile or, in rare cases, pedunculated [4,5].

Most frequently the histopathology evaluation reveals a nodular type, however acral lentiginous, superficial spreading, spindle cellular and other variants have also been described [6,7].

The tumor had been characterized as “virulent” and “aggressive” [2,8-11]. Typical patients are younger, i.e. below the age of 40 [10].

The most common affected site is the trunk followed by the extremities. About 13% of polypoid melanomas occur in the head and neck region [2]. Ulceration and lymphatic invasion are common features [2]. Although this melanoma subtype is usually restricted to the papillary dermis, it presents with a thick Breslow level. Its rapidly growing vertical phase simulates other benign or

malignant entities - such as seborrheic keratosis, pyogenic granuloma, angioma, melanocytic nevus, neurofibroma, Merkel cell carcinoma, metatypic basal cell carcinoma, and squamous-cell carcinoma - leading to a delay in biopsy and resulting in an increased risk of metastases at the time of the diagnosis [6,12].

The 5-year survival rate of nodular polypoid melanoma has been estimated in one study as low as 42% versus 57% in non-polypoid nodular melanoma [2], while other investigations observed the same prognosis of polypoid and non-polypoid melanomas with comparable tumor thickness [3,9]. The first German case was described in 1993 [10].

**Case Reports.** We report on 3 patients with polypoid melanoma of the head and neck region treated in the years 2001 to 2018. The frequency of this particular clinical presentation accounts for less than 0.2% of cutaneous melanomas in our case files. All patients were female above 80 years of age. In none of these patients, staging revealed a metastatic spread at the time of diagnosis.



Histology findings:

Patient 1 (Fig. 1) - combination of nodular melanoma and lentigo maligna.

Patient 2 (Fig. 2) - mostly amelanotic nodular tumor

composed of epithelioid, spindle and pleomorphic cells, some balloon cells. Pronounced pigment incontinence. Scanty inflammatory round cell infiltrate.

Patient 3 (Fig. 3) - nodular melanoma.

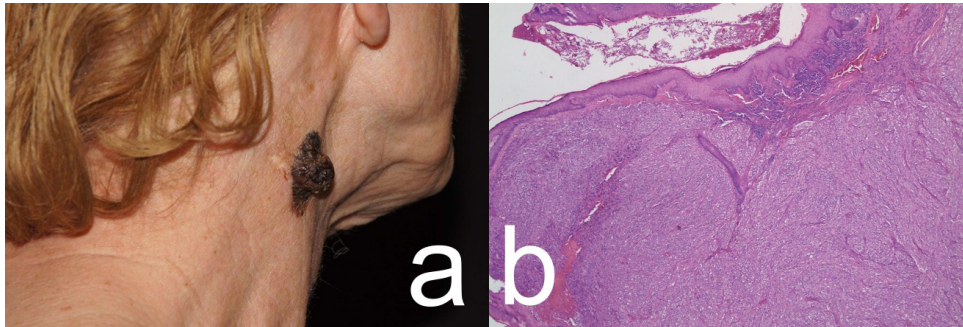


Fig. 1. Polypoid melanoma of the neck (a) with nodular growth pattern surrounded by lentigo maligna (b; HE x 4)

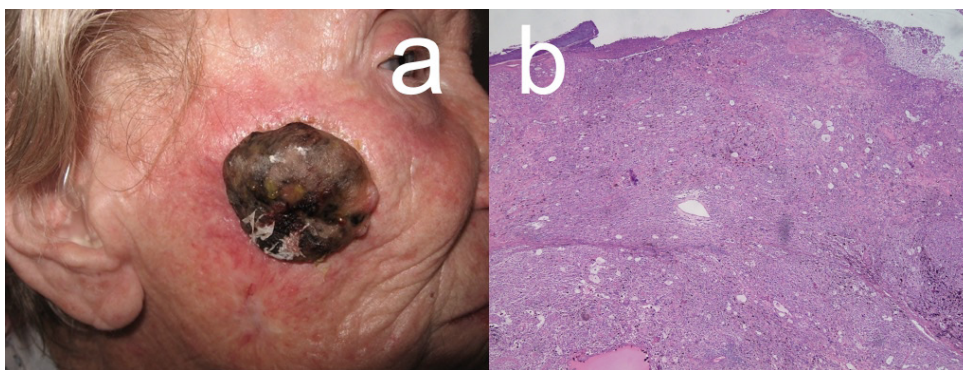


Fig. 2. Nodular polypoid melanoma of the cheek (a) with predominant amelanotic tumor cells (some balloon cells) and pigment incontinence (b; HE x 4)

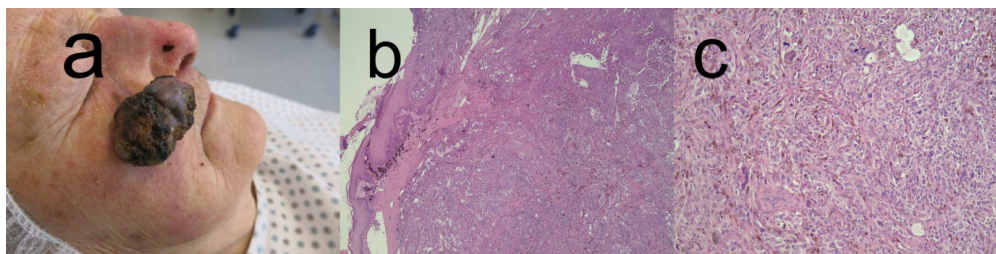


Fig. 3. Nodular polypoid melanoma of the cheek (a). Histology shows a nodular tumor (b; HE x 4) composed of epithelioid and globose cells (c; HE x 10)

Chosen treatment was delayed Mohs surgery, which was successful with complete removal in one session in patients 2 and 3. Patient 1 needed two sessions because of an associated lentigo maligna. Sentinel lymph node biopsy has not been performed.

Patient 2 had a medical history of an unknown skin cancer on her right cheek, which was surgically removed followed by radiotherapy in 1963. The other two patients had no cancer history. Co-morbidities were cardiovascular disorders, diabetes mellitus and stroke.

**Results and their discussion.** In the United States patients above 65 years of age represent 40% of all melanoma cases and the percentage is still growing [13]. Among patients with melanoma, older age is recognized as an independent negative prognostic factor, but it remains un-

clear whether this is due to a change in the biology of the malignancy, declining immune system and host defenses, or a combination of factors [14].

Prevalence of thick melanomas increases up to 20% by the age of 80 years, with predominance in male patients. As in our small series, older patients present a higher proportion of melanomas with head and neck localization. They often have thick, mitotically active and frequently ulcerated melanomas, resulting in more advanced tumor stages at diagnosis than in younger patients [15,16].

Here we presented three patients with large polypoid melanomas of the head and neck region. These patients were remarkable since they were all female and above the age of 40 years. We did not perform sentinel lymph node

Table. Features of polypoid melanoma of the head and neck region

Patient	1	2	3
Age (Years)	83	89	92
Gender	female	female	female
Localization	neck, right side	right cheek	right cheek
Size	3.5 x 2.2 x 1.2 cm	4 x 4 x 1 cm	5 x 3 x 1.5 cm
Sessile	yes	no	yes
Pedunculated	no	yes	yes
Ulceration	no	yes	yes
Bleeding	no	yes	yes
Histology	superficial spreading	nodular	nodular
Tumor thickness	12 mm	8 mm	18 mm
Clark level	IV	V	IV
TNM	pT4bN0M0	pT4bN0M0	pT4bN0M0
Treatment	Mohs (2x)	Mohs (1x)	Mohs (1x)

biopsy in these patients, since sentinel lymph node biopsy of the head and neck region is generally associated with a higher false-negative rate in comparison to other body regions and has no impact on survival in older patients. With increasing age, patients will more commonly die of causes other than melanoma regardless of the extent of surgical care [17,18].

Although all three patients had larger tumors of face and neck, i.e. on exposed body areas, the diagnosis and treatment were delayed. Despite the tumor thickness and Clark level, none of them presented with metastases at the time of diagnosis. Nevertheless, prognosis would have been much better in case of earlier diagnosis. Doctors and nurses in geriatric medicine should be aware of this less common type of melanoma.

## REFERENCES

- Vogler WR, Perdue GD, Wilkins SA Jr. A clinical evaluation of malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet.* 1958;106(5):586-94.
- Manci EA, Balch CM, Murad TM, Soong SJ. Polypoid melanoma, a virulent variant of the nodular growth pattern. *Am J Clin Pathol.* 1981;75(6):810-5.
- McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW. Prognostic significance of a polypoid configuration in malignant melanoma. *Histopathology.* 1983;7(5):663-72.
- Cutler K, Chu P, Levin M, Wallack M, Don PC, Weinberg JM. Pedunculated malignant melanoma. *Dermatol Surg.* 2000;26(2):127-9.
- Kato N, Kimura K, Sugawara H, Aoyagi S, Kondo K, Yamashiro K. Pedunculated melanoma with pulmonary and bony metastases. *J Dermatol.* 2000;27(12):769-73.
- Agostini P, Rivero A, Parra Martin JA, Soares-de-Almeida L. Pedunculated polypoid melanoma. A case report of a rare spindle-cell variant of melanoma. *Dermatol Online J.* 2015;21(4). pii: 13030/qt1dk8750f.
- Hikawa RS, Kanehisa ES, Enokihara MM, Enokihara MY, Hirata SH. Polypoid melanoma and superficial spreading melanoma different subtypes in the same lesion. *An Bras Dermatol.* 2014;89(4):666-8.
- Plotnick H, Rachmaninoff N, VandenBerg HJ Jr. Polypoid melanoma: a virulent variant of nodular melanoma. Report of three cases and literature review. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(5 Pt 1):880-4.
- Reed KM, Bronstein BR, Mihm MC Jr, Sober AJ. Prognosis for polypoid melanoma is determined by primary tumor thickness. *Cancer* 1986;57(6):1201-3.
- Megahed M, Hoffmann U, Flür M, Hölzle E. Polypoid malignant melanoma. An aggressive, seldom observed variant of nodular malignant melanoma [German]. *Hautarzt.* 1993;44(7):437-9.
- Dini M, Quercioli F, Caldarella V, Gaetano M, Franchi A, Agostini TJ. Head and neck polypoid melanoma. *Craniofac Surg.* 2012;23(1):e23-5.
- Valdebran M, Wu KN, Wu A, Junkins-Hopkins JM. Polypoid melanoma: a rare clinical subtype frequently confused with benign entities. *Our Dermatol Online.* 2016;7(2):179-80.
- Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:120-40.
- Garcovich S, Colloca G, Sollena P, Andrea B, Balducci L, Cho WC, Bernabei R, Peris K. skin cancer epidemics in the elderly as an emerging issue in geriatric oncology. *Aging Dis.* 2017;8(5):643-661.
- de Rosa N, Lyman GH, Silbermins D, Valsecchi ME, Pruitt SK, Tyler DM, Lee WT. Sentinel node biopsy for head and neck melanoma: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(3):375-82.
- Lasithiotakis KG, Petrakis IE, Garbe C. Cutaneous melanoma in the elderly: epidemiology, prognosis and treatment. *Melanoma Res.* 2010;20(3):163-70.
- Rees MJ, Liao H, Spillane J, Speakman D, McCormack C, Donahoe S, Pohl M, Webb A, Gyorki D, Henderson MA. Melanoma in the very elderly, management in patients 85 years of age and over. *J Geriatr Oncol.* 2018; pii: S1879-4068(18)30007-9. [E-pub ahead].
- Tas F, Erturk K. Patient age and cutaneous malignant melanoma: Elderly patients are likely to have more aggressive histological features and poorer survival. *Mol Clin Oncol.* 2017;7(6):1083-8.

## SUMMARY

### CUTANEOUS POLYPOID MELANOMA OF HEAD AND NECK

<sup>1</sup>Wollina U., <sup>1</sup>Hansel G., <sup>2</sup>Schönlebe J.

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology; <sup>2</sup>Institute of Pathology "Georg Schmorl", Städtisches Klinikum Dresden, Academic Teaching Hospital of the Technical University, Dresden, Germany

Cutaneous polypoid melanoma is an uncommon subtype of malignant melanoma. The clinical behavior of this subtype has been described as aggressive. Tumors can be sessile or pedunculated. The typical patient is a younger adult.

Authors have analyzed the case histories of patients with polypoid melanomas of the head and neck region treated at our clinic from 2001 to 2018.

We identified 3 female patients with tumors of the neck and cheek. In contrast to other reports, all patients were older than 80-years of age. None of them had a metastatic spread at the time of diagnosis. Treatment was delayed Mohs surgery.

Polypoid melanomas of the head and neck region can occur in elderly patients without an aggressive course. In those patients a number of differential diagnoses have to be considered including Merkel cell carcinoma, metatypical basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and tumor metastases.

**Keywords:** melanoma, mohs surgery, head and neck region, polypoid growth pattern.

## РЕЗЮМЕ

### ПОЛИПОИДНАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

<sup>1</sup>Воллина У., <sup>1</sup>Гансел Г., <sup>2</sup>Шёнлебе Дж.

<sup>1</sup>Департамент Дерматологии и Аллергологии, Городская Больница Дрездена, Академический учебный госпиталь Технического Университета, Дрезден, Германия; <sup>2</sup>Институт Патологии „Георг Шморл“, Городская Больница Дрездена, Академический учебный госпиталь Технического Университета, Дрезден, Германия

Кожная полипоидная меланома является необычным подтипом злокачественной меланомы. Клиническое поведение данного подтипа описано как агрессивное. Опухоли могут быть плоскими или на ножке. Типичные пациенты - это взрослые люди в молодом возрасте.

Авторами представлены 3 клинических случая па-

циентов женского пола, лечившихся в нашей клинике с 2001 по 2018 гг. по поводу полипоидной меланомы кожи области головы и шеи.

В отличие от других сообщений, все пациенты были старше 80 лет. К моменту ни в одном случае диагностирования метастатического распространения не отмечалось. Лечение было проведено операцией МОХС.

Полипоидная меланома области головы и шеи может возникать у пожилых пациентов без агрессивного течения. Среди таких пациентов необходимо учитывать ряд дифференциальных диагнозов, включая карциномы клеток Меркель, метатипическую базально-клеточную карциному, плоскоклеточный рак и метастазирование опухолей.

## რეზიუმე

თავის და კისრის მიდამოს კანის პოლიპოიდური მელანომა

<sup>1</sup>უ. ვოლინა, <sup>1</sup>გ. განსელი, <sup>2</sup>ჯ. შიონლებე

<sup>1</sup>დერმატოლოგიისა და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი, დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, ტექნიკური უნივერსიტეტის აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი, დრეზდენი; <sup>2</sup>პათოლოგიის ინსტიტუტი "გეორგ შმორლი", დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, ტექნიკური უნივერსიტეტის აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი, დრეზდენი, გერმანია

კანის პოლიპოიდური მელანომა ავთვისებიანი მელანომის უჩვეულო ქვეტიპს წარმოადგენს. ამ ქვეტიპის კლინიკური "ქცევა" აგრესიულია. სიმსივნე შესაძლოა იყოს ბრტყელიც და ფეხზეც. ტიპობრივი პაციენტები ახალგაზრდა ადამიანებია. ავტორების მიერ წარმოდგენილია 3 კლინიკური შემთხვევა პაციენტი-ქალებისა, რომლებიც 2001-2018 წწ. ავტორების კლინიკაში გადიოდნენ თავის და კისრის მიდამოს კანის პოლიპოიდური მელანომის მკურნალობას. სხვა პუბლიკაციების მონაცემებისაგან განსხვავებით, ყველა პაციენტი იყო 80 წელზე მეტი ასაკის. დიაგნოსტიკის მომენტისათვის მეტასტაზირება არც ერთ შემთხვევაში არ აღინიშნებოდა. მკურნალობა ჩატარდა MOHS-ის ოპერაციით.

თავის და კისრის მიდამოს კანის პოლიპოიდური მელანომა შეიძლება განვითარდეს ხანდაზმულ პაციენტებში აგრესიული მიმდინარეობის გარეშე. ასეთ პაციენტებში აუცილებელია დიფერენციული დიაგნოსტიკა რიგ დავადებებთან, მერკელის უჯრედების კარცინომის, მეტატიპური ბაზალურ-უჯრედულ კარცინომის, ბრტყელუჯრედოვანი კიბოს და სიმსივნეების მეტასტაზირების ჩათვლით.

## RECENT PRINCIPLES OF ANTIMICROBIAL TREATMENT IN POLYTRAUMA INDUCED SEPSIS AND SEPTIC SHOCK (REVIEW)

**Kanashvili B., Saganelidze Kh., Ratiani L.**

*New Vision University, Tbilisi, Georgia*

Polytrauma is a condition with high potential for causing death or disability. Trauma is the leading cause of death for people aged 1-44 years and is exceeded only by cancer and atherosclerotic disease in all age groups. Major trauma might be caused by penetrating and blunt injuries: Road-Traffic accidents, gunshot wounds, falls, stabbing wounds etc [7].

Only in the USA nearly 199,800 people die from injury each year—1 person every 3 minutes. 2.5 million People were hospitalized due to injuries in 2014. Violence and injury has an alarming economic toll. The total cost for this in the United States was \$671 billion in 2013. Globally more than 6 million deaths per year are caused by different types of injuries. 20% of trauma deaths occur late after the injury. It is usually the result of sepsis, multi-system organ failure, or other complications [7].

Sepsis is life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Septic shock is a subset of sepsis with circulatory and cellular/metabolic dysfunction associated with a higher risk of mortality. Sepsis and septic shock are major healthcare problems, affecting millions of people around the world each year [44]. Sepsis and septic shock are medical emergencies and similar to Polytrauma, acute myocardial infarction, or stroke, early identification and appropriate management in the initial hours after sepsis develops improves outcomes.

Before the advent of antibiotics, sepsis was considered almost inevitable after injury [45]. Although no longer the case, infection continues to be a common complication after traumatic injury and is associated with an increase in morbidity and mortality, and longer hospital stays [44].

The purpose of this literature review is to revisit the current strategy in diagnosing and in antimicrobial treatment of Polytrauma induced sepsis and septic shock in patients. The review is intended to compare the different guidelines and reveal the most recently evidence-based effective methods.

This search produced 112 abstracts that were reviewed for relevance. From these 52 potentially relevant papers were then reviewed.

Sterilization of cultures may happen just a few hours later after antimicrobial starts. Making identification of a pathogen is depended on obtaining cultures prior to the administration of antimicrobials. Identification makes de-escalation of therapy possible in Polytrauma induced sepsis and septic shock patients and this is associated with fewer side effects, lower costs and less resistant microorganisms - leading to improved outcomes. The disad-

vantage is that, delaying antimicrobials in order to obtain cultures increases the mortality risk in critically ill Polytrauma induced septic shock patients. Microbial cultures should be obtained from body fluids (wounds, cerebrospinal liquid, blood etc.). The decision from which sites to culture is made by treatment team. If the source of sepsis is apparent, taking cultures from all sites is not necessary. By suggestion 45 minutes is acceptable delay in order to obtain the cultures [15].

Initiating aggressive fluid resuscitation is very important when managing Polytrauma induced sepsis or septic shock patients; prompt intra-venous infusion of antimicrobial agents is also a priority. This may require additional vascular access ports. Intraosseous access, which can be quickly and reliably established (even in adults), can be used to rapidly administer the initial doses of any antimicrobial [33]. In addition, intramuscular preparations are approved and available for several first-line  $\beta$ -lactams, including imipenem/cilastatin, cefepime, ceftriaxone, and ertapenem. If timely establishment of vascular access is not possible in intramuscular administration should be considered.

Septic shock is used by gram-negative bacteria, gram-positive, and mixed bacterial microorganisms. Some certain specific conditions put patients at risk for resistant or atypical pathogens. Neutropenic patients are at risk for an especially wide range of potential pathogens, including resistant gram-negative bacilli and *Candida* species. Patients with nosocomial acquisition of infection are prone to sepsis with vancomycin-resistant Enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Failure to initiate appropriate empiric therapy in Polytrauma sepsis and septic shock patients is associated with a significant increase in morbidity and mortality [31]. The initial selection of antimicrobial therapy must be broad enough to cover all likely pathogens. The choice of empiric antimicrobial therapy depends on complex issues related to the patient's history, clinical status, and local epidemiologic factors. Key patient factors include the chronic organ failures, medications, nature of the site of infection, concomitant underlying diseases, the different forms of immunocompromise, recent known infection and its treatment. In addition, the patient's location at the time of infection acquisition and local pathogen prevalence. Potential drug side effects must also be considered.

Optimal empiric antimicrobial regimen in Polytrauma induced sepsis and septic shock is the central determinants of outcome. The choice of empiric antimicrobial regimens in these patients is complex. Several factors must be assessed and used in determining the appropriate

antimicrobial regimen at each medical center and for each patient. These include:

- Age and patient comorbidities including chronic illness and chronic organ dysfunction (e.g., liver or renal failure), the presence of invasive devices.
- The anatomic site of infection considering the typical pathogen profile
- The resistance patterns of those prevalent pathogens
- The presence of specific immune defects
- Prevalent pathogens within the community, hospital, and even hospital ward.

The clinician must assess risk factors for infection with resistant pathogens including prolonged hospital facility stay, prior hospitalization, recent antimicrobial use and prior colonization. The occurrence of Polytrauma induced septic shock may be intrinsically associated with a higher probability of resistant isolates due to selection in failure to respond to earlier antimicrobials.

As the majority of Polytrauma induced severe sepsis and septic shock patients have immunocompromised condition, the initial empiric regimen should be broad enough to cover most pathogens isolated in healthcare-associated infections. Most frequently, a broad-spectrum carbapenem or extended-range penicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination (e.g., ticarcillin/clavulanate or piperacillin/tazobactam) is used. However, third- or higher-generation cephalosporins can also be used, especially as part of a multidrug regimen. The specific regimen can and should be modified by knowledge of local microbiologic flora and by the anatomic site of infection if it is apparent.

To ensure a sufficiently broad spectrum of empiric coverage initially, multidrug therapy is often required. The addition of a supplemental gram-negative agent to the empiric regimen is recommended for critically ill Polytrauma induced septic patients at high risk of infection with such multidrug-resistant pathogens [27]. When the risk factors for MRSA exist, Teicoplanin, Vancomycin or another anti-MRSA agent can be used. A significant risk of infection with Legionella species mandates the addition of a fluoroquinolone or macrolide.

Candida species are likely pathogens when choosing initial therapy. Risk factors for Candida infections include prolonged administration of broad-spectrum antibiotics, prolonged hospital/ICU admission, recent fungal infection, immunocompromised status, prolonged invasive vascular devices, total parenteral nutrition, necrotizing pancreatitis, recent major surgeries and multisite colonization [49]. If the risk of Candida sepsis is sufficient to justify empiric antifungal therapy, the local pattern of the most prevalent Candida species, the selection of the specific agent should be tailored to the severity of illness and any recent exposure to antifungal drugs. Empiric use of an Echinocandin (Micafungin, Anidulafungin or Caspofungin) is preferred in most patients with severe illness; especially in those Polytrauma induced septic shock patients, who have recently been treated with other antifungal agents [49]. Triazoles are acceptable in hemodynamically

stable and less ill patients. Liposomal formulations of Amphotericin B are a reasonable alternative to Echinocandins in patients with Echinocandin toxicity or intolerance [29]. Knowledge of local resistance patterns to antifungal agents should guide drug selection until fungal susceptibility test results are received. Rapid diagnostic testing using  $\beta$ -D-glucan or rapid polymerase chain reaction assays to minimize inappropriate anti-Candida therapy may have a supportive role.

Superior empiric coverage can be obtained using unit-specific local antibiograms. Early involvement of infectious diseases specialists improve outcome in some circumstances (e.g., S Aureus bacteremia) [3].

Generally Polytrauma induced sepsis or septic shock patients warrant empiric broad-spectrum therapy until the causative organism and its antimicrobial susceptibilities are defined. Restriction of antimicrobials is an important strategy to reduce both the development of pathogen resistance and cost, it is not an appropriate strategy in the initial therapy for this patient population. The spectrum of coverage should be narrowed by eliminating unneeded antimicrobials and replacing broad-spectrum agents with more specific agents [18]. If pathogen is identified, de-escalation to the narrowest effective agent should be implemented for most serious infections. However, approximately one third of patients with sepsis do not have a causative pathogen identified [18]. When infection is found not to be present, antimicrobial therapy should be stopped promptly to minimize the likelihood that the patient will become infected with an antimicrobial-resistant pathogen or develop a drug-related adverse effect. The decisions to continue, narrow, or stop antimicrobial therapy must be made on the basis of clinical information.

Early optimization of antimicrobial pharmacokinetics can improve the outcome of patients with severe infection. It should be considered that critically ill Polytrauma induced sepsis and septic shock patients have distinct differences from the typical infected patient that affect the optimal antimicrobial management strategy. These differences include a high prevalence of unrecognized immune dysfunction, an increased frequency of hepatic and renal dysfunction and a predisposition to infection with resistant organisms. Due to the rapid expansion of extracellular volume as a consequence of aggressive fluid resuscitation, most importantly with respect to initial empiric antimicrobial dosing is an increased volume of distribution for most antimicrobials. This results in a high frequency of suboptimal drug levels with a variety of antimicrobials in Polytrauma induced sepsis and septic shock patients [4]. Appropriate antimicrobial dosing is central to improving outcome given the marked increase in mortality and other adverse outcomes if there is a failure of rapid initiation of effective therapy. Antimicrobial therapy in these patients should always be initiated with a full, high end-loading dose of each agent used.

Antimicrobials have different required plasma targets for optimal outcomes. Failure to achieve peak plasma tar-

gets on initial dosing has been associated with clinical failure with Aminoglycosides. The clinical success rate for treatment of infections correlates with higher peak blood levels of Fluoroquinolones (e.g. nosocomial pneumonia) and Aminoglycosides (nosocomial pneumonia, gram-negative bacteremia and other serious infections) [8].

The dosing strategy for aminoglycosides and fluoroquinolones involves optimizing peak drug plasma concentrations. For aminoglycosides once daily dosing (5-7 mg/kg daily gentamicin equivalent). Once-daily dosing yields at least comparable clinical efficacy with possibly decreased renal toxicity compared to multiple daily dosing regimens. Patients with chronically mildly impaired renal function should still receive a once-daily-equivalent dose but would normally have an extended period (up to 3 days) before the next dose. This dosing regimen should not be used in patients with severe renal function in whom the aminoglycoside is not expected to clear within several days. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides is primarily meant to ensure that trough concentrations are sufficiently low to minimize the potential for renal toxicity. For fluoroquinolones, an approach that optimizes the dose within a nontoxic range (e.g. levofloxacin, 750 mg every 24 hours or levofloxacin 750 mg every 24 hours) should provide the highest probability of a favorable microbiologic and clinical response [4].

Vancomycin is antibiotic whose efficacy is at least partially concentration-dependent. Dosing to a target of 15–20 mg/L is recommended by several authorities to maximize the probability of achieving appropriate pharmacodynamic targets, improve tissue penetration and optimize clinical outcomes [26,47]. For Polytrauma induced sepsis and septic shock an intra-venous loading dose of 25–30 mg/kg is suggested to rapidly achieve the target trough drug concentration. A loading dose of 1 gram of vancomycin will fail to achieve early therapeutic levels for a significant subset of patients. In fact, loading doses of antimicrobials with low volumes of distribution (teicoplanin, vancomycin, and colistin) are warranted in critically ill patients to more rapidly achieve therapeutic drug levels due to their expanded extracellular volume related to volume expansion following fluid resuscitation [24,28]. Loading doses are also recommended for  $\beta$ -lactams administered as continuous or extended infusions to accelerate accumulation of drug to therapeutic levels [38].

Earlier that initial doses of  $\beta$ -lactams can be given as a bolus or rapid infusion to rapidly achieve therapeutic blood levels. However, following the initial dose, an extended infusion of drug over several hours rather than the standard 30 minutes has been recommended by some authorities [53]. In addition, some meta-analyses suggest that extended/continuous infusion of  $\beta$ -lactams may be more effective than intermittent rapid infusion, particularly for relatively resistant organisms and in critically ill patients with sepsis [14,54].

The critically ill Polytrauma induced septic patients exhibit a variety of physiologic perturbations that dra-

matically alter antimicrobial pharmacokinetics. Pharmacokinetically optimized antimicrobial dosing strategies in these patients is very difficult. These include increased cardiac output, unstable hemodynamics, increased extracellular volume, affecting drug clearance (variable kidney and hepatic perfusion) and altered drug binding due to reduced serum albumin [39]. In addition, augmented renal clearance is a recently described phenomenon that may lead to decreased serum antimicrobial levels in the early phase of sepsis [19]. These factors make individual assessment of optimal drug dosing difficult in critically ill patients and under-dosing is common in critically ill septic patients, but drug toxicity such as central nervous system irritation with  $\beta$ -lactams and renal injury with colistin is also seen [4,40]. These problems make therapeutic drug monitoring important part of treatment for multiple antimicrobials for critically ill patients with sepsis.

The initial use of multidrug therapy is often required to ensure an appropriately broad-spectrum range of coverage for initial empiric treatment. The use of multidrug therapy for this purpose in severe infections is well understood.

The combination therapy means the use of two different classes of antibiotics (usually a  $\beta$ -lactam with a fluoroquinolone, aminoglycoside, or macrolide) for a single putative pathogen expected to be sensitive to both, particularly for purposes of accelerating pathogen clearance.

Combination therapy produces higher survival in patients with Polytrauma induced septic shock. A meta-regression study recommended combination therapy in patients with a mortality risk greater than 25% [9,11]. When using a carbapenem as empiric therapy in a population at low risk for infection with resistant microorganisms, the addition of a fluoroquinolone does not improve patients' outcomes [6]. Despite the overall favorable evidence for combination therapy in septic shock in clinical scenarios of severe clinical illness (particularly septic shock), several days of combination therapy is biologically plausible and is likely to be clinically useful [9].

Prospective trials support initial combination therapy for selected patients with specific pathogens [34] but in most cases the offending pathogen is not known at the time of presentation. Therefore, specifying combination therapy to specific identified pathogens is useful only if more prolonged and targeted combination therapy is contemplated. In addition, with respect to multidrug-resistant pathogens, both individual studies and meta-analyses provide variable results depending on the pathogen and the clinical scenario [5,13,23,34,50]. The use of a specific form of combination therapy is for streptococcal toxic shock syndrome, for which animal models and uncontrolled, clinical experience demonstrate a survival advantage with penicillin and clindamycin, the latter as a transcriptional inhibitor to pyrogenic exotoxin super antigens [48].

The benefit of combination therapy in Polytrauma induced septic shock patients includes extended empiric therapy for culture-negative infections and extended definitive/targeted therapy where a pathogen is identified. In

the case of neutropenia in the absence of septic shock, studies suggest that, while multidrug therapy to broaden pathogen coverage (e.g., to include *Candida* species) may be useful, combination therapy using a  $\beta$ -lactam and an aminoglycoside for purposes of accelerating pathogen clearance is not beneficial for less severely ill patients [16]. Combination therapy of this sort for even “high-risk” neutropenic patients with sepsis is inconsistently supported by several international expert groups [16]. This position against combination therapy for a single pathogen in any form of neutropenic infection emphatically does not preclude the use of multidrug therapy for the purpose of broadening the spectrum of antimicrobial treatment.

Early de-escalation of antimicrobial therapy has not been studied. However, observational studies have shown that early de-escalation of multidrug therapy is associated with equivalent or superior clinical outcomes in Polytrauma induced sepsis and septic shock [18,25]; despite this, one study has indicated an increased frequency of super infection and longer ICU stay [25]. In addition to institutional benefit with respect to limiting a driver of antimicrobial resistance, early de-escalation can also benefit the individual patient [41].

Agreement is lacking on precise criteria for triggering de-escalation. Among approaches used by panel members are de-escalation based on: a) clinical progress, b) infection resolution as indicated by biomarkers (especially procalcitonin) and c) a relatively fixed duration of combination therapy. This lack of consensus on de-escalation criteria for combination therapy reflects the lack of solid data addressing this issue.

Prolonged unnecessary administration of antimicrobials is detrimental to society and to the individual patient. For individual patients, prolonged antibiotic therapy is associated with specific illnesses such as *Clostridium difficile* colitis and more broadly, an increased mortality risk [17].

The patient factors will influence the length of antibiotic therapy, but treatment duration up to 10 days is generally adequate for most serious infections [36]. Recent data recommends that some serious infections may be treated with shorter courses especially if there is a need for and successful provision of source control [12,42]. Subgroup analysis of the most critically ill subjects in the short course of antimicrobials in the intra-abdominal sepsis study of Sawyer et al demonstrated no difference in outcome based on the duration of therapy (as with the overall group) [42]. Treatment duration of 3 to 5 days or fewer was the same effective like to the duration of up to 10 days. The conditions where is an undrainable foci of infection, a slow clinical response, bacteremia with resistant *S aureus*, candidemia/invasive candidiasis [29] and other fungal infections, some viral infections and immunologic deficiencies [16].

The duration of therapy in critically ill patients should include immune status like a host factor. The patients with neutropenic infection and sepsis often require therapy for

at least the duration of their neutropenia. The nature of the infecting pathogen also plays a role. In particular, uncomplicated *S aureus*-bacteremia requires at least 2 weeks of therapy, while as an endovascular infection complicated bacteremia requires treatment with 1.5 months of therapy. Uncomplicated bacteremia has been defined as: a) no implanted prostheses, b) exclusion of endocarditis, c) negative results of follow-up blood cultures drawn 2 to 4 days after the initial set, d) defervescence within 72 hours after the initiation of effective antibiotic therapy, and e) no evidence of metastatic infection. Patients with candidemia (whether or not catheter-associated) and deep *Candida* infections, whether or not associated with sepsis, require more prolonged therapy [29]. Highly resistant gram-negative pathogens with borderline sensitivity to utilized antimicrobials may be slow to clear and represent another example. The Duration of therapy might also get affected by the nature and site of infection. Osteomyelitis and larger abscesses require longer therapy as they have limited drug penetration. The severe disease more typically presents as cardiac failure/cardiogenic shock and emboli rather than as sepsis or septic shock, still it is well known that endocarditis requires prolonged antimicrobial therapy [2,19]. In critically ill infected patients, a variety of other factors may play a role in determining the optimal duration of therapy. If the clinician is uncertain, infectious diseases consultation should be sought.

The decisions to narrow or stop antimicrobial therapy must ultimately be made on the basis of sound clinical judgment. Standard recommendations on duration of therapy in this document depend on inferences from less ill cohorts.

For complicated, critically ill patients with serious infections, noninfectious concurrent illness and medical interventions, even following control of infection - may produce signs and symptoms consistent with active infection. E.G.: an elevated white cell count may occur as a consequence of corticosteroid administration or physiologic stress, pulmonary infiltrates and shortness of breath may be caused by pulmonary edema in addition to pneumonia; fever may be associated with certain drugs, including phenytoin and  $\beta$ -lactams. Additionally, there is a natural tendency to want to continue a therapy that is often seen as benign long enough to be confident of cure, but antimicrobials are not an entirely benign therapy. In low-risk patients, the adverse effects can outweigh any benefit. The potential harm associated with unnecessarily prolonged antimicrobial therapy, daily assessment for de-escalation of antimicrobial therapy is recommended in patients with septic shock and sepsis.

For the last several years, the role of biomarkers to assist in the diagnosis and management of infections has been extensively explored. The use of  $\beta$ -D-glucan and galactomannan to assist in the assessment of a broad range of fungal pathogens has become well accepted [1,22]. The measurement of serum procalcitonin is commonly used in different parts of the world to assist in the diagnosis of acute infection and to help define the duration of an-

antimicrobial therapy. A wide range of procalcitonin-based algorithms have been used to direct de-escalation of antimicrobial therapy in severe infections [35,46,51,52]. Still, no particular algorithm provides a clinical advantage over another. Literature suggests that use of such algorithms can speed safe antimicrobial de-escalation compared to standard clinical approaches with reduced antimicrobial consumption without an adverse effect on mortality. Recently, a randomized trial on procalcitonin use in critically ill patients with presumed bacterial infection demonstrated evidence of a reduction in duration of treatment and daily defined doses of antimicrobials [10]. Additionally, the procalcitonin group showed a significant decrease in mortality. The abovementioned finding is relevant with studies demonstrating an association between early antimicrobial de-escalation and survival in observational studies of Polytrauma induced sepsis and septic shock [17]. This benefit is not clear though, because another meta-analysis of randomized controlled studies of de-escalation failed to demonstrate a similar survival [30]. Meta-analyses also suggest that procalcitonin can also be used to assist in differentiating noninfectious and infectious conditions at presentation [46,52]. The strongest evidence appears to relate to noninfectious pulmonary pathology vs bacterial pneumonia [43,46]; in this study meta-analysis suggests that procalcitonin may assist in ICU patients - predicting the presence of bacteremia [21].

The procalcitonin and all other biomarkers can provide only supplemental and supportive data to clinical assessment. Decisions on initiating, altering, or discontinuing antimicrobial therapy should never be made solely on the basis of changes in any biomarker.

Polytrauma induced Sepsis and Septic shock is defined as a critical condition. Before advent of antibiotics, this condition was considered to be hopeless, so most of the literature suggested starting antimicrobial treatment as soon as possible. All the high quality studies agree that, the rapidity of administration appropriate antimicrobials is decreasing the chance of mortality, but still by suggestion 45 minutes is acceptable delay in order to obtain the cultures [15]. This time should be enough to obtain cultures prior to the administration of antimicrobials. The reason is that sterilization of cultures may happen just a few hours later after antimicrobial starts. Making identification of a pathogen in Polytrauma induced sepsis and a septic shock patient is depended on obtaining. Identification makes de-escalation of therapy possible. This is associated with fewer side effects, lower costs and less resistant microorganisms - leading to improved outcomes [17]. Recent studies demonstrated that in order to control severe presentations of Polytrauma induced sepsis, source control is crucial. As Polytrauma is a condition caused by multiple injuries, including abdominal, thoracic, and musculoskeletal and others, patients with sepsis and septic shock are more likely to suffer from decreased plasma levels. Thus in Polytrauma induced sepsis and septic shock patients initiating aggressive fluid resuscitation is

more important compared to standard cases of sepsis and septic shock, prompt intra-venous infusion of antimicrobial agents is also a priority. In this type of patients more intravascular access devices are needed. The clinical success rate for treatment of infections correlates with higher peak blood levels of fluoroquinolones and aminoglycosides [8]. For the critically ill patients, unlikely to previously recommended standard dosing of antibiotics, recent studies have shown that loading doses are more effective (explained due to their expanded extracellular volume related to volume expansion following fluid resuscitation) [24].

Failure to initiate appropriate empiric therapy with Polytrauma induced sepsis and septic shock patients are associated with a significant increase in morbidity and mortality [31]. The initial selection of antimicrobial therapy must be broad enough to cover all likely pathogens. Even if septic shock is commonly used by gram-negative and gram-positive bacteria, unlike to previous studies the recent reviews demonstrated that there is no exact scheme of empiric antibiotics. The choice of optimal empiric antimicrobial therapy depends on: patient's age, comorbidities, the anatomical site of infection (considering typical pathogen profile), resistance patterns of prevalent pathogens, the presence of specific immune defects and prevalent pathogens within the community. Recent articles show the increased incidence of immunologic deficiencies and resistance and the early de-escalation is considered to be even more important in reduction of mortality [15]. Most frequently, a broad-spectrum carbapenem or extended-range penicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination is used.

When the risk factors for MRSA exist, Teicoplanin, Vancomycin or another anti-MRSA agent can be used [27].

Due to increased prevalence of Candida infections, recent studies emphasize the importance of antifungal treatment more. The reason for this increase is: the prolonged administration of broad-spectrum antibiotics, prolonged hospital/ICU admission, recent fungal infection, immunocompromised status, prolonged invasive vascular devices, total parenteral nutrition, necrotizing pancreatitis, recent major surgeries and multisite colonization. Empiric use of an echinocandin is preferred in most patients with severe illness [49].

Early de-escalation of antimicrobial therapy has not been well-studied. One study has indicated an increased frequency of super infection and longer ICU stay [25]. Still current guidelines recommend that some serious infections may be treated with shorter courses especially if there is a need for and successful provision of source control [12,42]. The decisions to narrow or stop antimicrobial therapy must ultimately be made on the basis of sound clinical judgment

For the last several years, the role of biomarkers to assist in the diagnosis and management of infections has been extensively explored. The procalcitonin group showed a significant decrease in mortality. The abovementioned finding is relevant with studies demonstrating an association between early antimicrobial de-escalation



and survival in observational studies of Polytrauma induced sepsis and septic shock patients [17]. This benefit is not clear though, because another meta-analysis of randomized controlled studies of de-escalation failed to demonstrate a similar survival [30]. As there is no strong evidence, Procalcitonin can provide only supplemental and supportive data to clinical assessment. Decisions in treatment options should never be made solely on the basis of changes in any biomarker.

**Conclusions.** In case of Polytrauma induced sepsis and septic patients the administration of empiric broad-spectrum intra-venous antimicrobials (one or more) needs to be initiated within one hour, in order to cover all likely pathogens - including bacterial and potentially fungal or viral coverage. The empiric antimicrobial therapy is recommended to be narrowed once pathogen is identified. The dosing strategies of antimicrobials are optimized based on specific drug properties, on accepted pharmacodynamic and pharmacokinetic principles. The combination therapy should not be routinely used for Polytrauma induced sepsis and bacteremia without shock. The combination therapy is initially used for septic shock, de-escalation with discontinuation of combination therapy within the first few days in response to clinical improvement and/or evidence of infection resolution is recommended. This applies to both targeted and empiric combination therapy. In standard cases, antimicrobial treatment duration up to 10 days is adequate for most serious infections associated with Polytrauma induced septic shock and sepsis. The longer courses are appropriate in patients who have a slow clinical response, some fungal and viral infections, or immunologic deficiencies and undrainable foci of infection, bacteremia with *S aureus*. The measurement of procalcitonin levels can be used to support shortening the duration of antimicrobial therapy in Polytrauma induced sepsis patients and to support discontinuation of empiric antibiotics in patients who initially appeared to have sepsis, but have limited clinical evidence of infection.

## REFERENCES

1. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, et al; PCRAGA Study Group; Spanish Stem Cell Transplantation Group; Study Group of Medical Mycology of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60:405–414.
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435–1486.
3. Bai AD, Showler A, Burry L, et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1451–1461.
4. Blot S, Kouleenti D, Akova M, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*. 2014;18:R99.
5. Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, et al. Impact of combination antimicrobial therapy on mortality risk for critically ill patients with carbapenem-resistant bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:3748–3753.
6. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al; German Study Group Competence Network Sepsis. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:2390–2399.
7. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) Injury Data. (2016)
8. Crandon JL, Bulik CC, Kuti JL, et al. Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1111–1116.
9. Delannoy PY, Boussekey N, Devos P, et al. Impact of combination therapy with aminoglycosides on the outcome of ICU-acquired bacteraemias. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:2293–2299.
10. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:819–827.
11. Díaz-Martín A, Martínez-González ML, Ferrer R, et al; Edusepsis Study Group. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care*. 2012;16:R223.
12. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection— 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:2183–2191.
13. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, et al. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:654–663.
14. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56:272–282.
15. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42:1749–1755.
16. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56–e93.
17. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2013;18:9.

18. Guo Y, Gao W, Yang H, et al. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart Lung*. 2016;45:454–459.
19. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al; Document Reviewers. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36:3075–3128.
20. Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, et al. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy*. 2015;35:1063–1075.
21. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:474–481.
22. Hou TY, Wang SH, Liang SX, et al. The Screening Performance of Serum 1,3-Beta-D-Glucan in Patients with Invasive Fungal Diseases: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One*. 2015;10:e0131602.
23. Hu Y, Li L, Li W, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42:492–496.
24. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence*. 2014;5:80–97.
25. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al; AZUREA Network Investigators. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med*. 2014;40:1399–1408.
26. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother*. 2013;19:365–380.
27. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1742–1748.
28. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4241–4249.
29. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1–50.
30. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:960–967.
31. Paul M, Muchtar E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4851–4863.
32. Penack O, Becker C, Buchheidt D, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol*. 2014;93:1083–1095.
33. Petitpas F, Guenezan J, Vendevure T, et al. Use of intra-osseous access in adults: a systematic review. *Crit Care*. 2016;20:102.
34. Poulidakos P, Tansarli GS, Falagas ME. Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:1675–1685.
35. Prkno A, Wacker C, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17:R291.
36. Pugh R, Grant C, Cooke RP et al.: Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD007577.
37. Rattan R, Allen CJ, et al. Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection Presenting with Sepsis Do Not Require Longer Duration of Antimicrobials. *J Am Coll Surg*. 2016;222:440–446.
38. Rhodes NJ, MacVane SH, Kuti JL, et al. Impact of loading doses on the time to adequate predicted beta-lactam concentrations in prolonged and continuous infusion dosing schemes. *Clin Infect Dis*. 2014;59:905–907.
39. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, et al; International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:498–509.
40. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58:1072–1083.
41. Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T, et al. Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014;15:417–424.
42. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015;372:1996–2005.
43. Schuetz P, Kutz A, Grolimund E, et al; ProHOSP Study Group. Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial. *Int J Cardiol*. 2014;175:464–472.
44. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762–774.
45. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:775–787.
46. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 2013;8:530–540.
47. Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, et al. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:665–673.
48. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59:147–159.

49. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical Miconazole Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:1555-64. 10.1001/jama.2016.14655
50. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, et al.  $\beta$ -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus  $\beta$ -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41:301-310.
51. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:426-435.
52. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015;1996v-xxv, 1-236.
53. Yost RJ, Cappelletty DM; RECEIPT Study group. The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy*. 2011;31:767-775.
54. Yusuf E, Spapen H, Piérard D. Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review. *J Crit Care*. 2014;29:1089-1095.

## SUMMARY

### RECENT PRINCIPLES OF ANTIMICROBIAL TREATMENT IN POLYTRAUMA INDUCED SEPSIS AND SEPTIC SHOCK (REVIEW)

**Kanashvili B., Saganelidze Kh., Ratiani L.**

*New Vision University, Tbilisi, Georgia*

20% of trauma deaths occur late after the injury. It is usually the result of sepsis, multi-system organ failure, or other complications. In Polytrauma induced sepsis and septic shock patients, antibacterial management is crucial. The knowledge of recent aspects of treatment is decreasing the costs and the resistance of pathogens, morbidity and mortality. Different models of treatment are suggested by authors, basically they are depended on: the patients age, their health condition, the factors of immunodeficiency, at the location of infection and others. Using the key words, the search engines produced articles. The review was made on the studies about Polytrauma induced sepsis and septic shock patients, about their antimicrobial treatment dosage and duration, about the source control and about the methods of early identification of pathogens (Bacteria and Candida). The advantages and disadvantages of early identification were also studied. Also the role of biomarkers were also reviewed. Based on the review, recommendations are given about the recent principles of antibacterial treatment of Polytrauma induced sepsis and septic shock patients.

**Keywords:** polytrauma, intensive care unit, sepsis, septic shock, antimicrobial treatment, source control,

guidelines, evidence-based, literature, resistance, immunodeficiency, analysis, biomarkers, empiric antibiotics.

## РЕЗЮМЕ

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА, ИНДУЦИРОВАННОГО ПОЛИТРАВМОЙ (ОБЗОР)

**Канашвили Б.В., Саганелидзе Х.З., Ратиани Л.Р.**

*Нью Вижен Университет, Тбилиси, Грузия*

Смертность пациентов с политравмой в 20% случаев, преимущественно, вызвана сепсисом и септическим шоком, который приходится на поздний период. Эффективным лечением сепсиса и септического шока, индуцированного политравмой, является антибактериальная терапия.

Современные аспекты лечения сепсиса и септического шока нацелены на снижение патогенной устойчивости, расхода лекарств и показателей смертности.

Проанализированы 54 источника текущей и ретроспективной литературы по вопросу антибактериальной терапии сепсиса и септического шока пациентов с политравмой, рассмотрены различные схемы и методы лечения по разным критериям: возраст, общее состояние, иммунный дефицит, область повреждения.

Определены особенности дозировки и продолжительности антибактериальной терапии сепсиса и септического шока, индуцированного политравмой, идентифицирован каузативный источник бактерий и грибковых заболеваний; рассмотрены наиболее распространённые методы терапии и определена их эффективность. Изучена роль биомаркеров для прогнозирования сепсиса и септического шока, вызванного политравмой. На основании анализа литературных данных разработаны рекомендации по антибактериальному управлению сепсиса и септического шока, индуцированного политравмой.

## რეზიუმე

პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის და სეპტიური შოკის თანამედროვე ანტიბაქტერიული მკურნალობის პრინციპები (მიმოხილვა)

**ბ. კანაშვილი, ხ. საგანელიძე, ლ. რატიანი**

*ნიუ ვიჯენის უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო*

პოლიტრავმულ პაციენტებში სიკვდილიანობის 20% მოდის გვიან პერიოდზე, რაც უპირატესად სეფსისით და სეპტიური შოკითაა განპირობებული.

ბული. პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის და სეპტიური შოკის მართვის ერთ-ერთი საკვანძო ნაწილია ანტიბაქტერიული თერაპია. მისი თანამედროვე ასპექტების ცოდნა მიზანმიმართულია წამლებისადმი რეზისტენტობის და მათი ხარჯვის შემცირებაზე, რაც საბოლოოდ აისახება სიკვდილიანობის შემცირების მანევრებელზე. მოწოდებულია მკურნალობის სხვადასხვა სქემები რიგ კრიტერიუმების მიხედვით (პაციენტის ასაკი, ზოგადი მდგომარეობა, იმუნოდეფიციტი, დაზიანების უბანი). საკვანძო სიტყვების და საძიებო პროგრამების გამოყენებით, მოძიებულია 54 სტატია. განხილულია პოლიტრავმით

ინდუცირებული სეფსისის და სეპტიური შოკით პაციენტებში ანტიბიოტიკოთერაპიის დოზირების და ხანგრძლივობის თავისებურებანი, გამომწვევი წყაროს და ბაქტერიების (ასევე სოკოვანი და ავადმყვების) იდენტიფიკაციის მაქსიმალურად ეფექტური ღონისძიებები და მათი მნიშვნელობა. შესწავლილია ბიომარკერების როლი პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის და სეპტიური შოკის პროგნოზირებაში. თანამედროვე სტატიების ლიტერატურული მიმოხილვის ანალიზის გზით, შემუშავებულია რეკომენდაციები პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის და სეპტიური შოკის თანამედროვე ანტიბაქტერიული მართვის შესახებ.

## СЕЗОННЫЕ КОЛЕБАНИЯ МИКРОАЛЬТЕРНАЦИЙ Т-ЗУБЦА У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

<sup>3</sup>Халаби Г., <sup>1</sup>Буланова Н.А., <sup>2</sup>Александрова С.Г., <sup>1,2</sup>Иванов Г.Г., <sup>2</sup>Александрова М.Р.

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ,

Научно-исследовательский отдел кардиологии Научно-технологического парка биомедицины, Москва;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, Москва, Россия; <sup>3</sup>Медицинский госпиталь 2000, Бейрут, Ливан

Изучение биоритмов представляет огромный интерес для различных областей медицины: диагностики, организации скорой помощи, гигиены труда, профессионального отбора, оценки адаптационных возможностей человека [3,9]. Терапия больных с учетом их биоритмов имеет наибольшее практическое значение.

В основе временной организации живой материи лежит эндогенная природа биоритмов, корригируемая экзогенными факторами. Устойчивость эндогенной компоненты биологических часов поддерживается тесным взаимодействием нервной и гуморальной систем [1,2,11]. Выявлены вариации амплитуды и времени акрофазы циркадианного ритма сердца с сезонами года, наличие типовой биоритмологической реакции сердца на воздействие различных внешних факторов, включая геомагнитную активность.

Согласно литературным данным [4,14,15], смертность больных ишемической болезнью сердца (ИБС) всех возрастов высокая в зимне-весенний период, превышая этот показатель летом, особенно для лиц старше 75 лет (на 37%).

Динамика сезонной заболеваемости и смертности зависит от особенностей климатических условий – для региона Западной Сибири, характеризующегося резким контрастом температурных режимов в летний и зимний периоды неблагоприятными сезонами являются как лето, так и зима [4].

Метод дисперсионного картирования (ДК) элек-

трокардиограммы (ЭКГ) и анализа микроальтернаций – инновационная технология анализа низкоамплитудных колебаний ЭКГ-сигнала, позволяющая регистрировать электрофизиологические процессы, которые являются интегральной составляющей временных изменений перфузии, микроциркуляции и метаболических процессов в миокарде [5-8,13]. Микровольтная альтернация реполяризации в виде изменения формы амплитуды, длительности или полярности зубца Т в динамике от одного сердечного цикла к другому является электрофизиологическим феноменом, который клинически рассматривается как эффективный неинвазивный предиктор развития жизнеопасных желудочковых нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти [10,12].

Исследований, посвященных изучению сезонной периодичности микроколебаний ЭКГ-сигнала на протяжении Т-зубца у здоровых лиц и больных различной патологией, практически не проводилось.

Целью настоящего исследования явился анализ сезонных колебаний микроальтернаций Т-зубца и оценка влияния различных климатических условий на его характеристики у здоровых и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Материал и методы.** Обследовано 283 человека, из них 189 – жители Ливана, города Бейрут: больные сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=138) и условно здоровые лица (n=51) без клинических и ин-

струментальных признаков соматической патологии, средний возраст – 40,1±4,2 лет (контрольная группа Ливан). Из 138 обследованных с сердечно-сосудистыми заболеваниями артериальной гипертонией (ГБ) страдали 64 пациента, средний возраст – 62,7±1,6 лет, ИБС - 44 больных, средний возраст – 67,3±1,8 лет, ишемической кардиомиопатией (КМП) - 30 больных, средний возраст – 64,7±2,6. Все вышеуказанные участники исследования (n=189) наблюдались в течение года и обследовались в каждом его сезоне.

Кроме того, в весенне-летний период обследовали здоровых лиц в РФ (n=94, средний возраст 47,1±2,4 лет, контрольная группа РФ).

В исследовании также проанализированы данные ЭКГ здоровых (n=44, средний возраст – 49,1±4,2 лет) из базы данных ЭКГ Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), предназначенной для эталонного тестирования алгоритмов национального Института Метрологии Германии, группы сравнения (контрольная группа PTB).

В ходе исследования пациенты получали стандартную терапию, в том числе бета-адреноблокаторы, анализ данных проводился без индивидуальной оценки влияния проводимого лечения.

Проводилась регистрация ЭКГ с использованием специализированной платы ввода сигнала и выносного блока для регистрации ЭКГ-сигнала производства фирмы «Медицинские компьютерные системы» (Зеленоград) и обработкой с помощью пакета прикладных программ. Дисперсионные характеристики в программе «КардиоВизор» рассчитывали по 9 группам отклонений (рис. 1).

В группах G1-G9 анализируются дисперсии, отражающие степень выраженности и локализацию электрофизиологических нарушений в миокарде предсердий и желудочков в фазах де- и реполяризации.

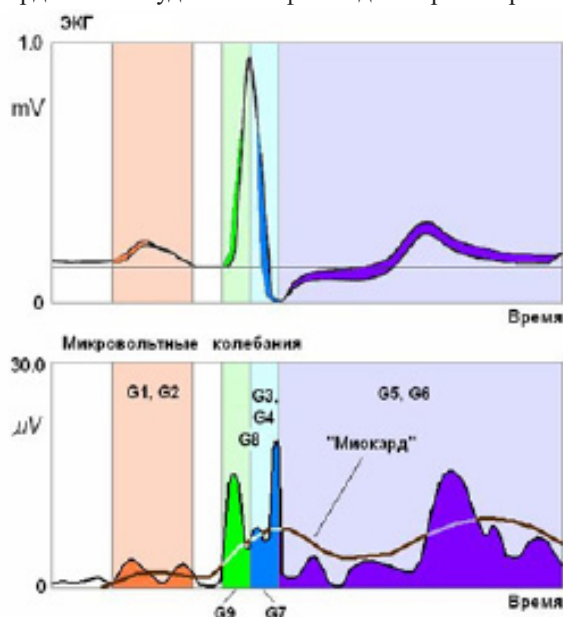


Рис. 1. Исходная ЭКГ и соответствующие ей интервалы расчета амплитуд микроколебаний ЭКГ-сигнала по группам G1-G9

Применялись ранговые (интервальные) критерии изменений флюктуаций показателей PQRST. Дисперсионные характеристики, соответствующие отдельной группе отклонений, имеют вид функций времени, характеризующих усредненные амплитудные вариации на определенных участках кардиоинтервала.

Проводили анализ амплитуды микроальтернации T-зубца в трех точках  $t_{\text{начало}}$ ,  $t_{\text{максимум}}$ ,  $t_{\text{окончание}}$ , (соответственно точки  $T_1$ ,  $T_2$  и  $T_3$ ). Если принять, что точка  $T_1$  характеризует преимущественно региональную, а  $T_2$  и  $T_3$  – трансмуральную электрическую гетерогенность миокарда, появляется возможность оценки и степени аритмогенной готовности. Рассчитывали разницу амплитуд микроальтернаций между  $T_{\text{максимальное}}$  и  $T_{\text{начало}}$  ( $T_2 - T_1$ ) в мкВ,  $T_{\text{максимальное}}$  и  $T_{\text{окончание}}$ , в мкВ ( $T_2 - T_3$ ).

Анализ полученных данных проведен с помощью методов статистики в программах Microsoft Excel 2000; Primer of Biostatistics 4.03. Оценивался критерий t Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. Для оценки значимости различий между данными исследования в разных группах больных использован t-критерий Стьюдента с и без коэффициента Уайта. Все данные в таблицах представлены в форме «среднее значение ± стандартная ошибка». Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Сезонные колебания микроальтернаций T-зубца у здоровых. У здоровых жителей Ливана и России среднегодовые значения микроальтернаций  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$  статистически не различались (рис. 2). Относительно эталонной контрольной группы PTB отмечено снижение значений  $T_2 - T_1$ .

Во всех трех группах здоровых: жители Ливана, России, данные базы PTB отмечено повышение показателя  $T_2$  в сравнении с  $T_1$  и  $T_3$ .

Индекс	Наименование	Временной интервал
	дисперсионного индекса	анализа
G1	Деполаризация правого предсердия	P зубец
G2	Деполаризация левого предсердия	P зубец
G9	Электрич. симметрия (несинхронность начала деполаризации)	~ 0...40мс QRS
G7	Симметрия деполаризации Желудочков	~ 30...70мс QRS
G3	Окончание деполаризации правого желудочка	~60-90 мс QRS
G4	Окончание деполаризации левого желудочка	~60-90 мс QRS
G8	Несинхронность деполаризации ЛЖ-ПЖ	0...90 мс QRS
G5	Реполяризация правого желудочка	интервал ST-T
G6	Реполяризация левого Желудочка	интервал ST-T

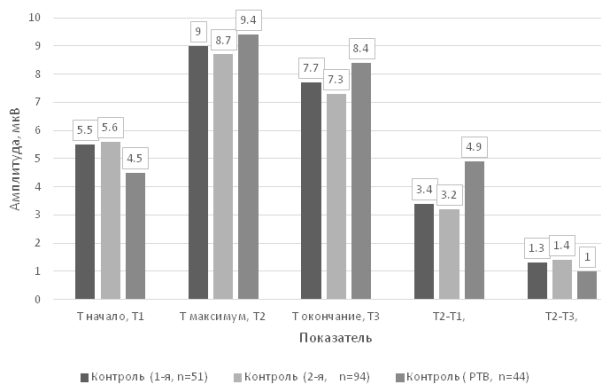


Рис. 2. Среднегодовые значения показателей микроальтернации T-зубца в 3 точках (в начале, на пике и в конце) в контрольных группах.

примечание: различия между  $T_{\text{максимум}}$  и  $T_{\text{начало}}$  статистически значимы для каждой контрольной группы ( $p < 0,05$ ), различия показателя  $T_2-T_1$  группы РТВ относительно I и II групп статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При сравнении данных здоровых жителей Ливана моложе и старше 40 лет средние значения показателя микроальтернаций T-зубца во всех трех анализируемых точках были ниже у лиц более молодого возраста ( $p < 0,05$ , таблица 1). У лиц до 40 лет максимальные значения показателя  $T_2$  отмечались весной и осенью -  $8,4 \pm 0,3$  и  $8,5 \pm 0,4$  мкВ. Различия между средними значениями  $T_2-T_3$  были минимальны в зимний период  $- 0,8 \pm 0,4$  мкВ и максимальны осенью -  $1,6 \pm 0,4$  мкВ.

У здоровых жителей Ливана в возрасте старше 40 лет выявлено повышение амплитуды  $T_2$  в зимний период -  $10,7 \pm 0,7$  мкВ. Увеличение средних значений дельты между  $T_2-T_3$  на протяжении года составило от  $0,9 \pm 0,4$  осенью до  $2,2 \pm 0,3$  мкВ зимой.

Характеристики микроальтернации T-зубца у здоровых жителей Ливана в разные сезоны года наблюдения статистически значимо не различались (таблица 1, 2).

Таким образом, показатели микроальтернации T-зубца в трех анализируемых точках у здоровых

Таблица 1. Годичные колебания показателей альтернации T-зубца в трех его точках в I контрольной группе до и после 40 лет

Контрольные подгруппы (n=51)	Сезоны года	$T_{\text{начало}}, \text{ мкВ } (T_1)$	$T_{\text{максимум}}, \text{ мкВ } (T_2)$	$T_{\text{окончание}}, \text{ мкВ } (T_3)$	$T_2-T_1, \text{ мкВ}$	$T_2-T_3, \text{ мкВ}$
20- 40 лет (n=31)	Зима	$4,5 \pm 0,3^{\wedge}$	$7,7 \pm 0,2^*$	$6,9 \pm 0,4^{\wedge}$	$3,2 \pm 0,3^{\wedge}$	$0,8 \pm 0,4^{\wedge}$
	Весна	$5,0 \pm 0,5$	$8,4 \pm 0,3^{*\wedge}$	$7,4 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,2^{\wedge}$	$1,0 \pm 0,4$
	Лето	$4,9 \pm 0,4^{\wedge}$	$7,6 \pm 0,3^{*\wedge}$	$6,4 \pm 0,3^{\wedge}$	$2,6 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,5$
	Осень	$5,6 \pm 0,5$	$8,5 \pm 0,4^{*\wedge}$	$6,9 \pm 0,5^{\wedge}$	$2,9 \pm 0,3^{\wedge}$	$1,6 \pm 0,4^{\wedge}$
	Среднее	$5,0 \pm 0,4^{\wedge}$	$8,1 \pm 0,6^{*\wedge}$	$6,9 \pm 0,6^{\wedge}$	$3,0 \pm 0,2^{\wedge}$	$1,5 \pm 0,4$
41-60 лет (n=20)	Зима	$6,5 \pm 0,3$	$10,7 \pm 0,7^*$	$8,5 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,3$
	Весна	$5,9 \pm 0,4$	$9,3 \pm 0,6^*$	$8,0 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,4$
	Лето	$6,4 \pm 0,5$	$9,6 \pm 0,5^*$	$8,3 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$
	Осень	$6,9 \pm 0,3$	$9,5 \pm 0,4^*$	$8,6 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,4$
	Среднее	$6,4 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,4$
20-60 (n=51)	Среднее	$5,5 \pm 0,4$	$9,0 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2$

примечание: \* - различия относительно  $T_1$  статистически значимы ( $p < 0,05$ ),  
 $\wedge$  - различия относительно группы 41-60 лет статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таблица 2. Сезонные колебания показателей альтернации T-зубца в обследованных группах больных кардиальной патологией

Группы	Зима	Весна	Лето	Осень
	$T_{\text{начало}}, \text{ мкВ } (T_1)$			
Контроль (n=51)	$5,5 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,5$
ИБС+ГБ+КМП (n=138)	$12,3 \pm 0,2^{**}$	$13,2 \pm 0,3^{\wedge}, **$	$11,8 \pm 0,5^{**}$	$12,3 \pm 0,4$
$T_{\text{макс}}, \text{ мкВ } (T_2)$				
Контроль (n=51)	$9,2 \pm 0,2^*$	$8,9 \pm 0,3^*$	$8,6 \pm 0,3^*$	$9,5 \pm 0,4^*$
ИБС+ГБ+КМП (n=138)	$20,1 \pm 0,9^*$	$20,6 \pm 0,8^*$	$20,6 \pm 0,10^*$	$20,5 \pm 0,5^*, **$
$T_{\text{окон}}, \text{ мкВ } (T_3)$				
Контроль (n=51)	$7,7 \pm 0,4^*$	$7,7 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,3^*$	$7,8 \pm 0,5^*$
ИБС+ГБ+КМП (n=138)	$16,4 \pm 0,3^*$	$15,4 \pm 0,3^*, \wedge$	$16,8 \pm 0,6^*$	$16,0 \pm 0,4^*, **$

примечание: \* - различия относительно  $T_1$  статистически значимы ( $p < 0,05$ ),  
 $\wedge$  - различия относительно значений зимой статистически значимы ( $p < 0,05$ ),  
 $**$  - различия относительно контрольной группы статистически значимы ( $p < 0,05$ )

жителей Ливана и РФ статистически не различались, отмечено увеличение амплитудных характеристик Т-зубца у лиц старше 40 лет, статистически значимых различий сезонных значений у здоровых на протяжении года наблюдения не выявлено.

*Сезонные колебания микроальтернаций Т-зубца у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями*

Из приведенных в таблице 2 данных видно, что характеристики микроальтернации Т-зубца у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями превышали средние значения этих показателей у здоровых. Эти различия сохранялись в каждой из подгрупп: у больных ГБ, ИБС и КМП, а также для каждого из сезонов года.

Сезонные колебания показателя микроальтернации  $T_2$  у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в целом не имеют достоверных различий в динамике наблюдения на протяжении года. Однако, следует отметить, что показатель  $T_1$  у обследованных больных сердечно-сосудистой патологией повышается с  $12,3 \pm 0,2$  мкВ зимой до  $13,2 \pm 0,3$  мкВ весной ( $p < 0,05$ ), а  $T_3$  - снижается с  $16,4 \pm 0,3$  мкВ зимой до  $15,4 \pm 0,3$  мкВ весной ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с ГБ и КМП показатели микроальтернации в точке  $T_1$  в весенний период были выше их средних значений, наблюдаемых зимой (таблица 3). Наибольшие различия выявлены у больных КМП -  $14,7 \pm 0,4$  мкВ зимой и  $16,1 \pm 0,5$  мкВ весной ( $p < 0,05$ ). Отмечена сезонная динамика показателей микро-

альтернаций в конце Т-зубца ( $T_{\text{окон.}}$ ) в виде снижения средних значений в весенний период в группах ИБС до  $14,0 \pm 0,4$  мкВ и КМП -  $19,3 \pm 0,5$  мкВ в сравнении с аналогичными данными в зимний период -  $15,0 \pm 0,3$  и  $21,1 \pm 0,4$  мкВ, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты показали, что поражение миокарда характеризуется повышением показателей  $T_1$ ,  $T_2$  и  $T_3$  относительно группы здоровых лиц. Значения  $T_1$  минимальны зимой и летом и повышаются весной и осенью. Значения  $T_3$  имели обратную направленность - максимальные значения были зимой и летом и снижались в весенне-осенний период.

В таблице 4 приведены результаты анализа сезонных колебаний значений показателей  $T_2$ - $T_1$  и  $T_2$ - $T_3$  в обследованных группах больных в динамике наблюдения на протяжении года. Наименьшие средние значения разницы амплитуд микроальтернаций между точками  $T_2$  и  $T_1$  выявлены в весенний период в группе с КМП -  $9,5 \pm 0,4$  мкВ, как и в группах с ГБ -  $6,1 \pm 0,3$  мкВ и ИБС -  $6,6 \pm 0,3$  мкВ, а также в целом в группе с сердечно-сосудистыми заболеваниями -  $7,4 \pm 0,4$  мкВ. Отмечена динамика изменений средних значений разницы амплитуд микроальтернаций между точками  $T_2$  и  $T_3$  в группе больных сердечно-сосудистыми заболеваниями - повышение в весенний период до  $5,2 \pm 0,3$  мкВ. При этом, средние значения  $T_2$ - $T_3$  в группе больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в 2 раза превышали значения  $T_2$ - $T_1$  на протяжении года.

Таблица 3. Сезонные колебания показателей альтернации Т-зубца в трех точках в обследованных группах больных в динамике наблюдения на протяжении года

Группы	Зима	Весна	Лето	Осень	Среднее за год
	$T_{\text{начало}}$ , мкВ ( $T_1$ )				
Контроль (n=51)	5,5±0,4	5,4±0,5	5,7±0,6	5,5±0,5	5,5±0,3
ГБ (n=64)	10,1±0,3 <sup>^</sup>	11,0±0,4* <sup>^</sup>	9,4±0,5	9,4±0,4	10,0±0,3 <sup>^</sup>
ИБС (n=44)	12,0±0,5 <sup>^</sup>	12,5±0,4 <sup>^</sup>	11,1±0,3 <sup>^</sup>	11,5±0,5 <sup>^</sup>	11,80±,2 <sup>^</sup>
КМП (n=30)	14,7±0,4 <sup>^</sup>	16,1±0,5* <sup>^</sup>	14,9±0,4 <sup>^</sup>	16,0±0,5 <sup>^</sup>	15,4±0,4 <sup>^</sup>
Среднее по ССЗ (n=138)	12,3±0,3 <sup>^</sup>	13,2±0,3* <sup>^</sup>	11,8±0,4 <sup>^</sup>	12,3±0,3 <sup>^</sup>	12,4±0,3 <sup>^</sup>
$T_{\text{максим}}$ , мкВ ( $T_2$ )					
Контроль (n=51)	9,2±0,7	8,9±0,7	8,6±0,6	9,1±0,6	9,2±0,7
ГБ (n=64)	16,7±0,9 <sup>^</sup>	17,1±0,6 <sup>^</sup>	16,5±0,9 <sup>^</sup>	16,4±0,7 <sup>^</sup>	16,7±0,5 <sup>^</sup>
ИБС (n=44)	19,4±0,7 <sup>^</sup>	19,1±0,6 <sup>^</sup>	19,0±0,7 <sup>^</sup>	19,0±0,8 <sup>^</sup>	19,1±0,4 <sup>^</sup>
КМП (n=30)	25,9±0,8 <sup>^</sup>	25,6±0,5 <sup>^</sup>	26,2±0,8 <sup>^</sup>	26,5±0,6 <sup>^</sup>	26,1±0,5 <sup>^</sup>
Среднее по ССЗ (n=138)	20,1±0,5 <sup>^</sup>	20,6±0,7 <sup>^</sup>	20,6±0,7 <sup>^</sup>	20,7±0,5 <sup>^</sup>	20,8±0,5 <sup>^</sup>
$T_{\text{окончание}}$ , мкВ ( $T_3$ )					
Контроль (n=51)	7,7±0,5	7,7±0,6	7,4±0,5	7,8±0,5	7,7±0,5
ГБ (n=64)	13,2±0,5 <sup>^</sup>	12,9±,5 <sup>^</sup>	13,6±0,5 <sup>^</sup>	13,1±0,5 <sup>^</sup>	13,2±0,3 <sup>^</sup>
ИБС (n=44)	15,0±0,3 <sup>^</sup>	14,0±4* <sup>^</sup>	14,7±0,5 <sup>^</sup>	14,4±0,6 <sup>^</sup>	14,5±0,4 <sup>^</sup>
КМП (n=30)	21,1±0,4 <sup>^</sup>	19,3±0,5* <sup>^</sup>	22,2±0,4 <sup>^</sup>	20,4±0,5 <sup>^</sup>	20,8±0,4 <sup>^</sup>
Среднее по ССЗ (n=138)	16,4±0,2 <sup>^</sup>	15,4±0,3* <sup>^</sup>	16,8±0,2 <sup>^</sup>	16,0±0,3 <sup>^</sup>	16,2±0,3 <sup>^</sup>

примечание: \* - различия относительно данных в зимний период статистически значимы ( $p < 0,05$ ),

<sup>^</sup> - различия относительно группы контроля статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таблица 4. Сезонные колебания показателей альтернации Т-зубца в обследованных группах больных в динамике наблюдения на протяжении года

Группы/ показатели	Зима	Весна	Лето	Осень	Среднее
	$T_{\text{макс}} - T_{\text{начало}}$ (дельта Т), в мкВ ( $T_2 - T_1$ )				
Контроль. (n=51)	3,7±0,3	3,5±0,1	2,9±0,1	3,6±0,3	3,4±0,2
ГБ (n=64)	6,6±0,2	6,1±0,3	7,1±0,2	7,0±0,2	6,7±0,2
ИБС (n=44)	7,4±0,4	6,6±0,3*	7,9±0,3	7,5±0,4	7,4±0,2
КМП (n=30)	11,2±0,3	9,5±0,4*	11,3±0,5	10,5±0,5	10,6±0,2
Средн. ССЗ	8,4±0,3	7,4±0,4*	8,8±0,3	8,3±0,4	8,2±0,2
	$T_{\text{макс}} - T_{\text{окончание}}$ (дельта Т), в мкВ ( $T_2 - T_3$ )				
Контроль (n=51)	1,5±0,3	1,2±0,1*^	1,2±0,1	1, ±0,3	1,3±0,1
ГБ (n=64)	3,5±0,2	4,2±0,3*^	2,9±0,2	2,7±0,2	3,6±0,2
ИБС (n=44)	4,4±0,4	5,1±0,3*^	4,3±0,3	4,6±0,4	4,6±0,2
КМП (n=30)	4,8±0,3	6,3± 0,5	4,0±0,5	6,1±0,5	5,3±0,2
Среднее ССЗ	4,2±0,2	5,2±0,3*^	3,7±0,4	4,5±0,4	4,4±0,2

примечание: \* - различия с данными в зимний период статистически значимы ( $p < 0,05$ ),

^ - различия с данными  $T_2 - T_1$  статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таким образом, показатели  $T_2 - T_1$  и  $T_2 - T_3$  имели сезонные различия: в зимне-летний период  $T_2 - T_1$  повышались, а в весенне-осенний - снижались. Противоположная направленность выявлена для показателя  $T_2 - T_3$  - низкие значения в зимне-летний период и повышение в весенне-осенний период.

Влияние окружающей среды отражается на функциональном состоянии организма человека. Система кровообращения особенно чувствительна к влиянию внешней среды, сравнительно рано включается в реакции адаптации и может рассматриваться как чувствительный индикатор адаптационных реакций целостного организма.

Установлено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и общая смертность, в отличие от смертности от онкологических заболеваний, имеют четкую связь с сезонами года [14]. Однако сезоны, характеризующиеся максимальной в году смертностью, различаются в зависимости от географической широты: для стран, близких к экватору - это период с февраля по июнь, для стран северного полушария - с ноября по апрель.

Большая часть территории Ливана, особенно в последние годы, является зоной с жаркими климатическими условиями, а в летний период - дискомфортными для проживания и трудовой деятельности, что предъявляет повышенные требования к организму человека.

Сезонные отличия микроальтернаций Т-зубца, выявленные в настоящем исследовании у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, и не обнаруженные у здоровых, могут свидетельствовать о различных механизмах приспособительных реакций миокарда с переходом из «спокойного» состояния в состояние функционального напряжения.

Нами изучена динамика микроальтернаций ЭКГ сигнала Т-зубца в 3 точках, которая может отражать региональную ( $T_2 - T_1$ ) и трансмуральную ( $T_2 - T_3$ ) электрическую гетерогенность миокарда. Это может иметь практическое значение для появившейся возможности дополнительной оценки степени аритмогенной готовности. В этой связи представляют интерес данные, полученные нами ранее при сравнении показателей Т-зубца у больных острым инфарктом миокарда (на 1-е и на 4-7 сутки), у больных постинфарктным кардиосклерозом и у больных, перенесших фибрилляцию желудочков. Максимальные значения данных показателей выявлены в группе с фибрилляцией желудочков:  $T_2$  - 26,4±2,0 и 20,1±0,4 мкВ ( $p < 0,05$ ),  $T_3$  - 21,3±1,1 и 15,2±0,7 мкВ ( $p < 0,05$ ),  $T_2 - T_1$  - 13,5±0,8 и 7,5±0,5 мкВ ( $p < 0,05$ ) [5,7-8].

Известно, что в конце зимы и весной миокард функционирует на верхнем пределе физиологической нормы, его функциональные резервы практически исчерпаны, в то время как летом эти резервы достаточны. Наличие сезонной функциональной активности различных физиологических систем и органов рассматривается как один из диагностических критериев состояния здоровья, а нарушение ритмичности в форме ее отсутствия или искажения — как показатель предпатологии и патологии. Исследования показали, что выраженная сезонная динамика характерна и для сократительной силы сердца: способность сердечной мышцы развивать предельное напряжение более чем в полтора раза превышает таковой показатель летом [1,2].

Выявленная в настоящем исследовании сезонная вариабельность показателей микроальтернаций Т-зубца с сердечно-сосудистыми заболеваниями, максимально проявленная в различиях между зимним,



летним сезонами относительно весеннего, осеннего сезонов несомненно отражает изменения реполяризации миокарда, значимые для оценки течения заболевания и лечения больных. Этот вопрос требует более тщательного изучения и дальнейших исследований, которые определяют возможности метода в ведении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Заключение.** Таким образом, полученные данные о диагностических возможностях нового метода анализа микроальтернативных характеристик ЭКГ в детальных исследованиях в области хроноструктуры ритмов представляются весьма значимыми. Очевидно, что недооценка сезонных колебаний характеристик микроальтернатив ЭКГ-сигнала существенно снижает качество диагностики и лечения пациентов в обследованных группах больных, которым показана эта диагностика и возможная последующая коррекция проводимой терапии. Необходимо дальнейшее углубленное биофизическое исследование по изучению механизмов микроальтернатив, включая диагностику годичных колебаний мембранных структур, устойчивости ионных каналов, активность аденилат-циклазной системы, уровня АТФ, гормональных изменений и других факторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Башкиров А.А., Власова И. Г. Успехи физиол. наук 1987;4:80-104.
2. Агаджанян Н.А., Чеснокова С.А., Михайловская Т.А. Фактор времени и физиологические реакции. М.: Изд-во Университета дружбы народов. 1989. 55 с.
3. Арушанян Э.Б., Батурич В.А. Основы хронофармакологии: Учеб. пособие. Ставрополь: СГМИ, 1989. 84 с.
4. Барбараш О.Л., Фомина Н.В., Минеева Е.В. и соавт. Биоритмологический подход к прогнозированию течения ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;8:4-11.
5. Иванов Г.Г., Дворников В.Е., Стрельникова Ю.Н. и др. Показатели микроальтернатив ЭКГ у больных с сердечно-сосудистой патологией при проведении тензорной пробы. Функциональная диагностика 2009;2:13-21.
6. Иванов Г.Г., Лещинский С.П., Буланова Н.А. Метод дисперсионного картирования ЭКГ в оценке электрической активности предсердий и желудочков. Сеченовский вестник 2012;4 (10):21-27.
7. Иванов Г. Г., Сула А.С. Анализ микроальтернатив ЭКГ методом дисперсионного картирования в клинической практике. М.: Техносфера, 2014. 104 с.
8. Каждан А.М., Арквасов М.Ю., Иванов Г.Г. и др. Тестирование показателей дисперсионного картирования на базе данных "The PTB diagnostic ECG database". Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009;4:98-101.
9. Саркисов Д.С., Пальцын А.А., Втюрин Б.В. Приспособительная перестройка биоритмов. М.: Медицина., 1975. 184 с.
10. Трешкур Т.В., Татарнинова А.А., Пармон Е.В. Альтернатива зубца Т: способна ли предсказывать непредсказуемое? Вестник аритмологии. 2009;58:42-51.
11. Чибисов С.М. Хроноструктура заболеваний сердечно-

сосудистой системы. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы артериальной гипертензии». М., 2003;239-241.

12. Aro A.L., Kenttä T.V., Huikuri H.V. Microvolt T-wave Alternans: Where Are We Now? *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2016;1:37-40.
13. Kellett J., Clifford M. The prediction of death up to 100 days after admission to hospital for acute medical illness - the comparison of two ECG interpretation methods with ECG-dispersion mapping. *Acute Med.* 2015;14:4:151-158.
14. Marti-S.H., Gonseth S., Gubelmann C. et al. Seasonal variation of overall and cardiovascular mortality: a study in 19 countries from different geographic locations. *PLoS One.* 2014; 9(11):e113500.
15. Rolden H.J., Rohling J.H., van Bodegom D., Westendorp R.G. Seasonal Variation in Mortality, Medical Care Expenditure and Institutionalization in Older People: Evidence from a Dutch Cohort of Older Health Insurance Clients. *PLoS One.* 2015;10(11):e0143154.

## SUMMARY

### SEASONAL VARIATION OF MICROVOLT T-WAVE ALTERNANS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE AND HEALTHY SUBJECTS

<sup>3</sup>Halabi Gh., <sup>1</sup>Bulanova N., <sup>2</sup>Aleksandrova S.,  
<sup>1,2</sup>Ivanov G., <sup>2</sup>Aleksandrova M.

<sup>1</sup>Sechenov University, Moscow; <sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Hospital 2000, Beirut, Lebanon

Objective - to assess seasonal variation of microvolt T-wave alternans of ECG dispersion mapping in patients with cardiovascular disease and healthy subjects.

ECG data of the three groups of healthy subjects have been compared: inhabitants of Beirut, Lebanon (n=51), inhabitants of Moscow, Russia (n=94) and ECG data of healthy subjects (n=44) from the testing ECG database of the PTB - The National Metrology Institute of Germany as well as a group of patients with cardiovascular disease (n=138), inhabitants of Beirut, Lebanon. Microvolt T-wave alternans of ECG dispersion mapping was evaluated in three points - Tbeginning, Tmaximum, Tend.

In healthy subjects, the seasonal variation of ECG dispersion mapping microvolt T-wave alternans was non-existent. Myocardial lesion is characterized by an increase in Tbeg, Tmax, Tend in relation to the healthy individuals. Tbeg values are minimal in winter and summer and increase in spring and autumn. Tend values were reversed - they were maximal in winter and summer, decreasing in spring-autumn period. Seasonal variation of Tmax - Tbeg, and Tmax -Tend was detected: Tmax - Tbeg increased in the winter-summer period and decreased in spring and autumn, Tmax-Tend - increased in the spring-autumn period in relation to the winter-summer period. In patients with cardiovascular disease, in contrast to the healthy, there is a seasonal variation in microvolt T-wave alternans of ECG

dispersion mapping, with the maximum differences in the winter and spring seasons, which should be taken into account when applying the method in clinical practice.

**Keywords:** ECG dispersion mapping, early detection of myocardial lesion; microvolt T-wave alternans; seasonal variation.

## РЕЗЮМЕ

### СЕЗОННЫЕ КОЛЕБАНИЯ МИКРОАЛЬТЕРНАЦИЙ Т-ЗУБЦА У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

<sup>3</sup>Халаби Г., <sup>1</sup>Буланова Н.А., <sup>2</sup>Александрова С.Г., <sup>1,2</sup>Иванов Г.Г., <sup>2</sup>Александрова М.Р.

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Научно-исследовательский отдел кардиологии Научно-технологического парка биомедицины, Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, Москва, Россия; <sup>3</sup>Медицинский госпиталь 2000, Бейрут, Ливан

Целью исследования явился анализ сезонных колебаний микроальтернаций Т-зубца дисперсионного картирования ЭКГ у здоровых и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Проведено сравнение данных 3 групп практически здоровых лиц: жители Ливана (n=51), жители РФ (n=94) и ЭКГ здоровых (n=44) из базы данных ЭКГ для эталонного тестирования алгоритмов Национального института метрологии Германии, а также группы больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, проживающих в Ливане (n=138). Микроальтернации Т-зубца в трёх точках:  $T_{нач}$ ,  $T_{макс}$ ,  $T_{окон}$  оценивали при помощи метода дисперсионного картирования ЭКГ. Статистически значимых различий сезонных значений у здоровых не выявлено. Поражение миокарда характеризуется повышением показателей  $T_{нач}$ ,  $T_{макс}$ ,  $T_{окон}$  относительно группы здоровых лиц. Значения  $T_{нач}$  минимальны зимой и летом и повышаются весной и осенью. Значения  $T_{окон}$  имели обратную направленность - были максимальны зимой и летом, снижаясь в весенне-осенний период. Показатели  $T_{макс} - T_{нач}$  и  $T_{макс} - T_{окон}$  имели сезонные различия: в зимне-летний период  $T_{макс} - T_{нач}$  повышались, а в весенне-осенний - снижались,  $T_{макс} - T_{окон}$  - повышение в весенне-осенний период относительно зимне-летнего периода.

У больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в отличие от здоровых, выявлены сезонные изменения микроальтернаций Т-зубца с максимальными отличиями в зимний и весенний сезоны, что необходимо учитывать при применении метода в клинической практике.

## რეზიუმე

ჯანსაღი და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით პაციენტების ტ-კბილანის მიკროალტერნაციის სეზონური რყევები

<sup>3</sup>გ. ჰალაბი, <sup>1</sup>ნ. ბულანოვა, <sup>2</sup>ს. ალექსანდროვა, <sup>1,2</sup>გ. ივანოვი, <sup>2</sup>მ. ალქსანდროვა

<sup>1</sup>ჯანდაცვის სამინისტროს ფედერალური სახელმწიფო ავტონომიური საგანმანათლებლო დაწესებულება მოსკოვის ი. სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამეცნიერო-ტექნოლოგიური ბიომედიცინის პარკი, კარდიოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი განყოფილება, მოსკოვი; <sup>2</sup>ფედერალური სახელმწიფო ავტონომიური საგანმანათლებლო დაწესებულება რუსეთის ხალხთა მეგობრობის უნივერსიტეტი, პოსპიტალური თერაპიის კათედრა კლინიკური და ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის კურსით, მოსკოვი, რუსეთი; <sup>3</sup>სამედიცინო პოსპიტალი 2000, ბეირუთი, ლიბანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჯანსაღი და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით პაციენტების ელექტროკარდიოგრამის დისპერსიული კარტირების ტ-კბილანის მიკროალტერნაციის სეზონური რყევების ანალიზი. ჩატარდა მონაცემების შედარება პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირების 3 ჯგუფში: ლიბანის მოსახლეობა (n=51), რუსეთის ფედერაციის მოსახლეობა (n=94) და ჯანსაღი პირების ეკგ (n=44) გერმანიის მეტროლოგიის ნაციონალური ინსტიტუტის ეტალონური ტესტირების ალგორითმების ეკგ მონაცემთა ბაზიდან, აგრეთვე ლიბანის მოსახლეობის გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით ავადმყოფების ჯგუფი (n=138). ტ-კბილანის მიკროალტერნაცია სამ წერტილში:  $T_{нач}$ ,  $T_{макс}$ ,  $T_{окон}$  იყო შეფასებული ეკგ-ს დისპერსიული კარტირების მეთოდით.

ჯანსაღ პირებში სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სეზონური მანვენებლების განსხვავებები არ გამოვლენდა. მიოკარდიუმის დაზიანება ხასიათდება  $T_{нач}$ ,  $T_{макс}$ ,  $T_{окон}$  გაზრდილი მანვენებლებით ჯანმრთელ პირების ჯგუფთან შედარებით.  $T_{окон}$  მანვენებლები მინიმალურია ზამთარში და ზაფხულში, მატულობს გაზაფხულზე და შემოდგომაზე.  $T_{макс}$  მანვენებლებში აღენიშნა საპირისპირო ტენდენცია - მაქსიმუმი ზაფხულში და ზამთარში, მცირდებოდა გაზაფხულზე და შემოდგომაზე.  $T_{макс} - T_{нач}$  და  $T_{макс} - T_{окон}$  მანვენებლებს ჰქონდა სეზონური განსხვავებები: ზამთარ-ზაფხულის პერიოდში  $T_{макс} - T_{нач}$  მატულობდა, გაზაფხულ-საშემოდგომო პერიოდში, პირიქით, მცირდებოდა,  $T_{макс} - T_{окон}$  გაზაფხულ-საშემოდგომო პერიოდში მატულობდა ზამთარ-ზაფხულის პერიოდთან შედარებით.

პაციენტებში გულ-სისხლძარღვთა და ავადებებით, ჯანსაღ პირებისგან განსხვავებით, გამოვლინდა ტ-კბილანის მიკროალტერნაციის სეზონური რყევები, ზამთრის და გაზაფხულის

სეზონში მაქსიმალური განსხვავებით, რაც აუცილებლად უნდა იყოს გათვალისწინებული მეთოდის გამოყენების დროს კლინიკურ პრაქტიკაში.

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КАК ПРОЯВЛЕНИЯ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ (ОБЗОР)

Саганелидзе Х.З., Кавтарадзе Н.Н.

*Нью-Вижен Университет, Тбилиси, Грузия*

Кардиотоксичность – дисфункция миокарда и сердечная недостаточность на фоне прогрессирующего снижения фракции выброса (ФВ) является серьезным осложнением химиотерапии и может осложнить проведение противоопухолевого лечения. В настоящее время кардиотоксические эффекты на фоне химиотерапевтического лечения – проблема современности, связанная с большим количеством неизученных вопросов в связи с увеличением продолжительности жизни пациентов, появлением новых химиопрепаратов и схем их введения.

Актуальность проблемы обусловлена сложностями определения токсичности препаратов в долгосрочном прогнозе, сроками и проявлениями сердечной недостаточности на фоне и после лечения, сопутствующими заболеваниями и перекрестными схемами лечения. На фоне сочетания разных химиопрепаратов и схем их введения кардиотоксичность может проявляться в разных видах и с различной степенью выраженности. Кардиомиоциты, как клетки с ограниченной регенеративной способностью, подвержены токсическому действию онкопрепаратов, хотя, в большинстве случаев токсичность цитостатиков проявляется в действии на быстро пролиферирующие клетки [22].

По мнению экспертов Европейского общества кардиологов (ESC), сердечно-сосудистые осложнения, которые возникают на фоне химиотерапевтического лечения, представлены девятью основными категориями: дисфункция миокарда и сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, патология клапанов, нарушения ритма, в основном вызванные лекарствами, удлиняющими QT; артериальная гипертензия, тромбоэмболические осложнения, заболевания периферических сосудов и инсульт, легочная гипертензия, перикардальные осложнения [5]. Учитывая сложность проблемы лечения этих пациентов, в меморандуме ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности предложено формирование мультидисциплинарных команд, состоящих из специалистов разных областей – кардиологов, онкологов, химиотерапевтов [5].

На сегодняшний день наиболее кардиотоксичными

химиопрепаратами в сравнении с остальными считаются антрациклины, которые широко применяются для лечения онкологических больных при солидных опухолях и злокачественных заболеваниях крови. Антрациклины – эффективные противоопухолевые препараты, которые включены также в схемы лечения онкологических пациентов, имеют мощный протопухолевый и выраженные токсические эффекты, в том числе и кардиотоксичность [3,17]. Они вызывают практически все перечисленные возможные кардиотоксические осложнения. Согласно рекомендациям рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов, кардиомиопатия на фоне химиотерапии относится к подгруппе наследственных кардиомиопатий на фоне воздействия лекарств (антрациклинов). Все химиотерапевтические препараты предложено классифицировать по проявлению кардиотоксичности. Отличают различные типы кардиотоксичности: 1) кардиотоксичность первого типа – необратимая дисфункция (антрациклины) вследствие гибели кардиомиоцитов. Доксорубицину свойственен первый тип кардиотоксичности, который является необратимым и характеризуется деструктивно-некротическим поражением клеток; 2) кардиотоксичность второго типа – обратимая (трастузумаб, он относится к моноклональным антителам) - за счет повреждения митохондрий и протеинов. Однако, это деление условно, так как, например, трастузумаб при воздействии на уже поврежденный миокард может иметь кардиотоксичность I типа [22].

Антрациклиновая кардиотоксичность бывает острая, ранняя, поздняя. Острая, обычно, развивается сразу после инфузии препарата и чаще обратима. Она проявляется в виде преходящей дисфункции левого желудочка, суправентрикулярных тахикардий, ЭКГ-изменений. Неизвестно как поведет себя острая кардиотоксичность впоследствии, так как может превратиться в раннюю или позднюю кардиотоксичность или стать обратимой. Ранняя кардиотоксичность проявляется в течение первого года лечения, поздняя кардиотоксичность – через несколько лет [13,28].

Антрациклиновая кардиотоксичность по некото-

Таблица. Показатели частоты возникновения дисфункции левого желудочка на фоне лечения препаратами группы антрациклинов

Антрациклины	Частота возникновения, %
Доксорубицин 400 мг/м <sup>2</sup> 550 мг/м <sup>2</sup> 700 мг/м <sup>2</sup>	3-5 7-26 18-48
Идарубицин (>90 мг/м <sup>2</sup> )	5-18
Эпирубицин (>900 мг/м <sup>2</sup> )	0,9-11,4
Митоксантон (>120 мг/м <sup>2</sup> )	2,6
Липосомальные антрациклины (>900 мг/м <sup>2</sup> )	2

рым данным [9], может достигать 60%. Антрациклин-индуцированная кардиомиопатия является тяжелым осложнением антрациклиновой терапии, смертность этих больных достигает 50% [30], она имеет худший прогноз в сравнении с кардиопатиями других этиологий. Различными авторами приводятся неоднородные данные по выживаемости пациентов после кардиотоксичной химиотерапии. Приводятся данные о выживаемости после лечения антрациклинами в течение 2 лет - менее 50% [19]. Следует отметить, что переносимость этих препаратов индивидуальна и может быть различной у каждого пациента. У некоторых пациентов проявления кардиотоксичности возникают после первой дозы антрациклина [5]. При применении доксорубицина считается, что кардиотоксичность в виде застойной сердечной недостаточности развивается в 5% случаев при достижении пожизненной кумулятивной дозы 400 мг/м<sup>2</sup>, а при 700 мг/м<sup>2</sup> риск развития сердечной недостаточности достигает 48% [3], т.е. прослеживается экспоненциальный рост кардиотоксичности при увеличении суммарной дозы препарата (таблица).

В настоящее время основой патофизиологического действия антрациклинов считается гипотеза окислительного стресса - повреждение кардиомиоцитов в результате связывания антрациклинов с ДНК, генерации реактивных форм кислорода и перекисного окисления липидов клеточной мембраны [4,7]. Механизм токсического действия антрациклинов подразумевает митохондриальную дисфункцию с повреждением клеточных мембран, дисрегуляцию кальциевого баланса, изменение в дисбалансе железа, апоптоз кардиомиоцитов [15,24,29]. У пациентов старше 65 лет, которые лечатся средними дозами антрациклинов, сердечная недостаточность в 10% случаев развивается в виде антрациклиновой кардиопатии и чаще проявляется в прогрессирующем снижении фракции выброса левого желудочка [5]. При ранней диагностике дисфункции миокарда и вовремя началом лечения сердечной недостаточности отмечается хорошее восстановление пациентов [12], более сложно протекает лечение сердечной недостаточности кардиотоксического генеза, выявленной с опозданием.

Оценка состояния пациента с точки зрения проведения химиотерапии позволяет выделить факторы риска, по сочетанию которых определяют пациентов высокого риска, которым рекомендована консультация кардиолога с решением вопроса о необходимости проведения кардиологического лечения и коррекции химиотерапевтических схем лечения пациента. Исходные факторы риска кардиотоксичности, прежде всего, существующие болезни миокарда – сердечная недостаточность с сохраненной или сниженной фракцией выброса, бессимптомная дисфункция левого желудочка (фракция выброса <50% или высокий уровень натрий-уретических пептидов), доказанная ишемическая болезнь сердца (перенесенные инфаркты миокарда, стенокардия, аорто-коронарное шунтирование или чрезкожная коронарная ангиопластика, ишемия миокарда), умеренная или тяжелая патология клапанов, артериальная гипертензия с гипертрофией левого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия, выраженные нарушения ритма (фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии). Исходя из вышесказанного, понятно, насколько значима диагностика сердечно-сосудистых осложнений антрациклиновой терапии и своевременное лечение этих пациентов. Вопросы по сердечно-сосудистому мониторингу рассмотрены в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2012 г., в меморандуме Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению онкологических заболеваний сердечно-сосудистой токсичности, разработанного под эгидой комитета по практике этого общества в 2016 г. и в рекомендациях Американского общества по эхокардиографии (ЭхоКГ). Согласно Рекомендациям ESMO 2012 г. всем пациентам, которые проходят противоопухолевое лечение, необходимо контролировать сердечно-сосудистые параметры [2].

При лечении антрациклинами рекомендуется проводить мониторинг ЭхоКГ перед началом терапии, спустя 3, 6, 9, 12, 18 месяцев, более часто – по особым показаниям. Тропонин I, BNP рекомендованы пациентам, имеющим факторы риска кардиотоксичности, особенно в случаях применения антрациклинов. Со-

гласно рекомендациям, при выявлении субклинической кардиотоксичности, например, бессимптомной дисфункции левого желудочка и увеличении уровня тропонина показано лечение пациента И-АПФ, превентивно, для предотвращения снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Проявлением кардиотоксичности химиопрепаратов, а также других заболеваний может быть снижение ФВ ЛЖ. Понятно, что важно проводить исследование ФВ ЛЖ до начала терапии, чтобы понять генез изменения сократимости левого желудочка. Подходы к оценке сократимости левого желудочка различаются у разных авторов. Принято считать кардиотоксичным действием снижение ФВ более 20% от исхода или любое снижение менее 50%. В некоторых исследованиях использовались более строгие подходы – снижение ФВ более, чем на 5%, до уровня менее 55% с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) или бессимптомное снижение ФВ более 10% до уровня ФВ менее 55% [20]. Американским обществом по ЭхоКГ кардиотоксичностью считается снижение ФВ ЛЖ более 5% от исхода до уровня менее 55% с признаками ХСН или бессимптомное снижение ФВ более, чем на 10% и менее 55% [11,23].

В Меморандуме ESC, упомянутом выше, отмечается, что факторами риска развития антрациклиновой недостаточности являются: возраст старше 65 лет, суммарная доза антрациклина за время лечения, схема лечения, лучевая медиастинальная терапия, заболевания сердца, артериальная гипертензия [5]. Рекомендовано проводить кардиологическое обследование, в том числе оценку функции левого желудочка, всем пациентам, которые получают кардиотоксичную терапию во время и после окончания лечения. В плане диагностики кардиотоксичности используются методики:

- электрокардиография (ЭКГ) – до и во время лечения (тахикардия, нарушения ритма и проводимости, изменения интервалов ST, T, QT);

- эхоКГ. 3D-ЭхоКГ обладает возможностями более точного определения ФВ ЛЖ по сравнению с 2-мерной (2D) ЭхоКГ и сравнима с МРТ. При невозможности проведения 3-мерной (3D) ЭхоКГ рекомендована оценка ФВ ЛЖ с помощью 2D-ЭхоКГ биплановым методом Симпсона. Используются контрастная ЭхоКГ, стресс ЭхоКГ, методика оценки УЗИ изображения методом speckle-tracking – оценка глобальной продольной деформации GLS (снижение >15% считается маркером ранней систолической дисфункции - 1,34-36). Кардиальной дисфункцией считается снижение ФВ >10% до 50% (при снижении ФВ >10% рекомендовано провести сравнительную контрольную ЭхоКГ спустя 2-3 недели после выявления сниженной ЭхоКГ) [5]. При терапии антрациклинами рекомендовано проведение исходной ЭхоКГ. При наличии дисфункции левого желудочка исходно или других изменениях рекомендуется изменение схемы лечения либо назначение терапии кардиопротекторами, следующее ЭхоКГ выполняется в конце лечения. При лечении

высокими дозами антрациклинов и для пациентов высокого риска – повторная ЭхоКГ – при достижении кумулятивной дозы доксорубина 240 мг/м<sup>2</sup> [5].

- магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. МРТ – это методика раннего выявления кардиотоксичности. Методика обладает хорошими диагностическими возможностями, может использоваться в динамике, не подвергает пациента ионизирующей радиации. Американский колледж кардиологов и Американская ассоциация сердца признают ее как метод выявления дисфункции левого желудочка после химиотерапии. Использование МРТ ограничено ввиду высокой стоимости этого обследования [8].

- радионуклидная диагностика. Фракция выброса левого желудочка может быть оценена с помощью радионуклидной равновесной ангиографии или методом радионуклидной равновесной вентрикулографии, однако эти методики в связи с ионизирующей нагрузкой не часто применяются.

- лабораторные биомаркеры (тропонин I, натрий-уретический пептид - НУП). Тропонин I может быть маркером токсичности и определяется в начале и в конце каждого цикла антрациклинов. Его повышение является предиктором кардиотоксичности; исследования показали, что в этих случаях целесообразно проведение лечения И-АПФ [1,2]. В плане кардиологического подхода к этим больным важно раннее выявление дисфункции миокарда с использованием ЭхоКГ и биомаркеров. При выявлении бессимптомной дисфункции левого желудочка или сердечной недостаточности рекомендовано назначение И-АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и β-адреноблокаторов, чем раньше будет назначена эта терапия в этом случае, тем лучше прогноз [5].

Для пациентов не всегда доступны дорогостоящие методики обследования. Однако и с помощью рутинных методик, внимательно наблюдая пациентов, возможно судить о кардиотоксичных осложнениях на фоне химиотерапевтического лечения: физикальное обследование пациента, ЭКГ исследование, при необходимости – лабораторное обследование (тропонин и электролиты крови).

В исследованиях по наблюдению за пациентами, получающими химиотерапию, в плане мониторинга сократимости были включены 850 пациентов, которым проводилось лечение антрациклинами и трастузумабом. При наблюдении в течение 3 лет у пациентов развилась СН: при ФВ ЛЖ до начала терапии 50-54% - у 12,5%, при ФВ ЛЖ до начала терапии 55-64% - у 3,8%, при ФВ ЛЖ до начала терапии более 65% - у 0,9%, т.е., чем ниже начальная сократимость левого желудочка, тем более выражено в динамике снижение фракции выброса левого желудочка, что можно расценить как проявление кардиотоксического действия препаратов, которое возникает в большинстве случаев при более низких значениях сократимости, т.е. при исходно заинтересованном миокарде [23]. На

фоне лечения химиопрепаратами, преимущественно антрациклинами может возникнуть или усугубиться сердечная недостаточность, после чего трудно ее лечить и прогноз у пациента ухудшается. В связи с этим понятны попытки усовершенствования вариантов ранней диагностики сердечной недостаточности [6].

Крайне важно раннее выявление кардиотоксичности на фоне химиотерапии, так как возможно уменьшение кардиотоксического эффекта путем изменения дозировок, скорости введения препаратов, замены препаратов на менее кардиотоксичные и назначения новой комбинации химиопрепаратов. Предлагаются алгоритмы диагностики и лечения сердечной недостаточности кардиотоксического генеза [2]. Лечение антрациклин-индуцированной сердечной недостаточности проводится по стандартной схеме ее лечения. Необходимо отметить, что доказательная база по лечению этих пациентов ограничена. Имеются исследования об эффективности применения у этих больных И-АПФ и сочетания И-АПФ с  $\beta$ -блокаторами, указывается на лучший эффект при раннем начале терапии. Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность уменьшается на фоне применения эналаприла, позволяющего снизить проявления кардиотоксичности при лечении антрациклинами [21]. При антрациклин-индуцированной кардиомиопатии может быть использован карведилол [10]. Метопролол применяется как профилактика антрациклин-индуцированной кардиомиопатии [16]. Небиволол может быть назначен для лечения кардиотоксичности [14]. В исследовании PRADA показан кардиопротективный эффект сартана кандесартана при химиотерапевтическом лечении. Ивабрадин может быть использован для лечения антрациклиновой кардиотоксичности [27].

Проведен ряд исследований по эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Большинство препаратов, которые используются в лечении кардиотоксичности, вызывают артериальную гипотензию. Таким образом, лечение пациентов, у которых имеется низкое давление, этими препаратами ограничено. В связи с этим повышается роль метаболической терапии (триметазидин), статинов, селективного ингибитора ионных  $f$  каналов синусового узла ивабрадина. Заслуживают интерес исследования, посвященные применению ивабрадина в плане лечения и профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. Показана эффективность ивабрадина в купировании кардиотоксических проявлений (сердцебиение, перебои в работе сердца, одышка), нарушений на ЭКГ, в уменьшении проявлений признаков СН за счет поддержания сердечного выброса на должном уровне, в предотвращении снижения глобальной продольной деформации миокарда [18,25,26]. Лечение этих пациентов всегда сложная задача, что связано с сопутствующими заболеваниями, осложнениями течения заболеваний и действия медикаментов. На-

личие ишемической болезни сердца является фактором риска в плане развития антрациклиновой кардиотоксичности. Тромбоцитопения, возникшая на фоне химиотерапевтического лечения, по всей вероятности, является противопоказанием для назначения антикоагулянтов и дезагрегантов. Это может касаться пациентов после чрезнажного коронарного вмешательства (ЧКВ), которым показана двойная дезагрегантная терапия. Согласно последним рекомендациям, назначение после ЧКВ двойной дезагрегантной терапии должно быть ограничено минимально-разумной продолжительностью. Возобновление прерванной после коронароспазма химиотерапии возможно только в особых ситуациях, после тщательного наблюдения за больным и проведения лечения нитратами и/или блокаторами кальциевых каналов.

До начала химиотерапии следует оценить исходный кардиотоксический риск пациента. При исходно высоком кардиологическом риске необходимо скомпенсировать пациента (пролечить сердечно-сосудистые заболевания), назначить профилактическую терапию - И-АПФ или БРА,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты альдостерона или дексразоксан [5]. При исходно низком риске сердечно-сосудистого осложнения профилактическая терапия может рассматриваться для пациентов, которым планируется лечение высокими суммарными дозами антрациклинов ( $>250-300$  мг/м<sup>2</sup> доксорубицина). Дексразоксан – препарат, зарегистрированный в Европе и показанный для лечения запущенных или метастатических форм рака молочной железы у пациентов, которые уже получили накопленную дозу доксорубицина  $>300$  мг/м<sup>2</sup> и могут получить пользу от последующего лечения доксорубицином [5]. При возникновении снижения ФВ ЛЖ, симптомного или бессимптомного, в процессе или после проведения противоопухолевого лечения необходимо проведение терапии пациентов согласно рекомендациям ESC по лечению сердечной недостаточности [5]. Если сердечная недостаточность появляется при химиотерапии возможно ее прерывание. Во всех случаях подход индивидуальный и вопрос решается совместно кардиологами и онкологами.

Таким образом, лечение дисфункции миокарда и сердечной недостаточности на фоне кардиомиопатии токсического генеза как осложнения антрациклиновой терапии является серьезной проблемой, осложняющей проведение лечения тяжелых онкологических больных. Обследование этих пациентов, сроки начала терапии, превентивное лечение, терапия сердечной недостаточности, дозы и комбинации химиопрепаратов необходимо решать мультидисциплинарной командой врачей для успешного ведения этих пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., Colombo N., Boeri M., Lamantia G., Civeli M., Peccatori F, Martineli G, Fiorentini C, Cipola CM. Prognost value of troponin in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109: 2749-2754.
2. Cirugliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G., de Azambuja E., Sandri M.T. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy, ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.*2012, Oct, 23 ( Suppl 7 ): vii 155-166.
3. De Santis C., Siege R., Jermal R. et al. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts and Figures 2007-2008.* Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2007; 1-32.
4. Ershov V.I., Litvitski P.F., Kochkatova Y.B. Free radical peroxidation and cardiotoxicity during the treatment of malignant lymphomas *Clinical Medicine* 2006, 84(9): 47-51 (in russian).
5. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines-2016: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eurepan Heart Journal*, Volume 37, Issue 36, 21 Septemre 2016, P.2768-2801.
6. Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M., Hruban R.H., Clemetson D.E., Howard D.L. et al. Underlying cause and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.*2000 Apr 13, 342 (15): 1077-84.
7. Gendlin G.E., Storojakov G.I., Shuikova K.V. Acutr cardiovascular event during use of anticancer chemotherapeutic agents clinical observatiots. *Clinical oncohematology* 211, 2(4): 155-164 (in russian).
8. Handley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Freidrich MG et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Tasc Forceon Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 8;55 (23):2614-62.
9. Higgins A.Y., O'Halloran T.D., Chang J.D. Chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 2015; 20(6):721-730.
10. Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A. et al. Protective effect of carvedilol against antracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006, Dec 5; 48(11):2258-62.
11. Lang R.M., Biering M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka R.M. et al. Recommendation for chamder quantification: a report from the American Society of Echocardiographhy's guideline and Standards Committee and the Chambr Quantification Writing Group, developed in conjunction with the Evropean Association of Echocardiography, and branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18 (12):1440-63.
12. Leitman M., Iysyanski P., Sidenko S., Shir V., Peleg E., Binenbaum M. et al. Two- ditional strain a novel software for real time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *Am Soc Echocardiogr.*2004, Oct; 17(10):1021-9.
13. Lipshultz S.E., Rifai N., Dalton V.M. et al. The affect of dexrazoxzn on myocardial injury in doxorubicine-treated children with acutr lymphoblastic leukemia. *N Tngl J med* 2004, 351:145-153.
14. Mason R.P., Kalinowski L., Jacob R.F., Jacob R.F., Jacobi A.M., Malinski T. Nebivolol reduces nitrixidative stress and restores nitric oxides bioavalability in endothelium of black Americans. *Circulation.* 2005, Dec 13; 112 (24):3795-801.
15. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. at al. Antracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004, 56:185-229.
16. Nohria A. B-Adrenergic blocade for antracycline – and trastuzumab-induced cardiotoxicity is prevention better than cure? *Cire Heart Fail.* May; 6(3):358-61.
17. O'Shaughnessy J., Twelves C, Aapro M. Treatment for antracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7 (Suppl 6):4-12.
18. Reshina I.V., Kaliagin A.N., Sereda N.N. Application of ivabradin for the purpose of arresting cardiotoxic effect in patient with onkological diseases receiving polychemotherapy. *Consilium Medi-cum.* 2010, 12(5), 110-113.
19. Rickard J., Kumbhani D.J., Baranowski B., Martin D.O., Tang W.H., Wilkoff B.L. Usefulness of cardiac resynchronizacion therahy in patients with adriamecin-induced cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010, Feb 15, 105 (4): 522-6.
20. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K., Shak S., Paton V., Ashby M. et al. Cardiac dysfunction in the trastusumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002 Mar (5): 1215-21.
21. Silber J.N., Chaan A., Clark B.J., Paridon S.M., Chin A.J., Ry-chik J. et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to antracyclines. *J. Clin Oncol.* 2004, Mar 1; 22 (5): 820-8.
22. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart, importance and management. *Eur Heart J.*2013, Apr, 34 (15) : 1102-11.
23. Tan-chiu E., Yothers G., Romond E., Geyer J.C.E., Ever M., Keefe D. et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosamide followed by paklitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in nodeposiyive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2005 Nov; 23 (31):7811-9.
24. Tokarska-Schlattner M., Walimann T. Schlattner U. Alterations in metabolism unduced by the anti-cancer drug doxorubicin. *C R Biol* 2006, 329 (9):657-668.
25. Vasuk U.A., Nesvetov V.V., Shkolnic E.L. et al. The possibility of a selective inhibitor of F sinus node channels ivabradin in the prevention of antracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2017.1-17.
26. Vasuk U.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., Shkolnic L.D., Varlan G.V.. Cardiooncology: modern question of prophylaxis of antracycline cardiotoxiciti. *Cardiology* 2016; 12: 33.
27. Vasuk U.A.Shkolnik E.V., Nesvetov V.V., Shkolnik L.D.Varlan G.V., Pilsikov A.V. Antracycline-induced cardiomyopathy: prospects use of ivabradin. *Cardiosomatics.* 2012;4:65-9.
28. Venturini M., Micchelotti A., Del Mastro L et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexstrozoxan no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advance breast cancer.*J Clin Oncol* 1996, 14:3112-3120.
29. Vergely C., Delemasure S., Cottin Y., Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: from basic conceptsto clinical data. *Heart Metab* 2007, 35:1-7.
30. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 1:710-7.

## SUMMARY

### MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEART FAILURE, AS A MANIFESTATION OF ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY (REVIEW)

Saganelidze Kh., Kavtaradze N.

*Niu-Vigen University, Tbilisi, Georgia*

This review is devoted to the urgent problem of cardiology and oncology – the cardiotoxicity of chemotherapy drugs - anthracyclines, which are considered to be one of the most cardiotoxic and cause a variety of cardiotoxic effects. The review also examines the diagnosis, treatment or preventive treatment of this pathology. The urgency of the problem is associated with the possibility of early or late manifestations of cardiotoxicity, manifestations of cardiotoxicity against the background of cross treatment, manifestations of cardiotoxicity against the background of various concomitant diseases. The review identified 9 main categories of cardiovascular complications during chemotherapeutic treatment and presents the types of cardiotoxicity caused by the use of anthracyclines. The issue of heart failure as a manifestation of anthracycline cardiotoxicity and the approaches to early diagnosis of cardiac insufficiency were examined in detail. The recommendations of the European Society of Medical Oncology (ESMO) (2012), the recommendations the European Society of Cardiology (ESC) in 2016 regarding the diagnosis and treatment of these patients are reviewed. An overview of the literature on the treatment and diagnosis of this category of patients is presented, especially with concomitant diseases. Examination of the patients, the timing of the initiation of therapy, preventive treatment, medication correction of heart failure, the doses, the combinations of chemotherapeutic drugs are issues that are recommended for the multidisciplinary team to successfully manage these patients.

**Keywords:** cardiotoxicity of chemotherapy, anthracyclines, heart failure, diagnosis, treatment.

## РЕЗЮМЕ

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КАК ПРОЯВЛЕНИЯ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ (ОБЗОР)

Саганелидзе Х.З., Кавтарадзе Н.Н

*Нью-Вижен Университет, Тбилиси, Грузия*

Представленный обзор посвящен актуальной проблеме современной кардиологии и онкологии –

кардиотоксичности химиопрепаратов, в частности антрациклинов, которые считаются наиболее кардиотоксичными и вызывают разнообразные кардиотоксичные эффекты. Рассмотрены вопросы диагностики, лечения или превентивной терапии этой патологии. Актуальность проблемы связана с возможностью ранних или отдаленных проявлений кардиотоксичности на фоне перекрестных схем лечения и разнообразных сопутствующих заболеваний. Выделены 9 основных категорий сердечно-сосудистых осложнений на фоне химиотерапевтического лечения, представлены типы кардиотоксичности при применении антрациклинов. Подробно рассмотрен вопрос о сердечной недостаточности как проявления антрациклиновой кардиотоксичности, подходы к ее ранней диагностике. Рассмотрены рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2012 г., рекомендации Рабочей группы по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ESC) 2016 г. по диагностике и лечению пациентов с этой патологией. Проведен анализ литературы по лечению и диагностике больных. Обследование этой категории пациентов, сроки начала терапии, превентивное лечение, медикаментозная коррекция сердечной недостаточности, дозы и комбинации химиопрепаратов – вопросы, которые необходимо решать мультидисциплинарной команде врачей для успешного ведения этих пациентов.

## რეზიუმე

გულის უკმარისობის, როგორც ანტრაციკლინური კარდიოტოქსიკურობის გამოვლინების, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის თანამედროვე ასპექტები (მიმოხილვა)

ხ. საგანელიძე, ნ. კავთარაძე

*ნიუ-ვიჯენ უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო*

წარმოდგენილი მიმოხილვა ეძღვნება კარდიოლოგიის და ონკოლოგიის თანამედროვე პრობლემას - ქიმიოთერაპიის კარდიოტოქსიკურობას, უფრო კონკრეტულად ანტრაციკლინების ჯგუფს, რომელიც ითვლება ერთ-ერთ ყველაზე კარდიოტოქსიურ ჯგუფად და იწვევს კარდიოვასკულარულ არასასურველ ეფექტებს. განხილულია დიაგნოსტიკის, მკურნალობის და პრევენციული თერაპიის საკითხები. აღნიშნული პათოლოგიის აქტუალობა წარმოდგენილია ადრეული და შორეული კარდიოტოქსიური გამოვლენებით ჯვარედინ მკურნალობის სქემების და თანხმდებ დაავადებების ფონზე. განხილულია 9 ძირითადი კარდიოლოგიური გართულება ქიმიოთერაპიის ფონზე და კარდიოტოქსიკურობის ტიპები - ანტრაციკლინებით მკურნალო-



ბის ფონზე. დაწვრილებითაა გაანალიზებული ანტრაციკლინებით განპირობებული გულის უკმარისობის საკითხები და მათი ადრეული დიაგნოსტიკა. განხილულია 2012 წლის ევროპის მედიცინის ონკოლოგიური საზოგადოების (ESMO) და 2016 წლის ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების (ESC) ონკოლოგიური და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების სამუშაო ჯგუფის რეკომენდაციები, რომლებიც ამ კატეგორიის პაციენტების დიაგნოსტიკას და მკურნალობას ეხება. გაანალიზებულია მკურნალობის და დი-

აგნოსტიკის თანამედროვე მეთოდები პაციენტებისათვის თანდართული პათოლოგიებით. ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ ამ კატეგორიის პაციენტთა გამოკვლევა, მკურნალობის დაწყების ვადები, პრევენციული თერაპია, გულის უკმარისობის მედიკამენტური კორექცია, ქიმიოთერაპიული პრეპარატების დოზები და კომბინაციები მიზანშეწონილია განიხილოს და გადაწყვიტოს მრავალდისციპლინარული ექიმების გუნდმა ოპტიმალური მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევით.

---

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Хамидулла А.А., Кабдрахманова Г.Б., Утепкалиева А.П., Дарин Д.Б., Урашева Ж.У.

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

Согласно современным представлениям, рассеянный склероз (РС) - хроническое дизиммунное нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое характеризуется непрерывным прогрессированием и различными темпами инвалидизации [6]. В последние годы наблюдается тенденция роста заболеваемости РС во всем мире [16]. В настоящее время насчитывается около 3 млн. больных РС [10]. При этом женщины страдают РС в 3 раза чаще, чем мужчины. Средний возраст начала заболевания - около тридцати лет. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, среди неврологических заболеваний РС является одной из основных причин инвалидизации лиц молодого возраста [9,11]. Более 50% больных РС примерно спустя 10 лет от начала заболевания имеют затруднения в выполнении профессиональных обязанностей, а спустя 15 лет трудности в самостоятельном передвижении. При длительности заболевания более 20 лет утрачивается способность к самообслуживанию [8].

Распространенность РС в разных странах неодинакова. Выявлена прямая зависимость между частотой встречаемости заболевания и географическим расположением места проживания: частота заболеваемости уменьшается с Севера на Юг по мере приближения к экватору. Наиболее широко РС распространен в странах Северной и частично Центральной Европы, северных районах США, на юге Канады и Австралии, а также в Новой Зеландии (более 50 случаев на 100 тыс. населения). Зоной среднего риска (от 10 до 49 случаев на 100 тыс. населения) считаются некоторые области

центральной и северной Европы, восточная и южная Европа, юг США и часть территории Австралии. Наименьшая распространенность РС отмечается в большинстве регионов Центральной и Южной Америки, Азии, Африки и Океании (менее 10 случаев на 100 тыс. населения) [2,17].

Существующие на сегодняшний день данные позволяют определить РС как полигенное мультифакториальное заболевание, подверженность к которому определяется сочетанием вариантов генов, взаимодействующих с различными факторами окружающей среды [22]. Основным патофизиологическим механизмом развития РС является аутоагрессия против миелина ЦНС, что проявляется в виде демиелинизации. При этом каскад патологических изменений в виде активации и пролиферации Т-клеток начинается не в ЦНС, а на периферии. Сенсибилизированные Т-клетки проникают через поврежденный гематоэнцефалический барьер в ткань мозга. В результате взаимодействия активированных Т1-лимфоцитов с антигенами собственного миелина в головном и спинном мозге развивается воспалительный ответ, что и приводит к демиелинизации с развитием стойкого неврологического дефицита. Морфологическим изменениям при рассеянном склерозе подвергаются не только оболочки нейронов, но и сами аксоны, повреждение которых происходит еще на ранней стадии заболевания. Таким образом, воспалительные и нейродегенеративные изменения взаимосвязаны и протекают одновременно, с преобладанием того или иного процесса на разных стадиях РС [14,18].

В настоящее время клинические формы РС выделены с учетом типа течения заболевания: ремиттирующий РС, вторично-прогрессирующий РС, первично-прогрессирующий РС и первично-прогрессирующий РС с обострениями. В начальном периоде заболевания у 70-85% больных отмечается ремиттирующее течение, при котором периоды обострений завершаются полной или частичной ремиссией; вне обострения состояние больных остается стабильным. По мере прогрессирования течение РС трансформируется во вторично-прогрессирующий РС, характеризующийся постепенным нарастанием неврологических расстройств, на фоне которого могут наблюдаться эпизоды обострений. Первично-прогрессирующий РС встречается в 10-15% случаев. При этом с самого начала заболевания наблюдается неуклонное нарастание неврологического дефицита. Ремиссии при данной форме не наблюдаются [12,28].

В отдельную группу выделяют клинически изолированный синдром, который является первым эпизодом развития неврологической симптоматики. Пациенты с клинически изолированным синдромом имеют высокий риск перехода в клинически достоверный РС в ближайшие сроки [26]. Клиническая картина заболевания характеризуется полиморфизмом, особенностями которого и характер течения заболевания индивидуальны для каждого пациента. К наиболее типичным неврологическим расстройствам при РС относятся спастические парезы конечностей, мозжечковые расстройства, нарушения чувствительности и функций тазовых органов. Достаточно часто встречаются когнитивные расстройства [1,15].

В диагностике РС особое значение придается магнитно-резонансной томографии (МРТ), в том числе с контрастированием. Для определения диссеминации очагов поражения ЦНС во времени и в пространстве под руководством профессора Мак Дональда разработаны диагностические критерии РС [29]. Характерные изменения на МРТ являются значимым прогностическим критерием вероятности развития достоверного РС при клинически изолированном синдроме и прогноза скорости развития нетрудоспособности у пациентов с достоверным РС [13,20,32].

Лечение РС является сложным процессом, что обусловлено гетерогенностью течения активности заболевания. Единого метода лечения, предотвращающего активность РС пациентов, не существует. Предложены алгоритмы, помогающие врачу выбрать терапию, наиболее подходящую конкретному пациенту на той или иной стадии заболевания. С этой целью используются препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). С учетом патогенеза РС, современный алгоритм лечения включает 4 группы препаратов. К препаратам I ряда относятся интерфероны-бета (ИНФ-бета) и копаксон; II ряда – моноклональные антитела (натализумаб и др.), цитостатик - митоксантрон, иммуномодулятор - финголимод (гиления) и лаквинимод; III ряда

– иммуноглобулины для внутривенного введения, циклофосфамид; IV ряда - препараты, находящиеся на стадии клинических исследований [5].

В настоящее время приняты 2 основные стратегии назначения препаратов для патогенетического лечения РС: эскалация и деэскалация (индукция). Под эскалацией подразумевается начало лечения препаратами первой линии ПИТРС. В случае неэффективности препаратов первой линии ПИТРС, проявляющейся частыми обострениями, прогрессированием инвалидизации или при появлении нейтрализующих антител к препаратам ИНФ-бета их заменяют препаратами второй линии. Деэскалация может применяться в следующих случаях: агрессивный дебют РС, тяжелые обострения с накоплением остаточного неврологического дефицита, короткие ремиссии, активное вовлечение в патологический процесс ствола головного мозга или шейного отдела спинного мозга. В подобных случаях назначается короткий курс лечения препаратами сильного воздействия. После агрессивной терапии предполагается переход на более мягкое, легкопереносимое, длительное лечение. На сегодняшний день препаратами выбора для индукции являются митоксантрон, натализумаб, иммуносупрессоры, кладрибин, алемтузумаб. При выборе тактики лечения необходимо ориентироваться на клинические данные (активность и тяжесть РС, тип течения) и параклинические критерии, в первую очередь, МРТ и биомаркеры (иммунологические, биохимические) [4,19,23,33,34].

Прогрессирование инвалидизации является ключевым показателем долгосрочного эффекта ПИТРС и может определяться разными способами: устойчивое увеличение показателя степени инвалидизации по шкале EDSS; время до перехода во вторично-прогрессирующее течение; время до достижения 4,0 или 6,0 баллов по шкале EDSS; изменение баллов в нескольких функциональных системах по шкале повреждений Куртцке. Однако, стойкое увеличение на 1,0 балл и более, сохраняющееся при двух последовательных посещениях с интервалом в 6 месяцев, признается как точный показатель отсутствия ответа на ИНФ-бета-терапию [21,25].

Для оценки эффективности проводимого лечения при РС, наряду с клиническими параметрами, необходимо проведение МРТ, т.к. новые активные очаги на МРТ выявляются примерно в 5-10 раз чаще до клинических проявлений [16]. В основе МРТ-мониторинга при РС лежит оценка воздействия ИНФ на патогенетические звенья развития заболевания. Как известно, одним из направлений действия ИНФ является влияние на молекулы адгезии и матриксные металлопротеазы, способствующее снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и предотвращению появления новых очагов демиелинизации. При неэффективности ИНФ процессы демиелинизации прогрессируют и отражаются в картине МРТ в виде новых активных очагов [30,35].

Представлен клинический случай больной РС с

ранней трансформацией во вторично-прогрессирующее течение. Больная Н., 1994 г.р., впервые поступила в неврологическое отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Актобе 29 октября 2010 г. с жалобами на слабость в ногах, больше справа, шаткость походки, затруднение в мочеиспускании.

Анамнез заболевания: считает себя больной с июля 2009 г., когда впервые появилось чувство тяжести и онемение в ногах, которые самостоятельно регрессировали в течение 3 недель. В 2010 г. в июле и октябре отмечались эпизоды слабости в правых конечностях, лечилась амбулаторно с клиническим улучшением. Следующее ухудшение наступило в октябре 2010 г.: отмечалась слабость в правой ноге, которая постепенно увеличивалась, с 25 октября присоединилась слабость в левой ноге и правой руке, больная стала плохо ходить, отмечалось затруднение в мочеиспускании. 29 октября 2010 г. доставлена в стационар с подозрением на спинальный инсульт.

Объективный статус: общее состояние средней тяжести за счет выраженной неврологической патологии, пониженного питания. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД – 16 в мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 74 в мин. АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Стул склонен к запорам. Мочеиспускание затруднено.

Неврологический статус: адекватна, крупноразмашистый горизонтальный нистагм в крайних отведениях, легкая сплаженность носогубной складки справа, язык по средней линии, сухожильные рефлексы равномерно повышены; сила мышц в правой руке 4,0 балла, в правой ноге – 2,0, в левой ноге – 3,0. Диффузная мышечная гипотония. Гипестезия с уровня Th8. Симптом Бабинского положительный с обеих сторон. Брюшные рефлексы отсутствуют. В позе Ромберга неустойчива. Координаторные пробы выполняет с небольшой интенцией. Нарушение тазовых функций по центральному типу в виде задержки мочеиспускания и стула. Когнитивных нарушений не отмечается. МРТ головного мозга от ноября 2010 г.: перивентрикулярно в белом веществе больших полушарий, мозолистом теле, ножках и полушариях мозжечка определяются множественные (общим количеством более 20) очаги демиелинизации размером от 2-3 до 9 мм. МРТ шейного отдела спинного мозга от ноября 2010 г.: на уровне C2-C7 определяются крупные, склонные к слиянию, очаги демиелинизации, сопровождающиеся на верхнешейном уровне незначительным утолщением спинного мозга. Поставлен диагноз: рассеянный склероз. Ремитирующе-рецидивирующее течение, стадия обострения. После проведенного лечения - пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг №5 отмечалось улучшение с восстановлением силы мышц в конечностях до 5 баллов и регрессом мозжечковой атаксии. По шкале EDSS уровень неврологических расстройств во время ремиссии составил 1,5 балла.

С января 2011 г. назначена иммуномодулирующая терапия препаратом бетаферон. В феврале 2011 г. повторное обострение в виде нижнего парапареза, мозжечковой атаксии и нарушения тазовых функций центрального характера (EDSS – 4,5 балла). Больная получила в условиях стационара плазмаферез №5 с регрессом неврологических расстройств по шкале EDSS до 1,5 баллов. В марте 2011 г. больная перенесла ретробульбарный неврит с последующим восстановлением зрения после курса пульс-терапии. МРТ головного мозга от марта 2011 г.: в глубоких и субкортикальных отделах белого вещества обоих полушарий, перивентрикулярно, в мозолистом теле, в подкорковых образованиях справа, в среднем мозге, в средних мозжечковых ножках, в обоих полушариях мозжечка определяются множественные небольшие очаги, диаметром до 0,8 см, повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах E2 и E2d-f, слабо пониженной – в T1. После введения контрастного вещества отмечается интенсивное гомогенное накопление в двух очагах в глубинных отделах правого полушария и в двух перивентрикулярных очагах левого полушария большого мозга. По сравнению с исследованием от 2010 г. наблюдается отрицательная динамика в виде увеличения количества и размеров очагов.

В динамике наблюдения в 2012-2013 гг. у больной отмечалось прогрессирование течения заболевания в виде учащения частоты обострений до 9 раз в год. На фоне лечения обострений наблюдался регресс неврологических расстройств до 1,5 баллов в 2012 г. и до 2,5 баллов в 2013 г., что свидетельствует о развитии стойких признаков инвалидизации. Все это время больная продолжала принимать бетаферон. МРТ головного мозга от сентября 2012 г.: в белом веществе головного мозга, преимущественно перивентрикулярно, определяются множественные очаги гиперинтенсивного МР-сигнала в режимах T2 ВИ и Flair размерами до 0,35 см, связанные с боковыми желудочками. Очаги гипоинтенсивны на T1-томограммах.

В 2014-2015 гг. отмечалось прогрессирование неврологического дефицита с суммой баллов до 4,5 по шкале EDSS и количеством обострений до 11 раз в год. На МРТ головного мозга также отмечалось появление «свежих» очагов демиелинизации. В связи с развитием стойкой прогрессии инвалидизации у больной в 2014 г. был отменен бетаферон. С учетом прогрессирующего течения заболевания поставлен диагноз: вторично-прогрессирующий рассеянный склероз. Решено назначить больной препарат 2-й линии - митоксантрон №4 через каждые 3 месяца в дозе 12 мг/м<sup>2</sup>. За время наблюдения на фоне проводимой терапии в 2016-2017 гг. отмечалось урежение обострений до 9 и 6, соответственно, однако продолжалось прогрессирование инвалидизации по шкале EDSS от 5,5 (амбулаторный индекс - 4) до 6,0 баллов (амбулаторный индекс - 6).

В представленном клиническом случае, несмотря

на проводимую иммуномодулирующую терапию, у больной произошла трансформация ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующее течение через 5 лет. Согласно литературным данным у 24% больных ремиттирующий РС переходит во вторично-прогрессирующее течение уже на ранних стадиях заболевания [2]. У нашей пациентки сохранялась как клиническая, так и радиологическая активность процесса, что возможно связано с процессом образования антител к бетаферону и изначально неблагоприятным течением. Согласно литературным данным, антитела к ИФН-бета появляются у 28-45% больных на 3-18 месяцах от начала терапии [27]. В клинической картине данной пациентки можно выделить такие неблагоприятные прогностические признаки, как полисимптомный дебют с наличием пирамидной симптоматики, короткий период после первого обострения, наличие ретробульбарного неврита в первые годы от начала заболевания, что согласуется с данными литературных источников [7].

Темп развития РС в значительной степени зависит от частоты обострений в первые 2 года заболевания: при одной эксацербации за этот период пациенты достигают средней степени инвалидизации (3 балла по EDSS) через 13 лет, а тяжело инвалидизированными становятся через 20 лет. В случае развития 5 атак за первые 2 года спустя 3 года инвалидизация достигает 3-х баллов, а через 7 лет – 6-ти баллов с выраженным нарушением двигательных функций [16]. Таким образом, в представленном клиническом случае в течение первых 2 лет наблюдалось 5 обострений, что, по всей вероятности, является прогностическим признаком дальнейшего прогрессирования заболевания в течение 7 лет до 6,0 баллов по шкале EDSS.

Таким образом, приведенный клинический случай свидетельствует о быстром прогрессировании РС с переходом от ремиттирующего-рецидивирующего течения до вторично-прогрессирующего за 5-летний период наблюдения и лечения с назначением препаратов 1-й и 2-й линий. Дальнейшая тактика ведения больной требует решения вопроса о назначении терапии с возможным подбором препаратов из группы 3-й линии.

#### Выводы:

1. Выбор тактики лечения больных РС зависит от течения заболевания.

2. Назначение дифференцированной терапии при РС требует индивидуального подхода к каждому конкретному пациенту с учетом четких показаний к назначению ПИТРС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барабанова М.А., Иванова Е.М., Стоянова О.В., Петропавловская Т.А., Музлаев Г.Г., Никитина И.А., Арутюнова В.К. Клинико-неврологические проявления рассеянного склероза // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. - № 5 (134). – 107-110.
2. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с рассеянным склерозом. – 2015. – 36с.
3. Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Золотова С.Н. Эпидемиоло-

гия и этиология рассеянного склероза // Consilium medicum. - 2008. - Т. 10, № 7.- С. 5-8.

4. Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. - 2014;114(10): С. 77-91.
5. Василовский В.В., Волошина Н.П., Негреба Т.В., Черненко М.Е. Эффективность митоксантрона у больных с прогрессирующими типами течения рассеянного склероза // Международный неврологический журнал. – 2015. - №7(77). – С. 17-27.
6. Гусев, Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: клиническое руководство. – М.: Реал Тайм, 2011. – 528 с.
7. Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Тяжелые прогрессирующие формы рассеянного склероза у детей // Международный неврологический журнал. -2012. - №5(51). – С. 154-161.
8. Кичерова, О.А., Рейхарт Л. И., Быченко С. М. Рассеянный склероз /– Тюмень: Сити-пресс, 2007.
9. Ланн Д. Новые исследования в области неврологии – эпилепсия и рассеянный склероз. СКОР информ – апрель 2014; 11-18.
10. Макаров А.Ю., Помников В.Г., Сенькина А.Г. Доброкачественный рассеянный склероз, оценка трудоспособности больных // Практическая медицина. – 2013. - №1-1 (68). – С. 98-100.
11. Мирошникова В.В., Саранов А.А., Аракелян А.С., Рыбак В.А. Современная терапия рассеянного склероза. Лекарственный Вестник. - 2013. - №7. 1(49). – С.20-35.
12. Новая эра в изучении рассеянного склероза: взгляды на терапевтические подходы / пер. с англ.: СвитГрупп-Пресс, 2012. – 94 с.
13. Столяров И.Д. Современные методы диагностики и лечения рассеянного склероза // Вестник Росздавнадзора. - №4. – 2010. – С.64-67.
14. Хабиров Ф.А., Бабичева Н.Н., Хайбуллин Т.И. Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Республике Татарстан // Неврологический вестник. – 2010. – Т.43, вып.1. – С. 9-13.
15. Хенрих Маттле, Марко М. Неврология: учебник: пер. с нем. / Марко Мументалер Хейнрих Маттле. – 2-изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009.
16. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012.
17. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз в материалах 23-го конгресса европейских неврологических обществ, Испания, Барселона, 8-11 июня 2013 г. / Т.Е.Шмидт // Неврологический журнал. – 2013. - № 4. - С. 48-55.
18. Шмидт Т.Е. Нейродегенерация при рассеянном склерозе и нейропротективное действие глатирамера ацетата (обзор литературы) / Т.Е.Шмидт // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. - № 9. - С. 123-128.
19. Arnold D.L., Campagnolo D., Panitch H., Bar-Or A., Dunn J., Freedman M.S., Gazda S.K., Vollmer T. Glatiramer acetate after mitoxantrone induction improves MRI markers of lesion volume and permanent tissue injury in MS. J Neurol 2008; 255: 1473-1478.
20. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. Int. Rev. Neurobiol. 2007; 79: 423-447.
21. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain. 1999;122:871-882.
22. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis / A. N. Boyko, O. O. Phavorova, O. G. Kulakova, E. I. Gusev // In

- book: Multiple sclerosis / Under the editorship of E. I. Gusev, I. A. Zavalishin, A. N. Boyko. - M., 2011. - P. 7-43.
23. Edan G., Comi G., Le Page E., Leray E., Rocca M.A., Filippi M. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 12: 1344-1350.
24. Ehlers G. Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies // *J. Neurol.* - 2005. - Vol. 252 (Suppl. 3). - P. 11115- 11120.
25. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in Multiple Sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33: 1444-1452.
26. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions. *Neurology.* 2014; 83(3):278-86.
27. Namaka M, Pollitt-Smith M, Gupta A, Klowak M, Vasconcelos M, Turcotte D, Gong Y, Melanson M. The clinical importance of neutralizing antibodies in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 223-39.
28. Pittock SJ, Rodriguez M. Benign multiple sclerosis: a distinct clinical entity with therapeutic implications. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 318: 1-17.
29. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G., et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria». *Ann Neurol.* 2005; 58(6): 840—846.
30. Prosperini et al. Identifying responders and nonresponders to interferon therapy in multiple sclerosis. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease* 2014;4 75–84.
31. Río J, Nos C, Tintoré M, et al. Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta: implications for clinical trials. *Ann Neurol.* 2002;52:400–406.
32. Rovaris M., Agosta F., Sormani M.P. et al. Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study. *Brain* 2003; 126(10): 2323—2332.
33. Vollmer T., Panitch H., Bar-Or A. et al. Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 663-670.
34. Zaffaroni M., Rizzo A., Baldini S.M., Ghezzi A., Comi G. Induction and add-on therapy with mitoxantrone and interferon beta in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2008; 29 Suppl 2: 230-235.
35. Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology.* 1998;51:682–689.

## SUMMARY

### MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS (REVIEW AND CLINICAL CASE)

**Khamidulla A., Kabdrakhmanova G., Utepkaliyeva A., Darin D., Urasheva Zh.**

*West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Actobe, Kazakhstan*

Multiple sclerosis is a chronic dysimmune neurodegenerative disease of the central nervous system, that affects people of working age and inevitably leads to  
© GMN

disability. Treatment of the disease is one of the urgent problems of modern clinical neurology, which is explained by the variety of clinical variants of the flow, the lack of an effective method of treatment. This article is devoted to a review of modern approaches to the issues of etiology, pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. Also, the classification of multiple sclerosis depending on the course of the disease, data on modern approaches to the treatment of multiple sclerosis, the criteria for the appointment of differentiated therapy depending on the course of the disease with the use of Disease-Modifying Drugs (DMDs) are given. The main strategies for the use of DMDs are described: escalation and de-escalation. The authors of the article presented a clinical case of observation and treatment of a patient with a relapsing-remitting type of multiple sclerosis with a rapid transformation to the secondary-progressive course. The analysis of the dynamics of clinical manifestations with the reflection of the degree of progression on the EDSS scale, analysis of the radiological study data, as well as the analysis of the prescription of the drugs of the first-line and the second-line treatment to this patient during the observation period from 2010 to 2017 are given.

**Keywords:** multiple sclerosis, demyelination, Relapsing multiple sclerosis, Secondary-progressive multiple sclerosis, Primary-progressive multiple sclerosis, interferon-beta, mitoxantrone.

## РЕЗЮМЕ

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

**Хамидулла А.А., Кабдрахманова Г.Б., Утепкалиева А.П., Дарин Д.Б., Урашева Ж.У.**

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

Рассеянный склероз – хроническое дисиммунное нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, поражающее лица трудоспособного возраста и неизбежно приводящее к инвалидизации. Лечение данного заболевания является одной из актуальных проблем современной клинической неврологии, что объясняется разнообразием клинических вариантов течения, отсутствием эффективного метода лечения. Данная статья посвящена обзору современных подходов к вопросам этиологии, патогенеза и лечения рассеянного склероза. Приведена классификация рассеянного склероза в зависимости от течения заболевания, данные по современным подходам к лечению рассеянного склероза, выделены критерии к назначению дифференцированной терапии в зависимо-

сти от течения заболевания с применением препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). Описаны основные стратегии применения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза: эскалация и деэскалация. Авторами статьи приведен клинический случай наблюдения и лечения больной с ремиттирующе-рецидивирующим типом течения рассеянного склероза с быстрым переходом во вторично-прогрессирующее течение. Приводится анализ динамики клинических проявлений с отражением степени прогрессирования по шкале EDSS, данных радиологического исследования, а также назначения препаратов 1-й и 2-й линий ПИТРС за 2010 по 2017 гг.

### რეზიუმე

გაფანტული სკლეროზის მკურნალობის თანამედროვე მიდგომები (ლიტერატურის მიმოხილვა და შემთხვევა პრაქტიკიდან)

ა. ხამიდულა, გ. კაბდრახმანოვა, ა. უტეპკალიევა, დ. ღარინი, ჟ. ურაშევა

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

გაფანტული სკლეროზი ცენტრალური ნერვული სისტემის ქრონიკული დიზიმუნური ნეიროდეგენერაციული დაავადებაა, რომელიც შრომისუნარიანი ასაკის პირებს შორის არის გავრცელებული და იწვევს გარდუ-

ვალ ინვალიდიზებას. სადღეისოდ დაავადების მკურნალობა წარმოადგენს თანამედროვე კლინიკური ნევროლოგიის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას, რაც დაავადების კლინიკური მიმდინარეობის ვარიანტების მრავალფეროვნებით და მკურნალობის ეფექტური მეთოდის არარსებობით აიხსნება. წინამდებარე სტატია ეძღვნება გაფანტული სკლეროზის ეტიოლოგიის, პათოგენეზის და მკურნალობის თანამედროვე მიდგომების მიმოხილვას. მოტანილია გაფანტული სკლეროზის კლასიფიკაცია დაავადების მიმდინარეობის მიხედვით, მონაცემები მკურნალობის თანამედროვე მიდგომების შესახებ, გამოყოფილია კრიტერიუმები დაავადების მიმდინარეობის გათვალისწინებით დიფერენციული თერაპიის დანიშნისათვის დაავადების მიმდინარეობის შემცველი პრეპარატების გამოყენებით. აღწერილია ძირითადი სტრატეგიები ამ პრეპარატების გამოყენებასთან დაკავშირებით: ესკალაცია და დეესკალაცია. ავტორების მიერ აღწერილია გაფანტული სკლეროზის რემისიულ-რეციდივული ტიპის მქონე პაციენტ ქალზე დაკვირვების და მისი მკურნალობის კლინიკური შემთხვევა, სწრაფი გადასვლით მეორად-პროგრესულ მკურნალობაზე. მოტანილია 2010-2017 წწ. მონაცემები კლინიკური გამოვლინებების დინამიკის ანალიზის მიხედვით დაავადების პროგრესირების ხარისხის ასახვით EDSS-სკალით, ასევე, რადიოლოგიური კვლევის შედეგების, გაფანტული სკლეროზის მიმდინარეობის შემცველი პირველი და მეორე რიგის პრეპარატების დანიშნის შესახებ.

## VALIDATION OF CLIF-C-ACLF SCORE FOR ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

<sup>1</sup>Slyvka N., <sup>2</sup>Virstyuk N., <sup>1</sup>Abdelrahman F.

<sup>1</sup>The highest state educational institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi;  
<sup>2</sup>The highest state educational institution of Ukraine “Ivano-Frankivsk National State Medical University”, Ukraine

Recently, the concept of acute-on-chronic liver failure (ACLF), which involves a sharp deterioration of the liver function in patients with cirrhosis, is becoming more and more recognized, i.e. development of the fulminant hepatitis caused by secondary or extra hepatic causative factors - precipitating factors (PF), such as infections that lead to dysfunction of the target organs.

In some cases, it is impossible to clearly identify any PF. Although the exact pathophysiology of the development of the ACLF is still in the study stage, an unregulated inflammatory response is considered as one of the main

PF. The specific feature of ACLF is a rapid progression, multiple organs failure, and a high level of short-term (STM) and medium-term mortality in the long run - 50-90% [2]. The definition of ACLF is still in the process of development, but there are two of its options, developed by appropriate consensus [7]. The first definition was advanced by the Asia-Pacific Association for the Study of Liver Disease [8]: «Acute liver damage, which is manifested by jaundice and coagulopathy, which is complicated during the first 4 weeks by ascites and/or encephalopathy in a patient with pre-existing/diagnosed chronic liver

disease». The second definition of ACLF was formulated at the monothematic conference of the European Association for the Study of Liver EASL-AASLD [6]: «A sharp deterioration of the pre-existing chronic liver disease due to the precipitating factor, associated with increased mortality over the next 3 months due to multiple organ failure».

In the study of the predictive value of the Child-Pugh and MELD (Model of End Stage Liver Disease) scores in patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC), these tools were found to be less accurate than the SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) and APACHE (Acute Physiology, Age and Chronic Health Assessment) [6,9]. A concept similar to the concept of PIRO (predisposition, infection (or insult), response and organ dysfunction) with sepsis (predisposition, predisposition), infection/inflammation, multiple organ failure [1,3] may be useful for describing the pathophysiology and clinical categories of these complicated patients. Currently, the Child-Pugh prognostic model is most often used in clinical practice for ALC. MELD scale may be used to determine the patients for liver transplantation [4]. The main result of discovery of ACLF syndrome is the creation of a modified CLIF-C-ACLF (Chronic Liver Failure-Consortium-Acute-On-Chronic Liver Failure) score for stratified European patients with ALC (according to the CANONIC study 2013) [8]. The CLIF-C-ACLF scale takes into account the number of decompensated organs/systems (liver, kidneys, brain, coagulation, circulation, lungs) and is recommended for predicting the outcome in ALC patients [5].

Objectives - to compare the diagnostic value of the Child-Pugh score and CLIF-C-ACLF score to predict short-term mortality in ALC patients.

**Material and methods.** We have performed the retrospective analysis of clinical data of 150 ALC patients of the gastroenterological department of the Chernivtsi Regional Clinical Hospital from January 2013 to August 2016. The average age of patients at the time of inclusion to the study was (42.34±12.57) years; average duration of the ALC - (3,5±1,54) years; average age of alcohol abuse (8.42±3.53 years); gender distribution: 79.6% (n=119) males, 20.4% (n=31) - females (p<0.05). The ante-mortem diagnosis was set on the basis of data of laboratory-instrumental research methods, post-mortem diagnosis - on the basis of macro and micro morphological investigations of autopsy specimens, taking into account the clinical data. Infectious complications (spontaneous bacterial peritonitis (SPB), pneumonia, urinary tract infections, soft tissues and skin infections, etc.) were considered as PF. Types of infections were diagnosed on the basis of standard criteria.

Among examined patients (n=150), PF was detected in 67 (44.4%; 95% CI 36.46-52.28%), which corresponds to the rates of most researchers of this problem [5, 6]. Accordingly, all patients were divided into 2 groups depending on the presence/absence of PF for 3 months before the death: Group I (n=83) - without PF (CLF), Group II (n=67) - with PF (ACLF). For the assessment of the severity of ALC and prediction of STM, Child-Pugh and

CLIF-C-ACLF scores were used. CLIF-C-ACLF score organ/system failure criteria were: liver - bilirubin, kidney - creatinine, brain - liver encephalopathy, coagulation - international normalized ratio (INR), blood circulation - use of vasopressors (dopamine), lungs - SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [7].

The lethal outcome from complications of ALC in up to 28 days was considered as the primary endpoint. To determine the informativity of the scores studied, we constructed the receiver operating characteristic curves (ROC curves). The diagnostic significance of the method was determined by the height of the location of the ROC curve with the determination of the area under the curve (AUC). For a cutoff point we took a point that is closest to the overlap of the graph. The variables were evaluated when the patients were admitted to the hospital and when their condition deteriorated.

Statistical processing of the study results was carried out using the program package STATISTICA 15.0. To assess the difference between laboratory, instrumental or clinical parameters in patients of the study groups, Student's t-test for independent samples was used. To measure the degree of linear dependence between the values of the indices in the groups, the Pearson correlation coefficient (r) was used for parametric values, and the chi-square criteria ( $\chi^2$ ) for non-parametric ones. For a better estimation of accuracy compared with the point, E. Neumann's method of confidence intervals (CI) was used. The assessment of patients' survival was performed using the Kaplan Meier method. The statistics are given in the format M±σ. The level p <0.05 was accepted as statistically significant.

**Results and their discussion.** The age of patients with ALC at the time of inclusion in the study was in the range from 28 to 56 years: median (Me) age in group I was 42.5 years (Q1=33; Q3=41); persons of working age - 93 (61.6%, 95% CI 53.3-69.4); in group II Me age was 42 years old (Q1=32; Q3=43); persons of working age - 94 (62.3%, 95% of DI 54,5-68,7). The gender distribution in group I was: 66 men (79.5%), 17 women (20.5%); in group II: 53 men (79.1%), 14 women (20.9%). Gender dependence of the frequency of PF in group II was 61% (95% CI 48.5-72.9) among men, and 31% (95% CI 21.3-42.0) among women, the differences were statistically significant ( $\chi^2=13.81$ , p <0.001).

By the Child-Pugh score, most patients in Group II observed decompensated ALC: class A - 3 persons (4.5%), class B - 23 persons (34.3%), class C - 41 persons (61.2%). Patients in Group I by the Child-Pugh score had the following distribution: grade A - 38 (45.8%), class B - 27 (32.5%), class C - 18 (21.7%).

By CLIF-C-ACLF score, patients in Group I had the following distribution: I - 40 (48.2%), II - 25 (30.1%), III - 12 (14.5%), IV - 6 persons (7,2%). Patients of the second group by CLIF-C-ACLF score were distributed as follows: I - 3 persons (4,5%), II - 19 persons (29,9%), III - 27 persons (40,3%), IV - 18 persons (26,9%). The structure of PF (infectious complications) in patients of group II is presented in Table 1.

Table 1. Structure of precipitating factors in enrolled patients with alcoholic liver cirrhosis

Infectious complications	Portion in the structure of all infectious complications, n = 67		Distribution in general group of patients with ALC, n=150 (%; 95% CI)
	absolute	%	
Spontaneous bacterial eritonitis	6	8,9	4,0 (4,0–21,5)
Urinary tract infections	24	35,8	16,0 (14,4–27,9)
Pneumonia	16	23,9	10,7 (10,5–22,7)
Sepsis	1	1,5	0,7 (0–3,6)
Bacteremia	6	8,9	4,0 (7,7–38,6)
Erysipelas	4	5,9	2,7 (0,7–6,6)
Other	10	14,9	6,7 (3,7–12,7)

Table 2. Degree of organs/systems dysfunction in the examined patients by CLIF-C-ACLF score

Indicator, units of measure		I stage	II stage	III stage	IV stage
Bilirubin (mg/dl)	I gr (n=83)	1,2±0,34	3,2±1,72	7,5±2,67	12,5±2,74
	II gr (n=67)	1,9±0,35	5,8±0,95*	10,9±1,55*	14,6±1,68*
Creatinine (mg/dl)	I gr (n=83)	1,2±0,41	2,8±0,65	3,5±0,69	5,1±0,89
	II gr (n=67)	1,9±0,41	3,5±0,75	4,9±0,78	6,8±0,89*
Degree of liver encephalopathy	I gr (n=83)	1	2	3	4
	II gr (n=67)	1	2	3	4
INR	I gr (n=83)	1,1±0,07	1,3±0,11	1,6±0,34	2,6±0,20
	II gr (n=67)	1,2±0,07	1,5±0,12*	2,5±0,49*	2,9±0,21
Dopamine (mcg/kg/min)	I gr (n=83)	0	4,5±0,21	10,5±3,35	15,2±4,21
	II gr (n=67)	0	4,8±0,21	15,5±4,98*	16,7±4,65
SpO <sup>2</sup> /FiO <sup>2</sup>	I gr (n=83)	365±82	286±71	183±43	85±12
	II gr (n=67)	335±77*	234±81*	151±63*	72±17*

note: FiO<sup>2</sup> is an oxygen fraction in the inhaled mixture; SpO<sup>2</sup> - oxygenation;

\* - the difference is statistically significant compared to the indicator in group I

The spectrum of the most frequent bacterial complications (SPB) in 150 examined patients was traditional for ALC - urinary infection 16.0% (95% CI 14.4-27.9), pneumonia 16.7% (95% CI 10.5-22.7), bacteremia 4.0% (95% CI 7.7-38.6), skin infections (Erysipelas) 2.7% (95% CI 0.7-6.6). Rarely, other infections were detected (6.7%): pulmonary tuberculosis, abscess, abscess of the soft tissues, osteomyelitis, bedsores. The SBP, taking into account all options, was established in 6 cases (10.5%, 95% CI 4.0-21.5). Group II had the more severe stages of ALC by the Child-Pugh score as compared to group I (Class B - 29.9%, class C - 70.1% vs.: class B - 46.4%, class C - 53, 6%), the differences were statistically significant ( $\chi^2=4.30$ ,  $p=0.038$ ). The lethal outcome at the hospital was observed in 6 (8.9%) cases among the 67 patients of group II. In Group I (n=83), 1 patient died (1.2%), the differences were statistically significant ( $p=0.030$ ). It is known that the prognosis for a number of events in patients with ALC (including lethal outcome) depends on the severity of the disease. Determination of organ/system dysfunction was performed using the CLIF-C-ACLF scale, the presence/absence of ACLF was evaluated ac-

ording to the diagnostic criteria developed on the basis of the results of the CANONIC study (Table 2).

The most significant difference between the indicators of two groups was observed for SpO<sup>2</sup>/FiO<sup>2</sup> (I, II, III, IV stage by CLIF-C-ACLF), total bilirubin (II, III, IV stage by CLIF-C-ACLF) and MES (II, III stage on a scale CLIF-C-ACLF) ( $p<0,05$ ). The dosage of dopamine, which reflects the level of hemodynamic instability, differed only at the 3rd stage by CLIF-C-ACLF score ( $p<0,05$ ).

First, we have performed the comparative analysis of the diagnostic significance of the Child-Pugh Scale and CLIF-C-ACLF score for predicting the fatal outcome in the general group of ALC patients. In predicting short-term mortality in Group I for Child-Pugh score, the following results were obtained: 100% sensitivity (95% CI 58.9-100), specificity 38.9% (95% CI 30.9-47.4). When using the criteria of the CLIF-C-ACLF score, the sensitivity was 100% (95% CI 58.9-100), specificity 93.75% (95% CI 88.5-97.1). The comparison of AUC of the Child-Pugh score and CLIF-C-ACLF score for both groups is presented in Table 3.



Table 3. Comparison of the area under the curve for Child-Pugh and CLIF-C-ACLF scores

Scale	Control panel	95 %CI	Results
Group I			
Child-Pugh	0,71	0,63–0,78	0,012
CLIF-C-ACLF	0,99	0,95–0,99	
Group II			
Child-Pugh	0,66*	0,54–0,77	0,012
CLIF-C-ACLF	0,97	0,89–0,99	

note: \* - the difference is statistically significant compared to group I

Next, we have compared the diagnostic significance of the Child-Pugh score and CLIF-C-ACLF score for predicting mortality in patients of the group II (n=67). For the prediction of STM by Child-Pugh score the following results were obtained: 100% sensitivity (95% CI 54.1-100), specificity 29.5% (95% CI 18.5 -42.6). When using the criteria of the CLIF-C-ACLF score for the prediction of STM, the sensitivity was 100% (95% CI 58.9-100), specificity - 88.5% (95% CI 77.8-95.2).

**Conclusions.** The AUCF for CLIF-C-ACLF score corresponded to a model of excellent quality in the general group of ALC patients and a group of ALC patients with a precipitating factor of 0.99 and 0.97, respectively. This indicator was statistically significantly higher compared to the traditional Child-Pugh score, as demonstrated in the general group of ALC patients, and in the group of ALC and PF patients (p=0.012 and p=0.015, respectively).

The diagnostic significance of CLIF-C-ACLF score for predicting short-term mortality in ALC patients is higher than the Child-Pugh score. This is due to the fact that CLIF-C-ACLF score contains more parameters that reflect the prognosis for such category of ALC patients. This score uses the criteria which actually reflect the acute failure of the systems/organs, therefore CLIF-C-ACLF score is more sensitive to patients with acute ALC decompensation under the influence of precipitating factors.

**Prospects for further investigations.** Determination of the effectiveness of stratification of patients with ALC by CLIF-C-ACLF score by the surrogate points in the dynamics of treatment.

## REFERENCES

- Bunchorntavakul, C., Chamroonkul, N., Chavalitthamrong, D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance // *World J. Hepatol.* 2016; 8(6): 307–321.
- Peng, Y., Qi, X., Guo, X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis // *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(8): e2877.
- Karakike, E., Moreno, C., Gustot, T. Infections in severe alcoholic hepatitis // *Ann Gastroenterol.* 2017; 30(2): 152-160.
- Li, F., Miao, L., Sun, H., Zhang, Y. et al. Establishment of a new acute-on-chronic liver failure model // *Acta Pharm Sin B.* 2017; 7(3): 326-333.
- Jalan, R., Saliba, F., Pavesi, M., et al. CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Development and

validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure // *J. Hepatol.* 2014; 61(5): 1038–1047.

6. Mehta, G., Mookerjee, R., Sharma, V., Jalan, R. (2014) Systemic inflammation is associated with increased intrahepatic resistance and mortality in alcohol-related acute-on-chronic liver failure // *Liver Int.* 2014; 35(3): 724–734.

7. Moreau, R., Jalan, R., Gines, P. et al. (2013) CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome developing in patients with acute decompensation in cirrhosis // *Gastroenterol.* 144(7), 1426–1437.

8. Sarin, S.K., Kedarisetty, C.K., Abbas, Z. et al. (2014) Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) // *Hepatol. Int.* 8, 453-471. doi:10.1007/s12072-014-9580-2

9. Solé, C., Solà, E. (2017) Update on acute-on-chronic liver failure // *Gastroenterol Hepatol.* 2017; pii: S0210-5705(17)30135-8. doi: 10.1016/j.gastrohep. 2017.05.012. [Epub ahead of print]

## SUMMARY

### VALIDATION OF CLIF-C-ACLF SCORE FOR ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

<sup>1</sup>Slyvka N., <sup>2</sup>Virstyuk N., <sup>1</sup>Abdelrahman F.

<sup>1</sup>The highest state educational institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi; <sup>2</sup>The highest state educational institution of Ukraine “Ivano-Frankivsk National State Medical University”, Ivano-Frankivsk, Ukraine

The concept of acute-on-chronic liver failure (ACLF) covers acute deterioration of the liver function in patients with alcoholic cirrhosis (ALC) caused by secondary or extra-hepatic provoking factors (PF) leading to dysfunction of target organs. CLIF-C-ACLF score refers to the number of decompensated organs/systems and is recommended for predicting outcome in patients with ALC.

Objective - to compare the diagnostic value of the Child-Pugh score and the CLIF-C-ACLF score for predicting short-term mortality in patients with ALC. The clinical data of 150 patients with ALC were retrospectively analyzed. Enrolled patients were divided into 2 groups according to the presence / absence of PF 3 months before the death: I group (n = 83) - without PF (CLF), group II (n=

67) - with PF (ACLF). To assess the severity of ALC we used the Child-Pugh score and the CLIF-C-ACLF score. Infectious complications were considered as PF. The sensitivity of the STMP by Child-Pugh score in group 1 was 100% (95% CI 58.9-100), specificity was 38.9% (95% CI 30.9-47.4). The sensitivity for the CLIF-C-ACLF score was 100% (95% CI 58.9-100), specificity-93.75% (95% CI 88.5-97.1). A. The sensitivity of STMP by Child-Pugh score in group II was 100% (95% CI 54.1-100), specificity was 29.5% (95% CI -42.6 to 18.5). The sensitivity of STMP by CLIF-C-ACLF in score II was 100% (95% CI 58.9-100), specificity was 88.5% (95% CI 77.8-95.2). The CLIF-C-ACLF corresponded to the model of excellent quality in groups I (0.99) and II (0.97) and was higher than the Child-Pugh score in both groups ( $p = 0.012$  and  $p = 0.015$  respectively).

The diagnostic value of the CLIF-C-ACLF score for predicting short-term mortality in patients with ALC is higher than Child-Pugh, especially for acute decompensation of ALC caused by precipitating factors.

**Keywords:** alcoholic liver cirrhosis, short-term mortality, CLIF-C-ACLF score.

## РЕЗЮМЕ

### ВАЛИДАЦИЯ ШКАЛЫ CLIF-C-ACLF ДЛЯ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

<sup>1</sup>Сливка Н.А., <sup>2</sup>Вирстюк Н.Г., <sup>1</sup>Абдельрахман Ф.А.

<sup>1</sup>Высшее образовательное учреждение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы; <sup>2</sup>Высшее образовательное учреждение Украины «Ивано-Франковский национальный государственный медицинский университет», Украина

Целью исследования явилась сравнительная оценка диагностической ценности двух шкал Child-Pugh и CLIF-C-ACLF для прогнозирования ранней смертности у пациентов с алкогольным циррозом печени.

Ретроспективно проанализированы клинические данные 150 пациентов с алкогольным циррозом печени (АЦП). Пациенты в зависимости от наличия/отсутствия провоцирующих факторов (ПФ) за 3 месяца до смерти разделены на 2 группы: I группа (n=83) - без ПФ – только хроническая печеночная недостаточность (ХПН), II группа (n=67) - с ПФ и ОХПН. Для оценки степени тяжести АЦП и прогноза ранней смертности (ПРС) использованы шкалы Child-Pugh и CLIF-C-ACLF. Инфекционные осложнения учитывались как ПФ. Чувствительность ПРС по шкале Child-Pugh в I группе составила 100% (95% ДИ 58,9-100), специфичность - 38,9% (95% ДИ 30,9-47,4). Чувствительность ПРС для шкалы CLIF-C-ACLF составила 100% (95% ДИ 58,9-100), специфичность - 93,75% (95% ДИ 88,5-97,1). Чувствительность ПРС по шкале Child-Pugh во II группе составила 100% (95% ДИ

54,1-100), специфичность - 29,5% (95% ДИ 42,6-18,5); чувствительность ПРС по CLIF-C-ACLF во II группе составила 100% (95% ДИ 58,9-100), специфичность - 88,5% (95% ДИ 77,8-95,2).

Исходя из полученных в результате проведенного исследования данных следует заключить, что диагностическая ценность шкалы CLIF-C-ACLF для прогнозирования ранней смертности у пациентов с АЦП выше, чем у шкалы Child-Pugh, особенно для острой декомпенсации АЦП, вызванной преципитирующими факторами.

## რეზიუმე

Child-Pugh და CLIF-C-ACLF სკალების ეფექტურობის შედარებითი შეფასება ღვიძლის ალკოჰოლური ციროზის დიაგნოსტიკაში

<sup>1</sup>ნ. სლივკა, <sup>2</sup>ნ. ვირსტიუკი, <sup>1</sup>ფ. აბდელრაჰმანი

<sup>1</sup>ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი; <sup>2</sup>ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა Child-Pugh და CLIF-C-ACLF სკალების დიაგნოსტიკური ეფექტურობის შედარებითი შეფასება ადრეული სიკვდილის პროგნოზირებაში ღვიძლის ალკოჰოლური ციროზით ავადმყოფებში.

რეტროსპექტიულად გაანალიზებულია ღვიძლის ალკოჰოლური ციროზით (ღაც) 150 პაციენტის კლინიკური მონაცემები. პროვოცირებადი ფაქტორების გათვალისწინებით პაციენტები განაწილებული იყო 2 ჯგუფად: I ჯგუფი – პროვოცირებადი ფაქტორების გარეშე – მხოლოდ ღვიძლის ქრონიკული უკნარისობით (ღქუ), n=83. II ჯგუფი - ღქუ პროვოცირებადი ფაქტორებით, n=67. ღაც სიმძმის ხარისხის შეფასებისათვის და ადრეული სიკვდილის პროგნოზისათვის გამოყენებული იყო ზემოსხეხებული ორივე სკალა ინფექციური გართულებების, როგორც პროვოცირებადი ფაქტორების გათვალისწინებით.

I ჯგუფში სიკვდილიანობის პროგნოზი Child-Pugh სკალის მიხედვით შეადგენდა 100% (95% სარწმუნო ინტერვალით 58,9-100), სპეციფიურობა – 38,9% (95% სარწმუნო ინტერვალით 30,9-47,4), ხოლო CLIF-C-ACLF სკალით ნაადრევი სიკვდილობის პროგნოზი შეადგენდა 100% (95% სარწმუნო ინტერვალით 58,9-100), სპეციფიურობა – 93,75% (95% სარწმუნო ინტერვალით 88,8-97,1).

II ჯგუფში სიკვდილობის ადრეული პროგნოზის მგრძობელობა Child-Pugh სკალით შეადგენდა 100% (95% სარწმუნო ინტერვალით 54,1-100), სპეციფიურობა 29,5% (95% სარწმუნო ინტერვალით 42,6-18,50).

CLIF-C-ACLF სკალის მიხედვით მგრძობელობა II ჯგუფის პაციენტებში შეადგენდა 100% (95% სარწმუნო ინტერვალით 58,9-100), სპეციფიურობა

88,5% (95% სარწმუნო ინტერვალით 77,7-95,2). ჩატარებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ CLIF-C-ACLF სკალის დიაგნოსტიკური ეფექტურობა

ადრეული სიკვდილობის პროგნოზირებისათვის პაციენტებში ღაც-ით გაცილებით უფრო მაღალია, ვიდრე Child-Pugh სკალის, განსაკუთრებით ღაც-ის მწვავე დეკომპენსაციის პირობებში.

## ASSESSMENT OF ADEQUATE IODINE AVAILABILITY TO THE POPULATION OF WEST KAZAKHSTAN BASED ON THE DATA OF INORGANIC IODINE IN URINARY EXCRETION

Bazargaliyev Y., Batyrova G., Zhamankulova D., Agzamova R.

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

The iodine deficiency in the environment and the health disorders caused by it - iodine deficiency disorders (IDD) - are a serious medical and social problem throughout the world. Thyroid hormones are extremely important for brain development and the formation of intelligence in the period of prenatal development. The main cerebral functions are laid in the early stages of intrauterine life [6,12].

Accumulated up to date, international experience has shown that universal iodization of salt is the simplest, most cost-effective and most reliable way to combat iodine deficiency. The target groups for IDD prevention programs are school-age children, women of childbearing age and newborns. Children of school age are characterized, on the one hand, by high vulnerability, and on the other hand, by accessibility for observation. Children, who are susceptible to the disease, have an enlarged thyroid gland, which is a reaction to iodine deficiency, and children are readily available for screening in schools [11,13,14]. The main problem with surveys in schools is that not all children are covered, and this can distort the results of surveys. In Kazakhstan, primary and secondary education is free and generally accessible, which guarantees full coverage of the children surveyed in the study.

The determination the median of urinary iodine concentration (UIC) is a reliable biochemical indicator for an adequate assessment of the population's iodine supply [13]. Most of the iodine that enters the human body is excreted in the urine. Therefore, urinary excretion of iodine is the evidence of the recent intake of iodine along with food.

The aim of the research: to study the iodine supply of the region according to the degree of urinary iodine excretion in the West region of the Republic of Kazakhstan.

**Material and methods.** The study was conducted in the territory of West Kazakhstan (Atyrau, Aktobe, West Kazakhstan provinces) in accordance with the recommendations of WHO [13]. The study protocol was approved by the University Ethics Committee (Minutes No. 04 of 08.10.2013). In this study were involved schoolchildren 7-11 years old. The criteria for the inclusion in the study are: the availability of written

informed consent from the parents or guardians before being included in the study. Children with serious diseases of the heart, liver, kidneys, thyroid (thyroid gland) are excluded. The size of the thyroid gland and the standard standards of thyroid gland volume (in ml) in schoolchildren were determined and evaluated by the ultrasound of the thyroid gland depending on the body surface area and sex in accordance with the recommendations of the WHO (2007) on MB Zimmermann [13,16]. To determine the excretion of inorganic iodine in a single portion of urine in the field, express diagnostics, the "Iodine test" kits (manufactured in Ukraine), was applied. Of 6493 schoolchildren participating in the study of the frequency of goiter, random sampling was applied to select 884 children to determine UIC. The collection of urine for the determination of UIC was carried out in disposable cups, hermetically sealed with stoppers to prevent the entry of iodine vapors into the test samples. The test was carried out immediately after urine collection. The concentration of iodine in the urine was expressed in  $\mu\text{g/L}$ . The method is semiquantitative and makes it possible to distinguish urine samples with iodine content below 70, from 70 to 100, from 100 to 300 and above 300  $\mu\text{g/L}$ .

Statistical processing was carried out using parametric and nonparametric methods using the Statistica,10 program (Stat Soft.USA). The results of the study are presented as the mean (M), standard deviation (SD), in the case of an abnormal distribution, in the form of a median (Me). Categorical data are shown as numbers and percentages with 95% confidence intervals (CI). Statistically significant were the values of the criteria corresponding to  $p < 0.05$ .

**Results and their discussion.** The analysis of the obtained data on the study of UIC in schoolchildren in the West Kazakhstan showed that the proportion of children with optimal urinary excretion of iodine (100-300  $\mu\text{g/L}$ ) is 62.67% (95% CI: 59.48–65.86%). Indices ranging from 100 to 200  $\mu\text{g/L}$  were detected in 27.15% (95% CI: 24.22–30.08%), more than 200  $\mu\text{g/L}$  and up to 300  $\mu\text{g/L}$  - in 35.52% (95% CI: 32.37–38.68%) of schoolchildren (Fig. 1).

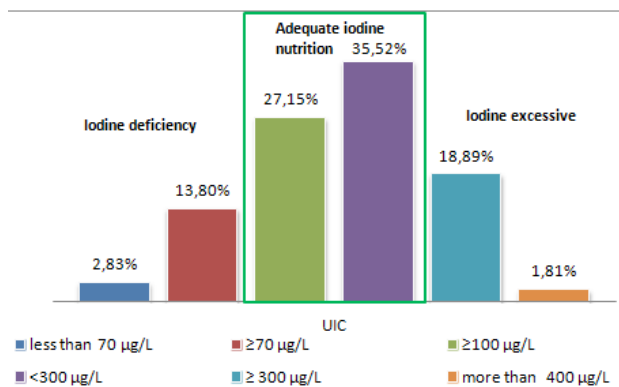


Fig. 1. Excretion of iodine in a single portion of the urine of schoolchildren aged 7-11 years (West Kazakhstan)

UIC exceeds 300 µg/L - in 18.89% (95% CI: 16.31–21.47%) of schoolchildren. Concentration of iodine in the urine of more than 400 µg/L was determined in 1.81% (95% CI: 0.93–2.69%) of children. According to the literature, for a population that has had a prolonged iodine deficiency in food, the increase in the median concentration of iodine in the urine of more than 300 µg/L against a background of a rapid increase in iodine intake is considered undesirable due to the risk of occurrence of iodine-induced hyperthyroidism and autoimmune thyroid diseases. These complications develop during the first 5-10 years after the beginning of salt iodization. It should be noted that iodine-induced hyperthyroidism, according to the studies, is more often found in older people who had previously been diagnosed with nodular goiter, but can also occur when iodine intake did not go beyond the norm [13,15, 17]. Low excretion rates of iodine, less than 70 µg/L, were detected in 2.83 % (95% CI: 1.74–3.92%) of schoolchildren, and from 70 µg/L to 100 µg/L - in 13.8% (95% CI: 11.53–16.07%).

According to the recommendations of WHO, UNICEF, ICCIDD the main criteria for the effectiveness of iodine prophylaxis programs are: target UIC median level of more than 100 µg/L, detected in more than half of those surveyed; The level of UIC is below 50 µg/L in less than 20% of the examined. Epidemiological criteria for assessing iodine availability based on median UIC in school-age children (WHO, 2007): with iodine median < 20 µg/L iodine intake is considered insufficient and is regarded as severe iodine deficiency; Median 20-49 µg/L - moderate deficiency; Median 50-99 µg/L - weak deficiency; 100-199 µg/L - optimal availability; 200-299 µg/L - danger of iodine-induced hyperthyroidism; More than 300 µg/L - the danger of negative health effects [13].

The individual indices of UIC are very variable and the generalized analysis of UIC is carried out only at the population level. Nevertheless, we carried out the correlation analysis between thyroid volume and the degree of UIC showed no connection between these parameters ( $r=0.20$ ,  $p=0.004$ ), which is confirmed by our literary data.

Fig. 2 shows the results of studying UIC in the context of the urban areas/rural districts. Optimum iodide supply was detected in 64.39% (95% CI: 58.76–70.02%) of urban children and 61.88% (95% CI: 58.01–65.75%) of children from rural districts. Iodine deficiency in the regions of the rural districts was observed more often (18.32% (95% CI: 15.24–21.40%)) than in the urban areas (12.95% (95% CI: 9.00–16.90%)) ( $p < 0.05$ ).

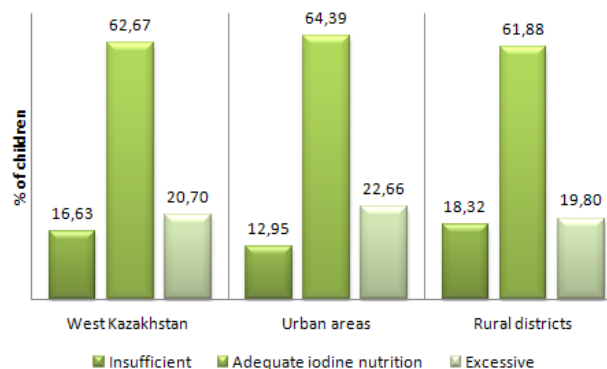


Fig. 2. Indices of iodine excretion in a single portion of urine of schoolchildren 7-11 years old in the context of the urban areas / rural districts (%)

The excess of the indicators is mainly due to the difference in the easy deficit, so in the city it was 22.66% (95% CI: 17.74–27.58%), then in the rural districts it was diagnosed in 19.80% (95% CI: 16.63–22.97%) of children. Severe and moderate severity of iodine deficiency in the regional center was 0.72% (95% CI: -0.27–1.71%), in the districts it was detected in 3.80% (95% CI: 2.27–5.32%) of children. The data obtained are consistent with the results of a nationwide study conducted by the Academy of Nutrition in 2006 in Kazakhstan, where the median UIC is 235.9 µg/L, on the basis of which in 2008 Kazakhstan was assigned to countries where the goals for eliminating iodine deficiency in the diet [1,2,4].

Today, universal iodization of food and feed salt in Kazakhstan is regulated by the Law of the Republic of Kazakhstan «On the Prevention of Iodine Deficiency Diseases» of 14.10.2003, No. 489-PZRK. Currently, almost all the salt produced in Kazakhstan, as well as imported into the Republic, is enriched with iodine. In order to implement the law on salt iodization, the Order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan «On approval of the Rules for the monitoring of the quality, production, storage, import and sale of iodized edible salt and other enriched iodine compounds with food products» dated 18.08.2006 No. 641.

Within the framework of the research «Epidemiology of endemic goiter in the Western region of Kazakhstan and the development of recommendations for the prevention of iodine deficiency states,» the study was made of the incidence of goiter in the West Kazakhstan, where it was revealed that the region has a moderate to severe goiter endemia [8,9].

Thus, on the basis of studying the concentration of iodine in the urine in schoolchildren, it was revealed that in 62.67%

(95% CI: 59.48–65.86%) there is an optimal allocation of iodine in the urine, also using data from earlier studies in the Republic of Kazakhstan [1,2], it can be considered that iodine status of the population of West Kazakhstan is adequate. It should be noted that the high percentage of children diagnosed with iodine densities of more than 300 µg/L requires further monitoring and possible correction of salt iodization standards. The high prevalence of goiter in the region against the background of increased iodine supply from the data of urinary iodine excretion suggests the presence of other goitrogenic factors in the region.

The data of numerous studies show that the development of endemic goiter is due to the effect of a complex of different (natural, climatic, ecological, etc.) factors that have a strumogenic effect. The increase in the interest in finding additional goitrogenic factors: the deterioration of the radiation situation, the impact of macro- and microelements, and the clarification of the possibility of anthropogenic pollution of the environment by various eco-pollutants, is explained by the fact that territories with a tense endemic [3,7,10]. The absence of iodine deficiency in the region, and also the area where the severity of goiter prevalence does not correspond to the severity of iodine deficiency [5].

**Conclusion.** In West Kazakhstan, in the absence of iodine deficiency, a strained goiter endemia remains. The formation of goiter endemia in the region does not exclude the influence of other strumogenic factors, which need further study.

**Acknowledgements.** The research was performed during 2013-2015 in frames of the scientific Project “Epidemiology of Endemic Goiter in the Western region of the Republic of Kazakhstan and development of recommendations for the prevention of Iodine deficiency states”, funded by the Committee of Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (State Registration No. of the National Research Center of the Technical Institute 0113RK00439, Kazakhstan).

## REFERENCES

1. Беисбекова А.К., Кайнарбаева М.С., Быкыбаева С.А., Карагизова А.Б., А.Б. Чуенбекова, Е.Ю. Ушанская, А.Б. Бердыгалиев, Ф.Е. Оспанова. Обеспеченность йодом детей и женщин репродуктивного возраста в Павлодарской, Северо-Казахстанской и Актыубинской областях. Вестник КазНМУ. 2015; 1: 404-407.
2. Беисбекова А.К., Оспанова Ф.Е., Толысбаева Ж.Т., Адлет М. Оценка йодной ситуации среди женщин репродуктивного возраста РК. Вестник КазНМУ. 2013; 3 (1): 82-84.
3. Кудабаяева Х.И., Батырова Г.А., Базаргалиев Е.Ш., Агзамова Р.Т., Нуфтиева А.И. Микроэлементный статус детей с увеличенной щитовидной железой в Западно-Казахстанской области. Georgian Med News. 2017; (263): 64-71.
4. Тиммер А., Герасимов Г.А. Прогресс в устойчивом устранении ЙДЗ в странах региона центральной и восточной Европы и содружества независимых государств. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2008; 4 (2): 4-7.
5. Рослякова Е.В. Роль факторов среды обитания в формировании риска йоддефицитных заболеваний. Здравоохранение

Российской Федерации. 2009; 3: 30-34.

6. Andersson M., Karumbunathan V., Zimmermann M.B. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. J Nutr. 2012;142(4):744.
7. Gorbachev A.L., Skalny A.V., Koubassov R.V. Bioelement effects on thyroid gland in children living in iodine-adequate territory. J Trace Elem Med Biol. 2007; 21 Suppl 1: 56-58.
8. Kudabayeva K.I., Yermukhanova L.S., Koshmaganbetova G.K., Bazargaliev Y.S., Baspakova A.M., Kaldybaev K.K., Kaldybaeva A.T. Estimation of the thyroid gland volume by means of ultrasonography among school children in Aktobe Area, Kazakhstan. Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci. 2015; 6(2): 87-93.
9. Kudabayeva K. I., Bazargaliev Y. S., Baspakova A. M., Darzhanova K. B. Estimation of thyroid volume in children from oil-gas producing areas of West Kazakhstan. Biology and Medicine 2014; 6(1): 1–6.
10. Kudabayeva K.I., Koshmaganbetova G.K., Mickuviene N., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Skalny A.V. Hair Trace Elements are Associated with Increased Thyroid Volume in Schoolchildren with Goiter. Biol. Trace Elem. Res. 2016; 174 (2): 261-266.
11. Rendl J., Bier D., Groh T., Reiners C. Rapid urinary iodide test. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(3): 1007-1012.
12. Speeckaert M.M., Speeckaert R., Wierckx K., Delanghe J.R., Kaufman J.M. Value and pitfalls in iodine fortification and supplementation in the 21st century. Br J Nutr. 2011; 106(7): 964-973.
13. WHO, UNICEF, ICCIDD: Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Third edition. - Geneva: World Health Organization, 2007; 98 p.
14. Zimmermann M.B., Andersson M. Prevalence of iodine deficiency in Europe in 2010. Ann. Endocrinol. (Paris). 2011; 72(2): 164-166.
15. Zimmermann M.B., Jooste P.L., Pandav C.S. Iodine-deficiency disorders. Lancet. 2008; 372(9645): 1251-1262.
16. Zimmermann M.B., Hess S.Y., Molinari L., De Benoist B., Delange F., Braverman L.E., Fujieda K, Ito Y, Jooste PL, Moosa K, Pearce EN, Pretell EA, Shishiba Y. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. Am J Clin Nutr. 2004; 79(2): 231-237.
17. Zou Y., Ding G., Lou X., Zhu W., Mao G., Zhou J., Mo Z. Factors influencing thyroid volume in Chinese children. Eur J Clin Nutr. 2013; 67(11): 1138-1141.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF ADEQUATE IODINE AVAILABILITY TO THE POPULATION OF WEST KAZAKHSTAN BASED ON THE DATA OF INORGANIC IODINE IN URINARY EXCRETION

**Bazargaliyev Y., Batyrova G., Zhamankulova D., Agzamova R.**

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

Aim of research – to study the iodine supply of the region according to the degree of urinary iodine excretion in the West region of the Republic of Kazakhstan.

Of 6493 schoolchildren participating in the study of the frequency of goiter, random sampling was applied to select 884 children to determine UIC. To establish the excretion of inorganic iodine in a single portion of urine in the field, express diagnostics, the "Iodine test" kits (manufactured in Ukraine), was applied. The collection of urine for the determination of UIC was carried out in disposable cups, hermetically sealed with stoppers to prevent the entry of iodine vapors into the test samples. The test was carried out immediately after urine collection. The concentration of iodine in the urine was expressed in  $\mu\text{g/l}$ . The method is semiquantitative and makes it possible to distinguish urine samples with iodine content below 70, from 70 to 100, from 100 to 300 and above 300  $\mu\text{g/L}$ .

The obtained data on the study of UIC in schoolchildren in the West Kazakhstan showed that the proportion of children with optimal urinary excretion of iodine (100-300  $\mu\text{g/L}$ ) is 62.67% (95% CI: 59.48–65.86%). Indices ranging from 100 to 200  $\mu\text{g/L}$  were detected in 27.15% (95% CI: 24.22–30.08%), more than 200  $\mu\text{g/L}$  and up to 300  $\mu\text{g/L}$  - in 35.52% (95% CI: 32.37–38.68%) of schoolchildren. UIC exceeds 300  $\mu\text{g/L}$  - in 18.89% (95% CI: 16.31–21.47%) of schoolchildren. Concentration of iodine in the urine of more than 400  $\mu\text{g/L}$  was determined in 1.81% (95% CI: 0.93–2.69%) of children. Low excretion rates of iodine, less than 70  $\mu\text{g/L}$ , were detected in 2.83 % (95% CI: 1.74–3.92%) of schoolchildren, and from 70  $\mu\text{g/L}$  to 100  $\mu\text{g/L}$  - in 13.8 % (95% CI: 11.53–16.07%). Thus, in 62.67% (95% CI: 59.48–65.86%) there is an optimal allocation of iodine in the urine, it can be considered that iodine status of the population of West Kazakhstan is adequate.

In West Kazakhstan, in the absence of iodine deficiency, a strained goiter endemia remains. The formation of goiter endemia in the region does not exclude the influence of other strumogenic factors, which need further study.

**Keywords:** iodine, urinary iodine concentration (UIC), iodine deficiency, goiter, West Kazakhstan.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА ЙОДОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ЗАПАДНОГО КАЗАХСТАНА ПО ДАННЫМ ЭКСКРЕЦИИ НЕОРГАНИЧЕСКОГО ЙОДА В МОЧЕ

**Базаргалиев Е.Ш., Батырова Г.А.,  
Жаманкулова Д.Г., Агзамова Р.Т.**

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

Целью исследования явилось изучение йодообеспечения региона по степени йодурии в Западном регионе Республики Казахстан.

Для определения экскреции неорганического йода

в разовой порции мочи в полевых условиях использовалась экспресс-диагностика с помощью наборов «Йод – тест» (Украина). Из 6493 школьников, участвующих в исследовании по изучению частоты зоба, методом случайной выборки отобрано 884 детей для изучения йодурии. Сбор мочи проводился в одноразовые стаканчики, герметично закупоренные пробками для исключения попадания паров йода в исследуемые образцы. Тест проводился сразу после забора мочи. Концентрация йода в моче выражалась в  $\text{мкг/л}$ . Метод определения полуколичественный и позволяет отличать образцы мочи с содержанием йода ниже 70, от 70 до 100, от 100 до 300 и выше 300  $\text{мкг/л}$ .

Согласно полученным данным, доля детей, имеющих оптимальные показатели экскреции йода мочой (100-300  $\text{мкг/л}$ ), составила 62.67% (95% ДИ: 59.48–65.86%). Показатели в пределах 100-200  $\text{мкг/л}$  выявлены у 27.15% (95% ДИ: 24.22–30.08%); более 200  $\text{мкг/л}$  и до 300  $\text{мкг/л}$  – у 35.52% (95% ДИ: 32.37–38.68%) школьников. Концентрация йода в моче превышала 300 у 18.89% (95% ДИ: 16.31–21.47%) и 400  $\text{мкг/л}$  - у 1.81% (95% ДИ: 0.93–2.69%) школьников. Низкие показатели экскреции йода менее 70  $\text{мкг/л}$  обнаружены у 2,83% (95% ДИ: 1,74–3,92%) детей, от 70  $\text{мкг/л}$  до 100  $\text{мкг/л}$  - у 13,8% (95% ДИ: 11,53–16,07%). Таким образом, у 62.67% (95% ДИ: 59.48–65.86%) детей наблюдалось оптимальное содержание йода в моче, что свидетельствует об адекватном йодном статусе населения Западного Казахстана.

Данные проведенного исследования позволяют заключить, что в Западном Казахстане при отсутствии йодной недостаточности сохраняется напряженная зобная эндемия. На формирование зобной эндемии в регионе не исключается влияние других струмогенных факторов, которые нуждаются в дальнейшем изучении.

## რეზიუმე

დასავლეთ ყაზახეთის მოსახლეობის იოდმომარაგების შეფასება არაორგანული იოდის შარდით ექსკრეციის მაჩვენებლების საფუძველზე

ე. ბაზარგალიევი, გ. ბატიროვა, დ. ჯამანკულოვა, რ. აგზამოვა

დასავლეთ ყაზახეთის მარატ ოსპანოვის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, აქტობე, ყაზახეთის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს შეადგენდა რეგიონის იოდმომარაგების შეფასება იოდურიის ხარისხის მიხედვით ყაზახეთის რესპუბლიკის დასავლეთ რეგიონში.

არაორგანული იოდის ექსკრეციის განსაზღვრისათვის შარდის ერთჯერად უღუფაში სავლელ პირობებში გამოყენებული იყო ექსპრეს-დიაგნოსტიკა ნაკრებით "იოდ-ტესტი" (უკრაინა).

ჩიყვის სისხირის კვლევაში მონაწილე 6493 მოსწავლიდან იოდურის შესწავლისათვის შემთხვევითი ამორჩევის მეთოდით შეირჩა 884 ბავშვი. შარდი გროვდებოდა ერთჯერად ჭიქებში, ჰერმეტული თავსახურით - შესასწავლ ნიმუშებში იოდის ორთქლის მოხვედრის გამოსარიცხად. ტესტი ტარდებოდა შარდის მიღებისთანავე. შარდში იოდის კონცენტრაცია გამოიხატებოდა მკგ/ლ-ში. განსაზღვრის მეთოდი ნახევრად-რაოდენობრივია და იძლევა შარდის ნიმუშების დიფერენცირების საშუალებას იოდის 70-ზე ნაკლები, 70-100, 100-300 და 300 მკგ/ლ-ის შემცველობით.

მიღებული შედეგების მიხედვით, შარდით იოდის ექსკრეციის ოპტიმალური მაჩვენებლებით (100-300 მკგ/ლ) გამოვლინდა ბავშვების 62.67%; 100-200 მკგ/ლ-ის ფარგლებში - მოსწავლეთა

27.15%-ში, 200-300 მკგ/ლ - 35.52%-ში; 300 მკგ/ლ მეტი ოდენობით - 18.89%-ში; შარდში იოდის 70 მკგ/ლ-ზე დაბალი შემცველობა აღმოჩნდა ბავშვების 2,83%-ში, 70-100 მკგ/ლ კი - 13,8%-ში.

ამრიგად, ბავშვების 62.67%-ში აღინიშნება შარდში იოდის ოპტიმალური შემცველობა, რაც მიუთითებს იოდის ადეკვატურ სტატუსზე დასავლეთ ყაზახეთის მოსახლეობაში.

ჩატარებული კვლევის შედეგები იძლევა დასკვნის საფუძველს იმის შესახებ, რომ დასავლეთ ყაზახეთში იოდის უკმარისობის არარსებობის პირობებში აღინიშნება ჩიყვის დაძაბული ენდემია. სავარაუდოა, რომ მის ფორმირებაში არ არის გამორიცხული სხვა სტრუქტურული ფაქტორების გავლენა, რაც მომავალ გამოკვლევებს საჭიროებს.

---

## GOODPASCHER'S SYNDROME - THE CHALLENGES IN A TIMELY DIAGNOSIS AND TREATMENT IN MEDICAL PRACTICE (CLINICAL CASE)

<sup>1</sup>Talash V., <sup>2</sup>Bevzenko T., <sup>1</sup>Yarmola T., <sup>1</sup>Tkachenko L., <sup>1</sup>Pustovoyt H.

<sup>1</sup>Higher state educational establishment of Ukraine "Ukrainian medical stomatological academy", Poltava;

<sup>2</sup>State scientific establishment "Scientific-practical centre of prophylactic and clinical medicine" of State affairs management, Kyiv

There is an increase in incidence of Goodpascher's syndrome (GS) in modern practice of doctors. This syndrome is one of the fast developing, prognostically unfavorable diseases with extremely complex diagnosis. The adequacy of the provision of medical care depends from timeliness of diagnosis. It slows the progression of the disease and increases the average life expectancy of patients. Unfortunately, most of the described clinical cases have not been diagnosed in vivo and had a fatal outcome. All this determines the relevance of the coverage of each individual clinical case of GS for the accumulation of general experience and timely recognition of the symptoms. Let's dwell briefly on the literature review.

The term "Goodpascher's syndrome" was introduced as a nosological unit by M. Stanton and J. Tange in 1958. Syndrome was named in honor of the Harvard's University pathologist E.W. Goodpasture, who in 1919 first described the disease, which combined in itself pulmonary haemorrhage and severe glomerulonephritis (GN) with a lethal outcome [3,8,10].

According to the current classification of systemic vasculitis (Chapel Hill Consensus Conference, 2012), GS refers to immunocomplex vasculitis with lesions of small-caliber vessels [3,8,12]. By WHO definition GS is an anti-glomerular basal membrane GN associated with hemorrhage in pulmonary alveoli and with the presence

of circulating antibodies (IgG) to the basal membrane of glomerular capillaries (BMC) and/or alveoli (BMA) [5,8,10]. This syndrome in the literature can be found under various names: "glomerulonephritis with pulmonary hemorrhage", "hemorrhagic pneumonitis with nephritis", "pulmonary syndrome with glomerulonephritis" and most often - pulmonary kidney syndrome (PKS) or "anti-GBM illness" [3,13,14]. At the same time, some authors point out the possibility of developing GS under condition of vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) [9,13,14].

Incedence of is only 0.5-0.6 cases per 1 million of population. Most often it is observed in two age groups: 20-30 and 50-60 years old. There is prevalence of GS in men in young age group, but in the older age group, men and women suffer with the same frequency [2,7,14]. The average life expectancy of patients does not exceed 7.3 years [12].

The reason for the occurrence of GS is not well known, however there are several proven factors in the etiology of GS: genetic predisposition (histocompatibility antigen HLA of DR class (HLA-DRW2, HLA-DR15 and HLA-DR4) [3,7,8], tobacco smoking, hypothermia, the influence of bacterial infection, viruses (influenza A<sub>2</sub> virus), medicines (carbimazole, D-penicillamine, amphetamine etc.), organic solvents, varnishes, gasoline [8-10], the possible after-effects of shock-wave lithotripsy and ureteral obstruction [1,10,13].

Diagnostics of GS is extremely complicated. Clinical manifestations depend on the degree of damage to the lungs and kidneys. Depending on the localization of the primary lesion, the disease may start with pulmonary or nephrology symptoms, so the clinical picture of GS may vary. There are also cases when the disease began with general nonspecific symptoms like manifestations of acute respiratory viral infection, arthralgia, myalgia, dyspeptic phenomena, abdominal syndrome, fever, weight loss [8], with the appearance of pericarditis, hemorrhages on the skin and mucous membranes, general weakness. Later to these manifestations the symptoms of pulmonary-renal syndrome (PRS) may join [3,8,13].

The thorough examination of the patient with the detection of pathognomonic symptoms and the evaluation of the results of laboratory-instrumental diagnostic methods is decisive in diagnostic of GS. The diagnostic criteria for classical course of GS include: cough, acute prophylactic alveolar hemorrhage or slowly passing hemosiderosis of the lungs with hemoptysis; dyspnea; GN with hematuria, rarely - nephrotic syndrome and rapidly progressive renal insufficiency (RI) with oligo-anuria; anemia, arterial hypertension (AH) (rarely) [4,6,7]. The main diagnostic markers of GS are the positive results of immunological studies of serum for the presence of antibodies to BMC and BMA [12-14] and antibodies to the immune globulins G or M and C3 fractions of the complement along the glomerular basal membrane of the glomeruli revealed by immunofluorescence study of the renal tissue biopsy [5,8,15]. Certain role in the diagnosis of GS have: X-ray (Ro-gram) of the chest cavity organs (CCO), which can reveal symmetrical cloudy, diffuse infiltrative or focal changes in the basal and central lung departments; nonspecific laboratory changes in the general blood test (GBT), which can show signs of iron deficiency anemia, neutrophilic leukocytosis, acceleration of erythrocyte sedimentation rate (ESR); general analysis of urine (GUA) can reveal proteinuria, erythrocyturia, cylindruria; in the biochemical analysis of blood (BBA) can show increase in the content of creatinine, urea, uric acid, potassium, total cholesterol and triglycerides (even in the absence of nephrotic syndrome); in the Reberg test there may be a decrease in the velocity of glomerular filtration (GFV) [4,7,13]; in the study of sputum we can discover hemosiderin and during bronchoscopy with bronchoalveolar lavage there will be siderophages and a large number of red blood cells [8,10,13].

There are three variants of the course of PRS under GS: 1) recurrent hemorrhagic pneumonia and diffuse fast developing GN with RI; 2) slowly progressing lung and kidney damage; 3) GN with RI, to which join symptoms of lung injury on the final stage: cough, often without hemoptysis or pulmonary hemorrhage [6,7,9]; cardiac asthma and pulmonary edema are also often present [8,13,15].

The presence of different variants of the PKS and the lack of awareness of the general medical community regarding GS complicates early diagnosis and timely and adequate appointment of treatment. Such situation leads to acceleration of the the disease progression and reduces the average life expectancy of patients [1,3,11].

One of the main factors determining the prognosis of such patients is the timeliness and adequacy of medical care. In the absence of treatment of GS the lethality among patients reaches 75-90% [1,8,10].

Modern therapy of GS include urgent immunosuppression and standard induction therapy with glucocorticosteroids (GCS), cytostatics and the conduct of plasmapheresis sessions, and when remission is achieved, cytostatic maintenance therapy in combination with minimal or moderate doses of GCS [1,2,11]. For patients with terminal renal insufficiency, baseline therapy is combined with hemodialysis sessions, and, if necessary, in the absence of antibodies in the blood for 6 months - permanent substitution renal therapy [2,3,9].

However, despite the timeliness and the adequacy of treatment, the mortality rate varies from 10 to 40% [1,8,11].

In our practice we encountered a complicated diagnostic case of the rapidly progressing GS, which manifested a GN with urinary tract syndrome. To this symptoms on the 5<sup>th</sup> month of decease joined AH, progressive RI, anemia, and symptoms of lung injury, accompanied by shortness of breath, episodic appearance of blood streams and pulmonary hemorrhage that arose on the penultimate day of the patient's life.

*Case report.* We propose to your attention history of illness of patient L., 22 years old, arrived at the reception office of the POKL in an urgent order on August 31, 2017.

His complaints upon arrival were: edema of the legs, face, increase of arterial pressure (AP) up to 200/100, pain in the lumbar region of both sides, severe weakness, dyspnea during physical activity, dizziness during changes of body position, nausea.

From anamnesis: sick since April 2017, when for the first time, without evidence, there were swelling on his legs. He received medical help on May 26, 2017. Hospitalized in the therapeutic department of the Kyiv Clinical Hospital. In the course of the examination, for the first time, the presence of GN with uric acid syndrome and low urine concentration ability were detected. Left-sided nephropathy and neoplasm of the left kidney (angioliopoma?) were detected by ultrasound examination of the abdominal cavity organs (ACO). Following the diagnostic procedures appropriate antibacterial, diuretic, anti-aggregate therapy was conducted. On June 6, 2017, during computed tomography (CT) with intravenous contrast of the chest organs (CCO) and ACO, signs of hypertrophy of the Berten's pillar in the left kidney and cyst of right kidney were revealed. The patient did not apply for further medical assistance.

The deterioration of the condition was noticed in the beginning of August when new edema on legs and face appeared again. Edema was not treated. On August 25, 2017 appeared headaches, dizziness, nausea, vomiting and AP went up to 160/90 mmHg. Patient used antihypertensive drugs, but the condition did not improve. On August 26 patient had cough, hemoptysis, raised body temperature to 37.8 °C. Later he was hospitalized in the



therapeutic department of the Clinical Hospital in Kyiv. On August 28, 2017 he spontaneously left the hospital, and on August 29 he was hospitalized to the CRH at the place of residence with complaints of headache, increased blood pressure, coughing, periodic sensation of heaviness in the chest, edema of the legs and general weakness. On August 29, 2017, in the course of examination following changes were observed: in GBT - anemia (erythrocytes -  $3,5 \times 10^{12}/L$ , Hb - 108 g/L), leukopenia with a shift of the leukocyte formula to the left (white blood cells -  $3,8 \times 10^9/L$ , rod-nuclear neutrophil - 8%); in GUA - proteinuria - 1.0 g/L, red blood cells - 5-6 in field of vision (f/v), leukocyturia - 20-15 in f/v and cylinduria (grainy - 1-2 in f/v); on an electrocardiogram (ECG) an intravenous conduction violation; on the  $R_0$ -gram of CCO in the middle pulmonary fields: to the left the infiltration of the pulmonary figure was found, on the right focal shadows of medium intensity was found. Phthisiatrician conclusion: bilateral mid-partial non-hospital pneumonia, hemoptysis. On August 30, 2017 after ultrasound scanning following changes were observed: ultrasound signs of hepatomegaly, dyskinesia of the biliary tract, nephritis, ascites. Assigned antibacterial, antihypertensive and mucolytic therapy did not have effect. Symptoms of anemia have increased with time (Hb - 108 - 106 g/L; Er. -  $3,5 \times 10^{12}/L$ ; Leu. -  $3,4 \times 10^{12}/L$ ); there were signs of lymphopenia (11%) and accelerated speed of erythrocyte sinking (SES) to 20 mm / hour. In GBT there was azotemia (creatinine 278 - 293  $\mu\text{mol}/L$ ), in urine there was proteinuria (1.0-1.47 g/L) and microhematuria (5-6 - 20-25 - 25-30 in f/v). Therefore on August 30th the patient was transferred to the department of intensive care, and on August 31 he was sent to the center of nephrology and dialysis POKL named after M.V. Sklifosovsky for stationary treatment with a diagnosis: "Acute glomerulonephritis. Acute kidney damage of the second degree. Anemia of a mild degree. Arterial hypertension stage 1, stage 2, the risk is very high. Uremic pneumonitis? Right kidney cyst".

From anamnesis of life: he often suffered from ARVI. Patient worked in construction, performed hard physical work. There were frequent overcooling events. He smokes up to 20 cigarettes a day, abuses alcohol, energy tonics. Patient states that he has taken amphetamine for 4 months. Allergic and hereditary anamnesis is not burdened.

When observed: Height - 175 cm, body weight - 74 kg. Patient was in moderate condition, skin and visible mucous membranes were pale, there was a pastosity of the legs. Frequency of respiratory movements was about (FRM) - 18/min. Lungs examination revealed: breathing rigid, weakened in the middle and lower parts. Pulse (Ps) was 88/min, rhythmic. AP was 190/120 mmHg. The rhythm of the heart was correct, the tones were weakened, there was an accent of the second tone over the aorta. Abdomen was soft, painless. The tapping symptom was slightly positive on both sides. Daily diuresis (DD) was without changes, roughly 1.5 liters. Patient had no act of defecation for four days.

Analysis on Cito was conducted. On ECG there were signs of sinus tachycardia. Heart rate was 107/min. The electric heart apex was slightly deviated to the left. QRS Voltage was reduced. There were signs of hypoxia of the anterior wall of the left ventricle. On the  $R_0$ -gram of CCO: pulmonary image is thickened, strengthened and deformed - mostly prurond (possibly due to the vascular component). Roots of lungs are with bands. Sinuses are free. Heart has no peculiarities. In GBT: (Er.  $3.1-3.5 \times 10^{12}/L$ , Hb - 88 - 108 g/L), leukocytosis ( $7.5-17.1 \times 10^9/L$ ), ESR 15 mm/hour; in the GUA: increased proteinuria (1.47-1.87 g/L), leukocyturia (20-15 - 8-10 in f/v), hematuria (er. - 20-30-1/2 (unchanged) and 8 in f / v (changed), isolated single waxed cylinders were detected; in the BBT: alanine aminotransferase (ALT) - 76 units/L, aspartate aminotransferase (AST) - 91 units/L, total protein - 58 g/L, creatinine - 330.6  $\mu\text{mol}/L$ , urea - 9.2 mmol/L, potassium - 6.8 mmol/L. Patient received detoxication therapy, correction of arterial hypertension, anemia and hyperkalemia. Treatment of ulcer was performed.

During the next four days, the patient's condition did not change significantly. During physical examination: skin was pale, legs had signs of swelling, FRM was 18-20/min, in the middle and lower parts of the lungs crepitation was periodically heard on the background of weakened vesicular breathing, a tachycardia was observed (heart rate - 94-98/minute), AP was stabilized at 140-150/90-100 mm Hg. Palpation of the abdomen revealed minor pains in the right hypochondrium, along the intestine, without signs of irritation of the peritoneum. DD was within 1800-2400 ml.

From 1st till 4<sup>th</sup> of September, 2017, the patient was consulted by following specialists: a pulmonologist, a gastroenterologist, a cardiologist, a urologist, a hematologist, an oculist. Patient received following diagnostic procedures: esophagogastroduodenoscopy (erosive duodenopathy, erythematous gastropathy), ultrasound examination of the ACO and urogenital system (ultrasound examination revealed signs of the nephritis, moderate strengthening of the liver structure). During control ECG we observed a decreased heart rate to 80 / min and reduced the amplitude of the T wave in V2-V5, echocardiography there were no changes detected. We performed control of clinical and laboratory parameters of the patient every day. In the dynamics of GBT we observed following changes: anemia has increased (Hb 86-74 g/L, Er. 2.98 - 2.63 -  $2.47 \times 10^{12}/L$ ), leukocytosis has decreased ( $10.2 - 5.8 \times 10^9/L$ ), ESR changed in range: 36 - 10 - 37 mm/h. In BBT: ALT, AST,  $\alpha$ -amylase, alkaline phosphatase, and  $\gamma$ -GGT indices were normalized, however, there was an increase in LDH (620 units/L), cholesterol (6.68 mmol/L), triglycerides (2.42 mmol/L) and a decrease in albumin concentration (30 g/L) and total protein (48-54 g/L). There was a tendency to decrease of creatinine concentration ( $354.8-328-290.7 \mu\text{mol}/L$ ), urea (19.7 - 13.2 - 14.6 mmol/L) and potassium (5.5-5.3 - 4.32 mmol/L). The level of serum iron and the latent iron binding ability of the blood serum were within the normal range (15.8 and 24.5  $\mu\text{mol}/L$ , respectively). Analysing blood proteins

we revealed a slight increase in  $\alpha_2$ -globulins (12.73%) and a decrease in  $\gamma$ -globulins (13.59%) concentration. In the coagulogram we observed a high content of fibrinogen (4,5 - 4,6 g/L), shortened latent period, moderate hyperaggregation of platelets, increase of soluble fibrin-monomeric complexes (9 mg%) was a sign of activation of blood clotting. Immunological analysis showed reduction of T-lymphocytes (39%): T-helper (28%) and T-suppressor (12%). The negative results of analyzes on the C-reactive protein, antistreptolysin-O, rheumatoid factor, LE-cells, RW, HBs-Ag, HCV, and HIV were obtained. In GUA proteinuria has decreased to 1.28 g/L and erythrocyturia has decreased to 25-30 in f / v (unchanged); grained cylinders appeared (1 in f/v); daily proteinuria - 2.23 g/day; in the analysis of urine by Nechiporenko method we observed eritocyturia; analysis of urine by Zimnitsky revealed signs of hypoisostenuria and nicturia.

Taking into account the newly discovered kidney changes on May 26, 2017, a constant increase in blood pressure (max up to 200/110 mm Hg) for 10 days and the detected changes in laboratory and instrumental studies on the September 4<sup>th</sup>, 2017 the diagnosis was established: Chronic kidney disease (CKD) III stage: glomerulonephritis, urinary syndrome. Chronic kidney insufficiency (CKI) II degree. Arterial hypertension II stage 3<sup>rd</sup> degree, the risk is very high. Dislipidemia. Secondary normochromic anemia of moderate severity. Right kidney cyst. Incomplete doubling of the left kidney. Nonspecific reactive hepatitis. Chronic gastritis. Erosive Duodenitis. Angiospasm of both eyes' retina. Taking into account the presence of GN with progressive RI, sudden development of bilateral lung damage with signs of disturbance of their function (shortness of breath, fever, cough with episode of hemoptysis, objective and Ro-gram research in history), presence of hypertension, progressive anemia, signs of systemic inflammation (leukocytosis, acceleration ESR, elevation of  $\alpha_2$  globulins), hyperkalaemia, dyslipidemia in a young man, in the presence of many risk factors, we made an assumption that patient had Goodpascher's syndrome. Following examinations were recommended: blood test for antibodies to BMC and ANCA, cystoscopy; fibrocolonoscopy, prostate secretion analysis. Consultation of reumathologist was prescribed. Membrane-stabilizing therapy, antithrom-

botic agents and proton pump inhibitors were added to treatment protocol.

On the September 5<sup>th</sup>, 2017, in the morning at 8.00, the patient was inspected by the attending physician. Physician observed following clinical picture: the condition was stable, there were complaints about general weakness. The body temperature was 37.5°C. AP was 140/90 mm Hg., Ps - 100/min. Other organs and systems were without changes. Following clinical tests were made: coagulogram: fibrinogen - 4.8 g/L; GUA: total protein - 47 g/L, creatinine content - 284  $\mu$ mol/L, urea - 13.0 mmol/L; Reberg's test revealed a decrease in the velocity of glomerular filtration (42.2 ml/min) and tubular reabsorption (93.1%).

On the same day at 11.45 the patient's condition deteriorated rapidly: developed abdominal syndrome, body temperature increased to 37.7°C, weakened vesicular respiration and crepitation were detected in the middle and lower parts of the lungs. Ps was 100 beats per minute, AP was 130/80 mm Hg, heart activity was rhythmic. Auscultation revealed weakened vesicular breathing in the middle and lower parts of the lungs, crepitation, palpation was extremely painful in the right abdominal region. The condition of the patient was differentiated with an adjunctive syndrome during GS and with acute surgical pathology - acute appendicitis. On Cito following analysis were performed: GBT, ultrasound examination of ACO. Consultation of surgeon was also requested. In GBT there were signs of severe anemia (Er.  $2.64 \times 10^{12}$ /L, Hb - 75 g/L), leukocytosis ( $12.9 \times 10^9$ /L), lymphopenia (8%), ESR was 27 mm/h; on ultrasound scan: ultrasound signs of GN, the presence of free fluid in the lower abdomen, mostly on the right. Therefore, at 13.30 the patient was hospitalized with a diagnosis "acute appendicitis" to the surgical department, where after he had spinal anesthesia, appendectomy was performed. Postoperative period had no peculiarities. On September 6<sup>th</sup>, 2017 at 06.00 there was a cough with blood spitting, signs of rapid progression of pulmonary insufficiency. Blood stopping therapy was prescribed. CT of CCO showed signs of bilateral pronounced infiltration, bilateral small hydrothorax, lymphadenopathy. Taking into account the anamnestic data (hemoptysis), it is not possible to exclude the presence of alveolar hemorrhage (Fig. 1,2).



Fig. 1. Results of computer tomography (CT) of chest cavity organs in the coronary projection of the deceased L. CT-signs of alveolar hemorrhage

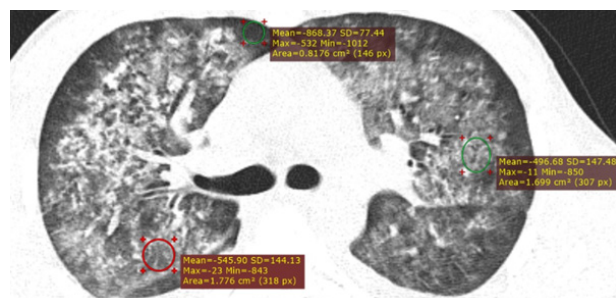


Fig. 2. Results of computer tomography (CT) of chest cavity organs in axial projection of the deceased L. CT-signs of alveolar hemorrhage

From September 6<sup>th</sup> to 7<sup>th</sup>, 2017, otolaryngologist, thoracic surgeon, rheumatologist, pulmonologist, phthisiologist consulted the patient. Clinical examination of the patient with all mentioned specialists was performed. Wegener's syndrome, microscopic polyangiitis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, miliary tuberculosis of the lungs were discarded. Considering pulmonary haemorrhage, progressive shortness of breath, negative lung dynamics in the CT and clinical and laboratory indices indicating kidney damage with the development of RI, anemia and systemic inflammation, bilateral hemorrhagic alveolitis and glomerulonephritis should be considered as manifestations of GS.

On the basis of patient complaints, anamnestic, clinical and laboratory-instrumental data, on September 7<sup>th</sup>, 2017 the diagnosis was established: Goodpascher's syndrome (alveolitis, pulmonary haemorrhage, 06.09.17). CKD IV stage: glomerulonephritis, urinary syndrome. CKI of the III degree. Arterial hypertension of stage II, 3 degree, the risk is very high. Secondary hypochrome and post-hemorrhagic severe anemia. Acute phlegmonous appendicitis, local serous peritonitis (surgery 5.09.17 - appendectomy).

In GBT: signs of anemia progression (Er. - 1.92 - 1.76 $\times 10^{12}$ /L, Hb - 57-50 g/L), leukocytosis (18.4 - 16.1 $\times 10^9$ /L). Taking into account general weakness and progressive anemia bronchoscopy was canceled. Patient and his relatives categorically refused from the transfusion of blood. Hemostatic therapy and AP correction continued. Despite the ongoing therapy, at 15.10, the patient's condition severely deteriorated with an increase in signs of pulmonary heart failure, and at 15.20 the patient stopped breathing. Reanimation measures were carried out in accordance with the protocols, but unsuccessfully - in 16.03 there was established biological death of patient.

Final clinical diagnosis: CKD IV stage: glomerulonephritis, urinary syndrome, CKI, III degree. Arterial hypertension of stage II, 3 degrees, high risk. Goodpascher's syndrome (alveolitis, pulmonary hemorrhage of 06.09.17). Secondary hypochrome and post-hemorrhagic severe anemia. Acute phlegmonous appendicitis, local serous peritonitis. Operation 5.09.17 - appendectomy. Thromboembolism of pulmonary artery (TEPA). Acute cardio-pulmonary insufficiency. Condition after reanimation.

Pathoatomical diagnosis:

1. Goodpascher's syndrome: mesangial-proliferative glomerulonephritis, hemorrhagic pneumonitis. Phlegmonous appendicitis with local serous peritonitis. Operation 05.09.17: appendectomy, drainage of the abdominal cavity.

2. Hydrotax 500 ml - left, 300 ml - right. Malnutrition and parenchymal degeneration of the internal organs. Local edema of the lungs. Cerebral edema.

Section protocol №292

Internal study. In the pleural cavity there was no connections, to the left - up to 500 ml, to the right - up to 300 ml of yellowish clear liquid. Parietal and visceral pleura of grayish color. The peritoneum is smooth, grayish. The intestine is not inflated.

Organs of respiratory system. Larynx, trachea and bronchi contain mucus and foamy fluid in a small amount, mucous membrane is pale gray colour. The walls of the bronchi are not thickened.

The tissue of the lungs is moderately compact throughout the whole volume, on the cut of dark red color, from the surface of the cut flows small amount of bloody foamy fluid (Fig. 3, 4).

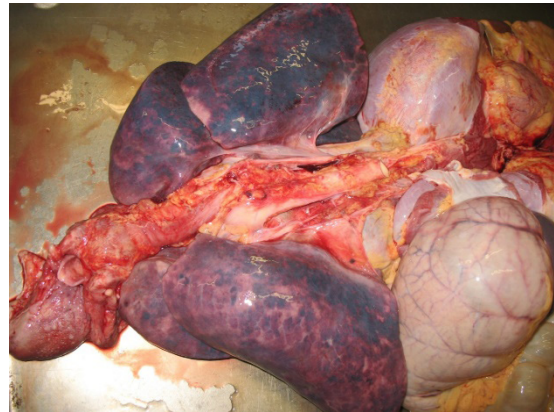


Fig. 3. Shape of lungs of the deceased L. Macro preparation

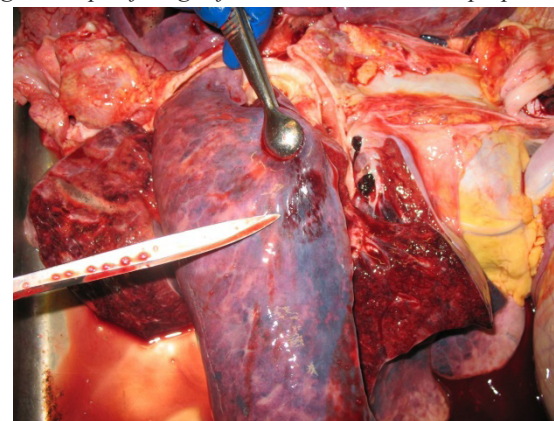


Fig. 4. Pathomorphological picture of lungs of the deceased L. Hemorrhagic changes of lung tissues in the cut Macro preparation

In the pulmonary arteries there is liquid blood and rusty blood clots. Urogenital system. Kidney fatty capsules are moderately expressed, fibrous capsules can be removed with effort. The surface of the kidneys is smooth, pale brown, with multiple red dots. The tissue of the kidneys is dense, pale brown, the layers are poorly differentiated. The cortical layer is pale brown, with multiple red dots, pyramids pinkish-brown. Bowls and cups are not dilated, filled with yellowish clear fluid, mucous membrane is pale gray, smooth (Fig. 5, 6).

The study of blood circulation and hematopoiesis, digestive organs, endocrine system, central nervous system and musculoskeletal system showed no signs of apparent pathology.

Histological examination №40486-88: Phlegmonous appendicitis with peri-para- appendicitis.

Histological examination №3815-36 to the protocol №292.

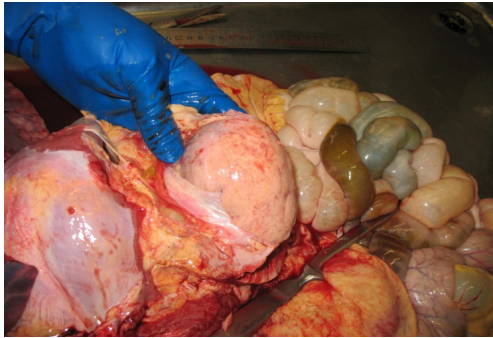


Fig. 5. Autopsy of kidneys of the deceased L. Macro preparation

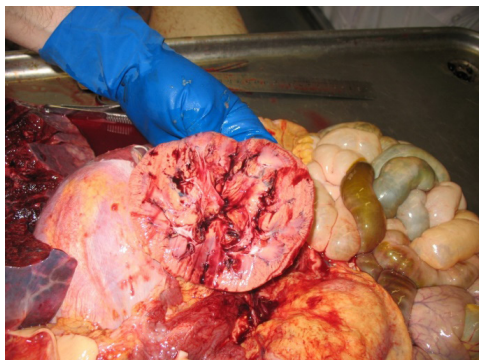


Fig. 6. Pathomorphological picture of the kidneys of the deceased L. Changes in the cortical layer of renal tissues in the cut. Macro preparation

**Lungs.** Almost all alveoli are filled with blood. There are areas of accumulation of hemosiderophages, small sites of edema in the alveoli. Inter-alveolar membranes are somewhat thickened, with the proliferation of capillaries, sometimes perivascular clusters of neutrophilic leukocytes. Small vessels have thickened and dilated walls, have signs of proliferation of the endothelium, some have necrosis (Fig. 7).

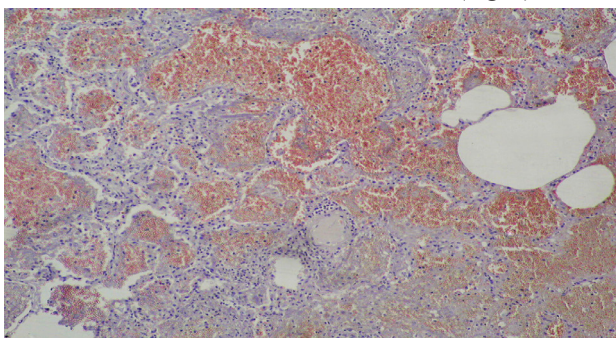


Fig. 7. Morphological picture of the lungs of the deceased L. Most alveoli are filled with hemorrhagic contents. Microscopic picture. Coloring with hematoxylin and eosin. Obj. 10<sup>x</sup>, Ocul. 10<sup>x</sup>

**Kidneys.** Glomeruli have enlarged size, with the signs of proliferation of mesangial cells, thickening of the capsule. Some of the glomeruli underwent fibroplastic transformation and have sites of hyalinosis. Some are sclerotized and have pronounced dystrophic changes in the epithelium of the tubules.

Nucleus can not be traced in many epitheliocytes. There are sites of interstitial focal lymphocyte infiltration (lymphocytes, neutrophils) and uneven blood vessel filling (Fig. 8).

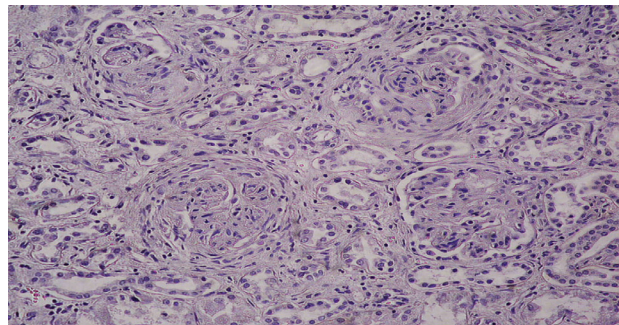


Fig. 8. Morphological picture of kidney of patient L. Capillars of glomeruli with pronounced sclerotic changes. In the tubules there is desquamation and dystrophic changes in the epithelial cells. Microscopic picture. Coloring with hematoxylin and eosin. Obj. 25<sup>x</sup>, Ocul. 10<sup>x</sup>

**Conclusions.** The peculiarity of this case is the late appearance of symptoms of lung injury (on the fifth month after the manifestation of glomerulonephritis), which manifested by coughing with episodic appearance of blood streams in sputum, fever, regarded as a manifestation of pneumonia, but further analysis of clinical and laboratory parameters and young age has allowed us to suspect Goodpasture's syndrome. Actually, this diagnosis became evident at the time of the development of pulmonary bleeding, namely - on the penultimate day of the patient's life and was confirmed by autopsy.

In our opinion, the combination of frequent overcooling, bad habits in the patient's way of life (tobacco smoking, alcohol abuse, energytics, amphetamine), frivolous attitude to treatment, the introduction of X-ray contrast medication during CT, then anesthesia and surgical intervention led to rapid progression of pathological process and accelerated the lethal outcome.

We hope that the given clinical example will encourage doctors who, in their clinical practice, are confronted with diseases that are accompanied by a pulmonary syndrome, to not exclude Goodpasture's syndrome as reason of clinical picture. A differentiation requires a thorough analysis of clinical manifestations, anamnesis, laboratory-instrumental research methods.

The presence of Goodpasture's syndrome can be assumed, first of all, clinically, by presence of combination of kidney and pulmonary pathology, with the rapid progression of pulmonary and renal failure, anemia, and also by presence of signs of systemic inflammation, dyslipidemia, hyperpotassiumemia, even in the absence of hemoptysis. Detection during bilateral X-ray examination of CCO of bilateral infiltrating changes, focal shadows, cloudy infiltrates or condensed, strengthened and deformed pulmonary imaging must be considered as vital sign of GS. In such cases, we recommend the immediate conduction of blood tests for the presence of antibodies to the basal membrane of the renal glomeruli and alveoli and nephrobiosis. If there is

hemoptysis or pulmonary haemorrhage, alveolar infiltration on the lung X-ray picture and iron deficiency anemia, then the diagnosis of Goodpasture's syndrome is quite probable. Timely verification of the diagnosis and rapid appointment of active immunosuppressive therapy with glucocorticosteroids, cytostatics, in combination with sessions of plasmapheresis or hemodialysis can contribute to the relief of the acute episode of the disease and, thus, extend the patient's life.

Since in the clinical practice of doctors the incidence of rare illnesses and syndromes becomes more frequent, we think that it is useful to remind doctors about the possibility of fast developing course and tragic outcome of Goodpasture's syndrome.

## REFERENCES

1. Іванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря // Навчально-методичний посібник. — 3-є вид., перероблене і доповнене. - Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. - С. 315-319.
2. Лечение гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране : [Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов] // Нефрология и диализ. Приложение. - 2014. - С.136-140.
3. Мостовой Ю.М. Синдром Гудпасчера / Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук та ін. // Здоров'я України. — 2008. — №3/1. - С.56-57.
4. Насонов Е.Л. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики заболеваний / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова [и др.] // Терапевтический архив. - 2010. - №5. - С. 5-9.
5. Непомнящий В.Н. Патоморфология анти-ГБМ-гломерулонефрита // Укр. журнал нефрології та діалізу.-2009. -№1. - С.43-51.
6. Ревко С.М. Синдром Гудпасчера: диференційна діагностика / С.М. Ревко, І.В. Мохонько, Д.В. Сергієнко [та ін.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2010. - №3. - С.54-57.
7. Моруга Р. А. Синдром Гудпасчера, алгоритмы лабораторной диагностики. / Моруга Р. А., Казаков С.П. // Юбилейный XX Форум «Национальные дни лабораторной медицины России». Москва, 2016 г. С. 81-82.
8. Синдром Гудпасчера. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / [Е. М. Шилов, Н.Л. Козловская и др.]; под ред. Е. М. Шилова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С. 301-318.
9. Системные васкулиты в современной клинической практике / [А.И. Дядык, Л.С. Холопов, С.Р. Зборовский и др.]; под ред. А.И. Дядыка. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2013. - 248.
10. Судинна патологія нирок : монографія / [Зербино Д.Д., Багрий М.М., Дядик О.О. та ін.]. - Вінниця: Нова книга; ФОП Каштелянов О.І., 2015. - С.59-68, С.196-244, С. 251-313, С. 322-338, С. 360-369.
11. Шуба Н.М. Невідкладні стани у пацієнтів із ревматичними хворобами: сучасні підходи до лікування // Український ревматологічний журнал. — 2009. - №3. С. 3-11.
12. Bens K., Amann K., Dittrich K. et al. Patient with antibody-negative relapse of Goodpasture syndrome // Clinical Nephrology. — 2007. — Vol. 67. — P. 240-244.
13. Fogo A., Bruijn J. et al. Fundamentals of renal pathology. New York: Springer Science – Business Media, 2008. — 221 p.
14. Lindic J., Vizjak A., Ferluga D. et al. Clinical outcome of patients with coexistent antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies against glomerular basement membrane. — 2009. — Vol. 13. — P. 278-281.
15. Takahashi M., Otsubo S., Takei T. et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease with granulomatous lesions on renal biopsy // Internal Medicine. — 2007. — P. 295-301.

## SUMMARY

### GOODPASCHE'S SYNDROME - THE CHALLENGES IN A TIMELY DIAGNOSIS AND TREATMENT IN MEDICAL PRACTICE (CLINICAL CASE)

<sup>1</sup>Talash V., <sup>2</sup>Bevzenko T., <sup>1</sup>Yarmola T., <sup>1</sup>Tkachenko L., <sup>1</sup>Pustovoyt H.

<sup>1</sup>Higher state educational establishment of Ukraine "Ukrainian medical stomatological academy", Poltava; <sup>2</sup>State scientific establishment "Scientific-practical centre of prophylactic and clinical medicine" of State affairs management, Kyiv

The article presents a clinical case with intravital diagnosis of Goodpascher's syndrome in a 22 years old patient.

In this work we analyze clinical, laboratory-instrumental, pathologic-anatomic and pathomorphological aspects of the disease, which was accompanied by glomerulonephritis with rapidly progressive renal insufficiency, anemia, arterial hypertension and symptoms of lung injury.

Article emphasizes on the necessity of timely diagnosis of Goodpascher's syndrome and following administration of immunosuppressive therapy.

**Keywords:** Goodpasture's syndrome, pulmonary-kidney syndrome, glomerulonephritis, anemia.

## РЕЗЮМЕ

### СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА - ПРОБЛЕМА СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

<sup>1</sup>Талаш В.В., <sup>2</sup>Бевзенко Т.Б., <sup>1</sup>Ярмола Т.И., <sup>1</sup>Ткаченко Л.А., <sup>1</sup>Пустовойт А.Л.

<sup>1</sup>Высшее государственное образовательное учреждение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава; <sup>2</sup>Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Управления государственных дел, Киев, Украина

В статье приведен клинический случай синдрома Гудпасчера с прижизненной диагностикой у 22-летнего пациента.

Проанализированы клинические, лабораторно-инструментальные, патологоанатомические и патоморфологические аспекты заболевания, которые сопровожда-

лись гломерулонефритом с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, анемией, артериальной гипертензией и симптомами поражения легких.

Отмечена целесообразность своевременной диагностики и назначения иммуносупрессивной терапии.

### რეზიუმე

გუდპასხერის სინდრომი - დროული დიაგნოსტიკის და მკურნალობის პრობლემა საქიმო პრაქტიკაში (კლინიკური შემთხვევა)

<sup>1</sup>ვ. ტალაში, <sup>2</sup>ტ. ბეგზენკო, <sup>1</sup>ტ. იარმოლა, <sup>1</sup>ლ. ტკახენკო, <sup>1</sup>ა. პუსტოვოიტი

<sup>1</sup>უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, პოლტავა;  
<sup>2</sup>სახელმწიფო საქმეთა სამმართველოს პროფილაქტიკური და კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი, კიევი, უკრაინა

სტატიაში მოყვანილია გუდპასხერის სინდრომის კლინიკური შემთხვევა 22 წლის პაციენტის სიცოცხლეშივე მისი დიაგნოსტიკით.

გაანალიზებულია დაავადების კლინიკური, ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული, პათოლოგ-ანატომიური და პათომორფოლოგიური ასპექტუ-

ბი; დაავადებას თან ახლდა გლომერულონეფრიტი, თირკმლის სწრაფად პროგრესირებადი უკმარისობით, ანემია, არტერიული ჰიპერტენზია და ფილტვების დაზიანების სიმპტომები. აღნიშნულია დროული დიაგნოსტიკის და იმუნოსუპრესიული თერაპიის დანიშვნის მიზანშეწონილობა.

## АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ТУРКЕСТАНСКОГО РЕГИОНА

Маденбай К.М., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Садыкова К.Ж.

*Международный Казахско-Турецкий университет им. Х.А. Ясави, Туркестан, Казахстан*

На сегодняшний день число пожилых людей с умеренным когнитивным нарушением или деменцией увеличивается, что может стать проблемой мирового здравоохранения ввиду старения населения [1]. Согласно прогнозам, полученным в результате ранее проведенных исследований, число лиц старше 65 лет с умеренным когнитивным нарушением увеличится на 15% [2]. Прогрессирующее снижение когнитивных способностей приводит к интеллектуальному, поведенческому и функциональному спаду. Ряд заболеваний: депрессия, инсульт, компоненты метаболического синдрома, сердечно-сосудистые заболевания и гипергликемия способствуют развитию когнитивных нарушений в основе которых лежат механизмы хронического воспаления, микрососудистого повреждения и аномальные конечные продукты гликирования [3]. В результате ранее проведенных исследований установлено, что такие компоненты метаболического синдрома (МС) как гипергликемия, ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия отрицательно влияют на когнитивную функцию. Известно, что наличие МС часто связано с высокой смертностью [4-7].

Целью данного исследования явилось определение корреляционной связи между снижением когни-

тивной способности и метаболическим синдромом.

**Материал и методы.** В Туркестанском регионе Южного Казахстана проведено одномоментное поперечное исследование, которое является фрагментом крупного исследования, направленного на изучение проявлений неврологических нарушений среди лиц с МС или наличием его компонентов. Обследованы 639 пациентов из контингента поликлиники Международного Казахско-Турецкого университета им. Х.А. Ясави. В исследование не включены лица с острыми состояниями, требующими неотложной помощи и хроническими тяжелыми декомпенсированными состояниями (хроническая сердечная недостаточность III, IV степени, хроническая дыхательная недостаточность III степени, хроническая почечная недостаточность II, III степени, хроническая печеночная недостаточность), дети и беременные женщины.

Антропометрические исследования включали измерение веса, окружности талии и бедер. Массу тела определяли на стандартизованных выверенных рычажных медицинских весах. Масса тела считывалась с точностью до 0,1 кг и фиксировалась в анкете в килограммах (кг). Измерения окружности талии проводились мягкой сантиметровой лентой, результаты

оценивались в сантиметрах (см). Окружность талии измеряли между последними ребрами и верхней частью таза по верхне-переднему гребню подвздошной кости, на уровне пупка. Абдоминальное ожирение оценивалось согласно критериям, предложенным Международной диабетической Федерацией пересмотра 2005 г. (IDF-2005) - окружность талии более 94 см у мужчин и 80 см у женщин.

Артериальное давление (АД) определяли с помощью неавтоматического сфигмоманометра с учетом требований для правильной регистрации АД. По результатам двух измерений с промежутком в 5 минут определялось среднее АД. При повышении АД выше 140/90 мм рт.ст. регистрировалась артериальная гипертензия (АГ). Наличие АГ признавалось и при нормальных показателях АД, в случаях, когда в анамнезе были указания о приеме антигипертензивных средств.

Забор крови на лабораторные анализы проводился из локтевой вены после 12-часового голодания. Все лабораторные исследования проводились в лаборатории клиники Международного Казахско-Турецкого университета им. Х.А. Ясави с обязательным внешним и внутренним контролем.

Биохимические исследования показателей липидного спектра крови включали определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) стандартными enzymатическими методами на биохимическом анализаторе CobasIntegra-400 фирмы Roche (Германия). Результаты оценивали в ммоль/л. Гипертриглицеридемия признавалась при повышении уровня  $TG \geq 1,7$  ммоль/л. Гипоальфахолестеринемия оценивалась согласно критериям, рекомендованным IDF (2005 г.) как ХС ЛПВП менее 1,03 ммоль/л у мужчин и 1,29 ммоль/л у женщин.

Определение глюкозы крови натощак (ГКН) производилось после 12-часового голодания забором капиллярной крови из пальца экспресс-методом с помощью откалиброванного на плазму венозной крови глюкометра OptiumXceed фирмы METTER (Великобритания). Определение постпрандиальной глюкозы крови (ГКП) производилось спустя 2 часа после стандартизованного завтрака (хлеб грубого помола - 150 гр., сливочное масло - 20 гр., 150 мл чай + сахар - 10 гр), забором капиллярной крови из пальца экспресс-методом с помощью откалиброванного на плазму венозной крови глюкометра. Результаты оценивались в ммоль/л. Обязательным условием применения глюкометра являлась предварительная его калибровка и контроль биохимических исследований.

МС диагностировали согласно критериям IDF (2005 г.) с учетом вышеперечисленных показателей [8].

Для оценки когнитивных способностей пациентов использовали стандартный, валидизированный когнитивный тест Mini Mental State Examination (MMSE) [9]. С помощью теста MMSE оцениваются широкие сферы когнитивной функции, визуально-моторная

скорость, объем запоминания, внимание, память. Тест широко используется для оценки когнитивной функции как у здоровых, так и у лиц с когнитивной дисфункцией.

Контроль нормальности распределения производился с помощью описательной статистики, квантильных диаграмм, гистограмм и критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

Связь между МС, его компонентами и наличием когнитивной дисфункции определяли посредством бинарного логистического регрессионного анализа, в который показатель наличия когнитивной дисфункции вводился в виде зависимой переменной. В качестве основных независимых переменных вводились показатели МС, абдоминального ожирения, систолической АГ, диастолической АГ, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, гипоальфалиппротеинемии, гипергликемии, затем проводили коррекцию на основные конфаундеры – возраст и уровень образования. Рассчитывали нескорректированное (нОШ) и скорректированное отношение шансов (сОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

За критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимали значения  $<0,05$ . Анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS v.20 (SPSSInc, Chicago, IL).

**Результаты и их обсуждение.** По тесту MMSE признаки когнитивных нарушений выявлены у 4,1% обследованных. Социально-демографические характеристики выборки и распределение распространенности когнитивных нарушений по различным категориям исследуемых представлены в таблице 1, в которой отчетливо выделяется выраженная прямопропорциональная связь между распространенностью когнитивных нарушений и возрастом.

Средние арифметические и стандартные отклонения для MMSE когнитивного теста по различным категориям обследованных представлены в таблице 2.

Результаты бинарного логистического регрессионного анализа указывают на наличие статистически значимой положительной ассоциации между шансами когнитивных нарушений и метаболическим синдромом, систолической гипертензией, диастолической гипертензией, гиперхолестеринемией, гипергликемией (таблица 3).

После проведения процедуры математической коррекции на возраст и уровень образования прямопропорциональная связь между указанными показателями сохранялась лишь у больных МС, систолической гипертензией, гиперхолестеринемией. При этом отмечалось снижение коэффициентов регрессии. Так, если шансы наличия когнитивных нарушений с учетом влияния возраста и уровня образования у пациентов с метаболическим синдромом повышались в 4,56 раза (ДИ: 2,05; 10,16), то после коррекции на возраст и уровень образования данный показатель снижался до 2,85 (ДИ: 1,20; 6,76). Шансы наличия когнитивных

Таблица 1. Социально-демографические характеристики  
и распространенность легких когнитивных нарушений в выборочной совокупности

Признаки	Абс. (%)	Распространенность легких когнитивных нарушений, абс. (%)	p*
Возраст, годы			0,011
<30	107 (16,7)	2 (1,9)	
30-39	172 (26,9)	1 (0,6)	
40-49	159 (27,9)	8 (5)	
50-59	140 (21,9)	10 (7,1)	
60+	61 (9,5)	5 (8,2)	
Пол			0,569
мужчины	166 (26)	8(4,8)	
женщины	473 (74)	18(3,8)	
Этническая принадлежность			0,244
казахи	570 (89,2)	25 (4,4)	
другие	69 (10,8)	1 (1,4)	
Образование			0,131
высшее	431 (67,4)	14 (3,2)	
ниже высшего	208 (32,6)	12 (5,8)	
Семейное положение			0,597
Состоит в браке	515 (80,6)	22 (4,3)	
Не состоит в браке	124 (19,4)	4 (3,2)	

\* - рассчитано с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона

Таблица 2. Средние значения (M) и стандартные отклонения (SD) показателя MMSE (баллы)

Показатели	Абс. (%)	MMSE, баллы	p
Возраст, годы			0,261
<30	107 (16,7)	28,34 (1,86)	
30-39	172 (26,9)	27,91 (1,93)	
40-49	159 (27,9)	27,75 (1,99)	
50-59	140 (21,9)	27,47 (2,15)	
60+	61 (9,5)	27,02 (2,24)	
Пол			0,018
мужчины	166 (26)	28,08 (2,11)	
женщины	473 (74)	27,65 (2,01)	
Этническая принадлежность			0,162
казахи	570 (89,2)	27,72 (2,06)	
другие	69 (10,8)	28,09 (1,86)	
Образование			p<0,001
высшее	431 (67,4)	28 (1,95)	
ниже высшего	208 (32,6)	27,26 (2,14)	
Семейное положение			0,903
Состоит в браке	515 (80,6)	27,77 (2,06)	
Не состоит в браке	124 (19,4)	27,74 (1,99)	



нарушений у пациентов с систолической гипертензией повышались в 4,61 раза (ДИ: 2,05; 10,36), а после коррекции на возраст и уровень образования данный показатель снижался до 2,85 (ДИ: 1,17; 6,95). Если шансы наличия когнитивных нарушений с учетом влияния возраста и уровня образования у пациентов с гиперхолестеринемией повышались в 3,94 раза (ДИ: 1,75; 8,85), то после коррекции на возраст и уровень образования данный показатель снижался до 2,57 (ДИ: 1,08; 6,12).

При изучении выборки населения проводили анализ влияния различных компонентов метаболического синдрома на когнитивную функцию с помощью MMSE, антропометрических параметров и биохимических данных. В результате проведенного анализа выявлена отрицательная связь между количеством баллов MMSE и наличием компонентов МС, в частности высокими показателями уровня систолического и диастолического давления, общего холестерина, глю-

козы и когнитивной функцией, что позволяет судить, что указанные компоненты МС более сильно влияют на когнитивную функцию, чем другие его составляющие. В основе связи высокого уровня глюкозы и риска когнитивных нарушений лежат различные механизмы [10,11]. Инсулин играет решающую роль в регуляции глюкозы путем ее синтеза печенью и усвоением тканями-мишенями, к которым относятся нейроны, мышцы и адипоциты. Резистентность к инсулину обычно связана с неспособностью тканей-мишеней адекватно реагировать на биологические уровни инсулина. Мозг является органом, потребляющим большое количество энергии, поэтому рецепторы инсулина экспрессируются наиболее широко в мозговой ткани, особенно в связанных с памятью областях: в коре головного мозга, гиппокампе, гипоталамусе и миндалинах [12]. Недостаточное поступление инсулина в клетки мозга, связанное с со снижением экспрессии рецепторов инсулина и

Таблица 3. Оценка связи между метаболическим синдромом, его клинико-метаболическими показателями и легким когнитивным нарушением

Легкие когнитивные нарушения да/нет				
Показатели	нОШ	ДИ	сОШ*	ДИ
Метаболический синдром	p<0,001		p=0,017	
			1,0	
	4,56	2,05; 10,16	2,85	1,20; 6,76
Абдоминальное ожирение	p=0,069		p=0,331	
	1,0		1,0	
	3,09	0,91; 10,41	1,86	0,53; 6,52
Систолическая гипертензия	p<0,001		p=0,021	
	1,0		1,0	
	4,61	2,05; 10,36	2,85	1,17; 6,95
Диастолическая гипертензия	p=0,016		p=0,280	
	1,0		1,0	
	2,63	1,19; 5,78	1,59	0,69; 3,68
Гипертриглицеридемия	p=0,204		p=0,567	
	1,0		1,0	
	1,78	0,73; 4,35	1,31	0,52; 3,26
Гиперхолестеринемия	p=0,001		p=0,032	
	1,0		1,0	
	3,94	1,75; 8,85	2,57	1,08; 6,12
гипоальфалиппротеинемия	p=0,595		p=0,987	
	1,0		1,0	
	1,34	0,45; 4,01	1,34	0,45; 4,01
гипергликемия	p=0,013		p=0,137	
	1,0		1,0	
	2,72	1,23; 6,01	1,86	0,82; 4,23

\*- рассчитывалось с коррекцией на возраст, образование

накоплением метаболитов глюкозы в жизненно значимых функциональных и структурных белках, приводит к нарушению функции нейронов, так как нейроны весьма восприимчивы к метаболическому стрессу [13]. В результате исследования обнаружена связь между тяжестью инсулинорезистентности и увеличением накопления амилоида в лобной и теменной областях [14]. Выявлено также, что высокое систолическое давление и повышенный уровень общего холестерина являются компонентами МС, которые ассоциированы с когнитивными нарушениями даже в случае коррекции на такие конфаундинг-факторы как образование и возраст; эти данные согласуются с таковыми других исследований [5,15]. Установлена связь между степенью артериальной гипертензии в среднем возрасте и снижением когнитивных способностей в пожилом возрасте [16]. В результате обследования женщин среднего возраста когнитивные нарушения выявлены чаще у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией в сравнении с женщинами, страдающими только сахарным диабетом [17]. Контроль высокого артериального давления может снизить риск развития когнитивных нарушений в преклонном возрасте, особенно у лиц с сопутствующими заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. Предполагается несколько механизмов влияния высокого артериального давления на развитие когнитивных нарушений. При высоком артериальном давлении нарушается сосудистая целостность, в данном случае целостность сосудов головного мозга. Данное состояние способствует развитию ангиопатии, связанной с накоплением амилоида в стенках сосудов и снижением клиренса  $\beta$ -амилоида, что связано с патогенезом деменции [18]. Снижение общего объема головного мозга сопровождается понижением когнитивных способностей [19]. Согласно данным исследования объемы поражения белого вещества у пациентов с артериальной гипертензией ассоциируются с риском когнитивных нарушений [20,21]. Приведенные данные подчеркивают необходимость контроля уровня артериального давления с целью предотвращения развития когнитивных нарушений.

Имеются несколько ограничений ведения данного исследования: во-первых, исследование является поперечным, что не дает возможность оценки причинно-следственной связи между метаболическим синдромом и результатами когнитивного теста. Оценка данной связи возможна лишь в когортном исследовании; во-вторых, физические и психические состояния участников, основные заболевания, состояние настроения и социально-экономический фон, по всей вероятности, влияют на результаты выполняемого когнитивного теста.

Результаты проведенного исследования показали, что компоненты метаболического синдрома коррелируют с когнитивными нарушениями. Исходя из этого, авторы считают целесообразным проведение исследований по определению влияния метаболического синдрома на когнитивные способности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brookmeyer R, Gray S. Methods for projecting the incidence and prevalence of chronic diseases in ageing populations: application to Alzheimer's disease // *Stat Med.* – 2000. – Vol.19. – P.1481–93.
2. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis // *Neurology.* – 1998. – Vol. 51. – P. 728–33.
3. Liu M, He Y, Jiang B, Wu L, Wang J, Yang S, Wang Y. Association between metabolic syndrome and mild cognitive impairment and its age difference in a Chinese community elderly population // *Clinical endocrinology.* – 2015. Vol.82(6).- P.844-53.
4. Dahl AK, Hassing LB, Fransson EI, Gatz M, Reynolds CA, Pedersen NL. Body mass index across midlife and cognitive change in late life // *Int J Obes.* – 2013. Vol.37. – P.296–302.
5. Novak V, Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function // *Nat Rev Cardiol.* – 2010. Vol. 7. – P. 686–98.
6. Koch M, Jensen MK. HDL-cholesterol and apolipoproteins in relation to dementia // *Curr Opin Lipidol.* – 2016. Vol. 27. – P. 76–87.
7. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, Blacker D, Blazer DG, Chen C, Chui H, Ganguli M, Jellinger K, Jeste DV, Pasquier F, Paulsen J, Prins N, Rockwood K, Roman G, Scheltens P. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement // *Alzheimer disease and associated disorders.* – 2014. Vol. 28(3). – P. 206-18.
8. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: [http://www.idf.org/web-data/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/web-data/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf). Accessed August 24, 2014.
9. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini- Mental State Examination: a comprehensive review // *J American Geriatrics Society.* – 1992. – Vol. (40)9. – P. 11.
10. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Diabetes, glucose control, and 9- year cognitive decline among older adults without dementia // *Arch Neurol.* – 2012. Vol.69. - P.1170–5.
11. Satyajeet Roy, Nami Kim, Anjali Desai, Mahathi Komaragiri, Namrata Baxi, Navinder Jassil, Megan Blessinger, Maliha Khan, Robert Cole, Nayan Desai, Rocco Terrigno, and Krystal Hunter. Cognitive Function and Control of Type 2 Diabetes Mellitus in Young Adults // *N Am J Med Sci.* – 2015. Vol. 7(5). - P. 220–226.
12. Unger J, Livingston J, Moss A. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects // *Prog Neurobiol.* – 1991. Vol.36. – P.343–62.
13. Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, O'Connor R, Ravid R, O'Neill C. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signaling // *Neurobiol Aging.* – 2010. Vol. 31. – P. 224–43.
14. Willette AA, Johnson SC, Birdsill AC. Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults // *Alzheimers Dement.* – 2015. Vol.11. – P.504–10.
15. Gifford KA, Badaracco M, Liu D. Blood pressure and cognition among older adults: a meta-analysis // *Arch Clin Neuropsychol.* – 2013. – Vol.28. – P.649–64.
16. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study // *Neurobiol Aging.* – 2000. – Vol.21. – P. 49–55.
17. Petrova M, Prokopenko S, Pronina E. Diabetes type 2, hy-

pertension and cognitive dysfunction in middle age women // J Neurol Sci. – 2010. Vol.299. – P. 39–41. 18. Shah NS, Vidal JS, Masaki K. Midlife blood pressure, plasma betaamyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study // Hypertension. – 2012. – Vol.59. -P.780–6. 19. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension // J Hypertens. - 2008. – Vol.26 – P.1636–41. 20. Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ. Associations of ambulatory blood pressure levels with white matter hyperintensity volumes in hypertensive patients // J Hypertens. - 2009. - Vol.27. – P.1446–52. 21. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study // Ann Neurol. – 2000. – Vol.47. – P.145–51.

## SUMMARY

### ASSOCIATION BETWEEN COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME AND COGNITIVE DYSFUNCTION: CROSS-SECTIONAL STUDY AMONG THE POPULATION OF THE TURKES-TAN REGION

**Madenbay K., Shalkharova Zh.S., Shalkharova Zh.N., Nuskabayeva G., Sadykova K.**

*Kh. A. Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan*

Metabolic syndrome (MetS) being a risk factor for many vascular pathologic processes is associated with cognitive dysfunction with vascular genesis.

Objective - to study the relationship between clinical and metabolic indicators and the presence of cognitive dysfunction in persons with MetS.

A transverse study was conducted in the Turkestan region of Southern Kazakhstan during which a general clinical, laboratory examination and evaluation of cognitive function was performed in 639 patients. To assess the relationship between the MetS, its individual components and cognitive function with Mini Mental State Examination test (MMSE) multinominal logistic regression analysis was used.

According to the MMSE test, signs of cognitive impairment were revealed in 4.1% of the examined. A statistically significant positive association was found between the chances of having cognitive impairment and MetS, systolic hypertension, diastolic hypertension, hypercholesterolemia, hyperglycaemia.

Our results showed that the components of MetS correlate with cognitive impairment. Further research should be directed towards determining the impact of early detection and treatment of metabolic syndrome on cognitive ability.

**Keywords:** cognitive function, metabolic syndrome, hyperglycemia, dementia, diagnosis.

## РЕЗЮМЕ

### АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ТУРКЕСТАНСКОГО РЕГИОНА

**Маденбай К.М., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Садыкова К.Ж.**

*Международный Казахско-Турецкий университет им. Х.А. Ясави, Туркестан, Казахстан*

Метаболический синдром (МС), являясь фактором риска для многих сосудистых патологий, ассоциируется с когнитивной дисфункцией сосудистого генеза.

Цель исследования - изучение связи между клинико-метаболическими показателями и наличием когнитивной дисфункции у лиц с метаболическим синдромом.

Проведено поперечное исследование в Туркестанском регионе Южного Казахстана, общеклиническое, лабораторное обследование и оценка когнитивной функции с помощью Mini Mental State Examination (MMSE) у 639 пациентов. Для оценки связи между МС, его отдельными компонентами и MMSE использовался многомерный логистический регрессионный анализ. С использованием теста MMSE выявлены признаки когнитивных нарушений у 4,1% обследованных. Установлена статистически значимая положительная ассоциация между шансами наличия когнитивных нарушений и МС, систолической гипертензией, диастолической гипертензией, гиперхолестеринемией, гипергликемией.

Результаты проведенного исследования показали, что компоненты метаболического синдрома коррелируют с когнитивными нарушениями. Исходя из этого, авторы считают целесообразным проведение исследований по определению влияния метаболического синдрома на когнитивные способности.

## რეზიუმე

მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტების და კოგნიტიურ დისფუნქციას შორის კავშირი: ერთმომენტიანი განივი კვლევა თურქესტანის მოსახლეობაში

კ. მადენბაი, ე.ს. შალხაროვა, ჟ.ნ. შალხაროვა, გ. ნუსკაბაევა, კ. სადიკოვა

ხ. იასავის სახ. ყაზახეთ-თურქული საერთაშორისო უნივერსიტეტი, თურქესტანი, ყაზახეთი

მეტაბოლური სინდრომი წარმოადგენს მარავალი სისხლძარღვოვანი პათოლოგიების განვითარების რისკ-ფაქტორს, ასოცირდება სისხლძარღვოვანი გენეზის კოგნიტიურ დისფუნქციასთან.

კვლევის მიზანი იყო კლინიკურ-მეტაბოლურ მანქანებებსა და კოგნიტიურ დისფუნქციის არსებობას შორის ურთიერთკავშირის შესწავლა ავადმყოფებში მეტაბოლური სინდრომით.

ჩატარდა განივი კვლევა სამხრეთ ყაზახეთის თურქესტანულ რეგიონში; შესწავლილია 639 პაციენტის ზოგადკლინიკური, ლაბორატორიული მანქანებები. კოგნიტიური დისფუნქცია შეფასდა Mini Mental State Examination (MMSE) მეთოდის მეშვეობით. მეტაბოლურ სინდრომს, მის ცალკეულ კომპონენტებსა და MMSE-ს შორის კავშირის

შეფასებისათვის გამოყენებული იყო მრავალ-განზომილებიანი ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზი. MMSE ტესტის მეშვეობით გამოვლინდა კოგნიტიური დარღვევების ნიშნები 4,1% შემთხვევაში. დადგენილია სტატისტიკურად სარწმუნო დადებითი კორელაცია კოგნიტიური დარღვევების ნიშნებსა და მეტაბოლურ სინდრომს, სისტოლურ ჰიპერტენზიას, ჰიპერქოლისტერინემიას, ჰიპერგლიკემიას შორის. კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტები კორელაციაშია კოგნიტიურ დარღვევებთან.

---

## SUSPECTED ENVIRONMENTAL AND SOCIO-ECONOMIC CAUSES OF DIABETES MELLITUS AND ASSOCIATED OCULAR COMPLICATIONS IN THE SUMY REGION, UKRAINE, FOR THE PERIOD OF 2011-2016

<sup>1</sup>Lekishvili S., <sup>1</sup>Chayen B., <sup>2</sup>Chayen S.

<sup>1</sup>Medical Institute Sumy State University; <sup>2</sup>Sumy State University, Oleg Balatskyi Academic and Research Institute of Finance, Economics and Management, Economic Theory Department, Ukraine

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common endocrine disorders. DM affects more than 240 million people worldwide, and this number is expected to reach roughly 370 million by 2030 [30]. The prevalence of diabetes in Ukraine was 2,861.6 people per 100,000 people in 2015 and annual mortality rate was 5 per 100,000 people [31]. Complications of DM are progressive and almost always resulting by chronic exposure to high levels of blood glucose caused by impairments in insulin metabolism and of biological macromolecules such as carbohydrates, lipids, proteins and nucleic acids [7]. Ocular complications associated with DM are progressive and rapidly becoming the world's most significant cause of loss of health. They are preventable with early detection and timely treatment. This research provides an overview of two main ocular complications associated with DM - diabetic retinopathy and cataract [17].

### **Diabetic cataract. Definition and features**

Cataract is considered a major cause of visual impairment in diabetic patients. Morphologically it is cloudy opacifications of the lens of the eye which can lead to blurred vision which can be dazzled by bright lights, seeing a circle of light around lights, a yellowing of vision and finally it can also lead to a loss of vision. True diabetic cataract, which is bilateral and often develops quickly, can affect individuals at younger ages with severe diabetes. This condition is relatively rare: the development of senile cataract is a problem of more practical importance though it seems no more common in diabetics than in non-diabetics in a similar age group. This view is supported by

the findings of Waite and Beetham (1935), who found the incidence of senile cataract in 2000 diabetic patients no greater than in non-diabetics of a comparable age [22].

Cataract frequency varies between ethnic populations and geographic locations (ranges from 35% to 48%), and in these circumstances it can be found higher in diabetics when compared to non-diabetics. For example, in Chinese, Indonesian and Indian populations rate of diabetic cataract was higher than in other populations [3,5,15].

Cataract formation in diabetics maybe related to hyperglycemia or to old age [16].

Unfortunately, diabetic cataract extraction is associated with higher complication rates than nondiabetic surgery and may be accompanied by macular edema, progression of retinopathy, frank neovascularization, uveitis, and posterior capsular thickening. The precise cause of diabetic cataract is unknown [20].

*Pathogenesis.* The base of pathogenesis of diabetic cataracts is accumulation of glucose in the lens, following background episodes of hyperglycemia. Some part of glucose transforms into sorbitol. Glucose and sorbitol have a high osmolarity and are able to delay the fluid, which causes swelling of the lens, change of its shape and refractive properties. These changes cause degeneration of the lens and later cataract (Fig. 1).

*Diagnostic.* A comprehensive ophthalmologic examination includes:

- visual acuity measurement; evaluation of relative afferent pupil defect; slit-lamp biomicroscopy; gonioscopy; intra-ocular pressure measurement; dilated fundus examination.

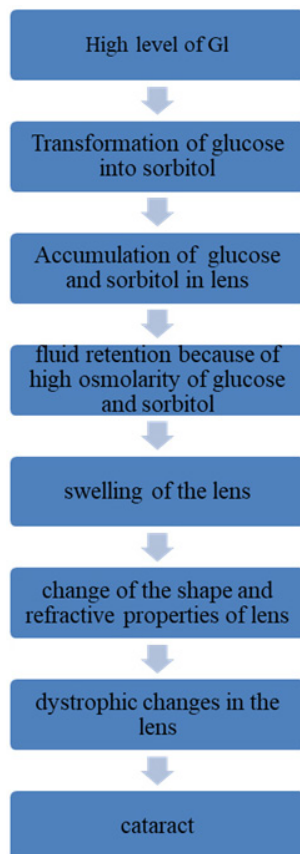


Fig. 1. Pathogenesis of cataract

In selected cases, ancillary tests such as fundus angiography and OCT may also be useful.

*Treatment of diabetic cataracts in diabetes mellitus*

Treatment of diabetic cataracts is always carried out in parallel with the treatment of the underlying disease - diabetes mellitus.

It is impossible to get results of treatment of cataract without restoration of metabolism, without stabilizing the level of blood sugar.

The following methods are used: Insulin therapy (with DM2); Diet therapy (with insulin-independent DM); Physiotherapy and lifestyle correction; Surgical treatment.

Modifications to surgical technique and intraocular lens material are thought to alter outcome. Small incision phacoemulsification surgery causes less postoperative breakdown of the blood-aqueous barrier than extracapsular extraction does, but this complication nonetheless increases with advancing retinopathy [9,24].

Anterior capsular phimosis is greater in diabetic than in nondiabetic patients and may have clinical significance if retinal laser treatment is required.

**Diabetic retinopathy. Definition and features**

Diabetic retinopathy (DR), a microangiopathy affecting all of the small retinal vessels, such as arterioles, capillaries and venules, is characterized by increased vascular permeability, ocular hemorrhages, lipid exudate, by vascular closure mediated by the development of new vessels on the retina and the posterior vitreous surface [18].

Diabetic retinopathy includes non-proliferative and proliferative retinopathy.

The overall prevalence of diabetic retinopathy varies in different populations [2]. Diabetic retinopathy is the major blinding ocular complication of diabetes.

Recent studies have also found correlations between HbA1c and other glycosylated proteins, particularly the advanced glycosylation end products (AGEs), and progression of retinopathy.

These modified proteins are markers of chronically elevated glucose levels and are indicators of overall diabetes control.

*Pathogenesis.* There is a very strong relationship between chronic hyperglycemia and the development of DR [11,23].

Hyperglycemia causes vascular endothelial dysfunction. Many inter-dependent metabolic pathways have been put forward as important connections between hyperglycemia and DR.

These implicated metabolic pathways include:

- increased polyol pathway-activity (Fig. 2), [13],
- protein kinase C (PKC) pathway activity (Fig. 3), [8],
- up-regulation of growth factors of vascular endothelial growth factor (VEGF) [8],
- generation of advanced glycation end products (AGEs) [4,20],
- chronic oxidative damage [6],
- increased activation of the renin-angiotensin system (RAS) [21],
- chronic inflammation and abnormal clumping of leukocytes (leukostasis) [21].

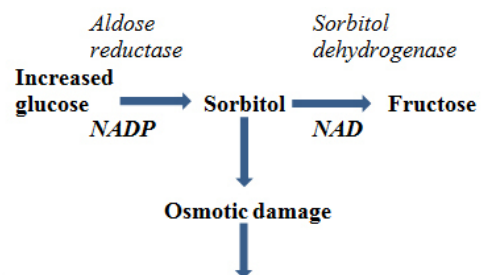


Fig. 2. The polyol pathway

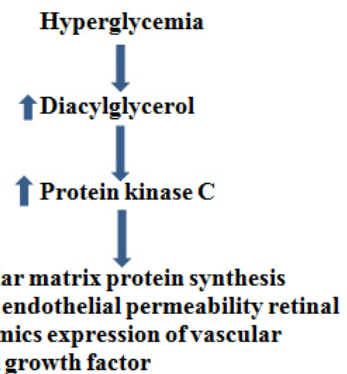


Fig.3. The protein kinase C pathway

*Diagnostic.* The comprehensive dilated eye examination includes dilation, tonometry, visual field test and a visual acuity test.

During examinations it is possible to detect: Abnormal blood vessels; Swelling, blood or fatty deposits in the retina; Growth of new blood vessels and scar tissue; Bleeding in the clear, jelly-like substance that fills the center of the eye (vitreous); Retinal detachment; Abnormalities in the optic nerve [32].

Optical coherence tomography (OCT) is another way to look closely at the retina. A machine scans the retina and provides detailed images of its thickness. This helps your doctor find and measure swelling of your macula [33].

Fluorescein angiography is a medical procedure in which a fluorescent dye is injected into the bloodstream. The dye highlights the blood vessels in the back of the eye so they can be photographed [34].

*Treatment:* increased metabolic control; Glycemic control; Control of blood pressure; Control of serum lipids; laser treatment; intravitreal medication; surgery.

In this paper we aim to compare and research:

- The prevalence of DM in the Sumy region during the years 2011-2016 compared with that of the whole of Ukraine.

- The prevalence of ocular complications of diabetes and their tendency to progress in Ukraine and Sumy region over the years 2011 – 2016.

- Various demographical traits of the prevalence of ocular complications of diabetes.

- The dependence of prevalence of ocular complications of diabetes upon various socio-economic factors.

**Material and methods.** We conducted a statistical analysis of the data concerning diabetes and its complications in Sumy region compared with the prevalence of DM in the whole of Ukraine. The materials that were analyzed were collected over the last 6 years from the Department of Endocrine diseases of the Regional Hospital of Sumy. In addition materials were collected from the Global Burden of Disease Study (GBD) presented by the Institute of Health Metrics and Evaluation (University of Washington, Seattle) [31]. Environmental reports were collected from the website of the government of Sumy region [35].

**Results and their discussion. Epidemiology of DM**

The prevalence of diabetes in Sumy region in the year 2011 was 3418.6 per 100,000 people compared with 2773.1 people in Ukraine. In 2012 the prevalence of DM in Sumy region grew to 3527.34 compared to 2885 in whole of Ukraine. In 2013 there was additional growth to 3673.06 per 100,000 people in Sumy region compared to 2780.5 in Ukraine. In 2014 prevalence of diabetes in the Sumy region continued to grow to 3804.68 compared to 2730.7 in the whole of Ukraine, and in 2015 it grew even more to 3877.1 compared with 2861.6 in Ukraine (Fig. 4). The prevalence of DM in Sumy region grew even more in the year 2016 to the value of 4018.3 per 100,000 people. The absolute total number of people sick with DM in Ukraine at the beginning of 2017 were 537 641 people [25-29].

*Epidemiology of diabetic cataract*

The annual loss of health from cataract is 57 per 100,000 people in the whole of Ukraine. In Eastern Eu-

rope Ukraine reserved the 6<sup>th</sup> place for loss of healthy life after Russia, Latvia, Lithuania and Croatia. The number of years of loss of health, caused by cataract, in Ukraine is lower relative to the region of Eastern Europe but higher relative to the world [31]

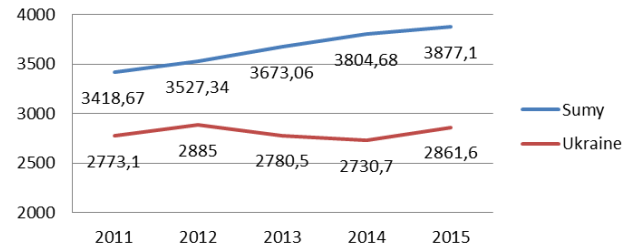


Fig.4. Prevalence of DM in Ukraine compared with Sumy region during the years 2011-2015

The data analyzed from hospitals in the Sumy region and other regions in Ukraine [25] shows that in the year 2011, diabetic cataract counts for 6% among all complications of diabetes (n = 195.35 persons per 100,000). In 2012 it was also 6% (n = 198.51), in 2013 – 5% (n=196.74), in 2014 – 5% (n=203.72) and in 2015 – 5% (n = 196.5) (Fig.7), [25-29].

Diabetic cataract prevalence varies amongst various age-groups (Fig. 5). In the year 2011, amongst teenagers (15-17 years) the prevalence of diabetic cataract was almost zero (n=2) whereas amongst adults (18-54 years) it was 59% (n=1908), and amongst elderly (55 and over) – 41% (n=1310) [25].

In the year 2015 there weren't any cases with diabetic cataract among teenagers. However, amongst adults the prevalence of diabetic cataract was 60% (n=1923) and among the elderly – 40% (n=1395) [29].

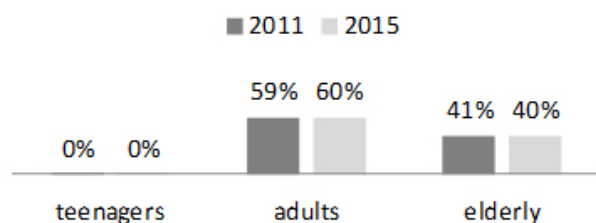


Fig. 5. Prevalence of diabetic cataract in different age categories

*Epidemiology of diabetic retinopathy.* The prevalence of diabetic DR was higher in Ukraine than in Sumy region. So, in 2011 it was 16% of total diabetic complications (n=542.95), in 2012 – 15% (n=540.07), in 2013 – 17% (n=626.61), in 2014 – 14% (n=531.52), and in 2015 – 14% (n=541.52) [25-29].

Diabetic retinopathy prevalence varies amongst various age-groups (Fig. 6). In the year 2011 were 9129 cases of diabetic retinopathy: 0,6% of the cases (n=15) were amongst teenagers (15 – 17 years old), 58% (n=5,303) amongst adults (18 – 55 years old women, 60 years old men) and 42% (n=3,811) amongst the elderly (from 55 years old women, 60 years old men) [25].

Then in 2015 the total level of DR cases declined from 9129 cases to 8857 cases. The prevalence amongst teenagers 0.2% (n = 5), 60% (n = 5,316) amongst adults and 40% (n=3,536) amongst elderly group [29].

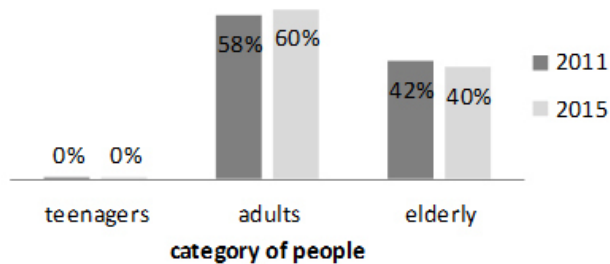


Fig. 6. Prevalence of diabetic retinopathy in different age categories

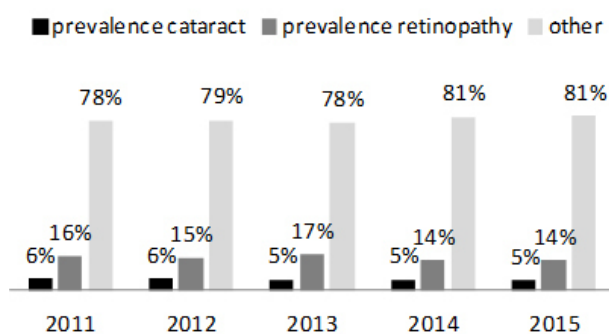


Fig. 7. Prevalence of DM ophthalmic complications

The prevalence of DM in Sumy region grew between the years 2011-2016 by 17.5%. During that period there was no significant change in the prevalence of DM in the whole of Ukraine. This difference between Sumy and the whole of Ukraine will be discussed later in this discussion.

The prevalence of ocular complications of DM are approximately 22% of which 6% are for DC and 16% are for DR. The prevalence of ocular complications did not change over the years. At the time point of writing this article there are 88 ophthalmologists in Sumy region, of which 47 serve in the town of Sumy. Out of 88 ophthalmologists, 14 doctors treat the juvenile sector. This adequate number of eye-doctors, work on the prevention and treatment of ocular complication of DM and are capable of keeping the prevalence of ocular complications of DM constant.

It can be seen that these ocular disorders do not almost occur within the juvenile group, are highly prevalent with adults (60%) and decrease a little within the elderly group (40%). This is due to the low life expectancy of adults that are sick with DM with ocular complications who will not reach the age of the elderly group.

The absolute number of endocrinologists in the whole of Sumy region is 36 and stands on the 6<sup>th</sup> place from the bottom of the list of occurrence of endocrinologist per region (0.32 per 10 000 people). Compared to Kyiv that has 201 endocrinologists (0.7 per 10 000 people) only for

the town, this number is extremely low. During the years 2011-2016 this number did not change. In addition, according to our investigation there was no significant anti-diabetes campaign during these years, not in the Sumy region and neither in the whole of Ukraine. Therefore, the increase in prevalence of DM must be explained not merely by hyperdiagnostic but by real new causes of sickness.

Since the Sumy region is well known as an industrial area, we suspect environmental hazardous materials to be the causes of the increase in DM prevalence. We therefore investigated the last environmental report for the Sumy region in the year 2017 [35]. The findings indicated that there is a strong case for 'accusing' environmental factors with the increase of DM prevalence. Findings of the report show that during the five-year observation period (2012-2016), there was a significant increase in the observed level of atmospheric air pollution. In 2016 there was an increase of 13.2% in emissions of pollutants into the air from stationary sources compared to 2015 (in absolute numbers there was an increase of 2.3 thousand tons of pollutants). The main pollutants were: nitrogen compounds (by 1.0 thousand tons or by 53.2%); carbon monoxide (by 0.8 thousand tons or by 17.6%); methane (by 0.1 thousand tons or by 4.8%); sulfur dioxide (by 0.1 thousand tons or by 4.1%); sulfuric acid (by 36.7 tons or by 43.3%); POP (benzopyrene) (by 0.006 tons or 7 times); bromine and its compounds (by 0.031 tons or 2.7 times) [35].

In addition to the increase of air pollution during the years 2012-2016, there was also significant increase in contamination of surface water by sewage which might have reached ground water. This water is used in the Sumy region as drinking water. In 2016, the total discharge of sewage into surface water was 48.38 million m<sup>3</sup> in comparison with 2015 when it was 45.59 million m<sup>3</sup>. The absolute increase in contamination was by 2.79 million m<sup>3</sup> [35].

Environmental pollution is a well-known cause of DM and has been reported in the works of David Spero [36] and Jacquelyn K. Beals [33]. Spero claims that chemicals in food, water, plastic packaging, and cleaning and beauty care products have all been found to increase insulin resistance and diabetes [36]. In her study, Beals looked for significant association between factors such as levels of heavy metals or pesticides in blood or urine and cases of T2D [1].

In addition to environmental pollution as a cause of increase of DM prevalence, in the last years another significant cause has been found – moving from rural style of life to an urban style of life. In India, it was found that the prevalence of DM was two and half times higher in urban areas than in rural areas [12].

We now know that this process of urbanization changes the daily life style of people in the form of increase in fat consumption, physical inactivity, and substance abuse with associated risk of development of

chronic diseases like hypertension and DM [10]. Nirmala et al. [14] also reported higher level of diabetes in urban areas compared with tribal areas. These findings are in accordance with the similar process that is occurring in the Sumy region, mainly since the dissolving of USSR in 1991. We know that since 1980 the number of agricultural settlements of Sumy region has decreased from 1629 to 1491 (138 villages were liquidated). Most of the villagers have migrated to the towns and have changed their life style [37].

**Conclusion.** In this work we have shown a clear increase in the prevalence of diabetes mellitus in Sumy region during the period 2011 – 2016. We have found that this increase is in accordance with severe increase in environmental pollution. In addition we have shown that there is a process of the population moving from the villages to the towns – a process which invites negative change in life style leading to higher prevalence of DM. We plan in the future to look in detail into the question of ground water pollution and research whether the drinking water is polluted in a way that it may affect the increase prevalence of DM.

## REFERENCES

1. Beals J.K.: 5 Environmental Factors Linked to Type 2 Diabetes Using Novel Approach - Medscape - May 21, 2010.
2. Browning D.: Diabetic Retinopathy: Evidence-Based Management. Springer: New York, Heidelberg, London 2010; 63.
3. Chen S.J., et al. Prevalence and associated factors of lens opacities among Chinese type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan // *Acta Diabetol.* 2008; 45:7–13.
4. Chu J., et al. Diabetic Retinopathy: A Review // *Drug Dev Res.* 2008; 69:1–14.
5. Husain R., et al. Prevalence of cataract in rural Indonesia // *Ophthalmology.* 2005; 112:1255–1262.
6. Kowluru R.A., et al. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy // *Diabetes.* 2001; 50:1938–1942.
7. Kowluru RA, et al. Oxidative stress and diabetic retinopathy // *Exp Diabetes Res.* 2007;2007: 43603
8. Kowluru RA. Diabetic retinopathy: mitochondrial dysfunction and retinal capillary cell death // *Antioxid Redox Signal.* 2005; 7:1581–1587.
9. Laurell CG, et al.: Randomized study of the bloodaqueous barrier reaction after phacoemulsification and extracapsular cataract extraction // *Acta Ophthalmol Scand* 1998, 76:573–578.
10. Leon B.M.: Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research // *World J Diabetes.* 2015 Oct 10; 6(13): 1246–1258.
11. Matthews DR, et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69 // *Arch Ophthalmol.* 2004; 122:1631–1640.
12. Mohan V., et al. Urban rural differences in prevalence of self-reported diabetes in India—the WHO-ICMR Indian NCD risk factor surveillance // *Diabetes Research and Clinical Practice,* 2008, 80/1: 159–168.
13. Naruse K, et al. Aldose reductase inhibition prevents glucose-induced apoptosis in cultured bovine retinal microvascular pericytes // *Exp Eye Res.* 2000; 71:309–315.
14. Nirmala P.V.et al., Comparative Study of the Prevalence of Type-2 Diabetes Mellitus in Various Demographic Regions of Andhra Pradesh, India: a Population based Study // *Int J MCH AIDS.* 2016; 5(2): 103–111.
15. Nirmalan PK, et al. Risk factors for age related cataract in a rural population of southern India: the Aravind Comprehensive Eye Study // *Br J Ophthalmol.* 2004; 88:989–994.
16. Pollreis A., et al. Diabetic Cataract—Pathogenesis, Epidemiology and Treatment // *Journal of Ophthalmology* 2010; 2010: 8.
17. Sayin N. et al. Ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015 Feb 15; 6(1): 92–108
18. Singh PP, et al. Reactive oxygen species, reactive nitrogen species and antioxidants in etiopathogenesis of diabetes mellitus type-2 // *Indian J Clin Biochem.* 2009; 24:324–342.
19. Stanga P et al. Ocular manifestations of diabetes mellitus // *Current Opinion in Ophthalmology:* Dec 1999; 10:483-489
20. Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy // *Exp Mol Pathol.* 2003; 75:95–108.
21. Tarr JM, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy // *ISRN Ophthalmol.* 2013; 2013:343560.
22. Waite J. H., et al. *New Engi. J. Med.*, 1935; 212, 367
23. White N.H, et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) // *J Pediatr.* 2001; 139:804–812.
24. Zaczek A, et al.: Aqueous flare intensity after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus // *J Cataract Refract Surg* 1998, 24:1099–1104.
25. Довідни основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2011 рік // *Ендокринологія.* - 2012. - Т. 17, №1. - Додаток 2. - 19-20.
26. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2012 рік // *Ендокринологія.* - 2013. - Т. 18, №1. - Додаток 1.- 19-20.
27. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2013 рік // *Ендокринологія.* - 2014. - Т. 19, №1. - Додаток 1. - 22-23.
28. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2014 рік // *Ендокринологія.* - 2015. - Т. 20, №1. - Додаток 1. - 19-20.
29. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2015 рік // *Ендокринологія.* - 2016. - Т. 21., №1 - Додаток 1.- 24-25.
30. <http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-Atlas-3rd-edition.pdf>. as seen on 07.02.18
31. <http://global-disease-burden.healthgrove.com/1/66512/Diabetes-Mellitus-in-Ukraine> as seen on 07.02.18
32. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabeticretinopathy/diagnosis-treatment/drc-20371617> as seen on 07.02.18
33. <https://www.aaio.org/eye-health/diseases/diabetic-retinopathy-diagnosis> as seen on 07.02.18
34. <https://www.healthline.com/health/fluorescein-angiography> as seen on 07.02.18
35. <https://menr.gov.ua/files/docs/Reg.report.pdf> as seen on 07.02.18
36. <https://www.diabetesselfmanagement.com> as seen on 07.02.18
37. <http://www.dancor.sumy.ua/articles58293> as seen on 07.02.18



## SUMMARY

### SUSPECTED ENVIRONMENTAL AND SOCIO-ECONOMIC CAUSES OF DIABETES MELLITUS AND ASSOCIATED OCULAR COMPLICATIONS IN THE SUMY REGION, UKRAINE, FOR THE PERIOD OF 2011-2016

<sup>1</sup>Lekishvili S., <sup>1</sup>Chayen B., <sup>2</sup>Chayen S.

<sup>1</sup>Medical Institute Sumy State University; <sup>2</sup>Sumy State University, Oleg Balatskyi Academic and Research Institute of Finance, Economics and Management, Economic Theory Department, Ukraine

The aim of the study was to compare and research: the general prevalence of DM in the Sumy region compared with the prevalence of DM in the whole of Ukraine during the years 2011-2016; the prevalence of ocular complications of diabetes and their tendency to progress in Ukraine and Sumy region over this period; various demographical traits of the prevalence of ocular complications of diabetes and the dependence of prevalence of ocular complications of diabetes upon environmental causes and various socio-economic factors.

We conducted a statistical analysis of data on diabetes and its complications in the whole of Ukraine and the Sumy region. The materials that were analyzed were collected over the last 6 years from the Department of Endocrine diseases of the Regional Hospital of Sumy. In addition materials were collected from the Global Burden of Disease Study (GBD) presented by the Institute of Health Metrics and Evaluation (University of Washington, Seattle).

In this work we have shown an increase of 17.5% in the prevalence of diabetes mellitus in the Sumy region

during the period 2011 – 2016. During that period there was no significant change in the prevalence of DM in the whole of Ukraine. The prevalence of ocular complications of DM are approximately 22% of which 6% for DC and 16% for DR. The prevalence of ocular complications did not change over the years. We have shown that the increase of DM prevalence is in accordance with severe increase in environmental pollution. In addition we have shown that there is a process of the population moving from the villages to the towns – a process which invites negative change in life style leading to higher prevalence of DM.

We plan in the future to look in detail into the question of ground water pollution and research whether the drinking water is polluted in a way that it may affect the increased prevalence of DM.

**Keywords:** diabetes mellitus, ocular complications of diabetes, diabetic retinopathy, diabetic cataract, environmental pollution, Sumy region, Ukraine.

## РЕЗЮМЕ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПРИЧИН САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В СУМСКОЙ ОБЛАСТИ И УКРАИНЕ ЗА ПЕРИОД 2011-2016 ГГ.

Лекишвили С.Э., Чейн Б.Я.<sup>1</sup>, Чейн С.В.<sup>2</sup>

Сумской государственный университет, <sup>1</sup>Медицинский институт, <sup>2</sup>Учебно-научный институт финансов, экономики и менеджмента им. Олега Балацкого, кафедра экономической теории, Украина

Целью исследования явилось определение экологических и социально-экономических причин развития сахарного диабета и его офтальмологических осложнений в Украине и Сумской области в течение 2011-2016 гг., анализ их зависимости от социально-экономических факторов, разработка мер для предотвращения офтальмологических осложнений сахарного диабета.

Проведен статистический анализ данных по сахарному диабету (СД) и его осложнениям в Украине в целом и в ее Сумской области. Проанализированы материалы из отделения эндокринологии Областной больницы г. Сумы за 6 лет. Некоторые данные заимствованы из Global Burden of Disease Study (GBD), Institute of Health Metrics and Evaluation (University of Washington, Seattle). Проведен срав-

нительный анализ результатов исследований с данными других авторов.

Показано достоверное увеличение распространенности СД в Сумской области за период с 2011 по 2016 гг. Существенных изменений в распространенности СД по Украине, в целом, не отмечено. За последние годы показатели распространенности офтальмологических осложнений стабилизировались.

Установлено, что распространенность СД обусловлена ростом загрязнения окружающей среды. В будущем планируется детальное изучение вопроса о загрязнении грунтовых вод и проведение исследований на предмет выявления роли степени загрязнения питьевой воды на распространение СД.

## რეზიუმე

შაქრიანი დიაბეტის სავარაუდო ეკოლოგიური და სოციალურ-ეკონომიკური მიზეზები და მისი ოფთალმოლოგიური გართულებები სუმის რეგიონში, უკრაინა, 2011-2016 წწ. პერიოდში

<sup>1</sup>ს. ლეკიშვილი, <sup>1</sup>ბ. ჩეინ, <sup>2</sup>ს. ჩეინ

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, <sup>1</sup>სამედიცინო ინსტიტუტი, <sup>2</sup>ოლეგ ბალაცკის სახ. ფინანსთა, ეკონომიკისა და მართვის საგანმანათლებლო-სამეცნიერო ინსტიტუტი, ეკონომიკის თეორიის დეპარტამენტი, უკრაინა

გამოკვლევის მიზანს წარმოადგენდა შაქრიანი დიაბეტის ოფთალმოლოგიური გართულებების გავრცელების ტენდენციის შეფასება უკრაინაში და სუმის რეგიონში 2011-2016 წწ., ასევე, ამ გართულებათა გავრცელების დემოგრაფიული ასპექტების და სოციალურ-ეკონომიკურ ფაქტორებთან მათი კორელაციის ანალიზი.

ჩატარებულია დიაბეტის და მისი გართულების სტატისტიკური ანალიზი მთელ უკრაინაში და სუმის რეგიონში. მასალა შეგროვებულია 6 წლის მანძილზე სუმის რეგიონული საავადმყოფოს ენდოკრინოლოგიურ განყოფილებაში; გამოყენებულია, ასევე, მონაცემები Global Burden of Disease Study (GBD), Institute of Health Metrics and Evaluation (University of Washington, Seattle)-ის ბაზებიდან.

დადგენილია 2011-2016 წწ. შაქრიანი დიაბეტის გავრცელების მაჩვენებლების სარწმუნო ზრდა სუმის რეგიონში. ამ პერიოდის განმავლობაში მნიშვნელოვანი ცვლილება შაქრიანი დიაბეტის გავრცელების მხრივ უკრაინაში არ აღინიშნა. უკანასკნელ წლებში ოფთალმოლოგიური გართულებების გავრცელების მაჩვენებლები სტაბილურია.

სავარაუდოა, რომ შაქრიანი დიაბეტის გავრცელების მატება განპირობებულია გარემოს დაბინძურების მნიშვნელოვანი ზრდით. მომავალში დაგეგმილია გრუნტის წყლების და სასმელი წყლის დაბინძურების გავლენის კვლევა შაქრიანი დიაბეტის გავრცელებაზე.

## URINARY MALONDIALDEHYDE AS A PREDICTIVE AND DIAGNOSTIC MARKER FOR NEONATAL ACUTE KIDNEY INJURY

<sup>1</sup>Hodovanets Y., <sup>1,3</sup>Babintseva A., <sup>1,3</sup>Agafonova L., <sup>2</sup>Makarova O., <sup>1</sup>Frunza A.

<sup>1</sup>Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine; <sup>2</sup>Department of Nursing and Higher Nursing Education, Chernivtsi;

<sup>3</sup>Neonatal Intensive Care Unit, Maternity Hospital №2 Chernivtsi, Ukraine

Newborns are especially prone to oxidative stress (OS). There are several reasons for it. Very often infants (1) are exposed to high oxygen concentrations, (2) infections or inflammation, (3) have reduced antioxidant defense and (4) high levels of free iron which enhance Fenton reaction leading to the production of highly toxic radicals [2,9]. OS is likely to exacerbate several neonatal conditions to the extent that Ola Didrik Saugstad coined in the phrase “oxygen radical disease of neonatology” [3]. Many free radical-mediated diseases have been described in both newborns and premature human infants including bronchopulmonary dysplasia, chronic lung disease, respiratory distress syndrome, periventricular leukomalacia, neonatal encephalopathy, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, and kidney injury [10,13].

Free radicals are highly reactive oxidizing agents containing one or more unpaired electrons. Free radical reactions may cause alteration of macromolecules, such as polyunsaturated fatty acids and proteins. Lipoperoxidation of membrane lipids may lead to alteration in

the functional properties of the lipid bilayer of cellular membranes followed by consequent profound changes in its permeability [1]. Oxidation of proteins may trigger changes in the stereo-isomeric structure of the membrane pores and may damage DNA. This would induce fragmentation, base modifications and strand breaks which, in their turn, result in mutations and oncogenesis [9].

Free radicals are kept under control by the adequate antioxidant system which activation depends upon the entity of oxidative injury itself. When pro-oxidant and antioxidant factors are imbalanced, OS is produced leading to cellular and tissue damage. An increasing role of OS in the pathogenesis of neonatal diseases requires careful research to better understand this phenomenon and its impact on infants' health [13,17].

Malondialdehyde (MDA) is a well-known secondary product of lipid peroxidation. It is commonly used as an indicator of lipid peroxidation and, consequently, as an indicator of injuries to cellular membranes [1,6].

Objective of this work was to determine the predic-

tive and diagnostic value of urinary malondialdehyde (UMDA) as a marker for acute kidney injury (AKI) in critically sick full-term newborns.

**Material and methods.** A prospective cohort study from January 2014 to December 2016 was performed. 107 critically sick full-term neonates were enrolled in the study including 35 newborns with AKI (group I) and 36 newborns without AKI (group II). The control group included 40 healthy full-term neonates (group III).

The critically sick neonates were grouped on the basis of the neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (nTISS) [12]. All 67 newborns from groups I and II had clinical symptoms of severe disorders in their first postnatal week, and had maximum nTISS score 20 or higher. The babies from the control group III had nTISS score zero. Patients were excluded if their (1) body weight was  $\leq 2500$  g, (2) had early neonatal sepsis and/or (3) major congenital anomalies of the kidney and urinary tract. From the patient medical records the following clinical details were taken: (1) antenatal and (2) perinatal data, (3) signs of perinatal pathology, (4) records of therapeutic interventions and (5) signs of renal dysfunction.

The definition of AKI suggested by Jetton and Askenazi based on the Neonatal Acute Kidney Injury classification was used: increase of SCr by 0.3 mg/dl (25.6  $\mu\text{mol/l}$ ) or by 150-200% from the previous value and/or level of urine output less 0.5 ml/kg/h for 6 to 12 hours [14].

Blood and urine samples were collected on the 3<sup>rd</sup> day, in cases of anuria/oliguria after restoration of diuresis. A blood sample of 1 ml was taken from the peripheral vein and 0.1 ml (500 IU) of heparin was added to it, diluted in 0.4 ml of 0.9% NaCl (ratio 1:4). Heparinized blood was centrifuged at 3000 revolutions per min for 3 min and separated from plasma. The red blood cells were washed three times in 0.9% NaCl; then blood plasma and erythrocytes were frozen in plastic tubes at the temperature of  $-12^{\circ}\text{C}$ . Urine samples were collected in urine collection bags. Urine samples were centrifuged at 3000 revolutions per min for 5 min, supernatants were frozen in plastic tubes at the temperature of  $-12^{\circ}\text{C}$ .

Serum creatinine (SCr) and urinary creatinine (UCr) levels were measured by means of enzymatic method, serum urea (SUr) and urinary urea (UUr) levels – the kinetic method. MDA levels in erythrocytes (ErMDA) and urine (UMDA) were measured by means of the test based on the reaction of MDA to thiobarbituric acid [10].

The data obtained were statistically processed by means of the program Statistica 7.0 (StatSoftInc., USA). The results of each group are expressed as mean and 95% confidence interval (95% CI) for a symmetric distribution. The normality of data distribution was tested using the Shapiro-Wilks test for sample size  $\geq 30$ . To compare continuous variables parametric tests (independent t test) were used. Fisher's exact test was used to compare categorical variables. The difference of the parameters was considered to be statistically significant with  $p < 0.05$ .

In case the data were available,  $2 \times 2$  tables were con-

structed to derive sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR) and cut-off level of UMDA. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to deduce the diagnostic accuracies of UMDA.

Ethical approval was obtained from the research ethics committee of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University". Informed written consent was obtained from parents prior to enrollment of their babies into the study. All studies were conducted in compliance with the basic provisions of the Good Clinical Practice (1996), Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), Helsinki Declaration of the World Medical Association on Ethical Principles for Medical Research (1964 – 2008).

**Results and their discussion.** 67 critically sick full-term neonates were enrolled in the study including 31 newborns with AKI (group I) and 36 newborns without AKI (group II). The control group included 40 healthy full-term neonates (group III). According to the existing recommendations [14] AKI was defined in the group I in 10 neonates (32.2%) on the basis of increased SCr level, in 15 newborns (48.4%) by urine output, and 6 patients (19.4%) by combination of the two criteria.

Demographic, antenatal/intranatal, and clinical characteristics of critically sick infants with AKI and without AKI, and healthy newborns are presented in Table 1. No statistical differences in the gestational age at birth, body mass and length, sex of the three groups were found.

Our results showed an association between AKI and mother's pathological conditions: age more than 35 years (25.7% in group I and 9.7% in group II,  $p < 0.05$ ), maternal urinary disorders (46.7% and 20.8% respectively,  $p < 0.05$ ), severe preeclampsia (5.7% in group I,  $p < 0.05$ ). The association between AKI and degree of complex neonatal somatic/neurological pathologies were found: severe asphyxia (20.0% in group I and 4.2% in group II,  $p < 0.05$ ), cardiovascular failure (60.0% and 27.8% respectively,  $p < 0.05$ ), milk intolerance (71.4% and 38.9% respectively,  $p < 0.05$ ), necrotizing enterocolitis (14.2% and 5.6% respectively,  $p < 0.05$ ). In addition, the association between AKI and drugs were found: inotropic drugs (77.1% in group I and 15.8% in group II,  $p < 0.05$ ), diuretic drugs (54.2% and 19.4% respectively,  $p < 0.05$ ), and drugs for the central nervous system (93.3% and 44.6% respectively,  $p < 0.05$ ).

The results of measurement of biochemical serum and urine markers are presented in Table 2. As compared to healthy babies and critically sick newborns without AKI, the patients with AKI had higher mean values of SCr and SUr, and lower mean values of GFR and UCr. Moreover, as compared to healthy infants, critically sick newborns had significantly higher level of ErMDA but without significant difference between patients with and without AKI. However, sick full-term newborns with AKI had higher level of UMDA as compared to patients without AKI and healthy babies.

Table 1. Neonatal clinical data

	Group I (n=31)	Group II (n=36)	Group III (n=40)
<b>Neonatal epidemiological data</b>			
Gestational term, week, mean (95% CI)	39.1 (38.6; 39.6)	38.9 (38.6; 39.3)	39.1 (38.6; 39.7)
Weight, g, mean (95% CI)	3384.1 (3211.8; 3565.5)	3343.1 (3231.2; 3454.2)	3410.0 (3322.5; 3496.7)
Body length, cm, mean (95% CI)	53.1 (52.1; 53.9)	53.2 (52.5; 53.9)	53.4 (53.1; 54.0)
Sex (boys), n (%)	20 (64.5)	24 (68.6)	25 (62.5)
<b>Antenatal/Intranatal data</b>			
First pregnancy, n (%)	16 (51.6)	19 (52.8)	19 (47.5)
First delivery, n (%)	21 (67.7)	22 (61.1)	22 (55.0)
Age of mother > 35 years, n (%)	9 (29.0)*#	4 (11.1)*	2 (5.0)
Cardiovascular disorders, n (%)	4 (12.9)	9 (25.0)	10 (25.0)
Gastrointestinal disorders, n (%)	7 (22.6)*	5 (13.9)	6 (15.0)
Urinary disorders, n (%)	14 (45.2)#	7 (19.4)	12 (30.0)
Endocrine disorders, n (%)	8 (25.8)	8 (22.2)	13 (32.5)
Anemia in pregnancy, n (%)	12 (38.7)	17 (47.2)	21 (52.5)
Sever Preeclampsia, n (%)	3 (9.6)*#	0 (0)	0 (0)
Emergency caesarean section, n (%)	10 (32.3)*	10 (27.8)*	2 (5.0)
Meconium in amniotic fluid, n (%)	16 (51.6)*	16 (44.4)*	0 (0)
Fetal distress during labor, n (%)	8 (25.8)*	6 (16.7)*	0 (0)
Vacuum extraction, n (%)	3 (9.7)*	5 (13.9)*	0 (0)
Umbilical cord entanglement, n (%)	6 (19.4)*	4 (11.1)	3 (7.5)
<b>Neonatal clinical data</b>			
Moderate asphyxia, n (%)	9 (29.0)*	15 (41.7)*	0 (0)
Sever asphyxia, n (%)	7 (22.6)*#	2 (5.6)	0 (0)
Meconium aspiration syndrome, n (%)	9 (29.0)*	10 (27.8)*	0 (0)
Moderate HIE, n (%)	5 (16.1)*	10 (27.8)*	0 (0)
Severe HIE, n (%)	25 (80.6)*	26 (72.2)*	0 (0)
Seizures, n (%)	11 (35.4)*	8 (22.2)*	0 (0)
Severe respiratory failure, n (%)	31 (100.0)*	36 (100.0)*	0 (0)
Cardiovascular failure, n (%)	20 (62.5)*#	10 (27.8)*	0 (0)
Hemorrhagic syndrome, n (%)	9 (29.0)*	7 (19.4)*	0 (0)
Anemia, n (%)	3 (9.6)*	2 (5.6)	0 (0)
Milk intolerance, n (%)	24 (77.4)*#	13 (36.1)*	0 (0)
Necrotizing enterocolitis, n (%)	5 (16.1)*#	2 (5.6)	0 (0)
Neonatal jaundice, n (%)	10 (32.3)*	8 (22.2)*	0 (0)
Hypoglycemia, n (%)	5 (16.1)*	6 (16.7)*	0 (0)
Morpho-functional immaturity, n (%)	6 (19.3)*	7 (19.4)*	0 (0)
<b>Neonatal therapeutic interventions</b>			
Mechanical ventilation, n (%)	28 (90.3)*	30 (83.3)*	0 (0)
nCPAP, n (%)	3 (9.7)	6 (16.7)*	0 (0)
Inotropic drugs, n (%)	24 (77.4)*#	7 (19.4)*	0 (0)
Diuretic drugs, n (%)	18 (58.1)*#	7 (19.4)*	0 (0)

Drugs for CNS, n (%)	27 (87.1)**	15 (41.7)	0 (0)
Antibiotics, n (%)	31 (100.0)*	36 (100.0)*	0 (0)
Plasma, n (%)	7 (22.6)*	6 (16.7)*	0 (0)
Erythrocyte, n (%)	3 (9.7)*	2 (5.6)	0 (0)

\* – significant difference from group III,  $p < 0.05$ ; # – significant difference between groups I and II,  $p < 0.05$   
HIE - hypoxic-ischemic encephalopathy; nCPAP - nasal continuous constant positive airway pressure;  
CNS - central nervous system

Table 2. Neonatal renal data

	Group I (n=31)	Group II (n=36)	Group III (n=40)
SCr, $\mu\text{mol/l}$ , mean (95% CI)	74.7** (65.6; 83.8)	56.0* (51.7; 60.4)	42.1 (39.2; 45.0)
GFR, $\text{ml/min/1.73m}^2$ , mean (95% CI)	30.3** (26.7; 33.9)	39.8 (36.6; 42.9)	52.8 (48.9; 56.6)
SUr, $\text{mmol/l}$ , mean (95% CI)	6.62** (5.69; 7.56)	3.79* (3.28; 4.29)	2.76 (2.57; 2.95)
UCr, $\mu\text{mol/l}$ , mean (95% CI)	1375.5** (1181.4; 1569.5)	1979.8* (1701.7; 2257.9)	3564.9 (3167.3; 3962.6)
UUr, $\text{mmol/l}$ , mean (95% CI)	38.3** (34.5; 42.1)	34.1* (32.1; 36.1)	51.6 (43.4; 59.8)
ErMDA, $\mu\text{mol/l}$ , mean (95% CI)	25.1* (24.1; 26.1)	24.0* (23.2; 24.9)	20.3 (19.5; 21.0)
UMDA, $\mu\text{mol/l}$ , mean (95% CI)	12.7** (11.5; 13.9)	10.2* (9.61; 10.8)	9.01 (8.16; 9.93)

\* – significant difference from group III,  $p < 0.05$ ; # – significant difference between groups I and II,  $p < 0.05$ .  
SC - serum creatinine; GFR - glomerular filtration rate; SUr - serum urea; UCr - urine creatinine;  
UUr - urine urea; ErMDA - erythrocytes malondialdehyde; UMDA - urine malondialdehyde

ROC curve analysis showed that UMDA had an AUC 0.80 (95% CI 0.68; 0.93,  $p = 0.0014$ ) for AKI. The optimum UMDA cut-point was 12.0  $\mu\text{mol/l}$ . For AKI, Se and Sp of UMDA with a cut-point value of 12.0 were 68.2% (95% CI 45.1; 86.1%) and 85.7% (95% CI 69.7; 95.1%) respectively, PPV value of 75.0% (95% CI 55.9; 87.6%), and NPV value of 81.1% (95% CI 69.7; 88.9%), PLR value of 4.77 (95% CI 2.02; 11.3), and NLR value of 0.37 (95% CI 0.20; 0.69). The result of ROC analysis was demonstrated on Fig.

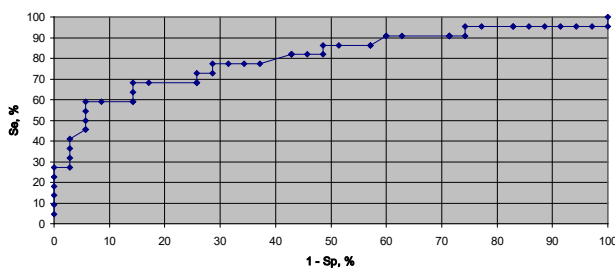


Fig. Receiver operating curves (ROC) for UMDA

MDA is a final product of lipid peroxidation. It can be regarded as a marker for the extent of damage to cells and the anti-oxidative system capacity. MDA is the best indicator of lipid peroxidation as well as of OS in both mother and newborn [3,5,6]. The result of the study conducted by

Gülbayzar et al. [5] indicates that MDA level serves as an indicator of intrauterine growth retardation. They demonstrated that MDA level was significantly higher in babies with low hemoglobin and hematocrit values in the cord blood in the emergency cesarean section group [3]. Dolapo et al. [12] found significant negative correlations of MDA with placenta weight as well as of MDA with birth weight. The study conducted by Jain et al. [6] showed OS in cesarean delivery time. They found that MDA level was significantly higher in the cord blood during cesarean section than during physiological delivery.

The experiment with neonatal rats performed by Pimentel et al. [11] demonstrated that higher levels of MDA in urine in the first day of post hypoxia-ischemia may be related to inadequate scavenging abilities of the immature nervous system. Being noninvasive, it suggests that UMDA may be a marker for lipid peroxidation after hypoxic-ischemic insult. El Bana et al. [4] reported that newborns with perinatal asphyxia had significantly higher levels of MDA in the cord blood and mean MDA/Cr ratio than healthy neonates. The babies who died due to perinatal asphyxia had significantly higher levels of cord blood MDA, and also urinary MDA:Cr ratio than the babies who survived [8].

OS was found to occur not only in newborns with perinatal asphyxia but also with common severe perina-

tal pathology. In the current study there was significant increase of ErMDA level in critically sick full-term newborns with severe perinatal pathology as compared to healthy neonates. But significant difference between sick group full-term newborns with AKI and without AKI was not found. On the contrary, Mishra et al. reported that plasma MDA level was significantly higher in AKI patients in comparison with that of the controls. In addition, significantly higher levels of plasma MDA were found in AKI non-survivors in comparison with survivors. The authors selected children at the age of 0-10 years with AKI and healthy children with similar age and sex [8].

The production of free radicals can cause kidney injury [15,16]. The level of UMDA has been claimed to reflect the level of lipid peroxidation in renal structures. On the other hand, UMDA as a measure of impaired kidney function in patients is difficult to interpret because renal clearance of MDA may provide an adaptive mechanism that prevents accumulation of lipid peroxidation within kidney tubular cells [15]. The study evidenced that critically sick newborns with AKI had higher urinary excretion of MDA as compared to sick babies without AKI and healthy neonates. But the results of our ROC curve analysis indicate moderate diagnostic accuracy of this model. However, they indicated high levels of Sp (85.7% (95% CI 69.7%; 95.1%)) and NPV value (81.1% (95% CI 69.7%; 88.9%)).

An insufficient diagnostic accuracy of the present model can be explained by some limitation factors of this study. (1) It was a single-center study (2) with a small patient cohort suffering from AKI. The diagnostic and prognostic values of other serum and urinary markers of OS and specific renal dysfunction should be studied and a common mathematical model for prognosis and diagnosis of AKI in newborns formulated. (3) It is necessary to continue studying of the relationships between individual nosologies, AKI and UMDA level, since the nosological structure of the basic pathology in newborns of group I and group II are not homogeneous.

In conclusion, this data demonstrated that UMDA may be useful biomarkers for AKI in critically sick full-term newborns in early neonatal period but further study is required to confirm the promising findings.

## REFERENCES

1. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014; Available at External link <http://dx.doi.org/10.1155/2014/360438>.
2. Diaz-Castro J, Florido J, Kajarabille N, Prados S, de Paco C, Ocon O, et al. A new approach to oxidative stress and inflammatory signaling during labour in healthy mothers and neonates. *Oxid Med Cell Longev* 2015; Available at External link <http://dx.doi.org/10.1155/2015/178536>.
3. Dolapo PO, Daniel AA, Adeniran SA, Abolape AI, Patric TA. Cord blood oxidative stress markers correlate with birth and placenta. *J Asian Sci Res* 2013; 3: 365-72.
4. El Bana SM, Maher SE, Gaber AF, Aly SS. Serum and urinary

malondialdehyde (MDA), uric acid, and protein as markers of perinatal asphyxia. *Electron Physician* 2016; 8 Suppl 7: 2614-2619.

5. Gülbayzar S, Arica V, Hatipoglu S, Kaya A, Arica S, Karatekin G. Malondialdehyde level in the cord blood of newborn infants. *Iran J Pediatr* 2011; 21: 313-9.
6. Jain S, Nair A, Shrivastava C. Evaluation of oxidative stress marker malondialdehyde level in the cord blood of newborn infants. *International Journal of Scientific Study* 2015; 3 Suppl 6: 73-76.
7. Korobeinikov EN. [Modification of the definition of LPO products in reaction with thiobarbituric acid.] *Laboratornoe Delo* 1989; 7: 8-10.
8. Mishra OP, Pooniya V, Ali Z, Upadhyay RS, Prasad R. Anti-oxidant status of children with acute renal failure. *Pediatric Nephrology* 2008; 23: 2047.
9. Mutinati M, Pantaleo M, Roncetti M, Piccinno M, Rizzo A, Sciorsci RL. Oxidative stress in neonatology. A Review. *Reprod Dom Anim* 2014; 49: 7-16.
10. Perrone S, Tataranno ML, Stazzoni G, Buonocore G. Oxidative stress and free radicals related diseases of the newborn. *Advances in Bioscience and Biotechnology* 2012; 3: 1043-1050.
11. Pimentel VC, Pinheiro FV, Kaefer M, Moresco RN, Moretto MB Assessment of uric acid and lipid peroxidation in serum and urine after hypoxia-ischemia neonatal in rats. *Neurol Sci* 2011; 32 Suppl 1: 59-65.
12. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* 1993; 91 Suppl 3: 617-623.
13. Saugstad Ola Didrik Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatal Medicine* 2010; 38 Suppl 6: 571-577.
14. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics* 2015; 136 Suppl 3: E463-E473. DOI: 10.1542/peds.2014-3819.
15. Small DM, Coombes JS, Bennet N, Johnson DW, Gobe GC. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology* 2012; 17: 311-321.
16. Tamadon MR, Zahmatkesh M, Mousavi SSB. Administration of antioxidants in chronic kidney disease. *J Nephrotherapeutics* 2015; 4 Suppl 1: 9-11.
17. Weber D, Stuetz W, Bernhard W, Raith M, Grune T. Oxidative stress markers and micronutrients in maternal and cord blood in relation to neonatal outcome. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 215-22.

## SUMMARY

### URINARY MALONDIALDEHYDE AS A PREDICTIVE AND DIAGNOSTIC MARKER FOR NEONATAL ACUTE KIDNEY INJURY

<sup>1</sup>Hodovanets Y., <sup>1,3</sup>Babintseva A., <sup>1,3</sup>Agafonova L.,  
<sup>2</sup>Makarova O., <sup>1</sup>Frunza A.

<sup>1</sup>Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine; <sup>2</sup>Department of Nursing and Higher Nursing Education, Chernivtsi; <sup>3</sup>Neonatal Intensive Care Unit, Maternity Hospital №2 Chernivtsi, Ukraine

Newborns are especially prone to oxidative stress (OS). Many free radical-mediated diseases have been de-

scribed in newborns including bronchopulmonary dysplasia, respiratory distress syndrome, encephalopathy, and kidney injury. Objective of this work was to determine predictive and diagnostic value of urinary malondialdehyde (UMDA) as a marker for acute kidney injury (AKI) in critically sick full-term newborns.

67 critically sick full-term neonates were enrolled in the study including 31 newborns with AKI (group I) and 36 newborns without AKI (group II). The control group included 40 healthy full-term neonates (group III). The level of UMDA was measured by means of the test based on the reaction of MDA to thiobarbituric acid.

The mean and 95% confidence interval (CI) for UMDA was 12.7 (11.5; 13.9)  $\mu\text{mol/l}$  in group I, 10.2 (9.61; 10.8)  $\mu\text{mol/l}$  in group II, 9.01 (8.16; 9.93)  $\mu\text{mol/l}$  in group III ( $p_{I-II}<0.05$ ;  $p_{I-III}<0.05$ ;  $p_{II-III}<0.05$ ). ROC curve analysis showed that UMDA had AUC 0.80 (95% CI 0.68; 0.93,  $p=0.0014$ ) for AKI. The optimum UMDA cut-point was 12.0  $\mu\text{mol/l}$ . For AKI sensitivity and specificity of UMDA were determined to be 68.2% (95% CI 45.1; 86.1%) and 85.7% (95% CI 69.7; 95.1%) respectively, with positive predictive value of 75.0% (95% CI 55.9; 87.6%), and negative predictive value of 81.1% (95% CI 69.7; 88.9%), positive likelihood ratio of 4.77 (95% CI 2.02; 11.3), and negative likelihood ratio of 0.37 (95% CI 0.20; 0.69).

This data support studies to evaluate UMDA as an immediate biomarker for AKI in critically sick newborns. However, a larger study should be conducted to assess the diagnostic accuracy of other serum and urinary markers for OS and renal dysfunction, which would enable us to formulate a mathematical model for the prognosis and diagnosis of AKI in newborns.

**Keywords:** acute kidney injury; term newborns; oxidative stress; urinary malondialdehyde.

## РЕЗЮМЕ

### МАЛОНОВЫЙ ДИАЛЬДЕГИД МОЧИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР НЕОНАТАЛЬНОГО ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

<sup>1</sup>Годованец Ю.Д., <sup>1,3</sup>Бабинцева А.Г.,  
<sup>1,3</sup>Агафонова Л.В., <sup>2</sup>Макарова Е.В., <sup>1</sup>Фрунза А.В.

*Высшее государственное учебное учреждение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», <sup>1</sup>кафедра педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины; <sup>2</sup>кафедра ухода за больными и высшего медсестринского образования, Черновцы; <sup>3</sup>Родильный дом №2, отделение интенсивной терапии новорожденных, Черновцы, Украина*

Целью исследования явилось определить прогностическую и диагностическую ценность малонового диальдегида мочи в качестве маркера острого повреж-

дения почек у критически больных доношенных новорожденных детей.

В исследование включено 67 критически больных доношенных новорожденных детей, в том числе 31 новорожденный с острым повреждением почек (ОПП) - I группа и 36 новорожденных без ОПП - II группа. Контрольная (III группа) включала 40 здоровых доношенных детей. Уровень малонового диальдегида мочи (МДА) измеряли с помощью теста, основанного на реакции МДА с тиобарбитуровой кислотой. Полученные данные выявили, что средний и 95% доверительный интервал (95% ДИ) для МДА мочи составили 12,7 (11,5; 13,9) мкмоль/л в I группе, 10,2 (9,61; 10,8) мкмоль/л - во II группе, 9,01 (8,16; 9,93) мкмоль/л в III группе ( $p_{I-II}<0,05$ ,  $p_{I-III}<0,05$ ,  $p_{II-III}<0,05$ ). Анализ кривой ROC показал, что МДА мочи имеет AUC 0,80 (95% ДИ 0,68; 0,93,  $p=0,0014$ ) для ОПП. Оптимальная точка МДА мочи составила 12,0 мкмоль/л; для ОПП чувствительность и специфичность МДА мочи - 68,2% (95% ДИ 45,1%; 86,1%) и 85,7% (95% ДИ 69,7%; 95,1%), соответственно, с прогностической ценностью позитивного результата 75,0% (95% ДИ 55,9%; 87,6%) и прогностической ценностью негативного результата 81,1% (95% ДИ 69,7%; 88,9%), с соотношением правдоподобности позитивного результата - 4,77 (95% ДИ 2,02; 11,3), соотношением правдоподобности негативного результата - 0,37 (95% ДИ 0,20; 0,69).

Представленные данные подтверждают результаты исследований о возможности использования МДА мочи как биомаркера ОПП у критически больных новорожденных. Для оценки точности диагностики других сывороточных и мочевых маркеров оксидативного стресса и почечной дисфункции, что позволит разработать математическую модель прогноза и диагностики ОПП у новорожденных детей, необходимо продолжить исследования в этом направлении.

## რეზიუმე

შარდის მალონური დიალდეჰიდი, როგორც თირკმლების ნეონატალური მწვავე დაზიანების პროგნოზული და დიაგნოსტიკური მარკერი

<sup>1</sup>ი. გოდოვანეცი, <sup>1,3</sup>ა. ბაბინცევი, <sup>1,3</sup>ლ. აგაფონოვა,  
<sup>2</sup>ე. მაკაროვა, <sup>1</sup>ა. ფრუნზა

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, <sup>1</sup>პედიატრიის, ნეონატოლოგიის და პერინატალური მედიცინის კათედრა; <sup>2</sup>ავადმყოფის მოვლისა და უმალდეხი საქონო განათლების კათედრა; <sup>3</sup>სამშობიარო სახლი №2, ახალშობილთა ინტენსიური თერაპიის განყოფილება, ჩერნოვიცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა შარდის მალონური დიალდეჰიდის პროგნოზული და დიაგნოსტიკური მარკერული ღირებულების განსაზღვრა

თირკმლების მწვავე დაზიანების დროს კრიტიკულად ავადმყოფ დროულ ახალშობილებში.

კვლევაში ჩართული იყო 67 კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფი დროული ახალშობილი, მათ შორის - 31 თირკმლების მწვავე დაზიანებით (I ჯგუფი) და 35 თირკმლების მწვავე დაზიანების გარეშე (II ჯგუფი). საკონტროლო ჯგუფში ჩართული იყო 40 ჯანმრთელი დროული ახალშობილი (III ჯგუფი). შარდის მალონური დიალექტი (შმდ) განისაზღვრა ტესტით, რომელიც ეფუძნება შმდ-ის რეაქციას თიობარბიტურატის მჟავასთან. მიღებული შედეგებით გამოვლინდა, რომ საშუალო და 95% სარწმუნო ინტერვალი შმდ-თვის I ჯგუფში შეადგენს 12,7 (11,5; 13,9) მკმოლ/ლ, II ჯგუფში - 10,2 (9,61; 10,8) მკმოლ/ლ, III ჯგუფში - 9,01 (8,16; 9,93) მკმოლ/ლ ( $p_{I-II} < 0,05$ ,  $p_{I-III} < 0,05$ ,  $p_{II-III} < 0,05$ ). ROC-ის მრუდის ანალიზმა აჩვენა, რომ თირკმლის მწვავე დაზიანების დროს შმდ-ს  $AUC=0,80$  (95%-იანი სარწმუნო ინტერვალი 0,68; 0,93,  $p=0,0014$ ). შმდ-ის ოპტიმალურმა წერტილმა შეადგინა 12,0 მკმოლ/ლ; თირკმლის მწვავე

დაზიანების დროს შმდ-ის მგრძობელობა და სპეციფიკურობა - 68,2% (95% სარწმუნო ინტერვალი 45,1%; 86,1%) და 85,7% (95% სარწმუნო ინტერვალი 69,7%; 95,1%), შესაბამისად, დადებითი შედეგის პროგნოზული ღირებულებით - 75,0% (95% სარწმუნო ინტერვალი 55,9%; 87,6%), უარყოფითი შედეგის პროგნოზული ღირებულებით - 81,1% (95% სარწმუნო ინტერვალი 69,7%; 88,9%), დადებითი შედეგის მოსალოდნელობის შეფარდებით - 4,77 (95% სარწმუნო ინტერვალი 2,02; 11,3), უარყოფითი შედეგის მოსალოდნელობის შეფარდებით - 0,37 (95% სარწმუნო ინტერვალი 0,20; 0,69).

მიღებული შედეგებით დასტურდება შმდ-ს მონაცემების თირკმლების მწვავე დაზიანების ბიომარკერად გამოყენების მიზანშეწონილობა კრიტიკულად ავადმყოფ ახალშობილებში. ახალშობილებში თირკმლის მწვავე დაზიანების დროს თირკმლის დისფუნქციის დიაგნოსტიკის სხვა შრატისმიერი და შარდის მარკერების სიზუსტის შეფასებისათვის აუცილებელია კვლევების გაგრძელება ამ მიმართულებით.

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ

Колесник Я.В., Жаркова Т.С., Ржевская О.А., Кварацхелия Т.М., Сорокина О.Г.

*Харьковский национальный медицинский университет, кафедра детских инфекционных заболеваний;  
Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, кафедра педиатрии №2;  
кафедра общей и клинической иммунологии и аллергии, Украина*

Инфекционный мононуклеоз является одним из наиболее распространенных заболеваний детского возраста [14,20,21]. Согласно статистическим данным ВОЗ, в различных странах мира вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) инфицировано от 60% до 98% населения, при этом лишь у 20-30% наблюдается манифестная форма инфекционного процесса в виде инфекционного мононуклеоза (ИМ) [19,23,24].

До недавнего времени ИМ считался самоограничивающимся заболеванием, так как основное клинико-патогенетическое проявление этой инфекции - доброкачественный лимфопролиферативный процесс [7]. Однако, результаты исследований последнего десятилетия ставят перед необходимостью пересмотра отношения к данному заболеванию как к абсолютно доброкачественному и показать возможность его неблагоприятного течения с формированием, в ряде случаев, патологических изменений, угрожающих жизни

больного [3,17,26], что во многом определяется реакцией иммунных факторов [6,15,22].

При отсутствии адекватного контроля со стороны основных составляющих противовирусного иммунитета (цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры, Th1-зависимые механизмы иммунного ответа) возможна неконтролируемая пролиферация В-лимфоцитов, которая может привести к малигнизации ВЭБ-инфицированных клеток с развитием злокачественных лимфолиферативных заболеваний [4,10]. Некоторые авторы считают, что указанная онкопатология чаще развивается при затяжном и/или волнообразном течении ИМ [16,21,25]. Другие утверждают, что малигнизация - это процесс, не зависящий от варианта течения болезни, однако, в некоторой степени, определяющийся продолжительностью манифестного периода заболевания [4,13].



Необходимо отметить, что в литературных источниках по сей день нет четких данных о клинико-лабораторных критериях прогнозирования возможного течения ИМ у детей, тогда как решение данного вопроса позволит более адекватно подойти к формированию комплекса терапевтических мероприятий, необходимых для выявления путей совершенствования методов прогнозирования течения и исходов ИМ у детей.

Целью исследования явилось определение клинико-лабораторных критериев неблагоприятного течения инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились дети (n=161) в возрасте 3-15 лет, больных ИМ. Из них у 140 (86,9%) заболевание протекало в среднетяжелой, у 21 (13,1%) - в тяжелой формах. Степень тяжести заболевания устанавливалась на основе клинических проявлений болезни и изменений параметров лабораторных данных. Детям проводились стандартные клинические и лабораторно-инструментальные обследования. Диагноз ИМ устанавливался с использованием методов ПЦР (выявление ДНК ВЭБ в крови) и ИФА (анти-ВЭБ IgM и IgG). У 140 (86,9%) детей ИМ протекал остро, гладко (первая группа), у 21 (13,1%) – неблагоприятно (волнообразное и/или затяжное течение) - вторая группа. Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести заболевания и другим параметрам. Все дети получали терапию, согласно утвержденным протоколам (Приказ МОЗ Украины №354 от 09.07.2004г.). Иммуный статус детей оценивался по результатам определения относительного содержания CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ клеток крови с помощью соответствующих моноклональных антител, концентрации сывороточных IgA, IgM, IgG - по методу Манчини и показателям цитокинового ответа – интерлейкинов (IL)-1 $\beta$  и IL-4, фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) – твердофазным иммуноферментным методом. Полученные результаты статистически обрабатывались с использованием общепринятых методов вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что на сегодняшний день ИМ у детей сохраняет свой характерный симптомокомплекс, в котором присутствуют интоксикация, лихорадка, тонзиллит, затрудненное носовое дыхание, лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки. Однако частота выявления и выраженность указанных проявлений в дебюте болезни, а также показатели лабораторных исследований в сравниваемых группах были различны. Наиболее характерные клинические проявления на начальных этапах заболевания в зависимости от его дальнейшего течения представлены на рис. 1.

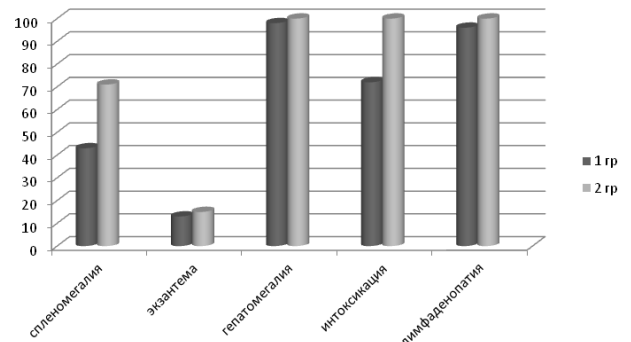


Рис. 1. Клинические проявления ИМ с формированием различных вариантов его течения

Интоксикация, проявлением которой были: слабость, снижение аппетита, головная боль, бледность кожных покровов, фебрильная лихорадка, при неблагоприятном течении ИМ встречалась у больных достоверно чаще в дебюте болезни, чем при гладком течении заболевания ( $p < 0,05$ ).

Постоянным симптомом заболевания являлось поражение носоглоточной миндалины, с чем и связана заложенность носа (затруднение носового дыхания). При этом значимых различий в выраженности симптомов аденоидита у детей в группах сравнения не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Наиболее ранним и постоянным симптомом ИМ являлось поражение ротоглотки, характеризовавшееся гиперемией слизистой, бугристостью ее задней стенки, гипертрофией небных миндалин. У всех больных указанные изменения сочетались с явлениями тонзиллита. Установлено, что гнойный тонзиллит в остром периоде заболевания достоверно чаще встречался при дальнейшем неблагоприятном его течении ( $p < 0,05$ ).

Лимфопролиферативный синдром выявлен практически у всех госпитализированных детей. Однако у пациентов с формированием на последующих этапах неблагоприятного течения болезни имела место генерализованная лимфаденопатия с вовлечением в процесс 5-6 групп лимфатических узлов и более значимым увеличением подчелюстных лимфатических образований ( $3,8 \pm 0,6$  см), в то время как, при гладком течении отмечалось, в основном, увеличение размеров тонзиллярных ( $1,9 \pm 0,3$  см) и заднешейных ( $1,2 \pm 0,12$  см) лимфатических узлов ( $p < 0,05$ ). У всех больных при пальпации лимфоузлы были плотной консистенции, эластичные, не спаянные между собой и с подлежащими тканями. Цвет кожи над ними не изменялся.

Практически у всех больных определялся гепатолиенальный синдром. В ходе исследования установлено, что более значимое увеличение размеров печени ( $4,4 \pm 0,94$  см) наблюдалось у детей второй группы в сравнении с первой ( $2,7 \pm 0,24$  см) ( $p < 0,05$ ), которое сопровождалось развитием реактивного гепатита, о чем свидетельствует повышение активности АЛТ.

Спленомегалия встречалась достоверно чаще при развитии неблагоприятного течения ИМ. Выявлено, что размеры селезенки увеличивались у детей с последующим гладким течением ИМ, в среднем, на  $1,45 \pm 0,24$  см, в то время как у сравниваемых больных – на  $2,85 \pm 0,41$  см ( $p < 0,05$ ).

Среди наблюдаемых больных в 15% случаев имела место экзантема, без специфической локализации, что, на наш взгляд, в большинстве случаев связано с приемом антибиотиков (ампициллин и его аналоги). Аналогичное объяснение появления сыпи при ИМ приводят в своих работах многие авторы [8,12,20]. Морфологически сыпь была точечной, мелко - и/или крупно - пятнистой, с геморрагическим компонентом, нередко имела тенденцию к слиянию. Появление экзантемы не отражало дальнейший вариант течения заболевания и встречалась на ранних этапах ИМ практически с одинаковой частотой у детей обеих сравниваемых групп. Показатели гемограммы приведены на рис. 2.

В результате исследования установлено, что в периферической крови анемия и тромбоцитопения встречались достоверно чаще при формировании неблагоприятного течения ИМ ( $p < 0,05$ ). В сравниваемых группах детей общевоспалительные изменения в гемограмме (лейкоцитоз, повышение СОЭ) регистрировались с одинаковой частотой.

Гематологическая манифестация ИМ с развитием в дальнейшем неблагоприятного течения заболевания сопровождалась значительной нейтропенией в отличие от детей группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Предположительно, что развитие нейтропении связано с усилением апоптотического потенциала нейтрофильных гранулоцитов, аналогичного мнения придерживаются Барычева Л.Ю. и соавт. [2].

Повышение числа лимфоцитов и моноцитов отмечалось в обеих сравниваемых группах. Атипичные мононуклеары отсутствовали у 15 больных с последующим неблагоприятным течением ИМ; в то время как, у детей с гладким течением заболевания атипичные мононуклеары не выявлены только в 9% случаев ( $p < 0,05$ ). Некоторые авторы [5,12] полагают, что на этапах манифестации заболевания атипичные мононуклеары - это В-лимфоциты, активированные ВЭБ. В поздние сроки клинических проявлений большая часть атипичных мононуклеаров - это Т-лимфоциты [8,15]. Дальнейшее отсутствие атипичных мононуклеаров на поздних этапах болезни, на наш взгляд, свидетельствует о выраженном апоптозе Т-клеток и иммунной дисфункции, которая проявляется в угнетении отдельных составляющих иммунного ответа. Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета отражены в таблице 1.

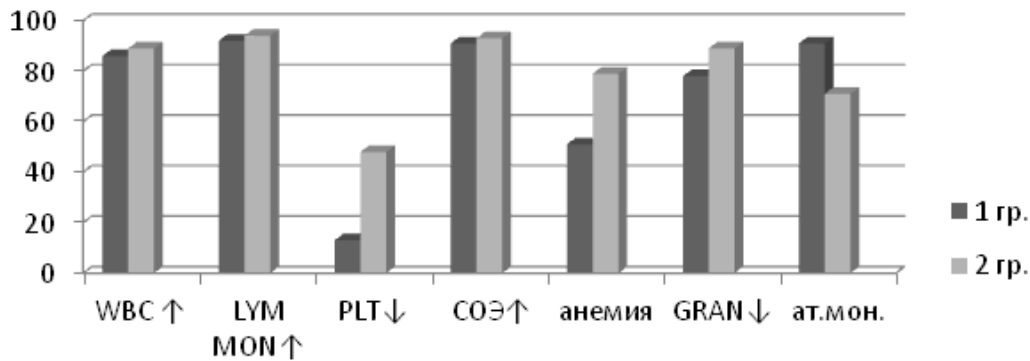


Рис. 2. Показатели гемограммы

Таблица 1. Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета

Показатель	Показатели иммунного ответа (M±m)			P1	P 2
	Здоровые N=22	1 группа N=140	2 группа N=21		
CD3+-клетки (%)	58,2±2,4	79,4±3,5	38,3 ±2,3	P<0,05	P<0,05
CD4+-клетки (%)	33,8±1,5	28,4±2,9	19,2±1,8	P>0,05	P<0,05
CD8+-клетки (%)	28,3±1,2	41,6±2,4	9,4 ±1,8	P<0,05	P<0,05
CD16+-клетки (%)	15,6±1,1	21,6±2,3	9,3±1,4	P<0,05	P<0,05
CD19+-клетки (%)	20,2±1,2	41,1±2,12	50,2±2,11	P<0,05	P<0,05
Ig M (г/л)	1,03±0,2	2,16±0,1	6,1±0,1	P<0,05	P<0,05
Ig G (г/л)	7,03±0,3	16,1±0,6	8,02±1,2	P<0,05	P>0,05
Ig A (г/л)	1,01±0,15	3,8±0,9	4,5±0,8	P<0,05	P<0,05

P 1-достоверность различий между детьми первой группы и здоровыми.

P 2- достоверность различий между детьми второй группы и здоровыми

Таблица 2. Показатели цитокинового ответа

Показатель	Средние величины показателей (M±m)			P 1	P 2
	Здоровые N=22	1 гр. N=140	2 гр. N=21		
IL 1β пг/мл	26,41±2,3	98,07±13,16	34,7±2,1	P<0,05	P>0,05
IL 4 пг/мл	25,24±2,4	24,01 ±2,03	231,1±26,06	P>0,05	P<0,05
ФНО α пг/мл	23,88±2,3	81,27±12,91	25,02±2,07	P<0,05	P>0,05

P 1-достоверность различий между детьми первой группой и здоровыми;

P 2- достоверность различий между детьми второй группой и здоровыми

При исследовании иммунного ответа больных ИМ выявлено, что в большинстве случаев гладкое течение ИМ сопровождается активацией как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, о чем свидетельствуют высокие показатели относительного содержания CD3+, CD8+, CD16+, CD19+ лимфоцитов и иммуноглобулинов класса А, М, G (таблица 1). Полученные результаты совпадают с данными множества ученых, полагающих, что при эффективной иммунной реакции организма, приводящей в дальнейшем к выздоровлению, в острый период ИМ отмечается активация клеточного и гуморального механизмов иммунного ответа [4,10].

У пациентов с развившимся в последующем неблагоприятным течением заболевания отмечалась иммунная дисфункция, которая проявлялась в угнетении клеточного звена и усилении гуморальных механизмов иммунного ответа (снижение экспрессии маркеров лимфоцитов: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и повышение титра IgA IgM, IgG). Результаты проведенных исследований совпадают с данными авторов о возникновении на ранних этапах ИМ, при развитии неблагоприятного течения болезни, депрессии клеточного звена иммунитета с преобладанием снижения содержания CD-клеток и повышением уровня антителообразования [3,18]. Показатели цитокинового ответа представлены в таблице 2.

Анализ цитокинового статуса детей в дебюте ИМ выявил выраженные различия между сравниваемыми группами. Из данных таблицы 2 явствует, что при формировании у детей гладкого течения заболевания показатель уровня IL-1β и ФНО-α превышает таковые группы контроля, что отражает выраженный Т-хелперный ответ в сторону Th1-типа. У детей с развитием неблагоприятного течения болезни активация IL-1β и ФНО-α была менее значительной (p<0,05). Содержание IL-4 у пациентов I группы сохранялось на уровне показателей группы контроля, а у больных с развившимся впоследствии неблагоприятным течением ИМ имела место выраженная активация синтеза этого цитокина, в частности, функционирование иммунной системы у детей второй группы происходило по Th2-зависимому пути. Аналогичная трактовка формирования различных вариантов клинического течения с позиции

оценки цитокинового статуса детей встречается и у других исследователей [10,13].

#### Выводы:

1. Клиническими критериями развития неблагоприятного течения ИМ на ранних этапах манифестации заболевания являются: генерализованная лимфаденопатия с вовлечением в процесс 5-6 групп лимфатических узлов, с преимущественной реакцией подчелюстных лимфатических образований, гнойный тонзиллит, выраженное увеличение размеров печени и селезенки на фоне анемии, тромбоцитопении, нейтропении и отсутствия атипичных мононуклеаров в гемограмме.
2. Формирование иммунного ответа у детей с последующим благоприятным течением инфекционного мононуклеоза характеризуется активацией как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. При развитии неблагоприятного течения ИМ отмечается угнетение клеточного звена и усиление гуморальных механизмов иммунного ответа.
3. Выявленные в результате проведенного исследования клиничко-иммунологические различия могут быть основой создания в дальнейшем прогностических алгоритмов установления течения ИМ у детей и возможных его исходов, что позволит снизить процент неблагоприятных результатов болезни и наметить пути усовершенствования лечения больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барычева Л.Ю. Показатели адаптивного иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом, обусловленным вирусом Эпштейна-Барр / Л.Ю.Барычева, М.В.Голубева, А.В.Волкова. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. - №2(131). – С. 30-33.
2. Барычева Л.Ю. Функциональное состояние системы нейтрофильных гранулоцитов у детей с инфекцией, обусловленной вирусом Эпштейна-Барр / Л.Ю.Барычева, М.С.Шалина, М.В.Голубева // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2012. - №1. - С. 21-25.
3. Блохина Е. Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 65–70.
4. Выговская О. В., Крамарев С. А., Дорошенко В. О., Шпак И. В. Инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей: вопросы этиологии, патогенеза, иммунодеза, лечения // Практикующий лікар 2012. - № 4. - С. 29-34.

5. Гилева Р.А. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр / Р.А.Гилева, З.А.Хохлова, Ю.С.Чечет, А.С.Арсененко, Л.М.Поволоцкая // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, №5. – С.722-725.

6. Глей А. И. Хронічні форми Епштейн-Барр вірусної інфекції // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. -2009. - № 2. – С.-69-71.

7. Дрыганова М.Б. Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр у детей: клинико-иммунологические параллели / М.Б. Дрыганова, Г.П. Мартынова, Л.М. Куртасова // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. - № 3. – С. 13-17.

8. Дутлова Д.В. Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологии заболевания / Д.В.Дутлова, О.И.Уразова, А.П.Помогаева // Детские инфекции. – 2016. - №1. – С. 30-34.

9. Калинина Н.М. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Н.М.Калинина, Л.Б.Дрыгина, Т.В.Горейко // Инфекция и иммунитет. – 2001. – Т. 1, №2. – С. 121-130.

10. Крамарев С.А., Выговская О.В. Эпштейна — Барр вирусная инфекция у детей // Актуальная инфектология. 2013. - №1(1). - С. 73-78.

11. Крамарь Л.В. Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе различной этиологии / Л.В.Крамарь, О.А.Карпухина. // Современные проблемы науки и образования. – 2012. - №6. – С. 98-102

12. Краснова Е.И. Клиника и диагностика инфекционного мононуклеоза у детей грудного возраста / Е.И.Краснова, А.В.Васюнин, Н.А.Никифорова. А.С.Поздняков // Детские инфекции. – 2004. - №1. – С. 6-10.

13. Кудин А. П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна-Барр инфекция. Часть 3. Хроническая ВЭБ-инфекция и хронические ВЭБ-ассоциированные заболевания // Медицинские новости. – 2006. – Т. 1, №8. – С. 25-31.

14. Кудин А. П. Показатели состояния иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей / А. П. Кудин, Т. Р. Романовская, М. В. Белевцев // Весті НАН Беларусі. Серыя Медыцынскіх навук. – 2007. – №2. – С. 13-20.

15. Лесина О. Н. Катамнез часто болеющих пациентов, перенесших инфекционный мононуклеоз и эффективность иммунореабилитации / О. Н. Лесина, Д. Ю. Курмаева. // Известия высших учебных заведений. – 2010. - №2(14). – С. 62–67.

16. Леженко Г.О. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-иммунологическая характеристика / Г.О. Леженко, Е.В. Усачева, Е.А. Силина, Т.Н. Пахольчук // Актуальная инфектология. 2013. - №.1(1). – С. 56-60.

17. Разгуляева А.В. Современные представления об этиологии и патогенезе инфекционного мононуклеоза / А.В. Разгуляева, О.П. Уханова // Наука и современность. - 2012. - № 2. - С. 62-67.

18. Собчак Д.М. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с циклическим и прогрессивным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза / Д.М.Собчак, О.В.Корочкина, Т.А.Свинцова, Т.В.Щукина, К.В.Кушман, Т.Ю.Бутина // Медицинский альманах. – 2014. - №4(34). – С. 56-60.

19. Сравнительная характеристика клинического течения и лабораторных данных первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции и ее реактивации у детей различных возрастных групп / [М. В. Антонова, Э. А. Кашуба, Т. Г. Дроздова и др.]. // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. - Т. 5, №2. – С. 19–24.

20. Тюняева Н. О., Софронова Л. В. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики

и лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2014. - Т. 21, №3. - С. 184-190.

21. Хмилевская С. А. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза у детей / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. - №5(54). – С. 45–50.

22. Хмилевская С. А. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: особенности цитокинового ответа и иммунопатологические реакции / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева, Е. В. Михайлова. // Саратовский медицинский журнал. – 2009. - Т. 5, №2. – С. 222–226.

23. Шарипова Е. В. Герпес-вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз / Е. В. Шарипова, И. В. Бабаченко. // Журнал инфектологии. – 2013. – Т 5, № 2. – С. 5-12.

24. Шведова Н.М. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторное обоснование и экономическая эффективность применения иммунокорректоров / Н. М. Шведова, Е. В. Михайлова, Ю. С. Цека, Т. К. Чудакова. // Саратовский медицинский журнал. – 2013. - Т. 9, №3. – С. 512–517.

25. Balfour H.H. Infectious mononucleosis / H.H. Balfour Jr, S.K. Dunmire, K.A. Hogquist // Clinical & Translational Immunology. – 2015. – Vol. 4.

26. Cohen J.I. Epstein–Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8–9 September 2008. / J.I. Cohen, H.Kimura, S.Nakamura, Y.H. Ko, E.S.Jaffe. // Ann. Oncol. — 2009. — 20 (9). — 1472–1482.

## SUMMARY

### CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CRITERIA FOR THE ADVERSE COURSE OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN

**Kolesnik Ya., Zharkova T., Rzhetskaya O., Kvaratskheliya T., Sorokina O.**

*Kharkiv National Medical University, Department of Children's Infectious Diseases; V.N. Karasin Kharkov National University, Department of Pediatrics №2; Department of Clinical Immunology and Allergy, Ukraine*

The article presents the results of our own studies to determine the criteria for the adverse variants of the course of infectious mononucleosis (IM) in children. The study was conducted in the regional children's infectious clinical hospital in Kharkov. 161 children aged three to fifteen years were under observation with diagnosis of infectious mononucleosis. Out of 161 ill children, 140 (86.9%) had moderate severity of disease, and 21 (13.1%) had severe forms. All children were prescribed standard clinical and laboratory-instrumental examinations. The diagnosis of IM was verified by PCR (detection of VEB DNA in the blood) and ELISA (anti-VEB Ig M and Ig G). In 140 children (86.9%) IM proceeded sharply, smoothly (the first group), in 21 (13.1%) - unfavorably (wave and / or prolonged course) - the second group. The groups were comparable according to age, the severity of the disease and other parameters. All children received therapy according to approved protocols (Order of the Ministry of

Health of Ukraine No. 354 of 09.07.2004). Immune status of children was assessed by determining the relative contents of CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD19 + blood cells with appropriate monoclonal antibodies, serum IgA, IgM, IgG concentration by Mancini and interleukin (IL) -1 $\beta$  cytokine response and -4, tumor necrosis factor (TNF  $\alpha$ ) is a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. Based on the results of observations, it was established that the prognostically unfavorable criteria of IM at the stages of manifestation of disease include: generalized lymphadenopathy involving 5-6 groups of lymph nodes and a significant increasing of them, purulent tonsillitis, marked increasing of size of liver and spleen on the background of anemia, thrombocytopenia, neutropenia and the absence of atypical mononuclears in the complete blood count. There is a depression of the cellular link and an increase in the humoral mechanisms of immune responses in case of development of adverse course of IM.

**Keywords:** children, infectious mononucleosis, clinical symptoms, immunity, prognosis

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ

**Колесник Я.В., Жаркова Т.С., Ржевская О.А., Кварацхелия Т.М., Сорокина О.Г.**

*Харьковский национальный медицинский университет, кафедра детских инфекционных заболеваний; Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, кафедра педиатрии №2; кафедра общей и клинической иммунологии и аллергии, Украина*

В статье приведены результаты исследований по определению критериев неблагоприятных вариантов течения инфекционного мононуклеоза (ИМ) у детей. Исследование проведено на базе областной детской инфекционной клинической больницы г. Харьков. Под наблюдением находились дети (n=161) в возрасте 3-15 лет, больные ИМ. Из них у 140 (86,9%) заболевание протекало в среднетяжелой, у 21 (13,1%) - в тяжелой форме. Всем детям проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Диагноз ИМ верифицировался методами ПЦР (выявление ДНК ВЭБ в крови) и ИФА (анти-ВЭБ IgM и IgG). У 140 (86,9%) детей ИМ протекал остро, гладко (первая группа), у 21 (13,1%) - неблагоприятно (волнообразное и/или затяжное течение) - вторая группа. Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести заболевания и другим параметрам. Все дети получали терапию, согласно утвержденным протоколам (Приказ МОЗ Украины №354 от 09.07.2004г.). Иммунологический статус детей оценивался по результатам опре-

деления относительного содержания CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ клеток крови с помощью соответствующих моноклональных антител, концентрации сывороточных IgA, IgM, IgG по методу Манчини и показателям цитокинового ответа - интерлейкинов (IL)-1 $\beta$ , и -4, фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) - твердофазный иммуноферментный метод. По результатам наблюдений установлено, что к прогностически неблагоприятным критериям ИМ на этапах манифестации заболевания относятся: генерализованная лимфаденопатия с вовлечением в процесс 5-6 групп лимфатических узлов со значительным их увеличением, гнойный тонзиллит, выраженное увеличение размеров печени и селезенки на фоне анемии, тромбоцитопения, нейтропения и отсутствие атипичных мононуклеаров в гемограмме. При развитии неблагоприятного течения ИМ отмечается угнетение клеточного звена и усиление гуморальных механизмов иммунного ответа.

## რეზიუმე

ინფექციური მონონუკლეოზის არაკეთილსაიმედო მიმდინარეობის კლინიკურ-იმუნოლოგიური კრიტერიუმები ბავშვებში

ი. კოლესნიკი, ტ. ჟარკოვა, ო. რევესკაია, ტ. კვარაცხელია, ო. სოროკინა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა ინფექციურ დაავადებათა კათედრა, უკრაინა; ხარკოვის ვ.კარაზინის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, პედიატრიის №2 კათედრა, ზოგადი და კლინიკური იმუნოლოგიის და ალერგიის კათედრა, უკრაინა

სტატიაში მოტანილია კვლევის შედეგები ბავშვებში ინფექციური მონონუკლეოზის მიმდინარეობის არაკეთილსაიმედო ვარიანტების კრიტერიუმების განსაზღვრის შესახებ. კვლევა ჩატარდა ხარკოვის საოლქო ბავშვთა ინფექციური კლინიკური საავადმყოფოს ბაზაზე. დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ინფექციური მონონუკლეოზით დაავადებული 3-15 წლ. 161 ბავშვი; მათგან 140 (86,9%) ბავშვში დაავადება მიმდინარეობდა საშუალო სიმძიმის, ხოლო 21-ში (13,1%) - მძიმე ფორმით. ყველა ბავშვს ჩატარდა სტანდარტული კლინიკური და ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული გამკვლევა. ინფექციური მონონუკლეოზის დიაგნოზი ვერიფიცირებული იყო პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქციის და იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდებით. 140 (86,9%) ბავშვში ინფექციური მონონუკლეოზი მიმდინარეობდა მწვავედ, თანაბრად (I ჯგუფი), 21-ში (13,1%) - არაკეთილსაიმედოდ (ტალღოვანი და/ან განხვრდილებული მიმდინარეობა; II ჯგუფი). ჯგუფები ურთიერთშესაბამისი იყო ბავშვების ასაკის, დაავადების მიმდინარეობის და სხვა

პარამეტრების მიხედვით. ყველა ბავშვს ჩატარდა შესაბამისი პროტოკოლით დამტკიცებული მკურნალობა (უკრაინის ჯანმრთელობის დაცვის მინისტრის ბრძანება № 354, 09.07.2004). ბავშვების იმუნური სტატუსი შეფასდა CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+-უჯრედების შეფარდებითი შემცველობის განსაზღვრით შესაბამისი მონოკლონური ანტისხეულების საშუალებით და შრატის-მიერი IgA, IgM, IgG კონცენტრაციის დადგენით მანჩინის მეთოდით, ასევე, ციტოკინური პასუხის მაჩვენებლებით – IL-1β- და 4-ით, ნეკროზული ზრდის ფაქტორით – მყარფაზოვანი იმუნოფერმენტული მეთოდით. დაკვირვების შედეგების მიხედვით დადგენილია, რომ ინფექციური მონო-

ნუკლეოზის პროგნოზულად არაკეთილსაიმედო კრიტერიუმებს დაავადების მანიფესტაციის ეტაპზე მიეკუთვნება: გენერალიზებული ლიმფადენოპათია, პროცესში ლიმფური კვანძების 5-6 ჯგუფის ჩათრევით და მათი მნიშვნელოვანი გადიდებით, ჩირქოვანი ტონზილიტი, ღვიძლის და ელენთის ზომების გამოხატული მომატება ანემიის, თრომბოციტოპენიის, ნეიტროპენიის და ჰემოგრამაში ატიპიური მონონუკლეარების არარსებობის ფონზე. ინფექციური მონონუკლეოზის არაკეთილსაიმედო მიმდინარეობის განვითარებისას აღინიშნება იმუნური პასუხის უჯრედული რგოლის დათრევნა და ჰუმორული მექანიზმების გაძლიერება.

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РАЗВИТИЯ ХРОМАФФИННЫХ КЛЕТОК НАДПОЧЕЧНИКОВ (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Обернихин С.С., <sup>1</sup>Яглова Н.В., <sup>2</sup>Цомартова Д.А., <sup>2</sup>Торбек В.Э., <sup>2</sup>Иванова М.Ю.

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ морфологии человека», Москва;

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение

«Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Транскрипционная и посттранскрипционная регуляция эмбрионального и постэмбрионального гистогенезов – активно развивающееся направление биологии развития. Полученные данные в этой области не только расширили имеющиеся знания, но зачастую существенно изменили представление о морфогенезе некоторых органов [1, 28, 47]. Надпочечники состоят из двух гистогенетически разнородных структур – коркового и мозгового вещества. Уникальность строения и функции мозгового вещества приобретаются в результате реализации сложной программы развития, обусловленной микроокружением формирующегося коркового вещества. Помимо этого в прошлом веке в научной литературе неоднократно описывались клетки на границе коркового и мозгового вещества, морфологически демонстрирующие черты кортикостероцитов и хромаффинных клеток. Таким образом, возникает вопрос о пластичности в реализации генетической программы развития мозгового вещества, что возможно достигается транскрипционной и посттранскрипционной регуляцией гистогенеза и требует дальнейших исследований.

Надпочечники развиваются из двух различных эмбриональных зачатков. Корковое вещество развивается из висцерального листка спланхнотома мезодермы, тогда как мозговое происходит из клеток нервного гребня [29]. Надпочечники появляются в виде адреногонадного зачатка (АГЗ) на 28-30-ые сутки беременности у человека (9-й день эмбрионального развития

у мышей) и характеризуются экспрессией стероидогенного фактора 1 (SF1) [31]. Как парный орган АГЗ впервые появляется в виде утолщения целомического эпителия между урогенитальным гребнем и дорсальной брыжейкой. Каждый АГЗ содержит смешанную популяцию клеток адренокортикального и гонадных прогениторных клеток. SF1-положительные клетки АГЗ, затем отслаиваются от эпителия и внедряются в мезенхиму мезодермы [65]. После расслаивания большинство клеток АГЗ мигрируют дорсолатерально для образования первичных гонад. Субпопуляция клеток АГЗ, которые экспрессируют более высокие уровни SF1, мигрирует дорсомедиально для формирования первичных надпочечников, так называемой надпочечниковой фетальной зоны. На 48-ой день эмбрионального развития у человека (11,5-13,5 день у мышей) клетки нервного гребня мигрируют в развивающуюся фетальную зону [54]. Эти клетки сохраняются в виде отдельных островков, разбросанных по всему эмбриональному надпочечнику вплоть до рождения, и, в конечном счёте, сливаются и дифференцируются в продуцирующие катехоламины хромаффинные клетки [17]. Далее надпочечник начинает отделяться от окружающей мезенхимы и инкапсулируется с образованием волокнистого слоя над развивающимися кортикальными клетками. Этот процесс в основном завершается к 52-му дню внутриутробного развития у человека (на 14,5 сутки у мышей) [12]. Адренокортикальные и хромаффинные клетки тесно связаны в

периодах эмбрионального и постнатального развития. Глюкокортикоиды надпочечников играют значимую роль в продукции гормонов хромаффинных клеток, регулируя экспрессию фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (PNMT), что приводит к тому, что адреналин, а не норадреналин является доминирующим катехоламином мозгового вещества надпочечников в постнатальном периоде [21]. После инкапсулирования корковое вещество надпочечников эмбриона быстро расширяется. Надпочечник плода человека является одним из крупнейших органов на этом сроке (0,2% от общей массы тела и почти размером с почку), причем 80% железы состоит из клеток фетальной зоны [43].

Клетки нервного гребня, мигрируя по развивающемуся эмбриону, генерируют широкий спектр различных клеточных популяций, в том числе хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников и параганглии [19]. Параганглии состоят из катехоламинсодержащих нейроэндокринных клеток. Некоторые параганглии являются хеморецепторами и связаны с ветвями блуждающего и языкоглоточного нервов головы и шеи. Остальные параганглии выполняют эндокринные функции и тесно взаимодействуют с вегетативной нервной системой, секретируя катехоламины для поддержки гомеостаза в условиях стресса [42]. Они формируют вненадпочечниковые (экстраадренальные) хромаффинные клетки. Вненадпочечниковые хромаффинные клетки появляются в кластерах от уровня верхнего шейного ганглия до таза, часто в ассоциации с симпатическими ганглиями, брюшной аортой и урогенитальными органами [60]. Вненадпочечниковые (экстраадренальные) хромаффинные клетки в отличие от надпочечниковых в основном норадренергические [5,60]. Считается, что они являются важным источником катехоламинов во время развития плода [86,87,98]. Орган Цуккеркандля является самым большим кластером вненадпочечниковых (экстраадренальных) хромаффинных клеток и находится вблизи надпочечников, вокруг зарождающейся нижней брыжеечной артерии [60,82]. Он исчезает в постнатальном периоде.

Раннее развитие клеток нервного гребня

Нервный гребень – уникальная популяция клеток позвоночных, которая часто называется «четвертым зародышевым листком», так как она образуется вместе с другими зародышевыми листками и вносит вклад в формирование разнообразных типов клеток и тканей [66]. Клетки нервного гребня представляют собой переходную популяцию эмбриональных предшественников, которая возникает из дорсального отдела нервной трубки на раннем этапе развития. Индукция нервного гребня начинается с взаимодействия между эпидермальной эктодермой и нервной трубкой с образованием границы между ними. Впоследствии клетки нервного гребня формируются в пограничных областях, которые поднимаются в виде складок и, в конеч-

ном счете, сходятся, образуя дорсальную среднюю линию нервной трубки. Эти клетки мигрируют по периферии по стереотипным путям. Во время и после миграции клетки дифференцируются в очень широкий диапазон производных. Таким образом, существуют две ключевые особенности клеток нервного гребня – способность к миграции и мультипотентность [16].

Развитие хромаффинных клеток надпочечников

Хромаффинные клетки надпочечников вначале появляются среди тирозингидроксилаза-экспрессирующих клеток, у которых подавляется экспрессия нейронных маркеров и сохраняется экспрессия катехоламинергических [84]. У мышей анатомическая сегрегация развивающихся хромаффинных клеток происходит путём дифференцировки превертебральных симпатических нейробластов, когда хромаффинные клетки мигрируют в поперечном направлении, сливаясь в центре с клетками коры надпочечников, образуя тем самым мозговое вещество [38,45]. Только на 14-ый день эмбрионального развития у мышей субпопуляция хромаффинных клеток начинает экспрессировать PNMT [13, 56]. Долгое время считалось, что хромаффинные клетки и симпатические нейробласты имели общую клетку-предшественницу – симпаоадреналовую клетку [53]. Это предположение основано на способности хромаффинных клеток *in vivo* и *in vitro* приобретать нейроподобный фенотип при стимуляции фактором роста нервов (nerve growth factor, NGF) [7,17]. Отмечено также, что невозможно отличить хромаффинные клетки и симпатические нейробласты на 11,5 день эмбрионального развития у мышей доступными методами, так как они экспрессируют одинаковый набор поверхностных антигенов [8]. Однако, недавние исследования показали, что большинство хромаффинных клеток имеют другое происхождение и возникают из предшественников шванновских клеток [26], которые также являются производными клеток нервного гребня (рис. 1). Предшественники шванновских клеток дают начало широкому диапазону других видов клеток, таких как эндонейральные фибробласты в периферических нервах [44], меланоциты [4], парасимпатические нейроны черепных, тазовых и сердечных ганглиев [20,23], одонтобласты [49] и нейроны кишечника [89].

Факторы транскрипции и нейроэндокринная дифференцировка

Развитие хромаффинных клеток и симпатических нейронов зависит от микроокружения и внешних сигналов, поступающих в процессе дифференцировки. Глюкокортикоиды, локально синтезируемые корой надпочечников, хорошо известны как регуляторы определенных аспектов дифференцировки хромаффинных клеток. У млекопитающих они необходимы для индукции адренергического фенотипа, поскольку экспрессия PNMT зависит от глюкокортикоидов. Кроме того, глюкокортикоиды требуются для экспрессии нейроэндокринного секреторного белка хро-

могранина А [25]. Изучение развития прогениторных клеток надпочечников и симпатических ганглиев *in vitro* показали, что глюкокортикоиды подавляют развитие нейронального фенотипа, в частности препятствуют появлению отростков у симпатoadреналовых клеток-предшественников [61]. Однако, дальнейшие исследования установили, что у мышей, нокаутированных по гену рецепторов глюкокортикоидов, клетки мозгового вещества надпочечников имели типичное строение и экспрессировали маркеры хромаффинных клеток [25]. Отсутствие сигналинга глюкокортикоидов не изменяло развитие клеток, но подавляло экспрессию PNMT, вследствие чего клетки становились норадренергическими [90]. Большое значение в понимании роли коркового вещества в развитии хромаффинных клеток имеют результаты экспериментов с аблацией коркового вещества, показавшие, что отсутствие как глюкокортикоидов, так и других факторов, синтезируемых кортикостероцитами, существенно не влияет ни на миграцию предшественников хромаффинных клеток, ни на развитие их специфического фенотипа [30,56]. Сигналинг глюкокортикоидов играет определенную роль в поддержании популяции хромаффинных клеток в постнатальном периоде онтогенеза. Показано, что делеция генов рецепторов глюкокортикоидных гормонов приводит к апоптозу хромаффинных клеток надпочечников и ускоряет гибель хромаффинных клеток внадпочечниковой локализации, а введение препаратов глюкокортикоидных гормонов замедляет гибель внадпочечниковых хромаффинных клеток [69].

Хромаффинные клетки, как другие виды эндокринных клеток, развиваются в непосредственной близости от специализированной хорошо развитой сети капилляров, необходимой для выброса продуцируемых гормонов [67]. Показано, что клетки феохромоцитомы крысы PC12 подвергаются хромаффинно-подобной дифференцировке, когда культивируются с эндотелиальными клетками надпочечников [62]. Кроме того, у *Xenopus laevis* сосудистая сеть обеспечивает индуктивные сигналы, необходимые для развития эндокринных клеток поджелудочной железы [52]. Положительные сигналы, которые индуцируют эндокринный фенотип симпатoadреналовых клеток, могут быть идентифицированы с помощью детальных исследований экспрессии генов. Dlk1, член семейства эпидермального фактора роста (EGF) и Notch лиганд [51], широко представлен на ранних стадиях развития млекопитающих, однако его экспрессия становится ограниченной на поздних стадиях [24]. мРНК dlk1 экспрессируется в симпатoadреналовых клетках сразу после их заселения в дорсальную аорту и быстро подавляется в предшественниках симпатических нейронов, однако сохраняется у предшественников хромаффинных клеток [41]. Хотя многие годы предполагалось, что dlk1 играет роль в дифференциации хромаффинных клеток, но этим данным по сей день нет экспериментального подтверждения.

Раннее развитие хромаффинных клеток и симпатических нейронов, которые имеют общую трансрегуляторную сеть, зависит от специфических факторов транскрипции, включая Phox2b [39, 72], Ascl1 [33, 37], Insm1 [93], Hand2 [32, 64], Gata2/3 [63, 88], AP-2 $\beta$  (activating protein 2 $\beta$ ) [81] и Islet-1 [40] (рис. 1). За исключением AP-2 $\beta$ , который обнаруживается при миграции клеток нервного гребня, экспрессия этих генов инициируется вскоре после того, как клетки агрегируются в дорсальной аорте в ответ на локальный сигнал BMP-2/4/7 (костные морфогенетические белки, bone morphogenetic protein) [36,79].



Рис. Транскрипционная и посттранскрипционная регуляция дифференцировки хромаффинных клеток надпочечников

Phox2b (Paired-like homeobox 2b), фактор транскрипции гомеодомена, который связан с развитием норадренергических фенотипов клеток [72] и висцеральных рефлекторных путей [15], был идентифицирован как главный регулятор развития симпатoadреналовых клеток. В его отсутствие развитие как хромаффинных клеток, так и симпатических нейронов полностью блокируется [39]. Все остальные компоненты симпатoadреналовой транскрипционной сети имеют различные функции, определяющие развитие клеток, включая норадренергическую, нейронную и эндокринную дифференцировку, регуляцию пролиферации и клеточную гибель. Хотя предшественники хромаффинных клеток и симпатических нейронов имеют, в основном, идентичный набор факторов транскрипции в процессе их раннего развития, некоторые из этих факторов обладают различным уровнем экспрессии и их функции могут быть не одинаковыми для этих типов клеток.

Транскрипционный фактор Ascl1 (Achaete-scute homolog 1) играет значимую роль в процессе нейрогенеза различных клеточных популяций центральной и периферической нервной системы [70,71]. Он транзиторно экспрессируется в симпатических нейронах и хромаффинных клетках. Следует отметить, что Ascl1 более длительно экспрессируется в предшественниках хромаффинных клеток в сравнении с предшественни-



ками симпатических нейронов, что может иметь значение для их дифференцировки в нейроэндокринные клетки. Действительно, большинство эмбриональных хромаффинных клеток *Ascl1*-дефицитных мышей характеризуются повышенными уровнями экспрессии нескольких нейронных маркеров, включая нейрофиламент 68, и отсутствием типичных секреторных гранул, что свидетельствует о нарушении нейроэндокринной дифференцировки [37]. *Ascl1* также играет ключевую роль в развитии различных других типов клеток, таких как эндокринные клетки легких [68], С-клетки щитовидной железы [46]. *Ascl1a*, гомолог *Ascl1*, необходим для терминальной дифференцировки эндокринных клеток гипофиза [73].

*Ascl1* имеет важное значение для экспрессии *Insm1* (Insulinoma-associated protein 1, zinc-finger transcription factor), который также является частью симпатoadренальной транскрипционной сети [93]. *Insm1* является значимым регулятором целого ряда эндокринных клеток, включая хромаффинные клетки [93], эндокринные клетки гипофиза [92], клетки островков поджелудочной железы [27], а также карциномы лёгких нейроэндокринного происхождения [14]. Помимо своей роли в развитии эндокринных клеток, *Insm1* также необходим для ранней дифференцировки некоторых групп нейронов, включая симпатические нейроны [93], сенсорные нейроны спинального ганглия [18] и обонятельные нейроны [80]. При изучении потери функциональной активности *Insm1* показано, что он играет значимую роль в развитии симпатических нейронов и хромаффинных клеток. Дифференцировка симпатических нейронов у *Insm1*-дефицитных мышей происходит правильно, хотя с большой задержкой, их пролиферативная активность снижена. Напротив, *Insm1*-null мутация значительно влияет на терминальную дифференцировку хромаффинных клеток [93]. В частности, уровень экспрессии PNMT и хромогранина А, которые являются маркерами эндокринного фенотипа, значительно снижен, в то время как экспрессия нейронного маркера нейрофиламента-L повышена [27].

LIM-гомеодоменный транскрипционный фактор *Islet-1* является регулятором дифференцировки клеток островков поджелудочной железы, но также принимает участие в развитии симпатoadренальных клеток [40], мотонейронов [55], спинальных сенсорных нейронов [85], нейронов сетчатки [22] и сердца [11]. В симпатoadренальных клетках экспрессия *Islet-1* начинается вскоре после заселения ими дорсальной аорты и сохраняется в симпатических ганглиях и хромаффинных клетках надпочечников, хотя и на гораздо более низких уровнях. *Islet-1* не требуется для начальной дифференцировки симпатoadренальных клеток из нервного гребня, однако необходим для выживания предшественников симпатических нейронов и экспрессии *Gata2*[40].

Подобным действием обладает и транскрипцион-

ный фактор AP-2 $\beta$ , который также необходим для выживания субпопуляции симпатических нейронов [81]. Он требуется для эндокринной дифференцировки и созревания хромаффинных клеток, включая правильное образование хромаффинных везикул и регулирование уровней экспрессии PNMT [34].

Кроме того, развитие симпатoadренальных клеток регулируется различными факторами транскрипции Sox. В то время как экспрессия белка Sox10 из группы SoxE происходит еще в мигрирующих клетках нервного гребня и, по существу, необходима для инициации развития, как симпатических ганглиев, так и мозгового вещества надпочечников [78], иницирование из SoxC группы белков Sox4 и Sox11 следует за Phox2B [74]. Sox4 и Sox11 идентифицированы как дополнительные значимые регуляторы выживаемости и пролиферации предшественников симпатических нейронов [74]. Sox4 также участвует в развитии эндокринных клеток островков поджелудочной железы [94].

Таким образом, хромаффинные клетки и симпатические нейроны, несмотря на экспрессию аналогичного набора факторов транскрипции во время их раннего развития, по-разному зависят от этих факторов. Необходимо отметить, что некоторые факторы транскрипции, которые в основном влияют на раннее развитие предшественников симпатических нейронов, важны для терминальной дифференцировки и созревания хромаффинных клеток.

В наших исследованиях впервые показано, что постнатальное поддержание пула хромаффинных клеток надпочечников регулируется также и транскрипционным фактором PRH/Hhex. PRH/Hhex является супрессором пролиферации клеток и одним из регуляторов развития производных энтодермы в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза [58]. Ранее считалось, что нейроны периферической нервной системы, в том числе и хромаффинные клетки, не экспрессируют PRH/Hhex в постнатальном развитии [83]. Исследование PRH/Hhex выявило его присутствие в ядрах хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников крыс пубертатного и постпубертатного возраста, а также снижение пролиферативной активности клеток при его активации [2]. Эти данные позволяют предположить, что PRH/Hhex может участвовать и в регуляции эмбрионального гистогенеза хромаффинных клеток.

Эпигенетическая роль микроРНК в посттранскрипционной регуляции

В течение последнего десятилетия роль посттранскрипционной регуляции в морфогенетических процессах в различных органах получила признание научного сообщества. МикроРНК (miRs) представляют собой небольшие некодирующие РНК, которые играют значимую роль в отключении генов [59]. Выяснилось, что микроРНК принимают активное участие в развитии различного типа клеток, включая производные клеток нервного гребня [35, 96]. Wnt1-

сге-опосредованная утрата функции эндорибонуклеазы дайсер, фермента необходимого для биогенеза микроРНК [10], приводит к существенной гибели предшественников симпатических нейронов, тогда как их дифференцировка остаётся незатронутой [35, 96]. В хромаффинных клетках дайсер-дефицитных мышей повышена экспрессия нейрофиламента-М и, следовательно, они фенотипически напоминают нейроны. С другой стороны, в симпатических нейронах наблюдается снижение экспрессии синаптического белка и они, в свою очередь, напоминают хромаффинные клетки [84]. Хотя эти наблюдения позволяют предположить, что дайсер может играть существенную роль в дифференцировке симпатoadреналовых линий, тем не менее, его утрата заметно не приводит к полной конверсии хромаффинных клеток в симпатические нейроны и наоборот. Тем не менее, дайсер-зависимый механизм с участием микроРНК, по-видимому, необходим для различных вариантов экспрессии генов хромаффинных клеток и симпатических нейронов. Интересно отметить, что эндокринным клеткам островков поджелудочной железы также требуется дайсер для подавления экспрессии нескольких паннейрональных генов, включая SCG10 (superior cervical ganglion 10 protein), нейрофиламент-М и нейрофиламент-Л. Предполагается, что основным механизмом является вовлечение фактора транскрипции RE1 (Silencing Transcription Factor, REST), который репрессирует нейрональные гены в ненейрональных клетках, являясь, ингибитором нейронной дифференцировки и отрицательным регулятором нейрогенеза [48]. Некоторые микроРНК по-разному экспрессируются в хромаффинных клетках и симпатических нейронах. К ним, в частности относятся микроРНК-124 и микроРНК-375 [84]. МикроРНК-124 специфически связана с нейронами и четко обнаруживается в симпатических нейронах, но отсутствует в хромаффинных клетках. Показано, что микроРНК-124 играет роль в нейрогенезе [91,6], способна стимулировать рост нейритов [95] и нацелена на РНК-связывающий белок РТВР1 (polyurimidine tract binding protein 1) глобального репрессора альтернативного сплайсинга в ненейрональных клетках [57] и SCP1 (small C-terminal domain phosphatase 1), который связан с REST [91].

Уровень экспрессии микроРНК-375 в хромаффинных клетках надпочечников достаточно высок, но её уровень гораздо менее выражен в симпатических нейронах и мозге [50, 77]. Функция микроРНК-375 достаточно хорошо изучена в поджелудочной железе, в которой она необходима для правильного развития клеток островков и регуляции секреции инсулина [75]. Экспрессия микроРНК-375 наблюдалась также в гипофизе и нейроэндокринных клетках легкого, что указывает на то, что она играет общую роль в дифференцировке эндокринных клеток [76]. Мишенями, которые подавляются микроРНК-375, являются транскрипционный коактиватор YAP1 (yes-associated

protein 1) – белок-регулятор, активирующий транскрипцию генов, участвующих в пролиферации клеток и подавляющий транскрипцию проапоптотических генов [68, 97], а также NuD – РНК-связывающий белок, который необходим при развитии нейронов, включая рост нейритов [3,9]. Более выраженная экспрессия Ascl1 в хромаффинных клетках по сравнению с симпатическими ганглиями и повышенная экспрессия нейронных маркеров в хромаффинных клетках у Ascl1- и дайсер-дефицитных мышей, указывает на возможность того, что микроРНК-375-опосредованная функция Ascl1 играет значимую роль в нейроэндокринной дифференцировке симпатoadреналовых клеток.

В совокупности все эти данные свидетельствуют, что посттранскрипционная регуляция микроРНК играет ведущую роль в развитии симпатoadреналовых клеток, в утрате ими черт, характерных для генерирующих и проводящих импульс нейронов и приобретении ими фенотипа эндокринных клеток с регулируемым гранулярным типом секреции. Профиль микроРНК этих клеток определен только на относительно поздней стадии развития, поскольку их более ранняя изоляция чрезвычайно сложна. Определение микроРНК в ранних стадиях дифференцировки клеток может стать основой для понимания механизмов развития в норме и злокачественной трансформации клеток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Яглова Н.В., Обернихин С.С. Развитие иммунной системы потомства после иммуностимулирующего воздействия в ранние сроки беременности. М.: ИНФРА-М, 2017. 220с.
2. Яглова Н.В., Обернихин С.С., Цомартова Д.А., Назимова С.В., Яглов В.В. Экспрессия транскрипционного фактора PRH/Hex в хромаффинных клетках надпочечников в постнатальном развитии и его роль в регуляции пролиферативных процессов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018; 165(4):505-508.
3. Abdelmohsen K, Hutchison ER, Lee EK et al. miR-375 inhibits differentiation of neurites by lowering HuD levels. Mol Cell Biol. 2010; 30:4197–4210.
4. Adameyko I, Lallemand F, Aquino JB. et al. Schwann cell precursors from nerve innervation are a cellular origin of melanocytes in skin. Cell. 2009; 139:366–379.
5. Ahonen M, Soynila S, Joh TH. Pre- and postnatal development of rat retroperitoneal paraganglia. J Auton Nerv Syst. 1987; 18:111–120.
6. Åkerblom M, Sachdeva R, Barde I et al. MicroRNA-124 is a subventricular zone neuronal fate determinant. J Neurosci. 2012; 32: 8879–8889.
7. Anderson DJ, Axel R. A bipotential neuroendocrine precursor whose choice of cell fate is determined by NGF and glucocorticoids. Cell. 1986; 47:1079–1090.
8. Anderson DJ, Carnahan JF, Michelsohn A, Patterson PH. Antibody markers identify a common progenitor to sympathetic neurons and chromaffin cells in vivo and reveal the timing of commitment to neuronal differentiation in the sympathoadrenal lineage. J Neurosci. 1991; 11:3507–3519.

9. Anderson KD, Sengupta J, Morin M, Neve RL, Valenzuela CF, Perrone-Bizzozero NI. Overexpression of HuD accelerates neurite outgrowth and increases GAP-43 mRNA expression in cortical neurons and retinoic acid-induced embryonic stem cells in vitro. *Exp Neurol*. 2001; 168:250-258.
10. Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, Hannon GJ. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature*. 2001; 409:363-366.
11. Cai CL, Liang X, Shi Y, Chu PH, Pfaff SL, Chen J, Evans S. Isl1 identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart. *Dev Cell*. 2003; 5:877-889.
12. Ce K, Hammer GD. Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex. *Trends Endocrinol Metab*. 2002; 13(5):200-208.
13. Chan WH, Gonsalvez DG, Young HM, Southard-Smith EM, Cane KN, Anderson CR. Differences in CART expression and cell cycle behavior discriminate sympathetic neuroblast from chromaffin cell lineages in mouse sympathoadrenal cells. *Dev Neurobiol*. 2016; 76: 137-149.
14. Cueto A, Burigana F, Nicolini A, Lugnani F. Neuroendocrine tumors of the lung: histological classification, diagnosis, traditional and newtherapeutic approaches. *Curr. Med. Chem*. 2014; 21(9):1107-16.
15. Dager S, Pattyn A, Lofaso F et al. Phox2b controls the development of peripheral chemoreceptors and afferent visceral pathways. *Development*. 2003; 130:6635-6642.
16. Donoghue PC, Graham A, Kelsh RN. The origin and evolution of the neural crest. *Bioessays*. 2008; 30(6):530-41.
17. Doupe AJ, Landis SC, Patterson PH. Environmental influences in the development of neural crest derivatives: glucocorticoids, growth factors, and chromaffin cell plasticity. *J Neurosci*. 1985; 5(8):2119-2142.
18. Duggan A, Madathany T, de Castro SCP et al. Transient expression of the conserved zinc finger gene INSM1 in progenitors and nascent neurons throughout embryonic and adult neurogenesis. *J Comp Neurol*. 2008; 507:1497-1520.
19. Dupin E, Le Douarin NM. The neural crest, a multifaceted structure of the vertebrates. *Birth Defects Res*. 2014; 102:187-209.
20. Dyachuk V, Furlan A, Shahidi MK, et al. Neurodevelopment. Parasympathetic neurons originate from nerve-associated peripheral glial progenitors. *Science*. 2014; 345:82-87;
21. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev*. 1998; 19(2):101-143.
22. Elshatory Y, Everhart D, Deng M et al. Islet-1 controls the differentiation of retinal bipolar and cholinergic amacrine cells. *J Neurosci*. 2007; 27:12707-12720.
23. Espinosa-Medina I, Outin E, Picard CA, et al. Neurodevelopment. Parasympathetic ganglia derive from Schwann cell precursors. *Science*. 2014; 345:87-90.
24. Falix FA, Tjon-A-Loi MRS, Gaemers IC et al. DLK1 protein expression during mouse development provides new insights into its function. *ISRN Dev Biol*. 2013; 2013. doi:10.1155/2013/628962.
25. Finotto, S., Kriegstein, K., Schober, A., et al. Analysis of mice carrying targeted mutations of the glucocorticoid receptor gene argues against an essential role of glucocorticoid signalling for generating adrenal chromaffin cells. *Development*. 1999; 126: 2935-2944.
26. Furlan A, Dyachuk V, Kastri ME, et al. Multipotent peripheral glial cells generate neuroendocrine cells of the adrenal medulla. *Science*. 2017; 357(4346): eaal3753.
27. Gierl MS, Karoulias N, et al. The zinc-finger factor *Insm1* (IA-1) is essential for the development of pancreatic beta cells and intestinal endocrine cells. *Genes Dev*. 2006; 20:2465-2478.
28. Gordon J., Manley N. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. *Development*. 2011; 138(18): 3865-3878.
29. Gruenwald P. Embryonic and postnatal development of the adrenal cortex, particularly the zona glomerulosa and accessory nodules. *Anat Rec*. 1946; 95:391-421.
30. Gut P, Huber K, Lohr J, et al. Lack of an adrenal cortex in *Sfl* mutant mice is compatible with the generation and differentiation of chromaffin cells. *Development*. 2005; 132:463-476.
31. Hatano O, Takakusu A, Nomura M, Morohashi K. Identical origin of adrenal cortex and gonad revealed by expression profiles of Ad4BP/SF-1. *Genes Cells*. 1996; 1(7):663-671.
32. Hendershot TJ, Clouthier DE et al. Conditional deletion of *Hand2* reveals critical functions in neurogenesis and cell type-specific gene expression for development of neural crest-derived noradrenergic sympathetic ganglion neurons. *Dev Biol*. 2008; 319:179-191.
33. Hirsch MR, Tiveron MC, Guillemot F et al. Control of noradrenergic differentiation and *Phox2a* expression by *MASH1* in the central and peripheral nervous system. *Development*. 1998; 125:599-608.
34. Hong SJ, Huh YH, Leung A, Choi et al. Transcription factor AP-2 $\beta$  regulates the neurotransmitter phenotype and maturation of chromaffin cells. *Mol Cell Neurosci*. 2011; 46:245-251.
35. Huang T, Liu Y, Huang M et al. *Wnt1*-cre-mediated conditional loss of *Dicer* results in malformation of the midbrain and cerebellum and failure of neural crest and dopaminergic differentiation in mice. *J Mol Cell Biol*. 2010; 2:152-163.
36. Huber K. The sympathoadrenal cell lineage: specification, diversification, and new perspectives. *Dev Biol*. 2006; 298:335-343.
37. Huber K, Brühl B, Guillemot F et al. Development of chromaffin cells depends on *MASH1* function. *Development*. 2002; 129:4729-4738.
38. Huber K, Kalcheim C, Unsicker K. The development of the chromaffin cell lineage from the neural crest. *Auton Neurosci*. 2009; 151:10-16.
39. Huber K, Karch N, Ernsberger U et al. The role of *Phox2B* in chromaffin cell development. *Dev Biol*. 2005; 279:501-508.
40. Huber K, Narasimhan P, Shtukmaster S et al. The LIMhomeodomain transcription factor *Islet-1* is required for the development of sympathetic neurons and adrenal chromaffin cells. *Dev Biol*. 2013; 380:286-298.
41. Huber K. Segregation of neuronal and neuroendocrine differentiation in the sympathoadrenal lineage. *Cell Tissue Res*. 2015; 359:333-341.
42. Jänig W. Autonomic nervous system. In: Schmidt RF, Thews G (eds) *Human physiology*. Springer, Berlin, 1989; pp 333-370.
43. Johannisson E. The foetal adrenal cortex in the human. Its ultrastructure at different stages of development and in different functional states. *Acta Endocrinol*. 1968; 58. Suppl.130. 7+
44. Joseph NM, Mukoyama YS, Mosher JT, et al. Neural crest stem cells undergo multilineage differentiation in developing peripheral nerves to generate endoneurial fibroblasts in addition to Schwann cells. *Development*. 2004; 131:5599-5612.
45. Kameda Y. Signaling molecules and transcription factors involved in the development of the sympathetic nervous system, with special emphasis on the superior cervical ganglion. *Cell Tissue Res*. 2014; 357: 527-548].
46. Kameda Y, Nishimaki T, Miura M et al. *Mash1* regulates the development of C cells in mouse thyroid glands. *Dev Dyn*. 2007; 236: 262-270.
47. Kameda Y. Cellular and molecular events on the development of mammalian thyroid C cells. *Dev Dyn*. 2016 Mar;245(3):323-41.

48. Kanji MS, Martin MG, Bhushan A. Dicer1 is required to repress neuronal fate during endocrine cell maturation. *Diabetes*. 2013; 62:1602–1611.
49. Kaukua N, Shahidi MK, Konstantinidou C, et al. Glial origin of mesenchymal stem cells in a tooth model system. *Nature*. 2014; 513:551–554.
50. Kloosterman WP, Lagendijk AK, Ketting RF et al. Targeted inhibition of miRNA maturation with morpholinos reveals a role for miR-375 in pancreatic islet development. *PLoS Biol*. 2007; 5:e203.
51. Laborda J. The role of the epidermal growth factor-like protein dlk in cell differentiation. *Histol Histopathol*. 2000; 15:119–129.
52. Lammert E, Cleaver O, Melton D. Induction of pancreatic differentiation by signals from blood vessels. *Science*. 2001; 294:564–567.
53. Landis SC, Patterson PH. Neural crest cell lineages. *Trends Neurosci*. 1981; 4:172–175.
54. Le Douarin NM, Teillet MA. Experimental analysis of the migration and differentiation of neuroblasts of the autonomic nervous system and of neuroectodermal mesenchymal derivatives, using a biological cell marking technique. *Dev Biol*. 1974; 41(1):162–184.
55. Liang X, Song M-R, Xu Z et al. Isl1 is required for multiple aspects of motor neuron development. *Mol Cell Neurosci*. 2011; 47:215–222.
56. Lohr J, Gut P, Karch N, Unsicker K, Huber K. Development of adrenal chromaffin cells in Sfl heterozygous mice. *Cell Tissue Res*. 2006; 325:437–444.
57. Makeyev EV, Zhang J, Carrasco MA, Maniatis T. The microRNA miR-124 promotes neuronal differentiation by triggering brain-specific alternative pre-mRNA splicing. *Mol Cell*. 2007; 27:435–448.
58. Martinez Barbera J., Clements M., Thomas P., Rodriguez T., Meloy D., Kioussis D., Beddington R. The homeobox gene Hex is required in definitive endodermal tissues for normal forebrain, liver and thyroid formation. *Development*. 2000; 127(11):2433–2445.
59. McManus MT, Sharp PA. Gene silencing in mammals by small interfering RNAs. *Nat Rev Genet*. 2002; 3:737–747.
60. McNicol AM. Adrenal Medulla and Paraganglia. *Humana*, New York, 2004, pp 227–243.
61. Michelsohn, A.M., Anderson, D.M. Changes in competence determine the timing of the two sequential glucocorticoid effects on sympathoadrenal progenitors. *Neuron*. 1992; 8:589–604.
62. Mizrachi Y, Naranjo JR, Levi BZ, Pollard HB, Lelkes PI. PC12 cells differentiate into chromaffin cell-like phenotype in coculture with adrenal medullary endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci*. 1990; 87:6161–6165.
63. Moriguchi T, Takako N, Hamada M et al. Gata3 participates in a complex transcriptional feedback network to regulate sympathoadrenal differentiation. *Development*. 2006; 133:3871–3881.
64. Morikawa Y, D'Autréaux F, Gershon MD, Cserjesi P. Hand2 determines the noradrenergic phenotype in the mouse sympathetic nervous system. *Dev Biol*. 2007; 307:114–126.
65. Morohashi K. The ontogenesis of the steroidogenic tissues. *Genes Cells*. 1997; 2(2):95–106.
66. Muñoz WA, Trainor PA. Neural crest cell evolution: how and when did a neural crest cell become a neural crest cell. In: Paul AT (ed) *Current topics in developmental biology*. Academic, Cambridge, 2015; 111:3–26
67. Murakami T, Oukouchi H, Uno Y et al. Blood vascular beds of rat adrenal and accessory adrenal glands, with special reference to the corticomedullary portal system: a further scanning electron microscopic study of corrosion casts and tissue specimens. *Arch Histol Cytol*. 1989; 52:461–476.
68. Nishikawa E, Osada H, Okazaki Y et al. miR-375 is activated by ASH1 and inhibits YAP1 in a lineage-dependent manner in lung cancer. *Cancer Res*. 2011; 71:6165–6173.
69. Parlato R, Otto C. et al. Conditional inactivation of glucocorticoid receptor gene in dopamine-beta-hydroxylase cells impairs chromaffin cell survival. *Endocrinology*. 2009; 150:1775–1781.
70. Parras CM, Schuurmans C, Scardigli R et al. Divergent functions of the proneural genes Mash1 and Ngn2 in the specification of neuronal subtype identity. *Genes Dev*. 2002; 16:324–338.
71. Pattyn A, Guillemot F, Brunet J-F. Delays in neuronal differentiation in Mash1/Ascl1 mutants. *Dev Biol*. 2006; 295:67–75.
72. Pattyn A, Morin X, Cremer H et al. The homeobox gene Phox2b is essential for the development of autonomic neural crest derivatives. *Nature*. 1999; 399:366–370.
73. Pogoda H-M, von der Hardt S, Herzog Wet al. The proneural gene ascl1a is required for endocrine differentiation and cell survival in the zebrafish denohypophysis. *Development*. 2006; 133:1079–1089.
74. Potzner MR, Tsarovina K, Binder E et al. Sequential requirement of Sox4 and Sox11 during development of the sympathetic nervous system. *Development*. 2010; 137:775–784.
75. Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J. et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*. 2004; 432:226–230.
76. Poy MN, Spranger M, Stoffel M. microRNAs and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9 (2):67–73.
77. Poy MN, Hausser J, Trajkovski M et al. miR-375 maintains normal pancreatic alpha- and beta-cell mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106: 5813–5818.
78. Reiprich S, Stolt CC, Schreiner S et al. SoxE proteins are differentially required in mouse adrenal gland development. *Mol Biol Cell*. 2008; 19:1575–1586.
79. Rohrer H. Transcriptional control of differentiation and neurogenesis in autonomic ganglia. *Eur J Neurosci*. 2011; 34:1563–1573.
80. Rosenbaum JN, Duggan A, Garcia-Anoveros J. Insm1 promotes the transition of olfactory progenitors from apical and proliferative to basal, terminally dividing and neuronogenic. *Neural Dev*. 2011; 6:6.
81. Schmidt M, Huber L, Majdzari A et al. The transcription factors AP-2β and AP-2α are required for survival of sympathetic progenitors and differentiated sympathetic neurons. *Dev Biol*. 2011; 355:89–100.
82. Schober A, Parlato R, Huber K, Kinscherf R, Hartleben B, Huber TB, Schutz G, Unsicker K. Cell loss and autophagy in the extraadrenal chromaffin organ of Zuckerkandl are regulated by glucocorticoid signalling. *J Neuroendocrinol*. 2013; 25:34–47.
83. Simpson M., Venkatesh I., Ben Callif L., Thiel L., Coley D., Winsor K., Wang Z., Kramer A., Lerch J., Blackmore M. The tumor suppressor HHEX inhibits axon growth when prematurely expressed in developing central nervous system neurons // *Mol Cell Neurosci*. 2015; 68:272–283.
84. Stubbusch J, Narasimhan P, Huber K et al. Synaptic protein and pan-neuronal gene expression and their regulation by Dicer-dependent mechanisms differ between neurons and neuroendocrine cells. *Neural Dev*. 2013; 8:16.
85. Sun Y, Dykes IM, Liang X, Eng SR, Evans SM, Turner EE. A central role for Islet1 in sensory neuron development linking sensory and spinal gene regulatory programs. *Nat Neurosci*. 2008; 11(11):1283–93.
86. Thomas SA, Matsumoto AM, Palmiter RD. Noradrenaline is essential for mouse fetal development. *Nature*. 1995; 374:643–646.
87. Tischler AS, Ruzicka LA, Donahue SR, DeLellis RA. Chro-

maffin cell proliferation in the adult rat adrenal medulla. *Int J Dev Neurosci.* 1989; 7:439–448.

88. Tsarovina K, Reiff T, Stubbusch J et al. The Gata3 transcription factor is required for the survival of embryonic and adult sympathetic neurons. *J Neurosci.* 2010; 30:10833–10843.

89. Uesaka T, Nagashimada M, Enomoto H. Neuronal differentiation in Schwann cell lineage underlies postnatal neurogenesis in the enteric nervous system. *J Neurosci.* 2015; 35:9879–9888.

90. Unsicker K, Huber K, Schober A, Kalchauer C. Resolved and open issues in chromaffin cell development // *Mechanisms of development.* 2013; 130:324–329.

91. Visvanathan J, Lee S, Lee B et al. The microRNA miR-124 antagonizes the anti-neural REST/SCP1 pathway during embryonic CNS development. *Genes Dev.* 2007; 21:744–749.

92. Welcker JE, Hernandez-Miranda LR, Paul FE et al. Insm1 controls development of pituitary endocrine cells and requires a SNAG domain for function and for recruitment of histone-modifying factors. *Development.* 2013; 140:4947–4958.

93. Wildner H, Gierl MS, Strehle M et al. Insm1 (IA-1) is a crucial component of the transcriptional network that controls differentiation of the sympatho-adrenal lineage. *Development.* 2008; 135:473–481.

94. Wilson ME, Yang KY, Kalousova A et al. The HMG box transcription factor Sox4 contributes to the development of the endocrine pancreas. *Diabetes.* 2005; 54:3402–3409.

95. Yu J-Y, Chung K-H, Deo M et al. MicroRNA miR-124 regulates neurite outgrowth during neuronal differentiation. *Exp Cell Res.* 2008; 314: 2618–2633.

96. Zehir A, Hua LL, Maska EL et al. Dicer is required for survival of differentiating neural crest cells. *Dev Biol.* 2010; 340:459–467.

97. Zhang Z-W, Men T, Feng R-C et al. miR-375 inhibits proliferation of mouse pancreatic progenitor cells by targeting YAP1. *Cell Physiol Biochem.* 2013b; 32:1808–1817.

98. Zhou QY, Quaife CJ, Palmiter RD. Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase gene reveals that catecholamines are required for mouse fetal development. *Nature.* 1995; 374:640–643.

## SUMMARY

### EPIGENETIC REGULATION OF ADRENAL CHROMAFFIN CELLS DEVELOPMENT (REVIEW)

<sup>1</sup>Obernikhin S., <sup>1</sup>Yaglova N., <sup>2</sup>Tsomartova D.,  
<sup>2</sup>Torbek V., <sup>2</sup>Ivanova M.

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution Research Institute of Human Morphology, Moscow; <sup>2</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Chromaffin cells of adrenal medulla have traditionally been considered as modified sympathetic neurons. However, the results of recent studies indicate the need to revise this concept. The article reviews recent findings in origin and ontogeny of adrenal chromaffin cells and transcriptional and posttranscriptional regulation of developmental processes. The article summarizes data on transcriptional control of chromaffin cells proliferation and maturation and participation of microRNA in regulation of chromaffin and sympathetic neuronal phenotype gene expression.

© GMN

**Keywords:** chromaffin cells, adrenals, transcription factors, epigenetic regulation, microRNA.

## РЕЗЮМЕ

### ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РАЗВИТИЯ ХРОМАФФИННЫХ КЛЕТОК НАДПОЧЕЧНИКОВ (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Обернихин С.С., <sup>1</sup>Яглова Н.В., <sup>2</sup>Цомартова Д.А.,  
<sup>2</sup>Торбек В.Э., <sup>2</sup>Иванова М.Ю.

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ морфологии человека», Москва; <sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников традиционно рассматривались как производные симпатических нейронов. Однако результаты исследований последних лет указывают на необходимость пересмотра этой концепции. Статья представляет собой обзор современных представлений о происхождении и развитии хромаффинных клеток надпочечников и их транскрипционной и посттранскрипционной регуляции в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза. Обобщены сведения об основных транскрипционных факторах, участвующих в пролиферации и дифференциации хромаффинных клеток, а также о роли микроРНК в регуляции экспрессии генов хромаффинных клеток и симпатических нейронов.

## რეზიუმე

თირკმელზედა ჯირკვლის ქრომაფინური უჯრედების განვითარების ეპიგენეტიკური რეგულაცია (მიმოხილვა)

<sup>1</sup>ს. ობერნიხინი, <sup>1</sup>ნ. იაგლოვა, <sup>2</sup>დ. ცომარტოვა,  
<sup>2</sup>ვ. ტორბეკი, <sup>2</sup>მ. ივანოვა

<sup>1</sup>ადამიანის მორფოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, მოსკოვი; <sup>2</sup>მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახელობის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მოსკოვი, რუსეთი

თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი ნივთიერების ქრომაფინური უჯრედები ტრადიციულად სიმპათიკური ნეირონების წარმოებულებად განიხილებოდა. თუმცა, ბოლო წლების გამოკვლევები მიუთითებს ამ კონცეფციის გადახედვის აუცილებლობაზე. სტატიაში წარმოდგენილია თანამედროვე შეხედულებების მიმოხილვა თირკმელზედა ჯირკვლის ქრომაფინური უჯრედების წარმოშობისა და განვითარების

ასევე, მისი ტრანსკრიპციული და პოსტრანსკრიპციული რეგულაციის შესახებ ონტოგენეზის პრე- და პოსტნატალურ პერიოდებში. განზოგადებულია მონაცემები ქრომაფინური უჯრედების პროლიფერაციასა და დიფერენ-

ცირებაში მონაწილე ძირითადი ტრანსკრიპციული ფაქტორების და მიკრორნმ-ის როლის შესახებ ქრომაფინური უჯრედების და სიმპატიკური ნეირონების გენების ექსპრესიის რეგულაციაში.

---

## THE IMPACT OF THE ACRYLIC MONOMER ON THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF RAT LINGUAL MUCOSA

Davydenko V., Starchenko I., Davydenko A., Trufanova V., Kuznetsov V.

*Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine*

It has been proved by evidence that monomers, even in small amount, causes inflammation of mucous membranes and pathological growth of epithelial cells, and can also cause local and general allergic reactions. And this is related not only to the mucous membrane of the prosthetic bed, but also to those ones that are in contact with the denture during the wearing, especially the lingual mucosa [6,7,9]. Causes of ulcerative lesions of the mucous membranes of periodontal tissues, the mouth floor, as well as the causes of occurrence of various types of stomatitis are known in dentistry. However, no data on the impact of the acrylic monomer on the oral mucosa and its effect on the morphologic structure of the taste receptors of the tongue have been found in the publications.

The analysis of publications [1,4,5] shows that diverse multiple factors can induce changes in taste sensitivity and the main irritants are the chemicals of different types. However, the study of the effect of the components of dental structural materials on the state of lingual mucosa, in particular, taste sensors, has not been fully elucidated to date. This gives us the grounds for further investigations of the impact of base acrylic resins on the state of taste sensitivity in patients during the adaptation to removable laminar dentures.

The previous paper [2] presents the findings of the study on the impact of the monomer of the «Ftoraks» base acrylic resin on the state of the rats' lingual mucosa in the early period (1 to 7 days) and its subsequent regeneration. The studies have found that the greatest changes in the lingual mucosa occur on day 3 and 7 after the application of monomer, and are of erosive-inflammatory origin. Regeneration of the lingual epithelium is delayed.

The purpose of the paper was the study of the effect of monomer of the «Ftoraks» base acrylic resin on the state of the rats' lingual mucosa within 2-4 weeks after its impact.

**Material and methods.** To achieve the objective of the research, the experimental studies were conducted on laboratory Wistar rats, aged 1 to 1.5 years (20 rats, 5 of which were assigned to the control group). Lingual mucosa of the rest of the animals was smeared with 2% aque-

ous solution of the monomer of the «Ftoraks» base acrylic resin twice a day. «Ftoraks» is the hot curing plastic of the powder-liquid type on the basis of the fluorine-containing acrylic copolymers. The powder (polymer) is the pink-stained fine-dispersed suspension graft-copolymer of the methacrylic acid methyl ether and fluorelastomer. The liquid (monomer) is the methacrylic acid methyl ether that is stabilized and contains coupling agent (diphenylopropane dimethacrylic ether).

The animals underwent euthanasia on the 14<sup>th</sup> (Group 5 of animals), 21<sup>st</sup> (Group 6) and 28<sup>th</sup> days (Group 7). All studies were conducted according to the rules of humane treatment of animals in accordance with the requirements of the Tokyo Declaration of the World Medical Association and the general ethical principles of working with experimental animals, which were approved by the first National Bioethics Congress [8]. After euthanasia the tongue were removed in rats which was subsequently fragmented on the root, lateral and frontal sections that were embedded into liquid paraffin using the «Microm» station for the embedding of paraffin blocks; sections from paraffin blocks were obtained and stained with haematoxylin-eosin by conventional methods [10,11]. Visualization of the microspecimens, their photographing and determination of the correlation between the multiple cell elements in the inflammatory infiltrate has been carried out on the microscope Olympus BX 41 with digital micro photo attachment and package of enclosed licensing software designed for morphometric research and statistical processing of the resulting data.

**Results and their discussion.** Morphological changes of the lingual mucosa were observed while contacting with the monomer during 14 days, indicating about the followed-up conversion of the acute inflammatory process into the chronic one, as well as the continued development of atrophic and compensatory-adaptive alterations in the lingual mucosa. First of all, the change in the nature of inflammatory infiltration was noteworthy, which was occasionally detected in the muscles of the tongue. The focal inflammatory infiltrates with predominantly lympho-

cytes and plasmacytes were found the most frequently, constituting  $61,23 \pm 2,3\%$  of all cell population, whereas macrophages ( $20 \pm 2,8\%$ ) were rare, and focal clusters of the neutrophil leukocytes ( $16,7 \pm 3,1\%$ ) were detected less frequently than in the previous experimental group [4]. Clustered aggregations of the mastocytes ( $2,07 \pm 0,56\%$ ) were often found in the perivascular spaces (Fig.1).

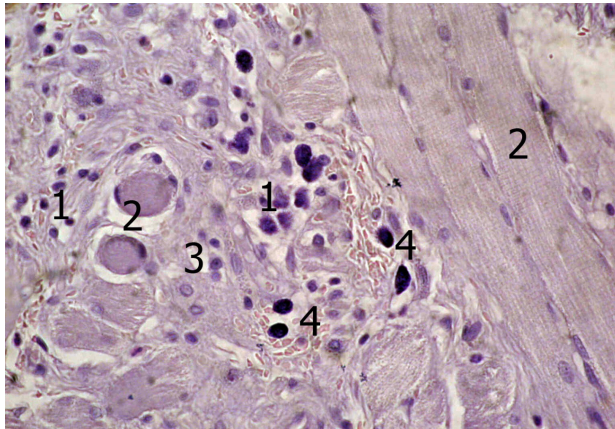


Fig. 1. Superficial portions of the tongue muscles (contact with the resin's monomer during 14 days). Slide mount.  $7\times$ . 1 – macrophages; 2 – muscle fibers; 3 – lymphocytes; 4 – mastocytes. Haematoxylin-eosin stain.  $280\times$

The occurrence of young cellular fibroblastic elements in superficial portions of the tongue muscles is also notable mainly in the connective tissue interlayers, which separate the individual muscle bundles. The occurrence of the latter is a reliable sign of the development of the reparative process, when in the area of the previously described foci of inflammation the proliferation of the connective tissue will occur, subsequently leading to the development of sclerotic processes.

Similar processes occurred directly in the mucous membrane. Thus, young fibroblasts (average of  $17,0 \pm 1,3\%$ ), along with scarce lymphoplasmocytic cellular infiltrations, were found in the lamina propria. Erosions and ulcerative defects were detected much less frequently than in the previous groups, the foci of proliferation of granulation tissue were detected quite often in the area of preexisting ulcers.

The latter was characterized, first of all, by the high density of location of heterogeneous cellular elements and thin-walled blood microvessels. Among the cellular elements of granulation tissue the mature macrophages, plasmacytes and lymphocytes were found quite often. Additionally, along with the described cellular elements in the granulation tissues of healing ulcer defects both poorly specialized fibroblasts and scarce mature, differentiated forms of the fibroblasts were detected.

Such emerging scars were often covered with a squamous epithelium; however, such epithelial layers had only 2-4 layers of poorly differentiated epithelial cells. Except cicatrizing ulcers, the ulcers, non-replaced with granulation tissue, were occasionally observed; in such cases the latter were detected on the periphery of the ulcerative de-

fect, in the form of relatively narrow interlayer. At some distance from the ulcerative defects and preserved erosions the covering epithelium of the lingual mucosa was characterized by uneven thickness with the prevalence of the thickening areas due to the prickly layer. The excessive formation of the horny substance and acantholysis was detected almost everywhere. Changes in the papillae of the lingual mucosa corresponded to those in the previous experimental group and showed a relative decrease in the number of the latter, atrophic changes and the presence of atypical forms. The described changes in papillae occurred in all portions of the tongue, though the changes on the lateral surfaces and root of the tongue were more pronounced than on the tip (Fig. 2).



Fig. 2. Mucous membrane of the lateral surface of the tongue (contact with the resin's monomer during 14 days). Slide mount. Lens:  $25\times$ , Ocular lens:  $10\times$ . 1 – covering epithelium; 2 – lingual muscles; 3 – filiform papillae with atrophic changes. Haematoxylin-eosin stain.  $250\times$

Changes in lingual mucosa and muscles of the tongue were detected in animals, the oral mucosa of which contacted with the resin's monomer within 21 days; they are specific for the chronic inflammatory process and implementation of the compensatory- adaptive processes aimed at minimizing the aggressive impact of the damaging agent. At the same time, in some cases, changes that were more typical for the acute alternative processes were preserved. In this way, in the lingual mucosa, mainly in the area of the lateral surfaces of the tongue's body and in the area of the root, the acute erosions were detected in separate observations, the morphological picture of which was presented above. Ulcers, the majority of which were with the signs of scarring and epithelization, were found more often in the same portions of the tongue. In the cicatrizing ulcerative defects, in contrast to the previous experimental group, among the cellular elements of the fibroblastic series, the mature fibroblasts ( $61,2 \pm 2,7\%$  of all cell elements of the fibroblastic series) dominated, whereas poorly specialized fibroblasts ( $38,8 \pm 2,2\%$ ) were found less frequently. In the granulation tissue of individual cicatrizing defects the fibroblasts became dominant cellular elements, indicating about maturation of granulation tissue and its gradual conversion into coarse-fibered connective one.

Inflammatory infiltrates directly in the muscles of the tongue were detected less frequently than in the previous experimental group. Inflammatory infiltration was represented exclusively by lymphocytes and plasmacytes, whereas macrophages were found less frequently, and leukocytes were detected in single observations and were presented, basically, by eosinophilic granulocytes. At the same time, it is notable, that on the separate areas in the superficial portions of the tongue some thickening of muscles of connective tissue interlayers (on the average of 10-12%), that separate individual bundles of the cross-striated muscles was detected, with some depletion of the latter by the cellular elements and increase of the relative amount of collagen fibers, indicating about the development of sclerotic processes.

Similar changes occur in the proper plate of the mucous membrane, where, in contrast to previously described experimental groups, there is a relative decrease in the number of blood vessels and cellular elements, presented mainly by fibroblasts. In some cases, lymphocytes and plasmacytes formed small clusters near the basal membrane and perivascular spaces. Additionally, in the area of the lateral surfaces of the tongue a straightening of a border between the proper plate and the covering epithelium of a mucous membrane, at the expense of flattening of connective tissue papillae, were observed quite often (Fig. 3).

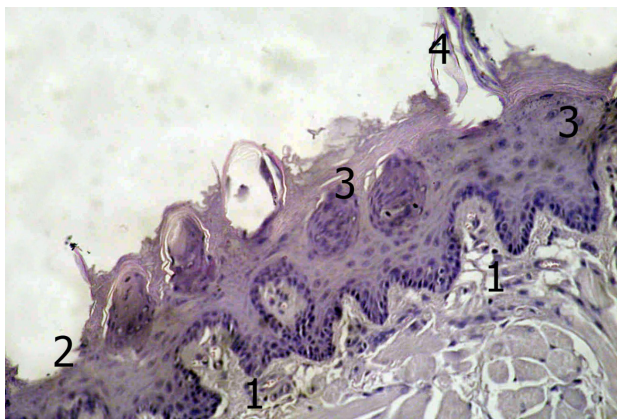


Fig. 3. Mucous membrane of the lateral surface of the tongue (contact with the resin's monomer during 21 days). Slide mount. Lens: 25 $\times$ , Ocular lens: 10 $\times$ . 1 – lamina propria of the mucous membrane; 2 – the area of atrophy of the covering epithelium; 3 – the areas of the thickening of the covering epithelium; 4 – altered filiform papilla. Haematoxylin-eosin stain. 250X

Changes in the covering epithelium of the mucous membrane, similarly to the previous experimental group, were characterized by thickening of the prickly layer, excessive keratinization, and events of keratolysis. At the same time, the areas, where the thickness of the covering epithelium was much less, were occasionally detected; first of all it concerns cicatrizing ulcerative defects.

The decrease in the density of localization of the filiform papillae was noted everywhere in the covering epithelium; many of them were with atrophic changes, and

there was a decrease in the number of foliate papillae in the root portions of the lateral surfaces of the tongue (Fig. 3). Noteworthy, the reduction of density of localization of fungiform papillae was detected in area of the tip of the tongue significantly rarely than in the intact animals, is [3, 12].

During the 28-day contact of the lingual mucosa with the monomer mainly atrophic and sclerotic processes, proliferating on the superficial parts of the cross-striated muscles, were observed in the lingual mucosa. Destructive processes in the mucous membrane, manifested by the formation of superficial erosions and deep ulcers were relatively rare and observed mainly on the lateral surfaces of the body of the tongue, with the overwhelming number of ulcerative defects with the phenomena of scarring and epithelization. In the cross-striated muscles of the tongue, located in the immediate vicinity of the mucous membrane, the inflammatory infiltrates were seldom detected, localizing mainly in the form of small focal infiltrates in connective tissue interlayers, separating individual muscle bundles. In the described cellular aggregations the amount of lymphocytes and plasmacytes (on the average of  $81 \pm 3,8\%$ ) was significant, whereas macrophages ( $12,4 \pm 2,7\%$ ) and eosinophilic leukocytes ( $4,7 \pm 0,9\%$ ), mastocytes ( $1,9 \pm 0,7\%$ ) were scarce.

It should be noted that in this experimental group the interlayers of intermuscular connective tissue were significantly thickened (on the average of 15-20%) with excessive formation of collagen fibers at relative scarcity of the cellular elements and insignificant number of blood vessels.

Similarly to the previous experimental group, the excessive number of the collagen fibers with a small amount of mature fibroblasts and minor accumulations of leukocytes and plasmacytes were detected in the proper plate of the connective tissue. At the same time the proper plate itself was slightly thickened in some cases, as compared with the intact group, and in the majority of observations, mainly on the lateral surface of the tongue's body the flattening of connective tissue papillae was observed, contributing to the flattening of the boundary between the proper plate and the covering epithelium.

In the covering epithelium of all parts of the tongue a thickening of the prickly layer was found, and the cellular series of epithelial cells were differentiated relatively clearly. It should be noted that the number of intraepithelial lymphocytes in the epithelial layer was significantly lower than in the previous experimental groups, but in comparison with the animals of the intact group their number was somewhat larger. As before, in almost all observations an excessive keratinization of the covering epithelium in all portions of gastric mucosa was detected with some decrease of density of filiform papillae location. There was also a decrease in the number of fungiform and foliate papillae; the preserved papillae of these types were characterized by reduced size, indicating about the atrophic changes. In circumvallate papillae, along with atrophic changes, a decrease in the number of gustatory buds, located on the lateral surfaces is noteworthy.



**Conclusion:** The studies confirm that the monomer of acrylic resin causes a number of pathological changes in the mucous membrane and muscles of the rat tongue, the nature of which varies depending on the duration of its impact.

On day 14 in the lingual mucosa the destructive processes are significantly delayed, substituting for the sclerotic processes in the proper plate and atrophic processes, observed, first of all, in the papillae of the tongue. It is appropriate to assume that such changes in the papillae will lead to violation of the taste reception, first of all, in the areas of lateral surfaces of the body of the tongue and in the root area.

At the same time, it should be noted that at the end of the experimental period (on day 28 of the contact of the monomer with the lingual mucosa), in the mucous membrane of the tongue, along with atrophic and sclerotic processes, the destructive changes and inflammatory reaction are evident. We hypothesize that this may indicate about partial recovery of taste sensitivity due to the decrease in the number of gustatory buds, taste papillae of different types and the increase in the period of their regeneration.

## REFERENCES

1. Будылина С.В. Исследование функциональной мобильности вкусовых рецепторов при гастроэзофагеальном рефлюксе / С.В. Будылина, Н.В. Костина // Научные труды IV съезда физиологов СНГ. – М. : Медицина-Здоровье, 2014. 94.
2. Давыденко В. Ю. Морфологические особенности слизистой оболочки языка крысы в ранний период воздействия на нее мономера акриловой пластмассы / В. Ю. Давыденко, М.Я. Нидзельский, И.И. Старченко [и др.] // Georgian Medical News. – 2016. – № 3 (252). – С. 102-107.
3. Давиденко В.Ю. Морфологічні особливості слизової оболонки різних ділянок язика щурів у нормі / В.Ю. Давиденко, М.Я. Нідзельський, І.І. Старченко [і ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип.2.– Том 2 (129). – С. 82-86.
4. Крихели Н.И. Вкусовая чувствительность и ее изменения / Н.И. Крихели, Д.И. Гаматаева, Н.Г. Дмитриева // Российская стоматология. – 2011. – № 2. – С. 15-19.
5. Куцевляк В. Ф. Изменение показателей вкусовой чувствительности сосочков языка при наличии в полости рта пломб из различных материалов / В.Ф. Куцевляк, М.Г. Щеголева // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2004. – № 1. – С. 203-206.
6. Неделко С.В. Клинико-лабораторная оценка состояния протезного ложа у ортопедических больных при использовании акриловых протезов с покрытием / С.В. Неделко // Крымский терапевтический журнал. – 2012. – № 3. – С. 119–122.
7. Нідзельський М.Я. Порівняльна характеристика рівня залишкового мономера в базисах знімних протезів із акрилових пластмас, виготовлених за різними технологіями полімеризації / М.Я. Нідзельський, В.Ю. Давиденко, Г.М. Давиденко [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини.– 2014. – Вип.2.– Том 2 (108). – С. 45-48.
8. Общие этические принципы работы с экспериментальными животными при проведении медицинских биологических исследований / Национальный конгресс з біоетики (Київ, 17-20 вересня 2001р.) // Ж.АМН України.– 2001.– Т.7, №4.– С. 814-816.
9. Садовский В.В. Эффективность применения стоматологических гелей для экранирования съёмных зубных протезов

/ В.В. Садовский, Ю.Г. Романова // Стоматология для всех. – 2013. – № 2. – С. 54-56.

10. Сапожников А.Г. Гистологическая и микроскопическая техника : руководство / А.Г.Сапожников, А.Е. Доросевич. – Смоленск : САУ, 2000. – 476 с.

11. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника: руководство для врачей и лаборантов / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов // М.: Медицина, 1996.– 544 с.

12. Семенова А.К. Морфофункціональна характеристика епітелію слизової оболонки спинки язика щурів у нормі / А.К. Семенова, Г.А. Єрошенко, Н.В. Гасюк [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини.– 2014. – Вип.2.– Том 2 (108). – С. 134-136.

## SUMMARY

### THE IMPACT OF THE ACRYLIC MONOMER ON THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF RAT LINGUAL MUCOSA

Davydenko V., Starchenko I., Davydenko A., Trufanova V., Kuznetsov V.

*Higher State Educational Establishment of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava, Ukraine*

The analysis of publications shows that diverse multiple factors can induce changes in taste sensitivity and the main irritants are the chemicals of different types. However, the study of the effect of the components of dental structural materials on the state of lingual mucosa, in particular, taste sensors, has not been fully elucidated to date.

The purpose of the paper was the study of the effect of monomer of the “Ftoraks” base acrylic resin on the state of the rats’ lingual mucosa within 2-4 weeks after its impact.

The previous paper [5] presents the findings of the study on the impact of the monomer of the “Ftoraks” base acrylic resin on the state of the rats’ lingual mucosa in the early period (1 to 7 days) and its subsequent regeneration. The studies have found that the greatest changes in the lingual mucosa occur on day 3 and 7 after the application of monomer, and are of erosive-inflammatory origin. Regeneration of the lingual epithelium is delayed.

The studies confirm that the monomer of acrylic resin causes a number of pathological changes in the mucous membrane and muscles of the rat tongue, the nature of which varies depending on the duration of its impact.

On day 14 in the lingual mucosa the destructive processes are significantly delayed, substituting for the sclerotic processes in the proper plate and atrophic processes, observed, first of all, in the papillae of the tongue. It is appropriate to assume that such changes in the papillae will lead to violation of the taste reception, first of all, in the areas of lateral surfaces of the body of the tongue and in the root area.

At the same time, it should be noted that at the end of the experimental period (on day 28 of the contact of the monomer with the lingual mucosa), in the mucous mem-

brane of the tongue, along with atrophic and sclerotic processes, the destructive changes and inflammatory reaction are evident. We hypothesize that this may indicate about partial recovery of taste sensitivity due to the decrease in the number of gustatory buds, taste papillae of different types and the increase in the period of their regeneration.

**Keywords:** acrylic resin's monomer, lingual mucosa, taste papillae, regeneration, morphological structure.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ МОНОМЕРА АКРИЛОВОЙ ПЛАСТМАССЫ НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЯЗЫКА У КРЫС

Давыденко В.Ю., Старченко И.И.,  
Давыденко А.Н., Труфанова В.П., Кузнецов В.В.

*Высшее государственное учебное заведение Украины  
«Украинская медицинская стоматологическая академия»,  
Полтава, Украина*

Анализ литературных источников указывает, что на вкусовую чувствительность влияет множество различных факторов; основными раздражителями являются химические вещества различных видов. Воздействие составляющих компонентов стоматологических конструкционных материалов на состояние слизистой оболочки языка, в частности на вкусовые рецепторы по сей день недостаточно изучено.

Целью исследования явилось определение влияния мономера базисной акриловой пластмассы «Фторакс» на состояние слизистой оболочки языка у крыс спустя 2-4 недели после его воздействия.

В ранее опубликованной авторами статье представлены результаты исследования по воздействию мономера базисной акриловой пластмассы «Фторакс» на состояние слизистой оболочки языка и ее регенерацию у крыс в раннем периоде (от 1 до 7 суток). Установлено, что наибольшие изменения в слизистой оболочке языка наступают на 3 и 7 сутки после нанесения мономера, которые носят эрозивно-воспалительный характер. Регенерация эпителия языка замедляется.

Полученные результаты ныне проведенного исследования подтверждают, что мономер акриловой пластмассы в слизистой оболочке и мышцах языка крысы вызывает ряд патологических изменений, характер которых зависит от продолжительности его воздействия.

На 14 сутки деструктивные процессы в слизистой оболочке языка существенно ослабевают, уступая место склеротическим и атрофическим процессам, наблюдаемым в сосочках языка. Следует предположить, что подобные изменения в сосочках ведут к нарушению вкусовой рецепции, в частности в области боковых поверхностей тела языка и его корня.

Необходимо отметить, что в конце экспериментального срока - на 28 сутки контакта мономера со слизистой оболочкой языка, в его слизистой оболочке, наряду с атрофическими и склеротическими процессами, продолжают развиваться деструктивные изменения и воспалительная реакция, что, по всей вероятности, свидетельствует о частичном восстановлении вкусовой чувствительности ввиду уменьшения числа вкусовых луковиц и вкусовых сосочков разных видов, увеличивая сроки их регенерации.

## რეზიუმე

აკრილის პლასტმასის მონომერის გავლენა ვირთავას ენის ლორწოვანი გარსის მორფოლოგიურ აღნაგობაზე

ვ. დავიდენკო, ი. სტარჩენკო, ა. დავიდენკო,  
ვ. ტრუფანოვა, ვ. კუზნეცოვი

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, პოლტავა, უკრაინა

ლიტერატურის წყაროების ანალიზი მიუთითებს, რომ საგემოვნო მგრძობელობის ცვლილებას სხვადასხვა ფაქტორი განაპირობებს. ძირითადი გამდიზიანებელი სხვადასხვა ტიპის ქიმიკატია; ამასთან, ნაკლები ყურადღება ექცევა სტომატოლოგიური კონსტრუქციული მასალების შემადგენელი კომპონენტების გავლენის შესწავლას ენის ლორწოვანი გარსის მდგომარეობაზე, კერძოდ – საგემოვნო რეცეპტორებზე.

ექსპერიმენტული კვლევის მიზანს შეადგენდა აკრილის პლასტმასის ბაზისური მონომერის «ფტორაქსი»-ს გავლენის შესწავლა ვირთავას ენის ლორწოვან გარსზე ამ ნივთიერების 2-4- კვირიანი ზემოქმედების შემდეგ.

ავტორების ადრეულ პუბლიკაციაში წარმოდგენილი იყო კვლევის შედეგები აკრილის პლასტმასის ბაზისური მონომერის «ფტორაქსი»-ს გავლენის შესახებ ენის ლორწოვან გარსზე ვირთავებში მოქმედების ადრეულ პერიოდში (1-7 დღე) და შემდგომი რეგენერაციის შესახებ. ამ კვლევებით დადგენილია, რომ ენის ლორწოვან გარსში მნიშვნელოვანი ეროზიულ-ანთებით ხასიათის ცვლილებები მონომერის გამოყენებიდან მე-3 და მე-7 დღეს ვითარდება, ენის ეპითელიუმის რეგენერაციის პროცესი ნელდება.

წინამდებარე კვლევა ადასტურებს, რომ აკრილის პლასტმასის მონომერი ვირთავას ენის ლორწოვან გარსსა და კუნთებში იწვევს რიგ პათოლოგიურ ცვლილებებს, რომელთა ხასიათი, ზემოქმედების ხანგრძლივობის მიხედვით, ცვალებადია.

მე-14 დღეს ენის ლორწოვან გარსზე დესტრუქციული პროცესები მნიშვნელოვნად სუსტდება, ხოლო სკლეროზული პროცესები სა-

კუთარ ფირფიტაში და ატროფიული პროცესები - უპირველესად, ენის დერილებში ძლიერდება. საგარაუდოდ, ასეთი ცვლილებები დერილებში გამოიწვევს საგემოვნო რეცეპციის დარღვევას, პირველ რიგში, ენის სხეულის გვერდით ზედა-პირებზე და ენის ძირის მიდამოში.

ამავე დროს, აღსანიშნავია, რომ საექსპერიმენტო პერიოდის ბოლოს (მონომერის ენის ლორწოვან გარსზე კონტაქტის 28-ე დღეს) ენის

ლორწოვან გარსში, ატროფიულ და სკლეროზულ პროცესებთან ერთად, დესტრუქციული ცვლილებები და ანთებითი რეაქცია ვითარდება. ავტორები ვარაუდობენ, რომ ეს შეიძლება მოწმობდეს საგემოვნო მგრძობელობის ნაწილობრივ აღდგენას საგემოვნო ბოლქვების, სხვადასხვა სახის საგემოვნო დერილების რაოდენობის შემცირების და მათი რეგენერაციის პერიოდის ვადის ზრდასთან დაკავშირებით.

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КСЕНОГЕННЫХ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ БИОПЛАСТ-ДЕНТ И CERABONE

<sup>1,2</sup>Черненко В.Н., <sup>1</sup>Любченко А.В.

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования;

<sup>2</sup>Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина

Направленная регенерация тканей при сложных клинических ситуациях является неотъемлемой частью в имплантологическом лечении. Наличие достаточного запаса костной ткани как в вертикальной, так и в горизонтальной плоскости обеспечивает более прогнозируемый результат остеоинтеграции, а также эстетический успех будущей ортопедической конструкции. К сожалению, хорошие условия не всегда присутствуют. Данная ситуация в основном обусловлена атрофией альвеолярного отростка из-за отсутствия физиологической нагрузки с замедлением протекания естественных биологических процессов на фоне вторичной адентии [6]. Клиническая ситуация ухудшается ввиду индивидуальных анатомических особенностей (пневматическая гайморита пазуха, отвесная форма альвеолярного гребня, близлежащие нижнечелюстной канал и носовая полость) [7].

Несмотря на множество существующих методик, направленных на регенерацию ткани (менеджмент мягких тканей с использованием остеопластических материалов), клинические ситуации, возникающие при появлении новых методов лечения, требуют дополнительных морфологических и клинических исследований.

Необходимость сокращения сроков лечения, исходя из социальных потребностей и пожеланий пациентов, решила методика непосредственной имплантации с немедленной нагрузкой [2]. С появлением этой методики, возникли дополнительные вопросы. Однако, улучшение остеоинтеграции в связи с дополнительным выходом из костномозговых полостей необходимых остеогенных клеток и морфогенетических белков, предупреждение атрофии лунки после экстракции, которая составляет до 30% ее высоты в первый год отсутствия зуба и сокращение числа хирургических

вмешательств являются существенными положительными моментами для ее применения [11,17]. С установлением порога микроподвижности при наличии условий первичной стабильности имплантата устранено доминирующее понятие выдержанности физиологических сроков оссификации с обязательным условием отсутствия нагрузки. Появление дизайна имплантатов с макро- и микрорезьбой способствует применению немедленной нагрузки, несмотря на ослабление механической фиксации, вызванной перестройкой костной ткани ввиду травматизации. Редким и приятным случаем в практике хирурга-стоматолога в данной ситуации является совпадение формы лунки с формой имплантата. В таких случаях особенности дизайна современных имплантатов с их формователями десны, без особого труда, позволят сформировать контур слизистой пришеечной области с профилактикой ее инвагинации. В остальных преимущественно клинических ситуациях возникает необходимость использования остеопластических материалов с менеджментом мягких тканей, поведение которых в условиях микроподвижности неизучено [3]. Проблемной зоной со значительным истончением костной ткани и с особенностями строения слизистой оболочки на фоне ее дефицита является пришеечная область. Смещение слизисто-надкостничного лоскута в данной области приведет к обязательной атрофии альвеолярного края, снижению качества остеоинтеграции и негативному косметическому результату ортопедической конструкции [15].

Преимущество выбора остеопластического материала зависит от наличия присущих ему свойств. Только аутологический трансплантат имеет остеогенные, остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства. Отрицательным моментом в ограничении его

использования является наличие дополнительного хирургического вмешательства с точным расчетом забора материала [10].

Материалом выбора после аутологического трансплантата являются ксеногенные остеопластические материалы, которые имеют не только остеокондуктивные, но и остеоиндуктивные свойства. Прослеживаемый субъективизм фирм-производителей в преимуществе выпускаемого материала усложняет приоритетность выбора.

Индивидуальное действие остеоиндукции за счет наличия сульфатированных гликозаминогликанов на этапах остеоинтеграции делают некоторые ксеногенные материалы особенно привлекательными. Примером известных и часто применяемых материалов являются Биопласт-Дент (Россия) и Cerabone (Германия).

Изучено влияние Биопласт-Дент на скорость и качество протекания процессов остеорепарации костного дефекта, возникающих в результате травматического удаления зубов нижней челюсти. По данным морфологических исследований отмечено повышение интенсивности процессов остеорепарации в области дефекта костной ткани. Регенерация микроциркуляторного русла более выражена и ускорена, в среднем, на 3-5 суток в сравнении с нормальным физиологическим процессом. Отмечено ускорение процесса формирования костных лакун с погруженными остеócитами, в среднем, быстрее на 6-8 суток при использовании мелкодисперсных веществ. Коллагеновый каркас формируется на 6-8 сутки эксперимента, что опережает физиологическую норму на 5-7 суток [5].

Остеопластический материал Биопласт-Дент имеет схожую с костной тканью человека морфологию и систему сообщающихся пор. На микроуровне в материале Биопласт-Дент присутствуют поры, совпадающие с размерами пор костной ткани ~ 5-10 мкм. Таким образом, материал Биопласт-Дент стимулирует процессы образования полноценного костного регенерата, предупреждает возникновение осложнений воспалительного характера и атрофию костной ткани в зоне проведения хирургического вмешательства [9].

Отмечается, что остеопластический комплекс Биопласт-Дент на основе коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ) является эффективным и активным субстратом для активации и связывания факторов роста, костных морфогенетических белков, агрегации тромбоцитов, остеобластов и остеокластов, что способствует ремодуляции костной ткани и стимуляции репарации мягких тканей и костного дефекта [1].

Подчеркивается преимущество остеопластического материала Cerabone ввиду наличия трехмерной пористой структуры, которая способствует быстрому проникновению сыворотки крови и белков, выступая на протяжении длительного времени в качестве резервуара для протеинов и факторов роста [4]. Результаты проведенного исследования *in vitro* показали наличие

в его составе морфогенетического протеина кости-2 до 1 мг на 1 г материала, что также обуславливает остеоиндуктивное действие [14]. Результатом клинического исследования взаимодействия материала Cerabone со стволовыми клетками является поддержка дифференциации стволовых клеток, прикрепленных к остеобластам, которые формируют матрицу костной ткани [12]. Способность к хорошей васкуляризации подтверждена проведенными экспериментами на мышцах. Подкожно имплантированный материал имел включения хорошо васкуляризированной грануляционной ткани без признаков инкапсуляции и воспалительных реакций [13].

Следует отметить клиническую испытанность материалов в стоматологической практике с положительными результатами при проведении операций синус-лифтинга, одноэтапной непосредственной имплантации, горизонтальной аугментации, презервации лунки [8,16].

Несмотря на качества, отвечающие основным требованиям к костнопластическим материалам, наличие множества положительных результатов клинических, морфологических и гистоморфометрических исследовательских научных работ, единое мнение ученых о преимуществе данных материалов отсутствует, что диктует необходимость проведения дополнительных сравнительных морфологических исследований перед клиническим применением методики непосредственной одноэтапной имплантации с нагрузкой.

Целью исследования явилось моделирование в эксперименте направленной регенерации костной ткани с использованием остеопластических материалов Биопласт-Дент и Cerabone с последующим морфологическим исследованием их влияния на ход остеорепарации.

**Материал и методы.** Экспериментально-морфологическая часть работы выполнена на 90 половозрелых крысах линии Вистар. Животные были разделены на 3 экспериментальные группы. В первой группе (n=30) использовали остеопластический материал Биопласт-Дент, во второй (n=30) группе - остеопластический материал Cerabone. Третья (n=30) группа - группа контроля.

Исследования проводились в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 1986) и Общих требований к экспериментам на животных, одобренных Национальным конгрессом биоэтики (Киев, 2001).

Крысам формировали дефект в области кости, проводили имплантацию титанового винта (BT1-00), после чего костные дефекты заполняли остеопластическим материалом. В группе контроля остеопластический материал не использовали.

Животных выводили из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом на 30, 60 и 90 суток. Для морфологического исследования проводили резекцию центральной части диафиза бедренной ко-

сти, включая участок дефекта с регенератором и титановым винтом.

Для гистологического исследования материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинация происходила смесью 10% раствора нейтрального формалина и 5% водного раствора трихлоруксусной кислоты в течение 4 дней. После завершения спиртовой проводки материал подвергали парафиновой проводке. Депарафинованные срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Нейтральные мукополисахариды (гликопротеиды) определяли с помощью перйодат-Шифф реакции по Мак-Манус. Гистохимическую реакцию по Мак-Манусу сопровождали ферментативным контролем.

Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей. Окраску препаратов фукселеном на эластические волокна по Вейгерту с докраскиванием пиррофуксином по методу Ван Гизон производили для выявления и дифференцировки соединительнотканых и костных структур. ШИК-окрашивание по Мак Манус-Хочкису (контроль с амилазой) использовали для выявления нейтральных мукополисахаридов.

Каждый исследуемый случай подвергался обзорной микроскопии для установления общего характера строения кости и наличия или отсутствия изменений, характера этих изменений в зоне расположения имплантата и остеопластического материала, а также в прилегающих участках кости.

Изучение и фотографирование микропрепаратов проводили с помощью микроскопа Olympus BX-41 (Япония) при увеличении  $\times 200$ .

**Результаты и их обсуждение.** Морфологическое исследование, проведенное на 30 сутки эксперимента, показало, что при заполнении костного дефекта материалом Биопласт-Дент вокруг титанового имплантата выявлялись территории активной остеорегенерации. В области контакта костной ткани с титановым имплантатом и остеопластическим материалом периост костного дефекта был заметно утолщенный за счет гиперплазии волокнистого остеогенного слоя надкостницы и вместе с кровеносными сосудами прорастал в зону костного дефекта. Кроме остеогенного слоя периоста, активным источником формирования регенерата были и эндостальные элементы. В зоне остеорегенерации отмечался активный ангиогенез: происходило вращение новообразованных сосудов в зону костного дефекта, который, как известно, предшествует формированию костной ткани. Вокруг сосудов располагались остеобласты - крупные клетки овальной или неправильной формы, принимающие участие в формировании костных трабекул.

По периметру костного дефекта остеопластический материал замещался регенератом, который был представлен полями фуксинофильной волокнисто-клеточной остеогенной ткани (рис. 1А). В ней опреде-

лялись очаги активного новообразования остеонидных трабекул (рис. 1В).

В костном регенерате определялись остеобласты и остециты, происходило их погружение в костные лакуны, отмечалось начало образования остеонных систем и гаверсовых каналов, формирующиеся остеоны и гаверсовы каналы оставались неодинаковыми по форме и размерам, были неупорядочены, что свидетельствует о незавершенности восстановительных процессов.

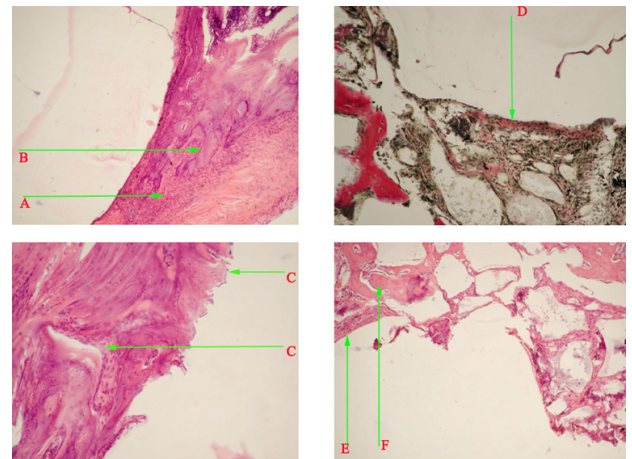


Рис. 1. Материалы Cerabone и Биопласт-Дент на 30 сутки эксперимента

К этому сроку тинкториальные характеристики аморфного вещества кости приближались к таковым в зрелой костной ткани. Среди новообразованных костных трабекул определялись полости, заполненные рыхлой соединительной тканью и выстланные круглыми клетками. Местами регенерат имел признаки хондроидной дифференцировки, его края были неровные, как бы «изъедены» вследствие процессов резорбции (рис. 1С).

Морфологическое изучение эффективности остеопластического материала Cerabone до 30 суток эксперимента демонстрировало следующую морфологическую картину: по периферии искусственно созданного костного дефекта определялась грануляционная ткань с многочисленными сосудами капиллярного типа и нежно фуксинофильными при окраске по Ван Гизону волокнистыми структурами (рис. 1D).

В меньшей части наблюдений костная составляющая регенерата определялась, хотя при этом была развита слабо, только на небольших участках по периметру дефекта в составе волокнисто-клеточной ткани (рис. 1E) встречались тонкие костные трабекулы (рис. 1F). Объем новообразованных костных структур был значительно меньше в сравнении с первой экспериментальной группой.

На 60 сутки в первой экспериментальной группе в зоне дефекта осколки костной ткани не определялись, ввиду активного фагоцитоза. По периметру дефекта наблюдалось интенсивное формирование молодой остеонидной ткани, что имеет при окраске гематоксилином и эозином оксифильную окраску (рис. 2А).

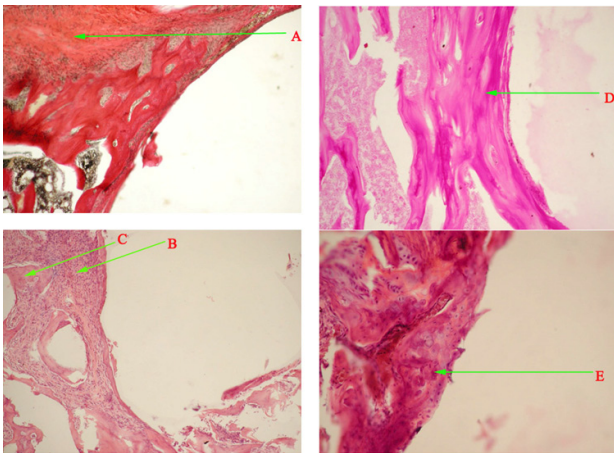


Рис. 2. Материалы Cerabone и Биопласт-Дент на 60 сутки эксперимента

В костном регенерате происходило формирование трабекулярных структур кости в виде анастомозирующих друг с другом ветвей и мостиков, образовывались и костномозговые пространства, в которых отмечено формирование миелоидной ткани.

Образовавшаяся кость испытывала процесс компактизации, в ней определялись упорядоченные остеонные системы с гаверсовыми каналами, что свидетельствует о высоком уровне дифференцировки. Округлые остеобласты и дифференцированные овальные остеоциты погружены в лакуны, аморфное вещество кости при окраске по Ван Гизону фуксинофильное. Волокнистая составляющая регенерата оформлялась в продольно ориентированные пучки и характеризовалась интенсивной фуксинофильностью, что свидетельствует о нарастании в ней процессов коллагенизации.

При использовании остеопластического материала Cerabone по периметру костного дефекта, как и на 30 сутки, преобладал волокнисто-клеточный компонент (рис. 2В). В регенерате определялись немногочисленные тонкие остеоидные трабекулы (рис. 2С).

При постановке ШИК-реакции отчетливо определяется неоднородность костного матрикса в костном регенерате, основное вещество неравномерно окрашено, костные пластины не имеют параллельной ориентации (рис. 2D).

Костные лакуны с погруженными в них остеобластами и остеоцитами немногочисленны. Формирующиеся гаверсовы каналы не упорядочены, небольших размеров и различной формы. В некоторых наблюдениях по периметру дефекта регенерат имел признаки хондроидного дифференцирования (рис. 2E).

На 90 сутки в первой экспериментальной группе выявлен внушительный объем костного регенерата, расположенного по периметру дефекта. На фоне костеобразования происходили процессы его дифференцировки. Тинкториальные свойства основного вещества новообразованной костной ткани при окраске по Ван Гизону отвечали таковым в зрелой костной ткани, т.е.

характеризовались выраженной фуксинофилией (рис. 3А). Проявлением дифференцировки костной ткани было превращение ее матрикса из грубоволокнистой в пластинчатую, а затем окончательное формирование остеонных систем и гаверсовых каналов (рис. 3В).

В лакунах костного матрикса определялись дифференцированные остеоциты. Трабекулы покрыты надкостницей из молодых коллагеновых волокон с большим количеством клеток фибробластического ряда. В межтрабекулярных пространствах визуализировалась миелоидная ткань.

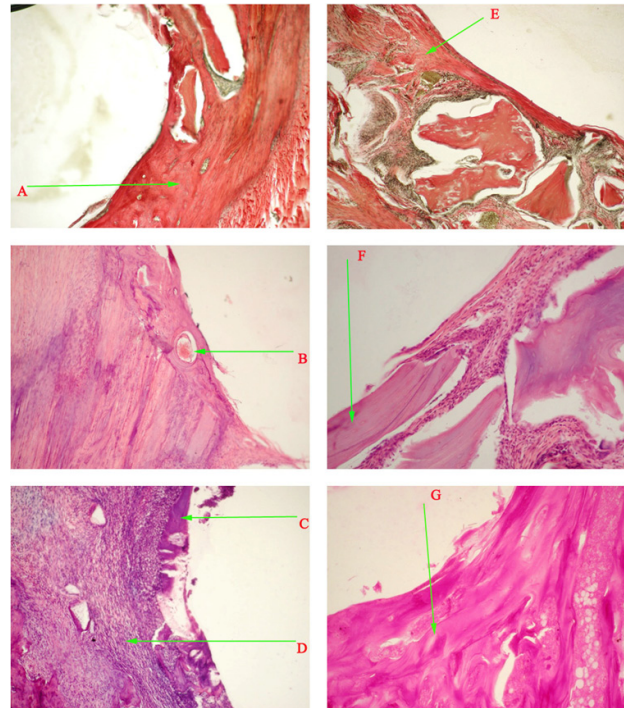


Рис. 3. Материалы Cerabone и Биопласт-Дент 90 сутки эксперимента

Морфологическое исследование динамики остеорепарации во второй опытной группе на 90 сутки после имплантации титанового имплантата и остеопластического материала Cerabone показало, что по периметру костного дефекта определялась преимущественно грубоволокнистая ткань (рис. 3С) с редкими прерывистыми участками новообразованной костной ткани (рис. 3D). Объем регенерата был меньше в сравнении с первой экспериментальной группой.

При окраске по Ван Гизону волокнистая соединительная ткань характеризовалась умеренной фуксинофилией, что свидетельствует о процессах коллагенизации (рис. 3E). В костной ткани при сформированных лакунах с погруженными в них остеобластами и остеоцитами, остеонные системы и гаверсовы каналы во многих участках не были сформированы или имели неупорядоченный характер (рис. 3F). При постановке ШИК-реакции четко визуализируются признаки незрелости костного регенерата: неравномерная тинкториальная плотность основного вещества, отсутствие остеонных систем и гаверсовых каналов (рис. 3G).

В группе сравнения на 30 сутки определялись осколки трабекул губчатого вещества кости различных размеров и конфигурации, большие территории некроза (рис. 4А) с развитием лизиса остеоцитов, запустеванием значительной части клеточных лагун, что было проявлением альтерации. Края костных фрагментов, составляющих стенки дефекта, неровномерны, «изъедены», с многочисленными глубокими лагунами в результате выраженной резорбции. В костномозговых пространствах отмечались воспалительно-некротические изменения (рис. 4В), характер воспаления преимущественно фибринозный. Остеогенная активность в зоне дефекта отсутствовала.

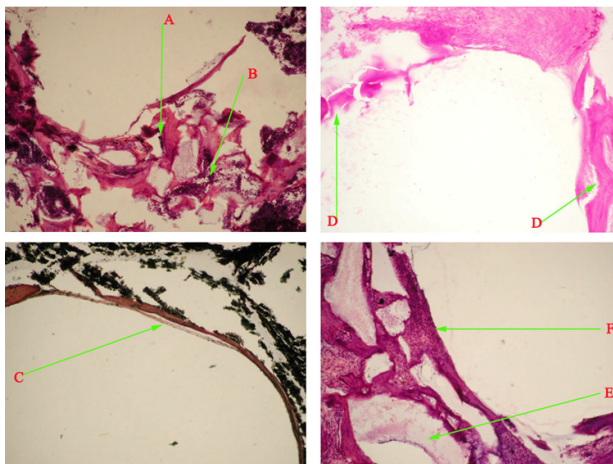


Рис. 4. Группа контроля на 30, 60 и 90 сутки эксперимента

У животных из группы сравнения на 60 сутки эксперимента репаративные процессы были выражены слабо. На препаратах определялись фрагменты предшественников костной ткани с малым числом костных лагун и дистрофически измененными остеоцитами, а также ячейками лизиса.

По периметру костного дефекта отмечалась узкая, прерывистая полоса регенерата, представленного фиброзно-костной тканью с признаками незрелости (рис. 4С). Последняя выражалась в небольшом объеме регенерирующей ткани, слабой и неравномерной тинкториальной плотности основного вещества кости и волокнистых структур (слабая фуксинофилия), в отсутствии костных лагун с погруженными в них остеобластами и остеоцитами, а также тенденции к образованию остеонов и гаверсовых систем.

При ШИК-реакции четко определялись признаки незрелости фиброзно-костного регенерата: интенсивность ШИК-окраски варьировала от слабой до умеренной, что свидетельствует о недостаточности процессов коллагенизации (рис. 4D).

В группе сравнения на 90 сутки процесс остеорепарации существенно отставал от такового в первой и второй опытных группах. По периферии костного дефекта небольшой по объему регенерат представлен волокнисто-клеточной тканью (рис. 4E) и мелкими костными трабекулами (рис. 4F). В балках не сформированы остеонные системы и гаверсовы каналы.

В проведенном экспериментально-морфологическом исследовании изучена эффективность остеопластических материалов Биопласт-Дент и Cerabone на качество процессов остеорепарации. Сопоставление результатов исследования в экспериментальных группах и группе контроля свидетельствует о морфологических различиях не только в количественных, но и в качественных характеристиках новообразованных костных структур. Морфологически подтверждена активация и оптимизация процессов остеорепарации при использовании остеопластических материалов Биопласт-Дент и Cerabone, что обеспечивает замещение дефектов костной ткани.

Морфологическое исследование, проведенное на 30 сутки эксперимента, показало, что процесс регенерации костной ткани в основных экспериментальных группах принципиально не отличается. В то же время в первой экспериментальной группе остеогенез в зоне имплантации титанового имплантата и материала Биопласт-Дент имел более высокие показатели по состоянию клеточного состава и аморфного вещества костной ткани, развития микроциркуляторного русла, что соответствует оптимальным морфологическим характеристикам. В это же время к данному сроку эксперимента формировались остеоны и гаверсовы каналы, которые оставались неодинаковыми по форме и размерам, не были упорядочены, что свидетельствует о незавершенности восстановительных процессов.

Во второй экспериментальной группе, где использовали остеопластический материал Cerabone, процесс остеорепарации был менее интенсивным. До 30 суток в регенерате преобладал волокнисто-клеточный компонент, в котором обнаруживались как участки безостеоидной ткани, так и небольшие участки с немногочисленными фиброзными и костными трабекулами мелких размеров. Количество остеоцитов, гаверсовых каналов было незначительно и они не были упорядочены.

В группе контроля на 30 сутки в костной ткани сохранились воспалительно-некротические изменения. Признаки остеорепарации отсутствовали.

На 60 сутки эксперимента интенсивность остеорепаративного процесса в экспериментальных группах увеличивалась с формированием грубоволокнистой соединительной ткани с упорядоченными пучками коллагеновых волокон и большим количеством остеобластов и остеоцитов, формировались также и костные структуры.

Высокая репаративная активность и образование остеопластических процессов в новообразованной костной ткани особенно выражена в первой экспериментальной группе. К данному сроку эксперимента остеоны и гаверсовы каналы формировались, состояние клеточного состава и аморфного вещества регенерирующей костной ткани, развитие микроциркуляторного русла свидетельствовало о высоком уровне дифференцировки новообразованной костной ткани, что позволяет оценить морфологические характери-

стики остеорепаративного процесса как оптимальные.

Морфологическое изучение эффективности остеопластического материала Cerabone показало, что остеорепарация в зоне дефекта была слабее в сравнении с материалом Биопласт-Дент, что проявлялось в преобладании волокнисто-клеточного и хондроидного компонентов в составе регенерата, более слабых темпах формирования костных трабекул небольших размеров, в которых костные лакуны и остеонные системы с гаверсовыми каналами не упорядочены. Эти характеристики свидетельствуют о недостаточной зрелости регенерата до 60 суток во второй экспериментальной группе.

В группе сравнения на 60 сутки эксперимента в сравнении с первой и второй экспериментальными группами отмечалась слабая репаративная активность, что выражалось в малом количестве новообразованных трабекул или в полном их отсутствии. По периметру костного дефекта был сформирован небольшой по объему регенерат, представленный клеточно-волокнистой соединительной тканью.

В первой экспериментальной группе на 90 сутки эксперимента остеорепарация имела завершённый характер: сформированы костные структуры зрелого типа с упорядоченными остеонными системами и гаверсовыми каналами.

Во второй экспериментальной группе темпы и качество остеорепарации несколько снижены в сравнении с первой группой, что выражалось в преобладании волокнисто-клеточного и хондроидного компонентов в составе регенерата, слабом развитии костных трабекул, в которых лакуны и гаверсовы каналы были немногочисленными и сохраняли неупорядоченность.

У животных из группы контроля на 90 сутки репаративные процессы наиболее слабо выражены. Регенерирующая ткань представлена небольшим по объему волокнисто-клеточным компонентом и мелкими фиброзными и костными трабекулами, а также участками хондроидной дифференцировки.

Сравнительный морфологический анализ osteo-пластических материалов Биопласт-Дент и Cerabone показал преимущество первого из них, что подтверждено наиболее выраженной активацией репаративного остеогенеза и оптимальными морфологическими характеристиками новообразованной костной ткани.

В группе сравнения отмечались не только слабое образование костных структур, но и незрелость osteo-бластических элементов. Процесс остеорепарации до окончания эксперимента не завершился.

**Выводы.** 1. Результаты морфологического исследования показали, что при заполнении костных дефектов остеопластическим материалом Cerabone или Биопласт-Дент на всех сроках эксперимента отсутствовали воспалительные изменения, отторжение или аллергические реакции в ответ на имплантацию.

2. Полученные морфологические данные свидетельствуют, что процесс регенерации костной ткани с использованием остеомодификаторов Биопласт и Cerabone усиливался в сравнении с группой контроля.

3. Темпы восстановления костных структур и качественные характеристики новообразованной кости в исследовательских группах (Биопласт и Cerabone) принципиально не отличались, однако при использовании Биопласт остеорепарация протекала более активно, с более оптимальными морфологическими характеристиками новообразованной костной ткани.

4. В группе контроля остеогенез был самым слабым и до окончания эксперимента не завершённым.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванкин А. Н., Васюков С. Е., Панов В. П. Получение, свойства и применение хондроитин сульфатов // Химико-фармацевтический журнал. - 1985. - №3. - С. 192-202.
2. Иванов С. Ю., Мураев А. А., Рукина Е. А., Бунёв А. А. Метод непосредственной дентальной имплантации // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - №5. - С. 230.
3. Кампос Ф. Е. Вплив розміру ложа імплантату на ранній етап остеоінтеграції / [Ф. Е. Кампос, Х. Б. Гомес, Ч. Марін та ін.]. // Імплантологія, Пародонтологія, Остеологія. - 2013. - №1. - С. 27-34.
4. Касаи А. Mucoderm — материал для трехмерной регенерации тканей // Новое в стоматологии. - 2012. - №5. - С. 97-103.
5. Коротких Н.Г., Харитонов Д.Ю., Азарова Е.А., Степанов И.В. Экспериментальное обоснование использования материалов «Клипдент», «Биопласт-Дент» при замещении костных дефектов после травматического удаления зубов // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). - 2014. - №1.
6. Куцевляк В.И., Гречко Н.Б., Алтунина С.В., Старикова С.Л. Учебное пособие. - Харьков: ХГМУ, 2005. - С-34.
7. Маланчук В. А., Мамедов С. А. Непосредственная дентальная имплантация. - Киев: Научно-учебное издание для студентов и врачей, 2008. - С. 121-135.
8. Флейшер Г.М., Посохова В.Ф., Лыкова И.В. Использование биопластического материала «Биопласт-Дент» в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. // Дентальная имплантология и хирургия. - 2016. - № 1(22). - С. 70-72.
9. Харитонов Д.Ю., Домашевская Э.П., Азарова Е.А., Голощапов Д.Л. Сравнение морфологических и структурных характеристик костной ткани человека и остеопластического материала «Биопласт-Дент» // Фундаментальные исследования. - 2014. - №10. - С. 1389-1393.
10. Шишкоська А., Кравчик П. Матеріали для заміщення кісткових дефектів у стоматології. Огляд // Імплантологія, Пародонтологія, Остеологія. - 2014. - №3(35). - С. 18-23.
11. Becker W. Immediate implant placement: diagnosis, treatment planning and treatment steps/or successful outcomes // J Calif Dent Assoc. - 2005. - №33. - P. 303 - 310.
12. Bigi A. In vitro culture of mesenchymal cells onto nanocrystalline hydroxyapatite coated Ti13Nb13Zr alloy / [A. Bigi, N. Nicoli-Aldini, B. Bracci et al.]. // J. Biomed. Mater. Res. - 2007. - №82 (1). - P. 213-221.
13. Ghanaati S. Nanocrystalline hydroxyapatite bone substitute leads to sufficient bone tissue formation already after 3 months: histological and histomorphometrical analysis 3 and 6 months following human sinus cavity augmentation / [S. Ghanaati, M.



Barbeck, I. Willershausen et al.]. // Clin Implant Dent Relat Res. – 2013. – №15. – P. 883–892.

14. Laub M. Aspects of BMP-2 binding to receptors and collagen: Influence of cell senescence on receptor binding and absence of high-affinity stoichiometric binding to collagen / M. Laub, M. Chatzinikolaïdou, H. P. Jennissen. // Materials Science & Engineering Technology. – 2007. – P. 1019–1026.

15. Rosenquist B., Grenthe B. Immediate placement of implants into extraction sockets: implant survival // Int J Oral Maxillofac Implant. - 1996. - №11. – P. 205-211.

16. Rothamel D. Sinus floor elevation using a sintered natural bone mineral. A histologic case report study / [D. Rothamel, F. Schwarz, R. Smeets et al.] // Deutscher Ärzte-Verlag Zahnärztl Impl. – 2011. – P. 60-70.

17. Tarazona B. Relationship between indication for tooth extraction and outcome of immediate implants: A retrospective study with 5 years of follow-up / [B. Tarazona, P. Tarazona-Alvarez, D. Penarrocha-Oltra et al.]. // J ClinExp Dent. - 2014. - №6 (4). - P. 383-387.

## SUMMARY

### COMPARATIVE MORPHOLOGICAL STUDY OF GUIDED BONE TISSUE REGENERATION USING XENOGENIC OSTEOPLASTIC MATERIAL BIOPLAST-DENT AND CERABONE

<sup>1,2</sup>Chernenko V., <sup>1</sup>Lyubchenko A.

<sup>1</sup>Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov; <sup>2</sup>Medical Institute at Sumy State University, Ukraine

The purpose of the work is the modeling in the experiment of guided regeneration of bone tissue with the use of osteoplastic materials Bioplast and Cerabone with the subsequent morphological study of their influence on the course of osteoreparation.

The experimental-morphological part of the work was performed on 90 mature rats of the Wistar line. The animals were divided into 3 experimental groups. In the first group (30 rats), the osteoplastic material Bioplast-Dent was used; in the second group (30 rats), the osteoplastic material Cerabone was used. The third (30 rats) group was the control group. A defect in the bone region was formed in rats, a titanium screw (BT1-00) was implanted, then the bone defects were filled with osteoplastic material. In the control group, the osteoplastic material was not used. The animals were removed from the experiment by decapitation under ether anesthesia in 30, 60 and 90 days. For morphological examination the resection of the central part of the femur shaft was carried out, including a defect site with a regenerator and a titanium screw. Each studied case was subjected to a microscopy survey in which the general character of the bone structure was assessed, as well as the presence or absence of changes and their nature in the zone of implant and osteoplastic material, as well as in dependent bone areas.

The result of the comparative morphological study of xenogeneic osteoplastic materials Bioplast-Dent and

Cerabone resulted in the recommended use of one of the materials in this implantation technique.

Regeneration time of bone structures and qualitative characteristics of the newly formed bone did not differ fundamentally, however, when using Bioplast-Dent material, osteoreparation proceeded more actively and with more optimal morphological characteristics; there were no inflammatory changes, rejections or allergic reactions in response to implantation at all stages of the experiment.

**Keywords:** direct implantation, osseointegration, osteoplastic xenogeneic material, immediate loading.

## РЕЗЮМЕ

### СРАВНИТЕЛЬНОЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КСЕНОГЕННЫХ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ БИОПЛАСТ-ДЕНТ И CERABONE

<sup>1,2</sup>Черненко В.Н., <sup>1</sup>Любченко А.В.

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования; <sup>2</sup>Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина

Целью исследования явилось моделирование в эксперименте направленной регенерации костной ткани с использованием остеопластических материалов Биопласт-Дент и Cerabone с последующим морфологическим исследованием их влияния на ход остеопарации.

Экспериментально-морфологическая часть работы выполнена на 90 половозрелых крысах линии Вистар. Животные разделены на 3 экспериментальные группы: в первой группе (n=30) использовали остеопластический материал Биопласт-Дент, во второй группе (n=30) - остеопластический материал Cerabone. Третья группа (n=30) - контроль. Крысам формировали дефект в области кости, проводили имплантацию титанового винта (BT1-00), после чего костные дефекты заполняли остеопластическим материалом. В группе контроля остеопластический материал не использовали. Животных выводили из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом на 30, 60 и 90 сутки. Для морфологического исследования проводили резекцию центральной части диафиза бедренной кости, включая участок дефекта с регенератором и титановым винтом. Каждый исследуемый случай подвергали обзорной микроскопии, при которой оценивали общий характер строения кости, а также наличие или отсутствие изменений, их характер в зоне расположения имплантата, остеопластического материала и в прилегающих участках кости.

Полученный результат сравнительного морфоло-

гического исследования ксеногенных остеопластических материалов Биопласт-Дент и Cerabone позволяет рекомендовать использование обоих материалов в данной методике имплантации. Темпы восстановления костных структур и качественные характеристики новообразованной кости принципиально не отличались, однако при использовании материала Биопласт-Дент остеорепарация протекала более активно и с более оптимальными морфологическими характеристиками, на всех сроках эксперимента отсутствовали воспалительные изменения, отторжения или аллергические реакции в ответ на имплантацию.

### რეზიუმე

ძვლის ქსოვილის მიმართული რეგენერაციის შედარებითი მორფოლოგიური კვლევა ქსენოგენური ოსტეოპლასტიური მასალების ბიოპლასტი-დენტი და Cerabone გამოყენებით

<sup>1</sup>გ. ჩერნენკო, <sup>2</sup>ა. ლიუბჩენკო

<sup>1</sup>ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; <sup>2</sup>სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამდიცინო ინსტიტუტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ძვლოვანი ქსოვილის მიმართული რეგენერაციის ექსპერიმენტული მოდელირება ოსტეოპლასტიური მასალების ბიოპლასტი და Cerabone გამოყენებით და მათი ოსტეორეპარაციის განვითარებაზე გავლენის მორფოლოგიური კვლევით.

სამუშაოს ექსპერიმენტულ-მორფოლოგიური ნაწილი შესრულდა ვისტარის ხაზის 90 სქესობრივად მომწიფებულ ვირთაგვაზე. ცხოველები დაიყო 3 ექსპერიმენტულ ჯგუფად: პირველ

ჯგუფში (n=30) გამოყენებული იყო ოსტეოპლასტიური მასალა ბიოპლასტი-დენტი, მეორე ჯგუფში (n=30) - ოსტეოპლასტიური მასალა Cerabone. მესამე (n=30) ჯგუფი წარმოადგენდა საკონტროლო ჯგუფს. ცხოველებს გაუკეთდა დეფექტი ძვლის მიდამოში, ჩაუტარდა ტიტანის ხრახნის იმპლანტაცია (BT1-00), რის შემდეგაც ძვლოვანი დეფექტები შეივსო ოსტეოპლასტიური მასალით. საკონტროლო ჯგუფში ოსტეოპლასტიური მასალა გამოყენებული არ იყო. ცხოველები ექსპერიმენტიდან გამოჰყავდათ დეკაპიტაციის მეთოდით ეთერის ნარკოზის ქვეშ, 30-ე, მე-60 და 90-ე დღეზე. მორფოლოგიური გამოკვლევებისათვის ჩატარდა ბარძაყის ძვლის დიაფიზის ცენტრალური ნაწილის რეზექცია დეფექტის უბნის ჩათვლით, რეგენერატორთან და ტიტანის ხრახნილთან ერთად. ჩატარდა მასალის დათვლიერება მიკროსკოპით, შეფასდა ძვლის აგებულების ზოგადი წყობა, აგრეთვე ცვლილებების არსებობა, ან არარსებობა, მათი ხასიათი იმპლანტაციისა და ოსტეოპლასტიური მასალის განთავსების ზონაში და ძვლის მიმდებარე უბნებში.

ქსენოგენური ოსტეოპლასტიური მასალების „ბიოპლასტი“ და «Cerabone» შედარებითი მორფოლოგიური კვლევით მიღებული შედეგების საფუძველზე რეკომენდებულია ამ მასალათაგან ერთ-ერთის გამოყენება იმპლანტაციის ამ მეთოდიკაში. ძვლოვანი სტრუქტურების აღდგენის ტემპი და ახლად შექმნილი ძვლის ხარისხის მახასიათებლები პრინციპულად არ განსხვავდება, მაგრამ „ბიოპლასტი-დენტი“-ს გამოყენებისას ოსტეორეპარაცია მიმდინარეობდა უფრო აქტიურად და ოპტიმალური მორფოლოგიური მახასიათებლებით; ანთებითი ცვლილებები ან ალერგიული რეაქციები იმპლანტაციის საპასუხოდ არ გამოვლინდა ექსპერიმენტის არც ერთ ვადაზე.

---

## CHARACTERISTICS OF GAMMA OSCILLATIONS INDUCED BY KAINATE PRESSURE EJECTION ON CA1 HIPPOCAMPUS OF MICE BRAIN SLICES IN SUBMERGED CHAMBERS

Kipiani E.

*Institute for Neurophysiology, Charite, Berlin, Germany; Department of Informatics, Mathematics and Natural Sciences, St. Andrew the First, Tbilisi, Georgia*

Assemblies in the waking brain typically synchronize within gamma range. Gamma oscillations are very important rhythms of the brain involved in attention, consciousness, working memory, sensory binding and in its abnor-

malities [4] are registered during schizophrenia, epilepsy and Alzheimer's disease.

Although physiologically realistic patterns of network activity have been successfully induced in brain slices

maintained in interface-type recording chambers, it was hard to obtain results in submerged conditions, which offer significant experimental advantages, including patch-clamp recordings and imaging techniques.

Recently it was discovered that gamma oscillations in area CA1 of hippocampus can be induced when both CA3 and subiculum are disconnected from the circuit, implying a local generator [2,8]. There are some studies describing gamma oscillations in CA1 together with various types of hippocampal cells [2,3,6]. However, in above mentioned investigations either gamma induction methods are different or less attention is paid to characteristics of CA1 gamma oscillations themselves and gamma cycles are considered in relation to discharge probabilities of various types of neurons.

Sustained carbachol (CCh) induced network oscillations were successfully recorded in submerged hippocampal slices in CA3 area at increased flow rates of superfusion solution or from increased thickness of slices. To receive spontaneous population rhythmic activities Wu and colleagues developed a novel slice preparation of 1 mm thickness from adult mice hippocampus [10]. They claimed that in rodent hippocampal slices thinner than 500  $\mu\text{m}$ , population rhythmic activities do not occur due to limited network connectivity. However, kainate pressure ejection evoked gamma oscillations were also recorded recently from 400  $\mu\text{m}$  hippocampal slices [2].

Differ from above mentioned details presented data was recorded from 350 or 300  $\mu\text{m}$  thick slices at room temperature in area CA1 of hippocampus. Here will be discussed heterogeneity of short-term transient gamma oscillations in CA1 hippocampus.

#### **Material and methods. Slice preparation**

Experiments were performed on horizontal combined entorhinal-cortex-hippocampal slices (300-350  $\mu\text{m}$  thick) prepared with a tissue slicer (Leica VT 1000 S, Nussloch, Germany). Brains were taken from C57BL6 or transgenic mice that expressed enhanced fluorescent protein under the control of parvalbumin promoter. Animals were decapitated under deep ether anesthesia, brains were rapidly removed and incubated in 4 degree Celsius cold and oxygenated artificial cerebrospinal fluid (ACSF) as described elsewhere [3].

Field recordings were performed at room temperature in submerged chambers. Rate of superfusion with ACSF was up to 3 ml per min. The kainate pressure ejection and recording electrodes were close to each other (0.2 mm distance) to get prominent field recordings. Both glass devices were in CA1 hippocampus between the stratum radiatum and lacunosum-moleculare. Field potentials were recorded with axoclamp 2B amplifier (Axon Instruments, Union City, CA, USA) and analysed by Axograph. Oscillatory peak frequency was determined by averaging several consecutive Fourier transforms, contained within a 1 second epoch at the beginning and the middle part of the oscillation. For statistical comparisons t-test was used. Average values are expressed as the means  $\pm$  standard deviation (SD).

**Results and their discussion.** Transient gamma oscillations were induced in CA1 hippocampus of mice slices by the pressure ejection of 1 mM kainic acid (Tocris/Biotrend, Cologne, Germany) onto the boundary of stratum radiatum and stratum lacunosum moleculare of the hippocampal CA1 area.

Kainate pressure ejection for 10 ms caused short (0.5 second) negative (1.5 or 2 mV) shift of DC in the field recordings. Local field potential (LFP) oscillations were recorded from 44 hippocampal slices from 32 mice. Altogether, oscillations were registered 70 times.

In 13 out of 44 slices LFP oscillations were induced from three to six times. In the rest 31 slices oscillations were mostly induced twice with different time intervals. Due to the little power and/or sparse number of gamma cycles of the second time induced oscillations their characterization is not discussed with more details.

In 13 slices gamma oscillations were successfully induced various times: twice ( $n = 6$ ), three times ( $n=3$ ), four times ( $n=2$ ) and five times ( $n=2$ ). In each case one more induction of gamma activity was tried but it either failed or some sparse gamma cycles were registered. Therefore, last results are not presented here. Altogether, there were recorded 39 oscillatory events from 13 slices.

To develop the field oscillation  $0.16 \pm 0.21$  seconds were required. Often, the field oscillation had a waxing and waning character. Oscillation power (amplitude) was generally bigger at the beginning of induction than in the following part of oscillation. However, in some cases it increased after several seconds from kainate pressure ejection.

Development of field oscillation needed different time. Rarely, its induction needed several seconds and only then after 1.3 seconds did the amplitude show increase and received structured nature.

Whole duration of LFP oscillations were divided into three or two epochs because of their heterogeneous nature: LFP oscillations with maximum power (initial state of oscillation) (Fig. 1a), with declining power (middle or last part of oscillations) (Fig. 1b) and with the lowest power. The last activity was expressed as alteration of appearance and disappearance of sparse gamma cycles with little power. With the other words, reduction of the amplitude length was sometimes expressed with the sparse gamma cycles as the indicator of the declining oscillations. Reduction in gamma power was also registered during each consecutive induction of oscillation in all 13 slices.

Mean initial amplitude and middle part amplitude of oscillations recorded from 13 slices were significantly different from each other ( $p=0.0001$ ). Mean initial oscillation amplitude was  $0.23 \pm 0.6$  mV. Mean middle part oscillation amplitude was  $0.19 \pm 0.3$  mV.

Studying the frequency of the same activities in 13 slices showed that period of gamma cycles was significantly different in the middle part of oscillation compared with the initial section ( $44.24 \pm 8.42$  Hz vs.  $49.31 \pm 10.96$  Hz,  $p=0.03$ ,  $n=39$ ) (Fig. 2 a and b). However, the frequency of consecutive gamma oscillations did not change noticeably.

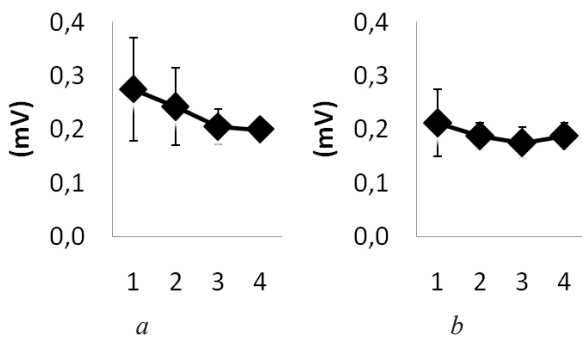


Fig. 1 Gamma oscillation power at the initial part of oscillation (a) and the middle part (b) of it. Vertical axis shows amplitude in mV. Horizontal axis show four consecutive gamma activity induced in the same slices (n=4)

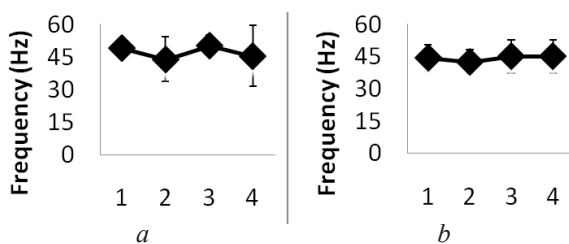


Fig. 2. Gamma oscillation frequency is shown at the initial part of oscillation (a) and the middle part (b) of it. Vertical axis show oscillation frequency measured in Hz. Horizontal axis show four consecutive gamma activity induced in the same slices (n=4)

From 70 field recordings presented here 20 of them were divided into three epochs: initial, middle and last parts and the remaining 47 were characterized as two epochs: initial and middle parts. Even Sharp Wave Ripples (SWR) were registered once during the weak power oscillations. Other 3 oscillations were homogenous throughout the whole oscillations and were not divided into epochs.

Mean duration of the initial part of gamma oscillation was 3.52 seconds, standard deviation = 2.20. Mean duration of middle part oscillation = 3.24 seconds, standard deviation = 1.91. The mean duration of transient LFP oscillations were  $7.55 \pm 3.77$  seconds.

To study reliability of induction of gamma oscillations kainite pressure ejection was repeated with various random time intervals (from 3 to 33 minutes). According to the preliminary hypothesis the longer the time interval the higher the amplitude of gamma cycles. It appeared that to induce gamma oscillations repeatedly time interval between the previous and following kainite pressure ejection should be at least 3 minutes. Thus, the interval in between the consecutive oscillations has not a significant importance on oscillation induction, but the shortest delay to the next induction was 3 minutes long.

There was no correlation between time interval of the consecutive gamma oscillations and its power (amplitude) (Fig. 3). Thus, time interval is not an affecting factor on power of gamma oscillations.

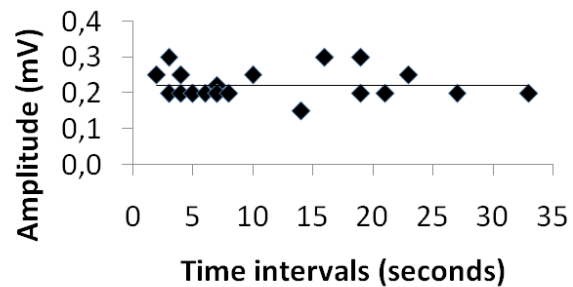


Fig. 3. Relationship between the time interval and amplitude of consecutive gamma oscillations

Studying the impact of time interval on oscillation frequency revealed the regression tendency as the time interval increased (Fig. 4).

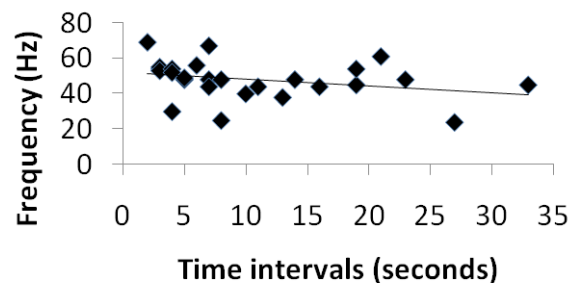


Fig. 4. Relationship between the time interval and frequency of consecutive gamma oscillations

Examining the frequency for nine oscillations in a second long window scale showed that during each second frequency of oscillation was reduced. Data is not presented here.

To sum up, gamma oscillations induced in submerged chambers by kainite pressure ejection had heterogeneous nature throughout the short transient period. Induction of concomitant field oscillations did not depend on the duration of time intervals between the oscillations. The amplitude of oscillations was in negative correlation with the oscillation induction order. However, time intervals between oscillations had no effect on oscillation power. Neither oscillation frequency was affected by the order of induction but time interval between the consecutive events affected the frequency and caused its reduction.

Generally, synchronous oscillatory activity is well expressed in area CA3 than in CA1 hippocampus. Kainate induced gamma oscillation amplitudes recorded in area CA3 in interface chamber are always several times larger than in area CA1.

Amplitude of gamma cycles induced by kainite bath application recorded in interface chambers varies from 0.8 to 2 mV in CA3 and from 0.15 to 0.3 mV in area CA1 [9]. Data presented here about the amplitude of gamma cycles ( $0.23 \pm 0.5$  mV) is similar to above mention measurements and recordings in submerged chambers [3].

However, the duration of transient gamma oscillations of CA1 lasted for shorter period ( $7.44 \pm 3.56$  seconds) than it was reported elsewhere [2,3,8].

Limitations of the experiments were thickness of slices (300 and 350  $\mu\text{m}$ ) and the speed of ACSF supply that was 3 ml/min. It was shown that gamma oscillations are well developed in thicker slices during the high rate of superfusion (5 ml/min) [2,8,10]. However, the thicker the slices, the harder to select an interneuron for whole-cell patch clamp recordings. So does the high rate of superfusion: ACSF drops may vibrate the slice and risk losing the patched cell. Here presented recording were done at room temperature. To increase the temperature up to 37 degree Celsius may show comparatively different results.

## REFERENCES

1. Buzsáki G, Wang XJ. Mechanisms of gamma oscillations // *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:203-25.
2. Craig MT, McBain CJ. Fast gamma oscillations are generated intrinsically in CA1 without the involvement of fast-spiking basket cells // *J Neurosci*. 2015 Feb 25;35(8):3616-24.
3. Gloveli T, Dugladze T, Saha S, Monyer H, Heinemann U, Traub RD, Whittington MA, Buhl EH. Differential involvement of oriens/pyramidal interneurons in hippocampal network oscillations in vitro // *J Physiol*. 2005 Jan 1;562(Pt 1):131-47.
4. Grützner C, Wibrall M, Sun L, Rivolta D, Singer W, Maurer K, Uhlhaas PJ. Deficits in high- (>60 Hz) gamma-band oscillations during visual processing in schizophrenia // *Front Hum Neurosci*. 2013 Mar 26;7:88.
5. Hájos N, Ellender TJ, Zemankovics R, Mann EO, Exley R, Cragg SJ, Freund TF, Paulsen O. Maintaining network activity in submerged hippocampal slices: importance of oxygen supply // *Eur J Neurosci*. 2009 Jan;29 (2):319-27.
6. Kipiani E. OLM interneurons are transiently recruited into field gamma oscillations evoked by brief kainate pressure ejections onto area CA1 in mice hippocampal slices // *Georgian Med News*. 2009 Feb;(167):63-8.
7. Lu CB, Wang ZH, Zhou YH, Vreugdenhil M. Temperature- and concentration-dependence of kainate-induced  $\gamma$  oscillation in rat hippocampal slices under submerged condition // *Acta Pharmacol Sin*. 2012 Feb;33(2):214-20.
8. Pietersen AN, Ward PD, Hagger-Vaughan N, Wiggins J, Jefferys JG, Vreugdenhil M. Transition between fast and slow gamma modes in rat hippocampus area CA1 in vitro is modulated by slow CA3 gamma oscillations // *J Physiol*. 2014 Feb 15;592(4):605-20.
9. Wójtowicz AM, van den Boom L, Chakrabarty A, Maggio N, Haq RU, Behrens CJ, Heinemann U. Monoamines block kainate- and carbachol-induced gamma-oscillations but augment stimulus-induced gamma-oscillations in rat hippocampus in vitro // *Hippocampus*. 2009 Mar;19(3):273-88.
10. Wu, C., Luk, W.P., Gillis, J., Skinner, F. & Zhang, L. (2005) Size does matter: generation of intrinsic network rhythms in thick mouse hippocampal slices // *J. Neurophysiol.*, 93, 2302–2317.

## SUMMARY

### CHARACTERISTICS OF GAMMA OSCILLATIONS INDUCED BY KAINATE PRESSURE EJECTION ON CA1 HIPPOCAMPUS OF MICE BRAIN SLICES IN SUBMERGED CHAMBERS

Kipiani E.

*Institute for Neurophysiology, Charite, Berlin, Germany; Department of Informatics, Mathematics and Natural Sciences, St. Andrew the First, Tbilisi, Georgia*

Aim - mostly, gamma oscillations are studied in interface-type chambers. The purpose of the presented investigation is to describe the characteristics of gamma oscillations induced in submerged chambers by kainate pressure ejection.

Horizontal combined entorhinal-hippocampal slices 300-350  $\mu\text{m}$  were prepared from young mice (P18-28). Gamma oscillations were induced by 1 mM kainate pressure ejection at the boundary of stratum radiatum and lacunosum-moleculare of area CA1. Field potential recordings were registered from the vicinity of kainate application.

Induced CA1 local field potential (LFP) oscillations were brief ( $7.55 \pm 3.77$  sec.) and had heterogeneous nature; they could be divided into three epochs: well developed initial part of oscillation, middle part with reduced gamma power and last part of the rhythm with sporadic immergence

of sparse (3 to 5) gamma cycles. Generally, initial parts of oscillations had higher amplitude and frequency than the middle part of it. Induction of consecutive gamma oscillations did not depend on the duration of the time intervals between oscillations. Their amplitude was affected by the order of induction but not by time intervals between oscillations. Neither the frequency was affected by the order of induced activities in the same slice. However, comparatively lower frequency oscillations were recorded after long time intervals between gamma activities.

Induction of CA1 gamma oscillations in submerged conditions will offer significant experimental advantage, like using patch-clamp techniques to study the mechanism of this activity.

**Keywords:** gamma oscillations, submerged chamber, CA1 hippocampus, kainite.

## РЕЗЮМЕ

### ХАРАКТЕРИСТИКА ГАММА-ОСЦИЛЛЯЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВЫБРОСОМ КАИНАТНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ГИППОКАМП СА1 СРЕЗОВ МОЗГА МЫШЕЙ В ПОДВОДНЫХ КАМЕРАХ

Кипиани Е.Э.

*Институт нейрофизиологии, Шарите, Берлин, Германия; Грузинский университет Патриархии Грузии им. Андрея Первозванного, факультет информатики, математики и естественных наук, Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилась характеристика гамма-осцилляций, вызванных выбросом каинатного давления в подводных камерах в эксперименте.

Использованы горизонтальные комбинированные энторинал-гиппокампальные 300-350 мкм срезы, приготовленные из головного мозга молодых мышей 18-28 дней. Гамма-осцилляции индуцировались 1 мМ каинатом на границах стратум-радиатум и лакуноз-молекулярной области СА1. Записи потенциала поля регистрировались около аппликационной пипеты каината. Индуцированные колебания потенциала локального поля СА1 были краткими ( $7,55 \pm 3,77$  сек.) и носили гетерогенный характер; их можно разделить на три части: хорошо развитая начальная часть колебаний, средняя часть - с уменьшенной гамма-мощностью, последняя часть - спорадическое прорастание

гамма-циклов (от 3 до 5). Начальные части колебаний, как правило, имели более высокую амплитуду и частоту, чем средняя часть. Индукция последовательных гамма-осцилляций не зависела от продолжительности временных интервалов между колебаниями. На их амплитуду влиял порядок индукции, а не временные интервалы между колебаниями. При увеличении интервала времени регистрировались осцилляции более низкой частоты. Однако, на частоту не влиял порядок индуцированных действий в одном и том же срезе.

Результаты исследования позволяют заключить, что индукция гамма-осцилляций СА1 в подводных камерах наряду с использованием методов "патч-клемпа" создает хорошие экспериментальные условия для изучения механизмов гамма-активности.

## რეზიუმე

თაგვების თავის ტვინის ჰიპოკამპის CA1 ველზე წნევის ქვეშ მიწოდებული კაინატით გამოწვეული გამა-ოსცილაციის მახასიათებლები ჩადირობული ტიპის კამერაში

## ე. ყიფიანი

ნეიროფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, შარიტე, ბერლინი, გერმანია; საქართველოს საპატრიარქოს წმინდა ანდრია პირველწოდებულის სახ. ქართული უნივერსიტეტი, ინფორმატიკის, მათემატიკისა და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თაგვების თავის ტვინის ჰიპოკამპის CA1 ველზე კაინატით გამოწვეული გამა-ოსცილაციის მახასიათებლების შესწავლა ჩადირობული ტიპის კამერაში.

დამზადდა 18-28 დღის თაგვების თავის ტვინის 300-350 მკმ სისქის ჰორიზონტალური ანათომიები, რომლებიც შეიცავდა ჰიპოკამპ-ენტორინულ ქერქს. გამა-ოსცილაციების გამოსაწვევად 1 მლმოლი კაინატი წნევის ქვეშ ეწვეთებოდა ჰიპოკამპის CA1 ველში, რადიატუმისა და ლაკუნოზ-მოლეკულარულ სტრატუმებს. ველის პოტენციალის აღრიცხვისთვის გამოყენდა ელექტროდი განთავსებული იყო კაინატის სააპლიკაციო პიპეტთან ახლოს.

ჰიპოკამპის CA1 ველში გამოწვეული გამა-ოსცილაცია ხანმოკლე ( $7,55 \pm 3,77$  წმ) და ჰეტეროგენული ბუნებისაა; აღინიშნება სამი ტიპის აქტივობა: საწყისი ეტაპი - კარგად გამოხატული ოსცილაციით, შუა ეტაპი - კლებადი ამპლიტუდის ოსცილაციით, ბოლო ეტაპი - სპორადულად

აღმოცენებადი 3-5 გამა-ციკლით. საწყის ეტაპზე აღინიშნება უფრო მაღალი სიხშირის აქტივობა, ვიდრე შუა ეტაპზე. გამა-ოსცილაციების განმეორებითი ინდუქცია არ არის დამოკიდებული დროის ინტერვალზე რხევებს შორის. მათ ამპლიტუდაზე ზემოქმედებს ინდუქციის თანმიმდევრობა, და არა ინტერვალის რხევებს შორის. აღსანიშნავია ამპლიტუდის კლება ყოველი მომდევნო ოსცილაციის დროს; თუმცა, ამპლიტუდაზე ერთი და იგივე ანათალში გავლენას არ ახდენს დროის ინტერვალის გამოწვეული ოსცილაციებს შორის. შედარებით დაბალი სიხშირის ოსცილაციები დარეგისტრირდა დროის ინტერვალის ზრდის დროს, მაგრამ სიხშირის ამგვარი კლება არაა დამოკიდებული ოსცილაციების გამოწვევის რიგითობაზე.

CA1 ველის გამა-ოსცილაციების ინდუქცია ჩადირობული ტიპის კამერაში სხვა, მაგალითად, „patch-clamp“ ტექნიკის გამოყენებასთან ერთად შექმნის კარგ ექსპერიმენტულ პირობებს გამა-ოსცილაციის მექანიზმების უკეთ შესწავლისათვის.

## ВЛИЯНИЕ НЕСБАЛАНСИРОВАННОГО ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС НА СОДЕРЖАНИЕ БИОГЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ТВЕРДЫХ ТКАНЯХ ЗУБОВ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ИХ ПОТОМСТВА

Николаева О.В., Письменная О.Т.

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

Широкая распространенность кариеса среди детского населения в некоторых регионах Украины по данным разных авторов достигает от 60% до 72,3% [1,9]. Этот показатель является предопределяющим актуальность данной проблемы и диктует необходимость совершенствования методов профилактики заболеваний зубов у детей. Считается, что фактором риска возникновения стоматологических заболеваний у детей является низкая осведомленность беременных женщин о влиянии питания как на их собственный организм, так и на организм ребенка. В результате неполноценное питание беременных женщин зачастую вызывает замедление созревания тканей зубов, формирование их низкой кариесрезистентности и развитие кариеса зубов у потомства [2-4,8,10]. Проведены исследования, благодаря которым стало известно, что нормальное содержание белка в пищевом рационе и умеренное содержание таких макроэлементов, как кальций и фосфор положительно влияют на снижение частоты возникновения кариеса [3,11]. Однако по сей день остаются недостаточно изученными вопросы, касающиеся конкретных изменений макро- и микроэлементного состава твердых тканей зубов и их значимости в формировании патологических изменений у потомства, матери которых в период беременности находятся на несбалансированном питании.

Целью исследования явилось определение содержания биогенных элементов в твердых тканях зубов и сыворотке крови у потомства крыс-матерей, которые во время беременности получали несбалансированное питание с избытком или недостатком питательных веществ.

**Материал и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 129 рандомбредных крысах линии WAG/G Sto. Исследованы твёрдые ткани зубов у потомства крыс, получающих диету с недостатком питательных веществ, которые составили группы 1.1<sub>зуб</sub> (одномесечные животные, n=6) и 1.2<sub>зуб</sub> (двухмесечные крысята, n=7). Потомство от матерей, получавших во время беременности гиперкалорийную диету с избытком углеводов и жиров, составили группы 2.1<sub>зуб</sub> (одномесечные животные, n=7) и 2.2<sub>зуб</sub> (двухмесечные животные, n=7). Группами контроля для них было потомство крыс, получавших во время беременности сбалансированное питание (группа К.1<sub>зуб</sub> – 6 одномесечных крысят и группа К.2<sub>зуб</sub> – 7 двухмесечных крысят). Сыворотка крови исследована у потомства крыс, получавших диету с недостатком питательных веществ, которые составили группы 1.1<sub>сыв</sub> (одномесечные животные, n=11) и 1.2<sub>сыв</sub> (двухмесечные крысята, n=13). Потомство от матерей, получавших во время беременности гиперкалорийную диету с избытком углеводов и жиров, составили группы 2.1<sub>сыв</sub> (одномесечные животные, n=20) и 2.2<sub>сыв</sub> (двухмесечные животные, n=25). Группами контроля для них было потомство крыс, получавших во время беременности сбалансированное питание (группа К.1<sub>сыв</sub> – одномесечные крысята, n=11 и группа К.2<sub>сыв</sub> – двухмесечные крысята, n=10).

Моделирование влияния алиментарного фактора на крыс осуществлялось с использованием экспериментальных моделей, разработанных на кафедре патологической физиологии им. Д.Е. Альперна, Харьковского национального медицинского университета [9,10].

В твёрдых тканях зубов животных исследовано содержание биогенных элементов: кальция (Ca), меди (Cu), железа (Fe), магния (Mg), фосфора (P), цинка (Zn) методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на аппарате iCAP 6300 DuoThermoFisherScientificInc (США). Содержание указанных биогенных элементов определялось процентным содержанием в 100 граммах ткани зуба (w,%). Исследование содержания биогенных элементов в сыворотке крови проводилось фотометрическим методом на аппарате СФРV 1251с: Ca, P и Fe с помощью набора реактивов фирмы Філісіт – Діагност (Украина, Днепр), Mg – набора реактивов фирмы «Ольвикс» (Россия), Zn и Cu – набора реактивов Corper – DAC –Lq фирмы Spectromed (Молдова).

Содержание животных и эксперименты проводились согласно положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986) и «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», утвержденных Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001). Выведение животных из эксперимента проводилось с использованием ингаляционного введения углекислого газа.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA v.10. Для оценки достоверности различий применяли критерий U Манна-Уитни. Различия считали достоверными при p<0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования содержания биогенных элементов в твёрдых тканях зубов у 1-месечных крысят (группы 1.1<sub>зуб</sub> и 2.1<sub>зуб</sub>) представлены в таблице 1. Установлено, что у 1-месечного потомства крыс, которые во время беременности получали диету с недостатком питательных

веществ (группа 1.1<sub>зуб</sub>), в твёрдых тканях зубов отмечалось достоверное снижение содержания Ca (на 6,48%), P (на 6,15%) и Zn (на 18,18%) (таблица 1).

У крысят от матерей, получавших в течение беременности гиперкалорийную диету с избытком углеводов и жиров (группа 2.1<sub>зуб</sub>), существенно изменялся только уровень Fe (снижен на 27,36%) (таблица 1), однако в сравнении с показателями животных группы 1.1<sub>зуб</sub> содержание в ткани зубов Ca, Fe, P и Zn было достоверно выше, что подтверждает значение алиментарного фактора в микроэлементном составе зубов.

В результате исследования выявлено, что нерациональное питание крыс-матерей во время беременности практически не влияет на содержание Cu и Mg в твёрдых тканях зубов 1-месячного потомства. Уровень остальных микро-, олиго- и макроэлементов изменяется в различной степени, преимущественно, в сторону их уменьшения; при этом у потомства крыс, находящихся на гипокалорийной диете, отклонения от показателей группы контроля более значительны и касаются 50% исследуемых биогенных элементов.

Результаты исследования содержания биогенных микроэлементов в твёрдых тканях зубов у 2-месячных крысят (группы 1.2<sub>зуб</sub> и 2.2<sub>зуб</sub>) представлены в таблице 2. У крысят от матерей, имевших дефицит питательных веществ в период беременности (группа 1.2<sub>зуб</sub>), содержа-

ние биогенных элементов существенно отличалось от показателей животных группы контроля: уровни Fe и Zn были снижены на 31,22% и 9,19%, соответственно. По остальным биогенным элементам (кроме Cu) выявлена незначительная тенденция к снижению их содержания в твёрдых тканях зубов.

У 2-месячных крысят, матери которых получали нерациональное питание с избытком питательных веществ (группа 2.2<sub>зуб</sub>), также, как и у животных группы 1.2<sub>зуб</sub>, установлено достоверное снижение уровня Fe (на 37,85%) и Mg (на 18,66%). Следует отметить, что принципиальных отличий дизэлементоза в ткани зубов 2-месячных крысят при различных вариантах нерационального питания беременных крыс групп 1.2<sub>зуб</sub> и 2.2<sub>зуб</sub> не выявлено, достоверность отличий касается лишь содержания Mg, у последних его уровень меньше на 15,66%.

Таким образом, нерациональное питание крыс с избытком или дефицитом питательных веществ в период беременности негативно влияет на минеральный состав зубов как 1-месячного, так и 2-месячного потомства. Установлено изменение содержания в ткани зубов всех элементов, кроме Cu. Изменения содержания биогенных элементов проявлялись в умеренном снижении их концентрации в 100 г ткани зубов и более значимо были выражены у крысят более молодого возраста (1-месячных) и у крысят, пренатальное

Таблица 1. Содержание биогенных элементов в твёрдых тканях зубов у 1-месячных крысят (M±m)

Показатели	Группы животных		
	К-1 <sub>зуб</sub> (n=6)	1.1 <sub>зуб</sub> (n=6)	2.1 <sub>зуб</sub> (n=6)
Кальций (w, %)	19,8±0,38	18,52±0,38*	19,77±0,17 (P <sub>1.1</sub> <0,05)
Медь (w, %)	0,0001±0	0,0001±0	0,00012±0,00002
Железо (w, %)	0,0081±0,003	0,01±0,0002	0,006±0,001* (P <sub>1.1</sub> <0,05)
Магний (w, %)	0,49±0,014	0,52±0,05	0,47±0,02
Фосфор (w, %)	9,94±0,17	9,33±0,21*	9,81±0,07 (P <sub>1.1</sub> <0,05)
Цинк (w, %)	0,011±0,0004	0,009±0,003*	0,013±0,001 (P <sub>1.1</sub> <0,05)

примечание: \* - p<0,05 – сравнение с группой контроля (К-1<sub>зуб</sub>); P<sub>1.1</sub><0,05 – сравнение с группой 1.1<sub>зуб</sub>

Таблица 2. Содержание биогенных элементов в твёрдых тканях зубов у 2-месячных крысят (M±m)

Показатели	Группы животных		
	К.2 <sub>зуб</sub> (n=7)	1.2 <sub>зуб</sub> (n=7)	2.2 <sub>зуб</sub> (n=7)
Кальций (w, %)	20,11±0,26	19,49±0,82	19,79±0,61
Медь (w, %)	0,0001±0,000003	0,0001±0,000005	0,0001±0,000004
Железо (w, %)	0,014±0,0006	0,0096±0,0004**	0,01±0,0004**
Магний (w, %)	0,62±0,009	0,6±0,02	0,5±0,02** (P <sub>1.2</sub> <0,01)
Фосфор (w, %)	10,51±0,11	10,21±0,45	10,26±0,32
Цинк (w, %)	0,011±0,0002	0,013±0,001*	0,01±0,001

примечание: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01 – сравнение с группой контроля (К.2<sub>зуб</sub>); P<sub>1.2</sub><0,01 – сравнение с группой 1.2<sub>зуб</sub>



развитие которых происходило в условиях недостатка питательных субстратов вследствие алиментарного дефицита в период беременности их матерей.

Выявленные нарушения дисбаланса биогенных элементов в твёрдых тканях зубов чреваты негативными последствиями в плане развития различных патологических состояний и заболеваний зубочелюстного аппарата животных в дальнейшей жизни. Известно, что снижение в твёрдых тканях зубов таких макроэлементов, как Ca и P может привести к замедлению формирования зубов, поскольку эти элементы в значительной степени влияют на метаболизм костной ткани и выполняют ключевые роли в создании пика костной массы [7]. Кроме того, снижение количества Zn может свидетельствовать об уменьшении его содержания не только в твёрдых тканях зубов, но и в окружающих мягких тканях и пародонте за счёт снижения его концентрации в крови. При недостатке этого микроэлемента уменьшается активность ферментов, содержащих Zn, в частности, супероксиддисмутазы, имеющей важное значение в антиоксидантной защите клеток, карбоангидразы и остеобластов. Таким образом, его снижение влияет на биосинтез белка, что обуславливает в дальнейшем замедление роста организма [7], которое, в свою очередь, может повлечь изменения, касающиеся нарушения формирования твёрдых тканей зубов в пренатальном периоде развития плода.

Учитывая вышеизложенное, представляет интерес изучение содержания биогенных элементов в сыворотке крови потомства крыс, получавших нерациональное питание в течение беременности, и сопоставление их уровня с таковым в твёрдых тканях зубов, что позволит определить, можно ли судить о состоянии минерального состава зубов по показателям крови, исследование которых в клинических условиях в настоящее время не является серьёзной проблемой.

В результате исследования содержания биогенных

элементов в сыворотке крови одно-месячных крысят (группа 1.1<sub>сыв</sub>) от матерей, имевших алиментарный дефицит питательных веществ во время беременности, установлено достоверное снижение всех биогенных элементов, кроме P (таблица 3), в то время, как в ткани зубов (группа 1.1<sub>зуб</sub>) было снижено содержание Ca, P и Zn; т. е. совпадение характера изменения биогенных элементов в ткани зубов и сыворотке крови по среднестатистическим значениям показателей имеется по уровню Ca и Zn. Изучение корреляционных связей между уровнем показателей биогенных элементов в сыворотке крови и твёрдых тканях зубов выявило наличие сильной обратной связи лишь в отношении содержания Fe ( $r = -0,71$ ).

У одно-месячных крысят от матерей, получавших гиперкалорийную диету (группа 2.1<sub>сыв</sub>), уровень всех биогенных элементов достоверно выше, чем у животных группы 1.1<sub>сыв</sub>, однако не отличается от их контрольных значений (таблица 3), тогда как в твёрдых тканях зубов имеется существенное снижение содержания в сравнении как с нормативом (К.1<sub>зуб</sub>), так и с показателями одно-месячного потомства крыс, имевших дефицит питательных веществ в период беременности (группа 1.1<sub>зуб</sub>). Таким образом, по среднестатистическим значениям показателей соответствия характера дизэлементоза в сыворотке крови и твёрдых тканях зубов не выявлено. Изучение корреляционных взаимосвязей показало, что имеется корреляция средней силы между уровнем в сыворотке крови и твёрдых тканях зубов следующих биогенных элементов: Ca ( $r=0,58$ ), Mg ( $r=0,51$ ), P ( $r = 0,39$ ), Cu ( $r=-0,65$ ).

У 2-месячных крысят, матери которых в период беременности имели дефицит энергетических субстратов (группа 1.2<sub>сыв</sub>), в сыворотке крови обнаружено достоверное снижение показателей биогенных элементов Ca (на 11,9%), Fe (на 13,34%) и Zn (на 26,09%) в сравнении с контрольной группой, а уровень Cu умеренно повышен (на 3,42%). Содержание Mg и P оказалось без существенных отличий от контрольных значений (таблица 4).

Таблица 3. Содержание биогенных элементов в сыворотке крови у 1-месячных крысят ( $M \pm t$ )

Показатели	Группы животных		
	К.1 <sub>сыв</sub> (n=11)	1.1 <sub>сыв</sub> (n=11)	2.1 <sub>сыв</sub> (n=20)
Кальций (ммоль/л)	2,78±0,18	2,27±0,02*	2,32±0,02 ( $P_{1,1} < 0,05$ )
Медь (мкмоль/л)	10,39±0,2	9,32±0,13**	10,66±0,13 ( $P_{1,1} < 0,01$ )
Железо (мкмоль/л)	15,05±0,28	13,95±0,08**	14,9±0,13 ( $P_{1,1} < 0,01$ )
Магний (ммоль/л)	0,88±0,05	0,8±0,01*	0,97±0,02 ( $P_{1,1} < 0,01$ )
Фосфор (ммоль/л)	1,05±0,03	1,07±0,03	1,0±0,02 ( $P_{1,1} < 0,05$ )
Цинк (мкмоль/л)	16,19±0,16	13,04±0,12**	16,14±0,21 ( $P_{1,1} < 0,01$ )

примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  – сравнение с группой контроля (К.1<sub>сыв</sub>);  $P_{1,1} < 0,01$  - сравнение с группой 1.1<sub>сыв</sub>

Таблица 4. Содержание биогенных элементов в сыворотке крови у 2-месячных крысят ( $M \pm m$ )

Показатели	Группы животных		
	К.2 <sub>сыв</sub> (n=10)	1.2 <sub>сыв</sub> (n=13)	2.2 <sub>сыв</sub> (n=25)
Кальций (ммоль/л)	2,34±0,02	2,06±0,02*	1,8±0,02** $P_{1,2} < 0,01$
Медь (мкмоль/л)	10,97±0,09	11,35±0,19*	11,43±0,91**
Железо (мкмоль/л)	15,63±0,2	13,54±0,14**	15,1±0,12* $P_{1,2} < 0,01$
Магний (ммоль/л)	0,91±0,01	0,91±0,03	0,89±0,01
Фосфор (ммоль/л)	1,02±0,02	1,04±0,02	1,56±0,03** $P_{1,2} < 0,01$
Цинк (мкмоль/л)	18,08±0,05	13,37±0,23**	17,01±0,47** $P_{1,2} < 0,01$

примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  – сравнение с группой контроля (К.2<sub>сыв</sub>);  $P_{1,2} < 0,01$  – сравнение с группой 1.2<sub>сыв</sub>

Сравнение среднестатистических значений биогенных элементов в сыворотке крови и твёрдых тканях зубов соответствия характера их изменений не выявило, поскольку лишь содержание Fe снижено в обеих тканях. Однако изучение корреляции уровня показателей биогенных элементов в сыворотке крови и твёрдых тканях зубов показало наличие взаимосвязи средней силы в отношении четырёх из шести исследуемых элементов: Ca ( $r=0,61$ ), Mg ( $r=-0,68$ ), Zn ( $r=0,43$ ), Fe ( $r=-0,68$ ).

У 2-месячного потомства крыс, получавших избыточное питание во время беременности (группа 2.2<sub>сыв</sub>) также, как и у 1-месячных крысят (группа 1.2<sub>сыв</sub>), в сыворотке крови имеет место достоверное снижение показателей Ca, Fe и Zn на 22,89%, 6,76% и 5,9%, соответственно и повышение – Cu (на 4,21%) и P (на 53,18%) (таблица 4). Однако степень отклонения от норматива указанных показателей у них отличается от таковой у 1-месячных животных: снижение Fe и Zn менее выражено, а снижение Ca и повышение Cu и P – более значительное. Сравнение среднестатистических значений биогенных элементов в сыворотке крови (группа 2.2<sub>сыв</sub>) и твёрдых тканях зубов (группа 2.2<sub>зуб</sub>) не выявило соответствия характера их изменений, поскольку имеется совпадение только в уменьшении уровня Fe в обеих биологических средах. Вместе с тем, имеется корреляционная зависимость между уровнем Ca, Mg и Fe в сыворотке крови и твёрдых тканях зубов ( $r=0,47$ ,  $r=0,49$ ,  $r=-0,44$ , соответственно).

**Выводы:** 1. Нерациональное питание крыс-матерей в течение беременности приводит к нарушению баланса биогенных элементов в твёрдых тканях зубов и сыворотке крови их потомства.

2. У 1-месячного потомства в твёрдых тканях зубов имеет место достоверное уменьшение содержания Ca, P, Zn, Fe. Снижение уровня биогенных элементов чаще наблюдается и значительнее выражено у крысят, пренатальное развитие которых проходило в условиях дефицита питательных веществ. У животных этой группы также достоверно снижено содержание всех биогенных элементов (кроме P) в сыворотке

крови, в то время как у потомства крыс, получавших избыточное питание во время беременности, существенных отличий от норматива не отмечено.

3. У 2-месячного потомства в твёрдых тканях зубов имеет место достоверное снижение содержания Fe и Zn при гипокалорийной диете матерей, а также и Fe и Mg при избыточном питании матерей. В сыворотке крови у них наблюдаются сходные изменения в виде снижения уровня Ca, Fe, Zn и повышения Cu, а у последних также и повышения уровня P. Степень выраженности указанных изменений более существенна у потомства беременных крыс, имевших дефицит питательных веществ.

4. Направленность изменений содержания биогенных элементов у крысят и степень их выраженности не идентичны в твёрдых тканях зубов и сыворотке крови. Корреляционный анализ показал наличие определённой закономерности между содержанием в твёрдых тканях зубов и сыворотке крови лишь двух элементов – Ca (прямая корреляция) и Fe (отрицательная корреляция). Поэтому уровень биогенных элементов в сыворотке крови не в полной мере отражает их содержание в твёрдых тканях зубов.

5. Выявленные нарушения дисбаланса биогенных элементов в твёрдых тканях зубов при несбалансированном питании матерей во время беременности с избытком или дефицитом питательных ингредиентов чреваты негативными последствиями в плане развития различных патологических состояний и заболеваний зубочелюстного аппарата их потомства в дальнейшей жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Задорожна І.В. Особливості показників мінеральної щільності кісткової тканини в дітей з різною інтенсивністю карієсу зубів. Проблеми остеології. 2016, (2). 15-21.
2. Кирсанова Л.А. Сбалансированное питание: для беременных и кормящих/ М.: Центрполиграф, 2007.-155с.
3. Кузьміна В.А. Санітарна освіта вагітних щодо гігієни порожнини рота як важлива ланка в антенатальній профілактиці карієсу зубів. Новини стоматології. 2016,(4). 49-55.
4. Мальцева Н.А. Особенности первого триместра беремен-

ности у женщин с нарушением жирового обмена. М., 2008. . 5. Пат.80979 Україна МПКG09B 23/28(2006.01) Спосіб моделювання надмірної ваги/Ніколаєва О.В., Ковальцова М.В., Євтушенко Т.Г.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет.-№ и 2013 01221; заявл. 01.02.2013; опубл. 10.06.2013, Бюл. №11  
6. Пат.81453 Україна МПКG09B 23/28(2006.01) G 09B 23/34(2006.01) Спосіб моделювання аліментарної недостатності/Ніколаєва О.В., Ковальцова М.В., Євтушенко Т.Г.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет.-№ и 2013 01910; заявл. 18.02.2013; опубл. 25.06.2013, Бюл. №12.  
7. Поворознюк В.В., Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта. 3 изд. В: Современные принципы профилактики и лечения системного остеопороза. Киев:2005. 247-325.  
8. Хоменко Л.А., Чайковский Ю.Б., Савичук А.В. Терапевтическая стоматология детского возраста. Л.А.Хоменко, ред. К.: Книга плюс, 2007.  
9. Якубова І.І. Впровадження схеми диспансеризації вагітних жінок у стоматолога-перший крок до збереження стоматологічного здоров'я матері і формування його у дитини. Новини стоматології.2012.(2). 56-59.  
10. Якубова І.І. Л. В. Тумановська, Л. Ф. Каськова Морфологічні зміни зачатків зубів у ембріонів мишей під впливом cholesterol. Світ медицини та біології. 2012.(1).182-185.  
11. Hunter L.P. Oral health and oral health care practices among low income pregnant women / L.P. Hunter, S.M. Yount // Journ. of Midwifery & Women's Health.2011.Vol. 56. 103–109.

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF UNBALANCED NUTRITION OF PREGNANT RATS ON THE CONTENT OF BIOGENIC ELEMENTS IN THE ENAMEL AND BLOOD SERUM OF THEIR OFFSPRING

Nikolayeva O., Pysmenna O.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Malnutrition of pregnant women can slow down dental tissue development in offspring, cause growth of tooth decay and other disruptions, associated with changes amount of biogenic elements (BE), which are received into child in the womb body. The aim of this study-determination of the BE in the enamel and blood serum of mother rats, who had unbalanced nutrition with excess or lack of nutrients during the pregnancy. The content of Ca, Mg, Cu, Fe, P and Zn was studied in 129 species 1- and 2-month offspring. Reduction of BE in the enamel and blood serum mote often exist and more raised in pups, whose prenatal development took place under a shortage of nutrients. The direction of content changes of BE in pups and their degree of intensity are not identical in the enamel and blood serum. Certain pattern was identified between the content in the enamel and blood serum only two elements- Ca (direct correlation) and Fe (negative correlation). Irregularities of BE imbalance in the enamel during mothers' unbalanced nutrition at the time of pregnancy threaten by negative effects in terms of growth

© GMN

various pathological conditions and diseases of dentition apparatus their offspring in later life.

**Keywords:** Malnutrition, pregnancy, biogenic elements, enamel, blood serum, mother rats.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ НЕСБАЛАНСИРОВАННОГО ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС НА СОДЕРЖАНИЕ БИОГЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ТВЁРДЫХ ТКАНЯХ ЗУБОВ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ИХ ПОТОМСТВА

Николаева О.В., Письменная О.Т.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования – определение содержания биогенных элементов в твёрдых тканях зубов и сыворотке крови у потомства крыс-матерей, которые во время беременности получали несбалансированное питание с избытком или недостатком питательных веществ.

Исследовано содержание Ca, Mg, Cu, Fe, P и Zn у 129 особей 1- и 2-месячного потомства. Снижение уровня биогенных элементов (БЭ) в ткани зубов и сыворотке крови чаще отмечается и более выражено у крысят, пренатальное развитие которых проходит в условиях дефицита питательных веществ. Направленность изменений содержания БЭ у крысят и степень их выраженности не идентичны в твёрдых тканях зубов и сыворотке крови. Установлена определённая закономерность между содержанием в твёрдых тканях зубов и сыворотке крови лишь двух элементов – Ca (прямая корреляция) и Fe (отрицательная корреляция). Нарушения дисбаланса БЭ в твёрдых тканях зубов при несбалансированном питании матерей во время беременности чреваты негативными последствиями в плане развития различных патологических состояний и заболеваний зубочелюстного аппарата их потомства в дальнейшей жизни.

## რეზიუმე

მაკე ვირთაგვების არადაბალანსებული კვების გაგვენა ბიოგენური ელემენტების შემცველობაზე მათი ნაყარის კბილების მაგარ ქსოვილებსა და სისხლის შრატში

ო. ნიკოლაევა, ო. პისმენნაია

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბიოგენური ელემენტების შემცველობის განსაზღვრა მაკეო-

ბის დროს არადაბალანსებულად ნაკვები ვირთაგვების ნაყარის კბილების მაგარ ქსოვილებსა და სისხლის შრატში.

გამოკვლეულია Ca-, Mg-, Cu-, Fe-, P- და Zn-ის შემცველობა 1 და 2 თვის ასაკის ნაყარში (n=129). კბილების მყარ ქსოვილებსა და სისხლის შრატში ბიოგენური ელემენტების დონის შემცირება უფრო ხშირად და უფრო მნიშვნელოვნად იყო გამოხატული იმ ახალშობილ ვირთაგვებში, რომელთა პრენატალური განვითარება მიმდინარეობდა საკვები ნივთიერებების დეფიციტის პირობებში.

ამასთან, კბილების მაგარ ქსოვილებსა და

სისხლის შრატში ბიოგენური ელემენტების შემცველობის ცვლილებების მიმართულება და გამოხატვის ხარისხი არ იყო იდენტური; კანონზომიერება დადგენილია მხოლოდ ორი ელემენტის შემცველობასთან დაკავშირებით – Ca (პირდაპირი კორელაცია) და Fe (უარყოფითი კორელაცია). მაკობის პერიოდში არადაბალანსებული კვებით გამოწვეულ ბიოგენური ელემენტების დისბალანსს ნაყარის კბილების მაგარ ქსოვილებში შესაძლოა მოჰყვეს ნეგატიური შედეგები, მათ შორის - სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის და დაავადების განვითარება ყბა-კბილთა აპარატში.

## ENERGY PROFILE OF RATS WITH OVERACTIVE BLADDER SYNDROME PHARMACOLOGICALLY CORRECTED WITH QUERCETIN

<sup>1</sup>Iatsyna O., <sup>2</sup>Diachkova N., <sup>3</sup>Kharkhota M., <sup>1</sup>Kostev F.

<sup>1</sup>Odessa National Medical University; <sup>2</sup>State Institute “Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation” of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine;

<sup>3</sup>D.K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The overactive bladder syndrome (OAB) is a common pathological condition manifested by symptoms of frequent and urgent urination. OAB is not a life-threatening disease, but it significantly impairs the quality of life of patients. Despite the widespread occurrence of OAB, the question of its etiology is still open [3]. There is a lot of information evidencing a versatile genesis of the disease [4]. Given the variety of OAB development mechanisms, medical specialists have to use a comprehensive approach to its diagnostics and treatment [4,5]. Today, they use various approaches to OAB therapy and a variety of medicines for its treatment [5].

We are aware of the prospects of using flavonoids for OAB therapy [9-11], including some methods protected by patents [14,15]. However, there is still no evidence of the mechanisms of their therapeutic effect.

An important element of cellular metabolism is the adenine system, which determines the integration of energy production processes with multiple intracellular energy-consuming reactions. In this respect, erythrocytes may be considered convenient, easily accessible object for studying the adenylate metabolism, in particular, the intracellular regulation as the most important indicators of energy metabolism. Along with this, erythrocytes have close functional junction with somatic cells, and we can assess functioning cells of various organs and tissues by the intensity of intra-erythrocyte reactions determined by the state of the adenine system.

The purpose of our work was to study changing qualitative and quantitative composition of adenyl nucleotides in rat erythrocytes while using Quercetin for correction of the overactive bladder syndrome in the course of the experiment.

**Material and methods.** The experiments were carried out on 160-180 g Wistar rat models of both sexes. The rats were kept in the standard conditions of vivarium belonging to experimental laboratory of the State Institute “Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation” of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev.

All experiments on animal models were carried out according to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. The animals were randomly assigned to three groups. Intact animals of the first group (n=20), were prescribed an equivalent volume of physiological saline instead of the pharmaceuticals. Animals of the second group (n=45) with experimentally created OAB did not receive study medicines for correction of the pathology, therefore they comprised a control group, and the third group of animals (n=45) with OAB were administered Quercetin for pharmacological correction.

To create the experimental OAB models, we used a technique proposed by V.M. Derzhavin et al. [1]. The pathological condition was corrected by daily oral administration of Quercetin to the experimental animal models. The flavonoid was administered to animals at a dose of 10 mg OD. Blood (1.5 ml) for quantification of adenyl nucleotides was sampled from the tail vein of the animals.

The quantification of ATP, ADP, and AMP was carried out by HPLC method using Agilent 1200 chromatograph (Agilent Technologies, USA) equipped with a DOD detector located at the Common Use Center at the Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine.

The test blood samples were added 2.0 ml of 8% HClO<sub>4</sub> for lysis of erythrocytes and release of adenyl nucleotides. The resulting lysate was neutralized with 6.0 N KOH solution, followed by keeping the mixture for 15 minutes at 4°C. High-molecular compounds were separated using Amicon®Ultra-2 concentrator. The resulted samples were introduced directly to the chromatograph. The separation was carried out in a Zorbax SBAq-C18 column (4.6 mm×150 mm, 5.0 μm). Mobile phase - 0.5 mM ammonium acetate (pH 6.8): acetonitrile (99:1), flow rate 0.6 ml/min, detection at 250 nm. The calibration curve was plotted using standard ATP, ADP, and AMP solutions.

The data obtained was used for calculation of: energy charge:

$$EC = \frac{(ATP + \frac{1}{2}ADP)}{ATP + ADP + AMP};$$

and energy potential:

$$EP = \frac{ATP}{ADP};$$

calculated the comparative ratio:

$$CR = \frac{(ATP + AMP)}{ADP};$$

The phosphorylation index (PI) was calculated by the ratio:

$$PI = \frac{ATP}{(ADP + AMP)};$$

The thermodynamic breath control (TBC) was calculated by the ratio:

$$TBC = \frac{ADP}{AMP}$$

All indices were calculated on Day 14 and Day 8 of Quercetin correction.

We used Student's t-test for statistical processing of the results.

**Results and their discussion.** The results obtained suggested that the OABS course was accompanied by significant changes in the quantitative composition of the adenyl nucleotide system of erythrocytes (Fig. 1).

The data presented in Fig. 1 suggest a significant drop in the total amount of adenyl nucleotides in erythrocytes of experimental OAB rat models, mainly due to adenosine triphosphate (ATP) and adenosine monophosphate (AMP). Thus, erythrocytes of rats from the intact group contained ATP with concentration of 458.38±23 μM/l, while the concentration in the control group was much lower - 57.2±3

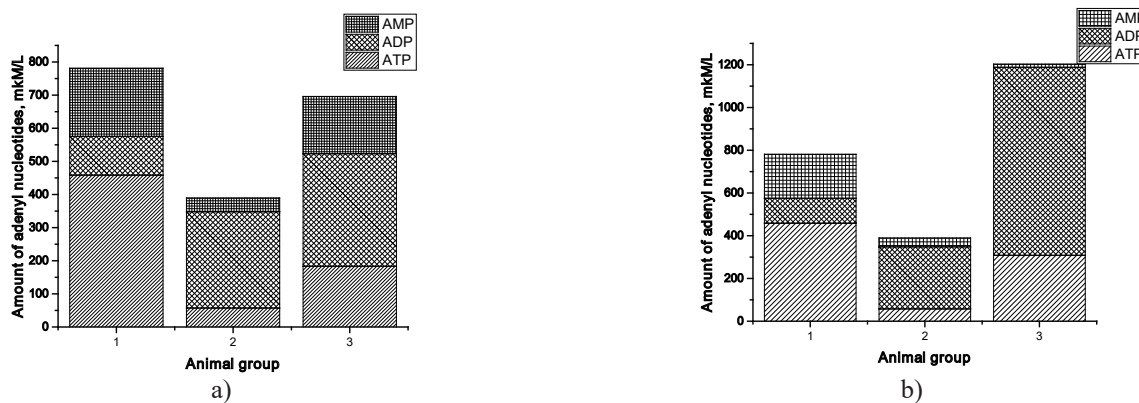
μM/l. In addition to decreasing the ATP concentration in OAB models, we noted a drop in the total level of adenyl nucleotides from 781.4±30 to 389.33±14 μM/l.

Therefore, it was proved that, in addition to physiological and pathological disorders, OAB was accompanied by changes at the subcellular level, leading to, at least, changing in the system of adenyl nucleotides.

The Quercetin correction of OAB associated with positive trends in the qualitative composition of the study macroergic compounds. Thus, on Day 14 of Quercetin correction, the ATP concentration grew from 57.2±3 μM/l (control group) to 183.43±11 μM/l. The positive trend of ATP concentration growth up to 308.48±12 μM/l was also noted on Day 28 of the medicine administration. The total concentration of adenyl nucleotides on Day 14 and Day 28 was 696.21±17 μM/l and 1203.1±22 μM/l, accordingly, which was significantly higher than the corresponding indices in the group of animals that did not receive the medicine (389.33±14 μM/l), and approached the corresponding values in the group of intact animals (781.4±30 μM/l). It should be noted that in all cases a significant increase of adenyl nucleotide concentration was mainly driven by an increase of ADP concentration from 290.63±31 μM/l to 339.58±25 μM/l and 879.63±40 μM/l on Day 14 and Day 28 of Quercetin administration, accordingly.

We should take into account the fact that absolute indices of ATP, ADP and AMP concentration do not provide complete information about the energy state of the cell. Therefore, we calculated the following parameters: energy charge, energy potential, comparative coefficient, phosphorylation index, and respiration thermodynamic control indices (Table 1).

The energy charge (EC) of the cells in the group of animals with experimental OAB decreased from 0.662±0.007 relative units (RU) to 0.520 ± 0.01 RU, suggesting a significant energy depletion of cells, since EC is an indicator of energy state of cell and shows a degree of phosphorylation of adenine system of the cell. Normally it is equal to 0.9. When EC=0, the adenyl pool consists only of AMP. Its reduction indicates a deterioration of the energy supply to the body. When the index falls below 0.5, the cells die.



1 – intact animal models; 2 – control group; 3 OAB animal models administered Quercetin

Fig. 1. Levels of adenyl nucleotides in rat erythrocytes on Day 14 (a) and Day 28 (b) of Quercetin correction

Table 1. The parameters of energy exchange in rat erythrocytes influenced by Quercetin

Group of animals	Statistical parameters	Energy profile of erythrocytes, y.e.				
		EC	EP	CC	PI	TBC
Intact animal models M±m		0,662±0,007	3,915±0,08	5,672±0,03	1,420±0,08	0,569±0,02
control group	M±m	0,520±0,01	0,197±0,05	0,340±0,06	0,172±0,02	7,003±0,05
	P1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
administered Quercetin: Day14	M±m	0,507±0,015	0,540±0,03	1,050±0,07	0,358±0,05	1,961±0,07
	P1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	P2	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Day28	M±m	0,622±0,009	0,351±0,07	0,368±0,06	0,345±0,03	58,698±1,5
	P1	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	P2	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
	P3	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

The use of Quercetin for correction of OAB as early as on Day 14 led to significant growth of the total amount of adenyly nucleotides, yet energy charge did not change significantly compared to the one in the group of animals not receiving the study flavonoid (0.507±0.015 and 0.520±0.01, accordingly). On Day 28 we noted a significant EC increase under the influence of Quercetin.

The rate of tricarboxylic acid cycle reactions and other processes associated with generation or consumption of energy depends on the magnitude of energy charge, since filling ATP-ADP-AMP system with high-energy phosphate bonds underlies the allosteric regulation of the activity of enzymes controlling the rates of these processes.

The magnitude of energy potential indicates the rate of respiration processes in the mitochondria. EP of erythrocytes in the control group was 0.197±0.05 RU that was significantly less for the corresponding control indicators (3.915±0.080 RU). The animals from the group treated with Quercetin demonstrated an increase in EP values compared to the control group (0.351±0.07 - 0.540±0.03 RU, accordingly). The results obtained suggest the positive trends in OAB correction by Quercetin.

The mechanisms underlying the positive influence of Quercetin on the parameters of energy exchange in erythrocytes are not discovered yet. High efficiency of Quercetin and other flavonoids, is associated, in the first place, with high antioxidant properties [7,8,12]. Some researchers note a decrease of ATP concentration under the influence of Quercetin [5], but our experiments suggest an increase (recovery) of ATP concentration in rat erythrocytes. The ambiguity of Quercetin involvement was explained as early as in 1977 in the works [2] that showed that this flavonoid was an allosteric regulator of integrating phosphorylation factor, which might inhibit or stimulate ATP formation, depending on the form of its representation (free, or in the form of metal complexes). Quercetin is found in large amounts in food, and can significantly influence the course and severity of OAB course [13], so the study of the possibility of its use for

influencing the manifestation of OAB is a promising area for further research in this context.

#### Conclusions:

1) Blood erythrocytes of animals with OAB presented distortion of tissue respiration, consisted in separation of oxidation and phosphorylation processes in the mitochondrial respiratory chain, which preconditioned the advantage of energy-consuming cellular processes over energy-producing ones.

2) Administration of Quercetin for OAB correction contributed to protection of energy reactions by normalizing the concentration of all components of the adenyly nucleotide system, especially ATP and preventing imbalance of the rest of the system components.

#### REFERENCES

1. Державин В. М., Вишневецкий Е. Л., Гусев Б. С. Экспериментальное изучение незаторможенного нейрогенного мочевого пузыря // Урол. и нефрол. – 1977. – №. 4. – С. 32.
2. Мальин А., Акулова А. М. Кверцетин аллостерический регулятор сопрягающего фактора фосфорилирования, CF<sub>X</sub>. // Биоорганическая химия - 1977. Т.3., № 5. С. 639-645.
3. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь // Consilium medicum. 2003. Т. 5. №. 7. С. 405-411.
4. Переверзев А. С. Диагностические и лечебные аспекты синдрома гиперактивного мочевого пузыря // Международный медицинский журнал. 2007.
5. Савчук Р. В., Ходос В. М. Энергетический обмен в ткани детрузора в условиях экспериментального гиперактивного мочевого пузыря // Здоровье мужчины. 2013. №. 2. С. 175-175.
6. Шварц, Г. Я., Шварц, П. Г., Плотников, А. Н., Саввин, Д. Ю. Лекарственные средства для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря: настоящее и будущее (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2012. Т. 46. №. 12. С. 3-10
7. Çevik, Ö., Erşahin, M., Şener, T. E., Tinay, İ., Tarcan,

- T., Çetinel, Ş., Şener, G. Beneficial effects of quercetin on rat urinary bladder after spinal cord injury //Journal of surgical research. 2013. T. 183. №. 2. C. 695-703.
8. Dambros, M., Jongh, R., Koeveringe, G. A., Bast, A., Heijnen, C. G. M., & Kerrebroeck, P. E. Flavonoid galangin prevents smooth muscle fatigue of pig urinary bladder //Journal of pharmacy and pharmacology. 2005. T. 57. №. 5. C. 617-622.
9. Fürer, K., Eberli, D., Betschart, C., Brenneisen, R., De Mieri, M., Hamburger, M., von Mandach, U. Inhibition of porcine detrusor contractility by the flavonoid fraction of *Bryophyllum pinnatum* potential phytotherapeutic drug for the treatment of the overactive bladder syndrome //Phytomedicine. 2015. T. 22. №. 1. C. 158-164.
10. Huang Y. B. et al. Anti-oxidant activity and attenuation of bladder hyperactivity by the flavonoid compound kaempferol // International Journal of Urology. 2014. T. 21. №. 1. C. 94-98.
11. Juan, Y. S., Chuang, S. M., Lee, Y. L., Long, C. Y., Wu, T. H., Chang, W. C., Huang, C. H. Green tea catechins decrease oxidative stress in surgical menopause-induced overactive bladder in a rat model //BJU international. 2012. T. 110. №. 6b.
12. Masuda H. Editorial Comment to Anti-oxidant activity and attenuation of bladder hyperactivity by the flavonoid compound kaempferol //International Journal of Urology. 2014. T. 21. №. 1. C. 98-99.
13. Maltz H. C., Staskin D. R., Zoltan E. Medication and food issues for overactive bladder/lower urinary tract symptoms: When do we eat? //Current Bladder Dysfunction Reports. 2009. T. 4. №. 2. C. 93-97
14. Seipel, Tracey Anne. "Herbal compositions for the prevention or treatment of urinary incontinence and overactive bladder." U.S. Patent No. 7,378,115. 27 May 2008.
15. Rodriguez, Al. "Quercetin-containing composition, methods of making, and methods of using." U.S. Patent Application No. 11/497,318.

## SUMMARY

### ENERGY PROFILE OF RATS WITH OVERACTIVE BLADDER SYNDROME PHARMACOLOGICALLY CORRECTED WITH QUERCETIN

<sup>1</sup>Iatsyna O., <sup>2</sup>Diachkova N., <sup>3</sup>Kharkhota M., <sup>1</sup>Kostev F.

<sup>1</sup>Odessa National Medical University; <sup>2</sup>State Institute "Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; <sup>3</sup>D.K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

We studied the effect of Quercetin on energy profile of erythrocytes of rats with the overactive bladder syndrome. It was shown that animal models with the subject pathology demonstrated alteration of quantitative composition of the adenine nucleotide system in erythrocytes. Abrupt decrease of the total concentration of adenyl nucleotides and ATP compared to the intact group of animals was noted in

the study. Administration of Quercetin significantly improved the energy profile of erythrocytes in rats with the overactive bladder syndrome. The data obtained provide new findings of the pathogenesis and correction regimens for the subject pathology.

**Keywords:** energy profile, overactive bladder, Quercetin, correction.

## РЕЗЮМЕ

### ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У КРЫС ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КВЕРЦЕТИНОМ

<sup>1</sup>Яцына А.И., <sup>2</sup>Дьячкова Н.В., <sup>3</sup>Хархота М.А.,  
Костев Ф.И.

<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет МОЗ Украины; <sup>2</sup>Государственное учреждение "Национальный институт хирургии и трансплантологии им. Шалимова НАМН Украины"; <sup>3</sup>Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного Национальной академии наук Украины, Киев, Украина

Исследовано влияние кверцетина на энергетический профиль эритроцитов крыс с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. Показано, что у животных с исследуемой патологией изменяется количественный состав системы адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови. Отмечается резкое уменьшение суммарной концентрации адениловых нуклеотидов, в частности аденозинтрифосфата в сравнении с интактной группой животных. Прием кверцетина значительно улучшает показатели энергетического профиля эритроцитов крыс с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. Полученные данные расширяют знания о патогенезе и возможностях коррекции исследуемого патологического состояния.

## რეზიუმე

ვირთავების ენერგეტიკული პროფილი ჰიპერაქტიური შარდის ბუშტის სინდრომის დროს და მისი ფარმაკოლოგიური კორექცია კვერცეტინით

<sup>1</sup>ა. იაცინა, <sup>2</sup>ნ. დიაჩენკო, <sup>3</sup>მ. ხარხოტა, <sup>1</sup>ფ. კოსტევი

ოდეხის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>უკრაინის მედიცინის მეცნიერებთა სამეცნიერო აკადემიის შალიმოვის სახ. ქირურგიის და ტრანსპლანტალოგიის ინსტიტუტი; <sup>3</sup>დ. ზაბოლოტნის სახ. მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

გამოკვლეულია კვერცეტინის გავლენა ერთოციტების ენერგეტიკულ პროფილზე ვირ-

თავგებში პიპერაქტიური შარდის ბუშტის სინდრომით. ნაჩვენებია, რომ აღნიშნული პათოლოგიით ცხოველების ერთროცებში აღნიშნული ნუკლეოტიდების შემადგენლობა განიცდის რადიკალურ ცვლილებას: ხდება აღნიშნული ნუკლეოტიდების ჯამური კონცენტრაციის, კერძოდ, ადენოზინტრიფოსფატის მკვეთრი შემცირება ინტაქტური ჯგუფის

ცხოველებთან შედარებით. კვერცხების მიღება მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს პიპერაქტიური შარდის ბუშტის სინდრომით ვირთავების ენერგეტიკული პროფილის მაჩვენებლებს. ჩატარებული კვლევის შედეგები გააფართოვებს ცოდნას აღნიშნული პათოლოგიის შესახებ და უზრუნველყოფს ამ დაავადების დროული და ადეკვატური მკურნალობის ტაქტიკის შემუშავებას.

## ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МАГНИЯ СУЛЬФАТА, ЛАМОТРИДЖИНА И АЦЕТИЛЦИСТЕИНА В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ С ПЕРЕВЯЗКОЙ ПРАВОЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У КРЫС

<sup>1,2</sup>Самсония М.Д., <sup>1,2</sup>Канделаки М.А., <sup>1</sup>Бараташвили Н.А.

<sup>1</sup>Кутаисский государственный университет им. А. Церетели, медицинский факультет, департамент фармаци; <sup>2</sup>Фармацевтическая компания – Legion “Provisus”, Кутаиси, Грузия

Актуальной задачей экспериментальной и клинической неврологии является разработка эффективных методов фармакологической коррекции гипоксических повреждений мозга при остром ишемическом инсульте [4,13,18]. Известно, что в условиях острого нарушения мозгового кровообращения резко ухудшается доставка кислорода, глюкозы и других питательных веществ. Следовательно, на фоне кислородо-глюкозной депривации активируется анаэробный гликолиз и падает скорость образования аденозинтрифосфата (АТФ), что приводит к нарушению работы ионных насосов [6,9,11,18]. Изменение концентрационных градиентов электролитов стимулирует высвобождение и накопление глутамата, который начинает взаимодействовать с рецепторами N-метил-D-аспартата (NMDA) и α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксанола (AMPA) [15,18]. Гиперактивированные глутаматные рецепторы длительно удерживают в открытом состоянии управляемые ими ионные каналы, существенно увеличивая внутриклеточную концентрацию ионов Ca<sup>2+</sup> и Na<sup>+</sup>. В конечном итоге, нарушается ионная асимметрия, развивается митохондриальная недостаточность и энергодефицит, усугубляется ацидоз, происходит образование супероксидных радикалов, включается «липидная триада» повреждения клеток [9,11,18]. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) угнетают активность мембранных ферментов, блокируя их сульфгидрильные группы, и повышают проницаемость клеточной мембраны. Соответственно, изменение осмотического гради-

ента, индуцированное дисбалансом ионов, приводит к притоку воды, которая вызывает цитотоксический и вазогенный отек мозга [2,5,18].

Следует отметить, что кислородо-глюкозная депривация почти всегда сопровождается энергодефицитом и быстрым образованием избытка свободных радикалов, на фоне истощения ресурсов антиоксидантных систем нейронов [2,5]. Поэтому, решающее значение в процессе сохранения жизнеспособности клеток головного мозга при остром ишемическом инсульте, по всей вероятности, имеет только одновременное комплексное воздействие медикаментами на ключевые звенья в механизмах повреждения нейронов.

В связи с вышеизложенным, целью исследования явилась оценка нейропротекторной активности комплексного воздействия магния сульфата, ламотриджина и ацетилцистеина в условиях комбинированной нормобарической гипоксии с перевязкой правой сонной артерии у крыс.

**Материал и методы.** Опыты проведены на 70 белых беспородных крысах-самцах с исходной массой тела 170-200 г. Их содержали в условиях вивария на стандартном рационе питания. Исследования выполнялись в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasburg, 1986) [1]. Лабораторные животные были разделены на 5 групп (таблица 1).



Таблица 1. Схема эксперимента

Группы	Количество животных в группе	Перевязка правой сонной артерий	Нормобарическая гипоксия	Препарат (доза)
I (контроль)	14	+	+	Физиологический раствор (0,8 мл, внутривенно)
II	14	+	+	25% раствор магния сульфата для инъекции (1000 мг/кг, внутривенно)
III	14	+	+	Ламотриджин* (20 мг/кг, per os)
IV	14	+	+	Ацетилцистеин* (200 мг/кг, per os)
V	14	+	+	Комбинация (магний сульфат + ламотриджин* + ацетилцистеин*)

примечание: \* - препарат вводили перорально через зонд (за 2 ч до перевязки правой сонной артерии)

I группа служила контролем. Локальную ишемию головного мозга (ЛИГМ) моделировали путем перевязки правой сонной артерии. Подопытных крыс фиксировали на станке и под эфирным наркозом лигировали правую сонную артерию. Рану обрабатывали антисептиком и зашивали. Спустя 5 мин. после наложения лигатуры, крысе внутривенно вводили физиологический раствор натрия хлорида (0,8 мл), а 5 мин спустя лабораторное животное помещали в прозрачную емкость (объем 800 мл). Емкость герметично закрывали и в условиях нормобарической гипоксии (при комнатной температуре) фиксировали время до остановки дыхания (апноэ). После остановки сердца животных декапитировали, извлекали головной мозг и фиксировали в растворе формальдегида. Парафиновые срезы мозга окрашивали по Нислю. Результаты гистологического исследования оценивали посредством световой микроскопии.

В отличие от контрольной группы, животным II группы, вместо физиологического раствора, внутривенно вводили стандартный 25% раствор магния сульфата в виде инъекции (в дозе 1000 мг/кг). В III группе изучали нейропротекторную активность ламотриджина, который вводили перорально через зонд в дозе 20 мг/кг за 2 ч до перевязки правой сонной артерии. Лабораторные животные из IV группы получали ацетилцистеин (per os) в дозе 200 мг/кг аналогичным образом (за 2 ч до перевязки правой сонной артерии). В V группе (таблица 1) оценивали антигипоксическую и нейропротекторную активность комбинации магния сульфата (1000 мг/кг, внутривенно), ламотриджина (20 мг/кг, per os) и ацетилцистеина (200 мг/кг, per os). Индекс защиты (ИЗ) на модели нормобарической гипоксии [14] определяли по формуле:

$$ИЗ_{(гипоксия)} = T_0/T_k,$$

где  $T_0$  – время до развития апноэ на фоне применения препаратов,  $T_k$  – время до развития апноэ в контрольной группе.

При статистической обработке результатов вероятность различий считали достоверной при  $p < 0,05$ . Средние данные оценивали с помощью t-критерия Стьюдента [1].

**Результаты и их обсуждение.** При моделировании ЛИГМ летальных исходов не наблюдали, так как кровоснабжение мозга у крыс имеет свою специфику. Даже полное прекращение кровотока (после перевязки обеих общих сонных артерий) не вызывает гибель лабораторных животных ввиду того, что средний мозг хорошо кровоснабжается через коллатеральные сосуды из позвоночных артерий и крысы живут минимум 2 недели после оперативного вмешательства [1].

Морфологическое исследование нервной ткани крыс (I группа), которые после перевязки правой сонной артерии подверглись воздействию нормобарической гипоксии, выявило картину острого цитотоксического отека головного мозга без четкого формирования зон некроза. В головном мозге всех животных наблюдали полнокровие сосудов, многочисленные мелкоточечные кровоизлияния в вещество мозга и дегенеративные изменения в ганглиозных клетках, что совпадает с данными литературы [12,16]. В коре, стволовой части мозга и мозжечке обнаружены симметрично расположенные очаги размягчения, которые содержали погибшие нейроны.

Следует подчеркнуть, что гомеостаз глюкозы, электролитов и кислорода в крови и клетке является одним из определяющих факторов нормальной жизнедеятельности нервной системы. Не случайно нейроны более 1/3 своих энергетических ресурсов тратят на поддержание градиента глюкозы и на сохранение ионной асимметрии. Однако, собственные запасы данного углевода в ткани мозга чрезвычайно малы, в сравнении с высокой интенсивностью его потребления, и поэтому даже кратковременная остановка (бо-

лее 5 мин) церебрального кровотока, вызывает необратимые изменения в нейронах [16,18].

ЛИГМ в условиях нормобарической гипоксии всегда индуцирует рефлекторную гипервентиляцию, которая имеет ряд отрицательных последствий: происходит торможение дыхательного центра; развивается дыхательный алкалоз; наступает спазм мозговых и венечных сосудов, кривая диссоциации оксигемоглобина смещается влево [14,18]. Дефицит кислорода и глюкозы снижает скорость гликолиза. Соответственно, уменьшается поступление пирувата в цикл трикарбоновых кислот и подавляется процесс генерации АТФ с развитием асептического воспаления и цитотоксического отека мозга [5,9,11,18].

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют, что индекс защиты самый высокий у сульфата магния (после введения лекарственных средств в монорежиме). Этот препарат, являясь физиологическим антагонистом кальция, по данным литературы, ограничивает кальциевую перегрузку клеток в очаге ишемии, уменьшает вазомоторную дисфункцию, повышая устойчивость головного мозга к тяжелым ишемическим повреждениям [3,14,17].

Следует подчеркнуть, что ионы магния, выступая в роли блокаторов потенциал-зависимых кальциевых каналов, существенно подавляют экзоцитоз возбуждающих нейромедиаторов в коре головного мозга и вызывают, по мере повышения концентрации в плазме, вначале седативно-снотворный, а затем противосудорожный и, наконец - общеанестезирующий эффект [14,16,17]. Высокая эффективность магния сульфата на модели ЛИГМ обусловлена как мембранотропным и вазотропным, так и синаптотропным действием этого препарата. В данном исследовании магния сульфат достоверно увеличивал индекс защиты ( $p < 0,05$ ).

В III группе при пероральном введении ламотриджина в дозе 20 мг/кг ИЗ был в 1,33 раза выше, в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Как известно, глутамат при гипоксии мозга может накапливаться снаружи клетки, стимулируя открытие вольтаж-зависимых кальциевых каналов, в результате чего в клетку поступает большое количество ионов кальция через каналы NMDA-рецепторов, что, в свою очередь, вызывает повреждение и даже гибель клетки (эксайтотоксичность). Ламотриджин стабилизирует нейрональные мембраны посредством влияния на пресинаптические потенциалзависимые  $Na^+$ -каналы, подавляет патологическое высвобождение глутаминовой кислоты и ингибирует деполяризацию, вызванную глутаматом [7,8,12]. Следует подчеркнуть, что при применении в высоких дозах этот препарат не влияет на спонтанный или вызванный калием экзоцитоз возбуждающих нейромедиаторов, и поэтому режим дозирования ламотриджина имеет большое значение [15,18].

Профилактическое применение ацетилцистеи-

на в дозе 200 мг/кг (IV группа), как нейропротектора (цитопротектора) и антиоксиданта, благоприятно влияет на ИЗ, однако различия (таблица 2) оказались недостоверными, в сравнении с III группой ( $p > 0,05$ ). В многочисленных экспериментальных работах показано, что при кальциевой перегрузке, вызываемой ишемией и гипогликемией, интенсивно образуются активные формы кислорода и высокотоксичные продукты перекисного окисления липидов, с которыми не может справиться антиоксидантная система клетки [2,5,18].

С одной стороны, ацетилцистеин, благодаря наличию свободной сульфгидрильной группы, напрямую связывает (нейтрализует) свободные радикалы, а с другой стороны – поставляя цистеин для синтеза глутатиона, содержание которого в клетках во многом определяет устойчивость нейронов к окислительным воздействиям, препарат повышает активность митохондриальных антиоксидантов [2,5,10,18].

В обзорных статьях [2,5,15], в которых изучалась нейропротекторная активность ацетилцистеина, приводятся сведения, касающиеся в основном коэффициента GSH/GSSG (соотношение восстановленного и окисленного глутатиона). Считается, что именно увеличение восстановленного глутатиона (GSH) обеспечивает антиоксидантную защиту клеток и тканей [2,5]. Следует подчеркнуть, что обе формы глутатиона - окисленная и восстановленная, являются также лигандом для NMDA- и AMPA-рецепторов и могут оказать модулирующее влияние на глутаматную нейротрансмиссию [10,18].

В V группе применение комбинации магния сульфата, ламотриджина и ацетилцистеина сопровождалось усилением антиоксидантной и нейропротекторной активности лекарств (таблица 2). ИЗ в этой группе составил 2,18 и различия были статистически достоверными в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Нейропротекторное влияние ионов магния и ламотриджина на клетки мозга, по всей вероятности, обусловлено в основном способностью к поддержанию кальциевого гомеостаза. Хотя нейроны поддерживают градиент концентрации целого ряда ионов, нарушение именно кальциевого градиента представляется наиболее значимым фактором, вызывающим повреждение клетки [14,16]. Усиление ацетилцистеином антиоксидантных систем нейронов, ингибирование ламотриджином эксайтотоксичности глутамата и коррекция ионного стресса ионами магния резко увеличивали время до развития апоноэ (таблица 2). Очевидно, высокая эффективность вышеупомянутой комбинации связана с влиянием препаратов на ключевые звенья в механизмах повреждения нейронов.

Таким образом, на основании проведенного исследования и анализа литературных источников следует заключить, что нейропротекторная активность магния сульфата обусловлена мембранотропным, вазотропным и синаптотропным действиями этого

препарата. В присутствии ионов магния ингибируется запуск кальциевых и электролитно-осмотических механизмов повреждения клеток. Ламотриджин, стабилизируя нейрональные мембраны, резко уменьшает глутаматную токсичность (эксайтотоксичность) возбуждающих нейромедиаторов, а ацетилцистеин активирует антиоксидантную защиту нейронов, стимулируя синтез глутатиона. Соответственно, комбинация магния сульфата, ламотриджина и ацетилцистеина способна защитить клетки головного мозга от повреждающего действия кислородоглюкозной депривации и может быть эффективно использована для фармакологической коррекции гипоксических повреждений мозга при остром ишемическом инсульте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Минздрав РФ, ЗАО «ИИА «Ремедиум»; 2000: 398.
2. Chen G, Shi J, Hu Z, Hang C. Inhibitory effect on cerebral inflammatory response following traumatic brain injury in rats: a potential neuroprotective mechanism of N-acetylcysteine. *Mediators Inflamm* 2008; Article ID 716458, 8 p.
3. Crowther CA, Middleton PF, Wilkinson D, Ashwood P, Haslam R. Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestational age: neuroprotection trial (MAGENTA) - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13(1):91.
4. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP., Jr Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40:2945–8.
5. Eakin K., Baratz-Goldstein R, et al. Efficacy of N-Acetyl Cysteine in Traumatic Brain Injury. *PLoS One*. 2014; 9(4): 90-97.
6. Gromova OA, Torshin Iu, Kalacheva AG, Kuramshina DB. Molecular-biological basics of neuroprotection effects of magnesium. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2011;111(12):90-101.
7. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang DM. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem*. 2002;80:589–97.
8. Kondziella D, Strandberg J, Lindquist C, Asztely F. Lamotrigine increases the number of BrdU-labeled cells in the rat hippocampus. *Neuroreport*. 2011;22:97–100.
9. Mantegazza M, Curia G, Biagini G, Ragsdale DS, Avoli M. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2010;9:413–24.
10. Miguel J, Kulak A, Gholam-Razae MM, Cuenod M, Gruetter R, et al. N-Acetylcysteine Normalizes Neurochemical Changes in the Glutathione-Deficient Schizophrenia Mouse Model During Development. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 1006–1014.
11. Mori K, Yamamoto T, Nakao Y, Miyazaki M, Iwata J, Tamura M, Shiroishi T. Novel neuroprotective effect of cisternal and intra-cerebral magnesium sulfate solution infusion on delayed cerebral death in rat hippocampal neurons after transient global ischemia. *Brain Res*. 2012;1480:72-80.
12. Papazisis G, Kallaras K, Kaiki-Astara A, Pourzitaki C, Tzachanis D, Dagklis T, et al. Neuroprotection by lamotrigine in a rat model of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11:321–9.
13. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:18–29.
14. Samsonia MD, Kandelaki MA. A comparative study of antiarrhythmic and antihypoxic effects of magnesium sulfate, its prolonged form and blockers of calcium channels. *Georgian Medical News*, 2013, №7-8 (220-221), p. 56-58.
15. Seckin H, Yigitkanli K, Besalti O, Kosemehmetoglu K, Ozturk E, Simsek S, et al. Lamotrigine attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Surg Neurol*. 2008;70:344–51.
16. Singh H, Jalodia S, Gupta MS, Talapatra P, Gupta V, Singh I. Role of magnesium sulfate in neuroprotection in acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15(3):177-80.
17. Venkatasubba Rao CP, Suarez J. Magnesium and neuroprotection in subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2012;380(9836):9-11.
18. Zhi-fei Wang, Emily Bame Fessler, De-Maw Chuang. Beneficial effects of mood stabilizers lithium, valproate and lamotrigine in experimental stroke models. *Acta Pharmacol Sin*. 2011; 32(12): 1433–1445.

## SUMMARY

### EVALUATION OF NEUROPROTECTIVE ACTIVITY OF COMPLEX IMPACT OF MAGNESIUM OF SULFATE, LAMOTRIGINE AND N-ACETYLCYSTEINE UNDER CONDITIONS OF COMBINED NORMOBARIC HYPOXIA WITH LIGATION OF RIGHT CAROTID ARTERY IN RATS

<sup>1,2</sup>Samsonia M., <sup>1,2</sup>Kandelaki M., <sup>1</sup>Baratashvili N.

<sup>1</sup>A. Tsereteli Kutaisi State University, Department Of Pharmacy; <sup>2</sup>Pharmaceutical Company – Legion “Provisus”, Kutaisi, Georgia

Cerebrovascular diseases of ischemic origin still remain the leading cause of death and disability of the population. In acute cerebral discirculation conditions, anaerobic glycolysis is activated, ATP formation rate decreases, the ion pumps work is disrupted and superoxide radicals are formed. Eventually, ionic asymmetry leads to the cytotoxic and vasogenic brain edema. Therefore, it is

extremely important to induce simultaneous (complex) effect of medications on the key mechanisms of neuronal damage in process of survival of brain cells during acute ischemic stroke. On this evidence, in the experiments on rats (n=70), the neuroprotective activity of magnesium sulfate, lamotrigine and acetylcysteine as a combination was studied, under normobaric hypoxia conditions (after carotid ligation of the right carotid artery). Researches have shown the use of magnesium sulfate (1000 mg/kg, ip), lamotrigine (20 mg/kg, per os) and acetylcysteine (200 mg/kg, per os) as a combination, is accompanied by increasing antioxidant and neuroprotective activity of drugs. The protective index in this group was 2.18 and the differences were statistically significant compared to control group (p<0.05). All factors - enhancement of the antioxidant systems of neurons by acetylcysteine, inhibition of glutamate excitotoxicity by lamotrigine and correction of ion stress by magnesium ions, critically increase the time prior to apnea. Accordingly, the combination of magnesium sulfate, lamotrigine and acetylcysteine is able to protect brain cells from the damaging effects of oxygen-glucose deprivation and can be effectively used for pharmacological correction of hypoxic brain damage (in acute ischemic stroke).

**Keywords:** acute ischemic stroke, neuroprotection, excitotoxicity, magnesium sulfate, lamotrigine, N-Acetyl-L-cysteine (NAC).

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МАГНИЯ СУЛЬФАТА, ЛАМОТРИДЖИНА И АЦЕТИЛЦИСТЕИНА В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ С ПЕРЕВЯЗКОЙ ПРАВОЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У КРЫС

<sup>1,2</sup>Самсония М.Д., <sup>1,2</sup>Канделаки М.А.,  
<sup>1</sup>Бараташвили Н.А.

<sup>1</sup>Кутаисский государственный университет им. А. Церетели, медицинский факультет, департамент фармации; <sup>2</sup>Фармацевтическая компания – Legion “Provisus”, Кутаиси, Грузия

Цереброваскулярные заболевания ишемического генеза остаются основной причиной смертности и инвалидизации населения. В условиях острого нарушения мозгового кровообращения активируется анаэробный гликолиз, падает скорость образования аденозинтрифосфата, нарушается работа ионных насосов и происходит образование супероксидных радикалов. В конечном итоге, нарушается ионная асимметрия и развивается цитотоксический и вазогенный отек мозга. Поэтому решающее значение в процессе сохранения жизнеспособности клеток головного мозга при

остром ишемическом инсульте, по всей вероятности, имеет только одновременное, комплексное воздействие медикаментами на ключевые звенья в механизмах повреждения нейронов. В связи с этим, в опытах на крысах (n=70) исследована нейропротекторная активность комбинации магния сульфата, ламотриджина и ацетилцистеина в условиях нормобарической гипоксии после перевязки правой сонной артерии. Показано, что применение комбинации магния сульфата (1000 мг/кг, внутривенно), ламотриджина (20 мг/кг, per os) и ацетилцистеина (200 мг/кг, per os) сопровождалось усилением антиоксидантной и нейропротекторной активности лекарств. Индекс защиты в этой группе составил 2,18 и различия были статистически значимыми в сравнении с контрольной группой (p<0,05). Усиление ацетилцистеином антиоксидантных систем нейронов, ингибирование ламотриджином эксайтотоксичности глутамата и коррекция ионного стресса ионами магния резко увеличивали время до развития апноэ. Соответственно, комбинация магния сульфата, ламотриджина и ацетилцистеина способна защитить клетки головного мозга от повреждающего действия кислородо-глюкозной депривации и может быть эффективно использована для фармакологической коррекции гипоксических повреждений мозга при остром ишемическом инсульте.

## რეზიუმე

მაგნიუმის სულფატის, ლამოტრიჯინის და აცეტილციტეინის კომპლექსური ნეიროპროტექტორული აქტივობის შეფასება ნორმობარული ჰიპოქსიის პირობებში მარჯვენა საძილე არტერიის ლიგირების შემდეგ

<sup>1,2</sup>მ. სამსონია, <sup>1,2</sup>მ. კანდელაკი, <sup>1</sup>ნ. ბარათაშვილი

<sup>1</sup>ა. წერეთლის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ფარმაციის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>ფარმაცევტული კომპანია - Legion «Provisus», ქუთაისი, საქართველო

იშემიური გენეზის ცერებროვასკულარული დაავადებები დღემდე გვევლინებიან მოსახლეობის სიკვდილიანობის და დაინვალიდების ძირითად მიზეზად. თავის ტვინში, სისხლის მიმოქცევის დარღვევის პირობებში, აქტიურდება ანაერობული გლიკოლიზი, მცირდება ადენოზინტრიფოსფატის ბიოსინთეზის სიჩქარე, ირღვევა იონური ტუმბოების ფუნქციური აქტივობა და ადგილი აქვს დიდი რაოდენობით სუპეროქსიდური რადიკალების წარმოქმნას. შესაბამისად, ვლტულობთ იონურ ასიმეტრიას და თავის ტვინის ციტოტოქსიკურ და ვაზოგენურ შეშუპებას. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ნეირონების სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნება თავის ტვინის მწვავე იშემიის დროს შესაძლებელია

მხოლოდ მედიკამენტების ერთდროული, კომპლექსური ზემოქმედებით ნეირონების დაზიანების მექანიზმების სხვადასხვა რგოლებზე და სწორედ ამიტომ, თეთრ ვირთაგებებზე შესწავლილი იყო მაგნიუმის სულფატის, ლამოტრიჯინის და აცეტილციტეინის კომბინაციის ნეიროპროტექტული აქტივობა ნორმოპარული პიპოქსიის პირობებში, მარჯვენა საძილე არტერიის ლიგირების შემდეგ. დადგენილია, რომ მაგნიუმის სულფატის (1000 მგ/კგ, ინტრაპერიტონეალურად), ლამოტრიჯინის (20 მგ/კგ, per os) და აცეტილციტეინის (200 მგ/კგ, per os) კომბინირებისას ძლიერდება მედიკამენტების ნეიროპროტექტული და ანტიოქსიდაციური აქტივობა. აღნიშნულ ჯგუფში დაც-

ვის ინდექსმა შეადგინა 2.18, რაც იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ( $p < 0,05$ ). აცეტილციტეინის მიერ ნეირონების ანტიოქსიდანტური სისტემების აქტივაცია, ლამოტრიჯინით გლუტამატის ციტოტოქსიკურობის შემცირება და მაგნიუმის სულფატით იონური სტრესის კორექცია მკვეთრად ახანგრძლივებს დროის მონაკვეთს აპნოეს განვითარებამდე. შესაბამისად, ნაჩვენებია, რომ მაგნიუმის სულფატის, ლამოტრიჯინის და აცეტილციტეინის კომბინაცია ხასიათდება მაღალი ნეიროპროტექტული აქტივობით და წარმატებით შეიძლება გამოყენებული იყოს მწვავე იშემიური ინსულტის დროს თავის ტვინის პიპოქსიური დაზიანებების ფარმაკოკორექციის მიზნით.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕГО АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА В КАЧЕСТВЕ ВОЗМОЖНОГО БИОМАРКЕРА ДОЗЫ И ЭФФЕКТА РАДИАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Гвилава И.В., Чхиквишвили И.Д., Саникидзе Т.В., Гиоргобиანი М.Т.,  
Кипиани Нана В., Ормоцадзе Г.Л.

*Тбилисский государственный медицинский университет;  
Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия*

Методологические трудности выявления статистически значимых причинно-следственных связей между уровнями стрессоров внешней среды и заболеваемостью населения обусловлены низким значением атрибутивного риска развития заболеваний, связанных с неблагоприятным влиянием экологических факторов риска, в том числе и ионизирующей радиации (относительный риск = 1,2-2) [3]. Данное обстоятельство, а также тот факт, что длительность скрытого периода развития патологического процесса многократно увеличивает вероятность эффектов синергизма и, следовательно, «неопределенность» в оценках, обуславливает необходимость проведения широкомасштабных и дорогостоящих эпидемиологических исследований.

Современный взгляд на решение вышеупомянутых проблем подразумевает комплексный подход, включающий развитие новых математических методов и информационных технологий идентификации географических зон с повышенным риском для здоровья (кластеров), разработку экологических моделей миграции токсикантов, процесса экспозиции, а также био-кинетических и дозиметрических моделей для оценок поглощённых и эффективных доз [3,6,12]. Особое внимание уделяется разработке биологических маркеров внешнего воздействия, предикторов чувствительности, а также выявлению ранних структурно-функциональных отклонений организма, обусловленных внешним воздействием и тесно связанных с вероятностью развития заболевания - маркеров эффекта [3,14].

Биологические маркеры дозы и эффекта, как известно, включают генетический и фенотипический полиморфизм, и с этих позиций их исследование актуально не только для решения типичных задач экологической медицины, но и внедрения в клиническую практику подходов «персонализированной медицины».

Целью данного исследования явилась разработка нового метода оценки антиоксидантного статуса организма и установление возможности его применения в качестве маркера радиационной дозы и эффекта воздействия.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на белых беспородных мышах ( $n=54$ , в возрасте 4-6 недель). Животные рандомизированно были разделены на группы облученных в 5 Гр (группа I,  $n=18$ ), в 7 Гр (группа II,  $n=18$ ) и ложнооблученных животных (группа III,  $n=18$ ). Животные содержались в стандартных условиях на стандартной диете и потребляли воду *ad libitum*. Протокол проведения экспериментов и содержания животных одобрен Этическим комитетом проведения экспериментов на животных Тбилисского государственного медицинского университета.

Мыши подвергались общему гамма облучению на установке GUPOS-3M источником Cesium-137 ( $^{137}\text{Cs}$ ) в сухой камере при температуре  $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$  дозой 5 Гр (группа I) и 7 Гр (группа II) (мощность дозы 1,1 Гр/мин). Ложнооблученные животные (группа III) помещались в радиационную камеру без наличия источника облучения. Впоследствии животные распре-

делялись по клеткам. Спустя 5 дней после облучения по 6 животных из каждой группы умерщвлялись методом декапитации (под эфирным наркозом) и производили забор образцов крови для исследования антиоксидантного статуса. Кровь центрифугировали при 1500 г в течение 10 минут; в плазме крови определяли активность антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) и общую антиоксидантную активность (ОАА).

Метод определения активности КАТ основывался на способности перекиси водорода образовывать окрашенный комплекс с солями молибдена; интенсивность окраски определяли спектрофотометрически на длине волны 110 нм. Определение активности СОД основывалось на способности фермента конкурировать с тетразолом за присоединение супероксидрадикалов [5,9].

Определение ОАА производилось посредством модифицированного DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) теста [1,11]. Образцы плазмы крови (1 мл) депротонировали добавлением 3 мл ацетонитрила и центрифугировали в течение 10 минут (4 °С, 9500 g). К 1 мл супернатанта добавляли 3 мл DPPH (2,5 мг радикала DPPH растворяли в 100 мл метанола) и после 30 мин инкубационного периода при комнатной температуре (25°C) спектрофотометрически определяли оптическую плотность раствора на длине волны 515 нм. Отрицательный контроль проводили с ацетонитрилом при той же концентрации, осуществляли трёхкратные измерения. Калибровочную кривую строили по галловой кислоте, где значения поглощения были интерполированы и результаты выражены как эквиваленты галловой кислоты. Для выявления различий и сравнения образцов рассчитывали DPPH-DPPH<sub>0</sub>, где DPPH – эквивалент галловой кислоты в произвольный момент времени, а DPPH<sub>0</sub> эквивалент галловой кислоты в начальный момент времени.

Для сравнительного анализа эффектов радиационного воздействия на уровни показателей антиоксидантного статуса организма (СОД, КАТ, ОАА) применяли методы дисперсионного анализа (ANOVA). Характер причинной связи между уровнями показателей антиоксидантного статуса и продолжительностью жизни (время - эффект) лабораторных животных в норме и после радиационного облучения в дозах 5 Гр и 7 Гр анализировали на базе регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса [2]. Предварительную обработку данных, основные расчеты и визуализацию результатов проводили с помощью математического пакета “STATISTICA 12”.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно результатам проведенного исследования, в крови гамма облученных мышей в дозе 5 Гр и 7 Гр активность антиоксидантных ферментов дозозависимо уменьшалась в сравнении с контрольными значениями - СОД на 65% и 68%, КАТ на 49% и 53%, соответственно, что соответствует данным

литературы [8]. Активность общего антиоксидантного статуса плазмы крови также дозозависимо понижалась на 30% в случае облучения дозой 5 Гр и на 45% - при облучении дозой 7 Гр.

На первом этапе исследования контролировалась возможность применения показателей редокс-статуса крови в качестве маркеров экспозиционной дозы по критериям их чувствительности и линейности. В качестве характеристики чувствительности показателя применяли значение *F*-распределения Фишера-Снедекора при соответствующих степенях свободы (меж- и внутригрупповая свобода). Величина *F*, являющаяся отношением средних квадратов эффекта - межгрупповая изменчивость, и средних квадратов ошибки - внутригрупповая изменчивость ( $MS_{\text{Effect}}/MS_{\text{Error}}$ ), представляет собой интегральный показатель как дозозависимой, так и дозозависимой индивидуальной вариабельности (систематическая ошибка измерения), следовательно, с полным основанием может быть применена в качестве характеристики чувствительности исследуемого показателя.

В качестве характеристики линейности применяли соотношения межгрупповой изменчивости на единицу дозы для каждой отдельной пары дозовых диапазонов:

$$P(D_i) = \frac{F^i}{(D_i - D_{i-1})} \bigg/ \frac{F^{i-1}}{(D_{i-1} - D_{i-2})} \quad (1)$$

Данная величина при линейной зависимости доза-эффект составляет 1 и стремится к 0 при увеличении степени нелинейности.

Данные таблицы 1 указывают, что соотношение общей дозозависимой вариабельности к суммарной дозозависимой вариабельности для СОД принимает наибольшее значение *F* (*F*=84,60), для КАТ и ОАА значения *F*, приблизительно, в два раза меньше в сравнении со значением, соответствующим СОД, которые также являются достоверными. Однако, значение критерия линейности исследуемой зависимости *P*(*D*) для СОД равно 0, следовательно, в диапазоне доз 5-7 Гр активность СОД практически не зависит от дозы облучения (рис. 1). Для показателя общего редокс-статуса крови ОАА выявлена практически прямолинейная зависимость показателя линейности *P*(*D*) от дозы экспозиции. На основании выявленной зависимости следует заключить о высокой чувствительности показателя ОАА к дозе облучения и с полным основанием рассматривать его в качестве перспективного биологического маркера дозы экспозиции.

На следующем этапе оценивалась перспектива применения показателя общего редокс-статуса крови в качестве маркера тяжести течения лучевой патологии и прогностического критерия ее ис-

Таблица 1. Межгрупповая ( $MS_{Effect}$ ) и внутригрупповая ( $MS_{Error}$ ) изменчивость, их соотношение ( $F$ ) и уровень статистической значимости ( $p$ ) показателей СОД, КАТ и ОАА для мышей, облученных в дозах 5 Гр и 7 Гр

Эффект	КАТ $MS$	КАТ $F$	КАТ $P$	СОД $MS$	СОД $F$	СОД $P$	ОАА $MS$	ОАА $F$	ОАА $P$
Доза 0-5-7Гр.	0,56	40,27	<0,01	0,484955	84,60	<0,01	47,829	47,421	<0,01
Ошибка	0,01			0,005732			1,009		
Доза 0-5Гр.	0,58	32,95	<0,01	0,72	105,51	<0,01	43,46	37,12	<0,01
Ошибка	0,02			0,006			1,17		
Доза 5-7ГрГр.	0,051	7,9223	<b>0,01</b>	0,000140	0,04	0,84	7,61	11,557	0,00396
Ошибка	0,006			0,003532			0,658		
P(D)	<b>0,5</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>0.7</b>		

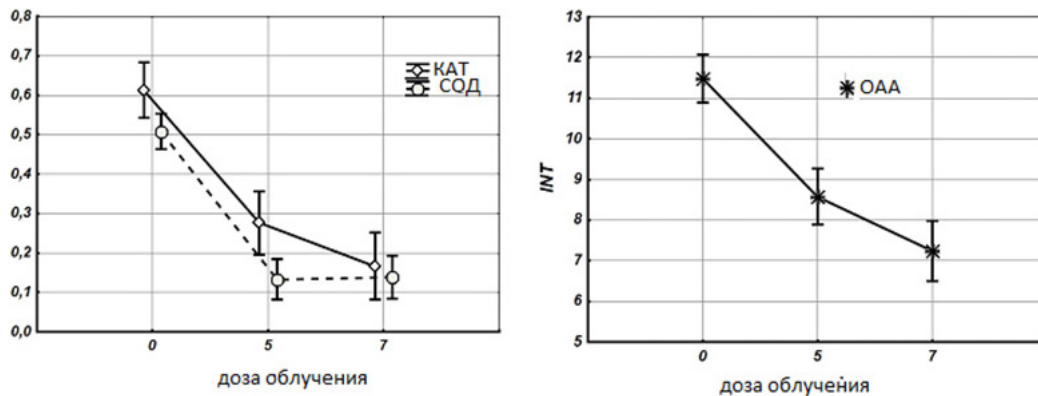


Рис. 1. Средние групповые значения и 95% доверительный интервал активностей СОД, КАТ и ОАА для мышей, облученных в дозах 5Гр и 7Гр

хода (маркер эффекта). Стандартным подходом к решению такого рода задач является исследование причинно-следственной связи между значениями этих показателей и конечным радиобиологическим эффектом. В качестве критерия конечного радиобиологического эффекта применяли продолжительность жизни животного в пост-радиационном периоде ( $T$ ). При таком рассмотрении задача сводится к установлению функции регрессии продолжительности жизни животного на уровни показателей антиоксидантного статуса –  $T = T(A_D^{СОД}, A_D^{КАТ}, A_D^{ОАА})$ , по значениям наборов случайных величин  $T_{i,j}, A_{i,j}^{СОД}, A_{i,j}^{КАТ}, A_{i,j}^{ОАА}$  (где  $j$  – номер экспериментальной группы - ложнооблученные, облученные в дозе 5 Гр и 7 Гр животные),  $i$  – номер экспериментального животного в группе  $j$ ). Поскольку, для определения показателей антиоксидантного статуса в проведенном исследовании происходило умерщвление животных, каждая  $j$  группа разделена на две подгруппы: в одной определяли показатель антиоксидантного статуса ( $n=6$ ), в другой проводили наблюдение за продолжительностью жизни животных для регрессионного анализа цензурированных и сгруппированных данных.

Задача восстановления истинной регрессионной функции по групповым данным (экологическая регрессия и корреляция) не имеет общего решения. Проблема актуальна для экологических, эпидемиологических, социологических исследований и, в зависимости от цели, условий и точности, предъявляемой к результатам исследования, для решения задачи применяются различные приближения, начиная с простого внутригруппового усреднения данных, завершая современными методами, основанными на Байесовском подходе [7,13]. В задачах подобного типа неопределенность при оценке регрессионной функции, в основном, связана с дефицитом знания о статистической взаимосвязи между исследуемыми случайными величинами на внутригрупповых (индивидуальных) и межгрупповых уровнях. Между тем, коэффициент линейной регрессионной функции, характеризующий силу статистической связи, и его статистическая значимость достигают максимального значения, когда коэффициенты корреляции между данными на индивидуальном  $R_{Tj,Aj} = \frac{\sum_i (T_{i,j} - \bar{T})(A_{i,j} - \bar{A}_j)}{S_{Tj} S_{Aj}}$  и межгрупповом  $R_{T,A} = \frac{\sum_j (T_j - \bar{T})(A_j - \bar{A})}{S_T S_A}$  уровнях имеют одинаковый знак (положительная корреляция), и минимального значения когда между ними существует обратная корреляция.

ляция (антикорреляция). Такая ситуация возникает в случаях, когда радиационное воздействие уменьшает уровень антиоксидантного статуса организма, однако степень уменьшения зависит от исходного уровня антиоксидантного статуса (рис. 2).

Исходя из вышеизложенного, нами применена модель установления взаимосответствия между индивидуальными данными подгрупп  $\{T_{ij}\}$  и  $\{A_{i,j}^{СОД}, A_{i,j}^{КАТ}, A_{i,j}^{ОАА}\}$  групп  $j$  следующего вида:

$$\{T_{i,j} < T_{i+1,j} \div A_{i,j}^{СОД} > A_{i+1,j}^{СОД}; A_{i,j}^{КАТ} > A_{i+1,j}^{КАТ}; A_{i,j}^{ОАА} > A_{i+1,j}^{ОАА}\}$$

При такой модели индивидуализации сгруппированных данных, внутри- и межгрупповые коэффициенты корреляции между  $T$  и  $A_{i,j}^{СОД}, A_{i,j}^{КАТ}, A_{i,j}^{ОАА}$  имеют различные знаки, следовательно, выявление статистически значимого коэффициента силы связи, очевидно, является достаточным условием наличия истинной причинной связи между конечным радиобиологическим эффектом и конкретными показателями антиоксидантного статуса организма.

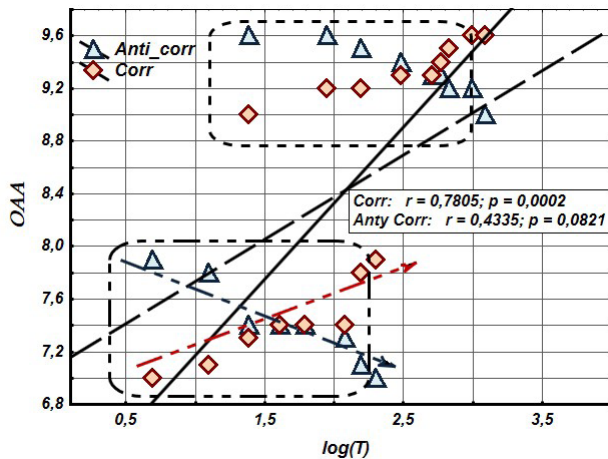


Рис. 2. Смоделированные функции регрессии логарифма продолжительности жизни животного на уровни ОАА, коэффициенты корреляции и их статистическая значимость при прямой (ромбы) и обратной (треугольники) корреляциях между индивидуальными и сгруппированными данными

Сравнительный анализ прогностической ценности различных показателей антиоксидантного статуса для оценки функции выживаемости животных проводили на базе модели пропорциональных интенсивностей Кокса, являющейся наиболее общей регрессионной моделью. Подгонку функции интенсивности выжи-

вания проводили для каждой ковариаты  $Z_i$  в отдельности для доз  $D_j \in \{0\text{Гр}, 5\text{Гр}, 7\text{Гр}\}$ :

$$h(t, Z_i | D_j) = h_0(t) \times e^{\{\beta_i \times Z_i\}}$$

Доза облучения рассматривалась в качестве группирующего фактора. Базовую функцию интенсивности  $h_0$  рассчитывали по литературным данным выживаемости мышей, представленным в работе Turturro A. et al [10].

В таблице 2 представлены расчетные значения регрессионных коэффициентов силы связи ( $\beta$ ) для СОД, КАТ и ОАА с их статистической значимостью. Как видно из таблицы, параметры  $\beta$  статистически значимы для всех показателей, при этом значение  $\chi^2$  для ОАА практически в 2 раза выше, чем для КАТ и СОД, что свидетельствует о более высокой прогностической ценности данного параметра в качестве дозового маркера.

С целью непосредственной оценки прогностической ценности исследованных показателей антиоксидантного статуса организма сравнивали степень различия между наблюдаемыми и спрогнозированными по параметрам  $\beta$  функции выживаемости мышей, облученных дозами 5 Гр и 7 Гр (таблица 3, рис. 3). Общее представление о прогностической ценности показателей антиоксидантного статуса создается на основании сравнительного анализа графиков, представляющих функции наблюдаемой выживаемости мышей, спрогнозированных с помощью расчётных значений  $\beta$  и по средним групповым значениям активностей СОД, КАТ и ОАА мышей, облученных в дозах 5Гр и 7 Гр. Из рис. 3 следует, что наихудшее совпадение между наблюдаемыми и спрогнозированными функциями выживаемости при дозах облучения 5 Гр и 7 Гр выявлено для СОД, что отражается и на количественных показателях статистической значимости различия ( $\chi^2 > 20, p \approx 0,99$ ). Прогностическая ценность КАТ практически идеальна при дозе 5 Гр ( $p = 0,0001$ ), однако сильно ухудшается при дозе 7 Гр ( $p = 0,99$ ), что касается показателя ОАА, при дозе 5 Гр совпадение почти достоверно ( $p = 0,07$ ), тогда как при 7 Гр совпадение достоверно. Таким образом, показатель общего антиоксидантного статуса организма позволяет наиболее точно прогнозировать дозовую зависимость выживаемости лабораторных мышей в сравнении с таковыми отдельных антиоксидантных ферментов (КАТ и СОД).

Таблица 2. Параметр силы связи между уровнями СОД, КАТ, ОАА и функцией выживаемости, их стандартная ошибка, уровни значимости,  $\chi^2$  и  $p$

Ковариаты	Оценка параметра $\beta$	Стандартная ошибка	$\chi^2$	$P$
СОД	-4,92	1,87	5,11	0,024
КАТ	-4,17	1,81	5,3	0,020
ОАА	-0,71	0,20	12,0	0,001



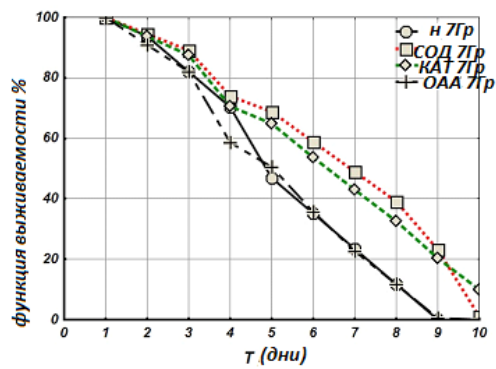
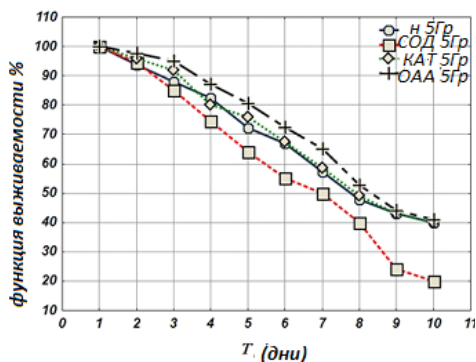


Рис. 3. Наблюдаемые (круги) и спрогнозированные на базе регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса по расчетным значениям  $\beta$  и средним групповым значениям активностей СОД (квадраты), КАТ (ромбы) и ОАА (кресты) функции выживаемости мышей, облученных в дозах 5Гр и 7 Гр

Таблица 3. Статистическая значимость различия между спрогнозированными по уровням СОД, КАТ, ОАА и реально наблюдаемыми функциями выживаемости лабораторных мышей, облученных в дозах 5 Гр и 7 Гр

Показатель	5 Gr		7 Gr	
	$\chi^2$ (df=9)	P	$\chi^2$ (df=9)	P
СОД	24,46	0,99	118,84	0,99
КАТ	0,56	<b>0,0001</b>	70,20	0,99
ОАА	4,02	0,07	2,36	<b>0,016</b>

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности и линейности показателя ОАА к дозе облучения, что позволяет с полным основанием рассматривать его в качестве перспективного биологического маркера дозы экспозиции. Кроме того, показатель общего антиоксидантного статуса организма ОАА позволяет более точно в сравнении с показателями активности отдельных антиоксидантных ферментов (КАТ и СОД) прогнозировать дозовую зависимость выживаемости лабораторных мышей, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного биомаркера эффекта радиационного облучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chrzczanowicz J., Gawron A., Zwolinska A., et al. Simple method for determining human serum 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl (DPPH) radical scavenging activity possible application in clinical studies on dietary antioxidants. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008;46(3):342–349.
2. Cox D. R., *Regression Models and Life-Tables*. Imperial College. London: 1972.
3. Gann Peter H., Devra L. Davis And Frederica Perera. *Biological Markers in Environmental Epidemiology: Constraints and Opportunities*. In book *Methods for Assessing Exposure of Human and Non-Human Biota*. Edited by R.G. Tardiff and B. Goldstein @ SCOPE 1991. Published by John Wiley & Sons Ltd.
4. Jonathan Wakefield. *A Bayesian model for cluster detection*. *Biostatistics* 2013; 1–14.

5. Kuchukashvili Z., G. Burjanadze, K. Menabde, M. Chachua, N. Dachanidze1, M. Mikadze, N. Koshoridze. Long-lasting stress, quantitative changes in nitric oxide concentration and functional state of brain mitochondria *Acta Neurobiol Exp* 2012; 72: 40–50.
6. Martinez EZ, Achcar JA. Trends in epidemiology in the 21st century: time to adopt Bayesian methods. *Cad SaudePublica* 2014;30(4):703-14.
7. Rosen O. et al. Bayesian and frequentist inference for ecological inference: The RxC case, *Statistica Neerlandica* 2001; 55(2): 134-156.
8. Saralidze MA, Papava MB, Datunashvili IT, Sanikidze TV, Bakhutashvili VI. Effectiveness of Plaferon LB in gamma-radiation therapy. *Georgian Med News* 2005; 7-8(124-125):75-9.
9. Tasset I, Peña J, Jimena I, Feijóo M, Del Carmen Muñoz M, Montilla P, Túnez I (2008) Effect of 17beta-estradiol on olfactory bulbectomy-induced oxidative stress and behavioral changes in rats. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4: 441–449.
10. Turturro A. et al. Survival Characteristics and Age-Adjusted Disease Incidences in C57BL/6 Mice Fed a Commonly Used Cereal-Based Diet Modulated by Dietary Restriction. *Journal of Gerontology: Biological Sciences* 2002; Vol. 57A, No.11: 379–389.
11. Urquiaga I., Ávila F., Echeverria G., Perez D., Trejo S., Leighton F. A Chilean Berry Concentrate Protects against Postprandial Oxidative Stress and Increases Plasma Antioxidant Activity in Healthy Humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 8361493.
12. Vidakovic Brani, *Statistics for Bioengineering Sciences With MATLAB and WinBUGS Support*, Springer 2011.
13. Webster Thomas F. Bias magnification in ecologic studies: a methodological investigation. *Environmental Health* 2007; 6:17.
14. WHO Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards, World Health Organization 2010.

## SUMMARY

### STUDY OF TOTAL ANTIOXIDANT STATUS OF THE ORGANISM AS A POSSIBLE BIOMARKER OF DOSE AND EFFECT OF RADIATION EXPOSURE

Gvilava I., Chkhikvishvili I., Sanikidze T.,  
Giorgobiani M., Nana V. Kipiani, Ormotsadze G.

*Tbilisi State Medical University; I. Beritashvili Institute of Medical Biotechnology, Georgia*

In presented article, by means of a comparative analysis of the relationship between the dose-dependent alterations in the organism's redox status, measured by the innovative method developed by us and the standard methods used for assessing catalase and superoxide dismutase activity, and an end radiobiological effect, was attempted the preliminary assessment of the possibility to apply the parameter of blood plasma total antioxidant activity (TAA) as marker of dose and effect of radiation exposure.

The experiments were carried out on white mice randomly divided into groups of irradiated and sham irradiated animals. The mice were exposed to a whole body gamma irradiation by source Cesium-137 (137Cs) at doses of 5 and 7 Gr, a dose rate of 1.1 Gr / min. After 5 days of beginning of observation in animals' blood measurements of the activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase - SOD and catalase - CAT) and total antioxidant activity by spectrophotometric method were evaluated. Parallel monitoring of animal survival was conducted.

At the given stage of the study, applicability of OAA as a marker of dose-dependent alterations in antioxidant status was assessed by the criteria of sensitivity and linearity, and as a marker of the effect the strength of the relation between the antioxidant status indicators and the final radiobiological effect, measured by animal life span in post-radiation period (time-effect)

For comparative analysis of the effects of radiation on the levels of antioxidant status indicators (SOD, catalase, OAA), ANOVA methods were used, the nature of the causal relationship between levels of antioxidant status and the life span of laboratory animals was analyzed on the basis of the Cox proportional intensity model with time covariates, preliminary processing of data, basic calculations and visualization of the results were carried out using a mathematical package that "STATISTIC 12".

The received results testify to the significantly high sensitivity of the total redox-status indicator (OAA) to the dose of irradiation, which makes it possible with full justification to consider it as a promising candidate of the biological exposure dose marker. In addition, the indicator of the total antioxidant status (OAA) of the body allows predicting the dose dependence of the survival of laboratory mice more accurately than the indices of the

activity of individual antioxidant enzymes (catalase and SOD), which makes it possible to consider it as a promising candidate for the biomarker of the dose and the effect of radiation exposure.

**Keywords:** antioxidant status, biomarker of radiation exposure, redox-status.

## РЕЗЮМЕ

### ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕГО АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА В КАЧЕСТВЕ ВОЗМОЖНОГО БИОМАРКЕРА ДОЗЫ И ЭФФЕКТА РАДИАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Гвилава И., Чхиквишвили И.Д.,  
Саникидзе Т.В., Гиоргобиани М.Т.,  
Нана В. Кипиани, Ормоцадзе Г.Л.

*Тбилисский государственный медицинский университет; Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Грузия*

В статье путем сравнительного анализа характера связи между дозозависимыми изменениями редокс-статуса организма, измеренным разработанным нами методом и стандартными методами оценки каталазы и супероксиддисмутазы и конечным радиобиологическим эффектом, предпринимается попытка предварительной оценки возможности применения разработанного нами метода определения антиоксидантной активности (ОАА) плазмы крови в качестве маркера дозы и эффекта радиационного воздействия.

Эксперименты проводились на белых беспородных мышах самцах. Животные рандомизированно разделены на группы облученных и ложно облученных животных. Общее гамма облучение животных проводили источником Cesium-137 (137Cs) в дозах 5 и 7 Гр, мощность дозы 1,1 Гр/мин. С целью оценки активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы - СОД и каталаза - КАТ) и общей антиоксидантной активности кровь у животных забирали на 6 день наблюдения. Параллельно вели наблюдение за выживаемостью животных.

На данном этапе исследования применимость ОАА в качестве маркера дозозависимых изменений антиоксидантного статуса оценивали по критериям чувствительности и линейности, а в качестве маркера эффекта воздействия – силой связи между уровнями показателей антиоксидантного статуса и конечным радиобиологическим эффектом, который определяли продолжительностью жизни животного в пост-радиационном периоде (время-эффект)

Для сравнительного анализа эффектов радиационного воздействия на уровни показателей антиоксидантного статуса организма (СОД, КАТ, ОАА) применяли методы дисперсионного анализа (ANOVA),

характер причинной связи между уровнями показателей антиоксидантного статуса и продолжительностью жизни лабораторных животных анализировали на базе модели пропорциональных интенсивностей Кокса, предварительную обработку данных, основные расчеты и визуализацию результатов проводили с помощью математического пакета “STATISTICA 12”.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности и линейности показателя ОАА к дозе облучения, что позволяет с полным основанием рассматривать его в качестве перспективного биологического маркера дозы экспозиции. Кроме того, показатель общего антиоксидантного статуса организма ОАА позволяет более точно в сравнении с показателями активности отдельных антиоксидантных ферментов (КАТ и СОД) прогнозировать дозовую зависимость выживаемости лабораторных мышей, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного биомаркера эффекта радиационного облучения.

### რეზიუმე

ორგანიზმის საერთო ანტიოქსიდანტური სტატუსის მაჩვენებელი, როგორც დოზისა და რადიაციული ექსპოზიციის ეფექტის შესაძლო მარკერი

ო. გვილავა, ი. ჩხიკვიშვილი, თ. სანიკიძე,  
მ. გორგობიანი, ნანა ყიფიანი, გ. ორმოცაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ი. ბერიტაშვილის სახ. სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

სტატიაში წარმოდგენილია კვლევის შედეგები მაიონიზებული რადიაციით ზემოქმედების საბოლოო ბიოლოგიურ ეფექტსა და რედოქს-სტატუსის (რს) მახასიათებელთა დოზა-დამოკიდებულ ცვლილებებს შორის კავშირის ხასიათის შესახებ. რს-ს ცვლილებები შეისწავლებოდა სისხლის პლაზმაში სუპეროქსიდდისმუტაზის (სოდ), კატალაზის (კატ) აქტივობის განსაზღვრის სტანდარტული მეთოდებისა და საერთო ანტიოქსიდანტური სტატუსის (სას) განსაზღვრის ორიგინალური დამუშავების მეთოდური მიდგომის გამოყენებით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საერთო ანტიოქსიდანტური სტატუსის, როგორც მაიონიზებული რადიაციის დოზისა და ეფექტის ბიომარკერის შეფასება. პერსპექტიულობის

კრიტერიუმად, გამოკვლევათა მოცემულ ეტაპზე გამოიყენებული იყო მახასიათებლის მგრძობელობა დასხივების დოზისადმი და დოზაზე დამოკიდებულების წრფივობის ხარისხი, მახასიათებლის დოზა-დამოკიდებულ ცვლილებათა კავშირის სიმჭიდროვე ზემოქმედების ბიოლოგიურ ეფექტთან, რომლის მახასიათებლადც განიხილებოდა სიცოცხლის ხანგრძლიობა პოსტ-რადიაციულ პერიოდში (დრო-ეფექტი).

ექსპერიმენტი ტარდებოდა თეთრ, უჯიშო მამრ თაგვებზე. ცხოველები (n=54) რანდომიზირებულად იყვნენ დაყოფილი დასხივებულ და საკონტროლო ჯგუფებად. ცალკეული ჯგუფები დაყოფილი იყო ორ სუბ-ჯგუფად - ანტიოქსიდანტურ ფერმენტთა აქტივობის განსაზღვრის (n=6) და სიცოცხლის ხანგრძლიობაზე დაკვირვების (n=12) გათვალისწინებით. ცხოველთა საერთო გამადანსივება ჩატარდა Cesium-137 (137Cs) წყაროს გამოყენებით, 5 გრეი და 7 გრეი დოზებით, დოზის სიმძლავრე 1.1 გრეი/წთ. ცხოველების სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის შეფასებისათვის სისხლის აღება ხდებოდა დასხივებიდან 5-ე დღეს სპექტრომეტრული მეთოდით. ცხოველთა სიცოცხლის ხანგრძლიობაზე დაკვირვება გრძელდებოდა 30 დღის განმავლობაში.

შედეგების ანალიზი ტარდებოდა ვარიაციული ანალიზისა (ANOVA) და გადარჩენის ინტენსივობის კოქსის დამოუკიდებელ კოვარიატთა რეგრესიული მოდელის თეორიული აპარატის ბაზაზე. მონაცემთა წინასწარი დამუშავება, ძირითადი გამოთვლები და შედეგების ვიზუალიზაცია ჩატარდა “STATISTICA -12” მათემატიკური პაკეტის გამოყენებით.

მიღებულმა შედეგებმა გამოავლინა სას-ის განსაზღვრის შემოთავაზებული მეთოდის მაღალი მგრძობელობა და დოზა-დამოკიდებულ ცვლილებათა წრფივობის მაღალი ხარისხი სოდ და კატ-თან შედარებით. გამოვლინდა სხვადასხვა დოზებით დასხივებულ ცხოველთა გადარჩენის დამზერად მრუდებსა და კოქსის რეგრესიული მოდელის ბაზაზე სას-ის დოზა-დამოკიდებულ ცვლილებებით პროგნოზირებულ გადარჩენის მრუდებს შორის დამოხვევის სტატისტიკური სარწმუნოების მაღალი ხარისხი.

ყოველივე ზემოწარმოდგენილი იძლევა რეალურ პერსპექტივას სას-ის შეფასების შემოთავაზებული მეთოდის ბაზაზე შემუშავდეს მაიონიზებული რადიაციის დასხივების დოზისა და ეფექტის განსაზღვრის იაფი და საიმედო ტესტ-მეთოდი.

## MODEL OF CREATING PROPER RESEARCH ENVIRONMENT IN MEDICAL EDUCATION ORGANIZATIONS

<sup>1</sup>Umbetzhanova A., <sup>1</sup>Bekbergenova Zh., <sup>2</sup>Koikov V., <sup>1</sup>Derbissalina G., <sup>1</sup>Tuleshova G.

<sup>1</sup>Astana Medical University; <sup>2</sup>Republican Centre for Health Development, Astana, Republic of Kazakhstan

Proper research environment is an environment that effectively stimulates research, attracts productive scientists and ensure the efficiency, that is, the result in the form of scientific knowledge transferred into practical application. Establishing the proper environment depends on many factors. The analysis of international experience was done in the research, as well as the study of the association between various quantitative and qualitative characteristics of the contingent, the amount of attracted research funding of medical universities and effectiveness of research activities according to indicators assessing research and innovation activities of medical education organizations and science of Kazakhstan Republic [1].

The aim of the study - to establish the association between different quantitative and qualitative characteristics of the contingents, funding of research activities of medical universities and key research performance indicators.

**Material and methods.** Data analysis was carried out for 7 medical Universities of Kazakhstan: “Astana Medical University”, Kazakh National Medical University of S. Asfendiyarov, Karaganda state Medical University, South Kazakhstan state pharmaceutical Academy, West Kazakhstan State medical University and State medical University of Semey. The dataset included data on key indicators from 7 medical universities in the period 2013-2016 and the following data: average annual contingent of students, the total number of staff positions, the total number of individuals, number of master students, number of doctoral students, qualitative composition: the number of medical science doctors, candidates of medical Sciences, PhD, the total number of staff with scientific degree, the share of staff with scientific degrees in the university, the amount of total funding attracted to scientific research in the same period. The resulting array of data on key performance indicators were systematized and statistically processed in the program SPSS 2017. There was made the database for correlation analysis using Spearman coefficient. Data collection is carried out by the Center for Human resources development and science of Republican Center for health development. To assess the correlation Chaddock scale has been used.

**Results and their discussion.** Gained data are presented in Table 1.

Thus, at a level of p value < 0.05 revealed the following correlation:

1. For the sum of key indicators with:
  - (a) number of staff who have PhD degree ( $r=0.426$ ,  $p=0,024$ );
  - (b) the proportion of people with a scientific degree ( $r=0.430$ ,  $p=0,023$ ).

The correlations was assessed as low.

2. On the indicator “number of publications in valuable

databases (Thomson reuter, Scopus, Springer)” - a significant correlation was not revealed;

3. On the indicator “number of citations over the last 5 years” – a) The low correlation with the total number of individuals, working in organization ( $r=0.462$ ,  $p=0,013$ ), with the number of doctoral students ( $r=-0.461$ ,  $p=0,014$ ), number of Candidates of medical sciences (CMS) ( $r=-0.469$ ,  $p=0.012$ ), total number of staff with scientific degrees ( $r=-0.466$ ,  $p=0.012$ );

b) The moderate correlation with - the total number of staff positions ( $r=-0.561$ ,  $p=0.002$ ), the average annual contingent of students ( $r=-0.504$ ,  $p=0,006$ );

4. On the indicator “number of patents and other security documents” - a significant correlation was not detected;

5. On the indicator “the number of scientific developments” significant relations were not identified too.

Further, there was studied correlation for years, in different years were found changes in the presence or absence of association (Table 2).

Correlation analysis of the data in terms of various years showed the presence of high correlation between the number of doctoral students enrolled in medical universities and with the sum of key performance indicators of the University (in 2013  $r=0.774$ ,  $p=0.041$  and 2015  $r=0.838$ ,  $p=0.018$ ) and also with the amount of funding raised in terms of 100 person of staff in 2015 year-  $r=0.784$ ,  $p=0.037$ .

In the context of medical universities of Kazakhstan revealed the existence of very high correlation between the sum of key indicators and the amount of funding for the following Universities ZKGMU ( $r=0.943$ ,  $p=0.057$ ) and KazNMU ( $r=0.993$ ,  $p=0.007$ ); the presence of a high negative correlation between the indicators sum and the total number of individuals, working in the organization ( $r=-1.000$ ,  $p\leq 0.001$ ), with the quantity of DMS ( $r=-0.949$ ,  $p=0.051$ ) and with the proportion of staff with scientific degree ( $r=-1.000$ ,  $p\leq 0.001$ ) in ZKGMU.

This study examines factors affecting the performance of basic research in South Korea. Creative Research Program (CRP), which is one of the major basic research programmes, is a study target. The survey of N = 120 researchers from universities and research institutes was conducted in 2010. Basic research performance which is the dependent variable was measured by subjective survey questions. The data were analysed using factor analysis and multiple regression. The result shows that leadership is the most important factor affecting the basic research performance based on the regression coefficient ( $\beta$ ). Knowledge sharing, autonomy, collaboration and creativity in sequence were also statistically valuable factors that impact on the performance of basic research in South Korea [2].

Table 1. Results of correlation analysis (period 2013-2016 years)

	Sum of key indicators	Quantity of publications in valuable databases	Quantity of citations (over the 5 past years)	Quantity of patents	Quantity of Scientific developments
Total number of staff positions	r=-0.030, p=0.881	r=-0.098, p=0.620	<b>r=-0.561, p=0.002</b>	r=0.112, p=0.570	r=0.092, p=0.641
Total number of individuals, working in organization	r=0.041, p=0.836	r=-0.110, p=0.577	<b>r=-0.462, p=0.013</b>	r=0.090, p=0.649	r=0.085, p=0.667
Average annual contingent of students	r=0.173, p=0.379	r=-0.123, p=0.534	<b>r=-0.504, p=0.006</b>	r=0.167, p=0.395	r=0.157, p=0.425
Number of master students	r=0.289, p=0.135	r=-0.093, p=0.638	r=0.104, p=0.599	r=0.125, p=0.525	r=0.046, p=0.816
Number of doctoral students	r=0.305, p=0.114	r=-0.065, p=0.744	<b>r=-0.461, p=0.014</b>	r=0.104, p=0.600	r=-0.004, p=0.984
Number of Doctor of Medical Science	r=0.219, p=0.263	r=-0.044, p=0.826	r=-0.317, p=0.100	r=0.158, p=0.422	r=0.237, p=0.225
Number of Candidate of Medical Science	r=0.194, p=0.322	r=-0.094, p=0.633	<b>r=-0.469, p=0.012</b>	r=0.094, p=0.634	r=0.082, p=0.678
Number of PhD	<b>r=0.426, p=0.024</b>	r=-0.361, p=0.059	r=-0.118, p=0.550	r=-0.075, p=0.706	r=0.141, p=0.475
Total number of staff with scientific degrees	r=0.176, p=0.371	r=-0.111, p=0.574	<b>r=-0.466, p=0.012</b>	r=0.077, p=0.696	r=0.077, p=0.695
Proportion of staff with scientific degree	<b>r=0.430, p=0.023</b>	r=0.042, p=0.832	r=0.052, p=0.795	r=0.165, p=0.402	r=0.153, p=0.438
Financing up to 100 people	r=0.119, p=0.545	r=-0.250, p=0.200	r=-0.642, p≤0.001	r=-0.061, p=0.758	r=-0.020, p=0.921

Table 2. Meanings of correlations by the sum of key indicators in Medical Universities in (2013-2016) years

	Sum of key indicators			
	2013	2014	2015	2016
Total number of staff positions	r=0.502, p=0.251	r=0.267, p=0.563	r=0.249, p=0.591	r=0.027, p=0.955
Total number of individuals, working in organization	r=0.338, p=0.458	r=0.276, p=0.549	r=0.137, p=0.769	r=-0.182, p=0.696
The average annual contingent of students	r=0.543, p=0.208	r=0.210, p=0.652	r=0.327, p=0.474	r=-0.077, p=0.870
Number of master students	r=0.553, p=0.198	r=0.176, p=0.706	r=-0.145, p=0.756	r=-0.042, p=0.928
Number of doctoral students	<b>r=0.774, p=0.041</b>	r=0.255, p=0.582	<b>r=0.838, p=0.018</b>	r=-0.080, p=0.864
Number of DMS (Doctor of medical science)	r=0.500, p=0.253	r=0.630, p=0.129	r=0.283, p=0.538	r=-0.306, p=0.505
Number of CMS (Candidate of medical science)	r=0.525, p=0.226	r=0.696, p=0.082	r=0.364, p=0.423	r=-0.035, p=0.940
Number of PhD	r=0.337, p=0.460	r=0.018, p=0.969	r=-0.646, p=0.117	r=-0.407, p=0.365
Total number of staff with scientific degree	r=0.560, p=0.192	r=0.677, p=0.095	r=0.337, p=0.460	r=-0.145, p=0.757
Proportion of staff with the scientific degree	r=0.290, p=0.527	r=0.643, p=0.119	r=0.566, p=0.186	r=-0.018, p=0.970
Financing up to 100 people	r=0.070, p=0.882	r=-0.307, p=0.502	<b>r=0.784, p=0.037</b>	r=0.096, p=0.837

British researchers from King's College in London [3] have studied the characteristics of highly productive research

groups and identified the following 8 aspects of the proper research environment:

- In highly productive research teams most of the researchers have PhD degrees, professorships, international experience, and usually, their work sponsored from outside;
- Highly productive research teams focus on selecting and retaining top scientists;
- Highly productive research teams provide training and mentoring for staff development, offering rewards for high performance;
- Staff in these groups follows a particular ideal of social and ethical values;
- Usually the leaders (heads) of these highly productive research teams have/had earned some kind of «accountable autonomy/independence» of their units in their institution of higher education;
- High-performance research teams have strategies that are real, live and self-developed, and not just a written document;
- Such groups receive more income per researcher than the average research unit;
- Highly productive research teams seamlessly activate and encourage researchers to initiate cooperation, and do not use the top-down approach.

Koen Frenken, Gaston J., Heimeriks, JarnoHoekman in his paper analyzes the factors underlying university research performance as indicated by the number of highly-cited publications, international co-publications, and university-industry co-publications. The three performance indicators evaluate three possible university missions, respectively: research excellence, internationalization, and innovation. Using a regression analysis, we assess to what extent a university's research performance is influenced by structural variables including size, age, city size, location in a capital city, disciplinary orientation, and country location. Our results show that research performance differences among universities mainly stem from size, disciplinary orientation and country location. This suggests that simple global benchmarking can be misleading; rather, benchmarking is most meaningful between universities of a similar size supplemented with contextual information on a university's specific mission, orientation and national institutions. Highlights: We assess university performance by size, age, city size, specialization, and country; Differences in university performance mainly stem from size and country location; Benchmarking is meaningful among universities of similar size and countries; No country excels at impact, internationalization and innovation simultaneously. [4].

The Sri Lankan medical research output during the last decade is only a small fraction of the global research output. There it is a necessity to setup an enabling environment for research, with a proper vision, support, funds and training. In addition, collaborations across the region need to be strengthened to face common regional health challenges [5].

The structure of research system in Germany it is the federal and state levels of research management. The Fed-

eral Ministry of Education and Research (BMBF) has primary responsibility for science and technology policy at the federal level. At the state level, this responsible is shared by the Ministry of Education and Science and the Ministry of Economy. The author emphasizes the role of the National Academy of Sciences «Leopoldina», whose principal objective is to provide advisory services to German policymakers and present German science at the international level. Special attention is paid to the wide spectrum of German research agents: public and private research organizations, higher education institutions, R&D departments of industrial companies. The article stresses the research potential of universities that receive funding under the Excellence Initiative and describes the contribution of production in research and development activities, focusing on the top ten German companies in terms of R&D expenditure [6].

Medical education research suffers from a significant and persistent lack of funding. Although adequate funding has been shown to improve the quality of research, there are a number of factors that continue to limit it. The competitive environment for medical education research funding makes it essential to understand strategies for improving the search for funding sources and the preparation of proposals. This article offers a number of resources, strategies, and suggestions for finding funding. Investigators must be able to frame their research in the context of significant issues and principles in education. They must set their proposed work in the context of prior work and demonstrate its potential for significant new contributions. Because there are few funding sources earmarked for medical education research, researchers must also be creative, flexible, and adaptive as they seek to present their ideas in ways that are appealing and relevant to the goals of funders. Above all, the search for funding requires persistence and perseverance [7].

The vision of the recently created Canadian Association of Emergency Physicians (CAEP) Academic Section is to promote high-quality emergency patient care by conducting world-leading education and research in emergency medicine. The Academic Section plans to achieve this goal by enhancing academic emergency medicine primarily at Canadian medical schools and teaching hospitals. It seeks to foster and develop education, research, and academic leadership amongst Canadian emergency physicians, residents, and students. In this light, the Academic Section began in 2013 to hold the annual Academic Symposia to highlight best practices and recommendations for the three core domains of governance and leadership, education scholarship, and research. Each year, members of three panels are asked to review the literature, survey and interview experts, achieve consensus, and present their recommendations at the Symposium (2013, Education Scholarship; 2014, Research; and 2015, Governance and Funding). Research is essential to medical advancement. As a relatively young specialty, emergency medicine is rapidly evolving to adapt to new diagnostic tools, the challenges of crowding in emergency departments, and the growing needs of emergency patients. There is significant variability in the infrastructure, support,

and productivity of emergency medicine research programs across Canada. All Canadians benefit from an investigation of the means to improve research infrastructure, training programs, and funding opportunities. Such an analysis is essential to identify areas for improvement, which will support the expansion of emergency medicine research. To this end, physician-scientist leaders were gathered from across Canada to develop pragmatic recommendations on the improvement of emergency medicine research through a comprehensive analysis of current best practices, systematic literature reviews, stakeholder surveys, and expert interviews [8].

The emancipatory nature of education requires research as its fundamental base, because physicians can only improve their skills and knowledge through enquiry. The number and quality of scientific publications by Latin-American spine surgeons found in the Medline database was low between 2000 and 2011. Nevertheless, the research Bank Survey of AOSpine Latin America (AOSLA) members showed that 96% of responders were very interested and motivated to perform scientific research.

The research officer of AOSLA together with the Country Council and the AOSpine Research Commission established a competency-based curriculum to improve understanding of what is necessary to produce research and the best methods to achieve this goal. The research curriculum was divided into four main components: (1) research educational plan, (2) performing research, (3) technical and professional support and (4) assessment.

The competences, learning outcomes and a syllabus on knowledge in research were developed to enable the participants to understand and perform investigations effectively. The eLearning module was designed to improve the competences to access, evaluate and use scientific information available in the main databases efficiently. Research courses were given as an isolated activity four times in Brazil and Mexico and as precourse activities six times in Brazil, Mexico and Peru. The result was an increased number of articles published and works presented at congresses [9].

Although the National Institutes of Health (NIH) has made extensive investments in educational programs related to clinical and translational science (CTS), there has been no systematic investigation of the number and characteristics of PhD programs providing training to future leaders in CTS. The authors undertook to determine the number of institutions that, having had received NIH-funded Clinical and Translational Science Awards (CT-SAs), currently had or were developing PhD programs in CTS; to examine differences between programs developed before and after CTSA funding; and to provide detailed characteristics of new programs.

In 2012, CTS program leaders at the 60 CTSA-funded institutions completed a cross-sectional survey focusing on four key domains related to PhD programs in CTS: program development and oversight; students; curriculum and research; and milestones.

Twenty-two institutions had fully developed PhD programs in CTS, and 268 students were earning PhDs in this

new field; 13 institutions were planning PhD programs. New programs were more likely to have fully developed PhD competencies and more likely to include students in medical school, students working only on their PhD, students working on a first doctoral degree, and students working in T1 translational research. They were less likely to include physicians and students working in clinical or T2 research.

Although CTS PhD programs have similarities, they also vary in their characteristics and management of students. This may be due to diversity in translational science itself or to the relative infancy of CTS as a discipline.

The project of education in research can be effectively disseminated and applied across regions, across students and across specialties [10].

**Conclusion.** A brief review of international experience and results of own research allow us to develop own model of effective research environment in the organizations of medical education and science (Fig.).



Fig. Model for appropriate research media of Universities, Science research institutes, Science centers

In our view, this environment should include:

- Strategy and development plans to achieve the KPI on science at the level of the authorized body, and at the level of the organization;
- Sufficient resources (information resources, material-technical base), the efficiency of investments of them is evaluated by KPI on science;
- Qualification requirements for employees, which is also based on KPI science;
- The system of motivation and rewards based on KPI science;
- System of continuous professional development of staff in the attaining and development of research competencies, KPI-based on science;
- Research infrastructure, performance evaluation based on KPI science;
- Educational activities, the performance of which is estimated by the presence on students KPI for science;
- Clinical activities based on the implementation in practice of new scientific achievements (KPI science);

- The system of information support (print journals, web site) and the politics of the Internet presence of the organization and its employees contribute to the achievement of KPI's for science.

The above listed components of an appropriate research media of the medical education and science organizations, which together ensure the achievement of its effectiveness, there is a general increase of competitiveness, which means increasing the quality of the research, the recognition of national medical science on a global level.

## REFERENCES

1. Methodology of ranking organizations of medical science and medical education according to the results of scientific and innovation activities. Health Ministry of Kazakhstan Republic, July 2013.
2. The Factors Affecting Basic Research Performance Funded by Government: 'Creative Research Program' Case in South Korea 2016; v.21 issue 3: 349-365.
3. Manville C. et al. Characteristics of high-performing research units. – 2015.
4. Koen Frenken, Gaston J., Heimeriks, Jarno Hoekman . What drives university research performance? An analysis using the CWTS //Leiden Ranking data Journal of Informetrics. Volume 11, Issue 3, August 2017, Pages 859-872.
5. Ranasinghe P, Jayawardena R, Katulanda P.Sri Lanka in global medical research: a scientific analysis of the Sri Lankan research output during 2000-2009 //BMC Res Notes. 2012 Feb 24;5:121.
6. Berezhnaya G. S.Organization of scientific research in Germany//Science and Education 2012 P. – 149-157.
7. Gruppen L.D. Needles and Haystacks: Finding Funding for Medical Education Research // Acad Med. 2016; 91(4):480-4.
8. Stiell I.G, Artz J.D, Perry J., Vaillancourt C., Calder L.Executive summary of the CAEP 2014 Academic Symposium: How to make research succeed in your department // CJEM. 2015; 17(3): 328-33.
9. Falavigna A., Martins Filho D.E., Avila J.M., Guyot J.P., Gonzáles A.S., Riew D.K. Strategy to increase research in Latin America: project on education in research by AOSpine Latin America // Eur J Orthop Surg Traumatol. 2015; 25 Suppl 1: S13-20.
10. Switzer G.E., Robinson G.F., Rubio D.M., Fowler N.R., Kapoor W.N. Doctoral programs to train future leaders in clinical and translational science // Acad Med. 2013; 88(9): 1332-9.

## SUMMARY

### MODEL OF CREATING PROPER RESEARCH ENVIRONMENT IN MEDICAL EDUCATION ORGANIZATIONS

<sup>1</sup>Umbetzhanova.A., <sup>1</sup>Bekbergenova Zh., <sup>2</sup>Koikov V., <sup>1</sup>Derbissalina G., <sup>1</sup>Tuleshova G.

<sup>1</sup>Astana Medical University; <sup>2</sup>Republican Centre for Health Development, Astana, Republic of Kazakhstan

A good research environment is an environment that effectively stimulates research, attracts productive scientists and ensures the result in the form of scientific knowledge transferred to practical application. The formation of

a good research environment depends on a large number of factors. The aim of the study was to identify factors, which influence on the medical universities research performance and on the basis of this forming the model of proper research environment in the medical education organizations. The data used in the study was collected by Republican Center for health development annually from 7 (seven) medical universities of Republic Kazakhstan on the indicators of research and innovative activities. The study analyzes the associations between various quantitative and qualitative characteristics of the faculty and students, the amount of attracted funding for the scientific activities of medical schools and the effectiveness of scientific activity according to the indicators of the assessment of scientific and innovative activity of organizations of medical education and science in the Republic of Kazakhstan. Authors use Spearman coefficient. Results of the study revealed the most significant associations between the quality of the teaching staff and meanings of the indicators such number of publications and scientific developments. Results of the study allow to build the model of the good research environment, which helps increase the effectiveness of research activities and to transfer results of the studies into the practice.

**Key words:** medical science, research performance measure, medical education organizations.

## РЕЗЮМЕ

### МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ НАДЛЕЖАЩЕЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ СРЕДЫ В ОРГАНИЗАЦИЯХ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

<sup>1</sup>Умбетжанова А.Т., <sup>1</sup>Бекбергенова Ж.Б.,  
<sup>2</sup>Койков В.В., <sup>1</sup>Дербисалина Г.А., <sup>1</sup>Тулешова Г.Т.

<sup>1</sup>Медицинский университет Астана; <sup>2</sup>Республиканский центр развития здравоохранения, Астана, Республика Казахстан

Понятие «надлежащая исследовательская среда» означает эффективное стимулирование проведения исследований, привлечение продуктивных ученых для обеспечения эффективности исследования в виде научного знания, переданного для практического применения. Формирование надлежащей исследовательской среды зависит от множества факторов.

Целью исследования явилось определение факторов, влияющих на результативность научной деятельности в медицинском ВУЗе, и на основании этого, построение модели надлежащей исследовательской среды.

Материалами исследования послужили данные по индикаторам научной и инновационной деятельности 7 медицинских университетов Республики Казахстан, собираемые ежегодно Республиканским центром развития здравоохранения, а также качественные и количествен-



ные характеристики контингента учащихся, профессорско-преподавательского состава и объема финансирования, выделенного на проведение научных исследований. В ходе исследования проанализирован опыт зарубежных стран построения моделей надлежущей исследовательской среды; для определения связи между значениями индикаторов научной и инновационной деятельности ВУЗов и их различными показателями использованы методы корреляционного анализа с применением коэффициента Спирмена. Результаты исследования показали наиболее значимые связи между качественным составом профессорско-преподавательского состава и показателями индикаторов, таких как количество публикаций, научных разработок. Результаты исследования позволили построить модель надлежущей исследовательской среды медицинского ВУЗа, которая послужит повышению эффективности научной деятельности и внедрению результатов исследований в практику.

#### რეზიუმე

სათანადო კვლევითი გარემოს ფორმირება სამედიცინო განათლების ორგანიზაციებში

<sup>1</sup>ა. უმბეტჟანოვა, <sup>1</sup>უ. ბეკბერგენოვა, <sup>2</sup>გ. კოიკოვი, <sup>1</sup>გ. დერბისალინა, <sup>1</sup>გ. ტულეშოვა

<sup>1</sup>ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ჯანდაცვის განვითარების რესპუბლიკური ცენტრი, ასტანა, ყაზახეთი

ცნება “სათანადო სამედიცინო გარემო” გულისხმობს სამედიცინო კვლევების ჩატარების ეფექტურ სტიმულირებას, მოქმედი მეცნიერების მოზიდვას კვლევების ეფექტურობის უზრუნველსაყოფად კვლევის შედეგების შემდგომში პრაქტიკული დანერგვისათვის. სათანადო კვლევითი გარემოს შექმნა დამოკიდებულია მრავალ ფაქტორზე.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იმ ფაქტორების გამოვლენა, რომლებიც ზემოქმედებას ახდენენ სამედიცინო მოღვაწეობის შედეგობრივობაზე სამედიცინო უმაღლესი საგანმანათლებლო დაწესებულებაში და მიღებული შედეგების გათვალისწინებით სათანადო სამედიცინო გარემოს მოდელის გამომუშავება სამედიცინო უნივერსიტეტისათვის.

კვლევის მასალად გამოყენებულია ყაზახეთის 7 სამედიცინო უნივერსიტეტის სამედიცინო და ინოვაციური მოღვაწეობის ინდიკატორული მონაცემები, რომლებიც ყოველწლიურად კუმულირდება ჯანდაცვის ცენტრის მიერ, ასევე გაანალიზებულია მოსწავლე და პედაგოგიური პერსონალის ხარისხობრივი და რაოდენობრივი მახასიათებლები, სამედიცინო კვლევების ჩატარებისათვის გამოყოფილი ფინანსირების მოცულობა.

კვლევის მიმდინარეობაში განხილული და შეფასებული იყო საზღვარგარეთის ქვეყნების სათანადო კვლევითი გარემოს მოდელის ფორმირების გამოცდილება. უმაღლესი საგანმანათლებლო დაწესებულების სამედიცინო და ინოვაციური მოღვაწეობის ინდიკატორები და მათ სხვადასხვა მაჩვენებლებს შორის კავშირის განსაზღვრა განხორციელდა კორელაციური ანალიზის მეთოდის მეშვეობით, სპირმენის კოეფიციენტის გამოყენებით. ჩატარებული კვლევის შედეგმა გამოავლინა მნიშვნელოვანი კავშირი პროფესორ-მასწავლებელთა ხარისხობრივ შემადგენლობისა და ინდიკატორების ისეთ მაჩვენებლებს შორის, როგორცაა გამოქვეყნებული შრომები და სამედიცინო ინოვაციები. ჩატარებული შრომის შედეგები საშუალებას იძლევა შემუშავებული იქნას სათანადო სამედიცინო გარემოს ისეთი მოდელი, რომელიც უზრუნველყოფს უმაღლეს სამედიცინო დაწესებულებებში სამედიცინო მოღვაწეობის ეფექტურობის ზრდას და მისი შედეგების პრაქტიკაში დანერგვას.

---

## DETERMINATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF WINES AND WINE'S MAJOR PHENOLIC COMPOUNDS BY ELECTRON SPIN RESONANS, USING SPIN-TRAPS METHOD

Chikvaidze E., Gogoladze T., Miminoshvili A.

*I. Javakhishvili Tbilisi State Univeristy; Sokhumi State University, Georgia*

In normal conditions living organisms have effective tools for combating free radicals – enzyme systems: superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase as well as natural antioxidants: a- tocopherol, ascorbic acid, b- carotin, selenium and others. However, as the result of the various pathogenic processes

in the organism, the concentration of free radicals may increase considerably. Free radicals are known to harm proteins, free amino acids, lipids, lipoproteins, nucleic acids as well as cause oxidation of lipids with peroxide, which results in cell damage and leads to destruction of the organism. [2,3,4]

Therefore, search new natural effective antioxidants and their inclusion in the treatment scheme of different diseases is one of the most important tasks of contemporary medicine. Such antioxidant should not be toxic for the organism, further the products of its radical reaction should not damage the organism and have to be removed from it easily. The natural antioxidants, which best fit these conditions can be obtained from various plants, vegetables and fruits [1,9,11]. We focused our attention on discoveries of recent years: it well-known that wine, along with nutritious and gustatory characteristics. Antioxidants are especially effective in treatment of various cardiovascular diseases [8,14].

Therefore, measuring of antioxidant potential of wine is very important task.

The only direct methods for registration and identification of free radicals is electron spin resonance (ESR), since it can be used not only to record the absorption spectrum of free radicals and perform their identification, but also to measure changes in the concentration of the free radicals after interaction with various antioxidants [7,10,12].

**Material and methods.** DMPO, Resveratrol, Kvercetin, Myricetin, Kaempferol, Anthocyanins were purchased from "Sigma-Aldrich"; FeSO<sub>4</sub> and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> purchased from Aldrich (Milwaukee, WI, USA); DMPO was stored under argon at -20°C. Georgian wines were provided by wine producers, while foreign wines were purchased from supermarket "Winoteka." (Tbilisi, Georgia). The ESR spectra were recorded by a radio-spectrometer EPR-V (Spe-

cial Constructor Bureau of Russian Academy of sciences) with super high frequency (SHF) of 9,1 GHz and magnetic field (HF) modulation of 100KHz. The spectrometer sensitivity is  $2 \times 10^{10} \frac{\text{spin}}{\text{Gauss}}$ . Experiments were carried out on super HF field power equal to 12mW, the amplitude of the HF modulation is 0,15mTl; time constant 0,3s, scan rate 2,0mTl/min. Receiver gain . The powder of Mn<sup>2+</sup> in MgO served as ESR standart.

*Measurement of antioxidant Potential.* For the ESR spin trapping study, Fenton reaction system was carried out in micro test tube containing 0.2ml of 15mM phosphate buffered solution (pH=7.4); 0,2 ml of 10 mM FeSO<sub>4</sub> /2% wine solution; 0.2ml of 15mM DMPO (5,5-dimethyl-1-pyrroline-N-oxide) and 0.2ml of 15mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Distilled water was used instead of wine solution for the control experiment. All reagent solutions, except of phosphate buffered, were freshly prepared before the experiment. Reaction mixture was immediately transferred to the quartz capillary with a 1mm inner tube diameter (the height of liquid was 31mm in capillary), placed into the ESR resonator and ESR spectra was measured. Dispersion analysis was used for Statistical data Processing (n=5). The antioxidant activity of wine was measured by formula:

$$K_{AA} = \left(1 - \frac{h}{H}\right) 100\%$$

where: -  $h$  refer to the second hyperfine component of ESR spectra of DMPO-OH adduct before addition of wine. the second hyperfine component of ESR spectra of DMPO-OH adduct after addition of wine solution.

Table 1. An antioxidant activity of red Georgian wines and their phenolic content

Manufacturer	Wine name	Crop year	R <sub>1</sub> mg/l	R <sub>c</sub> mg/l	R <sub>total</sub> mg/l	M mg/l	Q mg/l	K mg/l	A mg/l	FC mg/l	AA %
Ltd "Kindzamaraulis Marani"	Saperavi	2016	1.91	1.11	3.02	8.20	11.98	n.d.	117	2669	76.7 ±1.0
Ltd "Kindzamaraulis Marani"	Saperavi	2015	1.96	1.14	3.10	12.78	26.39	n.d.	215	3670	77.3 ±1.4
Ltd "Kindzamaraulis Marani"	Saperavi	2016	1.70	1.15	2.85	25.98	19.54	n.d.	742	4887	83.2 ±0.7
Ltd "Kindzamaraulis Marani"	Saperavi	2016	1.55	0.72	2.27	13.72	19.22	n.d.	118	5286	57.7 ±2.1
Ltd "Tibaneli"	Saperavi	2015	0.62	0.32	0.94	2.41	4.62	n.d.	35	2493	74.5 ±0.8
"Nika" private cellar	Saperavi Qvevris	2015	5.13	4.21	9.34	7.40	18.78	n.d.	270	4208	87.5 ±0.5
Ltd "Badagoni"	Alaverdi Traditsiuli; Saperavi Qvevris	2016	3.40	1.31	4.71	9.99	6.21	n.d.	98	2634	71.1 ±2.5
Ltd "Pheasant's Tears"	Shavkapito	2016	4.89	1.83	6.72	3.71	8.32	n.d.	62	3065	66.4 ±1.4
J.S.C. Chateau Mukhrani	Saperavi	2009	3.28	2.10	5.38	8.53	18.92	n.d.	66.85	2023	81.5 ±0.9
J.S.C. Chateau Mukhrani	Saperavi	2008	1.87	1.91	3.78	6.61	9.46	n.d.	143.88	1790	70.08 ±2.4
J.S.C. Chateau Mukhrani	Saperavi	2007	0.59	0.32	0.91	5.71	9.70	n.d.	21.78	2656	79 ±1.5

Table 2. An antioxidant activity of red foreign country's wines and their phenolic content

Manufacturer	Wine name	Crop year	R <sub>t</sub> mg/l	R <sub>c</sub> mg/l	R <sub>total</sub> mg/l	M mg/l	Q mg/l	K mg/l	A mg/l	FC mg/l	AA %
Clos Mont-Blanc, Spain	Syrah	2016	1.93	0.83	2.76	5.26	5.82	n.d.	2.44	1725	74.5 ±0.6
Coral Bay, California, USA	Zinfandel	2015	0.26	0.29	0.55	4.1	6.41	n.d.	r.a.	1007	62 ±2.5
Valdevista, Chile	Cabernet Sauvignon	2016	0.2	0.23	0.41	9.1	10.5	n.d.	8.10	1400	71.0 ±2.0
Domaine La Florane, France	Syrah	2016	2.1	0.6	2.7	5.5	13.6	n.d.	r.a.	1683	73 ±1.0
Chateau Gandoy-Perrinat, France	Bordeaux Clairet	2016	0.57	0.45	1.02	0.95	0.79	n.d.	r.a.	1525	71 ±1.4
Castillo D Mont-blanc	Cava Reserva, Brut	2016	0.19	0.01	0.20	n.d.	0.42	n.d.	n.p.	953	64.6 ±2.8

Abbreviations: R<sub>t</sub> - Trans-resveratrol; FC - Total phenols; R<sub>c</sub> - Cis-resveratrol; n.p. - not presented; R<sub>total</sub> - Total resveratrol; r.a. - residual amount; M - Mircetin; AA - Antioxidants activity; Q - Quercetin; K - Kemferol; A - Total anthocianins (Calculated to Malvidin's glucoside)

Investigation of anti oxidative activity of Georgian and foreign red and white wine and major phenol components of red wine was performed using Electron Paramagnetic Resonance (EPR) spin-trapping method. It was showed up, that red as well as white wines have very high anti oxidative activities. It is important to mention, that anti oxidative activity of red wine depends on the concentration of major antioxidants. Chromatographic investigation for defining concentration of antioxidants and anthocyan was performed with highly effective chromatography system "Knauer" (Berlin, Germany) using ChromGate software.

Wave length: 280nm (for resveratrol); 365nm (for quercetin, myrcetin and Kaempferol) under 40°C. Data processing was performed using „Origin 6.0” software. Research took place at OIV (Organisation Internationale de la Vigne et du Vin) laboratory. Total number of phenols have been defined using spectrophotometric method (FolinChiocalteu test using OIV nomenclature). Optimal concentration of the wine was 0.25%. Anti oxidative activity and concentration of major antioxidants have been investigated for different Georgian and foreign red wines (Table 1,2). And antioxidant activity of Georgian and foreign white wines (Table 3,4).

Table 3. An antioxidant activity of Georgian white wine

Manufacturer	Wine name	Crop year	Antioxidants activity
Tifliski vini pogreb	Mtsvane	2015	69,8±1.1
GWS	Manavis mtsvane	2015	77.1±0.7
Tbilivino	Tsinandali	2016	71.6±0.8
Tiflis Marani	Tsinandali	2016	73.2±0.7
Ltd "Kindzamrauli"	Tsinandali	2016	70.2±1.6
Ltd "Badagoni"	Alaverdi Traditsiuli Rkatsiteli Qvevris	2015	76.2 ± 1.5

Table 4. An antioxidant activity of foreign white wine

Country	Manufacturer	Wine name	Crop year	Antioxidants activity
Spain	CASTILLIO D. MONT-BLANC	Macabeu chardonnay	2016	63.1±2.1
France	ANNE DELAROCHE VIN FIN DE BOURGOGNE	CHABLIC		66.7±0.4
France	LA VIGNE BLANCHE	SANCERRE	2016	59.3±1.2
Spain	GLOS MONTBLANC	CHARGONNAY premium	2016	79.1±1.3

The present studies show that measured antioxidants activity of wines did not always correlate with phenolic content of wines. It is may be due to the diverse concentration of major antioxidants in variety wines. For this reason we decided to investigate the weight of antioxidant

activity of each wine's major antioxidants (resveratrol, quercetin, mircetin, kemferol) in total antioxidant activity of given wine. The correlation between their quantitative content [5,6,13] in wine and the weight of antioxidant activity was determined. This correlation is determined as

Table 5. An antioxidant activity of wine major antioxidants with similar concentration

Name of antioxidant	K Concentration ppm	Activity KK %
Anthocianins	200	42,5±0,3
Rezveratrol	200	43.2± 0,2
Mircetin	200	48.8± 0,2
Kaemferol	200	54.3± 0,2
Quercetin	200	64.4± 0,2

Table 6. An antioxidant activity of wine major antioxidants with similar concentration

Name of antioxidant	K Concentration ppm	Activity %	p<
Rezveratrol	9,34	7,6 ±0,30	0,005
Mircetin	7,40	7,1 ± 0,3	0,005
Anthocianins	270	78±1,3	0,005
(mixture)	286,4	89±1,2	0,005

for separate compounds, so for their quantitative combination and also for their sum. For comparison an antioxidant potential of each wine's major antioxidants we measured their activity at first in the similar concentration (200 ppm) (Table 5) and then in combination as they were in wine with the highest antioxidants activity ("Nika" private cellar), (Table 6).

**Conclusion.** Our results showed, that EPR method using DMPO spin-trapping is characterized with high sensitivity, which enables to define anti oxidative activity of very small concentration of major antioxidants in Georgian and foreign red and white wines and in red wine. It was concluded, that red as well as white wines have very high anti oxidative activities.

Herewith it has to be mentioned, that anti oxidative activity of red wine does not always correlate with the total concentration of phenol in it and mostly depends on the concentration of different major antioxidants. This was showed up in the results of modeling process for the wine "Nika". If adding concentration of predefined major antioxidants to the wine "Nika", a good correlation with the total anti oxidative activity was showed up.

## REFERENCES

1. Cadet J. et. al. Biologically relevant oxidants and terminology, classification and nomenclature of oxidatively generated damage to nucleobases and 2-deoxyribose in nucleic acids // Free Radic. Res. - 2012; Vol. 46, № 4: 367-381.
2. Bertelli A. Das Dipak K. Grapes, Wine, Resveratrol, and Heart Health // J.Cardiovas. Pharmacol. 2009; v.54 iss.6: 468-476.
3. Dudley J., Das S., Mukherjee S., Das K. Resveratrol, a unique phytoalexin present in red wine, delivers either survival signal or death signal to the ischemic myocardium depending on dose // Journal of Nutritional Biochemistry 2009; V. 20. Issue 6: 443-452.
4. Darchiaschvili N., Gonjilashvili T., Chikvaizde E., Shakulashvili N. "Influence of Different compounds and Technological Operations on Physical-Chemical Organoleptic Parameters and the Content of Healthy component-antioxidants of Saperavi wine" 33<sup>RD</sup> World congress of vine and wine. 2010; 22-25 June, Tbilisi, Georgia.
5. Elias Ryan J., Andersen Mogens L., Skibsted Leif H. and Waterhouse Andrew L. "Key Factors Affecting Radical formation in Wine Studied by Spin Trapping and EPR Spectroscopy" // Am. J.Enol.Vitic 2009; v. 60 14: 471-476.
6. Espinoza Mnica , Olea-Azar Claudio, Speisky Hernan and Rodriguez Jorge "Determination of reactions between free radicals and Selected Chilean wines and Transition metals by ESR and UV-vis Techniqu" Spectrochemical Acta. Part A // Molecular and Biomolecular Spectroscopy 2009; v.71.Iss.5: 1638-1643.
7. Mandic Anamarija I., Dilas Sonja M., etkovic Gordana S., Jasna M, Tumbas Vesna T. Experimental Evidence for the Cardioprotective Effects of Red Wine // Int.J.Food Propert. 2008; 11(4): 713-726.
8. Markovski, et. al. Molecular Properties of Red Wine Compounds and Cardiometabolic Benefist. J. Nutr. Metab. Insights 2016; 9: 51-57.
9. Niwano Yoshimi, Saito Keita, Yoshizaki Fumihiko, Kohno Masahiro and Ozawa Toshihiko. Extensive screening for herbal extracts with potent antioxidant properties // I.Clin.Biochem. Nutr. 2011; 48: 78-84.
10. Polovka Martin. EPR Spectroscopy: A tool to characterize stability and antioxidant properties of foods // J.Food Nutrit. Research 2006; 45 (11): 1-11.
11. Stanojevic Ljiljana, Stankovic Mihajlo, Nolic Vesna, Risti, anadanovic-Brunet Iasna and Tumbas Vesna. Antioxidant activity and Total phenolic and Flavonoid Contents of Hieracium pilosella L.Extracts // Sensors 2009; 9: 5702- 5714.
12. Stocher Roland and O'Halloran Ruth A "Dealccoholized red wine decreases Atherosclerosis in apolipoprotein E gene-deficient mice indepently of inhibition of lipid peroxidation in the artery wall. // American Journal of Clinical Nutrition 2004; 79 (11): 123-130.
13. Tabart Jessica, Kevers Claire, Pincemail Joël, Defraigne Jean-Olivier and Dommes Jacques. "Comparative antioxidant capacities of phenolic compounds measured by various tests" // Food Chemistry 2009; 113 (4): 1226-1233.
14. Valcheva- Kuzmanova, et.al. "Electron spin rezonanse measurements of radical scavenging of Aronia melano carpa fruit juice" // J. Pharmacognosy Mag. 2012; 8(30): 171-174.
15. Wilms Lonke C., Kleinjans Jos C.S., Moonen Edwin J.C., Briede Jacob J. Discriminative protection against hydroxyl and superoxide anion radicals by quercetin in human leucocytes in vitro // Toxicology in vitro 2008; 22(2): 301-307.

SUMMARY

**DETERMINATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF WINES AND WINE'S MAJOR PHENOLIC COMPOUNDS BY ELECTRON SPIN RESONANCE, USING SPIN-TRAPS METHOD**

**Chikvaidze E., Gogoladze T., Miminoshvili A.**

*I. Javakhishvili Tbilisi State University; Sokhumi State University, Georgia*

Our results showed, that EPR method using DMPO spin-trapping is characterized with high sensitivity, which enables to define anti oxidative activity of very small concentration of major antioxidants in Georgian and foreign red and white wines and in red wine. It was concluded, that red as well as white wines have very high anti oxidative activities. Herewith it has to be mentioned, that anti oxidative activity of red wine does not always correlate with the total concentration of phenol in it and mostly depends

on the concentration of different major antioxidants. This was showed up in the results of modeling process for the wine "Nika". If adding concentration of predefined major antioxidants to the wine "Nika", a good correlation with the total anti oxidative activity was showed up.

**Keywords:** Electron Spin resonance, antioxidant activity, spin-trap, major antioxidants, Trans-resveratrol, Total phenols, Cis-resveratrol, Total resveratrol, Mirceetin, Quercetin, Kemferol, Total anthocyanins.

РЕЗЮМЕ

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ И ОСНОВНЫХ МАЖОРНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ВИН МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОН-СПИН-РЕЗОНАНСА С ПРИМЕНЕНИЕМ СПИН-ЛОВУШЕК**

**Чикваидзе Э.Н., Гоголадзе Т.В., Миминошвили А.А.**

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили;  
Сухумский государственный университет, Тбилиси, Грузия*

Методом электрон-спин-резонансной спектроскопии с применением спин-ловушек изучена антиоксидантная активность Грузинских и иностранных красных и белых вин, а также отдельных мажорных фенольных соединений, входящих в их состав. Установлена высокая антиоксидантная активность как красных, так и белых вин. Показано, что антиоксидантная активность красных вин, в

основном, зависит от концентрации отдельных мажорных антиоксидантов. Эти данные подтверждаются на примере модели антиоксидантной активности вина "Ника", в котором антиоксидантная активность смеси мажорных фенольных соединений в концентрациях, соответствующих таковым в вине, находится в полном соответствии с антиоксидантной активностью вина.

რეზიუმე

ღვინისა და მისი ძირითადი მაჟორული ფენოლური კომპონენტების ანტიოქსიდანტური აქტივობის განსაზღვრა ელექტრონული სპინ-რეზონანსის მეთოდით სპინ-ხაფანგის გამოყენებით

ე. ჩიკვაიძე, თ. გოგოლაძე, ა. მიმინოშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;  
სოხუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ელექტრონული სპინ-რეზონანსის სპექტროსკოპიის მეთოდით სპინ-ხაფანგის გამოყენებით შესწავლილია როგორც ქართული, ასევე უცხოური წითელი და თეთრი ღვინოების და წითელ ღვინოებში შემავალი ზოგიერთი მაჟორული ფენოლური კომპონენტების ანტიოქსიდანტური აქტივობა. დადგენილია, რომ როგორც წითელ ასევე თეთრ ღვინოებს გააჩნია მაღალი ანტიოქსიდანტური აქტივობა. წითელი ღვინის ანტიოქსიდანტური აქ

ტივობა ძირითადად დამოკიდებულია ღვინოში ცალკეული მაჟორული ანტიოქსიდანტების კონცენტრაციაზე, რაც დასტურდება ღვინო „ნიკა“-ს მოდელირების მაგალითზე, როდესაც ღვინოში განსაზღვრული ცალკეული მაჟორული ანტიოქსიდანტების შესაბამისი კონცენტრაციით შერევისას, ნარევის ანტიოქსიდანტური აქტივობა კარგ თანხვედრაშია ღვინო „ნიკა“-ს ანტიოქსიდანტურ აქტივობასთან.

## СОСТОЯНИЕ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ, ПРОВОДЯЩИХ МЕДИЦИНСКИЕ ОСМОТРЫ НАСЕЛЕНИЯ

Шаймбетов Ж.М., Сатыбалдиева У.А., Мамырбаев А.А., Путкарадзе М., Глonti С.

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

Наиболее актуальной проблемой современного здравоохранения является качество оказания первичной медико-санитарной помощи, которая зависит от развития сети амбулаторно-поликлинических учреждений. Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП), как известно, составляет неотъемлемую часть национальной системы здравоохранения, осуществляя ее главную функцию и являясь центральным звеном всей системы организации здравоохранения. Она представляет собой первый этап непрерывного процесса в охране здоровья населения. Исходя из вышеизложенного, вопросам первичной медицинской помощи в проводимых на национальном уровне реформах уделяется особое внимание [8,9,12,13].

Государственная программа Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 гг. направлена на обеспечение национальных систем здравоохранения кадровыми ресурсами в необходимом объеме и с должным уровнем квалификации, на развитие эффективной, устойчивой системы охраны здоровья граждан как основы социального благополучия и экономического процветания государства [1,6,7].

Большинство национальных систем здравоохранения сталкиваются с глубоко укоренившимися проблемами дисбаланса кадровых ресурсов, усиливающихся под воздействием демографических, политических, социально-экономических, технологических, эпидемиологических изменений [4]. В этой связи возникает необходимость проведения постоянного мониторинга и анализа кадровых ресурсов здравоохранения (КРЗ) [14].

На 1 января 2017 года медицинскую помощь населению Республики Казахстан оказывают 840 больничных (670 государственных и 170 частных) и 2718 амбулаторно-поликлинических организаций (1856 государственных и 862 частных). Сельскому населению республики медицинскую помощь оказывают 143 центральных и районных больниц, 142 сельских участковых и сельских больниц, 198 районных и сельских поликлиник, 1328 врачебных и семейных врачебных амбулаторий, 20 центров ПМСП, 3987 фельдшерско-акушерских и медицинских пунктов [14].

Эффективность функционирования всех институтов системы здравоохранения напрямую зависит от количественных и качественных характеристик

КРЗ. При этом решение проблемы отрасли и отдельных ее служб путем простого увеличения количества кадров не всегда оправдано: большинство стран «большой десятки» (G10) имеют более низкий показатель обеспеченности врачебными кадрами, однако более положительную динамику медико-демографических показателей. В Республике Казахстан (РК) количество врачей составляет 30,4 на 10 тыс. населения, в США, Великобритании, Японии и Канаде - 26, 23, 21 и 19 на 10 тыс. населения, соответственно [15,18]. Медико-демографический показатель по Западному Казахстану - Актыубинской области - составляет 32,0, Атырауской области - 21,6, в Западно-Казахстанской области (ЗКО) - 24,9 на 10 тыс. населения [14].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния кадрового обеспечения амбулаторно-поликлинических учреждений Западного Казахстана, проводящих медицинские осмотры населения.

**Материал и методы.** В основе оценки кадровой обеспеченности системы здравоохранения в мире лежат такие показатели как численность населения, половозрастной состав и показатель заболеваемости. Другой путь - это изучение норм нагрузки на специалистов и объем предоставляемых услуг. Состояние кадровой обеспеченности амбулаторно-поликлинических учреждений по Западному Казахстану, проводящих медицинские осмотры населения, в данном случае изучалось посредством анализа деятельности 58 медицинских учреждений за 2013-2016 гг. Исследования проведены в Актыубинской, Атырауской, Западно-Казахстанской областях.

Проанализирован показатель обеспеченности амбулаторно-поликлинических учреждений врачебными кадрами, непосредственно участвующими в проведении медицинских осмотров населения. При оценке кадровой обеспеченности изучались также вопросы дальнейшего повышения врачами профессиональной квалификации и прохождения тематического усовершенствования. Особое внимание уделено переподготовке по специальности «профпатология» и тематическому усовершенствованию для имеющих действующий сертификат по специальности «профпатология» для участия в проведении медицинских осмотров за указанный период.

**Результаты и их обсуждение.** В соответствии с

пунктом 4 статьи 155 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения», издан приказ министра национальной экономики Республики Казахстан от 28 февраля 2015 года №175, который содержит перечень вредных производственных факторов, профессий, при которых проводятся обязательные медицинские осмотры [2]. В Перечне четко прописано в каких производствах, профессиях, какие специалисты должны проходить обязательные медицинские осмотры, их периодичность, участие врачей узких специальностей, проводимые лабораторные и функциональные исследования, а также медицинские противопоказания к тем или иным видам профессиональной деятельности.

Проведенный анализ выявил, что, по сей день отмечается дефицит врачебных кадров. Укомплектованность медицинскими кадрами амбулаторно-поликлинических учреждений Атырауской области в 2013 году составляла - 59,2%, в 2014 - 54,3%, 2015 - 68,7%, 2016 - 70,5%. Следовательно, приведенные фактические данные указывают на динамический рост обеспеченности врачебными кадрами. Однако, определяется дефицит врачей различных специальностей.

В таблице 1 показано, что из 16 необходимых специальностей, участвующих в медицинских осмотрах, на 100% укомплектованы только две - хирургия и терапия. По трем специальностям отмечается острая нехватка кадров: обеспеченность онкологами составляет - 4,7-52,0%, гематологами - 4,7-8,0%, аллергологами - 9,4-32,0%, однако в динамике отмечается стабильный рост онкологов и аллергологов, за

исключением гематологов. По трем ниже следующим специальностям достоверная динамика отсутствует - дерматовенерология, психиатрия, урология.

Численность врачей, проводящих медицинские осмотры населения ЗКО, согласно проведенному анализу по 2013-2016 гг, самая низкая по Западному региону, Как видно из таблицы 2, укомплектованность медицинскими кадрами амбулаторно-поликлинических учреждений ЗКО в 2013 г. составила 54,2%, в 2014, 2015, 2016 гг. - 54,8%, 56,8%, 58,5%, соответственно. Приведенные данные свидетельствуют о дефиците врачей, участвующих в проведении периодических медицинских осмотров населения. Наиболее остро отмечается нехватка гематологов - 3,7%, онкологов - 29,6%, аллергологов - 14,8%, кардиологов - 22,2%.

Совершенно иные данные по обеспеченности получены в городе Актобе, где процент врачей в период проведения медицинских осмотров населения в 2013 г. составил 61,2%, в 2014, 2015, 2016 гг. 67,4%, 73,8%, 86,3%, соответственно. В данном регионе в динамике отмечается достаточно хорошая обеспеченность медицинскими кадрами, в сравнении с предыдущими областями.

Анализ обеспеченности узкими специалистами, проведенный по г. Актобе в 2016 году (профпатолог, терапевт, оториноларинголог, невропатолог, дерматовенеролог, аллерголог, офтальмолог, гинеколог, рентгенолог) выявил 100% обеспеченность. Однако определен дефицит психиатров - 32,2% и гематологов - 16,6%.

Таблица 1. Обеспеченность врачебными кадрами амбулаторно-поликлинических учреждений Атырауской области, проводящих медицинские осмотры населения в 2013-2016 гг.

Специальность	2013 г	2014 г	2015 г	2016 г
Профпатолог	70,5	67,2	83,6	88,0
Терапевт	100,0	100,0	100,0	100,0
Оториноларинголог	89,3	84,0	100,0	100,0
Невропатолог	84,6	79,8	100,0	92,0
Дерматовенеролог	42,3	37,8	48,4	56,0
Аллерголог	9,4	12,6	30,8	32,0
Офтальмолог	94,0	88,2	100,0	100,0
Онколог	4,7	8,4	49,6	52,0
Стоматолог	28,2	29,4	35,2	40,0
Гинеколог	94,0	88,2	92,4	92,0
Психиатр	28,2	25,2	26,4	32,0
Гематолог	4,7	4,2	8,8	8,0
Кардиолог	65,8	58,8	88,0	92,0
Рентгенолог	89,3	79,8	88,0	92,0
Уролог	42,3	37,8	48,4	52,0
Хирург	100,0	96,6	100,0	100,0
Обеспеченность врачами (%)	59,2	54,3	68,7	70,5

Таблица 2. Обеспеченность врачами кадрами амбулаторно-поликлинических учреждений по Западно-Казахстанской области, проводящих медицинские осмотры населения в 2013-2016 гг.

Специальность	2013 г	2014 г	2015 г	2016 г
Профпатолог	66,6	62,9	70,3	77,7
Терапевт	92,5	96,2	92,5	96,2
Оториноларинголог	96,2	96,2	85,1	81,4
Невропатолог	88,8	88,8	81,4	92,6
Дерматовенеролог	59,2	59,2	62,9	77,7
Аллерголог	14,8	14,8	14,8	14,8
Офтальмолог	92,5	92,5	88,8	88,8
Онколог	29,6	29,6	33,3	29,6
Стоматолог	33,3	33,3	40,7	37,0
Гинеколог	81,4	81,4	81,4	85,1
Психиатр	18,5	18,5	29,6	33,3
Гематолог	0,0	0,0	0,0	3,7
Кардиолог	18,5	22,2	25,9	22,2
Рентгенолог	51,8	55,5	70,3	66,6
Уролог	29,6	33,3	37,0	40,7
Хирург	92,5	92,5	96,2	88,8
Обеспеченность врачами (%)	54,2	54,8	56,8	58,5

Таблица 3. Обеспеченность врачами кадрами амбулаторно-поликлинических учреждений, проводящих медицинские осмотры населения по г. Актобе в 2013-2016 гг.

Специальность	2013 г	2014 г	2015 г	2016 г
Профпатолог	66,4	66,4	83,0	100
Терапевт	83,0	83,0	100	100
Оториноларинголог	83,0	83,0	100	100
Невропатолог	66,4	83,0	100	100
Дерматовенеролог	66,4	83,0	83,0	100
Аллерголог	66,4	83,0	83,0	100
Офтальмолог	83,0	83,0	100	100
Онколог	49,8	49,8	66,4	83,0
Стоматолог	49,8	66,4	66,4	66,4
Гинеколог	66,4	66,4	83,0	100
Психиатр	16,6	16,6	33,2	33,2
Гематолог	16,6	16,6	16,6	16,6
Кардиолог	49,8	66,4	66,4	83,0
Рентгенолог	66,4	66,4	83,0	100
Уролог	66,4	83,0	100	100
Хирург	83,0	83,0	100	100
Обеспеченность врачами (%)	61,2	67,4	73,8	86,3

Согласно действующим приказам министерства здравоохранения РК по проведению предварительного или периодического медицинского осмотра, администрацией той или иной медицинской орга-

низации формируется постоянно действующая врачебная комиссия, в состав которой входят: профпатолог и врачи узких специальностей, прошедшие в установленном порядке повышение квалификации



по специальности “профпатология” и имеющие действующий сертификат по специальности “профпатология”. Врачебную комиссию возглавляет профпатолог. Обеспеченность профпатологами по Западному Казахстану амбулаторно-поликлинических учреждений в период с 2013 по 2016 гг. варьирует от 71% до 90%; за эти годы отмечена четкая тенденция увеличения профпатологов на 19%. Наиболее острая их нехватка отмечается в ЗКО - 78,6% в 2016 г. В городе Актобе выявлена 100% обеспеченность профпатологами (рис. 1).

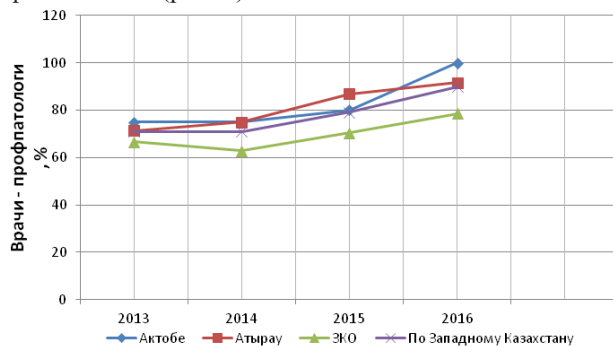


Рис. 1. Обеспеченность амбулаторно-поликлинических учреждений профпатологами по Западному Казахстану

Число врачей, прошедших в установленном порядке повышение квалификации по специальности «проф-патология» или имеющих действующий сертификат по специальности для проведения медицинских осмотров в период 2013-2016 гг., по Западному Казахстану в 2013 г. составило 67,7%, в 2014 г. – 75,3%, 2015 г. - 84,6%, 2016 г. - 87,8%. Следовательно, приведенные фактические данные указывают на динамический рост числа специалистов, прошедших повышение квалификации или имеющих действующий сертификат по профпатологии. Наиболее низкий показатель отмечается в ЗКО - 73,4% в 2016 г. В сравнении с вышеуказанным регионом, в Актобе обеспеченность соответствующими кадрами наблюдается на уровне 96,4%, данные представлены на рис. 2.

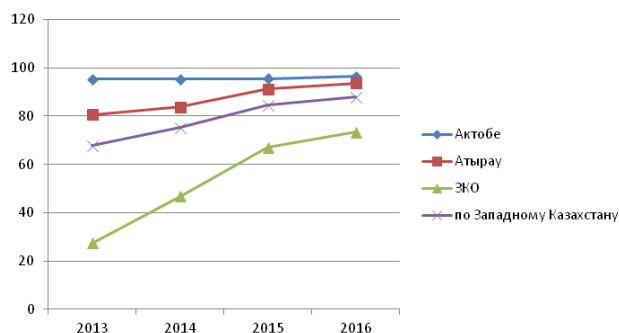


Рис. 2. Показатели врачей, прошедших в установленном порядке повышение квалификации по специальности «профпатология» или имеющих действующий сертификат по этой специальности

Согласно прогнозу [6], экономика развитых стран мира с середины 2020-х будет эффективнее развиваться в том числе и благодаря сфере здравоохранения. По данным ВОЗ, расходы на кадры здравоохранения, включая подготовку 2,4 миллиона медицинских работников до 2020 года, составят 39 миллиардов долларов США. По подсчетам ВОЗ, в 38 странах Африки - в районе Сахары норматив – 20 врачей на 100.000 населения не выполняется. Анализ кадров в 2012 г. в США показал, что страна нуждается в 100.000 врачах, 1 миллионе медицинских сестер, 250.000 профессиональных работников общественного здравоохранения. В Австралии 5% рабочей силы в здравоохранении абсорбируют две трети расходов на здравоохранение, т.е. 9,7% от валового внутреннего продукта [11].

Состояние здоровья населения России весьма неблагоприятное - демографическая ситуация в регионах ухудшается; недостаточная эффективность системы здравоохранения требует ресурсных инвестиций и кадровых ресурсов [16]. Несмотря на вышеперечисленные проблемы, уровень обеспеченности врачевскими кадрами в целом по России за последние годы увеличился, однако по субъектам Российской Федерации отмечается двукратная диспропорция. Отмечена несбалансированность подготовки кадров по специальностям, характеризующаяся ростом численности врачей-специалистов «узкого» профиля и уменьшением числа врачей терапевтического профиля (на 20,4%), педиатров (на 5,3%), санитарных врачей (на 30,7%), врачей скорой помощи (на 8,8%) [16].

В кадровой политике здравоохранения Казахстана имеется множество проблемных вопросов, многие из них характерны для стран СНГ и требуют безотлагательного решения [3,4]. В Казахстане среднемесячная номинальная заработная плата врача составляет около 372 долларов США, что почти в 16 раз меньше, чем в странах, входящих в Организацию экономического сотрудничества и развития, что обуславливает непрестижность профессии и слабую трудовую мотивацию медицинских работников. Следует также отметить слабую зависимость оплаты труда от его интенсивности, результата и квалификации работников [10].

Результаты проведенных исследований показали, что в анализируемых регионах Западного Казахстана отмечается существенный дефицит обеспеченности врачами узких специальностей. Особо выраженный дефицит во врачебных кадрах наблюдается в Атырауской, Западно-Казахстанской областях. Обеспеченность врачами профпатологами по сей день остается низкой. Учитывая, что предварительные и периодические медосмотры направлены, прежде всего, на определение влияния вредных производственных факторов на здоровье работающего населения, сложившаяся ситуация по кадровому обеспечению

амбулаторно-поликлинических учреждений напрямую влияет на качество проводимых медицинских осмотров организованных групп населения.

Результаты исследования вопросов кадрового обеспечения в динамике указывает на благоприятную тенденцию по укомплектованности амбулаторно-поликлинических учреждений Западного Казахстана врачебными кадрами узких специальностей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы.
2. Приказ Министра национальной экономики Республики Казахстан от 28 февраля 2015 года № 175. Об утверждении Перечня вредных производственных факторов, профессий, при которых проводятся обязательные медицинские осмотры.
3. Методы планирования, прогнозирования кадровых ресурсов здравоохранения (Методические рекомендации) Астана: 2015.
4. Концепция развития кадровых ресурсов здравоохранения на 2012-2020 гг. <https://kaznmu.kz/>.
5. Аналитический материал расширенной коллегии Министерства Здравоохранения Республики Казахстан, Астана: 2017.
6. Бекмухамбетов Е.Ж., О Государственной программе развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы / Е.Ж. Бекмухамбетов, Р.Е. Нурғалиева, И.Б. Кенжебаева // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2016. - №2 (50). –С. 86-90. 18.
7. Мамырбаев А.А., Современные аспекты состояния общественного здоровья (обзор литературы) / Мамырбаев А.А., Умарова Г.А. // Georgian medical news 2016; №5(254): 15.
8. Мамырбаев А.А., Современные медико-экологическое аспекты состояния общественного здоровья / Мамырбаев А.А., Умарова Г.А., // Астана медициналық журналы - 1/2017; 7-13.
9. Мамырбаев А.А., Анализ деятельности амбулаторно-поликлинических организаций в современных условиях. / Мамырбаев А.А., Каститис Шмигелкас, Умарова Г.А., // Вестник КазНМУ - №1-2017; 515-519.
10. Медицина Казахстана – болевые точки и выбор пути, 2015 <http://www.rcrz.kz/old/index.php/ru>
11. Роберт Фогель (Нобелевский лауреат по экономике). Подходы ВОЗ И ЕС к оценке кадрового потенциала <http://studbooks.net/1557330>
12. Русев И.Т., Организация оказания первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях на примере мегаполиса. / Русев И.Т., Карайланов М.Г., Прокин И.Г., Кузьмин С.Г., // Вестник Российской Военно-медицинской академии 2016; 3(55): 144-147.
13. Стародубов В.Н., Первичная медицинская помощь: состояние и перспективы развития // Медицина 2007; 261.
14. Сыздыкова А.А., Егеубаева С.А., Койков В.В., Калиева М.А., Березин С.С., Турумбетова Т.Б., Современные подходы к решению проблем кадровой обеспеченности в области здравоохранения / Сыздыкова А.А., Егеубаева С.А., Койков В.В., Калиева М.А., Березин С.С., Турумбетова Т.Б. // Journal of health development - 2013; №1-2(66-67), C20-28.
15. Handbook on monitoring and evaluation of human resources for health, with special applications for low- and middle-income countries. Geneva, World Health Organization, 2009. Available at URL: <http://www.who.int/hrh/resources/handbook/en/>

16. Starodubov V.I., Mihaylova Yu.V., Leonov S.A. Human resources for health in the Russian Federation: a condition, problems and basic tendencies of development // Federal Public Health Institute, Moscow: 2010.

17. The world health report 2006: working together for health. Geneva, World Health Organization, 2006. Available at URL: <http://www.who.int/whr/2006>.

18. World Health Statistics 2009. Available at URL: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2009/en/index.html](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2009/en/index.html).

## SUMMARY

### STATE OF HUMAN RESOURCING FOR OUTPATIENT-AND-POLYCLINIC INSTITUTIONS CONDUCTING MEDICAL INSPECTIONS OF THE POPULATION

**Shaimbetov Zh., Satybaldiyeva U., Mamyrbayev A., Phutkaradze M., Glonti S.**

*West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan*

The article presents data related to research on the staffing situation of outpatient-and-polyclinic institutions in Western Kazakhstan, conducting medical examinations of the population. The personnel supply and activity of 58 medical institutions of Aktobe, Atyrau, West Kazakhstan regions for 2013-2016 are analyzed. The low availability of outpatient-and-polyclinic institutions by medical personnel of narrow specialties is established. At the same time, there is a tendency to improve the availability of medical personnel for the period under study. The most prosperous situation is in the city of Aktobe.

**Keywords:** outpatient-and-polyclinic institutions, medical care, Kazakhstan.

## РЕЗЮМЕ

### СОСТОЯНИЕ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ, ПРОВОДЯЩИХ МЕДИЦИНСКИЕ ОСМОТРЫ НАСЕЛЕНИЯ

**Шаймбетов Ж.М., Сатыбалдиева У.А., Мамырбаев А.А., Путкарадзе М., Глonti С.**

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

В статье представлены данные исследования по состоянию кадровой обеспеченности амбулаторно-поликлинических учреждений Западного Казахстана, проводящих медицинские осмотры населения. Проанализирована кадровая обеспеченность и деятельность 58 медицинских учреждений Актобинской, Атырауской,

Западно-Казахстанской областей за 2013-2016 гг. Выявлена низкая обеспеченность амбулаторно-поликлинических учреждений врачами узких специальностей. Показана тенденция улучшения обеспеченности

врачебными кадрами за исследуемый промежуток времени. Наиболее благополучная ситуация выявлена в городе Актобе.

### რეზიუმე

ამბულატორული და პოლიკლინიკური დაწესებულებების ექიმებით საკადრო უზრუნველყოფის მდგომარეობის შეფასება

ქ. შაიბბეტოვი, უ. სატიბაღლიევა, ა. მამირბაევი, მ. ფუთკარაძე, ს. ღლონტი

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

სტატიაში წარმოდგენილია მონაცემები დასავლეთ ყაზახეთის ამბულატორული და პოლიკლინიკური ქსელის და მისი საკადრო უზრუნველყოფის მდგომარეობის შესახებ. გაანალიზებულია 58 სხვადასხვა სამხარეო სამედიცინო

დაწესებულებების საკადრო მდგომარეობა და მოღვაწეობა 2013-2016 წწ. პერიოდში. გამოვლენილია ამბულატორული და პოლიკლინიკური სამსახურის ძალიან დაბალი უზრუნველყოფა ვიწრო სპეციალობების ექიმებით.

## VOCATIONAL TRAINING AND ACTIVITY OF PHARMACISTS IN GEORGIA

<sup>1,2</sup>Sulashvili N., <sup>1</sup>Beglaryan M., <sup>3</sup>Kvijinadze N., <sup>4</sup>Matoshvili M.

<sup>1</sup>Yerevan State Medical University, Department of Social Pharmacy and Pharmaceutical Management, Armenia;

<sup>2</sup>University of Georgia, School of Health Sciences and Public Health; Tbilisi State Medical University,

<sup>3</sup>Department of Social and Clinical Pharmacy; <sup>4</sup>Department of Dermatology and Venerology, Georgia

Pharmacists' job satisfaction is a complex phenomenon. There is a relationship between pharmacists' job satisfaction and motivation. A positive correlation between job satisfaction, productivity and motivation encourages employee. [5,14,15]. Job satisfaction is described as pleasant or positive emotional state the evaluation of their work or work experience. The results of pharmacist job satisfaction from the perception that performs its task, or allows the execution of its own important values job, provided that to extent that these values are comparable to their needs [9,11,13]. Job satisfaction, affective and emotional response to the various aspects of work. Pharmacist job satisfaction or dissatisfaction plays an important role in many aspects of community pharmacy practice [7,8]. Career satisfaction is a very important factor to human motivation and performance. Many studies related to the work were conducted among pharmacists in different countries. In Georgia, very little research has been conducted on the job satisfaction of pharmacists [6,10,12]. Job satisfaction and career satisfaction and both are happily with their working lives, but contribute to this happiness differently. Career satisfaction can be defined as the level of general happiness, empirically chosen professions. Job satisfaction is related

to the current situation of and depends on many factors, including market conditions, place of work and other dynamic effects. Job satisfaction is a subjective variable, which defies easy quantification. Pharmacists experience job satisfaction when they fulfill the needs or considerations, is seen as important in their work. Job satisfaction is positively related to community pharmacists' career satisfaction [1,2,3,4,16].

Aim and objects was to study and analyze features of job satisfaction of pharmacists in Georgia.

**Material and methods.** Research objects are materials of sociological research: The study was quantitative investigation and analysis of job satisfaction for pharmacists' in Georgia by using survey (Questionnaire by Olga Sokolova) [17]. Surveys were for pharmacists, 810 pharmacists were interviewed in Georgia. The survey was conducted on 09.09.2016. - 30.04.2017. We used methods of systematic, sociological (surveying, questioning), comparative, mathematical-statistical, graphical analysis. The data was processed and analyzed with the SPSS program.

**Results and their discussion.** On the basis of performed of sociological study of pharmacist specialists the following results have been founded:

The vast majority of pharmacist specialists were female (Fig. 1). In my opinion male pharmacists do not have inter-

est to work in drug-store. The reason is low income and unsatisfactory working conditions for male pharmacists. It is important that the drug-store (pharmacy) as the work place to become more attractive for the male pharmacists.

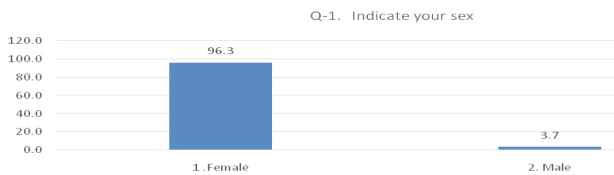


Fig. 1. Distribution of respondents by gender

Age of the pharmacists varied from 21 to 70 years. Majority of pharmacist specialists were from 26 to 45 years old. (Fig. 2). Long term work experienced pharmacist had professional diseases, because pharmacists' work contain large physical load. It is important that, the elderly pharmacists might be more actively involved in the work of the drugstore in more appropriate and adapted working environment and condition.

By the education, 0.2% of Pharmacists have secondary professional education, 0.4% of pharmacists have college education, 96.4% of pharmacists have higher education and 3% of pharmacists have postgraduate studies (PhD studies or Doctoral studies). Majority of respondent pharmacists' specialists owned pharmacist qualification with 5 years of higher education. About a quarter of respondent pharmacists specialists owned Bachelor –Pharmacist qualification (Bachelor's Degree in Pharmacy-B Pharma), About one seventh of respondent pharmacists specialists owned Master –Pharmacist qualification (Master's academic degree in pharmacy). About three quarters of respondent pharmacists specialists owned certified

pharmacist qualification by the Ministry of Health. It is necessary to start pharmacists' certification. This will improve pharmaceutical care in the pharmacy.

By the qualification, 0.6% of respondents have pharmacist's assistant qualification. 69% of respondents have pharmacist qualification with 5 years of higher education, 24.2% of respondents have Bachelor –Pharmacist qualification (Bachelor's Degree in Pharmacy), 13.3% of respondents have Master –Pharmacist qualification (Master's academic degree in pharmacy), Respondents 72% were Certified Pharmacist by the ministry of health, respondents' 0.6% were PhD in Pharmaceutical Sciences, respondents 0.2% were Academic Doctor in Pharmacy (PhD in Pharmacy). Majority of the respondent pharmacist specialists owned pharmacist qualification in 5 years of higher education. About a quarter of them owned bachelor pharmacist qualification (Bachelor's Degree in Pharmacy-B Pharma), about one seventh of them owned Master –Pharmacist qualification (Master's academic degree in pharmacy). About three quarters of the respondent pharmacists specialists owned certified pharmacist qualification by the MOH of Georgia (Fig. 3). It is necessary to start pharmacists' certification to improve the pharmaceutical care.

By the type of job, 94.2% of pharmacists work at drugstore – pharmacy, 1% of pharmacists work at wholesale pharmaceutical organization (pharmaceutical warehouse), 0.5% of pharmacists work at pharmacy point-drugstore point, 0.1% of pharmacists work at analytical laboratory, 4.2% of pharmacists work at hospital-clinic pharmacy (drugstore). The vast majority type of pharmaceutical organization jobs of respondent pharmacists was drugstore, being as a major place for pharmacists' employment (Fig. 4).

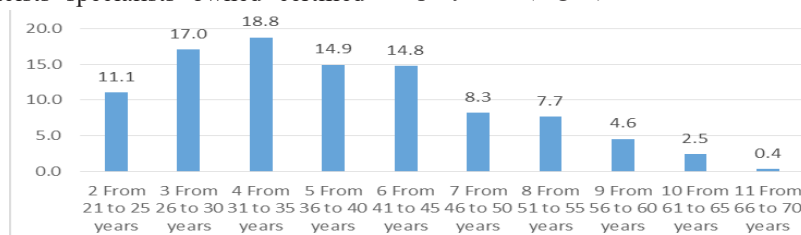


Fig. 2. Respondent's aget

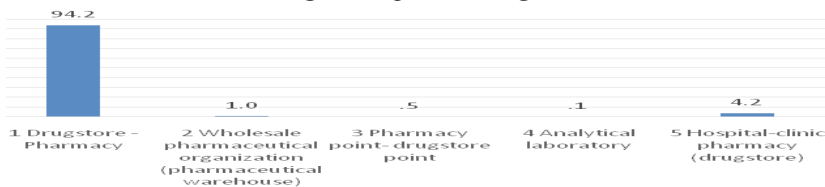


Fig. 3. Qualification of respondents

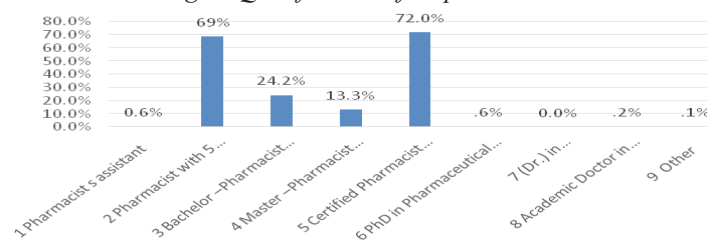


Fig. 4. Pharmaceutical organization type at job of respondents'

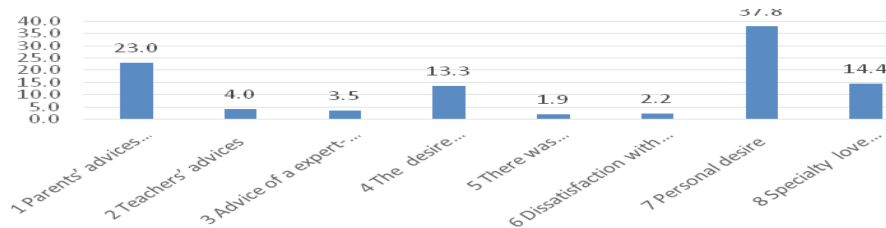


Fig. 5. Factors, mostly influenced on respondents' profession (occupational) choice

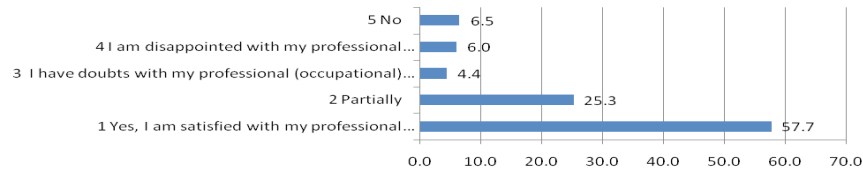


Fig. 6. Satisfaction of professional choice of respondents'

On the question what most of all had influence on your profession (occupational) choice (indicate only one answer), the responses was such: pharmacists' 23% think parents' advices, pharmacists' 4% think teachers' advices , pharmacists' 3.5% think advice of an expert-specialist of professional orientation ( of career guidance ) , pharmacists' 13.3% think the desire (ambition) to obtain a profession in compliance of own trends, aspirations, and inclinations (affections), respondents pharmacists' 1.9% think there was nowhere to go , pharmacists' 2.2% consider dissatisfaction with first education , pharmacists' 37.8% consider personal desire , pharmacists' 14.4% think specialty love from childhood. In my mind, it is more efficient that the potential pharmacists choose their future profession only according to their wishes, personal desire, awareness based on their own trends, aspirations and inclinations (Fig. 5).

The main underlying motives, while making professional (occupational) choice of respondent pharmacist were: desire to obtain high-quality professional education (training)-44.8%, guarantee to be employed 42.6%, interest in a profession-39.4%, the desire to care for the health of people-43%.

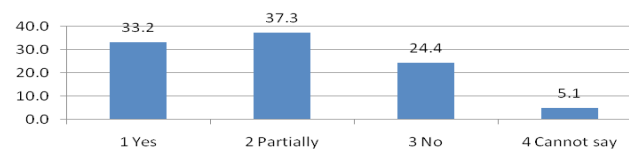
On the question-are you satisfied with your professional (occupational) choice? Are you satisfied with your profession? Pharmacist' 57.7% satisfied with professional (occupational) choice, pharmacist' 25.3% partially satisfied with professional (occupational) choice, pharmacists' 4.4% have doubts with professional (occupational) choice, pharmacists' 6% disappointed with professional (occupational) choice. Pharmacists' 6.5% not satisfied with professional (occupational) choice. A little bit more than half of respondent pharmacists (pharmacist specialists) were satisfied of professional choice; about a quarter of them were partially satisfied of professional choice (Fig. 6). It is significant, that pharmaceutical companies make study of their own pharmacists' motivations, aspirations, tendency, intention, ambition, desire and wish for professional choice. The pharmaceutical companies should make better working condition for pharmacists', to increase satisfaction of occupational choice.

On the question -are you satisfied with your professional career? Pharmacists' 30.4 % were satisfied with professional career, pharmacists' 33.7 % were partially satisfied with professional career, pharmacist' 35.9 % were not satisfied with professional career. More than one third of respondent pharmacists were not satisfied with professional career, about one third of them were partially satisfied with professional career (Fig.7). It is significant, that pharmaceutical companies make study of their own pharmacists' satisfaction with professional career. The pharmaceutical companies should study a combination of all factors that affect the satisfaction with professional career.



Fig. 7. Satisfaction professional career of respondents'

On the question are you satisfied with your work (job)? Pharmacist 33.2% were satisfied with work (job), pharmacists' 37.3% were partially satisfied with work (job), pharmacists' 24.4 % were not satisfied with work (job) and pharmacists' 5.1% cannot say. About a quarter of respondent pharmacists were not satisfied with work; more than one third of them were partially satisfied with work (Fig. 8). It is significant, that pharmaceutical companies make study of pharmacists work satisfaction. The pharmaceutical companies should determine the combination of factors that affect on the pharmacists' work satisfaction.



On the question to what extent you have realized your professional capabilities, skills and habits? Pharmacists' 18.4% answer -to the full extent, pharmacists' 46.3% answer

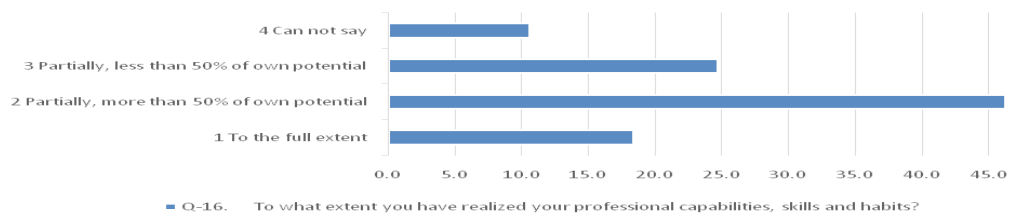


Fig. 9. To what extent respondents' have realized professional capabilities, skills and habits

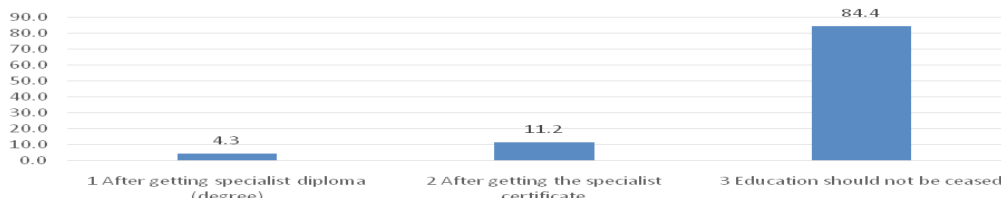


Fig. 10. Respondents' opinion, at what level possible to cease education

-partially, more than 50% of own potential, pharmacists' 24.7% answer- partially, less than 50% of own potential, pharmacists' 10.6% answer-cannot say. About a quarter of respondent pharmacists (pharmacist specialists) have realized professional capabilities, skills and habits partially; less than 50% of them - of own potential; about half of them have realized professional capabilities, skills and habits partially; more than 50% of them - of own potential (Fig. 9). Pharmaceutical companies should create constructive working conditions for pharmacists to maximally realize their professional capabilities, skills and habits. This will increase the quality of pharmaceutical care in pharmacies.

On the question -In your opinion, at what level it is possible to cease education? Pharmacists' 4.3% answer -after getting specialist diploma (degree), pharmacists' 11.2% answer-after getting the specialist certificate, pharmacists' 84.4% answer -education should not be ceased. The respondents (pharmacist specialists) ' majority considered that education should not be ceased; the minority of them - that it is possible to cease education after getting specialist diploma (degree) or the specialist certificate (Fig. 10). It is of the crucial necessity that all the pharmacists should realize, reconsider and understand the importance of continuous pharmaceutical and medical education in constantly.

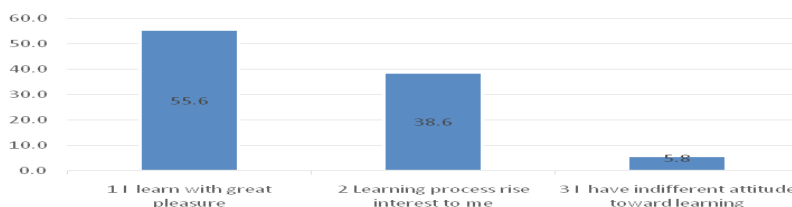


Fig. 12. Attitude of respondents' to qualification upgrading (improvement) study courses

On the question-What is your attitude to qualification upgrading (improvement) study courses? Pharmacists' 55.6% answer I learn with great pleasure, pharmacists' 38.6% answer learning process rise interest to me, pharmacists' 5.8% answer -I have indifferent attitude toward learning. The

On the question-have you used knowledge in the practice, obtained from professional publications? Pharmacists' 51.4 % answer yes, pharmacists' 40.7% answer -partially, pharmacists' 7.9% answer-no. The minorities of respondent pharmacists had not used knowledge in their practice, obtained from professional publications; less than half of them had partially used that knowledge (Fig. 11). It is very important that pharmacists have to use knowledge obtained from the professional publications, journals and the modern pharmaceutical literature in their practice. In my opinion pharmacists' certifications give more motivation to all pharmacists' to read modern pharmaceutical publications permanently.

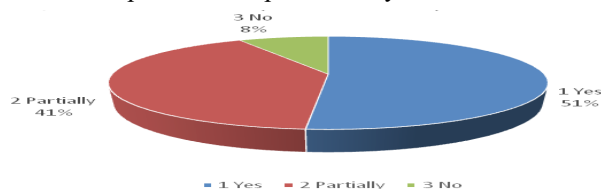


Fig. 11. Opinion of respondents having used knowledge in the practice, obtained from professional publications

minority of respondents (pharmacist specialists) had indifferent attitude toward learning and qualification upgrading (improvement) study courses (Fig. 12). The professional trainings and professional workshops are appear to be very necessary for the further professional advancement.

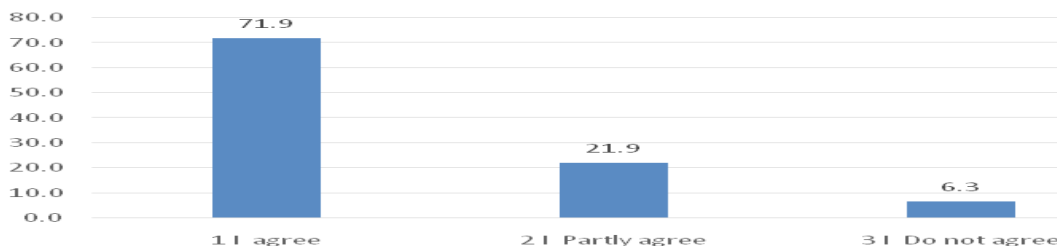


Fig. 13. Opinion of the respondents, on the question- if the pharmacists' certification should done by the government

On the question-Do you think that the government should make the certification of pharmacists? Pharmacists' 71.9% answer I agree, pharmacists' 21.9% answer I partly agree, pharmacists' 6.3% answer I do not agree. A large majority of respondents' (pharmacist specialists) consider that the government should make the certification of pharmacists (Fig. 13). It is very important that the occupation of pharmacist should become regulated health profession. Pharmacists' certification should start immediately.

On the question- Are you satisfied with the balance between the workload and your personal life? Pharmacists' 28.6 % answer yes, pharmacists' 37.2% answer partially, pharmacists' 34.2% answer no. More than one third of respondent pharmacists are not satisfied with the balance between the workload and personal life, less than one third respondent pharmacists are partially satisfied with the balance between the workload and personal life (Fig. 14). The balance between the workload and pharmacists personal life should be more harmonized, comfortable, convenient, resourceful and more poised. That flexibility will further improve pharmacists' work ability and motivation toward the job.

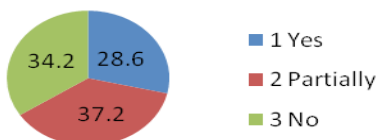


Fig. 14. Respondents' satisfaction with the balance between the workload and personal life

On the question- Are you satisfied with the time duration of your job? Pharmacists' 22.1% answer yes, pharmacists' 34.2% answer partially, pharmacists' 43.7 % answer no. Less than half of respondent pharmacists are not satisfied with the time duration of job, more than one third of respondent pharmacists are partially satisfied with the time duration of job (Fig. 15). It is very important that pharmaceutical companies have created such working schedule and working conditions for pharmacists, which

will contribute to improve pharmacists' satisfaction according the time duration of job. That flexibility working schedule and working conditions will further enhance pharmacists' work ability and motivation toward the job. These factors will improve the quality of pharmaceutical care in pharmacies.

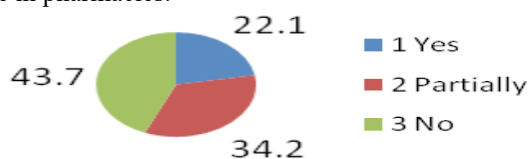


Fig. 15. Respondents satisfaction with the time duration of job

On the question-Are you satisfied with your income? Pharmacists' 10.2% answer yes, pharmacists' 25.4% answer partially, pharmacists' 64.3% answer no. The Majority of respondents are not satisfied with income, a quarter of them are partially satisfied with income (Table). It should be noted, that pharmacists satisfaction with income is a very sensitive factor that has a significant impact on the quality of pharmaceutical services performed in pharmacy. According that pharmacist salary should be increased.

The vast majority of pharmacist specialists were female. It is important that the pharmacy as the work place to become more attractive for the male pharmacists. Age of the pharmacists varied from 21 to 70 years. Majority of pharmacist specialists were from 26 to 45 years old. It is important that, the elderly pharmacists might be more actively involved in the work of the pharmacy (Drug-story).

Majority of respondent pharmacists' specialists owned pharmacist qualification with 5 years of higher education. About a quarter of respondent pharmacists specialists owned Bachelor –Pharmacist qualification (Bachelor's Degree in Pharmacy-B Pharma), About one seventh of respondent pharmacists specialists owned Master –Pharmacist qualification (Master s academic degree in pharmacy). About three quarters of respondent pharmacists specialists owned certified pharmacist qualification by the Ministry of

Table. Satisfaction of respondents' with income

Are you satisfied with your income?		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1 Yes	83	10.2	10.2	10.2
	2 Partially	206	25.4	25.4	35.7
	3 No	521	64.3	64.3	100.0
	Total	810	100.0	100.0	

Health. It is necessary to start pharmacists' certification. This will improve pharmaceutical care in the pharmacy.

Majority of the respondent pharmacist specialists owned pharmacist qualification in 5 years of higher education. About a quarter of them owned Bachelor – pharmacist qualification (Bachelor's Degree in Pharmacy-B Pharma), about one seventh of them owned Master –Pharmacist qualification (Master's academic degree in pharmacy). About three quarters of the respondent pharmacists specialists owned certified pharmacist qualification by the MOH of Georgia. It is necessary to start pharmacists' certification to improve the pharmaceutical care.

The vast majority type of pharmaceutical organization jobs of respondent pharmacists was pharmacy, being as a major place for pharmacists' employment

The main underlying motives, while making professional (occupational) choice of respondent pharmacist were: desire to obtain high-quality professional education (training)-44.8%, guarantee to be employed 42.6%, interest in a profession-39.4%, the desire to care for the health of people-43%. It is more efficient that the potential pharmacists choose their future profession only according to their wishes, personal desire, awareness based on their own trends, aspirations and inclinations.

A little bit more than half of respondent pharmacists (pharmacist specialists) were satisfied of professional choice; about a quarter of them were partially satisfied of professional choice. It is significant, that pharmaceutical companies make study of their own pharmacists' motivations, aspirations, tendency, intention, ambition, desire and wish for professional choice.

More than one third of respondent pharmacists were not satisfied with professional career, about one third of them were partially satisfied with professional career. It is significant, that pharmaceutical companies make study of their own pharmacists' satisfaction with professional career. The pharmaceutical companies should study a combination of all factors that affect the satisfaction with professional career.

About a quarter of respondent pharmacists were not satisfied with work; more than one third of them were partially satisfied with work. It is significant, that pharmaceutical companies make study of pharmacists work satisfaction. The pharmaceutical companies should determine the combination of factors that effect on the pharmacists' work satisfaction.

About a quarter of respondent pharmacists (pharmacist specialists) have realized professional capabilities, skills and habits partially; less than 50% of them - of own potential; about half of them have realized professional capabilities, skills and habits partially; more than 50% of them - of own potential . Pharmaceutical companies should create constructive working conditions for pharmacists to maximally realize their professional capabilities, skills and habits. This will increase the quality of pharmaceutical care in pharmacies.

The respondents (pharmacist specialists) ' majority con-

sidered that education should not be ceased; the minority of them - that it is possible to cease education after getting specialist diploma (degree) or the specialist certificate. It is of the crucial necessity that all the pharmacists should realize, reconsider and understand the importance of continuous pharmaceutical and medical education in constantly.

The minorities of respondent pharmacists had not used knowledge in their practice, obtained from professional publications; less than half of them had partially used that knowledge. It is very important that pharmacists have to use knowledge obtained from the professional publications, journals and the modern pharmaceutical literature in their practice.

The minority of respondents (pharmacist specialists) had indifferent attitude toward learning and qualification upgrading (improvement) study courses. The professional trainings and professional workshops are appear to be very necessary for the further professional advancement.

A large majority of respondents' (pharmacist specialists) consider that the government should make the certification of pharmacists. It is very important that the occupation of pharmacist should become regulated health profession. Pharmacists' certification should start immediately.

More than one third of respondent pharmacists are not satisfied with the balance between the workload and personal life, less than one third respondent pharmacists are partially satisfied with the balance between the workload and personal life. The balance between the workload and pharmacists personal life should be more harmonized, comfortable, convenient, resourceful and more poised. That flexibility will further improve pharmacists' work ability and motivation toward the job.

Less than half of respondent pharmacists are not satisfied with the time duration of job, more than one third of respondent pharmacists are partially satisfied with the time duration of job. It is very important that pharmaceutical companies have created such working schedule and working conditions for pharmacists, which will contribute to improve pharmacists' satisfaction according the time duration of job. That flexibility working schedule and working conditions will further enhance pharmacists' work ability and motivation toward the job. These factors will improve the quality of pharmaceutical care in pharmacies.

The Majority of respondents are not satisfied with income, a quarter of them are partially satisfied with income .It should be noted, that pharmacists satisfaction with income is a very sensitive factor that has a significant impact on the quality of pharmaceutical services performed in pharmacy. According that pharmacist salary should be increased.

**Conclusion.** The pharmaceutical society should organize preparation and implementation of the registration-certification regulations for the pharmacists' staff. To raise the professional standards the Government should make the certification of higher pharmaceutical education pharmacists, which is very essential for pharmacists' professional perfection, the higher pharmaceutical education pharmacists' self-realization and also their career



advancement, for the pharmaceutical continuous professional education provision, for pharmacists' professional growth, their job and career satisfaction. This implementation will ensure the pharmacists' much higher status among the healthcare specialists, their economic welfare and career advancement, also enable realization of the received knowledge and the professional capabilities and skills in work at the maximal extent, as well as get satisfaction with the profession, job and salary, which is in their turn is essential to provide a high correspondence of the pharmacists' qualification to work and an opportunity to have a private pharmaceutical activity. All that mentioned above is very important to provide higher quality pharmaceutical care in pharmacy.

## REFERENCES

1. Ballantyne PJ. Assessing pharmacists' impacts in primary health care: are we asking the right questions? *Southern Med. Rev.* 2011;pp41-42.
2. Bowling NA. Is the job satisfaction-Job performance relationship spurious? A meta-analytic examination. *J Vocat Behav.* 2007; 26-34.
3. Faragher EB, Cass M, Cooper CL. The relationship between job satisfaction and health: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2015;62: 105-112.
4. Hassell K, Seston E, Shann P. Measuring job satisfaction of UK pharmacists: a pilot study. *Int. J. Pharm. Practice* . 2007;56-59.
5. Khalidi D.A., Wazaify M. Assessment of pharmacists' job satisfaction and job related stress in Amman 2013. *Int. J. Clin. Pharm.* 2013;35:821-828.
6. Koustelios A, Tsigilis N. The relationship between burnout and job satisfaction among physical education teachers: a multivariate approach. *Eur Phys Ed Rev* 2005; 17-22.
7. Mahoney R, Katona C, Mcparland M, Noble L, Livingston G. Shortage specialties: changes in career intentions from medical student to newly qualified doctor. *Med Teach.* 2004;12-14.
8. Mak VS, March GJ, Clark A, Gilbert AL. Australian intern pharmacists' perceived preparedness for practice, and their expectations and experiences of the internship year and future career intentions. *Integ Pharm Res Prac.* 2013; 13-16.
9. McCann L, Hughes C M, Adair C G, Cardwell C. Assessing job satisfaction and stress among pharmacists in Northern Ireland. *Pharm. World Sci.* 2009; 188-194.
10. McPhersonGS, DaviesJG, BewickV, Bhudia A. Identification of factors affecting job and career satisfaction in hospital pharmacists. *Pharm J* 2009 ;21-25
11. Mott D.A., Doucette W.R., Gaither C.A., Pedersen C.A., Schommer J.C. Pharmacists' attitudes toward worklife: Results from a national survey of pharmacists 2004. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2004;11-16.
12. Mott DA. Pharmacist job turnover, length of service, and reasons for leaving. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57: 975-984.
13. Schafheutle E.I. Factors influencing pharmacist performance: A review of the peer-reviewed literature. *Health Policy.* 2011; 15-17.
14. Seston E, Hassell K, Ferguson J, Hann M. Exploring the relationship between pharmacists' job satisfaction, intention to quit profession, and actual quitting. *Soc. Pharm.* 2009; 8-14.
15. Seston E., Hassell K., Ferguson J., Hann M. Exploring the relationship between pharmacists' job satisfaction, intention to quit the profession, and actual quitting. *Res.Soc.Adm. Pharm.*2009;25-28.

16. Sweney, P.D. McFarlin, D.B. *Organizational Behavior, Solutions for Management*, McGrawHill/Irwin, New York, 2005. 57-62.

17. Соколова О. В. Совершенствование процесса профессионального становления фармацевтических работников в системе фармацевтической помощи: дис. ... канд. фармац. наук. – М., 2009. – 217 с.

## SUMMARY

### VOCATIONAL TRAINING AND ACTIVITY OF PHARMACISTS IN GEORGIA

<sup>1,2</sup>Sulashvili N., <sup>1</sup>Beglaryan M., <sup>3</sup>Kvijinadze N., <sup>4</sup>Matoshvili M.

<sup>1</sup>Yerevan State Medical University, Department of Social Pharmacy and Pharmaceutical Management, Armenia;

<sup>2</sup>University of Georgia, School of Health Sciences and Public Health; Tbilisi State Medical University, <sup>3</sup>Department of Social and Clinical Pharmacy; <sup>4</sup>Department of Dermatology and Venereology, Georgia

Aim of the research was to study features of pharmacists' job satisfaction in Georgia. The study was quantitative investigation by using survey (Questionnaire). Surveys were for pharmacists, 810 pharmacists were interviewed in Georgia. We used methods of systematic, sociological (surveying, questioning), comparative, segmentation, mathematical-statistical, graphical analysis. The data was processed and analyzed with the SPSS program. On the basis of performed of sociological study of pharmacist specialists have been founded that the government should organize preparation and implementation of the registration-certification regulations for the pharmacists' staff.

**Keywords:** Features ,pharmacy, employed, pharmacist, faculty, work, study, satisfaction, job, career, drug-store.

## РЕЗЮМЕ

### ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ФАРМАЦЕВТОВ В ГРУЗИИ

<sup>1,2</sup>Сулашвили Н.В., <sup>1</sup>Бегларян М.Г., <sup>3</sup>Квижинадзе Н.О., <sup>4</sup>Матошвили М.Т.

<sup>1</sup>Ереванский государственный медицинский университет, кафедра социальной фармации и фармацевтического менеджмента, Армения; <sup>2</sup>Университет Грузии, школа общественного здравоохранения; Тбилисский государственный медицинский университет, <sup>3</sup>департамент социальной и клинической фармации; <sup>4</sup>департамент дерматологии и венерологии, Грузия

Целью исследования явилась оценка профессиональной подготовки и деятельности фармацевтов в

Грузии. Проведено анкетирование фармацевтов с использованием опросников. Опрошены 810 фармацевтов, работающих в фармацевтических учреждениях Грузии. Использованы социологические, сравнительные, сегментационные, математико-статистические и графиче-

ские методы анализа. Полученные данные проанализированы и обработаны в программе SPSS. На основе проведенного исследования установлена необходимость организации подготовки и внедрения правил регистрации, сертификации и имплементации для фармацевтов.

### რეზიუმე

ფარმაცევტთა პროფესიული მომზადება და საქმიანობა საქართველოში

<sup>1,2</sup>ნ. სულაშვილი, <sup>1</sup>მ. ბეგლარიანი, <sup>3</sup>ნ. კვიციანიძე, <sup>4</sup>მ. მათოშვილი

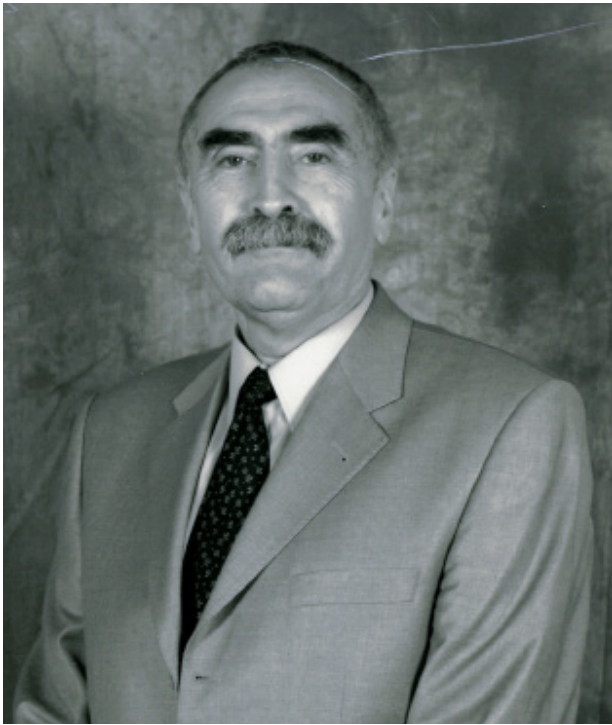
<sup>1</sup>ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სოციალური ფარმაციის და ფარმაციის მენეჯმენტის დეპარტამენტი, სომხეთი; <sup>2</sup>საქართველოს უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის მეცნიერებისა და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სკოლა; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, <sup>3</sup>სოციალური და კლინიკური ფარმაციის დეპარტამენტი; <sup>4</sup>დერმატოლოგიის და ვენეროლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში მომუშავე ფარმაცევტების პროფესიული მომზადების და მათი საქმიანობის შესწავლა. ფარმაცევტებისათვის შედგენილი სპეციალური კითხვარის გამოყენებით ჩატარდა 810 ფარმაცევტის გამოკითხვა. კვლევაში გამოყენებული იყო სოციოლოგიური, შედარებითი, სეგმენტაციური, მათემა-

ტიკურ-სტატისტიკური და გრაფიკული ანალიზის მეთოდები. მიღებული მონაცემები დამუშავდა SPSS პროგრამის გამოყენებით. კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით ავტორების მიერ დადგენილია, რომ აუცილებელია განხორციელდეს ფარმაცევტთა რეგისტრაციის და სერტიფიცირების რეგულირების წესების მომზადება და იმპლემენტაცია.

\*\*\*

## WE EXPRESS OUR BEST WISHES TO PROFESSOR DR. KARAMAN PAGAVA ON HIS 70TH BIRTHDAY CELEBRATION



On the May 6 2018 the member of the editorial board of the journal Georgian Medical News Professor Dr. Karaman Pagava became 70 years old.

He graduated from Tbilisi State Medical Institute (now University) in 1971 and since 1974 has joined his Alma Mater and gone through all steps of academic career up to Head of Pediatric (Child and Adolescent Medicine) Department (since 1996).

Professor Pagava is a distinguished Georgian pediatrician and child physiologist of broad clinical and scientific interests. Besides the general pediatrics his scientific interests are the following: low intensive laser radiation effects, bacteriophage therapy, fuzzy logic and diagnosis supporting expert systems, child deprivation, internet

addiction in adolescents, adolescent medicine, medical decision making, epidemiology of antibiotic usage, rare diseases. He is author of more than 500 scientific publications (incl. manuals and monographs), his citation index reaches 1200, and Hirsh index is equal to 11. He was supervisor of 25 PhD theses, participated mainly as a presenter in more than 40 international congresses. He is member of the editorial boards of scientific Georgian and international journals, incl. Modern Pediatrics (Kiev, Ukraine) and Italian Journal of Adolescent Medicine, as a guest editor he prepared about 10 special issues of the Journals - "Georgian Medical News" and "Georgian Medical Bulletin", has reviewed some WHO editions in the field of pediatrics, participated in WHO meetings as a temporary expert, organized more than 20 scientific conferences, including the international ones as well, is involved in the activities of international nets (EuTEACH, PRINTO, Brighton Group, ARPEC etc.),

While being the Chief Pediatrician of the Ministry of Labour, Health and Social Affairs (1999-2004) he contributed essentially to elaboration and implementation of health care reforms in Georgia.

Professor Pagava is an outstanding lecturer with "paradoxical" style of thinking, he was awarded a title of the best teacher of the University. He is doing presentations and interactive seminars for students and practitioners both in Georgia and abroad; is delivering lectures on healthy life style, child development and care, youth problems and school medicine issues on radio and TV, is publishing papers in mass-media on pediatrics, medical education and other actual topics. For his years long activity in the health education and science popularization he received Iliya Chavchavadze medal from Georgian Society "Tsodna" (Science).

Board of Georgian Medical News heartily congratulates Professor Pagava and wishes him health, longevity and further successes in his medical and scientific activities.

*On behalf of Board of Georgian Medical News*