

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 5 (302) Май 2020

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 5 (302) 2020

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),
Константин Кипиани (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

Константин Кипиани - 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, Тamar Зерекидзе, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе,
Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе, Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна
Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хещуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, IV этаж, комната 408
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@geomednews.com; nikopir@geomednews.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.

EDITOR IN CHIEF

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITOR

Elene Giorgadze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nino Mikaberidze

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 Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),

Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA),

Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Konstantin Kipiani - 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, Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava,

Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner,

Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia,

Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava,

Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili,

Ramaz Shengelia, Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურადღებო!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაეიცვათ 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. რენტგენოგრამების 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 გამოცემაში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Shkvarkovskiy I., Moskaliuk O., Bryndak I., Grebeniuk V., Kozlovska I. EVALUATION OF ENDOSCOPIC TREATMENT OF THE PANCREATOBILIARY SYSTEM DISORDERS	7
Filipstova K. BIOCHEMICAL PROPERTIES OF CARBOXYPEPTIDASE A OF THE UNTRANSFERRED TISSUE AND MALIGNANT NEOPLASM OF THE MAMMARY GLAND.....	12
Demchenko V., Shchukin D., Strakhovetskiy V., Slobodyanyuk Ye., Safonov R. RECONSTRUCTION OF THE UPPER THIRD OF THE URETER WITH A TUBULARIZED PELVIS FLAP IN DIFFICULT CLINICAL SITUATIONS	18
Borisenko A., Antonenko M., Zelinsky N., Stolyar V., Popov R. EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN DENTAL IMPLANT PATIENTS.....	23
Orjonikidze A., Mgebrishvili S., Orjonikidze M., Barbakadze I., Kipiani N.V., Sanikidze T. NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF PERIIMPLANTITIS (REVIEW).....	28
Akhalkatsi V., Matiashvili M., Maskhulia L., Obgaidze G., Kakhabrishvili Z. ASSESSMENT OF RISKS OF DEVELOPMENT OF ARTHROFIBROSIS AND PREVENTION OF KNEE EXTENSION DEFICIT SUBSEQUENT TO AN ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION.....	34
Nanava N., Betaneli M., Giorgobiani G., Chikovani T., Janikashvili N. COMPLETE BLOOD COUNT DERIVED INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES.....	39
Metreveli S., Kvachadze I., Kikodze N., Chikovani T., Janikashvili N. PERIPHERAL BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH REFRACTORY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA	45
Ruzhitska O., Kucher A., Vovk V., Vovk Y., Pohranychna Kh. CLINICAL SONOGRAPHIC ANALYSIS OF BIOMETRIC INDICATORS OF BUCCAL THICKNESS AND BUCCAL FAT PAD IN PATIENTS WITH DIFFERENT FACIAL TYPES	49
Vyshnevskaya I., Kopytsya M., Hilova Ya., Protsenko E., Petyunina O. BIOMARKER sST2 AS AN EARLY PREDICTOR OF ACUTE RENAL INJURY IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	53
Бакытжанулы А.Б., Абдрахманов А.С., Смагулова А.К. ВЫСОКПЛОТНОЕ КАРТИРОВАНИЕ АТИПИЧНОГО ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАТЕТЕРА PENTARAY	58
Павлова Л.И., Кулес В.Г., Ших Е.В., Бадридина Л.Ю., Цветков Д.Н., Беречкидзе И.А. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР).....	63
Астапова А.В., Скрипченко Е.Ю., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю., Карев В.Е. СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ).....	69
Gogunskaya I., Zaikov S., Bogomolov A. DIAGNOSTIC PARAMETERS OF IN VIVO (SKIN PRICK) AND IN VITRO (ELISA) TESTS FOR DETERMINATION OF EPIDERMAL CAT AND DOG ALLERGENS SENSITIZATION IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AND ATOPIC ASTHMA.....	76
Myronchenko S., Zvyagintseva T., Ashukina N. THE EFFECT OF ULTRAVIOLET RADIATION ON THE ORGANIZATION AND STRUCTURE OF COLLAGEN FIBERS OF DERMIS	82
Mruh O., Rymsha S., Mruh V. EVALUATION OF THE EFFICACY OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC DRUGS AND PSYCHOTHERAPY IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA BASED ON THE DURATION OF REMISSION	86

Ratiani L., Machavariani K., Shoshiashvili V. SEPSIS: IMPORTANCE OF ETHNIC PROPERTIES AND PHENOTYPES (REVIEW).....	92
Nechytailo D., Nechytailo Yu., Mikheeva T., Kovtyuk N., Ponyuk V. VALUE OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING IN THE VERIFICATION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN SCHOOL AGE CHILDREN.....	96
Чолокава Н.Н., Геладзе Н.М., Убери Н.П., Бахтадзе С.З., Хачапуридзе Н.С., Капанадзе Н.Б. ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН И ФОРМИРОВАНИЕ МАТРИКСА КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ФОНЕ D-АВИТАМИНОЗА (ОБЗОР).....	101
Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ НА ОРГАНИЗМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР).....	105
Овчаренко Л.С., Дмитриева С.Н., Вертегел А.А., Кряжев А.В., Шелудько Д.Н. СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ БРОНХИТАМИ.....	109
Дайронас Ж.В., Евсеева С.Б., Сысуев Б.Б. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА МИКРОСКОПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОДЛИННОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ ГРЯЗЕЙ.....	113
Semenenko S., Semenenko A., Malik S., Semenenko N., Malik L. EVALUATION OF THE EFFECT OF ADEMOL ON THE DYNAMICS OF NEURON-SPECIFIC ENOLASE IN TRAUMATIC BRAIN INJURY IN RATS.....	123
Tazhibayeva D., Kabdualieva N., Aitbayeva Zh., Sengaliy M., Niyazbekova K. THE DYNAMICS OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES IN THE EARLY PERIOD AFTER COMBINED EFFECTS OF A HIGH DOSE GAMMA RADIATION AND IMMOBILIZATION STRESS (EXPERIMENTAL RESEARCH).....	127
Джафарова Г.К. ДИНАМИКА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ ГИПОКСИИ В ПЕРИОД ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ.....	132
Yaremii I., Kushnir O., Vepriuk Yu., Palamar A., Skrynychuk O. EFFECT OF MELATONIN INJECTIONS ON THE GLUTATHIONE SYSTEM IN THE HEART TISSUE OF RATS UNDER EXPERIMENTAL DIABETES.....	136
Kaminska M., Dihtiar V., Dedukh N., Nikolchenko O. REACTIVE-ADJUSTABLE RESTRUCTURING OF STERNUM IN RATS AFTER MODELING OF MECHANICAL LOADING IN THE BIOMECHANICAL SYSTEM “STERNUM-RIBS-SPINE”.....	140
Chorna V., Makhniuk V., Gumeniuk N., Khliestova S., Tomashevskiy A. COMPARATIVE ANALYSIS OF MORBIDITY INDICATORS AMONG THE POPULATION OF THE EU AND UKRAINE UNDER CONDITIONS OF STRESSED LOAD OF THE ANTI-TERRORIST OPERATIONS AND PSYCHOPROPHYLAXIC MEASURES.....	147
Койков В.В., Умбетжанова А.Т., Дербисалина Г.А., Байгожина З.А., Бекбергенова Ж.Б. РЕЙТИНГОВАЯ ОЦЕНКА ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТОВ КАК ИНСТРУМЕНТ СТИМУЛИРОВАНИЯ ВХОЖДЕНИЯ В ГЛОБАЛЬНЫЕ РЕЙТИНГИ И ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....	154
Teremetskyi V., Dmytrenko E., Pletnov O., Grynenco S., Kovalenko Ye. HEALTH CARE SECTOR'S FINANCIAL, CIVIL, CRIMINAL AND ADMINISTRATIVE LIABILITY IN EU MEMBER STATES AND UKRAINE: RESULTS OF COMPARATIVE RESEARCH.....	160
Адамян Г.К. ВРАЧЕБНАЯ ЭКСПЕРТИЗА КАК МЕТОД ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ ПОЛИЦИИ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ.....	167
Стасевич Н.Ю., Златкина Н.Е., Старцев Д.А., Козлов С.И. ОСОБЕННОСТИ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ИЛИ АБИЛИТАЦИИ ИНВАЛИДОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА.....	173
Taghiyeva S. OBTAINING OF BACTERIOCINES FROM BACTERIA <i>BACILLUS SUBTILIS</i> ATCC 6633 STRAIN BY ORIGINAL METHODS.....	178

HAYKA

EVALUATION OF ENDOSCOPIC TREATMENT
OF THE PANCREATOBILIARY SYSTEM DISORDERS

Shkvarokovskiy I., Moskaliuk O., Bryndak I., Grebeniuk V., Kozlovska I.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivrsi, Ukraine

Diseases of the pancreatobiliary system are the most common in abdominal surgery, and their frequency reaches 30% among adults, and this indicator increases with age [1,2 4]. For the diagnosis and treatment of such patients direct contrast of biliary or pancreatic duct systems and instrumental access to these systems are needed. Most scientists prefer endoscopic methods of restoring the patency of the biliary or pancreatic tract in the treatment of this category of patients [2,4].

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is becoming more widespread in the treatment of diseases of the bile ducts and pancreas. Studying the therapeutic and diagnostic capabilities of the ERCP and the complications accompanying this method made it possible to reconsider the indications and contraindications for its use, the main of which is the removal of concretions from the bile ducts and the stenting in the case of duct obstruction with neoplasms both in the ducts themselves and in the surrounding tissues [2,6,8].

Another large section of the paper includes chronic pancreatitis, which are accompanied by the formation of pancreatic cysts and strictures of the Wirsung's duct that occur as a result of pancreatic necrosis. Sphincter of Oddi dysfunction (SOD) is a separate nosological unit, whose treatment was in the sight of therapists for a long time, but today SOD attracts more and more attention of the endoscopic surgeons. At the same time, the performance of a mere diagnostic ERCP is less justifiable due to the seriousness of the complications accompanying this method and a high diagnostic value of non-invasive methods such as magnetic resonance computed tomography and endoscopic ultrasound examination [10,12].

The criteria for the quality of the ERCP are clear selection of indications for intervention, the percentage of successful cannulations of the desired duct and the low level of complications [4,8,11].

It must be emphasized that for successful implementation of ERCP it is necessary to achieve selective cannulation of choledoch or pancreatic duct. According to the literature, this can be done in 85-90% of all cases. However, the difficulties of endoscopic treatment of patients with diseases of the pancreatobiliary system may occur at the initial stage of ERCP – in the cannulation of biliary or pancreatic tract [5,7,8].

The complications of ERCP include bleeding, perforation of the duodenum or the common bile duct, acute pancreatitis, cholangitis. According to the literature, their incidence is from 4,2 to 9,8% and depends, to a large extent, on the experience of the endoscopic surgeon, technical support, the course of the disease and features of the anatomical structure. The mortality varies within the range of 3,2-6,1% [9-11].

The purpose of the paper is to evaluate the effectiveness and safety of endoscopic methods of treating pancreatobiliary pathology.

Material and methods. The Center for Endoscopic Surgery of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University" began its work in January 2016. All surgical interventions were performed by one team using the OLYMPUS EVIS EXERA II endoscopic video system.

On the whole, in a group of 412 patients, there were 232 women that made up 56,31% and 180 men. The average age of patients was 63,3±5,34 years and ranged from 22 to 91 years. Since that time, 412 surgical interventions have been performed, of which in nine cases the cannulation attempt was unsuccessful – 2,18%, due to severe papillostenosis or the deformation of a duodenal bulb because of a tumor lesion. In 23 patients (5,58%) surgical intervention was performed in two stages. At the first stage, after an unsuccessful cannulation, the endoscopic needle sphincterotomy was performed, and after three days of anti-inflammatory and antibiotic therapy, the patients were operated for the second time and the intervention was performed in the required volume.

The main method of access to the common bile duct was its cannulation using a standard papillotome and the introduction of a guidewire, which proved to be effective in 284 patients (68,93%).

In case of complications with cannulation, we used supra-papillary choledochoduodenostomy with the needle papillotomy, which allowed access to the common bile duct in 59 patients, that is 14%. Antibiotic prophylaxis was carried out by means of cephalosporins of the 4th generation intramuscularly 2 grams. Further necessity of antibiotic therapy was determined depending on the specific clinical situation. Intravenous administration of hyoscine butyl bromide was used in order to suppress peristalsis and relax the sphincters of the digestive canal during the procedure. After the surgery all patients were in hospital for at least 24 hours. The average length of staying in the hospital was 1,8±0,13 days. Primary surgical interventions were performed in 319 patients, that is 77,43%, in 93 (22,57%) of them they were repeated.

Results and discussion. The cannulation of the desired duct by means of a guidewire was achieved in 284 patients 68,93%, the typical endoscopic papillosphincterotomy using a pull-type papillotome was performed in 258 (62,62%) patients, in other 74 – 17,96% the access to the desired duct was obtained using the needle-knife-type papillotome.

The most common indication for endoscopic interventions was mechanical jaundice caused by concretions in the common bile duct in combination with calculous cholecystitis 209 patients (50,72%), recurrent choledocholithiasis was observed in 26 patients (6,31%) (Table 1), neoplasms in the hepatopancreatoduodenal zone were found in 130 patients (31,55%). Thorough examination allowed us to differentiate the diseases of the pancreas in 89 patients (21,6%), neoplasm of extrahepatic biliary tract occurred in 29 (7,05%) and p. Vaters tumor lesion was verified in 12 patients (2,91%).

The volume of the intervention was determined by an established intraoperative diagnosis based on these additional examination methods in the preoperative period. Extraction of concretions from extrahepatic bile ducts was carried out in 235 patients (57,03%). In our 18 observations, there was a concretion wedged into p. Vaters. In the cases when the ERCP found concretions choledoch sized more than 12 mm, we carried out

papillosphincterotomy followed by a dilation of the ampullary region using a balloon up to 10-13-15 mm, which was determined intraoperatively individually in each case and was used by us in 92 (22,33%) of patients (Fig. 1). Concretions from the biliary tract were removed by a balloon lithoextractor in 194 cases, the Dormia basket proved to be effective in 59 cases.

In the case of verification of concretes larger than the dilation balloons, we have performed a mechanical lithotripsy followed by a removal of fragments of a concrement.

Endobiliary stenting was performed in 158 (38,34%) patients in 122 (29,61%) of them due to pancreatic tumors and extrahepatic biliary tract. In 9 patients a "pig tail" stent was placed when there was a functioning biliary fistula caused by previous cholecystectomy and leaving large concretions in the common bile duct. In 12 patients stenting was performed in a case of papillary tumors, and in 17 patients stenting was performed because of metastases of hepatodeodenal ligament.

The vast majority of stents were polypropylene – 156, three patients had a uncovered self-expandable stent. The stent was replaced in 43 (10,43%) patients. A pancreatic stent was placed in a 11 (2,66%) patients with a stricture of the Wirsung's duct and a formed pancreatic cyst (Fig. 2).

In 14 patients (3,39%), the ERCP allowed the correct diagnosis to be made, this applies to those patients whose parapapil-

lary contrast diverticulum was considered as some neoplasm in the pancreas. In other cases (7 patients, 1,94%), the mistaken diagnosis of choledocholithiasis was changed to the bile duct tumors.

In determining the degree of severity of endoscopic intervention, we were based on the degree of stenosis of p. Vategy, 57 of our patients (13,83%) suffered from, on the choledoch diameter ranging from 5 to 25 mm and averaged $13,6 \pm 2,61$ mm, and on the size of the concretions varying between 3 and 25 mm in our study, the average size was $8,7 \pm 3,47$ mm, however, there were no statistically significant figures obtained.

ERCP is a highly effective method for treating biliary fistulas, which identifies the location of leakage of bile, and restoring of bile flowing to the duodenum helps to heal the fistula (Fig. 3).

The reason of the formation of bile fistula was biliary hypertension in case of choledocholithiasis in 9 (2,18%) patients. Endoscopic papillosphincterectomy was performed to restore the free passage of bile into the duodenum. Lithoextraction with balloon was carried out in 7 patients, and in 2 patients was used litoextraction with basket. Endobiliary drainage was performed in 3 patients. Conducting decompression of bile ducts in all cases of fistulas resulted in the cessation of bile fistula the day after surgery.

Table 1. Indications for the ERCP

Indications	n	%
Choledocholithiasis combined with calculous cholecystitis	209	50,72
Recurrent Choledocholithiasis	26	6,31
Neoplasm in the pancreas	89	21,6
Neoplasm in the bile ducts	29	7,03
Neoplasm of p. Vategy	12	2,91
Acute biliary pancreatitis	29	7,03
Chronic pancreatitis	40	9,70
Compression of bile ducts by metastases	17	4,12
Sphincter of Oddi dysfunction	4	0,97
The presence of biliary fistulas	9	2,18

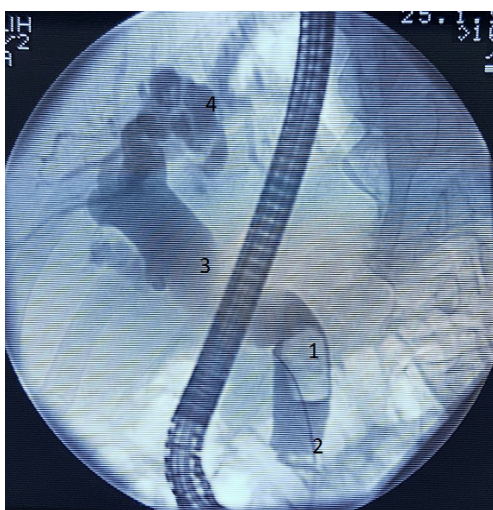


Fig. 1. Choledocholithiasis. 1 – a big concrement of choledoch, 2 – guidewire, 3 – dilated choledoch, 4 – dilated intrahepatic ducts

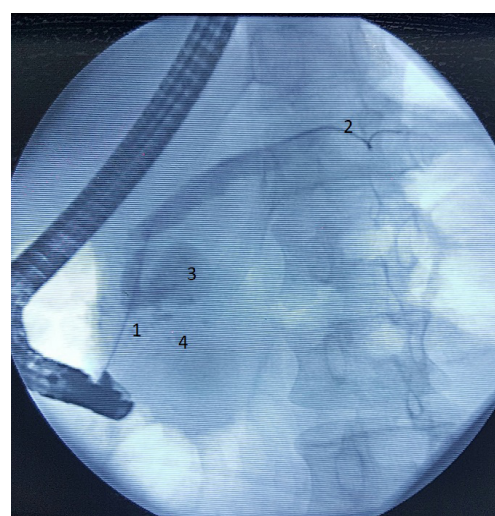


Fig. 2. Stenting of the Wirsung's duct. 1 – stricture of the Wirsung duct, 2 – guidewire, 3 – cyst of head pancreas, 4 – calcification of head pancreas

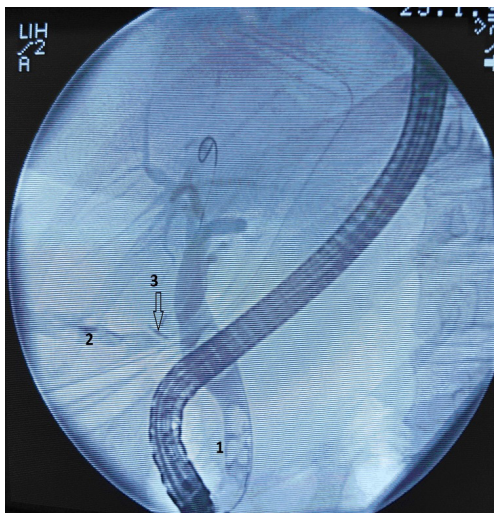


Fig. 3. Bile fistula. 1 – stones into common bile duct, 2 – leakage of bile, 3 – failure of the cystic duct stump after cholecystectomy

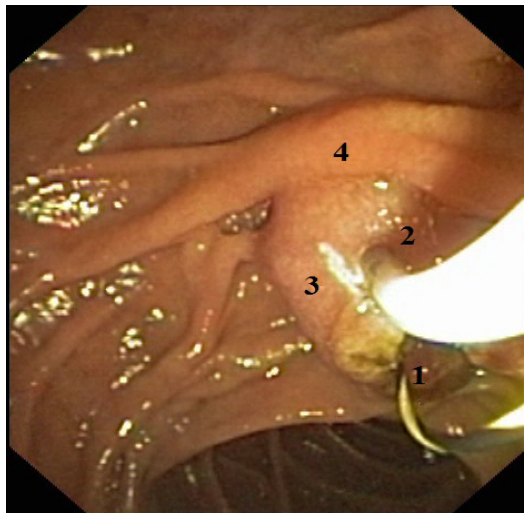


Fig. 4. Method of selective cannulation of choledoch. 1 – the guidewire which is introduced into the main pancreatic duct, 2 – needle-knife-type papillotome, 3 – large duodenal papilla, 4 – marginal fold

Table 2. Complications associated with ERCP

	Intraoperation	%	After operation	%
Bleeding	10	2,43		
Pancreatitis			8	1,94
Duodenum perforation	2	0,48		
Cholangitis			5	1,22
Stent dislocation			2	0,48
Total	12	2.91	15	3.64

The use of needle suprapapillary choledochoduodenotomy allowed us to get an access to the choledoch in 59 patients (14,32%) in cases of tough cannulations and to complete required volume of intervention.

As the access to choledoch was difficult, 23 patients were operated in two stages (5,58%), after performing the first stage of needle papillosphincterotomy, we conducted an anti-inflammatory antibiotic therapy lasting from 3 to 5 days, after which 19 patients achieved the second stage – drainage of choledoch, in other 4 patients the second attempt failed.

We have proposed a “Method of selective cannulation of choledoch” (patent of Ukraine 117568UA), which aims to improve the results of needle papillotomy. We used this method when it was impossible to cannulate choledoch or after several accidental cannulations of the main pancreatic duct [3]. The purpose of the method is to reduce the risk of specific complications, in particular perforation of the duodenum and post-ERCP pancreatitis due to the achievement of selective cannulation of the desired duct in fewer attempts. When performing the proposed method after unsuccessful attempts of selective cannulation of choledoch and accidental contact of the guidewire in the main pancreatic duct, the latter is not removed. The position of the guidewire is evaluated radiographically and by means of an aspiration test. We inserted the needle-knife-type papillotome in the working channel of the duodenoscope after making sure that the guidewire is located into the main pancreatic duct (Fig. 4). After that, needle papillosphincterotomy is performed, determining the depth and direction of incision along the guidewire which was left. The guidewire, which is left in the main pancreatic duct,

serves as a guide to prevent perforation of the duodenum and injury of the main pancreatic duct. We performed the surgery in this way in 17 (4,12%) patients. Postoperative complications were not observed in this group of patients.

Analysing 412 clinical cases made it possible to detect the development of complications that could be divided into complications that arose right during the surgery and those that developed in the postoperative period (Table 2). The first group – 12 observations (2,91%) included bleeding from the periamapular zone 10 cases and 2 perforation of the duodenum. In our cases bleeding occurred due to the balloon dilation of the choledoch and were stopped by electrocoagulation and the intravenous administration of 500 mg of tranexamic acid on the operating table.

The perforation of the duodenum beyond retroperitoneum was verified during the operation in 2 patients (0,48%). The conservative treatment complex made it possible to avoid laparotomy and ended with the recovery of the patients due to the timely recognition of the complications.

The second group of complications consisted of the conditions that arose in the postoperative period in 15 patients (3,64%), including of 8 pancreatitis, which in our opinion had been caused by the contrast in the Wirsung’s duct. The course of two of them led to the development of pancreatic necrosis. 5 of the operated patients developed purulent cholangitis, which required intensive treatment and ended with recovery. Other two patients undergoing endobiliary drainage in the first 5-7 days were diagnosed with stent dislocation which required a re-intervention. 2 patients died due to the development of pancreatic necrosis on the background of severe concomitant cardiac pathology. When analyzing the number of

complications, it should be noted that their number does not differ from those indicated in the literature [5,7,9,11].

Conclusions. Comprehensive use of endoscopic interventions has shown its high diagnostic and therapeutic potential in patients with diseases of the pancreatobiliary system. The analysis of our data confirmed that ERCP is highly effective diagnostic and treatment method that do not require general anesthesia, do not cause significant surgical trauma, avoiding open surgery and improving the immediate and long-term outcomes of treatment. Application of the developed method allows to increase the number of effective and safe selective cannulations and reduces the duration and cost of surgery.

REFERENCES

1. Насташенко И.Л. Транспапиллярные вмешательства у больных с неопухоловой билиарной обструкцией. Хирургия України. 2016. № 2. С. 56-60.
2. Подолужный В.И. Осложнения желчнокаменной болезни. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017. №1. С.102-114.
3. Шкварковский И.В., Москалюк О.П., Бриндак И.А. Спосіб селективної канюляції холедоха. Патент України на корисну модель № UA 117568, заявник та патентовласник ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» – № заяви 201701314 від 13.02.2017; опубл. 26.06.2017, бюл №12.
4. Юсиф-Заде К.Р. К диагностике и лечению заболеваний билиарной системы методом эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Российский медицинский журнал. 2015. №4. С. 36-38.
5. Bekkali N., Thomas N., Keane M., Murray S. Preventing Post-ERCP Pancreatitis: The Role of Prophylactic Pancreatic Duct Stenting in the Rectal NSAID Era. JOP. J Pancreas. 2017; 18(4): 316-319.
6. Cooper J., Desai S., Scaife S., Gonczy C., Mellinger J. Volume, specialty background, practice pattern, and outcomes in endoscopic retrograde cholangiopancreatography: an analysis of the national inpatient sample. Surg Endosc. 2017 Jul;31(7):2953-2958. doi: 10.1007/s00464-016-5312-0.
7. Devani K., Radadiya D., Brahmabhatt B. Pancreatic stent is the best tool to prevent post-ERCP pancreatitis in high-risk patients: Is the result from recent network meta-analysis valid? Endoscopy International Open. 2020 Jun; 8(6): E722-E723. doi: 10.1055/a-1135-8883.
8. Katsinelos P., Lazaraki G., Chatzimavroudis G., Gkagkalis S. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol. 2014; (27): 65-72.
9. Kumbhari V., Sinha A., Reddy A., Afghani E. Algorithm for the management of ERCP-related perforations. Gastrointest Endosc. 2016; (83): 934-943.
10. Saito H., Kakuma T., Kadono Y., Urata A., Kamikawa K., Imamura H., Tada S. Increased risk and severity of ERCP-related complications associated with asymptomatic common bile duct stones. Endosc Int Open. 2017 Sep;5(9):E809-E817. doi: 10.1055/s-0043-107615.
11. Tse F., Yuan Y., Bukhari M., Leontiadis G. Pancreatic duct guidewire placement for biliary cannulation for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 16;(5):CD010571. doi: 10.1002/14651858.
12. Ze-Hui Lv, Kou D., Guo S. Three-hour post-ERCP amylase level: a useful indicator for early prediction of post-ERCP

pancreatitis. BMC Gastroenterol 20, 118 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01254-7>.

SUMMARY

EVALUATION OF ENDOSCOPIC TREATMENT OF THE PANCREATOBILIARY SYSTEM DISORDERS

Shkvarkovskiy I., Moskaliuk O., Bryndak I., Grebeniuk V., Kozlovska I.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivrsi, Ukraine

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is becoming more widespread in the treatment of diseases of the bile ducts and pancreas. Studying the therapeutic and diagnostic capabilities of the ERCP and the complications accompanying this method made it possible to reconsider the indications and contraindications for its use, the main of which is the removal of concretions from the bile ducts and the stenting in the case of duct obturation with neoplasms. The purpose of the paper is to study the effectiveness and safety of endoscopic methods of treating pancreatobiliary pathology.

The results of the endoscopic treatment of 412 patients with diseases of the pancreatobiliary system who were on the treatment at the center of endoscopic surgery are presented in this research paper. Primary surgical interventions were performed in 319 patients (77.43%). The cannulation of the desired duct with guidewire was achieved in 284 patients (68.93%). The most common indication for endoscopic interventions was mechanical jaundice caused by concretions in the common bile duct in combination with calculous cholecystitis 209 patients (50,72%), recurrent choledocholithiasis was observed in 26 patients (6,31%), neoplasms in the hepatopancreatoduodenal zone were found in 130 patients (31,55%).

Extraction of concretions from extrahepatic bile ducts was carried out in 235 patients (57,03%). Endobiliary stenting was performed in 158 (38,34%) patients in 122 (29,61%) of them due to pancreatic tumors and extrahepatic biliary tract. The frequency of occurrence of postoperative complications does not exceed 7,8%.

Thus, ERCP is highly effective diagnostic and treatment method that do not require general anesthesia, do not cause significant surgical trauma, avoiding open surgery and improving the immediate and long-term outcomes of treatment.

Keywords: ERCP, mechanical jaundice, choledocholithiasis.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Шкварковский И.В., Москалюк А.П., Бриндак И.А., Гребенюк В.И., Козловская И.М.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) - наиболее распространенный метод лечения

заболеваний желчных протоков и поджелудочной железы. Изучение терапевтических и диагностических возможностей ЭРХПГ и осложнений, сопровождающих этот метод, позволило пересмотреть показания и противопоказания к его применению, основным из которых является удаление конкрементов из желчных протоков и стентирование при обтурации протоков новообразованиями.

Целью исследования явилось оценка эффективности и безопасности эндоскопических методов лечения панкреатобилиарной патологии.

В статье представлены результаты эндоскопического лечения 412 пациентов с заболеваниями панкреатобилиарной системы. Больные находились на лечении в Центре эндоскопической хирургии. Первичные хирургические вмешательства выполнены 319 (77,43%) пациентам. Канюляция желаемого протока с помощью проводника достигнута у 284 (68,93%) пациентов. Наиболее распространенным показанием для эндоскопических вмешательств была механиче-

ская желтуха, вызванная конкрементами в общем желчном протоке в сочетании с калькулезным холециститом у 209 (50,72%) пациентов, рецидив холедохолитиаза наблюдался у 26 (6,31%) пациентов, новообразования в гепатопанкреатодуоденальной области были обнаружены у 130 (31,55%) пациентов.

Извлечение конкрементов из внепеченочных желчных протоков проведено у 235 (57,03%) пациентов. Эндобилиарное стентирование было выполнено у 158 (38,34%) пациентов, у 122 (29,61%) из них – опухоли поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей. Частота возникновения послеоперационных осложнений не превышает 7,8%.

Таким образом, ЭРХПГ является высокоэффективным методом диагностики и лечения, который не требует общей анестезии, не вызывает значительной хирургической травмы, позволяет избежать открытых операций, улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

რეზიუმე

პანკრეასულ-ბილიარული სისტემის დაავადებების ენდოსკოპიური მკურნალობის ანალიზი

ი.შკვარცოვსკი, ა.მოსკალიუკი, ი.ბრინდაკი, ვ.გრებენიუკი, ი.კოზლოვსკაია

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

ენდოსკოპიური რეტროგრადული ქოლანგიოპანკრეტოგრაფია სულ უფრო ფართოდ გამოიყენება სანადღვე გზების და პანკრეასის დაავადებათა მკურნალობაში. ენდოსკოპიური რეტროგრადული ქოლანგიოპანკრეტოგრაფიის მეთოდის თანმხლები თერაპიული და დიაგნოსტიკური შესაძლებლობების და გართულებების შესწავლამ შესაძლებელი გახადა მისი გამოყენების ჩვენებების და უკუჩვენებების გადახედვა, რომელთაგან ძირითადია კონკრემენტების მოცილება სანადღვე გზებიდან და სტენტირება სადინრების ახალწარმონაქმნებით ობტურაციის დროს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პანკრეასულ-ბილიარული სისტემის პათოლოგიის ენდოსკოპიური მეთოდებით მკურნალობის ეფექტურობის და უსაფრთხოების შეფასება.

წინამდებარე ნაშრომში წარმოდგენილია ენდოსკოპიური ქირურგიის ცენტრში პანკრეასულ-ბილიარული სისტემის დაავადებით 412 პაციენტის ენდოსკოპიური მკურნალობის შედეგები. პირველადი ქირურგიული ჩარევა განხორციელდა 319 (77,43%) პაციენტის შემთხვევაში. სასურველი არხის კანულაცია

გამტარის საშუალებით მიღწეულ იქნა 284 (68,93%) პაციენტის შემთხვევაში. ყველაზე გავრცელებულ ჩვენებას ენდოსკოპიური ჩარევისათვის წარმოადგენდა მექანიკური სივითლე, გამოწვეული კონკრემენტებით ღვიძლის საერთო სადინარში კალკულოზურ ქოლეცისტიტთან ერთად (209; 50,72%), ქოლელოქოლითიზის რეციდივი (26; 6,31%), ახალწარმონაქმნები ჰეპატოპანკრეასულ-დუოდენურ მიდამოში (130; 31,55%).

კონკრემენტების მოცილება ღვიძლის გარეთა სანადღვე გზებიდან განხორციელდა 235 (57,03%) პაციენტის შემთხვევაში, ენდობილიარული სტენტირება - 158 (38,34%) პაციენტთან, მათგან 122 (29,61%) შემთხვევაში პანკრეასის და ღვიძლის გარეთა სანადღვე გზების სიმსივნის გამო. პოსტოპერაციული გართულებების სიხშირე არ აღემატებოდა 7,8%-ს.

ამრიგად, ენდოსკოპიური რეტროგრადული ქოლანგიოპანკრეტოგრაფია წარმოადგენს დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მაღალეფექტურ მეთოდს, რომელიც არ საჭიროებს ზოგად ანესთეზიას, არ იწვევს მნიშვნელოვან ქირურგიულ ტრავმებს, წარმოადგენს ღია ოპერაციის თავიდან აცილების საშუალებას, აუმჯობესებს მკურნალობის მოკლე და გრძელვადიან შედეგებს.

BIOCHEMICAL PROPERTIES OF CARBOXYPEPTIDASE A OF THE UNTRANSFERRED TISSUE AND MALIGNANT NEOPLASM OF THE MAMMARY GLAND

Filipstova K.

South Ukrainian National Pedagogical University named after K.D. Ushynsky, Odesa, Ukraine

The statistical data indicate an increase in morbidity and mortality from breast cancer in many countries [5,8]. The incidence of breast cancer, in relation to the total number of cancers is 25% and the risk of its occurrence increases, especially in elderly women [3,16].

One of the prognostic criteria for oncoprocess is the enzymatic characteristics of the tumor tissue. Experimental data obtained today indicate a positive correlation between proteinase expression and tumor progression, the frequency of relapses and metastasis of the tumor to other organs [18,30,33,35]. However, these information does not specify on existence of specific proteinases for certain cancers, because tumor cells can increase the production of various proteolytic enzymes what take part in degradation of proteins of extracellular matrix [14,27,31,33,38].

Some researchers consider that carboxypeptidase A induces differentiation of proliferative cells, differentiation of mucosal cells in the serous, specify on the connection between carboxypeptidase A and malignancy processes and invasion of cancerous tumors [14,27,31,36,38]. However, for today regulatory mechanisms of activity of carboxypeptidase A for the process of neoplasm in the mammary gland have not been investigated. Physicochemical and biochemical properties of carboxypeptidase A for the tumor process in the mammary gland of women have not been studied. The process of proteolysis of the tumor tissue of the mammary gland for strengthening of malignant is not characterized. There are individual works of comparative study of proteolytic enzymes in modern literature, which are isolated from nonmalignant and tumor tissues.

The purpose of the study was the study of biochemical properties of carboxypeptidase A of untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland.

Material and methods. Materials of research were Resected samples of malignant neoplasms of the mammary gland of women, who did not receive medicamentous preoperative treatment and resected samples of the adjoining neoplasms of untransformed (phenotypically unchanged) tissue, in which for results of histological research the presence of atypical cells has not been established. Pathomorphological diagnosis: moderately differentiated form of infiltrative duct cancer of the mammary gland has been verified by an international classification (WHO) with the definition of the morphological state of transformed cells of tumor tissue [32]. Material for research and histological verification were provided by the certified pathomorphological laboratory of the regional oncological dispensary of Odessa observing ethical standards, in accordance with the agreement on collaborative research.

Using the phased fractionation $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, dialysis in the presence of 2 mM Zn^{++} and gel chromatography and sephadex – G 75 ("Pharmacia", Sweden), a peptidase was obtained which hydrolyzed a specific synthetic substrate for carboxypeptidase A – carbobenzoxyglutamylphenylalanine. The activity of carboxypeptidase A was determined by the hydrolysis of 2,0 mM carbobenzoxyglutamylphenylalanine by the Bradshaw method [15], the protein content was determined by Lowry method [21].

The substrate specificity of carboxypeptidase A was deter-

mined by hydrolysis of substrates: 2,0 mM carbobenzoxyglutamylphenylalanine, phenylalanylalanine, glutamyltyrosine, prolilalanyn [15], 2% native and denatured hemoglobin [10] and 2% casein [19].

To determine the impact of inhibitors and activators 0,1 ml the enzyme solution was incubated for 60 minutes at a temperature 37°C in a presence of 0,1 ml: 2,0 mM zinc (Zn^{++}), 1,0 mM cysteine, 0,1% triton X-100, 2,0 mcg soybean trypsin inhibitor, 2,0 mcg leupeptin, 2,0 mcg pepstatin, 2,0 mM parachloromercuribenzoate (PHMB), 2,0 mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), 2,0 mM dimethylimidinehydride, 2,0 mM tozylheptanol, 60% mercaptoethanol, 2,0 mM ethylenediaminetetraacetate acid (EDTA), 4,0 mM 1,10 – phenatrolin.

Reaction rate (V_{max}) and Michaelis constant (K_m) was analyzed in reverse coordinates by Lineweaver — Burk [1,4]. To determine the type of inhibition and the inhibition constant (K_i) the enzyme and the inhibitor were incubated in a ratio of 1: 1 for 20 minutes at a temperature of 37 ° C. the type of inhibition and K_i was analyzed in reverse coordinates by Lineweaver — Burk [1,4].

Statistical processing of the results was carried out using the Microsoft Excel program, using Student's t-test [6].

Results and discussion. The substrate specificity is a unique property of enzymes which distinguishes them from other catalysts [1]. It was found that carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland is typical exopeptidase, because practically does not hydrolyze the native and denatured protein substrates that are typical substrates for endopeptidases. Among the dipeptides of carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland is best hydrolyzed carbobenzoxyglutamylphenylalanine or dipeptides which included phenylalanylalanine. Carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland better split substrates, which contain hydrophobic and aromatic amino acids. Hydrolysis passed faster if the lateral chain of the remainder on the C-terminus had a hydrophobic character and slower if the substrates contain hydrophilic amino acids (Table 1).

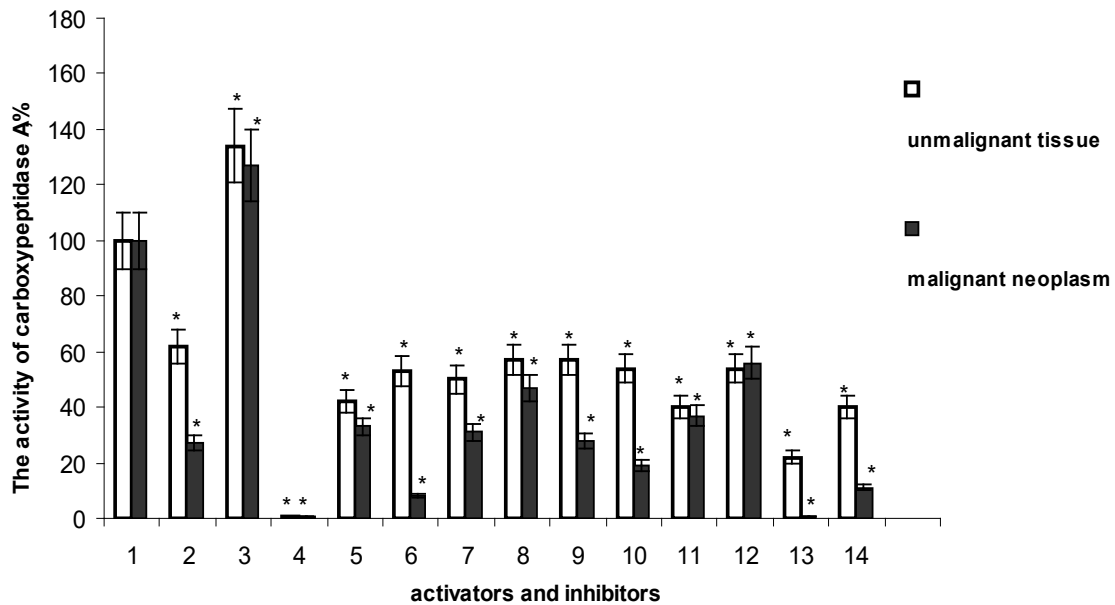
The results obtained are consistent with the literature data in which it is indicated that carboxypeptidase A chips off hydrophobic C-terminus amino acids, namely: phenylalanine, leucine, isoleucine, methionine, tyrosine, valine and partly: histidine, lysine and arginine [9,13,20,23,31,34].

On the process of chipping off of C-terminus amino acids with hydrophobic chain side chains other amino acid residue of the peptide are also affected. At research of carboxypeptidase A activity untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland using prolilalanyn glutamyl-tyrasine, the negative influence on the process of hydrolysis of the acid side chain of glutamyl and proline was shown (Table 1).

According to literary data, it is known that aliphatic, aromatic and basic residues in position P1 have a positive effect on the specificity of the gap and sour side chains of amino acids, proline and glycine have a negative effect on P1 on the hydrolysis of the peptide [9,13,23,31].

Table 1. Substrate specificity of carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland (n=3)

Substrate	The activity of carboxypeptidase A (A _E)	
	untransformed tissue	malignant neoplasm
carbobenzoxyglutamylphenylalanine (2,0 mM solution)	0,332±0,050	0,436±0,065
phenylalanylalanine (2,0 mM solution)	0,388±0,058	0,468±0,070
prolilalanyln (2,0 mM solution)	0,175±0,026	0,393±0,059
glutamyl-tyrasine (2,0 mM solution)	0,138±0,021	0,150±0,023
undenatured hemoglobin (2,0 % solution)	0,000	0,004±0,001
denatured hemoglobin (2,0 % solution)	0,009±0,001	0,005±0,001
casein (2,0 % solution)	0,003±0,001	0,010±0,001



Notes: * – $P < 0,05$ a probable difference relative to the control within one tissue;

1 – control – 100 % for each tissue, accepted activity of carboxypeptidase A, obtained without the addition of reagents;
2 – 2,0 mM Zn²⁺; 3 – 1,0 mM Cystein; 4 – 60% Mercaptoethanol; 5 – 0,1% Triton X-100; 6 – 2,0 mcg Soybean trypsin inhibitor;
7 – 2,0 mcg Leupeptin; 8 – 2,0 mcg Pepstatin; 9 – 2,0 mM PHMB; 10 – 2,0 mM PMSF; 11 – 2,0 mM Dimethylmolimidinehydride;
12 – 2,0 mM Tozylheptanol; 13 – 4,0 mM 1,10- Phenatrolin; 14 – 2,0 mM EDTA

Fig. 1. Influence of activators and inhibitors on activity of carboxypeptidase A of untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland (n=3)

To determine reaction groups that take part in a catalysis, a research was conducted about the influence of activators and inhibitors on activity of carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland. Preincubation of carboxypeptidase A with Zn²⁺ resulted in a decrease in the activity of the untransformed tissue enzyme by 38.0% (compared to control), and by 73,0 % – for an enzyme of the mammary gland malignant neoplasm (Fig. 1), that coincides with the research results of other authors, which indicate that the surplus of Zn²⁺ leads to inhibition of peptidase activity of carboxypeptidase A [9,22,24,37].

Influenced by cysteine, the activity of carboxypeptidase A and untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary

gland has increased (compared to control), by 34.0% and 27.0%, respectively (Fig. 1). These results differ from those of other authors which point to the possibility of using cysteine and its derivatives as natural inhibitors of carboxypeptidase A [12,17].

The activity of carboxypeptidase A and untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland under the influence of the triton X-100, leupeptin, pepstatin, PHMB, dimethylmolimidinehydride and tozylheptanol decreased by 40.0-70.0% (compared to control). As opposed to the results of the study of the enzyme of untransformed mammary tissue, under the influence of soybean trypsin inhibitor and PMSF was observed significant decrease in activity of carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland

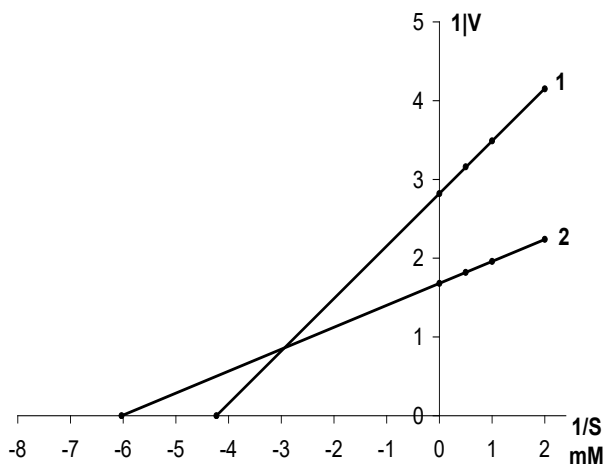
by 80,0 – 90,0%, compared to control), that demonstrates the availability of the enzyme group - OH serine in the active center of this (Fig. 1).

Preincubation of carboxypeptidase A with β -mercaptoethanol led to the complete inactivation of carboxypeptidase A and untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland, that can be explained by a gap of disulfide bonds, which leads to a violation of the native structure of the enzyme molecule and total loss of catalytic activity [1,11,25,28].

Addition of such chelating substance, as 1,10 – phenatrolin and EDTA which are connected to the coordination link with the Zn^{2+} atom, resulted in a significant reduction in the carboxypeptidase A activity of the investigated tissues, that also is consistent with the research results of other authors [12,25,29,31,34,37]. It should be noted that carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland showed greater sensitivity to 1,10 – phenatrolin, than to influence of EDTA. Thus, 1,10 – phenatrolin resulted in a decrease in the activity of the carboxypeptidase A of the untransformed tissue by 78,0% and to the complete loss of activity of the enzyme of malignant neoplasm. Under the influence of EDTA the catalytic activity of carboxypeptidase A and untransformed tissue decreased by 60,0% (compared to control) and the enzyme of malignant neoplasm - by 89.0% (Fig. 1).

These results testify that for the manifestation of the catalytic properties of carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland are necessary group - SH of cysteine, group – OH of serine, imidazol group of histidine and COOH – group of aspartic acid.

In studying the reaction rate and Michaelis constant The investigated enzyme of the mammary gland tissue for the hydrolysis of a specific synthetic substrate of carbobenzoxyglutamylphenylalanine has been found that carboxypeptidase A untransformed tissue splits this substrate with K_m 0,24 mM $i \geq V_{max}$ = 0,35 and carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland has more affinity to this substrate, than carboxypeptidase A untransformed tissue of the mammary gland (Fig. 2).



notes: 1 - nonmalignant tissue ($1/K_m=4,23$ mM, $1/V_{max}=2,82$); 2 - malignant neoplasm ($-1/K_m=-6,03$ mM $ma 1/V_{max}=1,68$)

Fig. 2. The influence of substrate concentration on the rate of hydrolysis carbobenzoxyglutamylphenylalanine in the presence of carboxypeptidase A of untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland (by Lineweaver — Burk) (n=3)

Affinity for carbobenzoxyglutamylphenylalanine enzyme, that was selected from untransformed tissue ($K_m = 0,24$ mM) and malignant neoplasm ($K_m = 0,17$ mM) of the mammary gland is less than carboxypeptidase A benign tumors of the mammary gland ($K_m = 0,14$ mM) [7]. However, carboxypeptidase A which was selected from untransformed tissue of the mammary gland has a more affinity for this substrate ($K_m = 0,24$ mM), than carboxypeptidase A from nonmalignant tissue of the ovary ($K_m = 0,46$ mM), and carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland ($K_m = 0,17$ mM) is close to values of K_m to carboxypeptidase A malignant neoplasm of the ovary ($K_m = 0,16$ mM) [2].

For carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland was found non-competitive type of inhibition by phenylalanine to the magnitude $K_i = 0,40$ mM and $K_i = 0,65$ mM, respectively. However, the sensitivity of carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland to phenylalanine is less than that of the untransformed mammary gland tissue enzyme (Fig. 3).

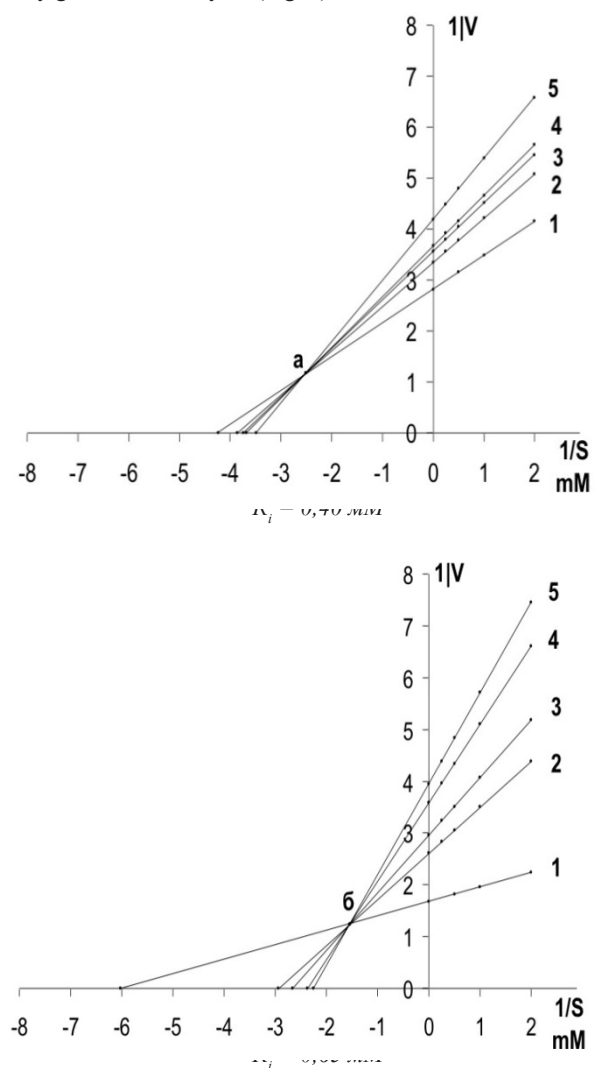


Fig. 3. The type of inhibition of carboxypeptidase A untransformed tissue (a) and malignant (б) neoplasm of mammary gland in the presence of phenylalanine (by Lineweaver – Burk) (n=3)

Notes: a – untransformed tissue ($1/K_m=2,51$ mM, $1/V_{max}=1,17$); б – malignant neoplasm ($-1/K_m=-1,54$ mM $ma 1/V_{max}=1,24$);

1 – in the absence of phenylalanine; 2 – in the presence of 0,5

mM phenylalanine; 3 – in the presence of 1,0 mM phenylalanine; 4 – in the presence of 2,0 mM phenylalanine; 5 – in the presence of 4,0 mM phenylalanine

Carboxypeptidase A of malignant neoplasm ($K_i=0,65$ mM) is more slowly inhibited by phenylalanine than CA untransformed tissue ($K_i=0,16$ mM) of the mammary gland, the sensitivity to the phenylalanine inhibitor was the highest [7]. Carboxypeptidase A sensitivity of untransformed tissue malignant neoplasm of the mammary gland to the phenylalanine much more than carboxypeptidase A from bull's pancreas ($K_i=2$ mM) [26].

Based on the results of the study of the biochemical properties of carboxypeptidase A, untransformed and tumor tissue of the mammary gland, it can be assumed that an increase of the carboxypeptidase A activity in the malignant neoplasm of the mammary gland occurs due to an increase in the affinity of the enzyme to carbobenzoxyglutamylphenylalanine.

Conclusions. The biochemical properties of carboxypeptidase A have been investigated which was isolated from untransformed tissue and moderately differentiated form of infiltrative duct cancer of the mammary gland. Carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland is similar in substrate specificity and is the best fissile substrate, which contain hydrophobic and aromatic amino acids and also the influence of cysteine, Zn^{++} , triton X-100, leupeptin, pepstatin, PHMB, dimethylolimidenehydride and tozylheptanol. Unlike carboxypeptidase A untransformed tissue of the mammary gland, the activity of carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland is significantly reduced under the influence of soybean trypsin inhibitor and PMSF.

Carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland has a greater affinity for the carbobenzoxyglutamylphenylalanine substrate ($K_m=0,17$ mM) than carboxypeptidase A untransformed tissue of the mammary gland ($K_m=0,24$ mM).

Inhibition of carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland by phenylalanine occurs in a noncompetitive type, but, carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland is less sensitive to phenylalanine ($K_i=0,65$ mM), than carboxypeptidase A untransformed tissue ($K_i=0,40$ mM) of the mammary gland.

REFERENCES

1. Виноградова Р.П. Молекулярные основы действия ферментов. К.: «Вища школа»; 1978: 260.
2. Вовчук И.Л., Петров С.А. Физико-химические свойства карбоксипептидазы А выделенной из немалигнизированной и опухолевой тканей яичника женщин. Материали ІХ Українського біохімічного з'їзду (24-27 жовтня 2006 р.). Харків: Харківський націон. ун-т ім. В.Н. Каразіна; 2006: 35.
3. Дружина М.О., Маковецька Л.І., Главін О.А., Смоланка І.І., Михайленко В.М. Вільнорадикальні процеси в периферичній крові хворих із передухлинною патологією молочної залози. ОНКОЛОГИЯ 2018; 20(4): 250-254.
4. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2-х т. Т. 1: Пер. с англ. М.: Мир; 2004: 381.
5. Нелюбина Л.А., Лактионов К.П. Причины заболевания раком молочной железы и возможности его профилактики. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2013; 24(2): 3-10.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические мето-

ды в медико-биологических исследованиях с использованием Excel: 2-е изд., перераб. и доп. К.: МОРИОН; 2001: 408.

7. Філіпцова К. А., Вовчук І. Л. Біохімічні властивості карбоксипептидази А нетрансформованої тканини та доброякісного новоутворення молочної залози. Вісник Одеського національного університету. Біологія. 2016; 21(2): 24-36. doi: 10.18524/2077-1746.2016.2(39).82744
8. Шумель А.К., Тищенко Е.М. Распространенность факторов риска рака молочной железы у женщин, получавших лечение в условиях стационара. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2016; 2: 70-74.
9. Alonso-del-Rivero M., Trejo S.A., Rodriguez de la Vega M. A novel metallo-carboxypeptidase-like enzyme from the marine annelid *Sabellastarte magnifica* – a step into the invertebrate world of proteases. FEBS J. 2009; 276(17): 4875-4890.
10. Anson M.L., Mirsky A.E. The estimation of pepsin with hemoglobin. Journal of General Physiology. 1932; 16(1): 59-67.
11. Arolas J.L., Ventura S. Protease inhibitors as models for the study of oxidative folding. Antioxid Redox Signal. 2011; 14(1): 97-112. doi: 10.1089/ars.2010.3456.
12. Auld D.S. The ins and outs of biological zinc sites. Biometals 2009; 22(1): 141-148. doi: 10.1007/s10534-008-9184-1.
13. Austin B.P., Tozser J., Bagossi P., Tropea J.E., Waugh D.S. The substrate specificity of *Metarhizium anisopliae* and *Bos Taurus* carboxypeptidases A: Insights into their use as tools for the removal of affinity tags. Protein Expr. Purif. 2011; 77(1): 53-61. doi: org/10.1016/j.pep.2010.11.005.
14. Bademler S., Ucuncu M.Z., Tilgen Vatansever C., Serilmez M., Ertin H., Karanlık H. Diagnostic and Prognostic Significance of Carboxypeptidase A4 (CPA4) in Breast Cancer. Biomolecules 2019; 9(3): 103. doi: 10.3390/biom9031013;
15. Bradshaw R.S., Ericsson L.H., Walsh K.A., Neurath H. The amino acid sequence of bovine carboxypeptidase A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1969; 63(4): 1389-1394.
16. Fedorenko Z.P., Michailovich Y.Yo., Goulak L.O., Gorokh Y.L., Ryzhov A.Yu., Soumkina O.V., Koutsenko L.B. Cancer in Ukraine, 2016–2017. Incidence, mortality, activities of oncological service. Bull Natl Cancer Registry of Ukraine Kyiv: 2018; 19: 134.
17. Fernandez D., Pallares I., Covalada G., Aviles F.X., Vendrell J. Metallo-carboxypeptidases and their inhibitors: recent developments in biomedically relevant protein and organic ligands. Curr Med Chem. 2013; 20(12): 1595-1608. doi: 10.2174/0929867311320120009.
18. Gouri A., Dekaken A., El Bairi K., Aissaoui A., Laabed N., Chefrour M., Ciccolini J., Milano G., Benharkat S. Plasminogen Activator System and Breast Cancer: Potential Role in Therapy Decision Making and Precision Medicine. Biomark Insights. 2016; 11: 105-111. doi: 10.4137/BMI.S33372.
19. Kunitz M.I. The determination of kaseine in the blood and urine. Journal of Biological Chemistry 1946; 164: 563-571.
20. Liu P., Wysocki J., Serfozo P., Ye M., Souma T., Battle D., Jin J. A fluorometric method of measuring carboxypeptidase activities for angiotensin II and apelin-13. Sci Rep. 2017; 7: 45473. doi: 10.1038/srep45473.
21. Lowry O.H., Rosenbrough N.I., Fan A.Z., Randol R.J. Protein measurement with the Folin-Phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 194(1): 265-271.
22. Ma X., Liu Y., Li Q., Liu L., Yi L., Ma L., Zhai C. Expression, purification and identification of a thermolysin-like protease, neutral protease I, from *Aspergillus oryzae* with the *Pichia pastoris* expression system. Protein Expr. Purif. 2016; 128: 52-59. doi: 10.1016/j.pep.2016.08.008.

23. Motyan J.A., Toth F., Tozser J. Research Applications of Proteolytic Enzymes in Molecular Biology. *Biomolecules* 2013; 3(4): 923-942. doi: org/10.3390/biom3040923.
24. Osorio R., Yamauti M., Osorio E., Ruiz-Requena M.E., Pashley D.H., Tay F.R., Toledano M. Zinc reduces collagen degradation in demineralized human dentin explants. *J Dent.* 2011; 39(2): 148-153. doi: 10.1016/j.jdent.2010.11.005.
25. Pereira H.J., Souza L.L., Costa-Neto C.M., Salgado M.C., Oliveira E.B. Carboxypeptidases A1 and A2 from the perfusate of rat mesenteric arterial bed differentially process angiotensin peptides. *Peptides* 2012; 33(1): 67-76. doi: 10.1016/j.peptides.2011.12.001.
26. Petra P.H., Neurath H. The heterogeneity of bovine carboxypeptidase A. The chromatographic purification of carboxypeptidase A. *Biochem.* 1969; 8(6): 2466-2475.
27. Petrerá A., Lai Z.W., Schilling O. Carboxyterminal protein processing in health and disease: key actors and emerging technologies. *J. Proteome Res.* 2014; 13(11): 4497-4504.
28. Sanchez-Romero I., Ariza A., Wilson K.S., Skjot M., Vind J., De Maria L., Skov L.K., Sanchez-Ruiz J.M. Mechanism of protein kinetic stabilization by engineered disulfide cross-links. *PLoS One.* 2013; 8(7): e70013. doi: 10.1371/journal.pone.0070013.
29. Sontz P.A., Song W.J., Tezcan F.A. Interfacial metal coordination in engineered protein and peptide assemblies. *Curr Opin Chem Biol.* 2014; 19: 42-49. doi: 10.1016/j.cbpa.2013.12.013.
30. Sun T., Jiang D., Zhang L., Su Q., Mao W., Jiang C. Expression profile of cathepsins indicates the potential of cathepsins B and D as prognostic factors in breast cancer patients. *Oncol. Lett.* 2016; 11(1): 575-583. doi: org/10.3892/ol.2015.3960.
31. Tanco S., Lorenzo J., Garcia-Pardo J., Degroevé S., Martens L., Aviles F.X., Gevaert K., Van Damme P. Proteome-derived peptide libraries to study the substrate specificity profiles of carboxypeptidases. *Mol. Cell. Proteomics.* 2013; 12(8): 2096-110. doi: 10.1074/mcp.M112.023234.
32. Tavassoli F.A., Devilee P. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lion: IARC Press; 2003: 432.
33. Teliga-Czajkowska J., Sienko J., Jalinik K., Smolarczyk R., Czajkowski K. Prognostic value of tissue plasminogen activator (tPA) in patients with epithelial ovarian cancer undergoing chemotherapy. *Ginekol Pol.* 2019; 90(5): 235-241.
34. Valdez C.E., Morgenstern A., Eberhart M.E., Alexandrova A.N. Predictive methods for computational metalloenzyme redesign - a test case with carboxypeptidase A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016; 18(46): 31744-31756. doi: 10.1039/c6cp02247b.
35. Viala M., Alexandre M., Thezenas S., Lamy P.J., Maran-Gonzalez A., Gutowski M., Colombo P.E., Romieu G., Jacot W., Guiu S. Prognostic impact of the inclusion of uPA/PAI-1 for adjuvant treatment decision-making in ER+/Her2- pN0 early breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 165(3): 611-621. doi: 10.1007/s10549-017-4373-7.
36. Vovchuk I.L., Chernadchuk S.S., Petrov S.A. Estrogens, trypsin-like proteinases and carboxypeptidases A and B at womb body tumors. *Biomed Chem.* 2007; 53(2): 205-211.
37. Wong M.T., Choi S.B., Kuan C.S., Chua S.L., Chang C.H., Normi Y.M., See Too W.C., Wahab H.A., Few L.L. Structural Modeling and Biochemical Characterization of Recombinant KPN_02809, a Zinc-Dependent Metalloprotease from *Klebsiella pneumoniae* MGH 78578. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(1): 901-917. doi: 10.3390/ijms13010901.
38. Zhang H., Hao C., Wang H., Shang H., Li Z. Carboxypeptidase A4 promotes proliferation and stem cell characteristics of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Exp. Pathol.* 2019; 100(2): 133-138. doi: 10.1111/iep.12315.

SUMMARY

BIOCHEMICAL PROPERTIES OF CARBOXYPEPTIDASE A OF THE UNTRANSFERRED TISSUE AND MALIGNANT NEOPLASM OF THE MAMMARY GLAND

Filipitsova K.

South Ukrainian National Pedagogical University named after K. D. Ushynsky, Odesa, Ukraine

To study biochemical properties of carboxypeptidase A of the untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammalian gland. Sampling of anatomical materials for research was conducted with compliance of ethical and legal standards.

Excretion of this enzymes includes gradual fractionation with the $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, dialysis at the presence of 2,0 mM Zn^{++} and gel chromatography on the sephadex – G 75. The investigation substrate specificity of the enzymes was held by hydrolysis of the substrate of carbobenzoxyphenylalanine, phenylalanylalanine, glutamyltyrosine, prolylalanine (2,0 mM), haemoglobin and casein (2,0 %). The influence of inhibitors and activators was determined in presence of: Zn^{++} , cysteine, triton X-100, soybean trypsin inhibitor, leupeptin, pepstatin, PHMB, PMSF, dimethylmolybdenhydride, tozylheptanol, mercaptoethanol, EDTA and 1,10 - phenanthroline. The maximal velocity (V_{\max}), Mihaelis constant (K_m), inhibition type and inhibition constant (K_i) analysed by Lineweaver — Burk method. Carboxypeptidase A from the untransformed tissue

and malignant neoplasm of the mammalian gland better splits the substrates, which have hydrophobic and aromatic amino acids. The activity of carboxypeptidase A from the malignant tumor of the mammalian gland is inhibited most of all under influence of soybean trypsin inhibitor and PMSF, in contrast to untransformed tissue. For carboxypeptidase A from the untransformed tissue of the mammalian gland $K_m=0,24$ mM and $K_i=0,40$ mM were determined, for carboxypeptidase A from the malignant neoplasm of the mammalian gland – $K_m=0,17$ mM and $K_i=0,65$ mM. Carboxypeptidase A from the untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammalian gland is identical as to the substrate specificity, inhibition by phenylalanine for non-competitive type, inhibition and activation effect by reagent with the exclusion of soybean trypsin inhibitor and PMSF, but differ as to affinity to carbobenzoxyphenylalanine and sensitivity to phenylalanine.

Keywords: carboxypeptidase A, biochemical properties, mammalian gland, tumor.

РЕЗЮМЕ

БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КАРБОКСИПЕПТИДАЗЫ А НЕТРАНСФОРМИРОВАННОЙ ТКАНИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Филиппова Е.А.

Государственное учреждение «Южноукраинский национальный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», Одесса, Украина

Изучены биохимические свойства карбоксипептидазы А нетрансформированной ткани и злокачественного новообразования молочной железы. Забор анатомического материала для исследований проводили с соблюдением этических и правовых норм. Ферменты получали с помощью поэтапного фракционирования $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, диализа в присутствии 2 мМ Zn^{++} и гель-хроматографии на сефадексе – G75. Исследования субстратной специфичности ферментов проводили по гидролизу субстрата карбобензоксиглутамилфенилаланина, фенилаланилаланина, глутамил – тирозина, пролилаланина (2,0 мМ), гемоглобина и казеина (2,0%).

Активность карбоксипептидазы А злокачественного новообразования молочной железы больше всего ингибируется

под влиянием соевого ингибитора трипсина и Фенилметилсульфонил фторида (ФМСФ), в отличие от нетрансформированной ткани. Для карбоксипептидазы А нетрансформированной ткани молочной железы установлено $K_m=0,24$ мМ и $K_i=0,40$ мМ, а для карбоксипептидазы А злокачественного новообразования – $K_m = 0,17$ мМ и $K_i=0,65$ мМ. Карбоксипептидаза А нетрансформированной ткани и злокачественного новообразования молочной железы сходны по субстратной специфичности, неконкурентному типу ингибирования фенилаланином и по влиянию ингибиторов и активаторов, за исключением соевого ингибитора трипсина и ФМСФ, однако отличаются по сродству к карбобензоксиглутамилфенилаланину и чувствительности к фенилаланину.

რეზიუმე

სარძევე ჯირკვლის არატრანსფორმირებული ქსოვილის და ავთვისებიანი წარმონაქმნის კარბოქსიპეპტიდაზა A-ს ბიოქიმიური თვისებები

ე.ფილიპოვა

სამხრეთ უკრაინის კუშინსკის სახ. ეროვნული პედაგოგიური უნივერსიტეტი, ოდესა, უკრაინა

ნაშრომში შესწავლილია სარძევე ჯირკვლის არატრანსფორმირებული ქსოვილის და ავთვისებიანი წარმონაქმნის კარბოქსიპეპტიდაზა A-ს ბიოქიმიური თვისებები. კვლევისათვის ანატომიური მასალის შერჩევა ხორციელდებოდა ეთიკის და სამართლებრივი ნორმების დაცვით. ფერმენტები მიიღებოდა $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -ის ეტაპობრივი ფრაქციონირებით, დიალიზით 2 მმ Zn^{++} -ის თანაობისას და გელ-ქრომატოგრაფიით სეფადექსზე -G75. ფერმენტების სუბსტრატული სპეციფიკურობის კვლევა ჩატარდა კარბობენზოქსიგლუტამილფენილალანინის, ფენილალანინის, გლუტამილ-ტიროზინის, პროლილალანინის (2,0 მმ), კემოგლობინის და კაზეინის (2,0 მმ) სუბსტრატის პირობებით.

სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი წარმონაქმნის კარბოქსიპეპტიდაზა A-ს აქტივობა ყველაზე მეტად

ინჰიბირდება ტრიფსინით და ფენილმეთანსულფონილ ფტორიდით, არატრანსფორმირებული ქსოვილისაგან განსხვავებით. სარძევე ჯირკვლის არატრანსფორმირებული ქსოვილის კარბოქსიპეპტიდაზა A-სთვის დადგენილია $K_m = 0,24$ მმ და $K_i = 0,40$ მმ, ავთვისებიანი წარმონაქმნისათვის კი - $K_m=0,17$ მმ და $K_i = 0,65$ მმ. სარძევე ჯირკვლის არატრანსფორმირებული ქსოვილის და ავთვისებიანი წარმონაქმნის კარბოქსიპეპტიდაზა A მსგავსია სუბსტრატული სპეციფიკურობით, ფენილალანინით ინჰიბირების არაკონკურენტული ტიპით და ინჰიბიტორებისა და აქტივატორების მოქმედებით, გარდა ტრიფსინის ინჰიბიტორისა და ფენილმეთანსულფონილ ფტორიდისა, მაგრამ ისინი განსხვავდება მსგავსებით კარბობენზოქსიგლუტამილფენილალანინთან და მგრძობელობით ფენილალანინისადმი.

RECONSTRUCTION OF THE UPPER THIRD OF THE URETER WITH A TUBULARIZED PELVIS FLAP IN DIFFICULT CLINICAL SITUATIONS

^{1,2}Demchenko V., ^{1,2}Shchukin D., ³Strakhovetskiy V., ¹Slobodyanyuk Ye., ¹Safonov R.

¹Kharkiv National Medical University; ²Municipal Noncommercial Enterprise of Kharkiv Regional Council;
“V. I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology and Nephrology”, Kharkiv;

³Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Congenital strictures of the ureteropelvic junction (UPJ) are currently considered to be a well-studied problem that can be surgically corrected with positive results in 90% of cases [1-3]. The leading treatment method here is a complete resection of the narrowed part of the urinary tract with the application of a pyeloureteral anastomosis at the level of healthy tissues of the pelvis and ureter. This principle was introduced by the American surgeons Anderson and Hynes. High efficiency contributed to its popularity and widespread recognition among urologists [4].

However, there are many clinical situations where it is impossible to perform a radical UPJ resection, to apply an adequate anastomosis between unchanged tissues or to perform it without significant tension. First of all, it is difficult to do with extended strictures of the upper third of the ureter. Even more problematic are situations of secondary hydronephrosis, complicated by severe inflammatory and cicatricial changes in the pelvis and ureter, especially in patients with imperative indications for preserving a kidney. The complexity of the surgical task increases significantly with the frequency of ineffective operations performed at the preliminary stage. The surgeon is usually forced to use unconventional approaches to restore patency of the upper urinary tract in such patients.

Ureteroplasty with a tubularized pelvis flap is a very rare option for urethral reconstruction. This surgical approach allows

replacing extended defects of the upper third of the ureter, and in some cases the entire ureter. Pelvic tubuloplasty can also be used to correct hydronephrosis associated with additional vessels to the lower pole of the kidney. Nowadays there are only a few reports on using tubular pyeloplasty in literary sources [5-10]. Not all indications for this type of reconstruction have been studied yet. Thus, not all possible methods for the pelvis flaps formation have been developed. This article presents the experience of using this surgical technique in two patients with complex clinical situations.

Material and methods. The 1st clinical case

A 24-year-old patient was admitted to the hospital because of complaints on periodic aching pain in the left lumbar region and in the left half of the abdomen, as well as systolic blood pressure increase to 135-140 mm Hg. From the anamnesis, it is known that 3 and 5 years ago she underwent open surgical interventions (antevasal pyeloureteral anastomosis and repeated pyeloureteral anastomosis) for left-sided hydronephrosis associated with additional lower-polar vessels. MDCT showed that the patient had a significant dilatation of the pelvis in the left kidney with its atony (Psoas symptom) (Fig. 1). The pelvoureteric junction was narrowed, poorly visualized. It was also crossed with a large additional artery and vein going to the lower pole of the kidney.

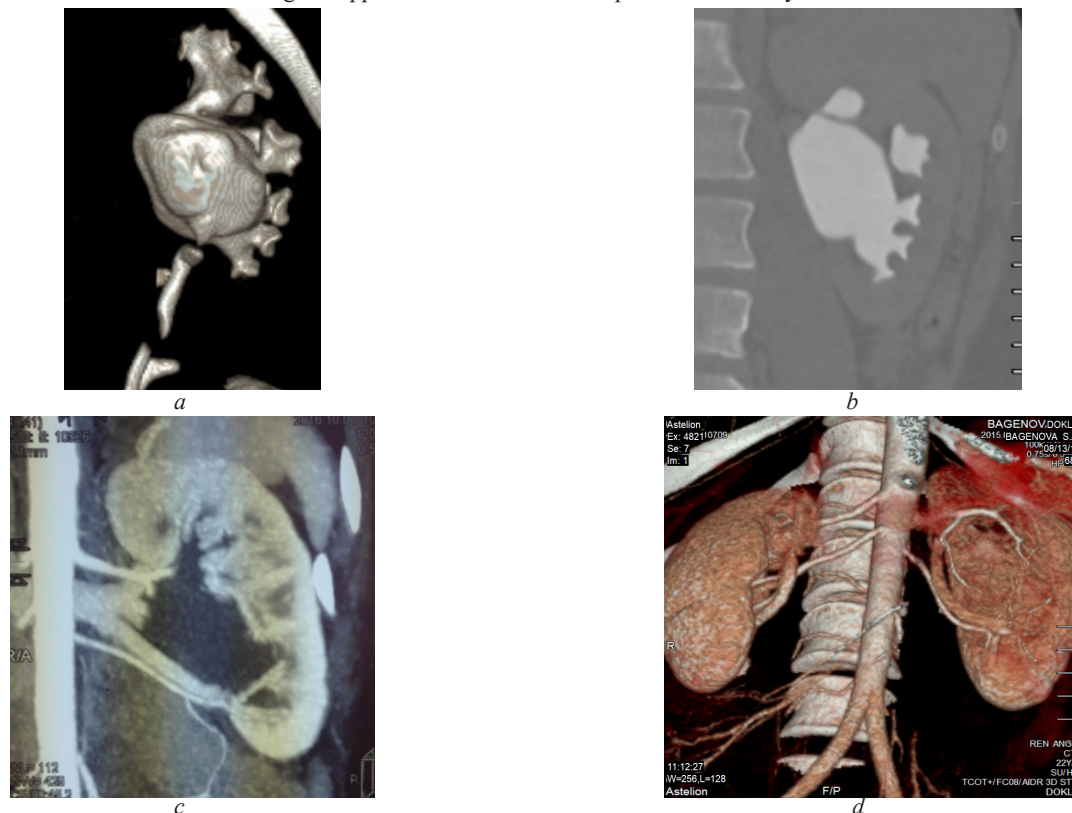


Fig. 1 Frontal MDCT reconstructions show signs of left hydronephrosis (a) and psoas symptom (b), as well as an additional lower-polar artery and vein (c, d)

We decided to perform pelvic tubuloplasty with displacement of the anastomosis zone below its intersection with the lower polar vessels. The operation was performed via thoracolumbar approach in XI intercostal space. After isolation of the kidney from the cicatricial adhesions, the ureter was cut off just below the UPJ. The pelvis wound in this area was sutured. UPJ was resected at the level of normal tissues of the ureter and sutured. The upper renal vessels were placed up with the help of vascular elevators. Next, we performed a longitudinal pelvis intersection in the direction from top to bottom. The upper part of the flap

had a width of at least 10 mm. The lower edge of the pelvis incision was 10 mm from the lower edge of the pelvis. The width of the base of the flap was about 20 mm. After turning down the flap over the lower polar vessels, its distal part was captured with forceps and pulled (Fig. 2 a). The pelvis was longitudinally sutured; the formed flap was tubularized by interrupted suture (Fig. 2 b). Further, an anastomosis was performed between the pelvic flap and the ureter approximately 2 cm below the lower polar vessels (Fig. 2 c, d). The postoperative period was without complications.

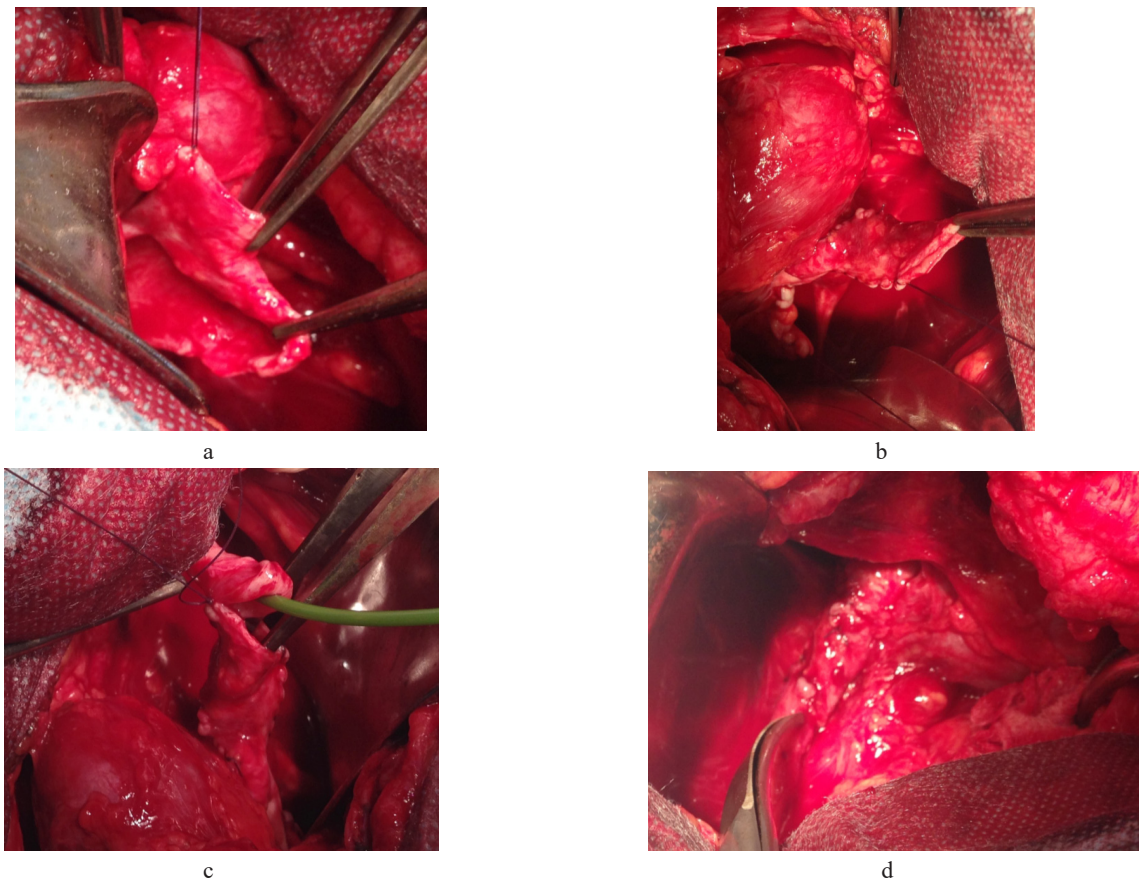
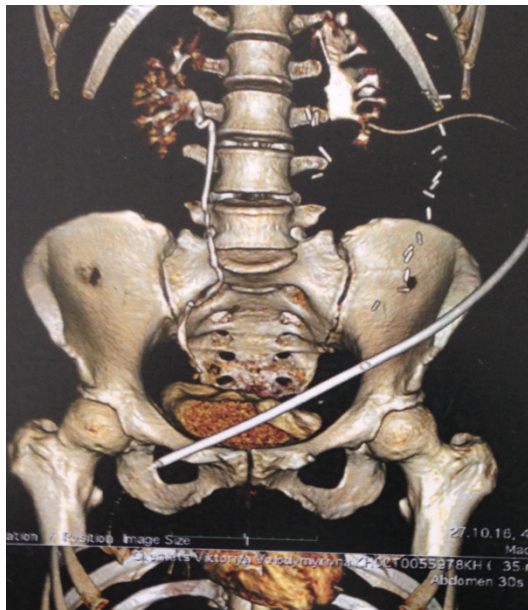


Fig. 2. Intraoperative pictures of the stages of pelvic tubuloplasty: a – formation of the flap and displacement it below the additional vessels; b – the flap is completely tubularized; c – anastomosis between the flap and the ureter; d – the final view of reconstruction



Fig. 3. Frontal MDCT reconstruction demonstrates the absence of obstructive changes in the upper urinary tract on the left. Arrows indicate the boundaries of the tubular flap of the pelvis



a



b

Fig. 4 a – frontal MDCT reconstruction in the excretory phase; b – antegrade pyeloureterography demonstrates a complete absence of UPJ patency on the left and an extended stricture of the upper third of the ureter (the boundaries of the stricture are indicated by arrows)

The ureteric stent was removed 2 months later. The patient did not complain during further observation. 6 months after surgery we performed MDCT, which showed a significant decrease in the size of the renal pelvis, and no obstructive changes in the UPJ and the ureter (Fig. 3).

The 2nd clinical case

A 35-year-old patient came to hospital for performing a left-sided nephrectomy as she had percutaneous nephrostomy and several previous inefficient operations related to left-sided hydronephrosis. We found out from the anamnesis that two years before she had undergone laparoscopic plastic surgery of the ureteropelvic junction complicated by anastomotic stricture. Subsequently, she underwent several endoureterotomy with prolonged stenting of the ureter, which did not bring positive effect. Six months ago, the patient underwent laparoscopic redopyeloplasty and it did not bring positive changes. Because of existing obstructive changes, the patient was performed a puncture nephrostomy on the left side. According to MDCT and antegrade pyeloureterography, there was a lack of patency of the pelvis-ureteric junction, and an extended stricture of the entire upper third of the left ureter (Fig. 4). We also noted that the renal pelvis was very big. Taking into account this fact, the patient was brought to the operating room to reconstruct the ureter with a tubular flap of the renal pelvis or with ureterocalicostomy. In case of impossibility to perform these techniques we planned to carry out nephrectomy.

After mobilization of the kidney and ureter from severe cicatricial adhesions, we isolated the pelvis carefully, and found out that the upper half of pelvis was not changed. We cut off the ureter from the pelvis-ureteric segment and started its sequential intersection at the level of the upper third in order to search for normal ureteral tissue. The latter was detected only at the level of the middle third of the ureter. In this area, the ureter was intersected and spatulated. Due to the considerable extent of the ureteral defect, even after complete mobilization of the kidney, it was impossible to perform ureterocalicostomy. Thus, we made a decision to perform reconstruction of the ureter with a tubularized flap of the pelvis.

Renal vessels were moved up by vascular elevators. After that we performed longitudinal incision of the pelvis in the direction from top to bottom. The upper part of the flap had the width of at least 10 mm. The lower edge of the pelvis incision was at the distance of 7 mm from the lower edge of the pelvis. The width of the flap base was 20 mm. The flap was turned down. Its distal part was captured by forceps and pulled. At this moment we found out that the length of the flap was 2 cm smaller than we needed for the ureter anastomosis. In this connection we made 3 shallow transverse incisions by the scissors on each side of the flap with an interval of 5-7 mm, retreating 5 mm from its base (Fig. 5). This maneuver allowed extending the flap by 2 cm. Further, we sutured the wound of the pelvis longitudinally. The formed flap was tubularized and connected to the ureter on the stent. The postoperative period was without any complications. Nephrostomy tube was removed after 2 weeks, ureteric stent - 2 months later.

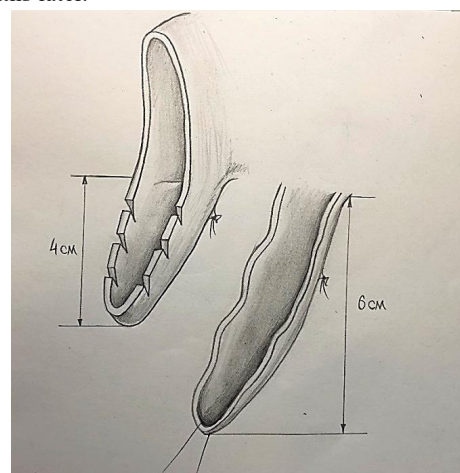


Fig. 5. Extending the flap with the help of multiple transverse incisions

The patient did not complain during further observation. MDCT performed 3 months after the operation showed a significant decrease in the size of the pelvis, no obstructive changes in UPJ, and a slight narrowing at the border of the upper and middle third of the ureter (zone of anastomosis) (Fig. 6).

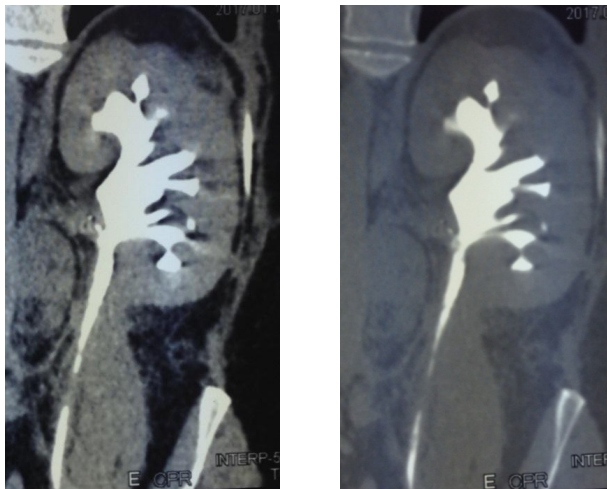


Fig. 6. Frontal MSCT reconstructions 3 months after surgery demonstrate good patency of the pelvis-ureteric segment and moderate narrowing of the ureter at the border of its upper and middle third (arrows indicate the boundaries of the tubular flap of the pelvis)

12 months after surgery MDCT revealed no obstructive changes in the upper urinary tract (Fig. 7).

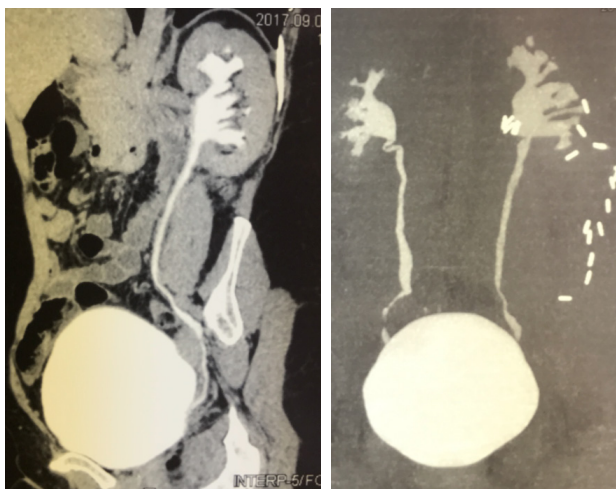


Fig. 7. Frontal and sagittal MDCT reconstructions 12 months after surgery represent no obstructive changes in the left ureter

Results and discussion. Restoration of the upper third of the ureter by the tissues of the renal pelvis has certain priorities over other methods of urethral reconstruction. First of all, the ureter is replaced with histologically identical material. Secondly, the flap is not completely cut off from the renal pelvis, but has a feeding leg. These features determine the success of this surgical technique.

One of the most important issues when using tubular flaps of the pelvis is the adequacy of their blood supply, especially in conditions of long-existing hydronephrosis. When the flap is rotated down, there can be corrugation and inflection of the

pelvic tissue, which can lead to its trophic violations. This question undoubtedly requires further study.

Antevasal pyeloureteral anastomosis is a standard surgical technique for the correction of hydronephrosis in patients with additional vessels going to the lower pole of the kidney. But it has a significant drawback – a new anastomosis is very often located at the level of the same vessel, but on the other hand. At the same time, a pathological effect of the vessel on the pelvis-ureteric junction remains. This circumstance can be considered the main cause of relapse in performing such operations.

This was the reason why two standard antevassal plasty of the pyelourethral junction did not lead to positive results in our first patient. Our experience shows that displacement the anastomotic zone below the lower polar arteries or veins with the help of tubular pyeloplasty can exclude the pathological effect of these vessels on it. Therefore, this reconstruction can be considered as a standard technique for the surgical treatment of hydronephrosis caused by uretero-vascular conflict. However, this requires practical confirmation, because there is no experience of using such surgical tactics presented in the world literature now.

The second clinical observation showed the possibility of reconstruction of an extended defect in the upper and middle third of the ureter by the tubular flap of the pelvis. The proposed technique for the formation of the flap allowed extending it by 2 cm and successfully performing an anastomosis between the flap and the ureter. The main advantage of this approach is the possibility of extending the flap not by reducing the width of its base, but by means of small transverse incisions at various points. This let us to save the blood supply to the flap.

Conclusion. Ureteroplasty with a tubularized pelvic flap is a very rare and complex option for urethral reconstruction. This surgical approach in case of large sizes of the renal pelvis allows replacing extended defects of the upper third of the ureter. Pelvic tubuloplasty can also be used to correct hydronephrosis associated with additional vessels to the lower pole of the kidney. However, the feasibility and safety of such surgical approach requires further study.

REFERENCES

1. Li XD; Wu YP; Wei Y; Chen SH; Zheng QS; Cai H; Xue XY; Xu N Predictors of Recoverability of Renal Function after Pyeloplasty in Adults with Ureteropelvic Junction Obstruction. *Urol Int.* 2018; 100(2):209-215.
2. Bansal P. et al. Laparoscopic versus open pyeloplasty: Comparison of two surgical approaches- a single centre experience of three years. *J Minim Access Surg.* 2013; 9(4): 148.
3. J. Hanske, A. Sanchez, M. Schmid et al., "Comparison of 30-day perioperative outcomes in adults undergoing open versus minimally invasive pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction: analysis of 593 patients in a prospective national database," *World Journal of Urology* 2015; 33(12): 2107–2113.
4. Anderson JC, Hynes W. Retrocaval ureter. *Br J Urol* 1949; 21:209.
5. Ramani A.P. and Gill I.S. in *Operative urology at the Cleveland Clinic* 2008 Humana Press; Laparoscopic pyeloplasty: 176-184.
6. Кучера, Я. Хирургия гидронефроза и гидроуретеронефроза. Прага: Гос. изд. мед. лит.: 1963; 221.
7. Каоук ЖН, Куанг В, Гилл ИС. Laparoscopic dismembered tubularized flap pyeloplasty: a novel technique. *J Urol.* 2002; 167(1): 229-31.

8. Salehipour M, Khezri A, Azizi V, Kroup M. Open dismembered tubularized flap pyeloplasty: an effective and simple operation for treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Urol Int.* 2006;76(4):345-7.
9. El-Asmar Kh. M., El-Shafei E. A. and Abdel-Hay S. Using the renal pelvis flap to replace the whole hypoplastic ureter: a

- preliminary report. *Annals of Pediatric Surgery* 2014, 10:68–71.
10. Kumar S, Singh S., Kumar N. Robot-assisted “Santosh-Post Graduate Institute tubularized flap pyelovesicostomy” in a solitary functioning kidney with giant hydronephrosis: A minimally invasive salvage procedure. *Innovative Surgical Techniques. ICUrology* 2016;57:141-145.

SUMMARY

RECONSTRUCTION OF THE UPPER THIRD OF THE URETER WITH A TUBULARIZED PELVIS FLAP IN DIFFICULT CLINICAL SITUATIONS

^{1,2}Demchenko V., ^{1,2}Shchukin D., ³Strakhovetskiy V., ¹Slobodyanyuk Ye., ¹Safonov R.

¹Kharkiv National Medical University; ²Municipal Noncommercial Enterprise of Kharkiv Regional Council; “V. I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology and Nephrology”, Kharkiv; ³Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Ureteroplasty with a tubularized pelvis flap is a very rare option for urethral reconstruction. This surgical approach allows replacing extended defects of the upper third of the ureter, and in some cases the entire ureter. Pelvic tubuloplasty can also be used to correct hydronephrosis associated with additional vessels to the lower pole of the kidney. Nowadays there are only a few reports on using tubular pyeloplasty in literary sources. Not all indications for this type of reconstruction have been studied yet. Thus, not all possible methods for the pelvis flaps formation have been developed. This article presents the experience of using this surgical technique in two patients with complex clinical situations.

Our experience shows that displacement the anastomosis below the lower polar arteries or veins by using tubular pyeloplasty can exclude the pathological effect of these vessels on it. Therefore, this reconstruction can be considered a standard

technique for the surgical treatment of hydronephrosis caused by uretero-vascular conflict. However, this requires practical confirmation, because there is no experience of using such surgical tactics presented in the world literature now.

The second clinical observation showed the possibility of reconstruction of an extended defect in the upper and middle third of the ureter by the tubular flap of the pelvis. The proposed technique for the formation of the flap allowed extending it by 2 cm and successfully performing an anastomosis between the flap and the ureter. The main advantage of this approach is the possibility of extending the flap not by reducing the width of its base, but by means of small transverse incisions at various points. This let us to save the blood supply to the flap.

Keywords: ureteral reconstruction, UPJ reconstruction, dismembered tubularized flap pyeloplasty.

РЕЗЮМЕ

РЕКОНСТРУКЦИЯ ВЕРХНЕЙ ТРЕТИ МОЧЕТОЧНИКА ЗА СЧЕТ ТУБУЛЯРНОГО ЛОСКУТА ЛОХАНКИ В СЛОЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

^{1,2}Демченко В.Н., ^{1,2}Щукин Д.В., ³Страховецкий В.С., ¹Слободянюк Е.Н., ¹Сафонов Р.А.

¹Харьковский национальный медицинский университет; ²КНП ХОС «Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала», Харьков; ³Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Пластика мочеточника тубуляризованным лоханочным лоскутом является весьма редкой операцией уретеральной реконструкции. Данный хирургический подход позволяет заместить протяженные дефекты верхней трети мочеточника, а в отдельных случаях и весь мочеточник. Тубулопластика лоханки используется также и для коррекции гидронефроза, связанного с добавочными сосудами к нижнему полюсу почки. Однако показания к этому виду реконструкции по сей день не разработаны и не изучены различные способы формирования лоханочных лоскутов, а в литературе присутствуют лишь единичные отчеты об использовании тубулярной пиелоуретеральной пластики. В статье представлен опыт использования данной хирургической техники у двух пациентов со сложными клиническими ситуациями.

У первом случае две стандартные антевазальные пластики пиелоуретерального сегмента не привели к позитивным результатам. Как показывает наш опыт, перемещение зоны анастомоза ниже перекреста с нижнеполярными артериями или венами за счет использо-

вания тубулярной пластики лоханки может исключить патологическое влияние на него этих сосудов. Поэтому тубулопластика лоханки может быть рассмотрена в качестве стандартной методики хирургического лечения гидронефроза, обусловленного уретеро-вазальным конфликтом, что требует практического подтверждения, так как на сегодняшний день в мировой литературе опыт использования такой хирургической тактики не описан.

Во втором клиническом случае показаны возможности реконструкции протяженного дефекта верхней и средней трети мочеточника за счет тубулярного лоскута лоханки. Предложенная методика формирования лоскута позволила его удлинить на 2 см и успешно выполнить анастомоз между ним и мочеточником. Основным преимуществом такого подхода является возможность удлинения лоскута не за счет уменьшения ширины его основания, а с помощью небольших поперечных надрезов в различных точках, что позволяет максимально сохранить кровоснабжение лоскута.

რეზიუმე

შარდსაწვეთის ზედა მესამედის რეკონსტრუქცია ფიალას ტუბულური ნაფლეთით რთულ კლინიკურ სიტუაციებში

¹ვ.დემენკო, ²დ.შხუკინი, ³ვ.სტრახოვეცი, ¹რ.საფონოვი, ¹ე.სლობოდნიაკი

¹ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ვ.შაპოვლოვის სახელობის უროლოგიისა და ნეფროლოგიის საოლქო სამედიცინო კლინიკური ცენტრი, ხარკოვი; ³ხარკოვის პოსტდიპლომური განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

შარდსაწვეთის პლასტიკა ფიალას ტუბულიზებული ნაფლეთით წარმოადგენს ურეთრული რეკონსტრუქციის მეტად იშვიათ ოპერაციას წარმოადგენს. ეს ქირურგიული მეთოდი იძლევა შარდსაწვეთის ზედა მესამედის განვრცობილი დეფექტების, ცალკეულ შემთხვევებში კი – მთელი შარდსაწვეთის შეცვლის საშუალებას. ფიალას ტუბულოპლასტიკა, ასევე, შეიძლება გამოყენებული იქნეს თირკმლის ქვედა პოლუსთან დამატებითი სისხლძარღვებით დაკავშირებული პიდრონეფროზის კორექციისათვის. თუმცა, დღეს ჩვენებები რეკონსტრუქციის ამ სახეობისათვის ჯერ არ არის შემუშავებული, არ არის შესწავლილი ფიალას ნაფლეთების ფორმირების სხვადასხვა საშუალება, ლიტერატურაში მოიძიება მხოლოდ ერთეული ანგარიშები ტუბულური პიელოურეთრული პლასტიკის შესახებ.

ავტორები აღწერენ აღნიშნული ქირურგიული ტექნიკის გამოყენების გამოცდილებას ორ პაციენტთან რთულ კლინიკურ სიტუაციებში.

პირველი პაციენტის შემთხვევაში პიელოურეთრული სეგმენტის ორმა ანტეგრადალურმა პლასტიკამ დადებითი შედეგი არ გამოიღო. ავტორების გამოცდილებით, ანასტომოზის ზონის გადაადგილებამ ჯვარედინის ქვემოთ ფიალას ტუბულური პლასტიკის გამოყენებით შესაძლოა გამორიცხოს პათოლოგიური გავლენა სისხლძარღვებზე. ამიტომ, ფიალას ტუბულოპლასტიკა შეიძლება განხილულ იქნეს ურეთროგრაფიული კონფლიქტით გამოწვეული პიდრონეფროზის ქირურგიული მკურნალობის სტანდარტულ მეთოდად. თუმცა, აღნიშნული პრაქტიკულ მოთხოვნს დადასტურებას, რადგანაც დღეს სამეცნიერო ლიტერატურაში ასეთი ქირურგიული ტექნიკის გამოყენების გამოცდილება არ არის აღწერილი.

მეორე კლინიკურ შემთხვევაზე დაკვირვებამ აჩვენა შარდსაწვეთის ზედა და შუა მესამედის განვრცობილი დეფექტის რეკონსტრუქციის შესაძლებლობანი ფიალას ტუბულური ნაფლეთით. ნაფლეთის ფორმირების შემთავაზებულმა მეთოდმა შესაძლებელი გახადა მისი დაგრძელება 2 სმ-ით და მასსა და შარდსაწვეთს შორის ანასტომოზის წარმატებით შესრულება. ასეთი მიდგომის ძირითად უპიტრატესობას წარმოადგენს ნაფლეთის დაგრძელების შესაძლებლობა არა მისი ძირის დავიწროების ხარჯზე, არამედ სხვადასხვა წერტილში მცირედი განივი ინციზიების ხარჯზე. ეს უზრუნველყოფს ნაფლეთის სისხლმომარაგების მაქსიმალურ შენარჩუნებას.

EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN DENTAL IMPLANT PATIENTS

Borisenko A., Antonenko M., Zelinsky N., Stolyar V., Popov R.

*Bohomolets National Medical University, Institute Post-graduate Education,
Department of Therapeutic Stomatology; Department of Dentistry, Kyiv, Ukraine*

Generalized parodontitis and caries complications lead to tooth loss in individuals of different age groups. As a result of this often there is a violation of the integrity of the dentition, which leads to functional disorders of the muscular apparatus, temporomandibular joint and cosmetic defects. This further causes alterations in the patients' socialization [1,28].

The restoration of the integrity of the dentition is an important component, which further leads to the harmonious functioning of the masticatory system and whole body. One of the primary key corrective segments in this process is dental implantation. [2,31]. Recent years, a considerable success has been achieved in this field, and has led to another stage in the development of modern dentistry [20,22,27]. An unresolved problem is the existence and functioning of both the implant and the orthopedic implant-supported structure [3,11,13].

But, unfortunately, there are quite a number of significant complications in the implantation process [4,5,25]. Most often, during the implantation operation, perforations of the maxillary sinus, nasal cavity and mandibular canal occur; damage to

the alveolar ridge, mandibular canal, and neurovascular bundle [12,17,18]. Most authors note the occurrence of bone necrosis, cleavage of the cortical bone plate, bleeding, damage of the oral mucosa. As the most common complication observed is an improper installation of the implant [15,16,30]. There are no data on the relationship and features of dental implant complications caused by previous diseases that led to tooth loss. There are practically no data on the peculiarities of complications arising in the initial stages of surgical treatment. Thus, the literature data are ambiguous, debatable and sometimes controversial. With this in mind, the issue of dental implantation is of particular importance and requires further development including different age groups [19,24].

Aim of the study is to improve the results of dental implantation and to avoid its complications based on identification of the causes of complications of dental implantations and developing preventative measures in people of different age groups.

Material and methods. 65 patients aged 35-60 years with secondary adentia were under our supervision. The main study

group included 45 patients aged 35-60 years with secondary adentia due to periodontal disease. The control group included 20 patients of the same age with secondary adentia caused by caries complications. Among the surveyed patients were 33 (50.77%) men and 32 (49.23%) women.

All patients of main and control group were implanted at one to four implants, the amount of which depended on the number of lost teeth. The studied groups of patients were undergoing outpatient treatment at the Dental Medical Center of the National Medical University (DMC NMU).

Clinical study was performed according to conventional methods, using subjective and objective examination methods. The anamnesis determined the timing and possible cause of tooth loss, damage to hard tooth tissues and periodontal disease. We took into account the presence and possible relationship with the transmitted and concomitant diseases.

All patients underwent a comprehensive examination of periodontal tissue. We assessed the condition of the gums, the presence and severity of hyperemia, edema, bleeding, ulcers, changes in the shape of the gingival papillae and marginal gingiva. Depth of periodontal pockets was determined using a graduated probe on 4 sides of the tooth [29]. The number and nature of exudates from periodontal pockets were evaluated. Determination of the degree of pathological mobility of the teeth was performed according to D.A. Entin, gingival bleeding was determined by the PBI index [9,10,14]. The prevalence of gum inflammation was determined using the papillary-marginal-alveolar index (PMA) [26].

To assess the state of periodontal tissues we used orthopantomography and computed tomography using the apparatus ProMax 3D digital X-ray (Planmeca, Finl.). With their help, the condition of the bone tissue of the alveolar process of the jaws of the periapical tissues and hidden carious cavities was evaluated. The diagnosis of periodontal disease was established according to the classification of Danilevsky [6-8].

Microbiological study was conducted in 65 patients to study the dynamics of colonization of oral microflora. The material was collected in the area of implant placement at 3 and 7 days after implantation. The microbiological study included the isolation and identification of microflora isolated from implanted furrows [23]. The identification of isolated microorganisms was carried out according to conventional methods and orders approved by the Ministry of Health of Ukraine dated 22.04.85. No 535 on the unification of microbiological research methods. The sampling of the material was performed on an empty stomach at the same time in the morning.

The obtained results were processed according to the principles of medical statistics (software STATISTIKA 6) using non-parametric methods of quantitative characteristics analysis [21].

Results and discussion. As a result of investigation the complications after implantation were revealed in 24 (53.33%) patients of the main group. The most frequent complications were: disruption of wound healing in 7 (15.56%) patients, pus in postoperative wound in 8 (17.78%), pain and altered gingival sensi-

tivity after implantation in 4 (8.89% of patients), perforation of the mandible in 1 (2.22%) patient (Fig. 1), divergence of wound edges without implant exposure in 4 (8.89%) patients.

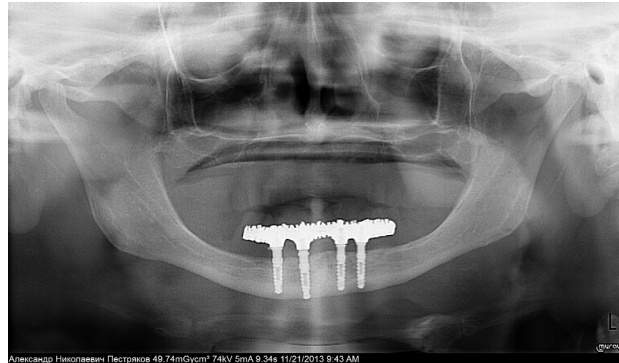


Fig. 1. Orthopantomogram of the patient

We found that the earliest complication was the divergence of the edges of the wound without exposing the implant, as a result of inappropriate sutures. It was detected on third day 3 in 11 patients (24.44%) of the main group. Also in these terms, inflammatory infiltrate was detected in 7 (15.56%) patients and suppuration of the postoperative wound in 8 (17.78%) patients (Table 1).

Clinically in 5 (11.11%) patients the inflammation in the area of the postoperative wound was accompanied by an accumulation of necrotic masses with possible development of ischemia and hypoxia in the surrounding tissues. These changes in our opinion could be accompanied by qualitative and quantitative changes of microbial habitats in periodontal pockets. In 4 (8.89%) patients of the main group, a pronounced pain and altered sensitivity in the area of implantation were revealed.

On seventh day after initial postoperative phase, in 7 (15.56%) patients of the main group halitosis was found, 9 (20.0%) patients experienced gingival bleeding during teeth brushing and use of solid food, in 6 (13.33%) patients pus around the implant was detected, and 2 patients experienced pain while chewing in the area if the implant (Table 2).

In patients of the control group during early postoperative period at third day of observation a divergence of wound edges (as a result of inappropriate sews without exposure of the implant) in 1 (5.0%) patient were revealed. Divergence of wound edges with partial exposure of the implant was revealed in 2 (10.0%) patients; inflammation of postoperative wound was observed in 2 (10.0%) patients, pain and altered sensitivity in the area of implantation detected in 2 (10.0%) patients (Table 3).

In patients of the control group at seventh day halitosis was observed in two (10.0%) patients, gingival bleeding during toothbrushing and eating solid foods was observed in 3 (15.0%) patients, pain during biting on the implant in 1 (5.0%) patient. In control group gingival abscess around the implant was not observed (Table 4).

Table 1. Complications at third day after implantation

	The main group of patients	Control group of patients
Divergence of the wound edges without implant exposure	4	1
Divergence of the wound edges with partial implant exposure	7	2
Suppuration of the postoperative wound	8	2
Expressed pain and impaired sensitivity	4	2
Perforation of the mandible	1	0

Table 2. Complications at seventh day after implantation

	Main group	Control group
Halitosis (Bad breath)	7	2
Gingival bleeding	9	3
Pain when chewing	2	1
Pus from the gum tissue around the implant	6	0

© GMN

Table 3. The results of microbiological examination at third day after implantation

№	Group	Enterobacteriaceae					Staphylococcus			Streptococcus					Candida		Enterococcus		
		Enterobacter cloacae	Prevotella melaninogenica	Peptostreptococcus anaerobius	Propionibacterium spp.	Staphylococcus sanguis	Staphylococcus aureus	Staphylococcus epidermidis	Streptococcus oralis	Streptococcus Salivarius	Streptococcus Parasanguis	Streptococcus mutans	Streptococcus mitis	Candida albicans	Candida glabrata	Enterococcus faecium	Enterococcus durans	Corynebacterium sp	
Main		$+13,0 \cdot 10^6$	$+6,0 \cdot 10^3$	$+6,0 \cdot 10^3$	$+4,0 \cdot 10^3$	$+7,0 \cdot 10^3$	$+4,5 \cdot 10^3$	$+4,0 \cdot 10^4$	$+5,0 \cdot 10^8$	$4,0 \cdot 10^6$	$8,0 \cdot 10^5$	$+7,0 \cdot 10^4$	$+9,4 \cdot 10^3$	$+2,5 \cdot 10^3$	$+0,8 \cdot 10^4$	$+2,6 \cdot 10^3$	$+6,0 \cdot 10^4$		
Control		$+6,0 \cdot 10^4$	$+3,0 \cdot 10^3$				$+2,5 \cdot 10^2$	$+5 \cdot 10^3$	$+2,0 \cdot 10^4$		$2,0 \cdot 10^3$	$+10 \cdot 10^3$			$+0,5 \cdot 10^3$				

Table 4. The results of microbiological examination at seventh day after implantation

№	Group	Enterobacteriaceae						Staphylococcus			Streptococcus					Candida		Enterococcus		
		Enterobacter cloacae	Prevotella melaninogenica	Peptostreptococcus anaerobius	Propionibacterium spp.	Staphylococcus sanguis	Staphylococcus aureus	Staphylococcus epidermidis	Streptococcus oralis	Streptococcus Salivarius	Streptococcus Parasanguis	Streptococcus mutans	Streptococcus mitis	Candida albicans	Candida glabrata	Enterococcus faecium	Enterococcus durans	Corynebacterium sp		
Main		$+9 \cdot 10^6$	$+0,1 \cdot 10^3$	$+3 \cdot 10^3$	$+1,3 \cdot 10^3$	$+1,3 \cdot 10^3$	$+3,2 \cdot 10^3$	$+5,5 \cdot 10^3$	$+1,7 \cdot 10^4$	$+7,0 \cdot 10^8$	$+6,0 \cdot 10^6$	$+6,0 \cdot 10^5$	$+5,0 \cdot 10^4$	$+7,4 \cdot 10^3$	$+3,5 \cdot 10^3$	$+0,8 \cdot 10^4$	$+2,6 \cdot 10^3$	$+3,0 \cdot 10^4$		
Control		$+3 \cdot 10^4$		$+1 \cdot 10^2$		$+1,7 \cdot 10^2$	$8,6 \cdot 10^3$	$+5,0 \cdot 10^3$	$+3,0 \cdot 10^4$		$+2,0 \cdot 10^3$	$+1,0 \cdot 10^3$			$+0,5 \cdot 10^3$					

Microbiological study (Tables 3 and 4) showed that in patients of the main group at third day after surgery the following bacteria were isolated from postoperative sutures: *S. sanguis* (7.0±0.2%), *P. anaerobius* (6.0±0.2%), *Corynebacterium* sp. (6.0±0.2%), *P. oralis* (4.0±0.2%). A significant number of other bacteria with high aggressive potential were also observed, in particular *S. aureus* (4.5±0.25%), *P. melaninogenica* (6.0±0.22%), *Propionibacterium* spp. (4.0±0.27%). This might be related to violation of oral hygiene and surgical trauma.

We found a high seeding rate of *Enterobacter cloacae* 9.0±1.3%, *Staphylococcus epidermidis* 5.5±1.4%, *Streptococcus salivarius* 7.0±1.2%, *Streptococcus parasanguis* 6.0±1.4%, at seventh day after implantation. At the same time, high levels of *S. Mitis* 5.0±1.2%, *S. Mutans* 6.0±1.4%, *F. nucleatum*, *F. varium*, *T. vincentii*, *P. intermedia*, *Candida* strains were registered. Before treatment, the occurrence of *Candida* strains amounted 9.4±1.1% and *T. vincentii* 5.0±1.2%.

Analysis of the causes of complications after surgery allowed to assume that the key contributing factor could be aggressive microbiomes, particularly, *S. aureus*, *P. melaninogenica*, *Propionibacterium* spp around the implant and other parts due to low efficiency of preoperative preparation.

The results of microbiological study of the patients of the control group on third day after implantation were compared with those derived from patients from main group. The number of bacteria with high aggressive potential was dramatically reduced compared at with the main group. Microbiotop was only presented by *S. aureus* (2.5±0.2%) and *P. melaninogenica* (3.0±0.2%). At seventh day after implantation, *Enterobacter cloacae* (6.0±1.1%) and *Streptococcus salivarius* were revealed in 20±1.1% of cases.

Conclusions.

1. A large number (53.33%) of postoperative complications in patients of the main group with secondary adentia was due to generalized periodontitis.
2. The earliest postoperative complications in the patients of main group were impaired wound healing in 7 (15.56%) patients, purulence from postoperative wound in 8 (17.78%) patients, severe pain and impaired sensitivity after implantation in 4 (8.89%) patients, perforation of mandible in 1 (2.22%) patient, divergence of wound edges without implant exposure in 4 (8.89%) patients.
3. In patients of the main group at the early stage of dental implantation were revealed qualitative and quantitative changes in the microflora of the implanted furrow with increasing aggressiveness namely *S. sanguis* (7.0±0.2%), *P. anaerobius* (6.0±0.2%), *Corynebacterium* were detected sp. (6.0±0.2%), *P. oralis* (4.0±0.2%). A significant number of bacteria having a high aggressive potential of *S. aureus* (4.5±0.25%), *P. melaninogenica* (6.0±0.22%), *Propionibacterium* spp. (4.0±0.27%).
4. For dental implants in patients with periodontal diseases, considerable attention must be directed to the preoperative preparation with the selection of antibacterial and anti-inflammatory drugs.

REFERENCES

1. Антоненко М.Ю. Наукове обґрунтування сучасної стратегії профілактики захворювань в Україні Дис. Док.мед. наук 2012; 419.
2. Антоненко М.Ю., Романенко О.О. Каріес. Пульпіт.

- Апікальний періодонтит. Одеса нат.мед.унів. 2015; 312.
3. Avlund K, Holm-Pedersen P, Morse D. Social relations as determinants of oral health among persons over the age of 80 years Community Dent. Oral Epidemiol 2003; 6: 454-462.
4. Assenza B, Tripodi D, Scarano A. Bacterial leakage in implants with different implant-abutment connections: an in vitro study J. Periodontol 2012; 4: 491-497.
5. Беда В., Ярифа М. Гигиена полости рта при несъемном зубном протезировании. Современная стоматология. 2009; 4: 124-128.
6. Борисенко А.В., Антоненко М.Ю., Сидельникова Л.Ф. Практична парадонтологія 2011; 472.
7. Борисенко А.В. Заболевания пародонта. Киев: VSI «Medicina»; 2013. 456 p.
8. Борисенко А.В., Антоненко М.Ю., Данилевський М.Ф. Терапевтична стоматологія. Медицина 2008; 611.
9. Данилевський Н.Ф., Борисенко А.В., Антоненко М.Ю., Сидельникова Л.Ф., Несин А.Ф., Рахний Ж.И. Терапевтическая стоматология. Т. 3. Заболевания пародонта. Киев: ВСВ «Медицина», 2011. 616 с.
10. Данилевський М.Ф., Антоненко М.Ю., Сидельникова Л.Ф. Мониторинг состояния гигиены полости рта взрослого населения Украины как медицинское обоснование планирования региональных программ профилактики. Современная стоматология 2005; 2: 164-168.
11. Данилевський М.Ф. Систематика болезней пародонта. Вісник стоматології 1994; 1: 17-21.
12. Гветадзе Р.Ш. Клинико-функциональное и биомеханическое обоснование ортопедических методов лечения больных в дентальной имплантологии. автореф. дис. канд. мед. наук. 2001; 48.
13. Inglehart M, Bagramian R. Oral health-related quality of life.-Quintessence publishing Co, Inc, 2002; 208.
14. Иванов А. Основы дентальной имплантологии: Спец-Лит, 2011; 65.
15. Косенко К. Терешина Т. Профилактическая гигиена полости рта: Одесса: КП ОГТ 2003; 288.
16. Куц П.В. Експериментально-клінічна оцінка факторів, які впливають на стабільність зубних протезів, що опираються на імплантат. Автореф. дис. канд. мед. наук; 2004; 19.
17. Куц П.В. Прогнозування та профілактика ускладнень при дентальній імплантації. Автореф. дис. д-ра. мед. наук 2013; 35.
18. Кузьмина Э., Смирнова И., Кузьмина И. Основы индивидуальной гигиены полости рта. Методы и средства. Изд-во МГМСУ, 2008; 116.
19. Кузнецов С. Дентальная имплантация у пациентов со стоматологической патологией: автореф. дис. канд. мед. наук. 2009;
20. Леус П.А. Гигиена рта как главный метод профилактики и контроля инфекции в пародонтологии и имплантологии. Стоматологический журнал. 2009; 2: 92-96.
21. Маланчук В., Маммадов К. Непосредственная дентальная имплантация: науч.учеб.изд. для студентов и врачей. 2008; 154.
22. Мінтсер О.П., Вороненко Ю.В., Власов В.В. Обробка клінічних та експериментальних даних в медицині. Київ: Вища школа 2003. 350с.
23. Неспрядько В.П., Куц П.В. Дентальна імплантологія. Основи теорії та практики. Навчальний посібник. Харків: Контраст, 2009; 287
24. Обидный К., Коршукова О. Влияние основно-патогенных микроорганизмов полости рта на сроки остеоинтеграции дентальных имплантатов с учетом возраста пациентов.

- Международ. журн. прикладных фундам. исследований. 2011; 3: 113-114.
25. Обуховський В.А. Клиническая эффективность комплексной профилактики осложнений при дентальной имплантации. Вісник стоматології. 2008; 3: 37-42 с.
26. Parma C. Parodontopathie. Leipzig: Barth; 1960. 203 p.
27. Параскевич В. Дентальная имплантология: основы теории и практики. 2011; 3: 399.
28. Павленко О.І., Антоненко М.Ю., Сідельнікова Л.Ф. Планування лікувально-профілактичної допомоги з генералізованим пародонтитом на основі оцінки ризику ураження парадонта. Современная стоматология 2009; 1: 56-60.
29. Улитовський С.В., Васильев А.В. Роль гігієни порожнини рота в дентальній імплантології. Клинический вестник 2010; 1: 42-43.
30. Загорский В., Робустова Т. Протезирование зубов на имплантатах: Бином, 2013; 350.
31. Жегулович З.С. Ортопедичне лікування, прогнозування та профілактика оклюзійних порушень жувального апарату. Автореф. дис. д-ра. мед. наук; 2019.

SUMMARY

EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN DENTAL IMPLANT PATIENTS

Borisenko A., Antonenko M., Zelinsky N., Stolyar V., Popov R.

Bohomolets National Medical University, Institute Post-graduate Education, Department of Therapeutic Stomatology; Department of Dentistry, Kyiv, Ukraine

Generalized parodontitis and caries complications lead to tooth loss in individuals of different age groups. As a result of this often there is a violation of the integrity of the dentition, which leads to functional disorders of the muscular apparatus, temporomandibular joint and cosmetic defects. The effective method of restoration of the integrity of the dentition is dental implantation. With this in mind, the issue of dental implantation is of particular importance and requires further development including different age groups.

Aim of the study is to improve the results of dental implantation and to avoid its complications based on identification of the causes of dental implantation complications and development of preventative measures in people of different age groups.

65 patients aged 35-60 years with secondary adentia were under observation. The main study group included 45 patients aged 35-60 years with secondary adentia caused by periodontal disease. The control group included 20 patients of the same age with secondary adentia due to caries complications.

All patients of the main and control groups were subjected to a comprehensive examination of the condition of the periodontal and peri-implant area prior to the implantation in the shortest time after surgery. Microbiological study was conducted in 65 patients to study the dynamics of colonization of oral microflora.

Complications after implantation were identified in 24 (53.33%) patients in the main group. The most frequent complications were: disruption of wound healing in 7 (15.56%) patients, pus in postoperative wound in 8 (17.78%), expressed pain and altered sensitivity after implantation in 4 patients (8.89%) patients, perforation of the mandible in 1 (2.22%) patient, diver-

gence of the wound edges without exposure of the implant in 4 (8.89%) patients.

A large number (53.33%) of postoperative complications in patients of the main group with secondary adentia was due to generalized periodontitis. In patients of the main group at the early stage of dental implantation were revealed qualitative and quantitative changes in the microflora of the implanted furrow with increasing aggressiveness were revealed.

Keywords: Dental implantation, early complications after implantation, generalized periodontitis, microbial biotop.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НА ЭТАПЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Борисенко А.В., Антоненко М.Ю., Зелинская Н.А., Столяр В.Г., Попов Р.В.

Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца, Институт последипломного образования, кафедра терапевтической стоматологии; кафедра стоматологии, Киев, Украина

Генерализованный пародонтит и осложнение кариса приводят к потере зубов у лиц различных возрастных групп.

Цель исследования - улучшение результатов дентальной имплантации посредством определения причин возникновения ее осложнений и разработка профилактических мероприятий.

Наблюдались 65 пациентов в возрасте 35-60 лет с вторичной адентией. В основную группу исследования включены 45 пациентов в возрасте 35-60 лет с вторичной адентией, обусловленной заболеваниями пародонта. В контрольную группу включены 20 пациентов того же возраста с вторичной адентией, обусловленной осложнениями кариса.

Пациентам основной и контрольной групп проведено комплексное обследование состояния пародонта и переимплантатного участка для осуществления имплантации в ближайшие сроки после операции. Микробиологическое исследование проведено у 65 пациентов с целью изучения динамики колонизации микрофлорой полости рта. В результате осложнения имплантации выявлены у 24 (53,33%) пациентов основной группы. Установлено, что наиболее частыми осложнениями были: нарушение процесса заживления раны у 7 (15,56%) пациентов, выделение гноя из послеоперационной раны - у 8 (17,78%), выраженная боль и нарушение чувствительности после имплантации - у 4 (8,89%), перфорация тела нижней челюсти - у 1 (2,22%), расхождение краев раны без обнажения имплантата - у 4 (8,89%) пациентов.

В результате проведенного исследования послеоперационные осложнения установлены у 24 (53,33%) пациентов основной группы с вторичной адентией, обусловленной генерализованным пародонтитом. Выявлено, что при проведении дентальной имплантации у пациентов с заболеваниями пародонта значительное внимание необходимо уделять предоперационной подготовке и подбору противомикробных и противовоспалительных средств.

რეზიუმე

პაციენტებში ადრეული პოსტოპერაციული გართულებების თვისებები სტომატოლოგიური იმპლანტაციის ეტაპზე

ა.პორისენკო, მანტონენკო, ნ.ზელინსკაია, ვ.სტოლარი, რ.პოპოვი

თერაპიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი დაასახელა სახელი ო.ო. პილიგრიმი სახელობის ასპირანტურა ასპირანტურაში ასპირანტურა განათლების ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი სახელი ო.ო. პილიგრიმი კიევი, უკრაინა

განზოგადებული პერიოდონტიტი და კარიესის გართულება იწვევს კბილების დაკარგვას სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის ადამიანებში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სტომატოლოგიური იმპლანტაციის შედეგების გაუმჯობესება, მისი გართულებების თავიდან აცილება და პრევენციული ზომების შემუშავება.

მეთვალყურეობის ქვეშ იმყოფებოდა 35-60 წლის ასაკის 65 პაციენტი მეორადი ადენტიით. ძირითად საკვლევ ჯგუფში შევიდა 45-60 წლის ასაკის 45 პაციენტი პაროდონტის დაავადებით გამოწვეული მეორადი ადენტიით. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა იმავე ასაკის

20 პაციენტმა კარიესის გართულებებით გამოწვეული მეორადი ადენტიით.

ოპერაციის შემდგომ უმოკლეს დროში ძირითად და საკონტროლო ჯგუფის ყველა პაციენტს ჩაუტარდა პაროდონტის და რეიმპლანტაციის ადგილის სრული გამოკვლევა. პირის ღრუს მიკროფლორის კოლონიზაციის დინამიკის შესწავლის მიზნით 65 პაციენტს ჩაუტარდა მიკრობიოლოგიური კვლევა.

კვლევის შედეგად იმპლანტაციის გართულებები აღენიშნა ძირითადი ჯგუფის 24 (53.33%) პაციენტს, კერძოდ: ჭრილობის შესორცების პროცესის დარღვევა 7 (15.56%) პაციენტს, ოპერაციის შემდგომ ჭრილობიდან ჩირქის გამოყოფა - 8 (17.78%), ძლიერი ტკივილი და სენსორული უკმარისობა იმპლანტაციის შემდეგ - 4 (8.89%), ქვედა ყბის სხეულის პერფორაცია - 1 (2.22%), ჭრილობის კიდეების გადახრა იმპლანტის ექსპოზიციის გარეშე - 4 (8.89%) პაციენტს.

გამოკვლევის შედეგად პოსტოპერაციული გართულებების მეტი რაოდენობა დაფიქსირდა ძირითადი ჯგუფის 24 (53.33%) პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებოდა საშუალო ადენტია ზოგადი პერიოდონტიტის გამო. კვლევამ გამოავლინა, რომ პაროდონტის დაავადებებით პაციენტებში სტომატოლოგიური იმპლანტაციის ჩატარების დროს აუცილებელია განსაკუთრებული ყურადღება დაეთმოს წინასაოპერაციო მომზადებას და ანტიმიკრობულ და ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების შერჩევას.

NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF PERIIMPLANTITIS (REVIEW)

Orjonikidze A., Mgebrishvili S., Orjonikidze M., Barbakadze I., Kipiani N.V., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University; Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Implant therapy, a modern treatment option for completely and partially edentulous patients. The goal of modern implant dentistry is to restore physiological function, comfort, aesthetics, speech abilities, and health to individuals who have missing teeth. The dental implant is based on the concept of “osseointegration”, direct and tight binding of the implant to the bone surface without any interposed tissue. To implement direct contact between the bone and the implant, studies have been performed in modifying materials to achieve better osseointegration, its acceleration for the short treatment period. [51]. However, numerous clinical studies indicate a sufficiently large number (9-20%) of the failure rate of implants. [13, 23, 30; 33].

Considering the absence of predictable and effective therapeutic interventions for the treatment of peri-implantitis [20], scientific evidence concerning the host response on dental implants, could be important for providing in the future a wider preventive and/or therapeutic window for the peri-implant lesion, indicated biomarkers will provide the quantifiable measure of response to peri-implant therapy. Knowledge of the pattern of

host osteo-immunoinflammatory modulation in the presence of peri-implantitis, the profile of modulators of inflammation and osseous tissue metabolism around dental implants could explain the individual susceptibility for developing peri-implant lesions, identify individuals with increased risk for peri-implantitis and support benefit the early diagnostic of the disease and its prevention.

The achievement of osseointegration depends on many factors, such as a suitable host, alteration in bone metabolism, hormone balance, smoking habits, and local conditions (quantity and quality of bone, biocompatible materials, traumatic surgical technique, occlusal conditions, quality of dental implants, and corrosion of the metal of implants, thoroughness of surgery and healing time) [16].

It is well recognized that peri-implantitis is an inflammatory disease that promotes soft tissue inflammation and, also, progressive bone loss beyond biological osseous remodeling [18, 38]. It has been evidenced that the presence of periodontopathogens is necessary but not enough for peri-implantitis initiation and that osteo-immunoinflammatory mediators produced by the

host response exert an essential impact on peri-implant tissue breakdown [35, 50].

Osseointegration (Implant-bone integration) occurs when a dental implant is placed in the jawbone and successfully integrated with the living bone via osseous wound healing. Implant-bone integration consists of the distance (bone formation from the local bone toward the implant surface during cortical bone healing), and contact osteogenesis (bone formation from the implant surface toward the local bone - osteogenic cell migration, osteoconduction, and de novo bone formation). On the I stage of the de novo bone formation at a solid surface the two noncollagenous proteins, osteopontin, and bone sialoprotein are secreted, the calcium phosphate is nucleated and binding at the calcium-binding sites of these proteins with the formation of the osteocalcin, that is followed by crystal growth phase; in the last fourth stage of de novo bone formation, collagen production and subsequent collagen mineralization take place [10]. Osteocalcin is the most plentiful noncollagenous protein of the bone matrix. It is secreted from odontoblasts, osteocytes, and osteoblasts, to bind hydroxyapatite and calcium during matrix mineralization [7]. It is one of the serological markers in the bone formation process; numerous studies have shown increased osteocalcin levels during bone formation, which is related more to osteoid formation than matrix mineralization [21, 45]. During bone mineralization, bone-specific membrane-bound glycoprotein, alkaline phosphatase, is secreted by osteoblasts to provide catalysis of the hydrolysis of phosphate monoesters (at a basic pH level) and provide a high phosphate concentration at the osteoblast cell surface [41].

Osseous wound healing around implants can be divided into four major phases: hemostatic, inflammatory, proliferative, and remodeling. Tissue injury including defects after periodontal surgery initiates the hemostatic phase; the defect site is sealed rapidly off by the forming blood clot, supporting the recruiting of inflammatory cells (neutrophils and monocytes), platelets and red blood cells into the defect site (within 1- 24 h respectively). Neutrophils are attracted by chemokines, the complement system, and peptides released during cleavage of fibrinogen (22). The extracellular matrix is the newly formed fibrin meshwork that also includes other proteins for cell adhesion such as fibronectin and fibronectin [40]. The endothelial cells control the vasodilation [22], bradykinin, histamine, and substance P, released from activated platelets, contribute to the increase vascular permeability stimulate an influx of serum fluids, proteins, and leukocytes. Polymorphonuclear (PMNs) leukocytes chemotactically attracted to a wound site via the concentration gradient of bacterial proteins, fibrinopeptides, and pro-inflammatory interleukins, combat bacteria with phagocytosis; the release of ROS and granule enzymes, the secretion of tissue digestive enzymes, such as MMPs, and the generation of neutrophils, stimulate heterogeneous macrophages (inflammatory M1- and anti-inflammatory "M2a") phenotypes [27] which further eliminate tissue debris and bacteria, release pro-inflammatory cytokines to orchestrate the inflammatory process. Later M2a macrophages secrete anti-inflammatory cytokines and growth factors, such as tissue inhibitors for MMPs (TIMPs), VEGF, and FGF, to stop the catabolic inflammatory process, matrix degradation and to promote the anabolic (proliferative) phase of "new tissue formation" (angiogenesis and extracellular matrix formation).

The "new tissue formation" requires the involvement of endothelial cells, fibroblasts, and epithelial cells. It is initiated by the formation of the highly vascularized "granulation tissue" from a conglomerate of fibroblasts, chemo-attracted to the implant

surface in a blood clot by a concentration gradient of cytokines such as PDGF, TGF- β , bFGF, and connective tissue growth factor (CTGF), and the extracellular fibrin-rich matrix. As fibroblasts migrate, they degrade the fibrin clot by secreting MMPs and then deposit fibronectin, collagen, and decorin [51]. The low-oxygen tissue environment attracts macrophages, which are also stimulated to express VEGF; in response to VEGF gradient, perivascular cells migrate from the outer wall of blood vessels to the hypoxia site and initiate blood vessel formation, which supports restore the oxygen supply, a prerequisite for osteogenesis. Hence, new bone formation occurs in close approximation to blood vessels [43]. The necrotic bone is repaired by the teamwork of osteoclasts (formed by the fusion of precursors (cells in the monocyte/macrophage lineage)) and osteoblasts. Osteoclast precursors leave blood vessels and migrate towards the implant surface in response to cytokines such as stromal cell-derived factor 1 (SDF-1), IL-8, and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1/CCL2) [29], resorb the damaged bone at the osteotomy site to initiate bone repair. As osteoclastic bone resorption proceeds, growth factors such as BMPs, TGF- β , and PDGF are released from the bone matrix, attract osteoblasts and resultant bone formation occurs. Osteoblasts deposit an organic matrix mostly composed of collagen type I at the implant surface and the osteoclast-resorbed areas. The matrix is subsequently mineralized to form woven bone, which is considered less organized immature bone. Osteoblasts and osteoclasts participate in the replacement of immature woven bone with lamellar bone where the collagen matrix and mineral structures are well organized and matured. Osteocytes play a major role in mechanotransduction, by which bone remodeling is regulated. Communication by osteocytes involves small messenger molecules, such as nitric oxide (NO) and prostaglandins [9]. In this way, the bone state around implants, such as stress levels and microcrack formation, is conveyed to distant osteoclasts and osteoblasts which, after receiving the call, will then initiate bone remodeling.

It is well known that implant loss (peri-implantitis) is condition bearing great similarity to periodontal disease [47]. That is why recent dental implant research has also focused on the interface between titanium implants and the surrounding soft tissues [6].

Some aspects of wound healing process around dental implants are different from typical osseous wound healing that occurs during bone fractures and after tooth extraction because osseous wound healing around implants involves host bone on one side and a biocompatible metal or ceramic on the other; there are the factors that contribute to the differences between these two processes (the space between the implant surface and the host bone, the implant surface topography and chemical composition, the surface treatment, the implant micromovement, and the implant macro design, etc).

The oral mucosa protects to the periodontal tissue, including alveolar bone, against bacteria and other deleterious stimuli, but when breached by implant placement, the integrity of this barrier is disrupted. It was shown that the activity of the immune system of peri-implant tissue is inferior in local defense of periodontal tissue [5], the advanced inflammation induces pathological changes at the interface between the implant and surrounding tissue, and resorption of the alveolar bone in which the implant is anchored [31]. Evaluation of peri-implant crevicular fluid (PICF) and saliva has been used for assessment and prediction of the peri-implant tissue loss (diverse molecules associated with inflammatory response, bone turnover and proteinases) [8, 25, 37; 46, 50]. Significant up-regulation of IL-1, IL-1 β , TNF- α ,

and IL-8 in peri-implant crevicular fluid from subjects with peri-implantitis was demonstrated [14, 15, 23, 36]. These data might be utilized to determine the early diagnosis of peri-implantitis. Predominant Th17 response and a diminution of Treg response, caused by the up-regulation of IL-23 and down-regulation of TGF- β , was observed in peri-implantitis tissues when compared to a peri-implant healthy condition [28]. It was shown that the combination of six local biomarkers (Flt-3L, GM-CSF, IL10, sCD40L, IL-17, and TNF- α), soluble human CD40 ligand (sCD-40L), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), TNF- α and platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB), reveal especially high sensitivity to the periimplantitis and might contribute to distinguishing peri-implant health from the disease [50].

Modifications in the individual pattern of the host response in the peri-implant crevicular fluid may also impact the levels of matrix metalloproteinases (MMPs), such as MMP-1, MMP-7 and MMP-8 [36, 39, 45]. MMP-8 or collagenase-2, that is recognized to be the main MMP in periodontitis and early sign of peri-implant breakdown exerts a vital action in numerous tissues damaging inflammatory processes by destructing extracellular matrix and basement membrane components [1, 4, 36, 46]. Up-regulation of inflammatory mediators, including MMP-1, in fibroblasts from peri-implantitis sites in response to *P. gingivalis* may exert a relevant impact on the pathogenesis of peri-implantitis [19]: up-regulation of mRNA MMP-1 and reduced gene expression for tissue inhibitors of matrix metalloproteinases TIMP-1 was detected in the fibroblasts from peri-implantitis granulation tissue when compared to cells collected from chronic periodontitis; the reduced MMP-1/TIMP-1 levels could be an indicator of loss of clinical attachment around dental implants [36].

Besides the peri-implant breakdown, the modulation of numerous cyto/chemokines in favor of a pro-inflammatory host response profile could be also related to oxidative stress mechanisms and excessive production of reactive oxygen species which also exert a vital impact in the host response. In this context, investigation of salivary concentration of oxidative stress molecules, lipid peroxidation by-product, malondialdehyde (MDA) and myeloperoxidase (MPO) in the individuals with periimplantitis (in case 5-6 implants) didn't reveal important changes [48]; these data indicate that peri-implantitis does not promote quantifiable oxidative impairment in saliva, however, for the determination of the real impact of peri-implantitis in the levels of oxidative stress in saliva necessary perform testing in patients with a greater number of dental implants.

Some investigations suggest that the host genetic susceptibility regulates the vulnerability for biological complications of dental implants. Specific genetic polymorphism (IL-1B-511 2/2 genotype) of the IL-1 gene was related to early marginal peri-implant bone loss [12]. Remarkable, a polymorphism in the MMP-1 promotor (G-1607GG), recognized to lead augmented transcriptional activity, is related to dental implant failure; TNF α 308 A/G and CD14-159 C/T polymorphisms are related to peri-implantitis and could contribute as markers related to peri-implantitis [34].

Artificial and natural teeth, metallic dental implants, as well as restorative materials within the mouth for 24 hours interact continually with physiological fluids are exposed to a variety of eatables, high and lower temperatures, changes in pH (from milk or fruit juices). Thus, dental materials need to be selected very carefully, given their corrosion behavior, mechanical properties, cost, availability, biocompatibility, and aesthetic appearance.

Implants are recognized as a foreign body to the host organism. Host biological response during osseous wound healings depends on the implant's surface topography and chemistry. During interaction with surrounding living tissues, mechanical stimuli are converted into the molecular signals which determine the success of the osteointegration. The knowledge of function mechanisms of soft tissue barriers around implants from both a basic and clinical perspective will allow highlight and resolve the most pertinent questions relating to this area of research [43].

Currently, titanium is the widest spread implant material. It is also used for other purposes like arthroplasty, osteosynthesis, pacemaker cases, oral reconstructive procedures, anchorage of bone conductive hearing aids and prostheses, as well as jewelry for body piercing. Titanium is characterized by convenient mechanical properties such as its high strength-to-weight ratio, malleability, and low density. It has very good corrosion resistance within controlled environments and in the absence of load [3], because it quickly becomes passive, that is due to the creation of an outer layer of shielding material that protects the bulk of the metal from the environment (titanium oxidizes immediately upon exposure to air, forming a thin titanium dioxide (TiO₂) layer, which quickly reforms upon damage in the presence of sufficient oxygen (self-healing effect) [26]. These properties enable its utilization as a dental implant material that can stay in place for several years. Titanium is non-toxic and infrequently rejected by the body, therefore, it has the inherent ability to osseointegrated. However, titanium is unstable concerning a large number of chemical substances (that may be part of the particles of foods, saliva, toothpaste, and prophylactic agents), which decompose teeth plaques, change their metabolism, and cause implants corrosion [3]. These conditions in combination with cyclic loads, titanium, as all metals, are suffering a slow removal of ions from the surface [11].

Metal wear particles, like titanium and iron elements, from dental implant surfaces, have been observed in saliva and gingival fluid, in soft and hard peri-implant tissues of patients carrying titanium dental implants - the highest titanium levels corresponded to patients carrying implants over a longer period, thus indicating that titanium accumulates in peri-implant gingival tissue. Their impact in the pathogenesis of peri-implantitis and the host osteo-immunoinflammatory response is still indefinite, some studies have related the presence of these particles to inflammatory processes [42].

By x-ray dispersion analysis it was detected macrophages loaded with metal particles as indicators of the corrosion process of failed human dental implants in the soft peri-implant tissue [44]. In an in vitro investigation [19], It was showed that peri-implant granulation tissue fibroblasts challenged with titanium dioxide (TiO₂) particles in association with viable *Porphyromonas gingivalis* infection augmented the pro-inflammatory response, up-regulating the gene expression and production of TNF- α ; it was demonstrated in vitro that Ti ions form particles in cell culture and that the activation and secretion of IL-1 β were associated with particles and not to the soluble ions [31]. Furthermore, the insertion of titanium implants and the presence of their traces in the human body may also cause internal diffusion which ultimately leads to titanium ions to concentrate in tissues, regional lymph nodes, and pulmonary tissue.

Metal ions/particles, released into the environment upon prolonged implantation, can be one of the possible causes of metal hypersensitivity reaction (hypersensitivity to biomaterials is often detected in terms of vague pain, skin rashes, fatigue and mal-

aise and in some cases implant loss), as well as other immune dysfunctions [3].

As can be seen from the review data, achievements in the field of dental implantation are based on a deep understanding of the fundamental cellular processes of regeneration and restoration of periodontal tissues, maintaining optimal local conditions that contribute to accelerating the regeneration process. Thorough knowledge of the cellular mechanisms of wound healing and the clinical consequences of modern periodontal treatments should provide further improvement or the development of new treatment strategies for the restoration and regeneration of soft tissues and dental implants. Various immuno-inflammatory mediators and bone-related molecules can be considered potential biomarkers that will be used for monitoring peri-implant health and disease.

Their timely detection and systematic maintenance therapy may have a crucial impact on decreasing the occurrence of peri-implant lesions. Importantly, individual genetic data might contribute to therapeutic planning and prognosis, make its coordination depending on observed genotype. Supplementary evidence concerning the molecular pathophysiology of peri-implantitis may, in the future, benefit the treatment of dental implants, development of preventive approaches to avoid peri-implant tissue breakdown.

REFERENCES

1. Arakawa H, Uehara J, Hara ES, Sonoyama W, Kimura A, Kanyama M, et al. Matrix metalloproteinase-8 is the major potential collagenase in active peri-implantitis. *J Prosthodont Res.* 2012 Oct;56(4):249-55.
2. Atsuta I, Yamaza T, Yoshinari M, Goto T, Kido MA, Kagiya T, et al. Ultrastructural localization of laminin-5 (gamma2 chain) in the rat peri-implant oral mucosa around a titanium-dental implant by immuno-electron microscopy. *Biomaterials* 2005;26:6280-7
3. Barbieri M., F. Mencio, P. Papi et al., "Corrosion behavior of dental implants immersed into human saliva: preliminary results of an in vitro study," *European Review for Medical and Pharmaceutical Sciences*, vol. 21, no. 16, pp. 3543-3548, 2017
4. Basegmez C, Yalcin S, Yalcin F, Ersanli S, Mijiritsky E. Evaluation of periimplant crevicular fluid prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-8 levels from health to periimplant disease status: a prospective study. *Implant Dent.* 2012 Aug;21(4):306-10.
5. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol* 2011;38:188-202
6. Cairo F, Pagliaro U, Nieri M. Soft tissue management at implant sites. *J Clin Periodontol* 2008;35:163-7.
7. Celeste AJ, Rosen V, Buecker JL, Kriz R, Wang EA, Wozney JM. Isolation of the human gene for bone gla protein utilizing mouse and rat cDNA clones. *EMBO J.* 1986;5:1885-90
8. Che C, Liu J, Yang J, Ma L, Bai N, Zhang Q. Osteopontin is essential for IL-1 β production and apoptosis in peri-implantitis. *Clin ImplantDent Relat Res.* 2018 Jun;20(3):384-92.
9. Chow JW, Fox SW, Lean JM, et al. Role of nitric oxide and prostaglandins in mechanically induced bone formation. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1039-44
10. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont.* 1998;11:391-401
11. Delgado-Ruiz R. and G. Romanos, "Potential causes of titanium particle and ion release in implant dentistry: a systematic review," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no.11, pp. 3585-3548, 2018
12. Dereka X, Mardas N, Chin S, Petrie A, Donos N. A systematic review on the association between genetic predisposition and dental implant biological complications. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Jul;23(7):775-88
13. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease: a systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol.* 2015 Apr;42 Suppl16:S158-71.
14. Faot F, Nascimento GG, Bielemann AM, Campão TD, Leite FR, Quirynen M. Can peri-implant crevicular fluid assist in the diagnosis of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2015 May;86(5):631-45.
15. Fonseca FJ, Moraes Junior M, Lourenço EJ, Teles Dde M, Figueredo CM. Cytokines expression in saliva and peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res.* 2014 Feb;25(2):e68-72.
16. Fotoula Nikolopoulou. Saliva and Dental Implants. *Implant Dent* 2006;15:372-376
17. Hall J, Pehrson NG, Ekstubb A, Jemt T, Friberg B. A controlled, cross-sectional exploratory study on markers for the plasminogen system and inflammation in crevicular fluid samples from healthy, mucositis and peri-implantitis sites. *Eur J Oral Implantol.* 2015;8(2):153-66.
18. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):292-304
19. Irshad M, Scheres N, Crielaard W, Loos BG, Wismeijer D, Laine ML. Influence of titanium on in vitro fibroblast-*Porphyromonas gingivalis* interaction in peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2013 Sep;40(9):841-9
20. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, et al. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol.* 2015 Apr;42 Suppl 16:S152-7.
21. Junqueira PA, da Fonseca AM, Bagnoli VR, Giannella-Netto D, Mangueira CL, Coimbra CN, Pinotti JA. Comparison of bone remodeling indicators in climacteric women. *Int J Fertil Women's Med.* 2002;47:174-81.
22. Kolaczowska, E. & Kuberski, P. (2013) Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews Immunology* 13, 159-175
23. Lee CT, Huang YW, Zhu L, Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2017 Jul;62:1-12.
24. Li JY, Wang HL. Biomarkers associated with periimplant diseases. *Implant Dent.* 2014 Oct;23(5):607-11.
25. Liskmann S, Zilmer M, Vihalemm T, Salum, Fischer K. Correlation of peri-implant health and myeloperoxidase levels: a cross-sectional clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15:546-52
26. Longo G., C.A. Ioannidu, A. Scotto d'Abusco, et al., "Improving osteoblast response in vitro by a nanostructured thin film with titanium carbide and titanium oxides clustered around graphitic carbon," *Public Library of Science one*, vol. 11, no. 3, Article ID e0152566, 2016
27. Mantovani, A., Biswas, S. K., Galdiero, M. R., Sica, A. & Locati, M. (2013) Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *Journal of Pathology* 229, 176-185
28. Mardegan GP, Shibli JA, Roth LA, Faveri M, Giro G, Bastos MF. Transforming growth factor- β , interleukin-17, and IL-23 gene expression profiles associated with human peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2017 Jul;28(7):e10-5
29. Niwa T, Mizukoshi K, Azuma Y, et al. Fundamental study

of osteoclast chemotaxis toward chemoattractants expressed in periodontitis. *J Periodontol Res.* 2013;48:773–80

30. Papathanasiou E, Finkelman M, Hanley J, Parashis AO. Prevalence, Etiology and Treatment of Peri-Implant Mucositis and Peri-Implantitis: A Survey of Periodontists in the United States. *J Periodontol.* 2016 May;87(5):493-501.

31. Persson LG, Berglundh T, Lindhe J, Sennerby L. Reosseointegration after treatment of peri-implantitis at different implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:595–6

32. Pettersson M, Kelk P, Belibasakis GN, Bylund D, Molin Thorén M, Johansson A. Titanium ions form particles that activate and execute interleukin-1 β release from lipopolysaccharide-primed macrophages. *J Periodontol Res.* 2017 Feb;52(1):21-32.

33. Pimentel SP, Shiota R, Cirano FR, Casarin RC, Pecorari VG, Casati MZ, et al. Occurrence of peri-implant diseases and risk indicators at the patient and implant levels: A multilevel cross-sectional study. *J Periodontol.* 2018 Sep;89(9):1091-100.

34. Rakic M, Lekovic V, Nikolic-Jakoba N, Vojvodic D, Petkovic-Curcin A, Sanz M. Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2013 Oct;24(10):1110-6.

35. Rakic M, Petkovic-Curcin A, Struillou X, Matic S, Stamatovic N, Vojvodic D. CD14 and TNF α single nucleotide polymorphisms are candidates for genetic biomarkers of peri-implantitis. *Clin Oral Investig.* 2015 May;19(4):791-801.

36. Ramseier CA, Eick S, Brönnimann C, Buser D, Brägger U, Salvi GE. Host-derived biomarkers at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Feb;27(2):211-7.

37. Sánchez-Siles M, Lucas-Azorin J, Salazar-Sánchez N, Carbonell-Meseguer L, Camacho-Alonso F. Salivary Concentration of Oxidative Stress Biomarkers in a Group of Patients with Peri-Implantitis: A Transversal Study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016 Oct;18(5):1015-22.

38. Sanz M, Chapple IL. Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *J Clin Periodontol.* 2012 Feb;39Suppl 12:202-6

39. Schminke B, Vom Orde F, Gruber R, Schliephake H, Bürgers R, Miosge N. The pathology of bone tissue during peri-implantitis. *J Dent Res.* 2015 Feb;94(2):354-61

40. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *J Clin Periodontol* 2014; 41 (Suppl. 15): S6–S22

41. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: an overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2014;29:269–278

42. Souza JC, Barbosa SL, Ariza EA, Henriques M, Teughels W, Ponthiaux P, et al. How do titanium and Ti6Al4V corrode in fluoridated medium as found in the oral cavity? An in vitro study. *Mater Sci Eng C.* 2015 Feb;47:384-93.

43. Takashi Matsuura Junro Yamashita. Dental Implants and Osseous Healing in the Oral Cavity. In book: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 2018, p 949-956

44. Tamai, K., Mitsumori, M., Fujishiro, S., Kokubo, M., Ooya, N., Nagata, Y., Sasai, K., Hiraoka, M. & Inamoto, T. A case of an allergic reaction to surgical metal clips inserted for postoperative boost irradiation in a patient undergoing breast-conserving therapy. *Breast Cancer* 2001; 8: 90–92

45. Taniguchi T, Matsumoto, T, Shindo H. Changes of serum levels of osteocalcin, alkaline phosphatase, IGF-I and IGF-binding protein-3 during fracture healing. *Injury.* 2003;34:477–479

46. Thierbach R, Maier K, Sorsa T, Mäntylä P. Peri-Implant Sul-

cus Fluid (PISF) Matrix Metalloproteinase (MMP) -8 Levels in Peri-Implantitis. *J Clin Diagn Res.* 2016 ay;10(5):ZC34-8.

47. Tonetti MS, Muller-Campanile V, Lang NP. Changes in the prevalence of residual pockets and tooth loss in treated periodontal patients during a supportive maintenance care program. *J Clin Periodontol* 1998;25:1008–16

48. Veen BS, Winther MP, Heeringa P. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2009 Nov;11(11):2899-937

49. Wigianto R, Ichikawa T, Kanitani H, Kawamoto N, Matsumoto N, Ishizuka H. Three-dimensional bone structure around hydroxyapatite and titanium implants in rabbits. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:219–25

50. Zani SR, Moss K, Shibli JA, Teixeira ER, Mairink RO, Onuma T, et al. Peri-implant crevicular fluid biomarkers as discriminants of peri-implant health and disease. *J Clin Periodontol.* 2016 Oct;43(10):825-32.

51. Zhang Y, Lin Z, Foolen J, Schoen I, et al. Disentangling the multifactorial contributions of fibronectin, collagen and cyclic strain on MMP expression and extracellular matrix remodeling by fibroblasts. *Matrix Biol.* 2014;40:62–72

SUMMARY

NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF PERI-IMPLANTITIS (REVIEW)

Orjonikidze A., Mgebrishvili S., Orjonikidze M., Barbakadze I., Kipiani N.V., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University; Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Implant therapy, a modern treatment option for completely and partially edentulous patients. However, numerous clinical studies indicate a sufficiently large number (9-20%) of the failure rate of implants. The achievement of osseointegration depends on many factors, such as a suitable host, alteration in bone metabolism, hormone balance, smoking habits, and local conditions (quantity and quality of bone, biocompatible materials, traumatic surgical technique, occlusal conditions, quality of dental implants, and corrosion of the metal of implants, thoroughness of surgery and healing time).

As can be seen from the review data, achievements in the field of dental implantation are based on a deep understanding of the fundamental cellular processes of regeneration and restoration of periodontal tissues, maintaining optimal local conditions that contribute to accelerating the regeneration process. A thorough knowledge of the cellular mechanisms of wound healing and the clinical consequences of modern periodontal treatments should provide further improvement or the development of new treatment strategies for the restoration and regeneration of soft tissues and dental implants. Various immuno-inflammatory mediators and bone-related molecules can be considered potential biomarkers that will be used for monitoring peri-implant health and disease.

Their timely detection and systematic maintenance therapy may have a crucial impact on decreasing the occurrence of peri-implant lesions. Importantly, individual genetic data might contribute to therapeutic planning and prognosis, make its coordination depending on observed genotype. Supplementary evidence concerning the molecular pathophysiology of peri-implantitis may, in the future, benefit the treatment of dental implants, de-

velopment of preventive approaches to avoid peri-implant tissue breakdown.

Keywords: peri-implant lesion, molecular biomarkers, inflammation, periimplantitis.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРИИМПЛАНТИТА (ОБЗОР)

Орджоникидзе А.Т., Мгебришвили С.А.,
Орджоникидзе М.Т., Барбакадзе И.Д., Кипиани Н.В.,
Саникидзе Т.В.

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

Имплантотерапия - современный вариант лечения полностью и частично беззубых пациентов. Однако многочисленные клинические исследования указывают на высокую частоту (9-20%) случаев неудачной имплантации зубов. Успешная остеоинтеграция зависит от многих факторов, таких как подходящий хозяин, изменение метаболизма кости, гормональный баланс, привычка курения и местные условия (количество и качество кости, биосовместимость материала, травматическая хирургическая техника, окклюзионные состояния, качество имплантатов, коррозия металла имплантатов, тщательность операции и длительность периода заживления).

Данные анализа соответствующей научной литературы выявили, что достижения в области имплантации зубов зависят от понимания происходящих в клетках фундаментальных процессов регенерации и восстановления тканей пародонта, а также местных условий, способствующих ускорению процесса регенерации. Знание клеточных механизмов заживления ран и клинических последствий современных методов лечения пародонта, по всей вероятности, обеспечит дальнейшее улучшение и разработку новых стратегий лечения для восстановления и регенерации мягких тканей и зубных имплантатов. Различные иммуновоспалительные медиаторы и молекулы, связанные с костью, следует рассматривать как потенциальные биомаркеры, которые используются для мониторинга осложнений дентальной внутрикостной имплантации. Своевременное выявление этих биомаркеров и систематическая поддерживающая терапия будет способствовать сокращению частоты повреждения периимплантов. На основании анализа источников научной литературы выявлено, что при терапевтическом планировании и прогнозе следует учитывать индивидуальные генетические факторы, способствующие координации процесса заживления в зависимости от наблюдаемого генотипа. Дальнейшее изучение молекулярной патофизиологии периимплантита позволит повысить результаты лечения и разработать профилактические мероприятия.

რეზიუმე

ახალი მიდგომები პერიიმპლანტიტის მკურნალობისთვის (მიმოხილვა)

ა.ორჯონიკიძე, ს.მღებრიშვილი, მ.ორჯონიკიძე,
ი.ბარბაქაძე, ნ.ყიფიანი, თ.სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
ი.ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

იმპლანტ-თერაპია თანამედროვე სამკურნალო საშუალებაა სრულად და ნაწილობრივ უკბილო პაციენტებისთვის. ამასთან, მრავალი კლინიკური გამოკვლევა მიუთითებს წარუმატებელი იმპლანტაციის საკმაოდ მაღალ მაჩვენებელზე (9-20%). ოსტეოინტეგრაციის პროცესის წარმატება დამოკიდებულია ბევრ ფაქტორზე: ძვლების მეტაბოლიზმის ცვლილებებზე, პორმონალურ ბალანსზე, მოწვევაზე და ადგილობრივ პირობებზე (ძვლის მოცულობა და ხარისხი, მასალების ბიოშეთავსების უნარი, ქირურგიული ტექნიკა, იმპლანტების ხარისხი, ლითონის იმპლანტების კოროზია, ქირურგიული მანიპულაციების ხარისხი).

მიმოხილული ლიტერატურის მონაცემებიდან გამოვლინდა, რომ სტომატოლოგიური იმპლანტაციის სფეროში მიღწეული შედეგები ემყარება პაროდონტის ქსოვილების რეგენერაციისა და ადღენის ფუნდამენტური უჯრედული მექანიზმების დრმა ცოდნას, ადგილობრივი ოპტიმალური პირობების შენარჩუნებას, რაც ხელს უწყობს რეგენერაციის პროცესის დაჩქარებას. ჭრილობების შეხორცების უჯრედული მექანიზმების საფუძვლიანმა ცოდნამ და თანამედროვე პაროდონტალური მკურნალობის კლინიკურმა შედეგებმა უნდა უზრუნველყოს იმპლანტაციის პროცესის შემდგომი გაუმჯობესება ან მკურნალობის ახალი სტრატეგიების შემუშავება რბილი ქსოვილებისა და სტომატოლოგიური იმპლანტების სწრაფი ადღენისა და რეგენერაციისთვის. სხვადასხვა იმუნო-ანთებითი მაჩვენებელი და ძვლების მეტაბოლიზმში მონაწილე მოლეკულები შეიძლება განხილული იყოს პოტენციურ ბიომარკერებად, რომლებიც გამოყენებული იქნება პერი-იმპლანტის მონიტორინგისთვის. მათ დროულ გამოვლენას სისტემატური შემანარჩუნებელი თერაპიის გამოყენების ფონზე შესაძლოა გადამწყვეტი გავლენა ჰქონდეს პერი-იმპლანტის დაზიანების შემთხვევების შემცირებაზე. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ინდივიდუალური გენეტიკური ფაქტორები აგრეთვე უნდა იყოს გათვალისწინებული თერაპიული დაგეგმვისა და პროგნოზის დროს, პროცესის კოორდინაციის გასაადვილებლად გენოტიპის მიხედვით. დაბატებითი მონაცემები პერი-იმპლანტიტის მოლეკულური პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების შესახებ მომავალში შეიძლება მოგვებიანი იყოს სტომატოლოგიური იმპლანტების სამკურნალოდ და პროფილაქტიკური მიდგომების შემუშავებისთვის, პერი-იმპლანტის ქსოვილის დაზიანების თავიდან აცილების მიზნით.

ASSESSMENT OF RISKS OF DEVELOPMENT OF ARTHROFIBROSIS AND PREVENTION OF KNEE EXTENSION DEFICIT SUBSEQUENT TO AN ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION

Akhalkatsi V., Matiashvili M., Maskhulia L., Obgaidze G., Kakhabrishvili Z.

Tbilisi State Medical University, Department of Physical Medicine;
Sports Medicine and Rehabilitation Clinical Center, First University Clinic, Tbilisi, Georgia

Fibrosis is a pathologic process which is a feature of most of the chronic inflammatory diseases. In case of strong progression of fibrotic or scar tissue, irreversible changes can be caused within a variety of tissues and organs [12,14]. Arthrofibrosis, although not common, is one of the most damaging complications for the knee joint following an anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction. According to various data, the incidence of arthrofibrosis after ACL reconstruction is 2-15% [6,12,13]. Currently, it still is not apparent which risk factors affect the development of arthrofibrosis the most [8], however, to discover the risk factors with the most influence we can definitely look into the adequacy of the post-surgery rehabilitation program as well as the technique of the performed surgery, and the functional status of the knee before the aforementioned surgical procedure. Latest researches failed to show any statistically reliable difference between early and delayed ACL reconstruction surgery with respect to the development of arthrofibrosis [2]. At the same time, it was found that the 3 most frequent complications of ACL reconstruction are restriction of full extension, patella-femoral pain, and the limitation of quadriceps muscle functioning. Restriction of extension after the arthroscopic ACL reconstruction procedure is more damaging for the functioning of the knee joint than pre-operative instability and this issue is much more important within a physically active population [7]. However, despite a multitude of existing researches on this topic, there is still no consensus on which risk-factor should be considered a priority with the respect to restoring extension of the knee and what the time limits are for eradicating this deficit [3].

According to various research data, 15% of patients develop different types of mobility limitations in the knee joint after ACL reconstruction surgery. This subset will require additional procedures to restore the function of the joint. These procedures may include following: special, individualized rehabilitation

program, prolonged oral analgesia, additional diagnostic studies, and occasionally manipulation [8]. For patients in whom aggressive physical therapy fails and flexion contracture develops, manipulations under anesthesia or open procedure posteromedial/posterolateral capsulotomy or lysis may be required [10,11].

The goal of our research is identification of limitation of knee extension at an early stage and assessment of risks for the development of arthrofibrosis [4], which necessitates the planning of relatively aggressive rehabilitation interventions with the aim to decrease and eradicate the deficit during knee extension and to limit fibrotic tissue development as well as movement restriction, shortening of the lower limb, limping and chronic knee pain due to patella-femoral joint overuse [1].

It is imperative to be able to identify when the restriction of extension should be deemed dangerous because of the high possibility of developing further movement limitations and it is also hugely important to know how the intervention plan can become more effective at an early stage of rehabilitation in a way that does not hinder the tissue healing/restoration process [4].

Material and methods. The presented research was carried out in the Sports Medicine and Rehabilitation Clinical Center and First University Clinic of Tbilisi State Medical University during the 2016-2020 y.y. and it is based upon the findings derived from the retrospective analysis of 38 male patient cases (mean age 25.42±5.85) with undergone ACL reconstruction and the assessment of importance of the impact of various risk factors on developing a clinically confirmed knee arthrofibrosis. At present, the relation between joint lesions and pain is most commonly assessed by radiographic imaging methods, however the sensitivity of these methods is not sufficient, therefore, functional assessment and the presence of clinical signs/symptoms are vital in confirming the diagnosis (6). The participants of this research were only those patients who had various levels of limi-

Table 1. Division of patients into groups according to passive knee extension deficit

	Group I (0-5°; n=8)	Group II (5-10°; n=24)	Group III (10-20°; n=6)	Total (n=38)
Age (mean±SD)	28.2±1.7	20.4±0.9	27.6±1.4	-
Without Meniscectomy	2 (25%)	8 (33%)	2 (33%)	12 (32%)
Partial Meniscectomy –	6 (75%)	16 (67%)	4 (67%)	26 (68%)
Medial Meniscectomy	4 (67%)	12 (75%)	4 (100%)	20 (77%)
Lateral Meniscectomy	2 (33%)	4 (25%)	0 (0%)	6 (23%)
Pain in the knee area(0-10) (Creaky Joints Pain scale)				
Mild (0-3)	6 (75%)	4 (17%)	0 (0%)	10 (26%)
Moderate (4-6)	2 (25%)	16 (66%)	3 (50%)	21 (55%)
Severe (≥7)	0 (0%)	4 (17%)	3 (50%)	7 (19%)
Effusion (Patellar Tap Test)				
Not available/Low amount	6 (75%)	8 (33%)	1 (17%)	15 (40%)
Moderate	2 (25%)	14 (58%)	3 (50%)	19 (50%)
High amount	0 (0%)	2 (9%)	2 (33%)	4 (10%)

tations (up to 20°) during passive terminal knee extension after the acute phase of postoperative rehabilitation (0-2 weeks) which was not associated with intraarticular problems. Moderate or high amount of effusion in the joint was present in 60% (n=23) of all the cases of knee extension restrictions according to the “Patellar Tap” test and pain of varying intensities during movement was observed in 100% of them (n=38) according to the “Creaky Joints Pain” scale, moreover, 26 patients (68%) had additionally undergone partial meniscectomy.

The participants of our research were male patients that underwent ACL reconstruction with patellar tendon utilization (BTB – autograft) technique. Patients were divided into 3 groups depending on the deficit of passive knee extension (Table 1).

Results and discussion. Analysis of the existing data has shown that 17 available cases of arthrofibrosis can be divided up into groups as follows: Group I – zero cases of arthrofibrosis, Group II – 11 (42%) cases and Group III – 6 (100%) cases, which clearly demonstrates that cases with notable flexion contractures resulted in arthrofibrosis. Therefore, in patients with a 5-10° of knee extension deficit in 2 weeks after surgery, the risk of developing arthrofibrosis amounted to 42% while during the same period, in patients with over 10° of limitation during extension, the chances of developing arthrofibrosis was equal to a 100%. Consequently, this means that on the given stage of rehabilitation in the case of an extension deficit of more than 5° there is a high risk of arthrofibrosis development (anywhere from 42% up to a 100%).

Table 2 illustrates the distribution of 17 clinically confirmed

cases of arthrofibrosis into separate groups and the impact of partial meniscectomy performed in addition to the ACL reconstruction procedure on the development of the aforementioned pathology. According to our research, the cases with isolated ACL reconstruction and the ones with additional meniscectomy do not differ significantly with regard to the development of arthrofibrosis: 8 cases of arthrofibrosis after surgery in patients who underwent only ACL reconstruction and 9 cases - with added meniscectomy (either medial or lateral) ($p>0.05$). There was also no notable correlation identified between the amount of effusion in the knee joint and development of arthrofibrosis: 8 cases of arthrofibrosis in patients with low amount of effusion and 9 cases in patients with moderate and more amount of effusion in the joint ($p>0.05$). As for the presence of pain in addition to extension restriction the results were as follows: Group I – zero cases; Group II – 7 cases (29%) of arthrofibrosis in patients with moderate pain and 4 (17%) cases in patients with severe pain; Group III – 3 (50%) cases with moderate and 3 (also 50%) cases with severe pain resulted in flexion contracture (Table 3).

In order to identify the important role of pain as a risk-factor in the development of knee arthrofibrosis, the patients were divided into 2 groups on the next stage of research. Group A consisted of 17 patients with confirmed arthrofibrosis while group B consisted of 21 patients whose rehabilitation process resulted in complete eradication of the knee joint extension deficit. During the comparison of data on the average level of pain between the patients from groups A and B a reliable difference was identified ($p=0.048$), Table 4.

Table 2. Distribution of cases of arthrofibrosis into groups

Groups	Cases of arthrofibrosis (n%)	Without meniscectomy	Meniscectomy	
			Medial	Lateral
Group I (n=8)	0/0	0	0	0
Group II (n=24)	11/45.8	5	3	3
Group III (n=6)	6/100	3	3	0
Total	17	8	6	3

Table 3. Distribution of the patients into groups according to arthrofibrosis, effusion and pain

Groups	Cases of arthrofibrosis (n%)	Effusion			Pain		
		Not available/ Low amount	Moderate	High amount	Mild (0-3)	Moderate (4-6)	Severe (7)
Group I, (n=8)	0	0	0	0	0	0	0
Group II, (n=24)	11 / 45.8	7	2	2	0	7	4
Group III, (n=6)	6 / 100	1	3	2	0	3	3
Total	17	8	5	4	0	10	7

Table 4. Comparison of the groups A and B according to the Student's t-test student and p-probability value

Groups	Mean M	Standard error of mean SEM	Number of patients n
A (n=17)	5.85	1.4	17
B (n=21)	2.2	1.1	21
t- Criteria		2.05	
P-Probability value		0,048	

Table 5. Comparison of knee extension deficit and arthrofibrosiscases

Level of pain (according to Creaky Joints Pain CJP Scale)	(≥4)	(<4)	Total
Cases of pain	28	10	38
Arthrofibrosis	16 (57%)	1 (10%)	17
Difference %	47		-

Table 6. Evaluation of the risk factors based on the Pearson correlation analyses

Risk factors	R Pearson	R ²	P
Meniscectomy	-0.1	0.01	0.55
Swelling/Effusion	-0.05	0.003	0.77
Pain	-0.65	0.42	0.0001

It was also found that cases of arthrofibrosis are 47% percent higher in patients with knee extension limitation accompanied with considerable level of pain (Table 5).

If we bring this same data onto a chart we can clearly see the overabundance of cases of arthrofibrosis in patients with moderate or severe levels of pain as opposed to patients with mild pain in the knee joint area (Fig. 1 and 2).

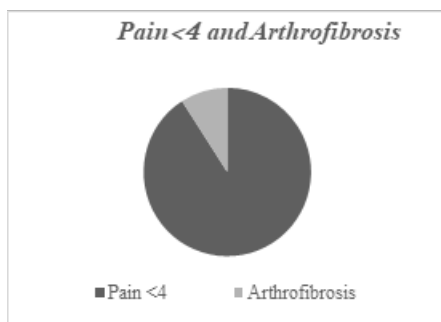


Fig. 1. Correspondence of arthrofibrosis and mild pain

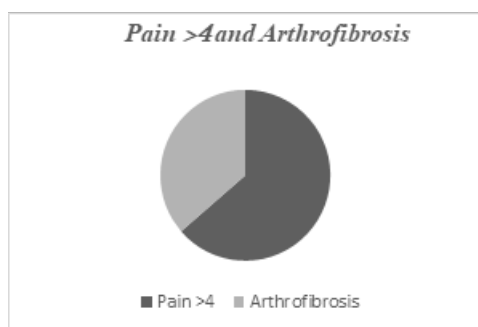


Fig. 2. Correspondence of arthrofibrosis and moderate to severe pain

In order to more specifically determine the impact of certain risk-factors on the development of arthrofibrosis after ACL reconstruction surgery, the existing data was analyzed according to the Pearson correlation criteria.

Table 6. clearly demonstrates that severe levels of pain during the post-operative period is in direct correlation with the process of development of arthrofibrosis (R= -0.65), therefore, together with joint ROM (Range of Motion) restriction, it can be considered as one of the most noteworthy preconditions among the risk-factors that were part of our research.

Arthrofibrosis is not a common complication after ACL re-

construction surgery and its' prevalence in Georgia is between 3-6%. Only 2-3% of post-operative knee ROM limitation cases require surgical interventions, in every other case the complete eradication of ROM restriction is possible by solely active utilization of rehabilitative procedures. However, it is important to note that it's necessary to be able to correctly identify the risk-factors of development of arthrofibrosis and their early signs in order to prevent further limitations of functioning.

74% of patients who took part in our research had moderate to severe levels of pain in the knee 2 weeks after surgery and the correlation between this symptom with the development of arthrofibrosis was highly reliable (Pearson R= -0.65). Moreover, cases of arthrofibrosis were 47% higher with the abovementioned combination of symptoms than with any other risk-factors.

The results of our research grant us the opportunity to identify and manage the risk-factors that pose the biggest threat to the range of motion of the knee and facilitate further development of arthrofibrosis. If restriction of extension and moderate to severe levels of pain in the knee are present 2 weeks after surgery and no corresponding corrections have been made to the rehabilitation program that would have made it more active, the risk of fibrotic processes occurring in the damaged knee becomes considerably high and it amounts to 47%. Restriction of the knee ROM described in our research, that was caused by extension limitation, which can be the sign of the development of further fibrotic processes, more so if the pain persists, is correlated with hamstring muscle contracture during early stages and also with the fibrotic transformation of the posterior part of the joint capsule only during later stages [7]. At the same time, even though a high amount of fluid inside a joint considerably hinders its' mobility mechanically, effusion in a joint does not affect the development of fibrotic processes. Also, no notable influence of additional arthroscopic manipulations associated with meniscectomy was identified with regards to the formation of fibrotic processes.

Our research may considerably strengthen the knowledge of the specific medical personnel that has to manage the rehabilitation procedures of patients that have undergone ACL reconstruction surgery and it could also aid them in correctly identifying and managing possible complications and risk-factors at an early stage.

Conclusions. After the acute rehabilitation phase, 2 weeks from ACL reconstruction surgery, in case the goal of getting the knee to full extension has not been achieved and the deficit is between 5-10°, the risk of developing arthrofibrosis 3-4 weeks

later is 29%, however, if the same deficit is more than 10° - the risk of fibrotic processes occurring around the knee joint amounts to a 100%.

Moderate to severe levels of pain together with extension restriction considerably (by 47%, $P=0.0001$) increases the risk of developing arthrofibrosis in the knee after ACL reconstruction surgery and its' negative influence with regards to developing the abovementioned pathology overshadows other risk factors such as partial meniscectomy and swelling in the knee joint.

To increase the efficiency of the rehabilitation process after a ACL reconstruction procedure when knee extension deficit alongside with moderate or severe level of pain is present, it is most appropriate to incorporate more aggressive interventions into the rehabilitation program and, at the same time, to utilize pain management methods actively during the early stage (after 2 weeks) in order to eradicate the knee extension restriction and prevent arthrofibrosis.

REFERENCES

1. Knee Extension Range of Motion at 4 Weeks Is Related to Knee Extension Loss at 12 Weeks After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction – Sarah Noll, PT, DPT, OCS, ATC; J. Craig Garrison, PhD, PT, ATC, SCS; James Bothwell, MD; and John E. Conway, MD. *The Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, May of 2015
2. Kwok C, Harrison T, Servant C. The optimal timing for anterior cruciate ligament reconstruction with respect to the risk of postoperative stiffness. *Arthroscopy*. 2013; 29:556–565. [PubMed: 23317564]
3. Mayr H, Weig T, Plitz W. Arthrofibrosis following ACL reconstruction—reasons and outcome. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004; 124:518–522. [PubMed: 15480713]
4. Millet, P. J., Johnson, B., Carlson, J., Krishnan, S. & Steadman, J. R. Rehabilitation of the arthrofibrotic knee. *Am. J. Orthop*. 32, 531–538 (2003).
5. Nwachukwu B, McFeely E, Nasreddine A, Udall J, Finlayson C, Shearer D, Micheli L, Kocher M. Arthrofibrosis after anterior cruciate ligament reconstruction in children and adolescents. *J PediatrOrthop*. 2011; 31:811–817. [PubMed: 22101657]
6. Pathological mechanisms and therapeutic outlooks for arthrofibrosis Kayley M. Usher¹, Sipin Zhu, GeorgiosMavropalias, John A. Carrino, JinminZhao. *Bone Research* (2019) 7:9; <https://doi.org/10.1038/s41413>
7. Procedural Intervention for Arthrofibrosis after ACL reconstruction: Trends over Two Decades Thomas L. Sanders, MD, HilalMaraditKremers, MD MSc, Andrew J. Bryan, MD, Walter K. Kremers, PhD, Michael J. Stuart, MD, and Aaron J. Krych, MD. *Knee Surg Sports TraumatolArthrosc*. 2017 February; 25(2): 532–537.
8. Ranawat, C. S., Ranawat, A. S. & Mehta, A. Total knee arthroplasty rehabilitation protocol: what makes the difference? *J. Arthroplast*. 18, 27–30 (2003).
9. Shelbourne KD, Urch SE, Gray T, Freeman H. Loss of normal knee motion after anterior cruciate ligament reconstruction is associated with radiographic arthritic changes after surgery. *Am J Sports Med*. 2012;40:108-113.
10. Said S, Christainsen S, Faunoe P, Lund B, Lind M. Outcome of surgical treatment of arthrofibrosis following ligament reconstruction. *Knee Surg Sports TraumatolArthrosc*. 2011; 19:1704–1708. [PubMed: 21432620]
11. Tjoumakaris, F. P. et al. Arthroscopic lysis of adhesions for the stiff total knee: results after failed manipulation. *Orthopedics* 37, e482–e487 (2014).
12. Usher KM, Zhu S, Mavropalias G, Carrino JA, Zhao J, Xu J. Pathological mechanisms and therapeutic outlooks for arthrofibrosis. *Bone Res*. 2019;7:9. Epub 2019 Mar 26.
13. Werner B, Cancienne J, Miller M, Gwathmey F. Incidence of manipulation under anesthesia or lysis of adhesions after arthroscopic knee surgery. *Am J Sports Med*. 2015; 43:1656–1661. [PubMed: 25883170]
14. Wynn, T. A. & Ramalingam, T. R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat. Med*. 2012; 18, 1028–1040.

SUMMARY

ASSESSMENT OF RISKS OF DEVELOPMENT OF ARTHROFIBROSIS AND PREVENTION OF KNEE EXTENSION DEFICIT SUBSEQUENT TO AN ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION

Akhalkatsi V., Matiashvili M., Maskhulia L., Obgaidze G., Kakhabrishvili Z.

Tbilisi State Medical University, Department of Physical Medicine; Sports Medicine and Rehabilitation Clinical Center, First University Clinic, Tbilisi, Georgia

The goal of our research was to study the impact of various risk-factors on the development of arthrofibrosis in patients with knee extension restriction on an early stage.

The aforementioned research was carried out in the Sports Medicine and Rehabilitation Clinical Center and First University Clinic of Tbilisi State Medical University during the 2016–2020 y.y. and it is based upon the findings derived from the retrospective analysis of 38 male patient cases (mean age 25.42±5.85) with undergone ACL reconstruction and the assessment of importance of the impact of various risk-factors on developing a clinically confirmed knee arthrofibrosis.

In order to identify the important role of pain as a risk factor in the development of knee arthrofibrosis, the patients were divided into 2 groups (A and B). Group A consisted of 17 patients with confirmed arthrofibrosis while group B consisted of 21 patients whose rehabilitation process resulted in complete eradication of knee joint extension deficit.

During the comparison of data on the average level of pain between the patients from groups A and B a reliable difference was identified ($p=0.048$). The presence of pain is in direct correlation with arthrofibrosis development process in the knee ($R= -0.65$), therefore, together with joint ROM (Range of motion) restriction, it can be considered as one of the most noteworthy pre-conditions among the risk-factors that were part of our research.

To increase the efficiency of the rehabilitation process after a ACL reconstruction procedure when knee extension deficit alongside with pain is present, according to the Creaky Joints Pain - CJP scale ≥ 4 , it is most appropriate to incorporate more aggressive interventions into the rehabilitation program and, at the same time, to utilize pain management methods actively during the early stage (after 2 weeks) in order to eradicate knee extension restriction and prevent arthrofibrosis.

Keywords: knee arthrofibrosis, ACL reconstruction, knee extension, Creaky Joints Pain scale, knee effusion, range of motion, rehabilitation.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА РИСКОВ РАЗВИТИЯ АРТРОФИБРОЗА И ПРОФИЛАКТИКА РАЗГИБАТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ

Ахалкаци В.Ю., Матиашвили М.К., Масхулия Л.М., Обгаидзе Г.О., Кахабришвили З.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент физической медицины, Клинический центр спортивной медицины; Первая университетская клиника, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение влияния различных факторов риска на развитие артрофиброза у пациентов с ограничением разгибания колена на ранней стадии.

Исследование выполнено на базе Клинического центра спортивной медицины и реабилитации и Первой университетской клиники Тбилисского государственного медицинского университета в течении 2016-2020 гг. Проанализированы ретроспективные данные 38 пациентов мужского пола (средний возраст 25,42±5,85 лет), которым была выполнена операция по реконструкции передней крестообразной связки и проведена оценка значимости воздействия различных факторов риска на развитие клинически подтвержденного артрофиброза колена.

Для выявления факторов риска развития артрофиброза колена пациенты были разделены на 2 группы: группа А (n=17) - пациенты с диагностированным артрофиброзом; группа В (n=21) - пациенты, которым в результате реабили-

тационных мероприятий полностью устранен дефицит разгибания колленного сустава.

Сравнение средних значений боли у пациентов А и В групп выявило достоверную разницу ($p=0,048$). Наличие боли находится в прямой корреляции с процессом развития артрофиброза в колене ($R=0,65$), поэтому наряду с ограничением диапазона движения в суставе, боль следует рассматривать как наиболее значительный фактор риска.

При наличии боли и дефицита разгибания колена, соответствующего ≥ 4 по шкале Creaky Joints Pain, для увеличения эффективности процесса реабилитации после процедуры реконструкции передней крестообразной связки авторы считают целесообразным включение более агрессивных вмешательств в программу реабилитации и активное использование методов лечения боли на ранней стадии (спустя 2 недели) с целью устранения дефицита разгибания колена и предотвращения артрофиброза.

რეზიუმე

ართროფიბროზის განვითარების რისკების შეფასება და პრევენცია წინა ჯვარედინი იოგის რეკონსტრუქციის შემდგომ მუხლის სახსრის გაშლის დეფიციტის დროს

ვახალკაცი, მამათიაშვილი, ლ.მასხულია, გ.ობგაიძე, ზ.კახაბრიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფიზიკური მედიცინის დეპარტამენტი; სპორტული მედიცინის და რებილიტაციის კლინიკური ცენტრი; პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენს მუხლის სახსრის გაშლის ადრეულ ეტაპზე შეზღუდვის ფონზე რისკ-ფაქტორების გავლენის შესწავლა ართროფიბროზის განვითარებაზე.

წინამდებარე კვლევა ჩატარდა 2016-2020 წწ. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სპორტული მედიცინის და რებილიტაციის კლინიკური ცენტრისა და პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკის ბაზაზე. კვლევაში მონაწილეობდა 38 მამაკაცი (საშუალო ასაკი 25.4 5.85 წელი). ჩატარდა წინა ჯვარედინი იოგის რეკონსტრუქციის შემდგომ შემთხვევათა რეტროსპექტული ანალიზი და შეფასება კლინიკურად დადასტურებული მუხლის ართროფიბროზის განვითარებაზე სხვადასხვა რისკ-ფაქტორების გავლენა.

მუხლის ართროფიბროზის განვითარებაზე ტკივილის, როგორც მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორის, გავლენის შესწავლის მიზნით მოხდა საკვლევი კონტინგენტის 2 ჯგუფად დაყოფა: A ჯგუფში გადანაწილდა 17 პაციენტი დადასტურებული ართროფიბროზის დიაგნოზით, B ჯგუფში - 21 პაციენტი, რომელთა რე-

აბილიტაციის პროცესი დასრულდა მუხლის სახსრის გაშლის დეფიციტის სრული აღმოფხვრით.

A და B ჯგუფების პაციენტების ტკივილის საშუალო მონაცემების შედარებისას გამოვლინდა სარწმუნო განსხვავება ($p=0.048$). ტკივილის სიმპტომის არსებობა მაღალ კორელაციაშია ($R=0.65$) მუხლში ართროფიბროზის განვითარების პროცესთან. ამგვარად, ტკივილის არსებობა, მუხლის სახსრის მოძრაობის სიფართის შეზღუდვასთან ერთად, შეიძლება ჩაითვალოს კვლევაში შესწავლილი რისკ-ფაქტორებიდან ყველაზე საყურადღებოდ.

წინა ჯვარედინი იოგის რეკონსტრუქციის შემდგომ რებილიტაციის ეფექტურობის გაზრდის მიზნით, მუხლის ექსტენსიის შეზღუდვასთან ერთად ტკივილის არსებობისას, Creaky Joints Pain შკალის მიხედვით ≥ 4 შემთხვევაში, მიზანშეწონილია ადრეულ ეტაპზე (2 კვირის შემდეგ) სარეაბილიტაციო პროგრამაში შეტანა აგრესიული ინტერვენციების გამოყენება გაშლის დეფიციტის აღმოფხვრისა და ართროფიბროზის პრევენციისთვის ტკივილის მართვის მეთოდების აქტიურად გამოყენებასთან ერთად.

COMPLETE BLOOD COUNT DERIVED INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

¹Nanava N., ³Betaneli M., ²Giorgobiani G., ¹Chikovani T., ¹Janikashvili N.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Immunology, ²Department of Surgery;
³M. Zodelava Hematology Centre, Tbilisi, Georgia

Acute inflammation is an immune response, normally leading to the elimination of the inductor of damage and repair of injured tissues. When the initial stress factors cannot be eliminated, inflammation lasts a long time and becomes chronic, which ultimately damage healthy cells and tissues. An unresolved, low-grade chronic inflammation is associated with the development of a number of diseases, including metabolic syndrome, cancer, arthritis, colitis, diabetes, atherosclerosis and neurodegenerative diseases [1]. Non-resolving inflammation derived from chronic infections, autoimmune reaction or environmental factors is involved in both – in the etiopathogenesis and in ongoing tumor growth, as demonstrated by experimental and clinical studies [2,3]. In addition, inflammatory cells and mediators are characteristic of tumors that are not epidemiologically associated with inflammation [4]. With some types of cancer, inflammation precedes malignant changes. Conversely, with other types of cancer, oncogenic changes cause an inflammatory microenvironment that promotes the development of tumors [5]. Interestingly though, not all chronic inflammation tend to have protumor activity. Several evidence confirm that a marked chronic inflammatory response in psoriasis is not associated with an increased risk of developing skin cancer [6]. Likewise, infiltration with inflammatory cells is associated with better prognosis in certain tumors (for example, eosinophils in colon tumors, and TAMs in a subset of breast tumors and pancreatic tumors) Suggesting that inflammatory cells may destroy tumor cells, in addition to normal tissue cells [1,3,7].

Based on the recent reports, knowledge on the immune responses generated against solid cancers has grown considerably. However, the pathways that regulate immune activation or tolerance are negligibly defined in hematological cancers. The general difference stem from the fact that Hematological cancers develop within lymphoid organs where immune cells reside and in which antitumor immune responses are typically elicited [8].

Innate immune cells, such as Neutrophils have been shown to be functionally impaired in most patients with hematologic malignancies leading to increased infections and complications, and therefore is associated with poor outcomes. And A growing body of evidence demonstrates that monocytes and macrophages play a key role in the progression of blood tumors [9].

In CLL, higher circulating absolute monocyte counts (AMCs) at diagnosis are associated with worse overall survival [10]. Furthermore, the ratio of absolute lymphocyte counts (ALCs) to AMCs is associated with a more indolent form of the disease.

Up to date, few studies have investigated the potential prognostic value of inflammatory markers such as neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and albumin-globulin ratio (AGR), CRP, albumin, lymphocyte and monocyte count, platelet/lymphocyte ratio in hematologic malignancies [11-16]. However there is no knowledge of the diagnostic role of combination of CBC parameters in hematologic cancer.

Therefore, we intend to investigate the role of inflammatory markers: Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), Platelet-lymphocyte ratio (PLR), Platelet-monocyte ratio (PMR), Hemoglobin-

platelet ratio (HPR), Hemoglobin-lymphocyte ratio (HLR), Lymphocyte-monocyte ratio (LMR), systemic immune-inflammation index (SII) and derived Neutrophil-lymphocyte ratio (dNLR), which were used alone or in combination, in early screenings and diagnoses of hematologic malignancies.

Material and methods. Study was conducted according to the principles of the 1975 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards and was approved by Tbilisi State Medical University Biomedical Research Ethics Committee. Formal consent was not required for this retrospective study, while all data were kept confidential. 23 patients with hematologic malignancies (Hodgkin and non-Hodgkin Lymphomas, myeloid neoplasms) were enrolled in study. Complete blood count (CBC) obtained at the time of diagnosis were used for analysis. 28 age-matched individuals who underwent routine laboratory study were used as controls. Patients who had any type of cancer, acute or chronic infections, autoimmune diseases, hematologic diseases were excluded from the study.

Systemic inflammatory factors, such as the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), Platelet-lymphocyte ratio (PLR), Platelet-monocyte ratio (PMR), Haemoglobin-platelet ratio (HPR), Haemoglobin-lymphocyte ratio (HLR), Lymphocyte-monocyte ratio (LMR), systemic immune-inflammation index (SII) and derived Neutrophil-lymphocyte ratio (dNLR) were analysed from patients with hematologic malignancies and their age-matched controls. The counts for total white blood cells, neutrophils, lymphocytes, platelets, monocyte and hemoglobin were taken from patient's CBC analyses extracted from medical records. NLR was calculated by dividing the absolute count of neutrophils by the absolute count of lymphocytes. Same method applies for the calculation of PLR, PMR, HLR, HPR, LMR ratios. dNLR was calculated using a formula: $dNLR = \text{neutrophil} / (\text{total white cell} - \text{neutrophil})$. SII was defined as follows: $SII = \text{neutrophil} \times \text{platelet} / \text{lymphocyte}$.

Statistical analysis was performed using GraphPad and SPSS softwares. The area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and cut-off values were compared using the receiver operating characteristic (ROC) curve. A $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results and discussion. Table 1 summarizes demographic characteristics and CBC-derived inflammatory markers of patients with hematologic malignancies and age-matched control. Demographic characteristics such as age and gender show no difference between patient and control groups ($p > 0.05$, Table 1). The laboratory data shows although total white blood cells, absolute neutrophils, lymphocyte, monocytes, and total platelets are comparable between patients and controls ($p > 0.05$), inflammatory markers such as NLR, PLR, PMR, HLR, SII and dNLR are significantly higher in patients with blood malignancies compared to age-matched controls ($p = 0.005$, $p = 0.004$, $p = 0.0016$, $p = 0.0026$, $p = 0.0075$, $p < 0.001$, respectively) (Fig. 1). Hemoglobin level is significantly lower in patients ($p = 0.0013$). There is no difference in LMR and HPR levels between the groups.

Table 1. Demographic characteristics and laboratory parameters of patients with hematologic malignancies and age-matched control

Parameters	Patients Group	Control Group	p Value
Age	52.9±11.7	48.3±15.7	NS
Gender: F/M (%)	52.2%/47.8%	57.1%/42.9%	NS
Total white blood cells (×10 ⁹ /L)	7.53±8.1	6.36±1.15	NS
Absolute neutrophil count (×10 ⁹ /L)	5.55±7.2	3.65±0.9	NS
Absolute lymphocyte count (×10 ⁹ /L)	3.2±5.2	2.05±0.4	NS
Absolute monocyte count (×10 ⁹ /L)	3.6±11.9	0.5±0.1	NS
Total platelets (×10 ⁹ /L)	334.6±224.5	248.9±43.9	NS
HGB	11.33±3.3	13.6±0.97	=0.0013
NLR	3.23±2.3	1.85±0.58	=0.005
PLR	308.1±250.2	125.5±30.2	=0.004
PMR	1114.3±934.6	511.2±121.4	=0.0016
HLR	12.0±8.2	6.92±1.45	=0.0026
SII	1241.9±1445.7	466±207.8	=0.0075
LMR	5.5±5.4	4.2±1.07	NS
HPR	0.06±0.04	0.06±0.01	NS
dNLR	2.7±1.6	1.37±0.36	=0.0002

HGB – hemoglobin; NLR – neutrophil/lymphocyte ratio; PLR – platelet/lymphocyte ratio; PMR – platelet/monocyte ratio; HLR – HGB/lymphocyte ratio; LMR – lymphocyte/monocyte ratio; dNLR derived neutrophil-to-lymphocyte ratio; SII - systemic immune-inflammation index; HPR – HGB/platelet ratio; NS – not significant
Data is presented with mean±Standard deviation

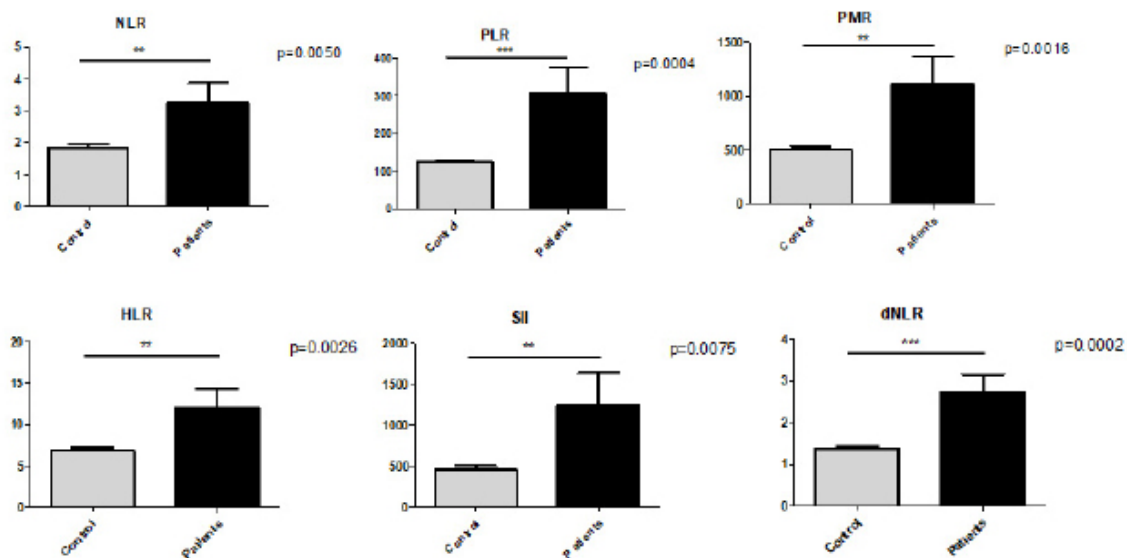


Fig. 1. NLR, PLR, PMR, HLR, SII and dNLR in patients with hematologic malignancies compared with healthy age-matched control

Fig. 1 indicates levels of NLR, PLR, PMR, HLR, SII and dNLR compared between patients with hematologic malignancies and age-matched controls; Data are expressed as mean±SEM

Receiver operating characteristic (ROC) curves for inflammatory markers were plotted (Fig. 2) to identify optimal cut-off values for higher sensitivity and specificity (Table 2). HLR, dNLR and HPR were associated with patients diagnoses ($p < 0.050$). dNLR has the highest AUC score. For diagnosing hematologic malignancies, the AUC of the ROC curve for dNLR was 0.810

with 95% CI of 0.646-0.975, for HLR – 0.712 with 95% CI of 0.480-0.944 and for HPR – 0.692 with a 95% CI of 0.441-0.943. No significant influence was determined for NLR, PLR, PMR, SII and LMR ($p > 0.05$). However, combining these six biomarkers – NLR, PLR, PMR, HLR, SII and dNLR reached the best AUC score – 0.923 with 95% of CI of 0.778-1.000 (Fig 3).

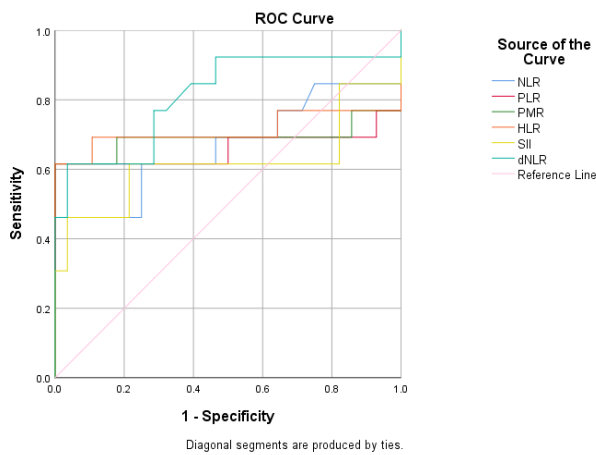


Fig. 2. ROC curves for biomarkers: NLR, PLR, PMR, HLR, SII and dNLR

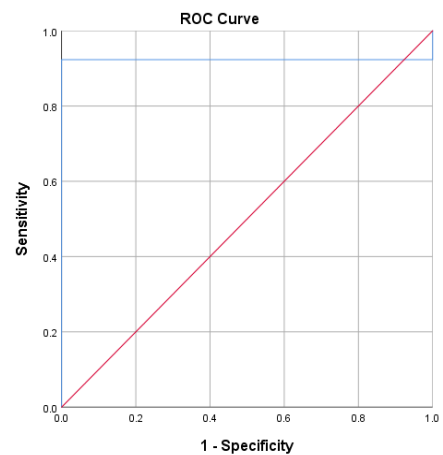


Fig. 3. ROC curve for combination of biomarkers: NLR+PLR+PMR+HLR+SII+dNLR

Table 2. The results of the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the parameters used in the diagnosis of hematologic malignancies

	AUC	Std. Error	95% CI	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P value
NLR	0.666	0.109	0.453-0.879	2.185	61.5	75	0.090
PLR	0.659	0.125	0.415-0.904	196.5	61.5	100	0.104
PMR	0.690	0.122	0.450-0.930	637.895	69.2	82.1	0.053
HLR	0.712	0.118	0.480-0.944	8.675	69.2	89.3	0.031
SII	0.618	0.118	0.387-0.849	533.48	61.5	78.6	0.228
dNLR	0.810	0.084	0.646-0.975	1.4750	76.9	71.4	0.002
HPR	0.692	0.128	0.441-0.943	0.0392	69.2	100	0.050
LMR	0.352	0.126	0.105-0.598	4.1038	38.5	50	0.130
Comb.	0.923	0.074	0.778-1.000	0.4098	92.3	100	0.000

ROC – receiver-operating characteristic; AUC – area under the curve; Std. Error – standard error; CI – confidence interval; NLR – neutrophil/lymphocyte ratio; PLR – platelet/lymphocyte ratio; PMR – platelet/monocyte ratio; HLR – HGB/lymphocyte ratio; LMR – lymphocyte/monocyte ratio; dNLR derived neutrophil-to-lymphocyte ratio; HPR – HGB/Platelet ratio; SII - systemic immune-inflammation index; Comb. - NLR+PLR+PMR+HLR+SII+dNLR

Table 3. Results of Pearson correlation analysis (R) for the investigated inflammatory markers in patients with hematologic malignancies

	NLR	PLR	PMR	HLR	SII	dNLR	HGB
NLR	1	0.737**	0.174	0.503	0.860**	0.423	-0.565*
		P=0.004	P=0.569	P=0.080	P=0.000	P=0.150	P=0.044
PLR		1	0.530	0.716**	0.592*	0.200	-0.607*
			P=0.062	P=0.006	P=0.033	P=0.513	P=0.028
PMR			1	0.202	0.305	-0.084	-0.480
				P=0.508	P=0.311	P=0.784	P=0.097
HLR				1	0.163	-0.114	-0.466
					P=0.595	P=0.711	P=0.109
SII					1	0.452	-0.466
						P=0.121	P=0.109
dNLR						1	-0.425
							P=0.148

Pearson correlations are presented between CBC-derived inflammatory markers: NLR, PLR, MLR, HLR, SII, dNLR and HGB; **Correlation is significant at the 0.01 level, *Correlation is significant at the 0.05

Table 3 shows correlations between studied inflammatory markers calculated with Pearson correlation analysis. NLR and PLR revealed strong negative correlation with HGB levels (correlation coefficient between NLR and HGB, -0.565; $p=0.044$; correlation coefficient between PLR and HGB, -0.607; $p=0.028$) and strong positive correlation with SII (correlation coefficient between NLR and SII, 0.860; $p=0.000$; correlation coefficient between PLR and SII, 0.592; $p=0.033$). PLR had a significant positive correlation with HLR (correlation coefficient, -0.716; $p=0.006$). There was no correlation between the PMR and NLR ($P=0.569$), PLR ($P=0.062$), HLR ($P=0.508$), SII ($p=0.311$), dNLR ($p=0.784$) and HGB ($p=0.0097$), HLR and SII ($p=0.595$), dNLR (0.711) and HGB ($P=0.109$), SII and dNLR ($p=0.121$) and HGB ($p=0.109$).

Since inflammation plays a key role in the onset and development of tumors [17]. Simple-to-use and inexpensive diagnostic and prognostic cancer biomarkers is of great importance. Systemic inflammation leads to alteration in the peripheral blood components [3]. Due to the fact that neutrophils, platelets, lymphocytes, monocytes and hemoglobin have a crucial role in inflammation, ratios of these parameters can act as measurement of the degree of inflammation in cancers. In recent years many studies have shown that different kind of ratios of CBC components: NLR, PLR, MLR, SII are useful in prognostics of many diseases, among them cancer [14,18,19]. NLR, PLR and MLR have already proved themselves as good prognostic factors in many solid tumors [20-23].

Recent study shows that hematological ratios such as PLR and HPR relates to clinicopathological features in colon cancer and their combined application with CEA can improve the diagnostic efficacy of distinguishing between colon cancer and benign colon tumors [24]. Reduced hemoglobin to platelet ratio (HPR) is associated with the poor prognosis of renal cell carcinoma [25]. Prognostic significance of these new tumor biomarkers, such as NLR, PLR and LMR were confirmed in several hematological malignancies such as DLBCL, HL and MM [26,27].

However, there is still little evidence for its significance in other abnormalities of hematopoietic system.

Despite the fact that the value of NLR, PLR and MLR in patients with some hematologic malignancies has been studied before, we were the first to study different CBC-derived biomarkers in combination and reveal the relationships between them.

We demonstrated that the patients with hematologic malignancies have significantly increased level of inflammatory markers: NLR, PLR, PMR, HLR, SII and dNLR and decreased level of HGB in comparison with age-matched controls. Our findings indicate that NLR and PLR positively correlate with each other and SII and negatively correlate with HGB. PLR has positively correlated also with HLR.

Accuracy of studied markers were measured by the area under the ROC curve. It reveals that dNLR has the highest AUC score. For diagnosing hematologic malignancies, the AUC of the ROC curve for dNLR was 0.810 with a 95% CI of 0.646-0.975. However, combining these six markers - NLR, PLR, PMR, HLR, SII and dNLR reached the best AUC score - 0.923 with a 95% of CI of 0.778-1.000.

To our knowledge, we are the first to investigate the diagnostic value of CBC-derived inflammation related eight biomarkers alone and in combination in case of hematologic malignancies.

NLR, PLR, PMR, HLR, SII and dNLR are excellent systemic inflammatory biomarkers and their use in combination could serve as a promising diagnostic and prognostic factors for patients with hematologic malignancies.

Our study has several limitations. First, study was retrospectively designed and was done on a relatively small number of patients. All studied patients were from one clinical center. In future, more studies should be required to further validate the diagnostic and prognostic value of these biomarkers for hematologic malignancies.

We think that NLR, PLR, PMR, HLR, SII and dNLR, which are easily detectable and applicable laboratory parameters, will be a useful prognostic tool in clinical practice, helping individualize the intensity of therapy according to the level of systemic inflammation of each patient.

Acknowledgment. This study was funded by Shota Rustaveli National Science Foundation, Grant № PhD_F_17_20. The provider of the financial support was not involved in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication.

REFERENCES

1. Pazzaglia S, Pioli C. Multifaceted Role of PARP-1 in DNA Repair and Inflammation: Pathological and Therapeutic Implications in Cancer and Non-Cancer Diseases // *Cells*, 2019, vol. 9, no. 1, p. 41, doi: 10.3390/cells9010041.
2. E. Z. P. Chai, K. S. Siveen, M. K. Shanmugam, F. Arfuso, and G. Sethi, "Analysis of the intricate relationship between chronic inflammation and cancer // *Biochem. J.*, 2015, vol. 468, no. 1, pp. 1–15, , doi: 10.1042/BJ20141337.
3. Balkwill F. R. Mantovani A. Cancer-related inflammation: Common themes and therapeutic opportunities // *Semin. Cancer Biol.*, 2012, vol. 22, no. 1, pp. 33–40, doi: 10.1016/j.semcancer.2011.12.005.
4. Grivennikov S. I., Greten F. R., Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer // *Cell*, 2010, vol. 140, no. 6, pp. 883–899, doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
5. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation // *Nature*, 2008, vol. 454, no. 7203, pp. 436–444, doi: 10.1038/nature07205.
6. Nickoloff B. J., Ben-Neriah Y., Pikarsky E. Inflammation and cancer: Is the link as simple as we think? // *J. Invest. Dermatol.*, 2005, vol. 124, no. 6, pp. x–xiv, doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23724.x.
7. Mantovani A., Bottazzi B., Colotta F., et al. The origin and function of tumor-associated macrophages // *Immunol. Today*, vol. 13, no. 7, pp. 265–270, 1992, doi: 10.1016/0167-5699(92)90008-U.
8. Curran E. K., Godfrey J., Kline J. Mechanisms of Immune Tolerance in Leukemia and Lymphoma // *Trends Immunol.* 2017, vol. 38, no. 7, pp. 513–525, , doi: 10.1016/j.it.2017.04.004.
9. Sitlinger A, Brander DM, Bartlett DB. Impact of exercise on the immune system and outcomes in hematologic malignancies. // *Blood Adv.* 2020;4(8):1801-1811. doi:10.1182/bloodadvances.2019001317
10. Y. Herishanu et al. Absolute monocyte count trichotomizes chronic lymphocytic leukemia into high risk patients with immune dysregulation, disease progression and poor survival. // *Leuk. Res.*, vol. 37, no. 10, pp. 1222–1228, 2013, doi: 10.1016/j.leukres.2013.07.017.
11. S. Nakayama et al. Novel prognostic index based on hemo-

globin level and platelet count for diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified in the R-CHOP era. // *Platelets*, vol. 30, no. 5, pp. 637–645, 2019, doi: 10.1080/09537104.2018.1499889.

12. Legouffe E. et al. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma // *Leuk. Lymphoma*, vol. 31, no. 3–4, pp. 351–357, 1998, doi: 10.3109/10428199809059228.

13. Aoki K., Tabata S., Yonetani N., et al. The prognostic impact of absolute lymphocyte and monocyte counts at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era // *Acta Haematol.*, vol. 130, no. 4, pp. 242–246, 2013, doi: 10.1159/000350484.

14. Proctor M. J., McMillan D. C., Morrison D. S., et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer // *Br. J. Cancer*, vol. 107, no. 4, pp. 695–699, 2012, doi: 10.1038/bjc.2012.292.

15. Chi J. et al. Prognostic value of albumin/globulin ratio in survival and lymph node metastasis in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis // *J. Cancer*, vol. 9, no. 13, pp. 2341–2348, 2018, doi: 10.7150/jca.24889.

16. Hussain A., Almenfi H. F., Almedhewi A. M., et al. Laboratory Features of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients, // *Cureus*, vol. 11, no. 5, 2019, doi: 10.7759/cureus.4716.

17. I. M. Rea, D. S. Gibson, V. McGilligan, S. E. McNerlan, H. Denis Alexander, and O. A. Ross, "Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines," *Front. Immunol.*, vol. 9, no. APR, pp. 1–28, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00586.

18. Toria N., Kikodze N., Rukhadze R., Mizandari M. INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE PANCREATIC CANCER: A RETROSPECTIVE STUDY. // *Georgian Med. News*, no. 299, pp. 21–26.

19. Wang D. et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma // *Oncotargets Ther.*, vol. 6, pp. 211–216, 2013, doi: 10.2147/OTT.S41711.

20. Zheng J. et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: A Meta-Analysis and Systematic Review // *Cell. Physiol. Biochem.*, vol. 44, no. 3, pp. 967–981, 2017, doi: 10.1159/000485396.

21. Gu L. et al. Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with cancer: Evidence from a systematic review and meta-analysis // *Oncotarget*, vol. 7, no. 22, pp. 31926–31942, 2016, doi: 10.18632/oncotarget.7876.

22. Yang L. et al. Clinical baseline and prognostic difference of platelet lymphocyte ratio (PLR) in right-sided and left-sided colon cancers // *BMC Cancer*, vol. 17, no. 1, pp. 1–11, 2017, doi: 10.1186/s12885-017-3862-8.

23. Zhu M. L. et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio predict clinical outcome and prognosis for cervical Cancer // *Clin. Chim. Acta*, vol. 483, no. October 2017, pp. 296–302, 2018, doi: 10.1016/j.cca.2018.05.025.

24. Hu Z. et al. Diagnostic value of hematological parameters platelet to lymphocyte ratio and hemoglobin to platelet ratio in patients with colon cancer // *Clin. Chim. Acta*, vol. 501, pp. 48–52, 2020, doi: 10.1016/j.cca.2019.11.036.

25. Albisinni S. et al. The impact of neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and haemoglobin-to-platelet ratio on localised renal cell carcinoma oncologic outcomes // *Prog. en Urol.*, vol. 29, no. 8–9, pp. 423–431, 2019, doi: 10.1016/j.purol.2019.05.008.

26. Solmaz S. et al. Is the platelet-to-lymphocyte ratio a new prognostic marker in multiple myeloma? // *J. Lab. Physicians*, vol. 10 (04), pp. 363–369, Oct. 2018, doi: 10.4103/jlp.jlp_36_18.

27. Stefaniuk P., Szymczyk A., Podhorecka M. The neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios as new prognostic factors in hematological malignancies – a narrative review // *Cancer Manag. Res.*, vol. 12, pp. 2961–2977, 2020, doi: 10.2147/CMAR.S245928.

SUMMARY

COMPLETE BLOOD COUNT DERIVED INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

¹Nanava N., ³Betaneli M., ²Giorgobiani G., ¹Chikovani T., ¹Janikashvili N.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Immunology, ²Department of Surgery; ³M. Zodelava Hematology Centre, Tbilisi, Georgia

Inflammation sometimes can be associated with the development of number of diseases, among them cancer. Few studies show prognostic value of different inflammatory markers, such as lymphocyte and monocyte count, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and others in some types of blood cancers. There is further need to investigate easy measurable diagnostic and prognostic novel biomarkers in hematologic malignancies.

Our aim was to investigate the role of inflammatory markers: NLR, PLR, platelet-monocyte ratio (PMR), hemoglobin-platelet ratio (HPR), hemoglobin-lymphocyte ratio (HLR), lymphocyte-monocyte ratio (LMR), systemic immune-inflammation index (SII) and derived neutrophil-lymphocyte ratio (dNLR), which were used alone or in combination, in early diagnoses of hematologic malignancies.

The counts for total white blood cells, neutrophils, lymphocytes, platelets, monocyte and hemoglobin as well as systemic inflammatory factors, such as NLR, PLR, PMR, HPR, HLR, LMR, SII and dNLR were analysed from patients with hematologic malignancies and their age-matched controls. The area under the curve (AUC), sensitivity, specificity and cut-off values, as well as correlations between these inflammatory markers were analyzed.

The patients with hematologic malignancies have significantly increased level of inflammatory markers: NLR, PLR, PMR, HLR, SII and dNLR in comparison with age-matched controls. NLR and PLR positively correlate with each other and SII and negatively correlate with HGB. Additionally, PLR has positive correlation with HLR. dNLR has the highest AUC score. For diagnosing hematologic malignancies the AUC of the ROC curve for dNLR was 0.810 with a 95% CI of 0.646-0.975. However, combining these six markers - NLR, PLR, PMR, HLR, SII and dNLR reached the best AUC score - 0.923 with a 95% of CI of 0.778-1.000.

Results indicate that NLR, PLR, PMR, HLR, SII and dNLR, which are easily detectable laboratory parameters and reflect systemic inflammatory response can be predictive factors for hematologic malignancies.

Keywords: Inflammatory biomarkers, hematologic malignancies, cancer.

РЕЗЮМЕ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ СТЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

¹Нанава Н.В., ³Бетанели М.А., ²Гиорგობიანი Г.Т.,
¹Чиковани Т.И., ¹Джаникашвили Н.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, ¹департамент иммунологии; ²департамент хирургии; ³Гематологический центр М. Зодзелава, Тбилиси, Грузия

Воспаление иногда может быть связано с развитием целого ряда заболеваний, в том числе и рака. Малочисленные исследования указывают на возможное прогностическое значение различных воспалительных маркеров при некоторых видах рака крови. К этим маркерам относятся: количество лимфоцитов и моноцитов, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), соотношение тромбоцитов и лимфоцитов (PLR). В будущем весьма значимо выявление новых, легко измеряемых диагностических и прогностических биомаркеров гематологических опухолей.

Целью исследования явилось выявление роли воспалительных маркеров NLR, PLR, соотношение тромбоцитов и моноцитов (PMR), соотношение гемоглобина и тромбоцитов (HPR), соотношение гемоглобина и лимфоцитов (HLR), соотношение лимфоцитов и моноцитов (LMR), индекс системного иммунного воспаления (SII) и производное соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (dNLR), как в отдельности, так и в комбинации, при ранней диагностике гематологической неоплазии.

В крови больных гематологическими неоплазиями и лиц соответствующих контрольных возрастных групп определено общее количество белых клеток крови, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, уровень гемоглобина, так же, как и системные воспалительные факторы - NLR, PLR, PMR, HPR, HLR, LMR, SII и dNLR. Были изучены площадь под кривой (AUC), чувствительность, специфичность и пороговое значение, а также корреляции, существующие между указанными воспалительными маркерами.

У пациентов с гематологическими неоплазиями значительно повышен уровень воспалительных маркеров: NLR, PLR, PMR, HLR, SII и dNLR в сравнении с контрольной возрастной группой. NLR и PLR положительно коррелируют друг с другом и с SII, однако наблюдается отрицательная корреляция с HGB. PLR также имеет положительную корреляцию с HLR. dNLR имеет наивысшие показатели AUC. Для диагностирования гематологических неоплазий AUC ROC-кривая для dNLR составила 0.810; 95% доверительный интервал - 0.646-0.975. Однако комбинированное использование всех перечисленных шести маркеров - NLR, PLR, PMR, HLR, SII и dNLR дает наилучший показатель AUC - 0.923; 95% доверительный интервал - 0.778-1.000.

Полученные результаты показывают, что NLR, PLR, PMR, HLR, SII и dNLR, являясь легко измеряемыми лабораторными показателями системного иммунного воспаления, могут оказаться предикторами для гематологических опухолевых заболеваний.

რეზიუმე

სისხლის საერთო ანალიზიდან მიღებული ანთებითი ბიომარკერები ავთვისებიანი ჰემატოლოგიური სიმსივნეების მქონე პაციენტებში

¹ნ.ნანავა, ³მ.ბეტანელი, ²გ.გიორგობიანი, ¹თ.ჩიქოვანი,
¹ნ.ჯანიკაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹იმუნოლოგიის დეპარტამენტი; ²ქირურგიის დეპარტამენტი; ³მ.ზოდელავას ჰემატოლოგიური ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ანთება ზოგჯერ შეიძლება დაკავშირებული იყოს მთელი რიგი დაავადებების განვითარებასთან, მათ შორის კიბოსთანაც. ლიტერატურაში გვხვდება კვლევები, სადაც სისხლის ზოგიერთი სიმსივნის დროს სხვა-დასხვა ანთებითი მარკერის პროგნოზული მნიშვნელობა ნაჩვენებია. ეს მარკერებია: ლიმფოციტებისა და მონოციტების რაოდენობა, ნეიტროფილ-ლიმფოციტების ფარდობა (NLR), თრომბოციტ-ლიმფოციტების ფარდობა (PLR) და სხვა. საჭიროა შემდგომი კვლევები ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეებისთვის ახალი, მარტივად გაზომვადი დიაგნოსტიკური და პროგნოზული ბიომარკერების დასადგენად.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰემატოლოგიური სიმსივნეების ადრეულ დიაგნოსტიკაში ისეთი ანთებითი მარკერების როლის დადგენა, როგორცაა: NLR, PLR, თრომბოციტ-მონოციტების ფარდობა (PMR), ჰემოგლობინ-თრომბოციტების ფარდობა (HPR), ჰემოგლობინ-ლიმფოციტების ფარდობა (HLR), ლიმფოციტ-მონოციტების ფარდობა (LMR), სისტემური იმუნური ანთების ინდექსი (SII) და ნეიტროფილ-ლიმფოციტების ფარდობის წარმოებული (dNLR). ბიომარკერები გამოიკვლიეთ როგორც ცალ-ცალკე, ასევე კომბინაციაში.

ავთვისებიანი ჰემატოლოგიური სიმსივნეების მქონე პაციენტებსა და მათი ასაკის შესაბამის საკონტროლო ჯგუფში შევისწავლეთ სისხლის თეთრი უჯრედების, ნეიტროფილების, ლიმფოციტების, თრომბოციტების და მონოციტების საერთო რაოდენობა, ჰემოგლობინის დონე და, ასევე, სისტემური ანთებითი ფაქტორები, როგორცაა, NLR, PLR, PMR, HPR, HLR, LMR, SII და dNLR. გააანალიზეთ მრუდის ქვედა ფართობი (AUC), მგრძობილობა, სპეციფიკურობა, ზღვრული ოპტიმალური მნიშვნელობა და დავადებულთა შესწავლილ ანთების მარკერებს შორის არსებული კორელაცია. დადგინდა, რომ ავთვისებიანი ჰემატოლოგიური სიმსივნეების მქონე პაციენტებში, კონტროლის ჯგუფთან შედარებით მნიშვნელოვნად მაღალია ანთებითი მარკერები: NLR, PLR, PMR, HLR, SII და dNLR. მათგან NLR და PLR დადებით კორელაციაშია ერთმანეთთან და SII-თან, ხოლო უარყოფითად კორელირებს HGB-თან. PLR დადებითად კორელირებს HLR-თან. აღსანიშნავია, რომ dNLR-ს აქვს ყველაზე მაღალი AUC მაჩვენებელი. ავთვისებიანი ჰემატოლოგიური სიმსივნის მქონე პაციენტებში dNLR-თვის მიღების ოპერატიული მახასიათებლის (ROC) მრუდის AUC შეადგენს 0.810-ს 95% სარწმუნოების ინტერვალით (CI) 0.646-0.975 ფარგლებში. ამ ექვსი მარკერის კომბინირებულმა გამოყენებამ მოგვცა ყველაზე მაღალი AUC მაჩვენებელი - 0.923, 95% CI 0.778-1.000. კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ მარტივად გაზომვადი ბიომარკერები - NLR, PLR, PMR, HLR, SII და dNLR, რომლებიც სისტემური ანთებითი პასუხის მახასიათებელია, შესაძლებელია გამოდგეს ავთვისებიანი ჰემატოლოგიური სიმსივნეების მაჩვენებლად.

PERIPHERIAL BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH REFRACTORY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

¹Metreveli S., ³Kvachadze I., ^{1,2}Kikodze N., ¹Chikovani T., ¹Janikashvili N.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Immunology; ²Institute of Medical Biotechnology; ³Department of Physiology, Georgia

Immune thrombocytopenia (ITP, also called idiopathic thrombocytopenic purpura) is an acquired thrombocytopenia caused by autoantibodies against platelet antigens [1]. It is one of the most common causes of thrombocytopenia in otherwise asymptomatic adults. The pathogenesis of ITP is incompletely understood.

Therapy for immune thrombocytopenia (ITP) differs for different patients: some do not require any treatment; others have a spontaneous remission or respond to first-line therapy with glucocorticoids; and others continue to have severe thrombocytopenia necessitating additional therapy [2]. Second-line therapy is generally reserved for patients with thrombocytopenia that are refractory for first-line treatment and is associated with significant bleeding symptoms (e.g., mucosal purpura, more serious bleeding) or for severe, persistent or recurrent thrombocytopenia (e.g., platelet count <20,000/microL) following glucocorticoid-based treatments [3-6]. The group of patients we have investigated in this report was refractory for the first line treatment and had splenectomy as a second-line therapy.

Inflammation is known to have a significant role in the course of many benign and malignant diseases. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) have been used frequently as a marker of systemic inflammation in recent years. Liping Wang et al. demonstrated that NLR was significantly higher in systemic lupus erythematosus (SLE) patients than in healthy controls (SMD=1.43; 95% CI, 0.98–1.88) [7]. PLR and NLR are also frequently used in clinical studies for Rheumatoid Arthritis (RA) [8-10]. Most of the investigations of inflammatory factors with ITP patients are associated with the first line treatment. It has been studied the response to corticosteroid therapy associated with NLR in ITP [11], Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) has also been investigated in different studies, risk of recurrence in ITP patients with first-line treatment, correlation between PLR and Glucocorticoid resistance in newly identified ITP [12,13], but evidence regarding association between inflammatory factors in patients with ITP who are refractory to first line treatment is limited.

Herein, we have investigated the altered NLR, PLR, plate-

let to monocyte ratio (PMR), derived NLR (dNLR) and systemic immune-inflammation index (SII) values in ITP patients who had splenectomy as a second line treatment and compare it with age-matched control group and their correlation with platelet count.

Material and methods. This study was carried out in accordance with the principles of the 1975 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards, and was approved by Tbilisi State Medical University Biomedical Research Ethics Committee. Formal consent was not required for this retrospective study, while all data were kept confidential.

Systemic inflammatory factors NLR, PLR, PMR, dNLR, and SII were conveyed and analyzed from 6 ITP patients who were refractory to first line treatment and had splenectomy as a second line therapy, and 28 age-matched controls (the patients who had other hematologic disease, cancers, acute or chronic infections, liver or kidney disease, were excluded from the study).

The counts for white blood cells, neutrophil, lymphocyte, platelet and monocyte were taken from patient's CBC analyses extracted from medical records. NLR, PLR, PMR were calculated as the absolute count of neutrophils, platelets, monocytes respectively, divided by the absolute lymphocyte count. The dNLR was calculated using a formula: dNLR= neutrophil/(total white cell - neutrophil). The SII was defined as follows: SII = monocyte X Platelet/lymphocyte.

Statistical analysis was performed using Graph Pad and SPSS software. Correlations between the variables were determined by Spearman's correlation coefficient. The area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and cut-off values were compared using the receiver operating characteristic (ROC) curve. A P<0.05 was considered as statistically significant. Categorical variables were shown as percentages and continuous variables were presented as mean ± standard deviation (SD).

Result and discussion. Patient characteristics and laboratory parameters are summarized in Table 1. The median age of the patients at the time of diagnosis was 49 years (range, 20-76), the genders was equal. None of the ITP patient had response on first line treatment; in all cases were done splenectomy as a second line therapy.

Table 1. Demographic characteristics and laboratory parameters of patients with refractory ITP and age-matched control

Parameters	Patients Group (n = 6)	Control Group (n = 28)	p Value
Age	49.00 ± 9.38	48.3±15.7	NS
Gender: F/M (%)	50/50%	57.1/42.9%	NS
Total white blood cells (×109/L)	8.39 ± 1.968	6.36 ± 1.15	=0.0294
Absolute neutrophil count (×109/L)	5.94 ± 1.65	3.65 ± 0.9	=0.0037
Absolute lymphocyte count (×109/L)	2.53 ± 0.65	2.05 ± 0.4	NS
Absolute monocyte count (×109/L)	0.58 ± 0.19	0.5 ± 0.1	NS
Total platelets (×109/L)	52.33 ± 21.32	248.9 ± 43.9	<0.0001
Hemoglobin	12.47 ± 0.77	13.6 ± 0.97	=0.440

Table 2. Comparison of systemic inflammatory factors in ITP patients and age-matched control groups

Parameters	ITP n=6	Control n=28	P value
NLR	3.763±0.6894	1.849±0.1112	<0.0001
PLR	25.14±5.007	125.5±5.713	<0.0001
PMR	76.60±15.18	511.2±22.96	<0.0001
dNLR	2.750±0.5241	1.366±0.06943	<0.0001
SII	25.13±8.754	63.30±3.985	0.0003

NLR - neutrophil lymphocyte ratio, PLR - platelet lymphocyte ratio, PMR - platelet monocot ratio, dNLR - Derived neutrophil to lymphocyte ratio, The SII - Systemic Immune-Inflammation Index

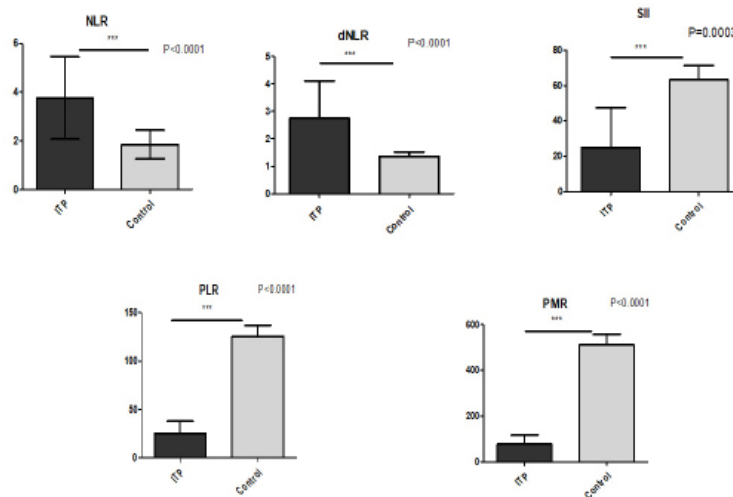


Fig. 1. NLR, PLR, PMR, dNLR, and SII in refractory ITP Patients compared with age-matched control

Table 3. The results of the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of refractory ITP patients compared with age-matched control

	AUC	SE	95% CI	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	p-value
NLR	0.875	0.104	0.671–1.000	2.64	83.3	99.92	=0.04
PLR	1.000	0.067	1.000–1.000	59.25	100	100	=0.05
PMR	1.000	0.000	1.000–1.000	211.25	100	100	<0.001
dNLR	0.869	0.115	0.644–1.000	1.91	83.3	99.96	<0.001
SII	0.899	0.059	0.782–1.000	47.45	83.3	99.78	=0.002

We explored higher NLR, dNLR in ITP patients than the control group (Fig. 1). The NLR in age-matched control and ITP were 1.849±0.1112 and 3.763±0.6894 (p<0.0001); dNLR were 1.366±0.06943 and 2.750±0.5241 (p<0.0001); SII were diminished in ITP patients compared to healthy group 25.13±8.754 and 63.30±3.985 (p=0.0003), as shown in Table 2, Figure 1. PLR and PMR were significantly low in ITP Patients compared to age-matched control. PLR was 25.14±5.007 and 125.5±5.713 in ITP and control group respectively (p<0.0001). PMR was also significantly low in ITP patients compared to control group 76.60±15.18 and 511.2±22.96 (p<0.0001).

ROC – receiver-operating characteristic; CI – confidence interval; AUC – area under the curve; SE – standard error; NLR – neutrophil/lymphocyte ratio; PLR – platelet/lymphocyte ratio; PMR: platelet monocot ratio; dNLR derived neutrophil-to-lymphocyte ratio; SII: Systemic Immune-Inflammation Index

The results of the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of studied parameters are presented in Table 3. All have an area under the curve of more than 0.5. PLR and

PMR had the highest AUC scores of 1.000 with a 95% CI of 1.000–1.000, followed by SII (0.899), NLR (0.875) and dNLR (0.869).

The Study demonstrates that PLT was negatively correlated with NLR and dNLR r=-0.605, P value is below 0.01 level. There was positive correlation with SII r=0.799; PLR r=0.863; PMR r=0.40. P value is also below 0.01 levels (Table 4).

The pathogenesis of ITP is incompletely understood. Reduced platelet lifespan is due to antibody-mediated destruction produced by the patient's B cells, most often directed against platelet membrane glycoproteins such as GPIIb/III; however, other mechanisms are likely important, including autoreactive cytotoxic T cells, as well as humoral and cellular autoimmunity directed at megakaryocytes, causing impaired platelet production. [1][14][15]. Antibody production in ITP appears to be driven by CD4-positive helper T cells reacting to platelet surface glycoproteins, possibly involving CD40:CD40L co-stimulation [16]. Splenic macrophages appear to be the major antigen-presenting cells.

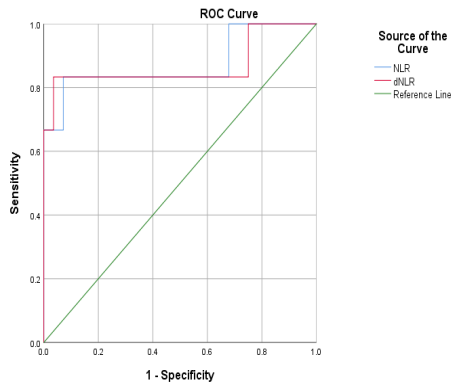


Fig. 2. ROC curves for peripheral blood biomarkers, NLR, dNLR

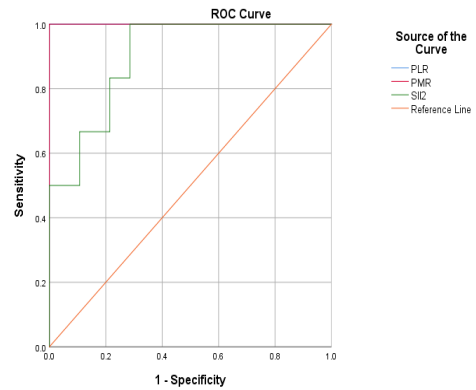


Fig. 3. ROC curves for PLR, PMR and SII

Table 4. Correlation coefficients of inflammatory biomarkers: NLR, PLR, PMR, dNLR, and SII with PLT in refractory ITP

	NLR	dNLR	PLR	SII	PMR	NLR
PLT	-0.605*	-0.605*	0.863*	0.799*	0.840*	-0.605*
P value	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

PLT- platelets total; NRL – neutrophil/lymphocyte ratio; PLR – platelet/lymphocyte ratio; PMR: platelet monocot ratio; dNLR derived neutrophil-to-lymphocyte ratio; SII: Systemic Immune-Inflammation Index.

* - correlation is significant at the 0.01 level

Inflammatory factors have been studied in many autoimmune diseases. Lixiu Li et al demonstrates NLR in SLE patients and compares it with the healthy controls. NLR in SLE patients were significantly elevated and had high diagnostic value (sensitivity, 0.574; specificity, 0.926; 95% CI, 0.668-0.845; $P < 0.001$). [17]

Zunni Zhang et al observed Behcet Disease diagnostic values of NLR, HB and combined NLR with HB and found the value particularly high when combine NLR with HB.[18]

Go Eun Yang et al. showed that in chronic ITP patients NLR level is low at diagnosis (1.23 ± 1.38 vs. 1.54 ± 1.15 , $P = 0.42$) compared after recovery when NLR is significantly high (1.58 ± 1.71 vs. 1.31 ± 0.76 , $P = 0.21$).[8]

In a study conducted by Jun Song et al, they found that PLR may be a useful parameter to consider the risk of recurrence in ITP patients receiving first-line therapy. [13]

As there are limited data of inflammation markers in refractory ITP, in our study we evaluated the inflammation factors NLR, PLR, and MLR, dNLR, and SII in ITP patients who were refractory to first line therapy and had a splenectomy as a second line treatment and compared the results with aged matched control group.

In conclusion, this study certifies that inflammatory factors in ITP patients significantly differ from the aged matched control group. The correlation significance of biomarkers with PTL were below the 0.01 level. However, this is a retrospective analysis and more and larger scale research is needed to confirm as the validity of such biomarkers.

Acknowledgment. This study was funded by Shota Rustaveli National Science Foundation, Grant № PhD_F_17_50. The provider of the financial support was not involved in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication.

REFERENCES

1. Article R. Receptors That Are Expressed By Tissue Macrophages, Predominantly in the Spleen// English J., vol. 346, no. 13, pp. 995–1008, 2011.

2. Cines D. B., Bussel B. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) //Blood, vol. 106, no. 7, pp. 2244–2251, 2005, doi: 10.1182/blood-2004-12-4598.

3. Ghanima W., Godeau B., Cines D. B., Bussel J. B. How I treat immune thrombocytopenia: The choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment// Blood, vol. 120, no. 5, pp. 960–969, 2012, doi: 10.1182/blood-2011-12-309153.

4. Wang K. K. W., N. M. Charles C., Heddle, E. Arnold, L. Molnar, and D. M. Arnold, “Understanding why patients with immune thrombocytopenia are deeply divided on splenectomy // Heal. Expect., vol. 17, no. 6, pp. 809–817, 2014, doi: 10.1111/j.1369-7625.2012.00806.x.

5. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP//Br. J. Haematol., vol. 181, no. 2, pp. 183–195, 2018, doi: 10.1111/bjh.15090.

6. Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: Challenges and best practices // Am. J. Hematol., vol. 93, no. 6, pp. 816–823, 2018, doi: 10.1002/ajh.25092.

7. Wang L., Wang C., Jia X., et al. Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis // Clinics, vol. 75, 2020, doi: 10.6061/clinics/2020/e1450.

8. Yang G. E., Lee M. J., Yoo J. H., Chueh H. W., “Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) as a Predictive Marker for Prognosis in the Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) //Clin. Pediatr. Hematol., vol. 23, no. 2, pp. 83–89, 2016, doi: 10.15264/cpho.2016.23.2.83.

9. Gasparyan A. Y., Ayvazyan L., Mukanova U., et al. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases // Ann. Lab. Med., vol. 39, no. 4, pp. 345–357, 2019, doi: 10.3343/alm.2019.39.4.345.

10. Gharagozloo M. et al. CLINICAL STUDY Immune-mediated cochleovestibular disease // Bratisl. lek List., vol. 116, no. 5, pp. 296–301, 2015, doi: 10.4149/BLL.

11. Eren R. et al. Neutrophil Lymphocyte Ratio in Estimating Response to Corticosteroid Treatment in Immune Throm-

- bocytopenia Patients // *Istanbul Med. J.*, vol. 20, no. 1, pp. 54–57, 2019, doi: 10.4274/imj.galenos.2018.76158.
12. Wang L. H., Chen C., Q. Wang, J. et al. Platelet to lymphocyte ratio and glucocorticoid resistance in newly diagnosed primary immune thrombocytopenia: A retrospective cohort study // *Med. Sci. Monit.*, vol. 25, pp. 7321–7331, 2019, doi: 10.12659/MSM.916907.
13. Song J., Chen C., Wang Q., et al. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) is associated with immune thrombocytopenia (ITP) recurrence: A retrospective cohort study // *Med. Sci. Monit.*, vol. 25, pp. 8683–8693, 2019, doi: 10.12659/MSM.917531.
14. Michel M. et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia // *Br. J. Haematol.*, vol. 119, no. 2, pp. 354–358, 2002, doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03817.x.
15. Kuwana M., Kaburaki J., Okazaki Y., et al. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus // *Rheumatology*, vol. 45, no. 7, pp. 851–854, 2006, doi: 10.1093/rheumatology/ke010.
16. Sukati H., Watson H. G., Urbaniak S. J., Barker R. N. Mapping helper T-cell epitopes on platelet membrane glycoprotein IIIa in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura // *Blood*, vol. 109, no. 10, pp. 4528–4538, 2007, doi: 10.1182/blood-2006-09-044388.
17. Li L., Xia Y., Chen C., et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in systemic lupus erythematosus disease: A retrospective study // *Int. J. Clin. Exp. Med.*, vol. 8, no. 7, pp. 11026–11031, 2015.
18. Zhang Z., Su Q., Zhang L., et al. Diagnostic value of hemoglobin and neutrophil-to-lymphocyte ratio in Behcet Disease // *Med. (United States)*, vol. 98, no. 52, 2019, doi: 10.1097/MD.0000000000018443.

SUMMARY

PERIPHERAL BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH REFRACTORY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

¹Metreveli S., ³Kvachadze I., ^{1,2}Kikodze N., ¹Chikovani T., ¹Janikashvili N.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Immunology; ²Institute of Medical Biotechnology; ³Department of Physiology, Georgia

Immune thrombocytopenia is an acquired thrombocytopenia caused by autoantibodies against platelet antigens, the pathogenesis of ITP is incompletely understood. Evidence regarding association between inflammatory factors in patients with ITP who are refractory to first line treatment is limited. The purpose of our study was to investigate the diagnostic value of NLR, PLR, and PMR, dNLR, and SII in ITP patients who were refractory for the first line treatment and had splenectomy as a second-line therapy.

Statistical analyses of inflammatory biomarkers were performed using SPSS v.26 and Graph Pad Prism. Correlations between the variables were determined by Spearman's correlation coefficient. The area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and cut-off values were compared using the receiver operating characteristic (ROC) curve.

Our data revealed that NLR and dNLR were increased ($p < 0.0001$), while SII level was decreased ($p = 0.0003$), PMR and PLR were also significantly low ($p < 0.0001$) in ITP patients

compared with the age matched control group. In addition PLT level was negatively correlated with NLR and dNLR ($r = -0.605$, $P < 0.01$), while there was positive correlation with SII, PLR, PMR (SII $r = 0.799$; PLR $r = 0.863$; PMR $r = 0.40$, $P < 0.01$). ROC curve analysis revealed AUC of PLR and PMR were 1.000 ($P = 0.05$ and $P < 0.001$), followed by SII 0.899 ($P = 0.002$), NLR 0.875 ($P = 0.04$) and dNLR 0.869 ($P = 0.05$).

We observed that inflammatory factors in ITP patients significantly differ from the age matched controls, however larger scale research is needed to confirm the validity of such biomarkers.

Keywords: Immune thrombocytopenia, NLR, PLR, PMR, dNLR, SII, PLT.

РЕЗЮМЕ

БИОМАРКЕРЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

¹Метревели С.Д., ³Квачадзе И.Д., ^{1,2}Кикодзе Н.О.,
¹Чиковани Т.И., ¹Джаникашвили Н.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, ¹департамент иммунологии; ²Институт медицинской биотехнологии; ³департамент физиологии, Грузия

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) является приобретенной тромбоцитопенией, вызванной аутоантителами к антигенам тромбоцитов. Патогенез ИТП до конца не изучен. Доказательства связи между воспалительными факторами у пациентов с ИТП, не поддающихся лечению первой линии, ограничены.

Целью данного исследования явилась оценка диагностической ценности соотношений нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), тромбоцитов и лимфоцитов (PLR), моноцитов и тромбоцитов (PMR), производного соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (dNLR) и системного индекса иммунного воспаления (SII) у пациентов с ИТП, рефрактерных к лечению первой линии и которым в качестве терапии второй линии была проведена спленэктомия.

Статистический анализ воспалительных биомаркеров проводился с использованием SPSS v.26 и Graph Pad Prism. Корреляции между переменными определялись коэффициентом корреляции Спирмена (Spearman). Исследованы площадь под кривой (AUC), чувствительность, специфичность и пороговое значение с использованием кривой рабочих характеристик приемника (ROC).

Анализ наших данных показал, что у пациентов с ИТП, по сравнению с контрольной группой, показатели NLR и dNLR были статистически достоверно увеличены ($p < 0,0001$), в то время как уровень SII был снижен ($p = 0,0003$); PMR и PLR также были значительно низкими ($p < 0,0001$). Кроме того, уровень PLT отрицательно коррелировал с NLR и dNLR ($r = -0,605$, $p < 0,01$), в то же время отмечалась положительная корреляция с SII, PLR и PMR (SII $r = 0,799$; PLR $r = 0,863$; PMR $r = 0,40$, $P < 0.01$).

Анализ кривой ROC показал, что AUC для PLR и PMR составила 1.000 ($p = 0,05$ и $p < 0,001$), далее следовали SII - 0,899 ($P = 0,002$), NLR - 0,875 ($P = 0,04$) и NLR - 0,869 ($p = 0,05$).

Таким образом, воспалительные факторы у пациентов с ИТП значительно отличаются от показателей контрольной группы, однако для подтверждения достоверности данных биомаркеров необходимы более масштабные исследования.

რეზიუმე

პერიფერული სისხლის ბიომარკერები რეფრაქტერული იმუნური თრომბოციტოპენიის მქონე პაციენტებში

¹ს.მეტრეველი, ³ი.კვაჭაძე, ^{1,2}ნ.ქიქოძე, ¹თ. ჩიქოვანი, ¹ნ.ჯანიკაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹იმუნოლოგიის დეპარტამენტი; ²სამდიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი; ³ფიზიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

იმუნური თრომბოციტოპენია (ITP) წარმოადგენს შექცენილ თრომბოციტოპენიასრასაც თრომბოციტების საწინააღმდეგოდ მიმართული აუტოანტისხეულები იწვევს. ITP-ის პათოგენეზი ბოლომდე შესწავლილი არ არის. ლიტერატურაში მწირია მტკიცებულებანი სისტემური ანთებითი ფაქტორების როლის შესახებ პირველი რიგის მკურნალობის მიმართ რეფრაქტერული ITP-ს მქონე პაციენტებში. წარმოდგენილ კვლევაში, სისტემური ანთების მარკერების სადიაგნოსტიკო მნიშვნელობის დადგენის მიზნით, რეფრაქტერული იმუნური თრომბოციტოპენიის მქონე პაციენტებში შეფასებულია პერიფერული სისხლიდან მიღებული ანთებადი ბიომარკერები: ნეიტროფილებისა და ლიმფოციტების ფარდობა (NLR), თრომბოციტებისა და ლიმფოციტების ფარდობა (PLR), თრომბოციტებისა და მონიციტების ფარდობა (PMR), ნეიტროფილებისა და ლიმფოციტების თანაფარდობის წარმოებული

(dNLR) და სისტემური იმუნური ანთების ინდექსი (SII). სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოყენებულია SPSS ვერსია 26 და Graph Pad Prism. ცვლადებს შორის კორელაცია განისაზღვრა სპარმანის კორელაციის კოეფიციენტით. მიმდების ოპერატიული მახასიათებლის (ROC) მრუდის საშუალებით განისაზღვრა მრუდის ქვედა ფართობი (AUC), მგრძობელობა, სპეციფიკურობა, ზღვრული ოპტიმალური მნიშვნელობა (cut-off Value). მიღებული შედეგების ანალიზმა გვაჩვენა, რომ რეფრაქტერულ ITP პაციენტებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მნიშვნელოვნად მატულობს NLR და dNLR ($p<0.001$), SII კი შემცირებულია ($p=0.0003$), მნიშვნელოვნად დაბალია ასევე PMR და PLR მაჩვენებლები ($p<0.0001$); აღსანიშნავია, რომ თრომბოციტების რაოდენობა (PTL) უარყოფითად კორელირებს NLR და dNLR-მაჩვენებლებთან ($r=-0.605$, $p<0.01$), ხოლო SII, PLR, PMR-თან მიმართებაში მისი კორელაცია დადებითია (SII $r=0.799$; PLR $r=0.863$; PMR $r=0.40$, $P<0.01$). ROC მრუდის ანალიზმა გამოავლინა, რომ PLR-ის და PMR-ის AUC-ს მაჩვენებელი მაქსიმალურია – 1.000 ($P=0.05$ და $P<0.001$), შემდგომ მოდის SII - 0.899 ($P=0.002$), NLR - 0.875 ($P=0.04$) და dNLR - 0.869 ($P=0.05$). ამგვარად, შეიძლება დავასკვნათ, რომ რეფრაქტერული ITP-ს მქონე პაციენტებში სისტემური ანთებითი მარკერები მნიშვნელოვნად განსხვავდება შესაბამისი ასაკობრივი საკონტროლო ჯგუფის ანალოგიური მაჩვენებლებისგან; თუმცა, ამ ბიომარკერების ვალიდობის დასადასტურებლად უფრო მასშტაბური კვლევების ჩატარება აუცილებელია.

CLINICAL SONOGRAPHIC ANALYSIS OF BIOMETRIC INDICATORS OF BUCCAL THICKNESS AND BUCCAL FAT PAD IN PATIENTS WITH DIFFERENT FACIAL TYPES

¹Ruzhitska O., ²Kucher A., ³Vovk V., ¹Vovk Y., ³Pohranychna Kh.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, ¹Department of surgical and orthopedic dentistry of the faculty of postgraduate education; ²Department of Diagnostic Radiology of the Faculty of Postgraduate Education; ³Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Ukraine

In recent years, the morphofunctional features of the buccal fat pad (BFP) of patients have been studied in detail for extensive clinical application in surgical dental practice. The morphological benefits of the BFP are related to its saturation with cell complexes with significant regenerative potential, high vascularization, malleable texture, plastic size preformation capabilities, and direct involvement in the implementation of the basic functions of the maxillofacial area (MFA). All this determines the potential for the application of the BFP to replace tissue defects and deformities [1-3]. Meanwhile, in literature and from our own experience with practical application of BFP, we encountered the issue of specific determination of its volumetric parameters in patients, which would significantly facilitate maxillofacial surgeons not only to remove a BFP fragment, but it would prevent the occurrence of unnecessary complications, such as postoperative hernia, pseudohernia, or BFP lipoma. From this perspective, we believe that, at the present stage of development of plastic and reconstructive surgery of the maxillofacial area, surgical approaches to the optimal and safe performance of such surgical interventions should be based on interdisciplinary assessment

of patients before surgery, and they take into account the individual typological characteristics of morphological facial features upon BFP sampling and grafting [4-6].

A clinical radiographic algorithm for the examination of patients with BFP sampling was clinically developed and statistically different parameters of the thickness of the buccal triangle were established in patients with different types of face [7,8]. X-ray examination with panoramic x-ray pictures revealed that the value of the sagittal angle and vertical distance from the occlusal surface of the first maxillary molar to the palatine plane also differed in patients with different types of face, which emphasizes the need for versatile clinical and instrumental improvement of preoperative diagnosis of BFP volumetric parameters.

Taking into account the foregoing, we consider that clinical and sonographic study of its biometric parameters in patients with different face typology is necessary for proper planning and efficient BFP sampling [9,10]. From this perspective, the purpose of our study was to establish a scientific and practical analysis of clinical sonographic results of the examination of patients with different types of face in preparation for reconstruction of the oral tissue defects of the BFP.

Material and methods. The study was approved by the Human Research Ethics Committee and all patients submitted written informed consent to the study. It was conducted with 25 patients of different age groups (from 20 to 45 years old) with defects and deformities of the tissues of the maxillofacial system. First, we clinically established the type of patient's face by the ratio of total face height (Nasion-Gnathion) to width (Zygonion dextra – Zygonion sinistra) according to the Prosopic index with the determination of meso-, brachy- and dolichofacial types. All patients with different types of face were subjected to a clinical examination to determine the thickness of the buccal area (TBA). In the clinical examination of patients, TBA was determined along a coronal line extending from the ear lobe to the middle of the upper lip in the region of the anterior (nasolabial fold – 1), posterior (anterior edge of the major masseter – 2) and medial (3) between 1 and 2 measurement sites of the right and left sides of the buccal triangle. TBA biometry was performed using the Willis bite gauge to determine the mean value of all measurement sites on the left and right with a measurement accuracy of +/- 0.50 mm.

Instrumental sonographic analysis of BFP thickness was performed by one physician using an Aloka Alpha 6 ultrasonic scanner with a multi-frequency linear transducer (7.5-12 MHz). In this case, the BFP varieties of the regular (oval) or irregular ("hourglass") shape, their localization with respect to the medial axial location of the crown of the first maxillary molars, and the mean BFP thickness with an accuracy of 0.01 mm were determined.

Statistical analysis of the obtained clinical sonographic parameters was carried out by parametric analysis method of independent samples of the obtained data ($M \pm \text{Std. dv. sigma}$) by Student's test and correlation analysis, with a threshold value of representativeness $p < 0.05$.

Results and discussion. The results of a clinical study of the mean TBA of patients with mesofacial type of face established its value on the left side – 8.94 ± 0.89 mm, on the right side – 9.05 ± 0.82 mm. Patients with dolichofacial type had their BFP parameter of 7.53 ± 0.61 mm ($p < 0.008^*$) on the left side, 8.58 ± 1.093 mm – on the right side ($p < 0.08$). The left TBA value was 12.33 ± 1.63 mm ($p < 0.0005^*$) and the right one was 12.44 ± 1.54 mm ($p < 0.0005^*$) in patients with the brachyfacial type of face. (Note: statistical significance* was determined in comparison with data of patients with mesofacial type of face).

The obtained statistical results show the median TBA values in patients of mesofacial type of face, which are 1.117 times higher than in dolichofacials and 0.73 times lower than in brachyfacials, which should be taken into account when conducting sonographic studies.

Ultrasound examination of patients with different types of face revealed that the mesofacials on the left side had a BFP thickness of 5.45 ± 0.46 mm, on the right side – 5.14 ± 0.36 mm. Clinical sonographic examination of patients with mesofacial type of face found that BFP area with the greatest thickness had regular oval shape projected into the middle part of the crown part of the first maxillary molar (Fig. 1).

BFP thickness in patients with brachyfacial type was 7.04 ± 0.74 mm on the left ($p < 0.005$), 6.38 ± 0.57 mm – on the right ($p < 0.003$). BFP thickness in patients with dolichofacial type was 3.84 ± 0.6 mm on the left ($p < 0.0007$), 4.04 ± 0.44 mm – on the right ($p < 0.0002$).

When examining the ultrasound results of the BFP thickness, it was found that it accounted for 7.04 ± 0.74 mm on the left side, and 6.38 ± 0.57 mm – on the right side in brachyfacials. Clinical sonographic examination of patients with the brachyfacial type of face revealed that the BFP had an irregular helicoidal shape,

the smaller part of which was displaced anteriorly focusing on the middle of the crown of the first maxillary molar (Fig. 2). In comparison with the determined BFP thickness in patients with mesofacial type of face, the parameter under study was smaller and it was 5.45 ± 0.46 mm on the left ($p < 0.005$), 5.14 ± 0.36 mm on the right ($p < 0.003$). Comparing to patients with the dolichofacial type of face, BFP thickness was still smaller on the left and it was 3.84 ± 0.6 mm ($p < 0.0005$), 4.04 ± 0.44 mm on the right ($p < 0.003$).

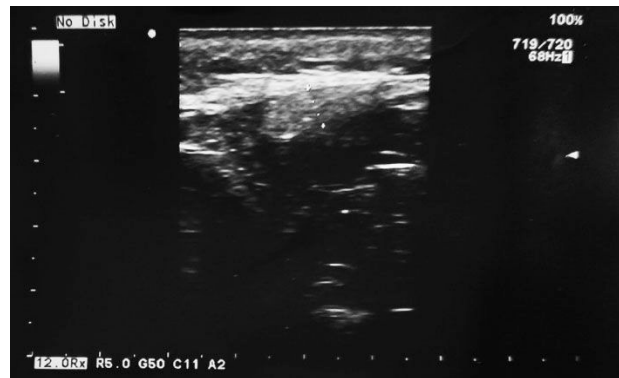


Fig. 1. Example of BFP of patient with mesofacial face type



Fig. 2 Example of BFP of patient with brachyfacial face type

When examining the ultrasound results, the BFP thickness was found to be 3.84 ± 0.6 mm on the left side, and 4.04 ± 0.44 mm on the right side in the dolichofacials. Clinical sonographic examination of patients with the dolichofacial type of face found that the BFP had the appearance of an "hourglass", most of which was displaced anteriorly focusing on the middle of the crown part of the first maxillary molar (Fig. 3).

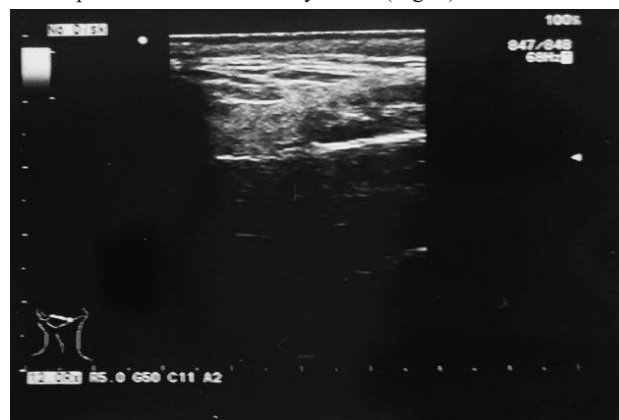


Fig. 3. Example of BFP of patient with dolichofacial face type

Compared with the determined BFP thickness in patients with mesofacial type of the face, the value increased on the left to become 5.45 ± 0.46 mm ($p < 0.0008$), on the right – 5.14 ± 0.36 mm ($p < 0.0002$). Comparing to patients with the brachyfacial type of face, the BFP thickness was even larger and it was 7.04 ± 0.74 mm ($p < 0.0005$) on the left, 6.38 ± 0.57 mm ($p < 0.0004$) on the right.

No statistically significant difference ($p < 0.07$) was detected when comparing the average values of BFP thickness on the right and left obtained by sonographic examination of patients with mesofacial type of face (5.14 ± 0.36 mm) and experimental parameters of BFP thickness determined by the method of direct measurements during autopsy (4.94 ± 0.42 mm). At the same time, the comparison of sonographic data of BFP thickness in patients with the brachyfacial type of face (left – 7.04 ± 0.74 mm, right – 6.38 ± 0.57 mm) and experimental measurements of BFP thickness during autopsy 5.61 ± 0.22 mm established the result of a statistically significant difference (left – $p < 0.0006$, right – $p < 0.004$).

No statistically significant difference ($p < 0.11$ on the left, $p < 0.5$ on the right) was detected during comparative evaluation of sonographic data of BFP thickness in patients with the dolichofacial type of face (left – 3.84 ± 0.6 mm, right – 4.04 ± 0.44 mm) and experimental measurements of BFP thickness during autopsy 4.17 ± 0.25 mm.

Conclusions. Summarizing the results of our clinical and sonographic studies, the following conclusions were drawn:

1. According to biometric measurements by the employed method, the average thickness of the buccal area in patients was established to be 9.79 mm. At the same time, this value was in the range of 10.08-7.72 mm in patients with mesofacial type. It was greater by an average 1.12 times compared with the values of dolichofacial patients, whose TBA was in the range of 9.52-6.83 mm. Comparing with the values of brachyfacial patients, it was 0.7 times less. The optimal TBA was determined to be 14.51-9.87 mm.

2. The average BFP thickness at ultrasound examination was 5.4 mm. Moreover, it ranges from 5.14 ± 0.36 mm on the right to 5.45 ± 0.46 mm on the left in mesofacial patients; the average BFP thickness was significantly greater in brachyfacial patients compared with patients with mesofacial type of face, and its optimal value was determined to be 6.38 ± 0.57 mm on the right to 7.04 ± 0.74 mm on the left; the comparative BFP value was significantly lower, and its optimal value was determined to be 4.04 ± 0.44 mm on the right to 3.84 ± 0.6 mm on the left in dolichofacial patients compared to those with mesofacial type of face.

3. The BFP area with the greatest thickness was found to have regular oval shape projected into the middle of the crown part of the first maxillary molar in patients with mesofacial type of face; BFP in patients with brachyfacial type of face had an irregular helicoidal shape, the smaller part of which was displaced anteriorly focusing on the middle of the crown of the first maxillary molar; BFP in patients with dolichofacial type of face had the appearance of an “hourglass”, most of which was displaced anteriorly from the middle of the crown part of the first maxillary molar.

The obtained data analysis will help maxillofacial surgeons to carry out the correct planning and effective sampling of the BFP in patients with various types of face in preparation for reconstruction of oral tissue defects, which will prevent possible complications.

REFERENCES

1. Adeyemo WL, Ladeinde AL, Ogunlewe MO, Bamgbose BO. The use of buccal fat pad in oral reconstruction — a review. *Niger Postgrad Med J.* 2004 Sep;11 (3):207-11.
2. Bither S, Halli R, Kini Y. Buccal fat pad in intraoral defect reconstruction. *J Maxillofac Oral Surg.* 2013 Dec; 12 (4): 451-5.
3. Frame JD. The Past, Present, and Future of Facial Fat Grafting. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018 Mar; 26 (1): 1-6.
4. Obagi S, Willis C. Autologous Fat Augmentation of the Face. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018 Mar; 26 (1): 41-50.
5. Agrawal D, Pathak R, Newaskar V, Idrees F, Waskle R. A Comparative Clinical Evaluation of the Buccal Fat Pad and Extended Nasolabial Flap in the Reconstruction of the Surgical Defect in Oral Submucous Fibrosis Patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Mar; 76 (3): 676.e1-676.e5.
6. Yamasaki MC, Nejaim Y, Farias Gomes A, Moura Brasil D, Groppo FC, Haiter-Neto F. Assessment of the mandibular cortical height in patients of different sexes, skeletal classes, and facial types using cone-beam computed tomography. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Oct; 56 (8): 772-3.
7. Yuriy Vovk, Volodymyr Vovk, Oksana Ruzhitska Sufficiency of determination on panoramic X-rays of patients with different facial types of skeletal and alveolar patterns of the tooth-jaw system. *Międzynarodowa konferencja naukowo-szkoleniowa lekarzy dentyków “Między funkcją a estetyką”.* Lublin, Polska, 2018. Lublin. 2018. P. 140-1.
8. Cha YH, O J, Park JK, Yang HM, Kim SH. Ultrasound-guided versus blind temporomandibular joint injections: a pilot cadaveric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Apr; 48 (4): 540-5.
9. Bansal V, Bansal A, Mowar A, Gupta S. Ultrasonography for the volumetric analysis of the buccal fat pad as an interposition material for the management of ankylosis of the temporomandibular joint in adolescent patients. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Nov; 53 (9): 820-5.
10. Rabiner JE, Khine H, Avner JR, Tsung JW. Ultrasound findings of the elbow posterior fat pad in children with radial head subluxation. *Pediatr Emerg Care.* 2015 May; 31 (5): 327-30.

SUMMARY

CLINICAL SONOGRAPHIC ANALYSIS OF BIOMETRIC INDICATORS OF BUCCAL THICKNESS AND BUCCAL FAT PAD IN PATIENTS WITH DIFFERENT FACIAL TYPES

¹Ruzhitska O., ²Kucher A., ³Vovk V., ¹Vovk Y.,
³Pohranychna Kh.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, ¹Department of surgical and orthopedic dentistry of the faculty of postgraduate education; ²Department of Diagnostic Radiology of the Faculty of Postgraduate Education; ³Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Ukraine

Clinical and sonographic study of BFP biometric parameters in patients with different face typology is necessary for proper planning and efficient sampling.

Aim of the study was to establish a scientific and practical analysis of clinical sonographic results of the examination of

patients with different face types in preparation for reconstruction of the oral tissue defects of the BFP.

The study was conducted with 25 patients. TBA biometry was performed with the Willis bite gauge. Instrumental sonographic analysis of BFP thickness was performed with Aloka Alpha 6 ultrasonic scanner (Hitachi, Japan).

Results of the clinical study of the mean TBA are as follows: on the left side 8.94 ± 0.89 mm, on the right side – 9.05 ± 0.82 mm for patients with mesofacial face type; 7.53 ± 0.61 mm on the left side, 8.58 ± 1.093 mm – on the right side for dolichofacial type; on the left – 12.33 ± 1.63 mm and the right – 12.44 ± 1.54 mm for the brachyfacial face type. Ultrasound examination of patients with different types of face revealed that the mesofacials on the left side had BFP thickness of 5.45 ± 0.46 mm, on the right side it was 5.14 ± 0.36 mm. BFP thickness in patients with brachyfacial type was 7.04 ± 0.74 mm on the left, 6.38 ± 0.57 mm – on the right. BFP thickness in patients with dolichofacial type was 3.84 ± 0.6 mm on the left, 4.04 ± 0.44 mm – on the right.

Mean thickness of buccal area in patients was established as 9.79 mm. Mean BFP thickness on ultrasound examination was 5.4 mm.

The obtained data analysis will help maxillofacial surgeons to carry out the correct planning and effective sampling of the BFP in patients with various types of face in preparation for reconstruction of oral tissue defects, which will prevent possible complications.

Keywords: buccal fat pad, sonographic studies, buccal thickness, mesofacial, dolichofacial, brachyfacial.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-СОНОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БИОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТОЛЩИНЫ ЩЕКИ И ЖИРОВОГО КОМКА ЩЕКИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ЛИЦА

¹Ружицкая О., ²Кучер А., ³Вовк В., ¹Вовк Ю.,
³Пограничная К.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, ¹кафедра хирургической и ортопедической стоматологии факультета последипломного образования; ²кафедра радиологии и лучевой диагностики факультета последипломного образования; ³кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Украина

Клиническое и сонографическое исследование биометрических параметров жировых комков щеки у пациентов с различной типологией лица необходимо для правильного планирования и эффективного отбора фрагментов.

Целью исследования явилось установить научный и практический анализ клинических сонографических результатов обследования пациентов с различными типами лица при подготовке к реконструкции дефектов тканей полости рта жировыми комками щеки.

Исследованы 25 пациентами. Биометрия толщины щечной области была выполнена с помощью измерительного устройства Уиллиса. Инструментальный сонографический анализ толщины жировыми комками щеки проводился с помощью ультразвукового сканера Aloka Alpha 6 (Hitachi, Япония).

Результаты клинического исследования среднего зна-

чения толщины щечной области следующие: с левой стороны $8,94 \pm 0,89$ мм, с правой стороны - $9,05 \pm 0,82$ мм для пациентов с мезофациальным типом лица; $7,53 \pm 0,61$ мм с левой стороны, $8,58 \pm 1,093$ мм - с правой стороны для долихофациального типа; слева - $12,33 \pm 1,63$ мм, справа - $12,44 \pm 1,54$ мм для брахиофациального типа лица. Ультразвуковое обследование пациентов с различными типами лица выявило, что мезофациальные ткани с левой стороны имели толщину жирового комка щеки $5,45 \pm 0,46$ мм, с правой стороны - $5,14 \pm 0,36$ мм. Толщина жирового комка щеки у пациентов с брахиофациальным типом составила $7,04 \pm 0,74$ мм слева, $6,38 \pm 0,57$ мм - справа. Толщина жирового комка щеки у пациентов с долихофациальным типом составила $3,84 \pm 0,6$ мм слева, $4,04 \pm 0,44$ мм - справа. Средняя толщина щечной области у пациентов была установлена на уровне $9,79$ мм. Средняя толщина жирового комка щеки при ультразвуковом исследовании составила $5,4$ мм.

Полученный анализ данных поможет челюстно-лицевым хирургам выполнять корректное планирование и эффективный подбор проб жирового комка щеки у пациентов с различными типами лица при подготовке к реконструкции дефектов ткани полости рта, что позволит предотвратить возможные осложнения.

რეზიუმე

ლოყის სისქის და ლოყის ცხიმოვანი ბურთულის ბიომეტრიული მაჩვენებლების კლინიკური და სონოგრაფიული ანალიზი სხვადასხვა ტიპის სახის მქონე პაციენტებში

ო.რიუციკა, ა.კუჩერი, ვ.ვოვკი, ი.უვოვკი, კ.პოგრანიჩნა

დანიალ გალიცკის სახ. ლოყის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, დიპლომის შემდგომი განათლების ფაკულტეტი, ¹ქირურგიული და ორთოპედიული სტომატოლოგიის კათედრა; ²რადიოლოგიისა და სხივური დიაგნოსტიკის კათედრა; ³ქირურგიული სტომატოლოგიის და ყბა-სახის ქირურგიის კათედრა, უკრაინა

კვლევაში მონაწილეობდა 25 პაციენტი. ლოყის მიდამოს სისქის ბიომეტრია განხორციელდა უილისის გამზომი მოწყობილობით, ლოყის ცხიმოვანი ბურთულის სისქის ინსტრუმენტული სონოგრაფიული ანალიზი - ულტრაბერითი სკანერის Aloka Alpha 6 (Hitachi, იაპონია) გამოყენებით.

ჩატარებულმა გამოკვლევამ გამოავლინა, რომ ლოყის მიდამოს სისქის საშუალო მნიშვნელობა პაციენტებისათვის სახის მეზოფაციალური ტიპით მარცხნივ შეადგენდა $8,94 \pm 0,89$ მმ, მარჯვენა მხარეს - $9,05 \pm 0,82$ მმ; პაციენტებისათვის სახის დოლიხოფაციალური ტიპით მარცხნივ - $7,53 \pm 0,61$ მმ; მარჯვნივ - $8,58 \pm 1,093$ მმ. სახის ბრაхиოფაციალური ტიპისთვის: მარცხენა მხარე - $12,33 \pm 1,63$ მმ; მარჯვენა - $12,44 \pm 1,54$ მმ. პაციენტების სრულმა სონოგრაფიულმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ლოყის მეზოფაციალური ქსოვილების ცხიმოვანი ბურთულის სისქე მარცხენა მხარეს შეადგენდა $5,45 \pm 0,46$ მმ; მარჯვენა მხარეს - $5,14 \pm 0,36$ მმ; ბრაхиოფაციალური ტიპის პაციენტებისათვის: მარცხნივ - $7,04 \pm 0,74$ მმ; მარჯვნივ - $6,38 \pm 0,57$ მმ; დოლიხოფაციალური ტიპის პაციენტებისათვის - $3,84 \pm 0,6$ მმ მარცხენა მხარეს

რეს და $4,04 \pm 0,44$ მმ მარჯვნივ. ლოყის მიდამოს საშუალო სისქემ შეადგინა $9,79$ მმ და ცხიმოვანი ბურთულის სისქემ - $5,4$ მმ.

ნატარებელი კვლევით მიღებული მონაცემები დაეხმარება ყბა-სახის ქირურგებს ცხიმოვანი ბურთუ-

ლის სინჯის ეფექტურ შერჩევაში პაციენტებისათვის სხვადასხვა სახის ტიპით პირის ღრუს ქსოვილების დეფექტების რეკონსტრუქციისათვის მზადების პერიოდში, რაც უზრუნველყოფს შესაძლებელი გართულებების თავიდან აცილებას.

BIOMARKER sST2 AS AN EARLY PREDICTOR OF ACUTE RENAL INJURY IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹Vyshnevskaya I., ¹Kopytsya M., ¹Hilova Ya., ²Protsenko E., ¹Petyunina O.

¹State Institution L.T. Mala National Institute of Therapy of the National Academy of Medical Science of Ukraine;
²V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

One of the serious complications of acute myocardial infarction (AMI) is acute kidney injury (AKI) [2,3,13,19]. The frequency of AKI development in AMI according to various authors differs from 10 to 27% [7]. Modern methods of AMI treatment also contribute to the formation of AKI, namely, contrast-induced nephropathy. It is known that AKI significantly deteriorates the prognosis of the disease and raises mortality during the first year [18].

To reveal this formidable complication, new markers of cardio-renal dysfunction, which level elevates before the development of AKI, are being investigated.

Promising in this respect is the stimulating growth factor ST2 (its soluble form sST2). It is a peptide belonging to the family of interleukin-1 receptors, which secreted when cardiomyocytes and heart fibroblasts subjected to mechanical stress [11]. The main function of ST2 is potentiating of IL-33 effects, which has an antihypertrophic anti-fibrotic effect on cardiomyocytes under biomechanical stretching conditions. However, a sharp increase in the ST2 level in case of injury accompanied by inhibition of IL-33 favorable antihypertrophic effects [9].

Role of biomarker sST2 in heart failure formation studied well. Elevated concentration of sST2 predicts mortality in patients with heart failure and stable ischemic heart disease [5]. Elevated ST2 level is a predictor of major adverse cardiac events in acute coronary syndrome patients [20] AMI patients undergoing PCI [21], higher sST2 concentration at baseline predicts poor clinical outcome in ACS patients, including all-cause mortality, HF events, and MACEs [6].

Limited number of studies regarding the role of biomarker sST2 in AKI prediction performed. One of the first study in 2011 indicated that IL-33 promotes AKI in cisplatin-induced model. [1; 4]. Nowadays, there is not enough data to convincingly talk about the role of the sST2 biomarker in predicting acute renal damage.

The purpose of our study is to analyze the prognostic significance of sST2 biomarker in identifying the risk of AKI development in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The study included 103 patients with STEMI, of which 75 patients were male (72.8%) and 28 female (27.2%), the mean age of participants was 61.85 ± 12.23 years.

Patients were hospitalized in the intensive care unit during the first day of the disease. Patients were subjected to selective coronary angiography (SCAG) with subsequent stenting of the infarct-related artery. The control group consisted of 10 practically healthy persons, comparable by gender and age to the patients under examination.

The diagnosis of STEMI was established based on clinical, electrocardiographic and biochemical studies in compliance with European guidelines for the diagnosis and treatment of STEMI (2017). The study was carried out in compliance with the provisions of the Helsinki Declaration, the protocol was approved by the local Ethics and Deontology Commission (protocol No. 12 of 21.10.15).

Criteria for inclusion into the study concerned patients with STEMI, who arrived in the hospital during 24 hours after the onset of the symptoms and agreed to participate in the study. The exclusion criteria were: refusal to sign the Patient Informed Consent, infectious and inflammatory diseases at the stage of exacerbation, acute renal failure (need for hemodialysis), acute liver failure, and inability to follow the protocol of the study.

Conventional coronary angiography performed using Digital X-Ray system "Integris Allura" (Philips Healthcare, Best, The Netherlands), managed by radial or femoral access. Coronary arteries visualized with two-to-three orthogonal projections. In this study, the contrast "Ultravist-370" (Bayer Pharma GmbH, Germany), automatic contrast injector used. The contrast amount used in coronary angiography in each injection was 8 – 10 mL for the left coronary artery and 6 mL for the right coronary artery. The coronary arteries were divided into segments according to the American Heart Association classification

Reperfusion therapy was performed as follows: primary percutaneous coronary intervention (PCI) - 28 (27.2%), thrombolysis - 28 (27.2%), thrombolysis with subsequent PCI - 27 (26.2%), 20 (19, 4%) patients refused reperfusion for personal reasons or because of contraindication. According to (SCAG) data, the damage to coronary arteries with stenosis of more than 50% was considered significant. Stenosis of a single vessel was observed in 17 patients (32.7%), multi-vessel coronary artery injuries - in 35 patients (67.3%). During the whole treatment period, STEMI patients received treatment according to the standard protocol.

According to SCAG, 16 (29.1%) patients had a single vessel

lesion, 16 (29.1%) had a two-vessel lesion and 23 (41.8%) patients had a multi-vessel lesion (three or more vessels). Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) was not performed urgently after CAG for any single patient; this treatment recommended for two patients with multivascular damage (3 or more vessels with stenosis of more than 70% and in the range of 50-70%). CABG performed to the one patient in a delayed period (after the next two years), the second patient reached the endpoint (death).

Echocardiography was performed during hospitalization of a patient in hospital with the MedisonSonoAceX6 device (Korea), end-diastolic (ED) and end-systolic (ES) left ventricle (LV) volume, end-systolic (ES) and end-diastolic (ED) LV dimension, myocardial LV weight (LVM), left ventricular ejection fraction – LVEF by Simpson, left atrium (LA) diameter, LV diastolic dysfunction - maximal velocity of early diastolic filling E (m/s), maximum velocity of atrium diastolic filling A (m/s), their ratio E/A were assessed.

With the help of the AKI network classification (KDIGO, 2013), the kidney function deterioration evaluated. A group of patients selected (n = 68), by which the creatinine level determined over 48 hours. These patients divided into 2 groups depending on the dynamics of serum creatinine level. The first group included 23 patients with an increase in serum creatinine level by more than 26.4 $\mu\text{mol/l}$ for 48 hours, corresponding to the first and higher stages of AKI. The second group included the remaining 45 patients, where the above-indicated dynamics of creatinine were not obtained.

All patients were determined standard and additional clinical and biochemical parameters on the first day of the disease.

Troponin I (Tn I) level was measured by chemoluminescent immunoassay (Humalyzer 2000, HUMAN GmbH, Germany) according to the manufacturers' recommendations. The average of Tn I level was 0.5-50 ng/mL to all included patient to confirm STEMI diagnosis. In the whole group of patients the troponin level was equal to 3.83 [1,14-10,65] ng/ml.

The level of sST2 was determined by the enzyme-linked immunoassay using the "Presage ST2 Assay" reagent kit, Critical Diagnostics, (USA), the N-terminal pro B-type natriuretic peptide level was determined using a set of "NT pro BNP-IFA-BEST" (RF) during the first 24 hours after the event.

Statistical processing of the obtained data was carried out using «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR712D-833241FAN5). Categorical variables were expressed as numbers and percentages, and the χ^2 -Pearson test was used to compare the

variables between the groups under study. To determine the correlation between sST2 level and the indices studied, a correlation analysis (correlation coefficient (r) by Pearson, Spearman) was used. Intergroup differences in qualitative characteristics were assessed using the Mann-Whitney U-criterion. "ROC" receiver operating system was used to assess the biomarkers discriminatory capacity. The regression analysis was used as a statistical method for determining the effect of an independent variable on the dependent variable. For all types of analysis, differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and their discussion. In patients of the control group, the sST2 level was 19.4 [15.9-29.1] ng/ml and significantly differed from the ST2 level in the AMI group (38.28 [26.90-72.81] ng/ml) ($p < 0.05$).

Comparative characteristics of patients depending on their reaching the endpoint - death from all causes within the 6 months - is presented in Table 1.

It was found that the level of creatinine during hospitalization in patients who died was reliably higher than that in patients who survived ($p=0.05$), the same reliability was maintained when comparing creatinine level after 48 hours ($p=0.02$). Additionally, in the studied groups, the level of sST2 biomarker ($p=0.008$) and NTproBNP ($p=0.0001$) differed reliably. We did not find a significant difference in the levels of troponin I in the studied groups; there was no relationship between the level of the sST2, NT-pro BNP, and the level of troponin I.

As a result of the ROC analysis performed, it was found that creatinine was an independent predictor of an adverse outcome within the 6 months period (AUC 0.664, CI 0.552-0.764, sensitivity 90%, specificity 50%, associated limit $> 108 \mu\text{mol/l}$), Pic. 1.

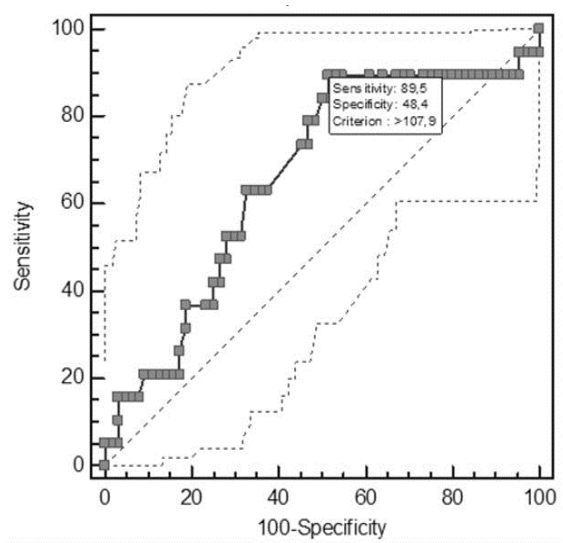
The construction of the Kaplan-Meier curve for the included patients depending on the level of creatinine and their achievement of the endpoint (death after 6 months) was performed, Pic. 2.

Accumulation of endpoints, depending on the factors above, led to an early (1 month) divergence of survival curves, and by the end of the observation period reached a prognostically significant level ($p=0.0003$). To determine the degree of creatinine level effect on reaching the endpoint within 6 months, a stepwise regression analysis of proportional Cox risks was used ($T1=8.64$; $T2=11.35$; $F=6.47$; $p = 0.00053$).

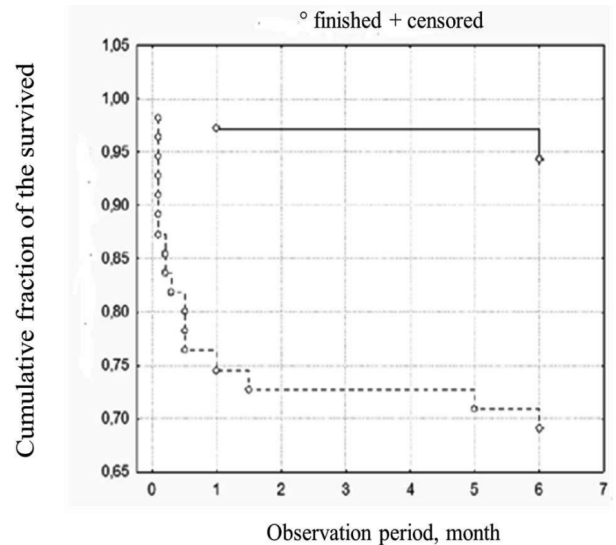
A direct correlation between the level of sST2 and blood serum

Table 1. Comparative characteristic of patients with MI depending on the prediction after 6 month

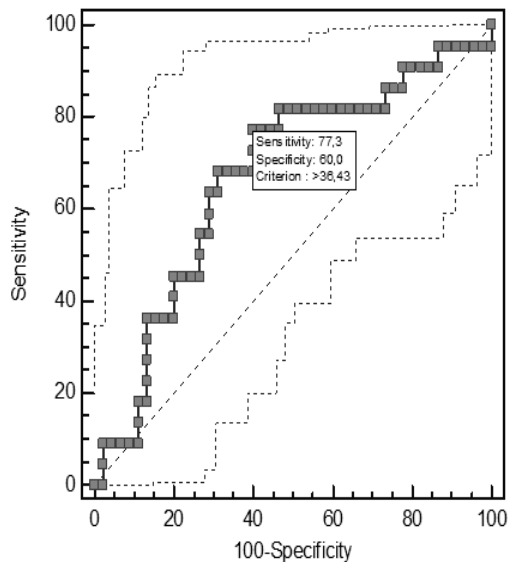
Indices	Patients, who died (n = 20), median, upper, lower quartile	Patients, who survived (n = 83) median, upper, lower quartile	*p
Blood serum creatinine (at hospitalization), $\mu\text{mol/l}$	130 [115;140]	118 [100;135]	0.05
Blood serum creatinine (after 48 hours), $\mu\text{mol/l}$	161 [115;213]	122 [104;131]	0.02
sST2 at hospitalization, ng/ml	111 [38.5;140]	62.46 [26;66]	0.008
Blood serum glucose, mmol/l	11.3 [7;15]	9.29 [6.3;9.9]	0.16
NTpro-BNP, ng/ml	1432,97 [147,70 -2548,26]	63,68 [29,93-597,77]	0.0001
Hemoglobin, g/l	136 [127;143]	137 [130;148]	0.4
LVEF, %	45 [38;50]	53 [48.5;60]	0.01
Heart, beats per minute	91 [78;104]	77 [65;90]	0.04



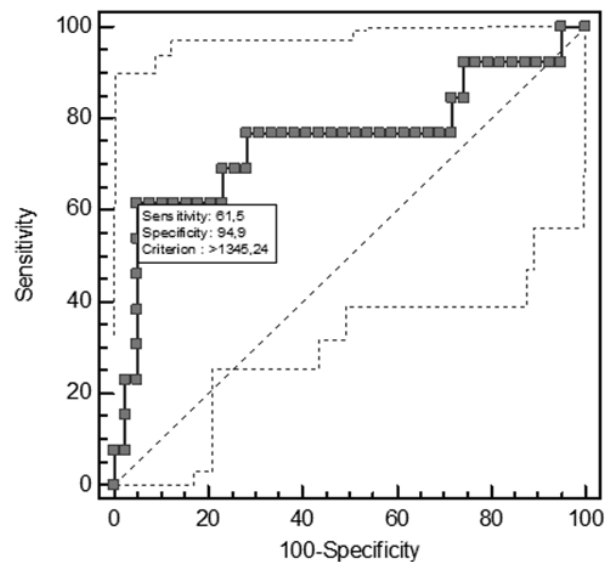
Pic. 1. ROC curve for blood serum creatinine defined in patients depending on the disease outcome within the 6 months period



Pic. 2. Kaplan-Meier curve



Pic. 3. ROC curve for sST2 defined in patients depending on the disease outcome within the 6 months period



Pic. 4. ROC curve for blood NT-pro BNP defined in patients depending on the disease outcome within the 6 months period

creatinine was revealed ($r=0.4$; $p=0.0006$). On this basis, it can be assumed that an increase in the level of a biomarker is associated with the renal function decrease in patients with STEMI.

The constructed ROC curve showed that the optimal threshold sST2 value for predicting the renal function deterioration is 36 ng/ml with sensitivity (Se) and specificity (Spe) of 77% and 60% respectively (Area under the curve (AUC) being 0.67; Confidence Interval (DI) being 95% 0.53-0.8; $p=0.02$), Pic. 3.

ROC-curve for NT-pro BNP has determined its threshold val-

ue as 1345 ng/ml (AUC=0.75; 95% CI 0.56-0.94; Se 60%; Spe 95%; $p=0.0089$), Pic. 4.

In multivariate regression analysis, we found that sST2 and blood glucose are the only significant predictors of acute kidney injury during the first 48 hours ($R^2=0.437$, $P<0.001$) among the parameters included into the study, such as the NT-pro BNP biomarker, ejection fraction, E/A ratio, end diastolic volume and hemoglobin level.

In patients, the strongest connection with decreased renal function during the first 48 hours from the onset of the disease

Table 2 Factors associated with decreased renal function in patients with STEMI

STEMI patients, n=103	Factors	Odd Ration	Beta	β	p
	sST2, pg/ml	0.103	0.44	0.2	0.0006
	Glucose, mmol/l	0.1048	0.28	2.45	0.008

was found in sST2 and blood glucose indices. Factors associated with decreased renal function in patients with STEMI are presented in Table 2.

The problem of AKI in STEMI patients is very actual because PCI is main treatment for this condition and using a contrast leads to deterioration of kidney function.

In previous studies reported that the AKI incidence was 6.2% in STEMI patients with preserved EF before PPCI [17]. In our study such complication were reached by 23% of patients. In this article, we discussed the importance of timely diagnosis of AKI, since this condition is significantly associated with the mortality of patients in the intensive care unit. We have selected the sST2 biomarker, since its levels are not influenced by age, initial renal function, body mass index, which gives sST2 a practical advantage over NT-pro BNP for predicting AKI [16].

In current study elevated level of creatinine associated with high mortality, that means that deterioration of renal function strongly connect with surveillance. In this study, we first demonstrated the prognostic ability of sST2 biomarker in selecting patients with high risk of AKI formation. We consider our results relevant, since this condition significantly complicates the treatment of patients with myocardial infarction, because AKI makes it difficult use a contrast for PCI, to prescribe such drugs as ACE inhibitors. We managed to confirm, using various statistical methods, that sST2 biomarker is really a powerful tools in the AKI prediction.

Thus, in our study, we first proved that rises of the sST2 biomarker level has a prognostic power in predicting the formation of acute renal injury in patients with STEMI. There is a small amount of research studying the role of sST2 biomarker in this problem. So, Lobdell K.W.et al. have proven that in patients undergoing coronary artery bypass grafting, the level of the above biomarker prior to the operation is a predictor of AKI after the intervention [10].

The sST2 biomarker, in the result of a multivariate analysis, turned to be the most significant marker for predicting the AKI development, despite the fact that NT-pro BNP had a higher sensitivity, but its specificity was slightly inferior to ST2.

In this study, the sST2 biomarker has outweighed the predictive power of the NT-pro BNP biomarker, which is the reference marker of left ventricular dysfunction. We have proved that the use of two biomarkers gives us a more complete picture to predict the AKI formation.

In 2018, a study on the role of sST2 biomarker in a cohort of patients with a terminal stage of kidney disease was published in the Clinical Chemistry journal. It has been found that its increase by more than 35 ng / ml is associated with cardiovascular mortality, overall mortality [15, 8, 14, 12]. These findings made us think about high actuality of chosen topic. In our study equal level of sST2 independently predicted AKI formation.

In the study, 27 patients had a history of type 2 diabetes mellitus; the average blood glucose level in the first 24 hours from the onset of AMI was 9.68 ± 5.20 mmol / L. In this case, an increase in glucose considered as stressful hyperglycemia of critical conditions, which was AMI. Well-known that stressful hyperglycemia leads to an increase in apoptosis of myocardial cells, suppression of stem cell activity in the peri-infarction zone, impaired effectiveness of myocardial pre- and postconditioning, an increase in the damage zone, and a worse prognosis. These all explain the presence of glucose in the results of the multivariate analysis as a predictor of AKI.

Our study has several limitations. First, we acknowledge all limitations associated with the study design (i.e., single-center, retrospective study). Second, the incidence of AKI may have been underestimated in patients who died within the first few hours of hospital admission, as changes in serum creatinine levels were not assessed in those patients. Third, I.V. crystalloid infusion was based on the hemodynamic status of each STEMI patient individually. Finally, we generally defined AKI as at least.

Conclusions.

1. The role of the biomarker ST2 in the early stratification of reduced kidney function in patients with STEMI suggests the development of AKI.
2. We showed that level of sST2 > 36 pg/ml could predict deterioration of kidney function in STEMI patient with sensitivity 77% and specificity 60%. The biomarker was significant and independent predictor of AKI.
3. The first time a prognostic model has developed and this model used simple, but important factors. Routine measures should be recommended.

Prospects for further research: further observation of patients with the assessment of their condition over a longer follow-up period, 5-year after STEMI, seems perspective. A comparative evaluation of therapy approaches, its influence on renal function and effectiveness depending on the level of sST2 at admission, as well as in dynamics, is promising.

REFERENCES

1. Akcay A, Nguyen Q, He Z, Turkmen K, CL et al. (2011). IL-33 exacerbates acute kidney injury. // *J Am Soc Nephrol*, 22(11), 2057-67.
2. Amin, A. P., Spertus, J. A., Reid, K. J., Lan, X., Buchanan, D. M., Decker, C., & Masoudi, F. A. (2010). The prognostic importance of worsening renal function during an acute myocardial infarction on long-term mortality. // *American Heart Journal*, 160(6), 1065-1071. doi:10.1016/j.ahj.2010.08.007
3. Bruetto, R. G., Rodrigues, F. B., Torres, U. S., Otaviano, A. P., Zanetta, D. M., & Burdmann, E. A. (2012). Renal Function at Hospital Admission and Mortality Due to Acute Kidney Injury after Myocardial Infarction. // *PLoS ONE*, 7(4), e35496. doi:10.1371/journal.pone.0035496
4. Chen, Wei-Yu et al. Emerging roles of IL-33/ST2 axis in renal diseases. // *International Journal of Molecular Sciences*, 2017. 18(4). 783. doi:10.3390/ijms18040783
5. Devine, Paul A. et al. Association of soluble ST2 with all-cause and cardiovascular mortality in renal transplant recipients: a single-center cohort study. // *BMC Nephrology*, 2020. 20(1). doi:10.1186/s12882-020-1690-6
6. Gu, Linlin, and Jing Li. (2019). Short-term and long-term prognostic value of circulating soluble suppression of tumorigenicity-2 concentration in acute coronary syndrome: a meta-analysis. // *Bioscience reports*, 39(6). doi:10.1042/BSR20182441
7. Hsiao, P., Hsieh, C., Yeh, C., et al. Early prediction of acute kidney injury in patients with acute myocardial injury. // *Journal of Critical Care*, 2012. 27(5), 525.e1-525.e7. doi:10.1016/j.jcrc.2012.05.003
8. Haase-Fielitz, A., Bellomo, R., Devarajan, P., et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—A prospective cohort study. // *Critical Care Medicine*, 2009. 37(2), 553-560. doi:10.1097/ccm.0b013e318195846e
9. Kakkar, R., & Lee, R. T. (2008). The IL-33/ST2 pathway:

- therapeutic target and novel biomarker. // Nature Reviews Drug Discovery, 7(10), 827-840. doi:10.1038/nrd2660
10. Lobdell, K. W., Parker, D. M., Likosky, D. S., Rezaee, M., Wyler von Ballmoos, M., Alam, S. S., ... Brown, J. R. (2018). Preoperative serum ST2 level predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 156(3), 1114-1123.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.03.149
11. Lupón, J., Sanders-van Wijk, S., Januzzi, J. L., et al. Prediction of survival and magnitude of reverse remodeling using the ST2-R2 score in heart failure: A multicenter study. // International Journal of Cardiology, 2016. 204, 242-247. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.163
12. Palazzuoli, A., Masson, S., Ronco, C., & Maisel, A. (2014). Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin. // Heart Failure Reviews, 19(2), 267-284. doi:10.1007/s10741-013-9391-x
13. Pickering, J. W., Blunt, I. R., & Than, M. P. (2018). Acute Kidney Injury and mortality prognosis in Acute Coronary Syndrome patients: A meta-analysis. // Nephrology, 23(3), 237-246. doi:10.1111/nep.12984
14. Prabhu, A., Sujatha, D., Ninan, B., & Vijayalakshmi, M. (2010). Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin as a Biomarker for Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting with Cardiopulmonary Bypass. // Annals of Vascular Surgery, 24(4), 525-531. doi:10.1016/j.avsg.2010.01.001
15. Ronco, C., McCullough, P., Anker, S. D., Anand, I., Aspromonte, N., & Bagshaw, S. M. (2009). Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. // European Heart Journal, 31(6), 703-711. doi:10.1093/eurheartj/ehp507
16. Sinkovič, A., Masnik, K., & Mihevc, M. (2019). Predictors of acute kidney injury (AKI) in high-risk ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients: A single-center retrospective observational study. // Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 19(1), 101-108. doi:10.17305/bjbms.2018.3797
17. Shacham, Y., Gal-Oz, A., Ben-Shoshan, J., Keren, G., & Arbel, Y. (2016). Prognostic Implications of Acute Renal Impairment among ST Elevation Myocardial Infarction Patients with Preserved Left Ventricular Function. // Cardiac Renal Medicine, 6(2), 143-149. doi:10.1159/000443621
18. Shacham, Y., Leshem-Rubinow, E., Steinvil, A., Assa, E. B., Keren, G., Roth, A., & Arbel, Y. (2014). Renal impairment according to acute kidney injury network criteria among ST elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous intervention: a retrospective observational study. // Clinical Research in Cardiology, 103(7), 525-532. doi:10.1007/s00392-014-0680-8
19. Tung, Y., Chang, C., Chen, Y., & Chu, P. (2015). Combined Biomarker Analysis for Risk of Acute Kidney Injury in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. // Plos One, 10(4). doi:10.1371/journal.pone.0125282
20. Wang, Xi-Ying et al. (2020). The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. // BioMed research international, 2020. 2018-2035. doi:10.1155/2020/2018035
21. Wang YP, Wang JH, Wang XL, et al. (2017). Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. // Cell Mol Med, 21(11). 2677-2684

SUMMARY

BIOMARKER sST2 AS AN EARLY PREDICTOR OF ACUTE RENAL INJURY IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹Vyshnevskaya I., ¹Kopytsya M., ¹Hilova Ya., ²Protsenko E., ¹Petyunina O.

¹State Institution L.T. Mala National Institute of Therapy of the National Academy of Medical Science of Ukraine; ²V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

One of the serious complications of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is acute kidney injury (AKI). Promising in this respect is the stimulating growth factor sST2. A sharp increase of ST2 level in case of injury is accompanied by inhibition of IL-33 favorable antihypertrophic effects.

The purpose - to analyze the prognostic significance of sST2 biomarker in identifying the risk of AKI development in patients with STEMI.

The study included 103 patients with STEMI, of which 75 patients were men (72.8%) whose mean age was (61.85±12.23) years. Patients were hospitalized at the intensive care unit during the first day of the disease. Patients were subjected selective coronary angiography (SCAG) with subsequent stenting of the infarct-related artery. Criteria for inclusion into the study concerned patients with STEMI, who arrived in the hospital during 24 hours after the onset of the symptoms and agreed to participate in the study. The level of sST2 was determined during the first 24 hours after the event.

In multivariate regression analysis, we found that sST2 and blood glucose are the only significant predictors of acute kidney injury during the first 48 hours (R²=0.437, P<0.001) among the parameters included into the study, such as the NT-pro BNP biomarker, ejection fraction, E/A ratio, end diastolic volume and hemoglobin level. The first time a prognostic model has developed and this model used simple, but significant factors.

The role of the biomarker ST2 in the early stratification of reduced kidney function in patients with STEMI suggests the development of AKI.

Keywords: acute renal injury, myocardial infarction, prognostic factors, biomarkers.

РЕЗЮМЕ

БИОМАРКЕР sST2 КАК РАННИЙ ПРЕДИКТОР ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

¹Вишневская И.Р., ¹Копица Н.П., ¹Гилева Я.В., ²Проценко Е.С., ¹Петюнина О.В.

¹ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков; ²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

Одним из серьезных осложнений острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМп ST) является острое повреждение почек (ОПП). Перспективным в этом отноше-

ნი იწვევს სტიმულირებელ ფაქტორს sST2. რეზკო დაზიანებას იწვევს ბიომარკერის დონის ამაღლება. ამ დონის დაზიანებას იწვევს ბიომარკერის დონის ამაღლება.

Цель исследования - анализ прогностической значимости биомаркера sST2 в определении риска развития острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

В исследование включены 103 пациента с ОИМп ST, из них 75 (72,8%) мужчины, средний возраст которых составил (61,85±12,23) года. Больные госпитализированы в течение первого дня заболевания. Всем проведена селективная коронарография с последующим стентированием инфаркт-зави-

симой артерии. Уровень sST2 определяли в течение первых 24 часов после события. При использовании мультивариантного регрессионного анализа обнаружено, что биомаркер sST2 и глюкоза в крови являются единственными значимыми предикторами ОПП в течение первых 48 часов заболевания (R2=0,437, P<0,001) среди параметров, включенных в исследование, таких как NT-проМНП, фракция выброса, отношение E/A, конечно-диастолический объем левого желудочка и уровень гемоглобина. Впервые разработана прогностическая модель, в которой использовались простые, но значимые факторы. Роль биомаркера ST2 в ранней стратификации риска снижения функции почек у пациентов с острым инфарктом миокарда предполагает прогноз развития ОПП.

რეზიუმე

ბიომარკერი sST2, როგორც თირკმლის მწვავე დაზიანების ადრეული პრედიქტორი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მქონე პაციენტებში ST სეგმენტის ელევაციით

¹ი.ვიშნევსკაია, ¹ნ.კოპიცა, ¹ი.გიღვევა, ²ე.პროცენკო, ¹ო.პეტინინა

¹ლ.მალის სახელობის თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა;

²ხარკოვის ვ.კარაზინის სახელობის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის (ST სეგმენტის ელევაციით) ერთ-ერთ სერიოზულ გართულებას წარმოადგენს თირკმლის მწვავე დაზიანება. ამ დონის დაზიანებას იწვევს ბიომარკერის დონის ამაღლება. ამ დონის დაზიანებას იწვევს ბიომარკერის დონის ამაღლება.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბიომარკერ sST2-ის პროგნოზული მნიშვნელობის ანალიზი თირკმლის მწვავე დაზიანების განსაზღვრისათვის მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით პაციენტებში ST სეგმენტის ელევაციით.

კვლევაში ჩართული იყო 103 პაციენტი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით ST სეგმენტის ელევაციით, მათგან 75 (72,8%) – მამაკაცი; პაციენტების საშუალო ასაკი - 61,85±12,23 წელი. პაციენტები ჰოსპიტალიზებული იყვნენ დაავადების პირველივე დღის განმავლობაში. ყველას ჩატარდა სელექციური კორონაროგრაფია, შემდგომში ინფარქტ-დამოკიდებული არტერიის სტენ-

ტირებით. sST2-ის დონე განისაზღვრა მოვლენების განვითარებიდან პირველი 24 საათის განმავლობაში.

მულტივარიანტული რეცესიული ანალიზის გამოყენების შედეგად გაირკვა, რომ ბიომარკერი sST2 და სისხლში გლუკოზა დაავადების პირველი 48 საათის განმავლობაში წარმოადგენს თირკმლის მწვავე დაზიანების ერთადერთ მნიშვნელოვან პრედიქტორს (R2=0,437, P<0,001) იმ პარამეტრთა შორის, რომლებიც ჩართული იყო კვლევაში: განდევნის ფრაქცია, თანაფარდობა E/A, მარცხენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური მოცულობა, ჰემოგლობინის მანველებელი. პირველადაა შემუშავებული პროგნოზული მოდელი მარტივი, მაგრამ მნიშვნელოვანი ფაქტორების გამოყენებით.

ბიომარკერ sST2-ის როლი თირკმლის ფუნქციის დაქვეითების ადრეული სტრატეგიის რისკის შემცირებისათვის მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მქონე პაციენტებში გულისხმობს თირკმლის მწვავე დაზიანების განვითარების წინასწარი განსაზღვრის შესაძლებლობას.

ВЫСОКПЛОТНОЕ КАРТИРОВАНИЕ АТИПИЧНОГО ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАТЕТЕРА PENTARAY

¹Бакытжанулы А.Б., ¹Абдрахманов А.С., ^{1,2}Смагулова А.К.

¹АО «Национальный научный кардиохирургический центр»;

²АО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

Катетерная абляция - устоявшаяся стратегия лечения различных нарушений ритма сердца (НРС), которая за последнее десятилетие активно применяется в лечении наджелудочковых и желудочковых аритмий [1-3]. В настоящее время радиочастотная точечная катетерная абляция устьев легочных вен (УЛВ) и криобаллонная абля-

ция УЛВ остаются наиболее распространенными методами лечения фибрилляции предсердий (ФП), являющихся наиболее распространенным видом НРС [4]. Однако, после проведенных вышеуказанных интервенционных процедур возникает рецидив ФП и возникновение других предсердных аритмий, таких как типичное и атипичное трепетание

предсердий (ТП) [5]. Предсердная аритмия является одним из сложных НРС, которая требует нестандартного подхода к лечению. На сегодняшний день использование навигационных систем при картировании сложных НРС позволяет наиболее точно определить механизм НРС и выявить локализацию источника аритмии. Несмотря на развитие высоких технологий, увеличение количества интервенционных и кардиохирургических вмешательств приводит к появлению новых субстратов для развития НРС [6,7]. В связи с этим субстратное картирование и модификация субстрата с нанесением дополнительных линейных радиочастотных абляций (РЧА) позволяют устранить источник НРС [8].

Успешная катетерная абляция сложных НРС зависит от многих факторов, одним из которых является точное и быстрое картирование многополюсными диагностическими катетерами в сочетании с навигационными системами. Другим фактором является сложность анатомии легочных вен по отношению к левому предсердию (ЛП), особенно после ряда кардиохирургических и интервенционных процедур. Поэтому параллельно с возрастающей долей катетерной абляции в лечении НРС разработаны новые конструкции катетеров, которые позволяют одновременно аннотировать множество участков, используя только 1 диагностический электрод, тем самым повышая диагностическую точность, эффективность и безопасность операции [9]. Одним из таких катетеров является диагностический катетер высокоплотного картирования PentaRay (Biosense Webster, California, USA).

Описываются клинические случаи сочетания нескольких предсердных аритмий, при которых впервые в Казахстане использован катетер высокоплотного картирования PentaRay. Во всех случаях получено информированное согласие на проведение РЧА и использование данных пациента в публикации. Проведено построение электро-анатомической и биполярной карты предсердий с использованием навигационной системы Carto3 (Biosense Webster, California, USA).

В связи с длительным аритмическим анамнезом пациенты принимали ривароксабан 20 мг в течение нескольких месяцев до проведения текущей абляции.

Клинический случай 1. Пациент Б., 56 лет, госпитализирован с атипичным ТП после неоднократных попыток восстановления синусового ритма катетерной абляцией. Из

истории болезни известно, что аритмический анамнез имел место у больного в течение 7 лет, после первых пароксизмов фибрилляции предсердий и эпизодов желудочковой тахикардии в результате перенесенного тяжелого миокардита. В связи с чем проведена РЧА изоляции УЛВ и имплантация однокамерного кардиовертер-дефибриллятора (КВД) с целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). Спустя 4 года больной отмечал возобновление пароксизмов ФП, проведена криобаллонная изоляция УЛВ. В том же году зафиксирован эпизод ТП, в связи с чем, пациенту проведена линейная РЧА передней стенки левого предсердия. Спустя 3 года возобновляются эпизоды предсердных аритмий, проведена повторная РЧА в левом предсердии и upgrade 1-камерного КВД на 2-камерный. Настоящая госпитализация являлась плановой по поводу рецидива атипичного ТП.

Катетер высокоплотного картирования PentaRay установлен через левую бедренную вену, через правую бедренную вену установлены 10-полюсный диагностический электрод в позиции коронарного синуса и абляционный орошаемый электрод SmartTouch (Biosense Webster, California, USA). Проведена стандартная процедура инициализации катетеров и подключение к навигационной системе Carto3. По данным эндограммы отмечалось левопредсердное ТП с ранней активацией CS 1-2 и длительностью цикла (ДЦ) тахикардии 288 мс. Учитывая ранее проведение РЧА, криобаллонной изоляции УЛВ и левым фронтом волны деполяризации проведена стандартная транссептальная пункция (ТСП) для проверки состоятельности изоляции УЛВ (использовался доступ для абляционного катетера) и картирования атипичного ТП. Выполнено высокоплотное биполярное картирование на ТП с параметрами регистрации потенциалов 0,2-0,5 мВ. Таким образом, были выявлены участки прорыва в области правых ЛВ, «прорывы» передней стенки ЛП (рис. 1).

Выполнена РЧА передней стенки правых ЛВ с параметрами согласно протоколу CLOSE. Проведена РЧА линия по передней стенке ЛП со схожими параметрами абляции. Дополнительно в области задней стенки ЛП проведена РЧА фракционированных потенциалов. Далее, проведена сверхчастая стимуляция для индукции ТП, что привело к возобновлению атипичного ТП, но уже с ДЦ тахикардией 235 мс (рис. 2).

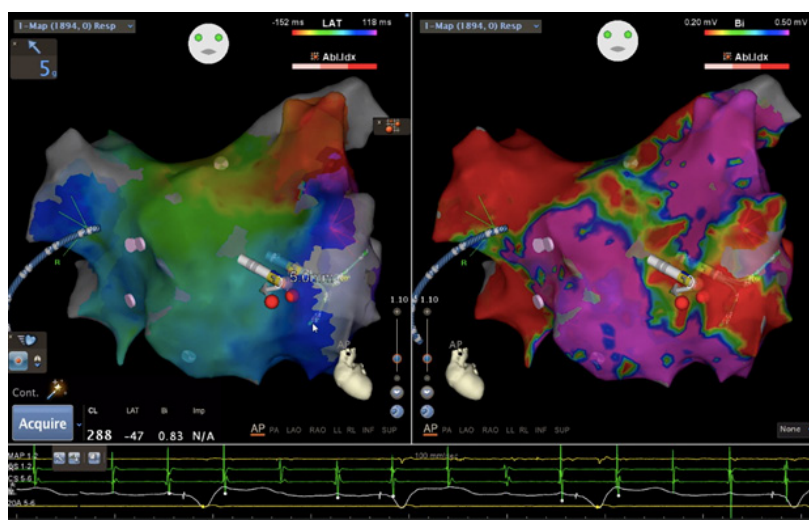


Рис. 1. Картирование атипичного ТП с использованием навигационной системы Carto3 и катетера PentaRay. Слева - активационная карта, справа - биполярная карта

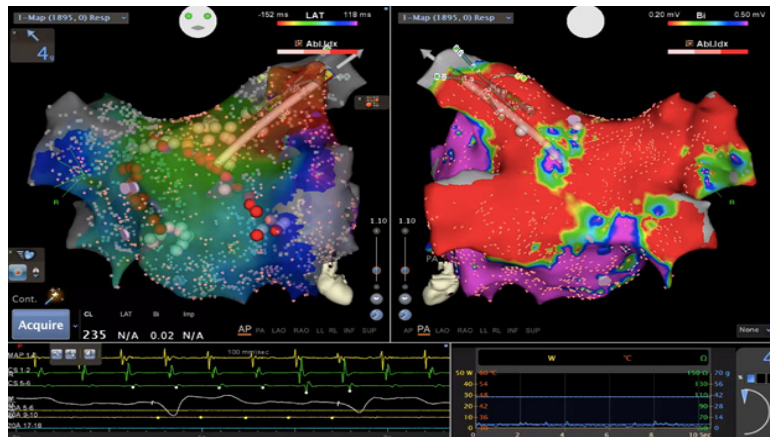


Рис. 2. После проведения РЧА

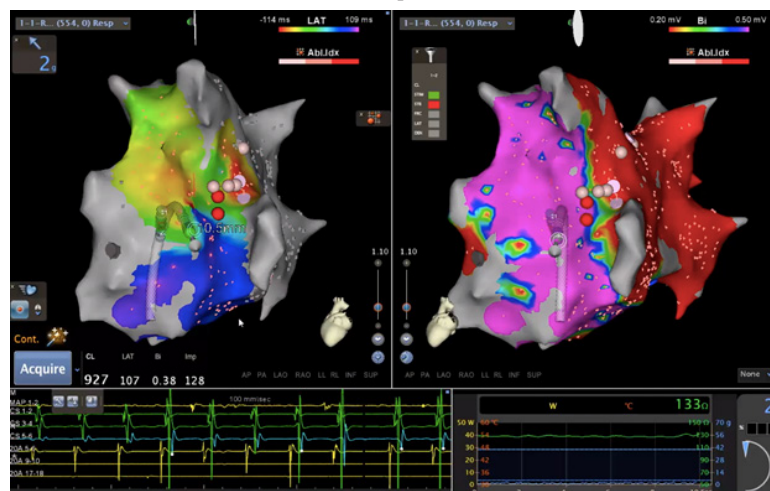


Рис. 3. РЧА линия между левыми легочными венами



Рис. 4. Купирование типичного ТП

Построена новая активационная/биполярная карта, обнаружен участок ранней активации и наличие критического истмуса в области карины левых ЛВ. После выполнения РЧА отмечается купирование атипичного ТП и изменение фронта волны возбуждения слева направо, согласно CS 1-10 с ДЦ 227 с последующей РЧА между левыми легочными венами (рис. 3).

После ряда стимуляционного картирования в ЛПП проведено картирование правого предсердия, что привело к

выявлению критического истмуса в области кавотрикуспидального истмуса (КТИ). По данным entrainment отмечается подтверждение локализации макро re-entry тахикардии в области КТИ (рис. 4). РЧА КТИ привело к купированию ТП, стойкий блок проведения по КТИ достигнут. Процедура окончена.

Клинический случай 2. Пациент К., 70 лет, госпитализирован для проведения РЧА после двух попыток восстановления ритма. Из истории болезни известно, что впервые ФП

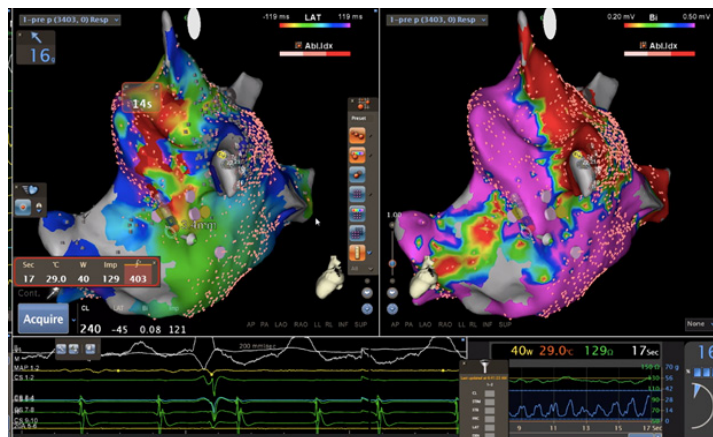


Рис. 5. РЧА митрального истмуса

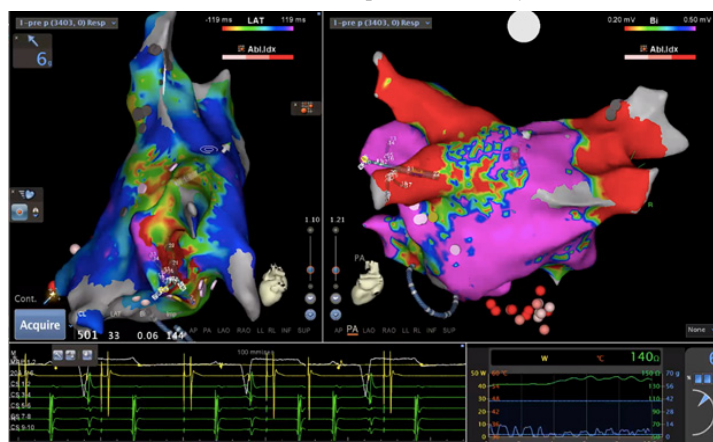


Рис. 6. РЧА фракционированных участков в области задней стенки ЛП

зафиксирована год назад, выполнена криобаллонная изоляция УЛВ. Однако, в связи с возобновлением ФП спустя 6 месяцев проведена ре-изоляция УЛВ.

Катетер высокоплотного картирования PentaRay был установлен через левую бедренную вену, а через правую бедренную вену были установлены 10-полюсный диагностический электрод в позиции коронарного синуса и абляционный орошаемый электрод SmartTouch. Проведена стандартная процедура инициализации катетеров и подключение к навигационной системы Carto3. По данным эндограммы отмечается левопредсердное ТП с ранней активацией CS 1-2 и длительностью цикла (ДЦ) тахикардии 240 мс (рис.5). Учитывая ранее проведение РЧА, криобаллонной изоляции УЛВ и левым фронтом волны деполяризации проведена стандартная ТСП для проверки состоятельности изоляции УЛВ и картирования атипичного ТП как и в первом клиническом случае.

Построена активационная карта ЛП с выявлением критического истмуса в области митрального истмуса (МИ). Выполнена РЧА МИ с изменением ДЦ тахикардии до 285 мс и правым фронтом возбуждения предсердий с ранней активацией CS 9-10. После стимуляционных картирований ЛП проведено картирование правого предсердия, что привело к выявлению критического истмуса в области КТИ. По данным entrainment отмечается подтверждение локализации макро re-entry тахикардии в области КТИ. РЧА КТИ привело к купированию ТП, стойкий блок проведения по КТИ достигнут. Дополнительно проведена РЧА фракционированных участков в области задней стенки ЛП (рис. 6). Процедура окончена.

Заключение. В настоящее время имеется ряд современных технологий для интервенционного лечения предсердных аритмий. Метод использования навигационных систем несколько повышает эффективность и безопасность процедуры. Однако, в сложных случаях с модифицированными предсердиями после открытых кардиохирургических или интервенционных операций весьма сложно определить механизм аритмий, что удлиняет время картирования аритмий, процедуру РЧА и отрицательно сказывается как на состоянии пациента, так и на работе хирурга и повышает риск развития нежелательных явлений для пациента. Высокоплотное картирование аритмий намного сокращает время картирования, повышает точность определения локализации источника аритмий. В нашем случае процедура проведена довольно быстро с точной локализацией источника аритмии и его механизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andrikopoulos G, Tzeis S, Vardas PE. Invasive therapy for atrial fibrillation: recent developments in ablation, navigation and mapping technology. Heart. 2011;97:237–43.
2. Kuck KH, Phan HL, Tilz RR. Neue ESC-Leitlinien 2019 zur Behandlung von supraventrikulären Tachykardien [New ESC guidelines 2019 for the treatment of supraventricular tachycardia]. Herz. 2019;44(8):701-711. doi:10.1007/s00059-019-04866-2.
3. Guandalini GS, Liang JJ, Marchlinski FE. Ventricular Tachycardia Ablation: Past, Present, and Future Perspectives. JACC

- Clin Electrophysiol. 2019;5(12):1363-1383. doi:10.1016/j.jacep.2019.09.015
4. Calkins Hugh, Hindricks Gerhard, Cappato Riccardo et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. HeartRhythm. 2017 Oct;14 (10):e275–e444.
5. Ting-Yung Chang, Li-Wei Lo, Abigail Louise D. Te et al. The importance of extrapulmonary vein triggers and atypical atrial flutter in atrial fibrillation recurrence after cryoablation: Insights from repeat ablation procedures. J CardiovascElectrophysiol. 2019;30:16-24.
6. Lukac P, Pedersen AK, Mortensen PT, et al. Ablation of atrial tachycardia after surgery for congenital and acquired heart disease using an electroanatomic mapping system: Which circuits to expect in which substrate? Heart Rhythm 2005;2: 64–72. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.10.034; PMID: 15851267
7. Sahu MK, Das A, Siddharth B, et al. Arrhythmias in Children in Early Postoperative Period After Cardiac Surgery. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2018;9(1):38-46. doi:10.1177/2150135117737687.
8. Coffey JO, d'Avila A, Dukkipati S, et al. Catheter ablation of scar-related atypical atrial flutter. Europace2013;15:414–9. DOI: 10.1093/europace/eus312; PMID: 23385050
9. Saagar Mahida, Benjamin Berte, Seigo Yamashita et al. New Ablation Technologies and Techniques. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2014 Aug; 3(2): 107–112.

SUMMARY

HIGH-DENSITY MAPPING OF ATYPICAL ATRIAL FLUTTER USING A PENTARAY

¹Bakytzhanuly A., ¹Abdrakhmanov A., ^{1,2}Smagulova A.

¹JSC “National Scientific Cardiac Surgery Center”; ²JSC “Astana Medical University”, Nur-Sultan, Kazakhstan

This article describes clinical cases with complex cardiac arrhythmias after previous interventions. The aim of this article is to provide the first experience of using the PentaRay high-density mapping catheter in Kazakhstan (Biosense Webster, California, USA).

Two clinical cases with the presence of several types of cardiac arrhythmias in each patient are described.

The article describes two clinical cases with multiple atrial arrhythmias after previously performed interventional procedures on the left atrium. Both patients underwent radiofrequency isolation of the pulmonary veins, which was performed to treat atrial fibrillation, but was unsuccessful. An additional radiofrequency ablation in the atria was performed to treat continuously recurrent atrial arrhythmias. Patients were 56 and 70 years old. In the first case, atrial fibrillation and ventricular tachycardia occurred after previous severe myocarditis. In the second case, the primary occurrence of atrial fibrillation is associated with age-related atrial myocardial fibrosis and the presence of concomitant pathology such as arterial hypertension. In both cases, Carto3 navigation system (Biosense Webster, California, USA) and PentaRay high-density mapping catheter were used. A distinctive feature of the PentaRay high-density mapping catheter is the presence of 20 electrodes, which are located on five branches while the ThermoCool SmartTouch standard ablation-mapping catheter has only four mapping

electrodes. In this regard, the advantage of the PentaRay high-density mapping catheter is the ability to quickly, accurately, safely create a map of target arrhythmia in any part of the heart. In this article a PentaRay high-density mapping catheter is used to map atrial arrhythmias.

Thus, at least three mechanisms of the development of atrial arrhythmias were revealed in each patient, including the presence of fractionated electrograms. The CLOSE protocol was used to perform radiofrequency ablation, which is more effective and avoid complications.

Keywords: PentaRay high-density mapping catheter, atrial tachycardia, atypical atrial flutter, fractionated electrograms.

РЕЗЮМЕ

ВЫСОКОПЛОТНОЕ КАРТИРОВАНИЕ АТИПИЧНОГО ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАТЕТЕРА PENTARAY

¹Бакытжанулы А.Б., ¹Абдрахманов А.С.,
^{1,2}Смагулова А.К.

¹АО «Национальный научный кардиохирургический центр»;
²АО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

В статье описываются клинические случаи со сложными нарушениями ритма сердца после ранее проведенных интервенционных вмешательств и первый опыт использования в Казахстане катетера высокоплотного картирования PentaRay (Biosense Webster, California, USA).

Описываются 2 клинических случая с множественными предсердными аритмиями после ранее проведенных интервенционных процедур на левом предсердии. Из анамнеза пациентов известно, что пациентам проведена радиочастотная изоляция устьев легочных вен для лечения фибрилляции предсердий, которая была безуспешна. В связи с чем проведена дополнительная радиочастотная абляция предсердий для купирования непрерывно рецидивирующих предсердных аритмий. Возраст пациентов составил 56 и 70 лет. В первом случае у пациента отмечалось развитие фибрилляции предсердий и желудочковой тахикардии после ранее перенесенного тяжелого миокардита. Во втором случае первичное возникновение фибрилляции предсердий связано с фиброзом миокарда предсердий, обусловленного возрастными изменениями и наличием сопутствующей артериальной гипертензии. В обоих случаях использована система 3D навигации Carto 3 (Biosense Webster, California, USA) и катетер высокоплотного картирования PentaRay. Отличительной чертой катетера высокоплотного картирования PentaRay является наличие 20 электродов, которые находятся на пяти ветвях. В то время как у стандартного абляционного картирующего электрода ThermoCool SmartTouch отмечается только 4 электрода для картирования. В связи с этим преимуществом катетера высокоплотного картирования PentaRay является возможность быстрого, точного, безопасного картирования источника аритмии в любом участке сердца. В представленных случаях катетер высокоплотного картирования PentaRay использовался для картирования предсердных аритмий.

Таким образом, у каждого пациента выявлено не менее трех механизмов развития предсердной аритмий. Абляция

проводилась согласно протоколу CLOSE, что обеспечило эффективность ее проведения и исключение осложнений.

რეზიუმე

წინაგულთა ატიპიური თრთოლვის მაღალი სიმკვრივის კარტირება PENTARAY-ის კათეტერის გამოყენებით

¹ა.ბაკიტაიანი, ¹ა.ბაბრაძე, ²ა.სამაგულაძე

¹სს “კარდიოქირურგიის ეროვნული ცენტრი”; ²სს “სამედიცინო უნივერსიტეტი ასტანა”, ნურ-სულთანი, ყაზახეთი

აღნიშნულ სტატიაში აღწერილია ადრე განხორციელებული ინტერვენციული ჩარევების შედეგად გულის რიტმის რთული დარღვევების კლინიკური შემთხვევები.

სტატიის მიზანს წარმოადგენდა მაღალი სიმკვრივის კარტირების კათეტერის PentaRay-ის (Biosense Webster, California, USA) ყაზახეთში გამოყენების პირველი გამოცდილება.

აღწერილია ორი კლინიკური შემთხვევა, რომელშიც თითოეულ პაციენტს გულის რიტმის დარღვევის რამდენიმე სახეობა გააჩნია.

სტატიაში აღწერილია მარცხენა წინაგულზე ადრე განხორციელებული ინტერვენციული პროცედურების შედეგად მრავალჯერადი წინაგულოვანი არითმიის 2 კლინიკური შემთხვევა. პაციენტების ანამნეზიდან ჩანს, რომ ორივე მათგანს ადრე ჩაუტარდა ფილტვის ვენების შესართავების რადიოსისშირული იზოლაცია წინაგულების ფიბრილაციის სამკურნალოდ, რაც

წარუმატებელი აღმოჩნდა. რასთან დაკავშირებითაც ჩატარდა წინაგულების დამატებითი რადიოსისშირული აბლაციები, წინაგულების უწყვეტად რეციდივირებადი არითმიების კუპირებისათვის. პაციენტების ასაკი - 56 და 70 წწ. პირველ შემთხვევაში პაციენტს აღენიშნება პარკუჭოვანი ტაქიკარდიისა და წინაგულთა ფიბრილაციის განვითარება ადრე გადატანილი მძიმე მიოკარდის შედეგად. მეორე შემთხვევაში წინაგულთა ფიბრილაციის პირველადი მიზეზი იყო წინაგულთა მიოკარდის ფიბროზი. განპირობებული ასაკობრივი ცვლილებებითა და თანმხლები პათოლოგიის, როგორცაა არტერიული ჰიპერტენზია, არსებობით. ორივე შემთხვევაში გამოყენებული იყო Carto 3 ნავიგაციის სისტემა 3D (Biosense Webster, California, USA) და მაღალი სიმკვრივის კარტირების კათეტერი PentaRay. მაღალი სიმკვრივის კარტირების კათეტერი PentaRay გამოიჩვენა იმით, რომ მას გააჩნია 5 შტოზე განთავსებული 20 ელექტროდი. მაშინ როდესაც სტანდარტულ აბლაციური კარტირების ელექტროდს, ThermoCool SmartTouch-ს აღენიშნება მხოლოდ 4 ელექტროდი კარტირებისათვის. ამასთან დაკავშირებით, მაღალი სიმკვრივის კარტირების კათეტერის PentaRay-ის უპირატესობას წარმოადგენს გულის ნებისმიერ მონაკვეთში არითმიის წყაროს სწრაფი, ზუსტი და უსაფრთხო კარტირების შესაძლებლობა. აღნიშნულ სტატიაში მაღალი სიმკვრივის კარტირების კათეტერი PentaRay გამოიყენება წინაგულთა არითმიების კარტირებისათვის. ამრიგად, თითოეულ პაციენტს გამოუვლინდა წინაგულთა არითმიების განვითარების მინიმუმ სამი მექანიზმი, მათ შორის ფრაქციული ელექტროგრამა. აბლაციის დროს მოქმედება მიმდინარეობდა CLOSE ოქმის მიხედვით, რომლის საშუალებითაც აბლაციამ ჩაიარა ეფექტურად და გართულებების გარეშე.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР)

¹Павлова Л.И., ^{1,2}Кукес В.Г., ²Ших Е.В., ²Бадридина Л.Ю., ²Цветков Д.Н., ²Беречикидзе И.А.

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России;
²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Обзор посвящен оценке роли влияния генетических особенностей на развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также персонализированных подходов к ее терапии. В последние годы широкое развитие получили фармакогенетика и фармакогеномика, разделы медицинской генетики, предметом изучения которых являются генетические особенности вариабельности эффектов лекарственных средств, а также индивидуальные особенности чувствительности пациентов к действию фармакотерапевтических препаратов у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Крупнейшим достижением науки, ознаменовавшим переход в III тысячелетие, явилась расшифровка генома человека. Это открытие определяет новый уровень развития медицины во всех областях исследований. В первую очередь возникает необходимость пересмотра характеристик нормального физиологического состояния от биохимических до психологических. Приобретают материальную основу и подлежат раскрытию факторы предрасположенности к заболеваниям, механизмы патогенеза. И на этой основе, безусловно, должны совершенствоваться методы лечения, прежде всего фармакотерапия [2,3].

При стандартном подходе к организации помощи все то, что сегодня имеет медицина, не всегда работает, потому что системы биотрансформации лекарственных

препаратов имеют определенные особенности. Эти особенности привязаны, а также к полиморфизму генов, развившемуся в результате случайных точечных

Таблица. Связь генетических полиморфизмов с риском развития ХСН

Ген	Хромосомный локус	Замена основания	Замена аминокислоты	Метод определения	Функциональный эффект (источник)
АПФ	17q23, интрон 16	Вставка/удаление фрагмента ДНК размером 287 пар нуклеотидов	Нет	ПЦР	Увеличение уровня АПФплазмы [64]
Ангиотензиноген	1q42 43, экзон 2	C704T	Met235Thr	ПДРФ	Увеличение уровня ангиотензиногена [55]
α2с AP	4p16.1, экзон 1	12 нуклеотидная делеция	Локус 322 325: Gly Ala Gly Pro	ПДРФ	Снижение пресинаптического высвобождения норадреналина [57]
α1 AP	10q24 q26, экзон 1	G1165C	Arg389Gly	ПДРФ	3-кратное увеличение активности АЦ [37]
α2 AP	5q31 q32, экзон 1	A46G	Arg16Gly	ПДРФ	Десенситизация [19, 25]
α2 AP	5q31 q32, экзон 1	C79G	Gln27Glu	ПДРФ	Устойчивость к десенситизации [32]
α2 AP	5q31 q32, экзон 1	C70T	Thr134Ile	СПО	Дефект сигнала [24]
ЭТ 1	6p24.1, экзон 5	G61T	Lys198Asn	ПДРФ	Увеличение уровня эндотелина плазмы [9, 61]
ФНО альфа	6p21.3, промотор	G238A	Нет	ПДРФ	Высокий уровень транскрипции [16]
Лимфотоксин альфа	6p21.3, интрон 1	G252A	Нет	ПДРФ	Высокий уровень синтеза ФНО альфа [40]
ЭФРС	6p21.3, промотор	G405C	Нет	ПДРФ	Низкий уровень синтеза ЭФРС [60, 69]
NO синтаза	7q35 36, экзон 7	G894T	Glu298Asp	ПДРФ, ПЦР	Снижение активности NO синтазы [50]
NO синтаза	7q35 36, промотор	T786C	Нет	ПДРФ	Снижение активности NO синтазы [10]
Синтаза альдостерона	8q22, промотор	C344T	Нет	ПДРФ, ПЦР	Увеличение синтеза альдостерона [22]
Предсердный НУП	1p36.2, экзон 3	T2238C	Удлинение протеина с 28 до 30 аминокислот с добавлением двух Arg	СПО, ПЦР	Увеличение синтеза ПНУП и МНУП [65]
Мозговой НУП	1p36.2	G664A	Val7Met	СПО, ПЦР	Увеличение синтеза МНУП [65, 70]
ИЛ 4	5q31.1, промотор	C590T	Нет	СПО	Увеличение прочности промотора [49]
ИЛ 10	1q31 q32, промотор	G1082A C592A	Нет	СПО	Снижение синтеза ИЛ 10 [26]
CD14	5q31, промотор	C260T	Нет	СПО	Увеличение транскрипционной активности [30]

примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; НУП – натрийуретический пептид; ПДРФ – полиморфизм длинных рестрикционных фрагментов; ПЦР – полимеразная цепная реакция; СПО – секвенирование последовательностей олигонуклеотидов; ФНО – фактор некроза опухолей; ЭТ – эндотелин; ЭФРС – эндотелиальный фактор роста сосудов

мутаций. Для врача это имеет не теоретическое, а сугубо практическое значение.

Научная, медицинская и экономическая целесообразность фармакогенетических разработок сегодня не вызывает сомнений, поскольку их итогом является повышение эффективности фармакотерапии с исключением побочных действий. Новейшим направлением фармакогенетики является изыскание оригинальных фармакологических средств, направленных на определенные фенотипы патологических состояний и чувствительность к лекарствам. В течение последних десятилетий выявлено множество полиморфизмов генов, претендующих на роль их генетических маркеров, ассоциированных с ХСН (таблица).

Следует заметить, что функциональная значимость многих полиморфизмов генов развития ХСН до настоящего времени не определена, а данные литературы отличаются заметной противоречивостью [8].

Ведутся работы над проблемой оптимизации терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с учетом их фармакогенетического профиля. Актуальность проблемы заключается в том, что заболеваемость ХСН по всему миру принимает масштабы эпидемии. Применение ингибиторов АПФ позволяет снизить риск смерти больных ХСН в среднем только на 23%. Согласно результатам исследования SOLVD, постоянное на протяжении 4 лет применение эналаприла у больных ХСН приводило к снижению риска смерти в среднем на 16%. Подобные данные установлены и при исследовании эффективности применения β -адреноблокаторов при ХСН.

Одним из объяснений данного феномена может быть высокая межиндивидуальная вариабельность ответа на применение данных классов препаратов.

Для лечения ХСН применяются такие группы лекарственных средств, как диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа (сартаны), β -адреноблокаторы, сердечные гликозиды (дигоксин). Каждый из представителей данных групп лекарственных средств может по-разному действовать у больных, что обусловлено их фармакогенетическим профилем. Например, дигоксин широко применяется в клинической практике более двухсот лет. Будучи представителем лекарственных средств (ЛС) с узкой терапевтической широтой, он в 10-30% случаев вызывает нежелательные лекарственные реакции (НЛР) [9] в виде гликозидной интоксикации [18]. Известно, что риск развития гликозидной интоксикации увеличивается у пациентов пожилого и старческого возраста с гипокалиемией, находящихся в тяжелом состоянии [9,18]. Существуют также и генетически детерминированные факторы риска развития гликозидной интоксикации [8,9,10,16,19]. Именно таким фактором является полиморфизм гена MDR1, кодирующего гликопротеин P [16,19,22,24]. Гликопротеин P обеспечивает главный транспортный механизм выведения дигоксина: он осуществляет активную секрецию дигоксина в желчь и мочу [10,15,19]. Гликопротеин P, находящийся в энтероцитах, также принимает участие во всасывании дигоксина в кишечнике.

Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет полиморфный маркер C3435T гена MDR1, представляющий собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 3435 цитозина на тимин [16]. В исследованиях *in vitro* было показано, что у носителей TT-генотипа отмечается снижение экспрессии гена MDR1 в

ряде органов: двенадцатиперстной кишке [22], лимфоцитах [24], почках и печени. Снижение экспрессии гена MDR1 в кишечнике и почках должно приводить к уменьшению количества гликопротеина P в этих органах и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению лекарственных средств – субстратов гликопротеина P [10], что приводит к повышению концентрации дигоксина и интоксикации.

Установлено, что содержание гликопротеина P значительно различается у мужчин и женщин. Экспрессия гена MDR1 в энтероцитах кишечника у мужчин и женщин отличается в 2,5 раза, поэтому у женщин чаще развивается гликозидная интоксикация. В связи с чем у женщин применяют более низкие дозировки дигоксина, чем у мужчин [22,23].

В исследовании, проведенном Д.А. Сычевым и соавт. [10], чаще выявляли симптомы гликозидной интоксикации у больных с TT-генотипом. Именно у этой группы пациентов регистрировались более высокие значения равновесной концентрации дигоксина в плазме крови в сравнении с пациентами с генотипами CC и CT. Связь между концентрацией дигоксина в плазме крови и возникновением симптомов гликозидной интоксикации очевидна и доказана в мультицентровом исследовании DIG Hoffmeyer и соавт. [15], Kurata и соавт. [19], Verstuylt и соавт. [25], анализируя фармакокинетику дигоксина после его однократного приема в исследованиях на здоровых добровольцах, показали, что максимальная концентрация этого препарата в плазме крови, а также площадь под фармакокинетической кривой достоверно больше у лиц с TT-генотипом в сравнении с индивидуумами с CC-генотипом. Johnе и соавт. [16] выявили более высокие значения минимальных равновесных концентраций дигоксина у здоровых добровольцев с TT-генотипом при его длительном применении.

Механизм действия иАПФ при ХСН обусловлен блокадой ангиотензинпревращающего фермента. Доказано, что уровень ACE примерно на 50% находится под генетическим контролем и зависит от полиморфизма гена АПФ, структура которого была определена в 1988 году. Вскоре после этого был идентифицирован I/D полиморфизм, который заключается во вставке (insertion) или утрате (deletion) фрагмента из 287 нуклеотидов в 16-м интроне гена АПФ. На основании распределения I- и D-аллелей выделяют три генетических варианта полиморфизма: гомозиготные – I/I, D/D, а также гетерозиготный I/D. Многими исследованиями доказано, что D-аллель и DD-генотип являются важными генетическими факторами риска сердечно-сосудистых поражений, в то время как I-аллель и II-генотип являются протективными факторами. Проведено большое количество работ по изучению полиморфизма гена АПФ у больных с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и дилатационной кардиомиопатией – основными причинами развития ХСН, в результате выявлена высокая частота встречаемости D-аллели и DD-генотипа [1,8].

Сартаны блокируют рецепторы ангиотензинина II первого типа. Ген сосудистого рецептора ангиотензина II первого типа (ATR1) расположен на хромосоме 3q21-q25. Описано 16 его полиморфных состояний, из них клинически наиболее полно охарактеризована мутация в положении 1166, приводящая к замене аденина (A) на цитозин (C). Таким образом, возможны следующие варианты генотипов гена ATR1: AA, AC, CC [1]. От типа полиморфизма вышеуказанных генов зависит эффективность иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II.

В настоящее время адrenoблокаторы (АБ) являются обязательной составляющей медикаментозного лечения больных с ХСН. Успешно лечить таких пациентов без АБ – это значит существенно уменьшать возможность благоприятного влияния на течение заболевания, их применение необходимо, поскольку активация симпатoadренальной системы наряду с ренин-ангиотензиновой играет ключевую роль на всех этапах сердечно-сосудистого континуума ХСН. Крупные контролируемые исследования подтвердили правильность теоретических предпосылок о необходимости лечения ХСН АБ. Однако было замечено, что клинический ответ пациентов с ХСН на лечение АБ отличается значительной вариабельностью.

В лечении больных ХСН в настоящее время рекомендовано применение четырех β -адrenoблокаторов (β -АБ): метопролола сукцината, карведилола, бисопролола и небиволола.

Препараты связываются с β_1 -рецепторами (β_1 -АР) кардиомиоцитов. В проведенных раньше исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что наличие Arg в положении 389 аминокислотной последовательности β_1 -АР сопоставимо с трехкратным повышением уровня изопротеренолстимулированной активности аденилатциклазы в сравнении с полиморфизмом Gly389. Полиморфизм β_1 - и β_2 -АР также может быть ассоциирован с увеличением толерантности к физической нагрузке, ингибированием апоптоза [11, 12, 14, 27]. Однако в этом исследовании никаких расхождений в частоте появления полиморфизмов β_1 - и β_2 -АР в их комбинации в группе пациентов с ХСН и в группе здоровых добровольцев не выявлено.

В исследовании BEST была изучена роль полиморфизма β_1 -АР в клиническом применении β -АБ у больных ХСН. Проведенное ранее экспериментальное исследование ХСН на линии 3-месячных трансгенных мышей и медикаментозной терапии β -АБ обнаружило роль Arg389 генотипа в ответ на антагонизм β -АР. После проведения исследования буциндолола у больных ХСН I-III класса по NYHA был выполнен фармакогенетический анализ образцов ДНК, в результате которого установлено отсутствие расхождений в базовых характеристиках больных с генотипом Arg389 и носителей Gly389 (гомозиготных по этому аллелю и гетерозиготных Arg/Gly389). Было выявлено, что терапевтическая эффективность применения буциндолола отсутствовала в группе Gly389-носителей, что доказывает роль полиморфизма β_1 -АР в фармакологическом эффекте буциндолола [27].

Исследования продемонстрировали более яркие фармакологические эффекты β -АБ у носителей аллельных вариантов данного гена. В исследовании N. Bruck и соавт. [12] показано, что бисопролол блокировал влияние агониста β -АР добутамина на гемодинамику и гуморальный статус (повышение активности ренина) в большей мере у носителей варианта Arg389, чем у носителей Gly389 (42% в белой популяции)

Успехи современной фармакологии в расшифровке механизмов действия препаратов на молекулярном уровне и распознавании причин неэффективности приводят к созданию качественно новых классов лекарственных средств — ингибиторов мРНК-рецепторов. В исследовании Y.C. Zhang и соавт. [27] апробировалась способность ингибитора мРНК β_1 -АБ олигонуклеотида оказывать гипотензивный эффект и ингибировать кардиальные β_1 -АБ линии гипертензивных крыс. Исследование показало, что однократное введение препарата приводит к снижению плотности β_1 -АР на 30-50% без влияния на β_2 -АР [27]. Липофильные β -АБ (карведилол и метопролол) быстро и полностью (около 90%) всасываются в желудочно-кишечном тракте, проходят через гематоэн-

цефалический барьер. Карведилол является субстратом для гликопротеина P. Все липофильные β -АБ биотрансформируются путем окисления с участием изофермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6), причем пресистемный метаболизм данных лекарственных средств во время первого прохождения через печень составляет до 80%. Необходимо учитывать, что метаболизм β -АБ с эффектом «первого прохождения» через печень может изменяться даже при нормальной функциональной активности гепатоцитов: липофильные β -АБ, уменьшая печеночный кровоток (пропранолол, например, на 30%), могут замедлить свой собственный метаболизм в печени и таким образом удлинить период полувыведения $T_{1/2}$ во время продолжительного применения. При длительном применении $T_{1/2}$ пропранолола может увеличиться в 2-3 раза в сравнении с однократным приемом. Пропранолол, как и другие липофильные β_1 -АБ, может замедлять вывод из крови других препаратов, которые метаболизируются в печени (например, лидокаин, гидралазин, теofilлин). Скорость биотрансформации β -АБ генетически детерминирована, что связано с полиморфизмом гена CYP2D6. Носители функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6, так называемые медленные метаболизаторы по CYP2D6, в популяции могут составлять от 0,7% (китайцы) до 6% (белое население США) и даже 20% (Гонконг). При этом 95% всех медленных метаболизаторов по CYP2D6 — носители вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5; другие варианты (CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8) встречаются намного реже [11]. Накопилось большое количество данных, свидетельствующих о том, что полиморфизм гена CYP2D6 влияет на фармакокинетику β -АБ, проявляясь замедлением их биотрансформации, а это, в свою очередь, может приводить к нежелательным реакциям [20].

Изучалось также влияние полиморфизма гена ADRB1 на фармакодинамику бета-адrenoблокаторов (БАБ) у больных ХСН [16]. В мультицентровом исследовании MERIT-HF не изучалось влияние полиморфного маркера 389Arg.

У носителей аллеля 389Arg метопролол в большей степени снижал смертность больных с ХСН в сравнении с лицами, не несущими эту аллель. Кроме того, в исследовании Terra S.G. и соавт. [28] показано, что наибольшее повышение показателя фракции выброса, а также снижение диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) у больных ХСН на фоне длительной терапии метопрололом наблюдался у пациентов с генотипом ArgArg. В этом же исследовании изучалось влияние и другого полиморфного маркера Gly49Ser на эффективность метопролола у больных с ХСН. [15] Так, у пациентов, несущих аллель 49Gly, наблюдалось более выраженное снижение КДО на фоне длительного применения метопролола сукцината.

Из диуретиков применяемых при ХСН наиболее важное значение имеет петлевой диуретик торасемид, который метаболически нейтрален и улучшает прогноз больных с ХСН. Фармакогенетика торасемида имеет важное значение для фармакокинетики и фармакодинамики, оказывая влияние на выраженность диуретического ответа и электролитные нарушения. Активно изучается значение роли генетического полиморфизма в отношении эффективности и безопасности торасемида [5].

Установлено влияние полиморфизма генов изофермента CYP2C9 и анионного транспортера ОАТ на фармакокинетику торасемида, в частности клиренс. Фармакогенетический полиморфизм CYP2C9 существенно снижают печеночный

клиренс препарата, а полиморфизм *OATP1B1* увеличивает почечный клиренс торасемида почти на 30%, однако ввиду малой фракции свободной плазменной концентрации (только 1%), значимых изменений в выраженности диуретического и салуретического эффектов не выявлено. Поэтому, несмотря на выраженные фармакогенетические изменения в фармакокинетике торасемида, применение его у пациентов может быть достаточно эффективным и безопасным, но необходимы дальнейшие наблюдения [26].

В настоящее время изучение фармакогенетических особенностей лекарственных средств, применяемых при ХСН продолжается. Однако многие вопросы остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. Поэтому, безусловно, необходимы дальнейшие наблюдения в более продолжительных исследованиях по оценке отдаленных результатов эффективности и безопасности лекарственных средств, связанных с генетическими особенностями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов, С.А. Исследование I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и A/C полиморфизма гена рецепторов I типа ангиотензина II у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов, развившейся на фоне ИБС/ С.А. Бойцов, П.Ю.Кириченко, А.Е. Кузнецов и др. // Сердечная Недостаточность. – 2006. – Том 4, № 2 – С. 98-102.
2. Воробьев, П.В. Фармакогенетика далекая и близкая/ П.В. Воробьев // Вестник Московского научного общества терапевтов «Московский доктор». – 2007.- (№ 2 (43). – С. 3-5.
3. Голубев, Д. Фармакогенетика — новая наука (2002) // www.oss.ru.
4. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты/ В.Г. Кукес // М.: Реафарм, 2004, С. 113-120.
5. Леонова, М.В. Фармакотерапия артериальной гипертензии: особенности фармакогенетики торасемида. / М.В. Леонова // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – N 1. - С. 4-8.
6. Марро, Э. Фармакогенетика: больше новых лекарств без побочных реакций // www.nizhpharm.ru/press/about/6666.htm.
7. Пузырев, В.П. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум / В.П. Пузырев, О.А. Макеева, М.В. Голубенко // Вестник ВОГиС. – 2006. – Том 10, № 3. – С. 479-191.
8. Рудык, Ю.С. Фармакогенетика лекарственных средств у больных с ХСН / Ю.С. Рудык // Украинский терапевтический журнал. – 2010. – № 1- С. 49-56
9. Сидоренко, Б.А. Место сердечных гликозидов в лечении хронической сердечной недостаточности. / Б.А. Сидоренко, Д.В.Преображенский, И.А. Шарошина и др.издание: Кардиология. 2005. N 4.-С.85-91
10. Сычев, Д.А. Значение фармакогенетических исследований гликопротеина -Р для индивидуализации фармакотерапии дигоксином: новый подход к старой проблеме / Д.А. Сычев, И.В. Игнатъев, Д.А. Андреев и др. // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4. (<http://medi.ru/doc>). Кардиология. – 2005. – № 4. – С. 36-44.
11. Сычев, Д.А. Клиническая фармакогенетика бетаадреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии / Д.А. Сычев // Сердце. – 2005. – № 3-Том 5. – С. 162-164.
12. Bruck, H. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasminogen activator activity/ H. Bruck, K. Leineweber, T.Temme et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005.-P.120-100
13. Hitzl, M. Trial Presented at the 8th Annual Scientific Meeting The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells / M. Hitzl, S. Drescher, H. van der Kuip. et al. // Pharmacogenetics. – 2001. – Jun;11(4). – P. 293-8.
14. Hitzl, M. Role of β_1 - and β_2 -adrenoreceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study / M. Hitzl, L.Colovo, U. Gelatti, M.Metra et al. // Eur. Heart J. — 2004 Sep. – Vol. 25(17). – P. 1534-1548.
15. Hoffmeyer, S. Functional polymorphisms of the human multi-drug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo / S. Hoffmeyer, O. Burk, O. von Richter. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000 Mar. – Vol. 28; 97(7). – P. 3473-8.
16. John, A. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene / A. John, K. Kopke, T.Gerloff, et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002 Nov. – Vol. 72(5). – P. 584-94.
17. Licinio, L. Pharmacogenetics. The Search for Individualized Therapies / L. Licinio, M.L. Wong (Eds.). Weinheim (Germany): WILEY-VCH Verlag GmbH, 2002.
18. Kerb, R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy / R. Kerb// Cancer Letters. – 2006. – Vol. 234. – P. 4-33.
19. Kurata, Y. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein / Y. Kurata, I. Ieiri., M. Kimura et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002 Aug. – Vol. 72(2). – P. 209-19.
20. Mirzaev, K.B. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic markers of cytochrome P450 and membrane transporters genes in Russian population / K.B.Mirzaev, D.S. Fedorin, D.V. Ivahchenko, D.A.Sychev // Rational Pharmacotherapy in cardiology/-2019.- N 3. – P. 393-406.
21. Mottet, F. Pharmacogenomics of heart failure: a systematic review/ F. Mottet, O. Vardeny, S. de Denus//Pharmacogenomics. – 2016. – Vol.17, N 16.- P. 2016-2000
22. Nakamura, T. Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects / T.Nakamura, T.Sakaeda, M. Horinouchi et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002 (Apr). – Vol. 71(4). – P. 297-303.
22. Pacifi, G.M. Advances in Drug Metabolism in Man / G. M. Pacifi, G. N. Fracchia (Eds.). Brussels: ECSC-EC-EAEC, 1995.
23. Rathore, S.S. Sex-Based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart failure / S.S.Rathore Y. Wang, H.M. Krumholz // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1403-1411.
24. Siegmund, M. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors / M. Siegmund, U. Brinkmann, E. Schaffeler et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002 Jul. – Vol. 13(7). – P. 1847-54.
25. Verstuyft, C. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms / C.Verstuyft, M. Schwab, E.Schaeffeler et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2003 Apr. – Vol. 58(12). – P. 809-12.
26. Vormfeld, S.V. CYP2CD polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide. / S.V. Vormfeld S.V, S. Engelhardt, A. Zirk et al. //Clin. Pharmacol. Ther. - 2004. - 76: 557-66.
27. Zhang, Y.C. Antisense inhibition of beta(1)-adrenergic receptor mRNA in a single dose produces a profound and prolonged reduction in high blood pressure in spontaneously hypertensive rats / Y.C. Zhang, J.D. Bui, L. Shen, M.I. Phillips // Circulation. – 2000 Feb 15. – Vol. 101(6). – P. 682-8.

28. Terra S.G., Pauly D.F., Lee C.R., et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/ extended release in heart failure // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 77. №3. – P.127-137.

SUMMARY

PHARMACOGENETIC ASPECTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE (REVIEW)

²Pavlova L., ^{1,2}Kukes V., ²Shikh E., ²Badridinova L., ²Tsvetkov D., ²Berechikidze I.

¹Federal state budgetary institution “Scientific center for examination of medical devices” of the Ministry of health of the Russian Federation; ²Sechenov First Moscow state medical UNIVERSITY of the Ministry of health of Russia

This article reviews data for pharmacogenetics findings for treatment for chronic heart insufficiency of heart failure. Also, it discusses connections of genetic polymorphism with a risk of developing heart failure and how it affects the choice of a treatments medicine. The article investigates genetically determined factors of the risk of developing glycoside toxicity. One of the causes is polymorphism of the MDR1 gene encoding glycoprotein P, a transporter, that is involved in the absorption of drugs in the intestines and excretion by the kidneys. Also, the genetic characteristics of ACE in patients with heart failure are discussed. The data is presented from the study of the role of genetic liver metabolism polymorphism regarding efficacy and safety of loop diuretic torasemide. Data for genetic polymorphism of the metabolism of the main beta blocker, used in chronic heart failure metoprololsuccinate is also discussed. Data for roll β_1 -AP polymorphism in the clinical use of β -AB in patients with heart failure. Further observations are needed from longer studies, that will evaluate long-term efficacy and safety outcomes for medicines related to genetic traits.

Keywords: chronic heart failure, single nucleotide polymorphisms of genes, personalized treatment, pharmacogenetics, pharmacogenomics.

РЕЗЮМЕ

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР)

²Павлова Л.И., ^{1,2}Кукес В.Г., ²Ших Е.В., ²Бадридина Л.Ю., ²Цветков Д.Н., ²Беречикидзе И.А.

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

В обзорной статье представлены данные о фармакогенетических особенностях лекарственных средств принимаемых при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Обсуждаются вопросы связи генетического полиморфизма с риском развития ХСН, влияющие на выбор лекарственного препарата. В статье рассматриваются генетически детерминированные факторы риска развития гликозидной интоксикации. Именно таким фактором является полиморфизм гена

MDR1, кодирующего гликопротеин P, транспортера, принимающего участие во всасывание лекарственных средств в кишечнике и выведении почками. Также рассматриваются генетические особенности АПФ у больных ХСН. В статье представлены данные изучения роли генетического полиморфизма метаболизма в печени в отношении эффективности и безопасности петлевого диуретика торасемида. Представлены данные изучения генетического полиморфизма метаболизма основного бета-блокатора, применяемого при ХСН, метопролола сукцината. Рассматриваются данные о роли полиморфизма β_1 -АР в клиническом применении β -АБ у больных ХСН. Безусловно, необходимы дальнейшие наблюдения в более продолжительных исследованиях по оценке отдаленных результатов эффективности и безопасности лекарственных средств, связанных с генетическими особенностями.

რეზიუმე

გულის ქრონიკული უკმარისობის ავადმყოფების მკურნალობის ფარმაკოგენეტიკური ასპექტები (მიმოხილვა)

²ლ.პავლოვა, ^{1,2}ვ.კუკესი, ²ე.შიხი, ²ლ.ბადრიდინოვა, ²დ.ცვეტკოვი, ²ი.ბერეჩიკიძე

¹სამედიცინო პროდუქციის მდგომარეობის ექსპერტიზის სამეცნიერო ცენტრი, მოსკოვი; ²მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

მიმოხილვაში გაანალიზებულია გულის ქრონიკული უკმარისობით (გქუ) ავადმყოფების სამკურნალოდ გამოყენებული პრაპარატების ფარმაკოგენეტიკური თვისებები, გენეტიკური პოლიმორფიზმის კავშირი გქუ-ს განვითარების რისკებთან და აღნიშნულის გავლენა პრეპარატის არჩევაზე. განხილულია გენეტიკურად დეტერმინირებული გლიკოზიდური ინტოქსიკაციის განვითარების რისკ-ფაქტორები. ყურადღება გამახვილებულია MDR1 გენის პოლიმორფიზმის მეშვეობით P გლიკოპროტეინის კოდირებაზე, რაც ხელს უწყობს ნაწლავების მიერ პრეპარატების შეწოვას და მათ გამოყოფას თირკმლების მეშვეობით. წარმოდგენილია საინტერესო მასალა ანგიოტენზინგარდამქმნეული ფერმენტის გენეტიკურ თავისებურებებზე გქუ-ით ავადმყოფებში. მოყვანილია მონაცემები ღვიძლში მეტაბოლიზმის გენეტიკური პოლიმორფიზმის როლის, შარდმდენი ტორასემიდის უსაფრთხოების და ეფექტურობის შესახებ, ასევე მონაცემები ძირითადი β -ბლოკატორების მეტაბოლიზმის გენეტიკური პოლიმორფიზმის ირგვლივ, რომელიც გამოიყენება გქუ-ს დროს. საინტერესო მონაცემებია β_1 -AP პოლიმორფიზმის როლის შესახებ β -AB კლინიკურ გამოყენებისას გქუ-ით ავადმყოფებში. ამგვარად, საკმაოდ დიდი სამეცნიერო მასალის ანალიზის და სინტეზის შედეგად გქუ-ით ავადმყოფების მკურნალობაში ფარმაკოგენეტიკური ასპექტების ირგვლივ, ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა კვლევის გაგრძელების მიზანშეწონილობაზე გქუ-ით ავადმყოფებში სამკურნალო-წამლო საშუალებების გამოყენების უსაფრთხოების, მკურნალობის შედეგების ეფექტურობის ამაღლების და გენეტიკური თავისებურებების შესწავლის უზრუნველსაყოფად.

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Астапова А.В., ^{1,2}Скрипченко Е.Ю., ^{1,2}Скрипченко Н.В., ^{1,2}Вильниц А.А., ¹Горелик Е.Ю., ¹Карев В.Е.

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Россия

Рассеянный склероз (РС) является аутоиммунным и нейродегенеративным заболеванием белого и серого вещества центральной нервной системы (ЦНС). Сложность диагностики РС у детей обусловлена наличием ряда других заболеваний со схожей клинико-лучевой и лабораторной картиной. Только у 2% детей встречается первично-прогрессирующий РС. Однако, в случаях прогрессирования очаговой симптоматики требуется исключение различных заболеваний, в частности митохондриальных, паранеопластических, нейродегенеративных, церебральных васкулитов [1-3].

Под термином «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз» (ГЛГ) подразумевается круг врожденных и приобретенных заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции иммунного ответа, приводящее к аномальной активации цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, их аккумуляции в пораженных органах и развитию системного воспалительного ответа [4,5]. В клинической картине гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза имеет место характерное сочетание клинических (лихорадка, спленомегалия) и лабораторных (панцитопения, коагулопатия, дислипидемия) данных, отражающих гиперактивацию иммунной системы и мультиорганное воспалительное повреждение [4]. Известно, что основными звеньями патогенеза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза являются: нарушение механизмов клеточной цитотоксичности; избыточная активация цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов; гиперпродукция провоспалительных цитокинов; инфильтрация и повреждение органов и тканей активированными Т-лимфоцитами и макрофагами [6]. К настоящему времени установлено, что первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз относится к аутосомно-рецессивному заболеванию, развивающемуся вследствие генетически обусловленного дефекта механизмов клеточной цитотоксичности. Вторичные гемофагоцитарные синдромы развиваются как осложнение основного заболевания при широком круге патологических процессов [5,13]. В зависимости от природы основного заболевания принято выделять гемофагоцитарный синдром, связанный с инфекционным заболеванием, опухолью, первичным иммунодефицитом, системной аутоиммунной патологией, наследственными дефектами метаболизма [12]. Независимо от причины гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, поражение ЦНС встречается у 30-73% пациентов, как в начале, так и при реактивации заболевания [8]. Установлено, что вовлечение ЦНС в патологический процесс имеет ключевое прогностическое значение и связано с более высоким риском неврологических нарушений и инвалидизацией в будущем, а также с более высокой смертностью. Возникновение неврологических симптомов не включено в диагностические критерии ГЛГ, однако, необходимо учитывать возможность гемофагоцитарного синдрома у ребенка с необъяснимыми неврологическими проявлениями, особенно в сочетании с лихорадкой, панцитопенией и гепатоспленомегалией. Дифференциальную диагностику при подозрении на ГЛГ с вовлечением ЦНС следует проводить с острым диссеминированным энцефаломиелитом, острой некротической

энцефалопатией, васкулитом ЦНС, рассеянным склерозом, энцефалитом, ревматологическими заболеваниями (системная красная волчанка, эритематоз), интерферопатиями [13,14]. Диагностическая тактика многоэтапная и сложная в связи с неспецифичностью клинических проявлений, и требует комплексного подхода с привлечением не только неврологов, но и морфологов, онкологов, нейрохирургов, специалистов по функциональной и лучевой диагностике.

Учитывая сложность и длительность проведения дифференциального диагноза у таких пациентов, в период его проведения необходимо назначение комплексной терапии с момента поступления в стационар, с включением этиотропных и патогенетических препаратов. Предполагается, что одним из компонентов патогенеза при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС и при нейроинфекциях является васкулопатия с поражением преимущественно мелких сосудов и нарушением перфузии отдельных участков мозговой ткани. Также немаловажное значение имеет такой неспецифический процесс как гипоксия, которая характеризуется активацией процессов свободнорадикального окисления, оказывающих повреждающее действие на клеточные и проводниковые структуры нервной системы [1,2]. В связи с этим, наряду с этиотропной терапией, особую значимость приобретают препараты с антигипоксическим и антиоксидантным механизмом действия, одним из которых является цитофлавин, который представляет собой комплекс янтарной кислоты (1000 мг), никотинамида (витамин РР, 100 мг), рибоксина (200 мг) и рибофлавина — мононуклеотида (витамин В2, 20 мг) [10]. Цитофлавин способствует активации аэробного метаболизма клеток, приводит к увеличению уровня утилизации глюкозы, способствует синтезу гамма-аминомасляной кислоты в нейронах. Данный препарат показал свою эффективность в экспериментальных и клинических исследованиях при различных заболеваниях (инсульты, ишемии миокарда, радикулоспондилопатии, энцефалопатии, отравления нейротропными ядами, нейроинфекции, острые диссеминированные энцефаломиелиты) [9,11].

В качестве примера дифференциальной диагностики иммуноопосредованного заболевания ЦНС с медленно прогрессирующей очаговой неврологической симптоматикой, представлено клиническое наблюдение пациента М., 11 лет, поступившего в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозом: «Рассеянный склероз первично-прогрессирующее течение». Из анамнеза жизни известно, что ребёнок от первой беременности, первых родов, течение беременности физиологическое. Роды срочные на 42 неделе, оценка по Апгар 8/9 баллов, вес 4000 грамм, длина тела 53 см. Из роддома выписан на 3 сутки. Период новорожденности без особенностей. Профилактические прививки выполнены по возрасту. Наследственность не отягощена. Ребенок со своей семьей постоянно проживал в Армении. С рождения отмечалось переходящее сходящееся косоглазие OD. До 1 года и в дальнейшем мальчик рос и развивался по возрасту. В возрасте 9 лет 4 месяца у ребенка в руках взорвалась петарда,

после чего появились эпизоды с нарушением координации (часто падал), растянутость речи, эпизоды агрессии. Неоднократно осматривался неврологом по месту жительства. Симптоматика расценивалась как результат стрессового состояния. При детальном анализе анамнестических данных не исключено, что данное состояние было обусловлено дебютом заболевания с манифестацией на фоне нормальных показателей клинического анализа крови и отсутствия эпизодов цитопений. С возраста 10 лет 3 месяцев отмечено постоянное сходящееся косоглазие OD, в связи с чем ребенок наблюдался у офтальмолога в течение 6 месяцев. В возрасте 10 лет 9 месяцев было проведено оперативное вмешательство по поводу коррекции сходящегося косоглазия OD. В течение следующего месяца жалоб не было. Затем в 10 лет и 10 месяцев отмечалось ухудшение состояния (1 сутки манифестации заболевания) в виде нарушения координации, появления вялости, сонливости и постоянного сходящегося косоглазия OD. На 2 сутки заболевания выполнено МРТ головного мозга (рис. 1).

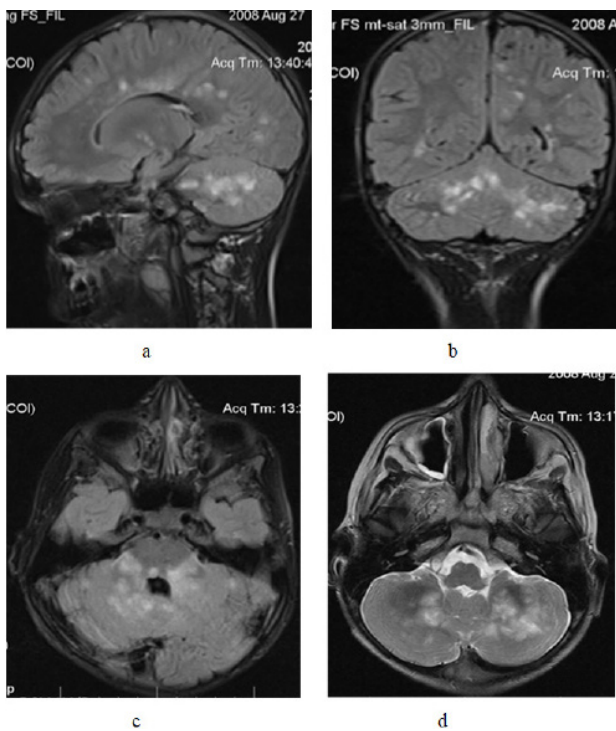


Рис. 1. МРТ пациента М., 11 лет. (а - FLAIR, сагиттально; б - FLAIR, коронально; в - FLAIR, аксиально; д - T2-ВИ, аксиально). МР-картина многоочагового поражения головного и шейного отдела спинного мозга. Множественные супра- и инфратенториальные очаги с нечеткими контурами, располагающиеся частично перивентрикулярно и в ножках мозжечка, имеющие повышенный МР-сигнал на T2-ВИ и FLAIR, слабо гипоинтенсивные на T1-ВИ

По результатам клинко-лучевого обследования у ребенка было заподозрено нейродегенеративное заболевание, с чем пациент был госпитализирован (3 сутки) в стационар по месту жительства (Армения). При поступлении состояние тяжелое за счет очаговой неврологической симптоматики, сознание ясное, сходящееся косоглазие справа, вертикальный крупноразмашистый нистагм, парезов нет, атаксия, координаторные пробы выполняет с интенцией,

быстро устает, эмоционально лабилен. Проведено обследование: общеклинический и биохимический анализ крови и мочи – показатели в пределах нормы, выявлено только повышение С-реактивного белка (СРБ) до 26 мг/л. Анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) – цитоз 1×10^6 кл/л (лимфоцитарный), белок 0.22 г/л, глюкоза 2,34 ммоль/л. Показатели крови на бруцеллез и туберкулез – отрицательные. Исследование крови и ЦСЖ методом ПЦР, а также серологическое исследование сыворотки на герпесвирусы (ВПГ 1/2 типа, ЦМВ, ВВО), энтеровирусы – отрицательно. Обнаружены высокие титры антител IgG к вирусам ветряной оспы и ЦМВ в крови. На рентгенограмме органов грудной клетки (5 сутки) выявлено усиление прикорневого рисунка без очаговых изменений. На основании клинко-лабораторных и МРТ-данных по месту жительства выставлен диагноз - рассеянный склероз первично-прогрессирующее течение. Проведена терапия: метилпреднизолон 10 мг/кг/сут в течение 5 дней и курс внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в курсовой дозе 0,5 г/кг. В течение двух недель находился в стационаре и был выписан с некоторой положительной динамикой - стал более активен, координация движения улучшилась. Амбулаторно в течение месяца принимал преднизолон 45 мг/сут *per os*, на этом фоне положительной динамики в неврологическом статусе не было.

Далее родители приняли самостоятельное решение о приезде в Санкт-Петербург для дальнейшего обследования и лечения, без согласования с медицинскими учреждениями по месту жительства. Во время полета на самолете из Армении состояние ребенка начало ухудшаться: усилилось косоглазие, начал плохо понимать где находится, ухудшилась речь. Из аэропорта (32 сутки от манифестации заболевания) ребенок доставлен в детскую городскую больницу г. Санкт-Петербурга, откуда в этот же день переведен в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозом рассеянный склероз.

Мальчик 11 лет поступил в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России на 32 сутки от манифестации заболевания. Общее состояние тяжелое за счет очаговой неврологической симптоматики. В неврологическом статусе: сознание ясное, много спит. На вопросы отвечает односложно. Брадилалия. Глазные щели S>D, зрачки равные с живой реакцией на свет, сходящееся косоглазие OD. Парез лицевого нерва по центральному типу справа. Мышечный тонус выше в левых конечностях, глубокие рефлексы высокие, симптом Якобсона-Ласка с обеих сторон. Координационные пробы с интенцией. Выраженная атаксия. Сидит с поддержкой. Не ходит. В соматическом статусе - без особенностей. При поступлении в клинко-биохимическом анализе крови и анализе мочи – показатели в пределах нормы. В отделении лучевой диагностики ДНКЦИБ выполнен контроль МРТ головного и спинного мозга (рис. 2).

При дальнейшем обследовании в повторных лабораторных анализах: клинический, биохимический анализы крови и мочи, коагулограмма – показатели в пределах нормы. Однако при исследовании в крови уровня Д-димера выявлено его значительное повышение до 1260 мкг/мл, а число десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов составило 740 клеток/мкл, что свидетельствует о наличии повышенного тромбообразования и повреждении эндотелия. Обследование на ВИЧ, сифилис и гепатиты В и С – отрицательно. Проведено повторное исследование ЦСЖ - цитоз 23×10^6 кл/л (лимфоцитарный), белок 0.18 г/л, глюкоза 2,67 ммоль/л. Исследование крови и ЦСЖ методом ПЦР, а также

серологическое исследование сыворотки на герпесвирусы (ВПГ 1/2 типа, ЦМВ, ВВО, ВЭБ, ВГЧ-6), парвовирус В19, энтеровирусы, боррелии, вирус клещевого энцефалита – результаты отрицательные. Обнаружены высокоавидные антитела IgG к ВГЧ 1 типа, ВГЧ 6 типа, ЦМВ, парвовирусу В19. Выполнено фенотипирование Т и В-лимфоцитов, выявлено повышение CD95 до $1,4 \times 10^9/\text{л}$. и цитотоксических Т-клеток (CD3+CD8+/CD45+) до $2,1 \times 10^9/\text{л}$. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), IgA, IgM, IgG в крови – в пределах нормы. Определение типа синтеза олигоклонального IgG в ликворе и сыворотке крови выявило 1

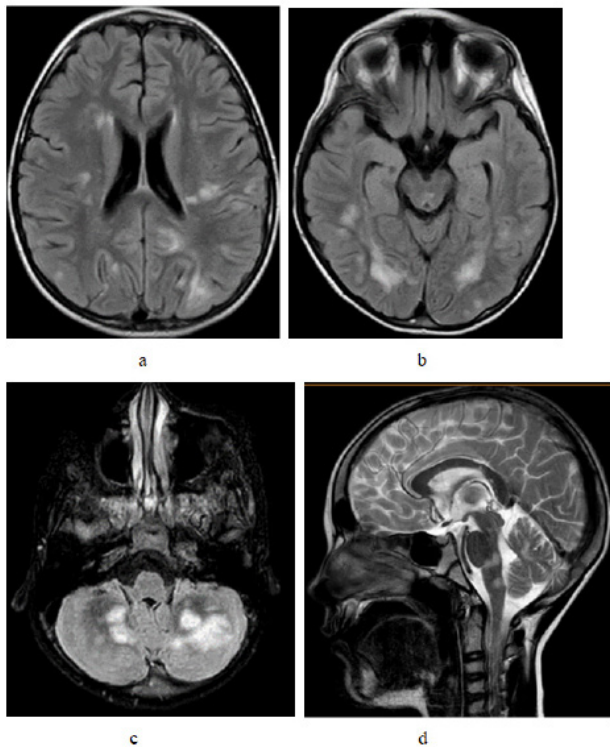


Рис. 2. МРТ пациента М., 11 лет. (а - FLAIR, аксиально; б - FLAIR, аксиально; с - FLAIR, аксиально; д - T2-ВИ, сагиттально). Контрольная МРТ через 1 месяц. МР-картина многоочагового поражения головного мозга, вероятнее всего демиелинизирующего характера. По сравнению с представленными предыдущими МР-данными (Армения) отмечается отрицательная динамика в виде увеличения количества, размеров и нечеткости контуров отдельных очагов, в том числе в левой затылочной доле и своде мозолистого тела

На электроэнцефалограмме типичной эпилептиформной активности не выявлено, обнаружены признаки мультилокальных изменений непароксизмального характера. По клинко-anamнестическим данным и результатам повторного МР-исследования выставлен рабочий диагноз: острый диссеминированный менингоэнцефаломиелит, хроническое рецидивирующее течение. Проведена терапия: метилпреднизолон в/в 10 мг/кг/сут №5, ацикловир в/в 30 мг/сут №10, цитофлавин в/в 10 мл/сут №7. Цитофлавин назначался внутривенно капельно на 400 мл 5% глюкозы 1 раз в сутки в дозе 0,6 мл/кг, однако не более 10 мл (1 ампула). На фоне проведенной терапии, в том числе с включением цитофлавина как препарата с мультимодальным церебропротектор-

ным действием, состояние мальчика улучшилось, перестал лихорадить, стал более активным, начал хорошо вступать в контакт, улучшилась речь. Начал самостоятельно ходить. Пациент начал удовлетворительно выполнять координаторные пробы. Назначение препарата Цитофлавин положительно повлияло на скорость восстановления большинства неврологических симптомов, что позволило достоверно уменьшить средний балл по шкале EDSS в 1,5 раза (с 5,1 до 3,3). Помимо этого показатели Д-димера снизились до 810 мкг/мл, а число десквамированных эндотелиоцитов - до 6,7 клеток/мкл, что указывает на высокую эффективность цитофлавина, оказывающего как эндотелиопротективное и антиоксидантное воздействие, так и улучшающее реологические свойства крови.

В динамике заболевания на 13 сутки от момента госпитализации в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (45 сутки от манифестации заболевания) вновь появилась лихорадка до $39,9^\circ\text{C}$ с кратковременной реакцией на антипиретики. В анализе крови эритроциты в пределах нормы $4,3 \times 10^9/\text{л}$, выявлена лейкоцитопения – до $4,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения - до $213 \times 10^9/\text{л}$, выраженный нейтрофильный сдвиг, ускоренное СОЭ - 27 мм/ч, СРБ, прокальцитонин, фибриноген, триглицериды, ферритин – норма. Выполнена рентгенограмма органов грудной клетки, на которой выявлена очаговая и перибронхиальная инфильтрация легочной ткани в проекции 9 сегмента нижней доли левого лёгкого на фоне выраженного усиления легочного рисунка. У ребенка выявлена нижнедолевая левосторонняя пневмония, назначена антибактериальная терапия - лендацин 50 мг/кг/сут. На 14 сутки – продолжает лихорадить до $39,9^\circ\text{C}$, в динамике в клиническом анализе крови эритроциты $3,9 \times 10^9/\text{л}$ сохраняется лейкоцитопения до $4,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофильный сдвиг, выросла тромбоцитопения до $95 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ - 18 мм/ч. Уровень фибриногена 1,4 г/л, триглицериды 1,9 ммоль/л, ферритин 170 нг/мл. В неврологическом статусе с отрицательной динамикой – вялый, отказ от еды, пьет неохотно, на обращенную речь дает односложные ответы, самостоятельно не сидит, практически постоянно спит. В связи с ухудшением состояния усилена антибактериальная терапия, назначен ровамицин. На 15 сутки в клинике ДНКЦИБ (47 сутки от манифестации заболевания) – лихорадка до $38,5^\circ\text{C}$ сохраняется, несмотря на антибактериальную терапию, в неврологическом статусе данные прежние, проведена смена антибактериальной терапии на меронем и ровамицин, начато введение ВВИГ. В контроле анализа крови – эритроциты $3,1 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $4,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофильный сдвиг, тромбоциты $147 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ - 18 мм/ч. Уровень фибриногена 1,2 г/л, триглицериды 2,1 ммоль/л, ферритин 470 нг/мл. На 16 сутки – продолжает лихорадить до $38,5^\circ\text{C}$, эритроциты $2,8 \times 10^9/\text{л}$ лейкопения $2,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $54 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 33мм/ч, СРБ- 43.26 мг/л, повышение уровня трансаминаз в 4 раза. Фибриноген 0,9 г/л, триглицериды 2,9 ммоль/л, ферритин 637 нг/мл. Гепато- и спленомегалия. Выполнен контроль рентгенограммы органов грудной клетки (рис. 3) – выявлена отрицательная динамика в виде тотальной интерстициальной пневмонии.

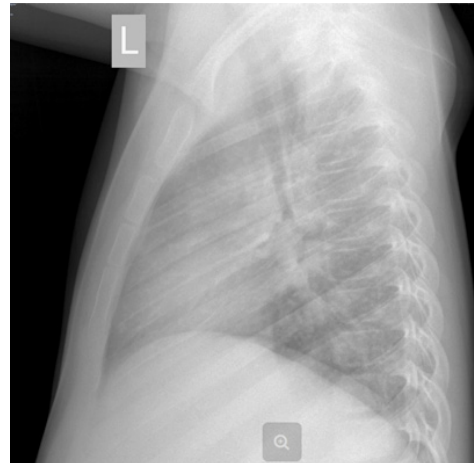
Проведена модификация терапии: меронем, ровамицин, бисептол, микосист. В связи с ухудшением состояния и риском развития дыхательной недостаточности (48 сутки от манифестации заболевания) на 16 сутки в отделении реанимации и интенсивной терапии ДНКЦИБ – ребенок переведен на искусственную вентиляцию лег-

ких (ИВЛ). Проведена диагностическая бронхоскопия, промывные воды бронхов направлены на обследование (РС-вирус, пневмоциста, кандиды, токсоплазма, ЦМВ, микоплазмы, хламидии) – результат отрицательный. Цитологическое исследование мазков промывных вод бронхов убедительных признаков пневмоцистоза не выявило. На 20 сутки состояние ребенка остается крайне тяжелым

с отрицательной динамикой за счет полиорганной недостаточности (дыхательная, сердечно-сосудистая, ДВС-синдром, почечная, печеночная, церебральная, энергетическая), нарастает цитопения (эритроциты $0,9 \times 10^9/\text{л}$ тромбоциты $36 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $1,1 \times 10^9/\text{л}$, агранулоцитоз), гипофибринемия $0,5 \text{ г/л}$, гипертриглицеридемия 4 ммоль/л , гиперферритинемия 3260 нг/мл . Сохраняется



a



b

Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента М., 11 лет. (а – прямая проекция; б – левая боковая проекция). Очаговая и сливная пневмоническая инфильтрация легочной ткани по всем легочным полям на фоне выраженного усиления легочного рисунка. Корни расширены, бесструктурны.

Таблица. Миелограмма

Недифференцированные бласты	2.0 > %	(0.1 - 1.1)
Миелобласты	0.8 %	(0.2 - 1.7)
Промиелоциты	0.8 < %	(1.0 - 4.1)
Миелоциты	9.6 %	(7.0 - 12.2)
Метамиелоциты	3.2 < %	(8.0 - 15.0)
Палочкоядерные	11.2 < %	(12.8 - 23.7)
Сегментоядерные	4.6 < %	(13.1 - 24.1)
Всего нейтр. клеток	32.2 < %	(52.7 - 68.9)
Эозинофилы	2.2 %	(0.4 - 5.2)
Всего эозин. клеток	2.2 %	(0.5 - 5.8)
Миелоциты базоф.	0.4 > %	(0.0 - 0.2)
Всего базоф. клеток	0.4 %	(0.0 - 0.5)
Лимфоциты	7.4 %	(4.3 - 13.3)
Всего лимф. клеток	7.4 %	(4.3 - 13.7)
Промоноциты	2.8 %	
Моноциты	7.0 > %	(0.7 - 3.1)
Всего моноц. клеток	9.8 > %	(0.7 - 3.1)
Плазмоциты	0.4 %	(0.1 - 1.8)
Всего плазм. клеток	0.4 %	(0.0 - 2.5)
Эритробласты	1.6 > %	(0.2 - 1.1)
Нормобл. базофильные	7.0 > %	(1.4 - 5.8)
Нормобл. полихромат.	15.0 %	(8.9 - 16.9)
Нормобл. оксифильные	7.0 > %	(0.8 - 5.6)
Всего эритр. клеток	30.6 > %	(14.5 - 26.5)
Макрофаги	17.0 > %	(0.1 - 0.4)

лихорадка, нарастает спленомегалия. Ребенок консультирован гематологом НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Козловым А.В., проведена пункция костного мозга. По результатам цитологического исследования пункции костного мозга – морфологическая картина пунктата соответствует гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу (таблица). Полученные данные требуют дифференциации между вторичным, связанным с инфекцией и первичной злокачественной формами.

Учитывая данные анамнеза и клинико-лабораторные результаты обследования: фебрильная лихорадка, трехростковая цитопения (анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз), гипофибринемия (0,5 г/л), гипертриглицеридемия (4 ммоль/л), спленомегалия, гиперферритинемия 3260 нг/мл (326 мкг/дл) в 20 раз выше нормы, гемофагоцитоз по данным цитологии костного мозга - у ребенка диагностирован гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, который дебютировал с развития острого диссеминированного менингоэнцефаломиелита без изменений в периферической крови, с дальнейшим развитием цитопении и полиорганной недостаточности. Выставлен основной диагноз: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз с поражением ЦНС (острый диссеминированный менингоэнцефаломиелит), легких, печени и костного мозга, первичное резистентное течение. Первичный иммунодефицит неу-

точненный. Осложнение основного заболевания: панцитопения, полиорганная недостаточность, ДВС синдром. С учетом тяжести состояния больного, учитывая повреждение пяти жизненно важных систем, прогноз для жизни был крайне неблагоприятный. Состояние пациента требовало назначения специфической иммуносупрессивной терапии. Принимая во внимание крайнюю тяжесть состояния пациента, проведение ее в полном объеме на тот момент не представлялось возможным, было рекомендовано начать терапию дексаметазоном 10 мг/м²/в сутки. Пациенту продолжена терапия: дексаметазон 10 мг/м²/в сутки, антибактериальная, противогрибковая, коррекция гипотальбуинемии, ингаляционная, противоотечная терапия, гепатопротекторы, гемостатическая, инотропная терапия, парентеральное питание, симптоматическая терапия, интенсивное наблюдение и уход. На фоне проводимой терапии продолжала нарастать полиорганная недостаточность (дыхательная, сердечно-сосудистая, ДВС-синдром, почечная, печеночная, церебральная, энергетическая), нарастала цитопения (тромбоцитопения, анемия, агранулоцитоз), сохранялась лихорадка. На 28 сутки нахождения в клинике ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (64 сутки от манифестации заболевания) наступил летальный исход.

При комплексном постмортальном исследовании (д.м.н. профессор Карев В.Е.) подтвержден диагноз гемофаго-

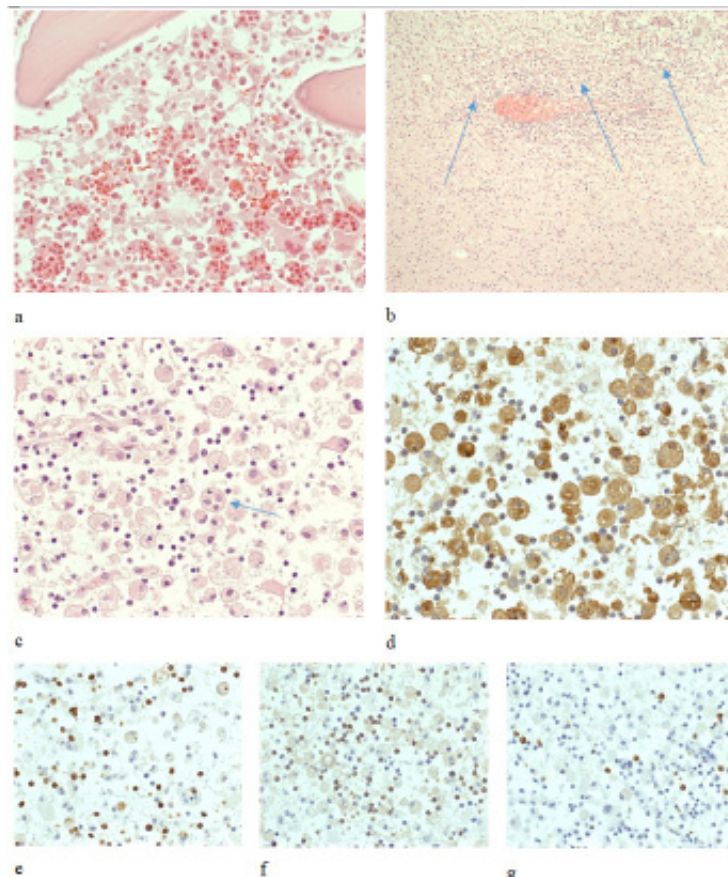


Рис. 4. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. (а – специфическая инфильтрация костного мозга, крупные макрофаги с явлениями гемофагоцитоза (стрелки), окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; б – очаг специфической инфильтрации ткани головного мозга, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; в – то же, инфильтрация крупными макрофагами с явлениями гемофагоцитоза (стрелка) и лимфоцитами, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; д-г – полиморфноклеточный характер специфической инфильтрации ткани головного мозга: инфильтрация CD68+ макрофагами (д), CD3+ лимфоцитами (е), в том числе CD4+ (ф) и CD8+ (г) лимфоцитами, иммуногистохимический метод, DAB, $\times 400$)

цитарного лимфогистиоцитоза с тяжелым поражением жизненно важных органов и систем (костный мозг, центральные и периферические органы иммуногенеза, сердце, печень, легкие и головной мозг), рис. 4а. Непосредственной причиной смерти явилась обширная специфическая полиморфноклеточная инфильтрация (посредством CD68+ макрофагов, а также CD3+CD4+ и CD3+CD8+ Т-лимфоцитов) ткани головного мозга (рис. 4b-g), что привело к формированию множественных крупноочаговых кровоизлияний в ткань полушарий головного мозга, его стволую часть с развитием гемотампонады IV желудочка.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз - редкое и зачастую фатальное расстройство регуляции иммунного ответа, в основе которого лежат дефекты клеточной цитотоксичности и гиперпродукции провоспалительных цитокинов [4,5]. У детей заболевание является относительно редким, с заболеваемостью 1,2/1000000 в год. В большинстве случаев ГЛГ дебютирует с системного поражения и проявляется лихорадкой, гепатомегалией, спленомегалией, панцитопенией, гипертриглицеридемией, гиперферритинемией, а поражение ЦНС встречается на более поздних сроках заболевания. Однако, в литературе описаны редкие случаи дебюта ГЛГ с вовлечением ЦНС, когда заболевание впервые проявляется очаговым поражением вещества головного и спинного мозга с очаговой неврологической симптоматикой в виде судорог, психиатрических нарушений. Большинство таких случаев описано именно в педиатрической популяции и представляет собой первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз ЦНС [6,7,13,14]. Отличительной чертой заболевания является обнаружение гемофагоцитоза при патоморфологическом исследовании тканей. Варианты лечения включают иммуносупрессию и трансплантацию стволовых клеток. В то же время данное наблюдение подтверждает тот постулат, что в период проведения дифференциальной диагностики необходимо комплексное лечение больного, исходя из предполагаемого рабочего диагноза. С этой целью наряду с этиотропной терапией, целесообразно введение препаратов, оказывающих многокомпонентное действие на различные универсальные механизмы патогенеза (антигипоксантажное, антиоксидантное, улучшение реологии крови, антиапоптотическое, противовоспалительное действие), что, с одной стороны, предупреждает полипрагмазию, а, с другой, позволяет повысить эффективность лечения. Исходя из собственного опыта и представленного клинического случая, таким препаратом является лекарственный препарат цитофлавин, эффективность которого подтверждена многочисленными исследованиями [9,11,14].

В представленном клиническом наблюдении продемонстрирована сложность дифференциальной диагностики очагового поражения ЦНС у мальчика 11 лет с постепенно медленно прогрессирующей очаговой неврологической симптоматикой. При ретроспективном анализе, можно предположить, что эпизоды нарушения координации, растянность речи, эпизоды агрессии, которые появились у ребенка в возрасте 9 лет 4 месяца скорее всего и были дебютом ГЛГ с первичным поражением ЦНС, а не являлись следствием стрессового состояния, как считалось в то время. Неспецифичность нейровизуализационных изменений, схожесть МР-картины у пациента с очаговыми изменениями при РС и отсутствие каких-либо других системных проявлений не дало основания для более углубленного обследования пациента в период мани-

фестации заболевания в возрасте 10 лет 10 месяцев. Системные же проявления в виде быстро прогрессирующей полиорганной недостаточности, резистентной к проводимому лечению, появились уже через 1 год и 6 месяцев после предполагаемого дебюта заболевания в возрасте 11 лет и не позволили в полной мере реализовать протокол специфической иммуносупрессивной терапии. Данные постмортального патоморфологического исследования подтвердили диагноз гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза с тяжелым поражением жизненно важных органов и систем - костного мозга, центральных и периферических органов иммуногенеза, сердца, печени, легких и головного мозга. Установить был ли у данного пациента первичный или приобретенный ГЛГ не удалось ввиду отказа родителей от молекулярно-генетического обследования.

Выводы. Таким образом, под «маской» первично-прогрессирующего рассеянного склероза у детей может протекать обширная группа заболеваний. У детей с постепенно, медленно прогрессирующей неврологической симптоматикой и наличием очаговых изменений в ЦНС при МР-исследовании перед постановкой диагноза рассеянный склероз необходимо исключать целый ряд заболеваний таких как: опухоли, лейкодистрофии, митохондриальные и метаболические заболевания, нейроинфекции, васкулиты. Также необходимо учитывать возможность наличия гемофагоцитарного синдрома у ребенка с необъяснимыми неврологическими проявлениями и атипичной картиной при МР-исследовании ЦНС, особенно в сочетании с эпизодами лихорадки, панцитопенией и гепатоспленомегалией.

Иммуноопосредованные заболевания центральной нервной системы у детей характеризуются клиническим и радиологическим разнообразием, знание которых позволит на ранних этапах заболевания провести дифференциальный диагноз и назначить адекватную терапию, что позволит улучшить исходы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей. Этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение. М.: Комментарий; 2016; 352 с.
2. Скрипченко Е.Ю. Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей//Автореф. Докт.дисс., СПб,2018, 43 с.
3. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В., Иванова Г.П., Монахова Н.Е. Патогенетические механизмы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (6): 48–52.
4. Horne A, Wickström R, Jordan MB, Yeh EA, Naqvi A, Henter JJ, Janka G. How to Treat Involvement of the Central Nervous System in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? *Curr Treat Options Neurol.* 2017 Jan;19(1):3. doi: 10.1007/s11940-017-0439-4.
5. Масян М.А., Новикова Г.А. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз Вопросы современной педиатрии 2009 том 8, №3; 66-75.
6. Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, de Saint Basile G, Caridade G, Moshous D, Mikaeloff Y, Blanche S, Fischer A, Tardieu M CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology.* 2012 Apr 10; 78(15):1150-6

7. Kim MM, Yum MS, Choi HW, Ko TS, Im HJ, Seo JJ, Koh KN Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Hematol.* 2012 Dec; 47(4):273-80.
8. Horne A, Trottestam H, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, Webb D, Janka G, Henter JL, Histiocyte Society Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2008 Feb; 140(3):327-35.
9. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Егорова Е.С., Суровцева А.В. Эффективность цитофлавина при диссеминированных энцефаломиелитах у детей Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017;117(11): 67-74 DOI:10.17116/ jnevro201711711267-74
10. Нейроинфекции у детей. /Руководство для врачей. //под ред. Скрипченко Н.В. СПб., 2015.- 855.
11. Скрипченко Н.В., Егорова Е.С. Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей //Журнал Неврологии и психиатрии им. СС Корсакова, 2011, Т.111, № 9; 28-31.
12. Janka GE, Lehmborg K Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013():605-11.
13. Isaac H Solomon, Hojun Li, Leslie A Benson Histopathologic Correlates of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Isolated to the Central Nervous System *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018 Dec; 77(12): 1079–1084. doi: 10.1093/jnen/nly094
14. Hu-Yong Zheng Current Treatment for Central Nervous System Involvement in Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis *Chin Med J (Engl).* 2018 Aug 5; 131(15): 1765–1766. doi: 10.4103/0366-6999.237413
15. Афанасьев В.В. Неотложная токсикология. /Руководство для врачей. Изд-во: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 384 с.

SUMMARY

COMPLEXITIES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS AND HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS (CLINICAL CASE)

¹Astapova A., ^{1,2}Skripchenko E., ^{1,2}Skripchenko N.,
^{1,2}Vilnits A., ¹Gorelik E., ¹Karev V.

¹Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation; ²St. Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Demyelinating diseases of the central nervous system in children are characterized by the complexity of differential diagnosis and require an integrated approach using laboratory and instrumental studies. The clinical observation of a child with gradually progressing neurological symptoms and the presence of focal changes in the brain demonstrates the difficulty of differential diagnosis between demyelinating disease, neuroinfection and hematologic disease (hemophagocytic lymphohistiocytosis), which initialized with CNS damage. The article presents the tactics of etio-pathogenetic treatment of a patient during differential diagnosis with the use of cytoflavin in complex therapy as a multi-factor drug that allows to stabilize the patient's condition.

Keywords: encephalitis, multiple sclerosis, hemophagocytic lymphohistiocytosis, children, MRI, cytoflavin.
© GMN

РЕЗЮМЕ

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Астапова¹ А.В., Скрипченко^{1,2} Е.Ю., Скрипченко^{1,2} Н.В.,
Вильниц^{1,2} А.А., Горелик¹ Е.Ю., Карев¹ В.Е.

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Россия

Демиелинизирующие заболевания ЦНС у детей характеризуются сложностью дифференциальной диагностики и требуют комплексного подхода с использованием лабораторных и инструментальных исследований. На примере клинического наблюдения ребенка с постепенно, медленно прогрессирующей неврологической симптоматикой и наличием очаговых изменений в головном мозге демонстрируется сложность проведения дифференциальной диагностики между демиелинизирующим заболеванием, нейроинфекцией и онкогематологическим заболеванием - гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, дебютировавшими с поражения ЦНС. Представлена тактика этио-патогенетического лечения пациента при проведении дифференциального диагноза с применением в комплексной терапии цитофлавина, как препарата многофакторного действия, позволяющего стабилизировать состояние больного.

რეზიუმე

გაფანტული სკლეროზის და ჰემოფაგოციტური ლიმფოგისტიოციტოზის დიფერენციული დიაგნოსტიკის სირთულეები (კლინიკური შემთხვევა)

¹ა.ასტაპოვი, ^{1,2}ე.სკრიპჩენკო, ^{1,2}ნ.სკრიპჩენკო, ^{1,2}ა.ვილნიცი, ¹ე.გორელიკი, ¹ვ.კარევი

¹ბავშვთა ინფექციური დაავადებების სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი, სანკტ-პეტერბურგი; ²სანკტ-პეტერბურგის სახელმწიფო პედაგოგიური სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

ბავშვებში ცენტრალური ნერვული სისტემის მადემიელინიზებული დაავადებები ხასიათდება დიფერენციული დიაგნოსტიკის სირთულით და მოითხოვს კომპლექსურ მიდგომას ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევების გამოყენებით. კლინიკური დაკვირვების მაგალითზე ბავშვზე თანდათანობით, ნელა პროგრესირებადი ნევროლოგიური სიმპტომებით და კეროვანი ცვლილებების არსებობით თავის ტვინში დემონსტრირდება დიფერენციული დიაგნოსტიკის სირთულე მადემიელინიზებულ დაავადებას, ნეიროინფექციასა და ონკოჰემატოლოგიურ დაავადებას (ჰემოფაგოციტური ლიმფოგისტიოციტოზი) შორის, რომელთა დებიუტი შედგა ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანებით.

დიფერენციული დიაგნოზის გატარების პირობებში წარმოდგენილია პაციენტის მკურნალობის ეტიოპათოგენეზური ტაქტიკა კომპლექსურ თერაპიაში მრავალფაქტორული მოქმედების პრეპარატის - ციტოფლავინის გამოყენებით, რომელიც იძლევა პაციენტის მდგომარეობის სტაბილიზების საშუალებას.

DIAGNOSTIC PARAMETERS OF IN VIVO (SKIN PRICK) AND IN VITRO (ELISA) TESTS FOR DETERMINATION OF EPIDERMAL CAT AND DOG ALLERGENS SENSITIZATION IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AND ATOPIC ASTHMA

¹Gogunskaya I., ²Zaikov S., ³Bogomolov A.

¹State institution «O.S. Kolomyichenko Institute of otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»;

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv;

³National Pirogov memorial medical university, Vinnytsya, Ukraine

Respiratory allergic diseases are one of the most common chronic pathologies in the world [1-3]. Allergic rhinitis is the most common immune disease and one of the most common chronic diseases worldwide—with an ever increasing prevalence. Almost one in three European citizens is affected by allergic rhinitis. Their treatment, in addition to the generally accepted regimens of drug therapy, must necessarily include measures to eliminate contact with the allergen, education of the patient and, if possible, allergen-specific immunotherapy [4-6]. Based on these facts, the specific diagnosis of the causative factor of allergic rhinitis or atopic bronchial asthma is the most important task of the clinician. The variety of diagnostic methods sometimes puts the specialist into the problem of choosing one or another method, based on the results of which the above treatment methods will subsequently be carried out [7-9].

The diagnostic value of an allergen extract can only be assessed with respect to a population consisting of sensitised (true positive) and non-sensitised (true negative) patients. The Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents recommends comparing the results received by the investigational diagnostic agent with the results of the so-called ‘standard of truth’ [10]. For allergen skin prick test (SPT) solutions, no such ‘standard of truth’ is defined [13]. In current medical practice, analyses for circulating specific IgE antibodies in serum (ELISA, ImmunoCap, western-blot) as well as the clinical history and SPT are considered to be standard methods to differentiate sensitised from non-sensitised patients [11, 12], and to confirm the clinical relevance of the allergen in question. In this study, each of these three reference methods was chosen as reference for the assessment of sensitivity and specificity of the SPT solutions.

In this article, we present the data of a part of our study comparing different diagnostic methods with each other.

Materials and methods. During this research, 88 patients with allergic rhinitis and / or atopic asthma were examined by three different methods of specific allergic diagnosis (*in vivo* and *in vitro*). The inclusion criteria were allergic rhinitis diagnosis (both intermittent and persistent) or atopic asthma, previously confirmed clinically, anamnestic and laboratory (ImmunoCap or ELISA) diagnosis. Among them, 20 patients had mono- or

polisensitization to epidermal allergens, all other patients were sensitive to another allergens (pollen, dust mite, fungal etc) and formed negative control. According to the objectives of the study, the aim was not to establish / confirm the diagnosis and sensitization, but to determine the diagnostic parameters of the tests with a previously established diagnosis and sensitization. Skin prick test (SPT) was carried out according to the classical testing procedure in accordance with regulatory documents with commercial extracts of allergens (Immunolog, Vinnitsa, Ukraine). SPT results were assessed in 15 min visually using a ruler in mm and were classified according to the existing scale as negative, doubtful, weak (+), strong (++) and very strong (+++).

A standard medical interview and the qualification of patient were performed during an earlier visit, and then, 15 mL of blood for the sIgE test was collected. Western blot testing for specific IgE levels was performed using RIDA qLine test systems (R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany) and Euroline (Euroimmun) system. The sIgE concentration was converted to a nominal scale (grades) according to the following rules: < 0.35 IU mL⁻¹-level 0 (negative), (0.36-0.69) IU mL⁻¹-level 1 (boundary levels), (0.7- 3.49) IU mL⁻¹-level 2 (slightly elevated), (3.50-17.4) IU mL⁻¹-level 3 (moderately elevated), (17.5-49, 9) IU mL⁻¹-level 4 (high levels), (50-100) IU mL⁻¹-level 5 (very high levels) and > 100 IU mL⁻¹-level 6 (extremely high levels).

Results and discussion. Mean age of the patients was 31.4 [95% CI: 29.8; 33.1] years. Among our patients, sensitization to the cat allergen had 13,6 % (12 patients) and to the dog allergen - 9,0 % (8 persons) by skin prick test, specific IgE by Rida AllergyScreen was found in 13,6 % (12 patients) and 11,3 % (10 patients); the presence of specific IgE by Euroline was detected in 13,6 % (12 patients) and 9,0 % (8 patients), respectively.

In Table 1 the results of the comparison of Rida AllergyScreen to the cat allergen with the data prick test method are presented. Comparing two different types of specific allergic diagnosis by the method of establishing the correlation relations with cat, the dominance of the elements of the main diagonal is noted, indicating a close coincidence of the results of two different methods (validity coincidence of results was 100,0 % - 88 cases).

Table 1. Sensitization to cat by the results of skin testing and the detection of specific IgE by Rida AllergyScreen

Prick test	Specific IgE (ku/l)			Total
	< 0.35 (negative)	0.35–0.7 (questionable)	> 0.7 (positive)	
Papula 0 mm (negative result)	76	0	0	76
Papula 1-2 mm (questionable result)	0	0	0	0
Papule ≥ 3 mm (positive result)	0	0	12	12
Total	76	0	12	88

Table 2. The results of statistical estimation of the consistency of results on the results of skin testing and the detection of specific IgE by the method of Rida AllergyScreen to determine sensitization to cat

Kappa coefficient	1,0
Asymptotic kappa error	0
Lower border 95 % confidence interval	1,0
Upper boundary 95 % confidence interval	1,0

Table 3. Sensitization to dog by the results of skin testing and the detection of specific IgE by Rida AllergyScreen

Prick test	Specific IgE (ku/l)			Total
	< 0.35 (negative)	0.35–0.7 (questionable)	> 0.7 (positive)	
Papula 0 mm (negative result)	76	2	2	80
Papula 1-2 mm (questionable result)	0	0	0	0
Papule ≥ 3 mm (positive result)	0	0	8	8
Total	76	2	10	88

Table 4. The results of statistical estimation of the consistency of results on the results of skin testing and the detection of specific IgE by the method of Rida AllergyScreen to determine sensitization to dog

Kappa coefficient	0,778
Asymptotic kappa error	0,105
Lower border 95 % confidence interval	0,486
Upper boundary 95 % confidence interval	0,959

Table 5. The results of statistical estimation of the null hypothesis of the lack of consistency of results on the results of skin testing and the detection of specific IgE by the method of Rida AllergyScreen for definition sensitization to cat

Asymptotic kappa error for H_0	0,0
Z	9,381
One-way testing $Pr > Z$	< 0,0001
Two-sided testing $Pr > Z $	< 0,0001

The results of two different methods of specific diagnostics to determine allergic sensitization to cat are almost similar, but there is a certain asymmetry of the differences in the results of skin testing by the blind test method and the determination of specific IgE when one test gives negative results and the other one is positive or questionable.

To obtain conclusions about the reliability of this asymmetry, we conducted an in-depth statistical analysis of the correlation of laboratory allergic and skin tests. The analysis of harmony results of two different methods to determine the sensitization to cat through the construction of the confidence interval (Table 2) showed that the coefficient suggests a perfect agreement ($r = 1.00$) of this two different tests. The limits of the 95 % confidence interval (1,0–1,0) exclude zero, which indicates the accuracy of the match. The lower limit is in the range of good coherence, and the upper one is in the area of excellent coherence.

In Table 3 the results of the comparison of Rida AllergyScreen to the dog allergen with the data prick test method are presented. Comparing two different types of specific allergic diagnosis by the method of establishing the correlation relations with dog allergen, the dominance of the elements of the main diagonal is noted, indicating a close coincidence of the results of two different methods (validity coincidence of results was 95,5 % - 84 cases).

The results of two different methods of specific diagnostics to determine allergic sensitization to dog are almost similar, but

there is a certain asymmetry of the differences in the results of skin testing by the blind test method and the determination of specific IgE when one test gives negative results and the other one is positive or questionable.

To obtain conclusions about the reliability of this asymmetry, we conducted an in-depth statistical analysis of the correlation of laboratory allergic and skin tests. The analysis of harmony results of two different methods to determine the sensitization to dog through the construction of the confidence interval (Table 4) showed that the coefficient suggests a perfect agreement ($r = 0,778$) of this two different tests. The limits of the 95 % confidence interval (0,486 – 0,959) exclude zero, which indicates the accuracy of the match. The lower limit is in the range of good coherence, and the upper one is in the area of excellent coherence.

A statistical evaluation of the null hypothesis lack of consistency of the results of two different methods of specific diagnostics to determine allergic sensitization to cat shown in Table 5.

The hypothesis is rejected both in one-sided and bilateral tests, which testifies to the true consistency of both allergic tests.

That is to say, according to the data of skin testing with cat allergen and the detection of specific IgE by the Rida AllergyScreen has a perfect consistency between the results.

A statistical evaluation of the null hypothesis lack of consistency of the results of two different methods of specific diagnostics to determine allergic sensitization to dog shown in Table 6.

Table 6. The results of statistical estimation of the null hypothesis of the lack of consistency of results on the results of skin testing and the detection of specific IgE by the method of Rida AllergyScreen for definition sensitization to dog

Asymptotic kappa error for H_0 ,	0,001
Z	8,061
One-way testing $Pr > Z$	< 0,0001
Two-sided testing $Pr > Z $	< 0,0001

Table 7. Sensitization to cat by the results of skin testing and the detection of specific IgE by Euroline

Prick test	Specific IgE (ku / l)			Total
	< 0.35 (negative)	0.35-0.7 (questionable)	> 0.7 (positive)	
Papula 0 mm (negative result)	74	2	0	76
Papula 1-2 mm (questionable result)	0	0	0	0
Papule \geq 3 mm (positive result)	0	0	12	12
Total	74	2	12	88

Table 8. The results of statistical estimation of the consistency of results on the results of skin testing and the detection of specific IgE by the Euroline method to determine the sensitization to the cat allergen

Kappa coefficient	0,911
Asymptomatic kappa error	0,061
Lower border 95 % confidence interval	0,755
Upper boundary 95 % confidence interval	1,0

Table 9. The results of statistical estimation of the null hypothesis of the lack of consistency of results on the results of skin testing and the detection of specific IgE by the Euroline method for determination sensitization to the cat allergen

Asymptotic kappa error for H_0 ,	0,022
Z	9,162
One-way testing $Pr > Z$	< 0,0001
Two-sided testing $Pr > Z $	< 0,0001

The hypothesis is rejected both in one-sided and bilateral tests, which testifies to the true consistency of both allergic tests.

That is to say, according to the data of skin testing with dog allergen and the detection of specific IgE by the Rida AllergyScreen has a good consistency between the results.

In Table 7 we showed the comparison of the presence of specific IgE to the cat by Euroline with skin prick testing test. Comparing two different types of specific diagnostics by setting correlative relationships to cat is noted the domination of the elements of the main diagonal, indicating a high degree of coincidence of the results of two different methods (validity of the results was 97,7% - 80 cases).

The results of two different methods of specific allergic diagnosis to determine the sensitization to the cat allergen are closely identical, but there is a certain asymmetry of the differences in the results of skin testing by the blind test method and the determination of specific IgE blood when one test gives negative results and the other one is positive or doubtful.

To obtain conclusions about the reliability of this asymmetry, we conducted an in-depth statistical analysis of the correlation of laboratory allergic and skin tests. The analysis of harmony results of two different methods to determine the diagnosis of allergic sensitization to cat through the construction of the

confidence interval (Table 8) showed that the coefficient suggests great agreement ($r = 0,911$) of the findings of the two different tests. The limits of the 95 % confidence interval (0,755–1,0) exclude 0, which indicates the accuracy of the match. The lower limit lies in the range of poor consistency, and the upper one is in the area of moderate coherence.

A statistical evaluation of the null hypothesis lack of consistency of the results of two different methods of specific diagnostics to determine allergic sensitization to cat shown in table 9.

The hypothesis is not accepted either by one-sided, or by double-sided testing the loyalty to the consistency of the tests among themselves.

That is to say, according to the data of skin testing with cat allergens and the detection of specific IgE by the Euroline method, there is a great agreement between the research results.

In Table 10 we showed the comparison of the presence of specific IgE to the dog by Euroline with skin prick testing test. Comparing two different types of specific diagnostics by setting correlative relationships to dog is noted the domination of the elements of the main diagonal, indicating a high degree of coincidence of the results of two different methods (validity of the results was 86,4% - 76 cases).

Table 10. Sensitization to dog by the results of skin testing and the detection of specific IgE by Euroline

Prick test	Specific IgE (ku / l)			Total
	< 0.35 (negative)	0.35-0.7 (questionable)	> 0.7 (positive)	
Papula 0 mm (negative result)	72	8	0	80
Papula 1-2 mm (questionable result)	0	0	0	0
Papule ≥ 3 mm (positive result)	4	0	4	8
Total	76	8	4	88

Table 11. The results of statistical estimation of the consistency of results on the results of skin testing and the detection of specific IgE by the Euroline method to determine the sensitization to the dog allergen

Kappa coefficient	0,353
Asymptomatic kappa error	0,140
Lower border 95 % confidence interval	0,058
Upper boundary 95 % confidence interval	0,617

Table 12. The results of statistical estimation of the null hypothesis of the lack of consistency of results on the results of skin testing and the detection of specific IgE by the Euroline method for determination sensitization to the dog allergen

Asymptomatic kappa error for H_0 ,	0,571
Z	3,025
One-way testing $Pr > Z$	< 0,001
Two-sided testing $Pr > Z $	< 0,001

The results of two different methods of specific allergic diagnosis to determine the sensitization to the dog allergen are closely identical, but there is a certain asymmetry of the differences in the results of skin testing by the blind test method and the determination of specific IgE blood when one test gives negative results and the other one is positive or doubtful.

To obtain conclusions about the reliability of this asymmetry, we conducted an in-depth statistical analysis of the correlation of laboratory allergic and skin tests. The analysis of harmony results of two different methods to determine the diagnosis of allergic sensitization to dog through the construction of the confidence interval (Table 11) showed that the coefficient suggests moderate agreement ($r = 0,353$) of the findings of the two different tests. The limits of the 95 % confidence interval (0,058–0,617) exclude 0, which indicates the accuracy of the match. The lower limit lies in the range of poor consistency, and the upper one is in the area of moderate coherence.

A statistical evaluation of the null hypothesis lack of consistency of the results of two different methods of specific diagnostics to determine allergic sensitization to dog shown in table 12.

The hypothesis is not accepted either by one-sided, or by double-sided testing the loyalty to the consistency of the tests among themselves.

That is to say, according to the data of skin testing with dog allergens and the detection of specific IgE by the Euroline method, there is a moderate agreement between the research results.

Conclusions. Thus, the results of the two systems for the determination of specific IgE for dog allergen by the Rida AllergyScreen and Euroline methods do not agree very well due to the systematic divergence of indicators; the results of the two systems for the determination of specific IgE for cat allergen by the Rida AllergyScreen and Euroline methods agree very well.

There is excellent agreement between the skin test with cat allergen and the detection of specific IgE by the Rida AllergyScreen test, between the skin test with cat allergen and the detection of specific IgE by the Euroline method.

There is good agreement between the skin test with dog wool allergens and the detection of specific IgE by the Rida AllergyScreen test, between the skin test with dog hair allergen and the detection of specific IgE by the Euroline method there is satisfactory agreement.

REFERENCES

1. Almqvist C., Ekberg S. et al. Season of birth, childhood asthma and allergy in a nationwide cohort-Mediation through lower respiratory infections. // *Clin Exp Allergy*. 2019 Nov 29. doi: 10.1111/cea.13542. [Epub ahead of print]
2. Tsutsumi H. Respiratory tract infection and allergy. // *Arerugi*. 2019;68(9):1121-1125. doi: 10.15036/arerugi.68.1121.
3. Roche N., Anzueto A. et al. The importance of real-life research in respiratory medicine: manifesto of the Respiratory Effectiveness Group: Endorsed by the International Primary Care Respiratory Group and the World Allergy Organization. // *Eur Respir J*. 2019 Sep 19;54(3). pii: 1901511. doi: 10.1183/13993003.01511-2019. Print 2019 Sep.
4. Pfaar O, Bachert C. et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG),

the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). // *Allergo J Int.* 2014;23(8):282-319.

5. Braido F, Baiardini I. et al. Adherence to asthma treatments: 'we know, we intend, we advocate'. // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015 Feb;15(1):49-55. doi: 10.1097/ACI.000000000000132.

6. Ünal D. Effects of Perennial Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis in Patients with/without Asthma: A-Randomized Controlled Real-Life Study. // *Int Arch Allergy Immunol.* 2020 Jan 8;1-8. doi: 10.1159/000504916. [Epub ahead of print]

7. Huang Y, Wang C. et al. Association between component-resolved diagnosis of house dust mite and efficacy of allergen immunotherapy in allergic rhinitis patients. // *Clin Transl Allergy.* 2019 Dec 19;9:64. doi: 10.1186/s13601-019-0305-4. eCollection 2019.

8. Pfaar O., Agache I. Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond. // *Allergy.* 2019 Dec;74 Suppl 108:3-25. doi: 10.1111/all.14077.

9. Virchow JC. Allergen immunotherapy (AIT) in asthma. // *Semin Immunol.* 2019 Dec;46:101334. doi: 10.1016/j.smim.2019.101334. Epub 2019 Nov 8.

10. Committee for Proprietary Medicinal Products: Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. EMEA 2009, CPMP/EWP/1119/98/Rev 1. 2009.

11. Williams PB, Barnes JH, Szeinbach SL, Sullivan TJ. Analytic precision and accuracy of commercial immunoassays for specific IgE: establishing a standard. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:1221-30.

12. Szeinbach SL, Barnes JH, Sullivan TJ, Williams PB. Precision and accuracy of commercial laboratories' ability to classify positive and/ Wagner and Rudert *Clin Transl Allergy* (2019)

13. Wagner N, Rudert M. Sensitivity and specificity of standardised allergen extracts in skin prick test for diagnoses of IgE-mediated respiratory allergies. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:8. Published 2019 Feb 18. doi:10.1186/s13601-019-0248-9.

SUMMARY

DIAGNOSTIC PARAMETERS OF IN VIVO (SKIN PRICK) AND IN VITRO (ELISA) TESTS FOR DETERMINATION OF EPIDERMAL CAT AND DOG ALLERGENS SENSITIZATION IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AND ATOPIC ASTHMA

¹Gogunskaya I., ²Zaikov S., ³Bogomolov A.

¹State institution «O.S. Kolomiychenko Institute of otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; ²Shupryk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv; ³National Pirogov memorial medical university, Vinnytsya, Ukraine

Objective was to study and compare the parameters of the specificity and sensitivity of skin testing and serologic determination of specific cat and dog IgE.

88 patients with allergic rhinitis and / or asthma were exam-

ined by three different methods of specific allergic diagnosis (in vivo and in vitro) in accordance with the guidelines of the ethics committee of the National Pirogov memorial medical university, all were beyond the acute period. The inclusion criteria were allergic rhinitis diagnosis (both intermittent and persistent) and \ or asthma. Skin prick test was carried out according to the classical testing procedure in accordance with regulatory documents with commercial extracts of allergens. Western blot testing for specific IgE levels was performed using RIDA qLine test systems (R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany) and Euroline (Euroimmun). The sIgE concentration was converted to a nominal scale (grades) according to the following rules: < 0.35 IU mL-1-level 0 (negative), (0.36-0.69) IU mL-1-level 1 (boundary levels), (0.7- 3.49) IU mL-1-level 2 (slightly elevated), (3.50-17.4) IU mL-1-level 3 (moderately elevated), (17.5-49, 9) IU mL-1-level 4 (high levels), (50-100) IU mL-1-level 5 (very high levels) and > 100 IU mL-1-level 6 (extremely high levels).

Thus, the results of the two systems for the determination of specific IgE for dog allergen by the Rida AllergyScreen and Euroline methods do not agree very well due to the systematic divergence of indicators; the results of the two systems for the determination of specific IgE for cat allergen by the Rida AllergyScreen and Euroline methods agree very well.

There is excellent agreement between the skin test with cat allergen and the detection of specific IgE by the Rida AllergyScreen test, between the skin test with cat allergen and the detection of specific IgE by the Euroline method. There is good agreement between the skin test with dog wool allergens and the detection of specific IgE by the Rida AllergyScreen test, between the skin test with dog hair allergen and the detection of specific IgE by the Euroline method there is satisfactory agreement.

The systematic error of the measurement results between two in vitro tests for cat allergen was 0.1 ku/l, which indicates the presence of a small systematic difference, the systematic error of the measurement results between two in vitro tests for dog allergen was 0,26 ku/l, which indicates the presence of a moderate systematic difference.

Keywords: skin prick testing, allergy, western-blotting, IgE.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ IN VIVO (УКОЛ КОЖИ) И IN VITRO (ELISA) ТЕСТОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ЭПИДЕРМАЛЬНЫМ АЛЛЕРГЕНАМ КОШЕК И СОБАК У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И АТОПИЧЕСКОЙ АСТМОЙ

¹Гогунская И.В., ²Зайков С.В., ³Богомолов А.Е.

¹Государственное учреждение «Институт отоларингологии им. О.С. Коломийченко НАМН Украины»; ²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шуприка; ³Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Цель исследования – сравнение и оценка параметров специфичности и чувствительности кожного теста и серологического определения специфического IgE кошки и собаки.

88 пациентов с аллергическим ринитом и/или астмой были обследованы тремя различными методами специфической аллергической диагностики (in vivo и in vitro) в соответствии с рекомендациями комитета по этике Нацио-

ნაწილის მემორიალური მედიცინის უნივერსიტეტი იმ. პიროგოვა, და ყველა იმის გარეშე. კრიტერიუმები ჩართვისა და გამოსარიცხვისა იყვნენ: ალერგიული რინიტის და ასტმის დასაბუთება. ტესტირება უკეთესად იქნა ჩატარებული კლასიკური მეთოდით (RIDA qLine) და უკეთესად (Euroline). კონცენტრაციის sIgE-ს მნიშვნელობები (ფორმები) იყვნენ: <0,35 IU მლ-1 - დონე 0 (არააღმოჩენილი); 0,36-0,69 IU მლ-1 - დონე 1 (საზღვარი); 0,7-3,49 IU მლ-1 - დონე 2 (საზღვარი); 3,50-17,4 IU მლ-1 - დონე 3 (საზღვარი); 17,5-49,9 IU მლ-1 - დონე 4 (საზღვარი); 50-100 IU მლ-1 - დონე 5 (საზღვარი) და >100 IU მლ-1 - დონე 6 (საზღვარი).

ამგვარად, შედეგები ორივე სისტემისგან იდენტურად იყვნენ. კრიტერიუმები ჩართვისა და გამოსარიცხვისა იყვნენ: ალერგიული რინიტის და ასტმის დასაბუთება.

შეჯამება

IN VIVO (კანის) და *IN VITRO* (*ELISA*) ტესტების დიაგნოსტიკური პარამეტრები კატის და ძაღლის ეპიდემიური ალერგიების მიმართ სენსიბილიზაციის განსაზღვრისათვის პაციენტებში ალერგიული რინიტით და ასტმით

1. ი. გოგუნსკაია, 2. ს. ზაიკოვი, 3. ა. ბოგომოლოვი

1. კოლომიხენკოს სახ. ოტოლარინგოლოგიის ინსტიტუტი; 2. შუპიკის სახ. დიპლომის შემდგომი განათლების ეროვნული აკადემია; 3. ვინიცას ნ. პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ძაღლის და კატის სპეციფიკური IgE-ს კანის ტესტის და სეროლოგიური განსაზღვრის სპეციფიკურობის და მგრძობიანობის პარამეტრების შედარება და შეფასება.

88 პაციენტი ალერგიული რინიტით და/ან ასტმით გამოკვლეული იყო სპეციფიკური ალერგიული დიაგნოსტიკის სამი სხვადასხვა მეთოდით (*In vivo* და *In vitro*) ვინიცას ნ. პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკის კომიტეტის რეკომენდაციების შესაბამისად; არც ერთი შემთხვევა არ იყო მწვავე პერიოდში. ჩართვის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა ალერგიული რინიტის დიაგნოზი (როგორც წვეტილი, ასევე მუდმივი) და/ან ასტმა. კანის ნემსის ტესტი ტარდებოდა ტესტირების კლასიკური მეთოდით ალერგიების ექსტრაქტების კომერციული ნორმატიული დოკუმენტების შესაბამისად. ვესტერნ-ბლოტიგის IgE-ს სპეციფიკური დონეებისთვის ჩატარდა ტესტ-სისტემების RIDA qLine (R-Biopharm AG, დარმშტადტი, გერმანია) და Euroline (Euroimmun) გამოყენებით. sIgE-ს კონცენტრაცია გადაჭყავდათ ნომინალურ შკალაში (შეფასებაში) შემდეგი წესების შესაბამისად: <0,35 IU მლ-1 - დონე 0 (უარყოფითი); 0,36-0,69 IU მლ-1 - დონე 1 (საზღვარი); 0,7-3,49 IU მლ-1 - დონე 2 (საზღვარი); 3,50-17,4 IU მლ-1 - დონე 3 (საზღვარი); 17,5-49,9 IU მლ-1 - დონე 4 (საზღვარი); 50-100 IU მლ-1 - დონე 5 (საზღვარი); >100 IU მლ-1 - დონე 6 (საზღვარი).

ვინიცას ნ. პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი იმ. პიროგოვა, და ყველა იმის გარეშე. კრიტერიუმები ჩართვისა და გამოსარიცხვისა იყვნენ: ალერგიული რინიტის და ასტმის დასაბუთება.

გამოვლილი იყო სპეციფიკური ალერგიული რინიტის და ასტმის დასაბუთება. ტესტირება უკეთესად იქნა ჩატარებული კლასიკური მეთოდით (RIDA qLine) და უკეთესად (Euroline). კონცენტრაციის sIgE-ს მნიშვნელობები (ფორმები) იყვნენ: <0,35 IU მლ-1 - დონე 0 (არააღმოჩენილი); 0,36-0,69 IU მლ-1 - დონე 1 (საზღვარი); 0,7-3,49 IU მლ-1 - დონე 2 (საზღვარი); 3,50-17,4 IU მლ-1 - დონე 3 (საზღვარი); 17,5-49,9 IU მლ-1 - დონე 4 (საზღვარი); 50-100 IU მლ-1 - დონე 5 (საზღვარი) და >100 IU მლ-1 - დონე 6 (საზღვარი).

სისტემატური შეცდომის შედეგად შედეგები ორივე სისტემისგან იდენტურად იყვნენ. კრიტერიუმები ჩართვისა და გამოსარიცხვისა იყვნენ: ალერგიული რინიტის და ასტმის დასაბუთება.

ძაღლის ალერგიის სპეციფიკური IgE-ს განსაზღვრის ორი სისტემის შედეგები Rida Allergy Screen-ის და Euroline-ის მეთოდებით, მანველებების სისტემატური ცდომილების გამო, ერთმანეთთან კარგად თავსებადი არ არის; კატის ალერგიის სპეციფიკური IgE-ს განსაზღვრის ორი სისტემის შედეგები კი Rida Allergy Screen-ის და Euroline-ის მეთოდებით ძალიან კარგად თავსებადია.

კვლევის შედეგების მიხედვით დადგინდა ძალიან კარგი თავსებადობა კატის ალერგიის კანის ტესტსა და სპეციფიკური IgE-ს აღმოჩენას შორის RidaAllergyScreen-ის ტესტით, ასევე, კატის ალერგიის კანის ტესტსა და სპეციფიკური IgE-ს აღმოჩენას შორის Euroline -მეთოდით. დადგინდა კარგი თავსებადობა ძაღლის ბეწვის ალერგიის კანის ტესტსა და სპეციფიკური IgE-ს აღმოჩენას შორის RidaAllergyScreen-ის ტესტით, ხოლო ძაღლის ბეწვის ალერგიის კანის ტესტსა და სპეციფიკური IgE-ს აღმოჩენას შორის Euroline მეთოდით - დამაკმაყოფილებელი თავსებადობა.

ორი *In vitro* ტესტით გაზომვის შედეგების სისტემატურად ცდომილებამ კატის ალერგიის შეფასება 0,1 კU/ლ, რაც მიუთითებს მცირე სისტემატური განსხვავების არსებობაზე; ორი *In vitro* ტესტით გაზომვის შედეგების სისტემატურად ცდომილებამ ძაღლის ალერგიის შეფასება 0,26 კU/ლ, რაც მიუთითებს ზომიერი სისტემატური განსხვავების არსებობის შესახებ.

THE EFFECT OF ULTRAVIOLET RADIATION ON THE ORGANIZATION AND STRUCTURE OF COLLAGEN FIBERS OF DERMIS

¹Myronchenko S., ²Zvyagintseva T., ³Ashukina N.

¹National University of Pharmacy, Kharkiv; ²Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; ³Sytenko Institute of spine and joint pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The effect of ultraviolet (UV) on the skin significantly disturbs its morphofunctional state. A study of the effects of local ultraviolet irradiation (UV) in the minimum erythema dose in guinea pigs in 2 hours to 8 days period after irradiation revealed inflammatory and degenerative changes in the focus of exposure, reaching the highest severity on the third day [1]. Morphometric studies confirm histological changes in the skin [2]. The histological and morphometric methods used in these works make it impossible to assess the types of collagen and its structure in the dynamics of the development of the erythema and early post-erythema skin reaction, and, therefore, comprehensively assess the degree of UV damage to the skin.

The aim is to study the features of the influence of local ultraviolet radiation on the organization and structure of collagen fibers in the radiation area.

Material and methods. The studies were performed on 30 albino guinea pigs weighing 400-500 g. Erythema was caused by irradiation of a shaved skin area using a OKN-11-M mercury-quartz irradiator (UV rays A and B), placed at a distance of 10 cm from the animal for 2 minutes [3]. The control group was intact guinea pigs. To study the features of morphological changes in the skin after a local ultraviolet, animals were decapitated under general anesthesia (thiopental sodium 10 mg/kg) at different periods of the experiment (2 hours, 4 hours, 3rd day, 8th day). The work with animals was performed in compliance with the rules of the International Code of Medical Ethics (Venice, 1983), the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 1986), and the General Ethical Principles of Animal Experiments, adopted by the First National Congress on Bioethics (Kiev, 2001), Directive 2010/63 / EC of the European Parliament and the Council for the Protection of Animals Used for Scientific Purposes and the Law of Ukraine “On the Protection of Animals from Cruelty” N 3477-IV of 21.02. 2006.

Preparations for histological studies were prepared according to the generally accepted method [4]. Collagen was identified in polarized light (Olympus BX53 microscope) on preparations stained with picosirius red (Picro-Sirius Red Stain Kit, Abcam, USA). Depending on maturity, type I collagen gives a glow from orange to red, type III collagen — green. Collagen was photographed using a Canon EOS-300D digital camera [4,5].

For additional objectification, histological sections were analyzed using a point scale, modified according to the rating scale of V. Prabhu et al. [6]. Scores from 0 to 3 were calculated for each histological characteristic: 0 — normal parameter, 1 — slight deviation from the norm, 2 — average, 3 — maximum (Table 1). According to this scale, the minimum number of points (0) is the dermis of the skin with normal collagen structure, and the maximum (9) - with the most disturbed structure of collagen fibers (Table 1).

The obtained numerical indicators were processed using the IBM SPSS Statistics 20.0.0.2 application. The mean (M) and standard deviation (m) were calculated. To determine the differences between the comparison groups, the Kruskal-Wallis test was applied for independent samples. The difference was considered significant under conditions of $p < 0.05$ [7].

Results and discussion. In intact animals, the collagenic framework of the dermis had a normal structure. As a result of collagen analysis after reaction with picosirius red in polarized light in the dermis, which contains 85% of skin collagen, a red and yellow glow were generally observed, which indicates the presence of type I collagen in the composition of collagen fibers [6]. The intensity of the glow was high. Such fibers in the reticular layer of the dermis formed a dense network and were located in bundles parallel and at angles to the skin surface. The papillae of the dermis were formed by loose connective tissue, where areas with thin collagen fibers and type III collagen were detected, displaying a green glow in polarized light (Fig. 1a).

Table 1. Scale for collagen assessing after staining with picosirius red in polarized light

Indicator	Grading of the collagen fibers state (points)			
	0	1	2	3
Color/composition	red and yellow (type I collagen) in the mesh layer, presence of green (type III) in the papillary dermis	Yellow (I type collagen) in the mesh layer predominates, more than 30% green (III type) in the papillary dermis	The presence of green (type III collagen) in the mesh layer, more than 50% green (type III) in the papillary dermis	Green predominates (type III collagen)
Intensity of refraction	Bright throughout the dermis	uneven intensity	Reduced in the papillary or mesh layer of the dermis	Weak or absent throughout the dermis
Orientation	Tightly packed beams form a mesh structure	Slight swelling with impaired structure density in the papillae or mesh layer	Disorders of the mesh structure, preferably in parallel directed in the papillae or mesh layer	Chaotic location, structure disturbance

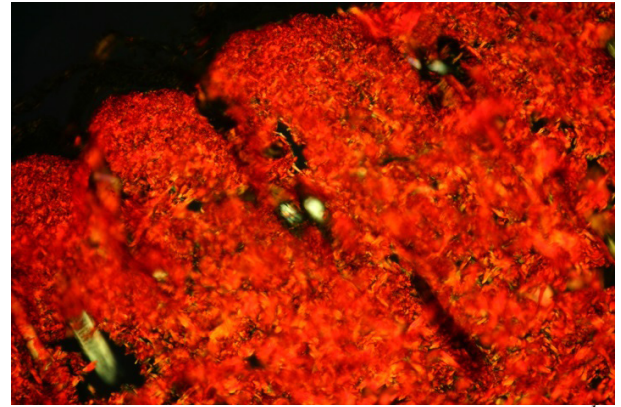
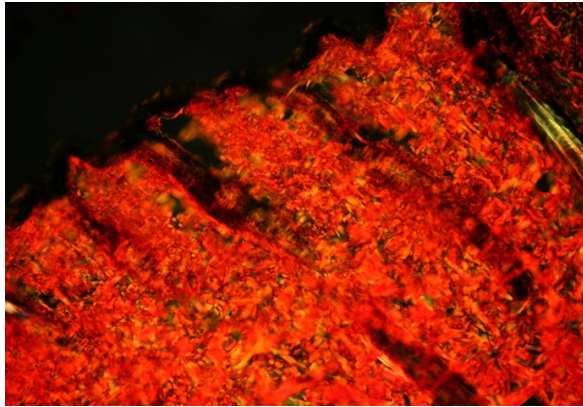


Fig. 1. The skin area of intact animals (a) and 2 hours after exposure to ultraviolet radiation. Bundles of collagen fibers with type I collagen (red and yellow glow) form a dense mesh structure. Picosirius is red. Polarized light. SW 200

It was found that in irradiated animals, 2 hours after ultraviolet irradiation, according to the results of polarization-optical studies, the collagen structure and ordering of the arrangement of collagen fiber bundles did not differ from the histological picture found in intact animals. Bundles of collagen fibers with type I collagen were oriented parallel and at angles to the skin surface, forming a dense lattice structure. The intensity of refraction of bundles of collagen fibers did not differ from that indicated in intact animals. Type III collagen was found in the papillary layer of the dermis in not significant amount (Fig. 1, b).

Four hours after ultraviolet irradiation, as a result of the analysis of the skin area after staining with picosirius red in polarized light, a slightly lower refraction intensity was found in comparison with intact animals and the previous observation period. An increase in fibers with a green glow was noted against a background of a decrease in red in the papillary dermis. The cells of weak refraction were caused by the phenomena of tissue edema - the accumulation of fluid between the fibers, which creates dark fields on the histopathological product. The bundles of collagen fibers in these areas were of different thicknesses (Fig. 2).

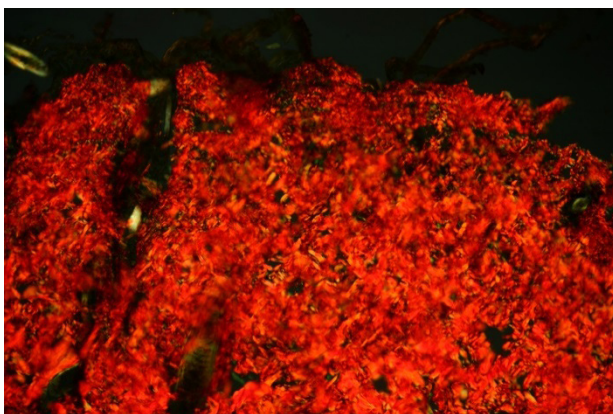


Fig. 2. The skin area of the guinea pig 4 hours after exposure to ultraviolet radiation. Decreased refractive intensity due to tissue edema. Picosirius is red. polarized light. SW 200

On the 3rd day after the ultraviolet radiation, the collagen fibers in the focus of irradiation in the papillary dermis and the outer reticular section had a bright but heterogeneous refraction of predominantly yellow color with interspersed

green, which to some extent reflects their degeneration. In addition, it was noted that bundles of collagen fibers in these zones were oriented parallel to the skin surface. In the deeper sections of the reticular layer, collagen fibers were thinner, contained collagen of type III, were arranged irregularly, forming a structure similar to lace. They were characterized by uneven refraction (Fig. 3).

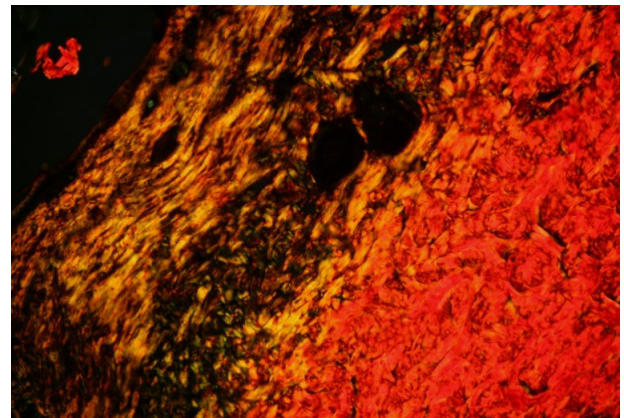


Fig. 3. The skin area of the guinea pig on the 3rd day after exposure to ultraviolet radiation. Bundles of collagen fibers with type I and III collagen are located parallel to the skin surface in the papillary dermis and the outer retina. Irregular orientation of collagen fibers with type III collagen in the deeper sections of the reticular layer. Picosirius is red. Polarized light. SW 200

On the 8th day, collagen fibers in the area of the ultraviolet radiation in the dermis had weak refraction and contained mainly type III collagen. In the papillary layer, they were located parallel to the surface of the skin, in the reticular layer they formed a cellular structure. The composition of collagen fibers in this layer was heterogeneous — a site with type I and III collagen was observed. In accordance with this, the refraction was uneven - brighter in collagen fibers containing type I collagen. It should be noted that thick bundles of collagen fibers were directed perpendicular to the surface, between them thin fibers with green glow were located at different angles (Fig. 4). This orientation of collagen fibers is uncharacteristic for the dermis and indicates to a disturbance of its physical properties.

Table 2. The results of the assessment of the state of collagen fibers on a semi-quantitative scoring scale (cumulative annualized, $M \pm m$)

Observation period	Sum of points
Intact animals	0
2 year	0
4 year	0,61±0,49*
3rd day	1,75±0,44*
8th day	2,4±0,50*

note: * - significance of differences compared with intact animals ($P \leq 0.05$)



Fig. 4. The skin of the guinea pig on the 8th day after exposure to ultraviolet radiation. Weak refraction of collagen fibers with type III collagen in the papillary layer; its irregularity in the mesh layer: Collagen types I and III. Picrosirius red. Polarized light. SW 200

The condition of collagen fibers in the skin area of guinea pigs exposed to ultraviolet radiation was semi-quantitatively analyzed by three parameters - composition, refraction intensity, and orientation (Table 1). 2 hours after exposure to UV, the studied parameters did not differ from the structure of the normal dermis (intact animals), and on the 8th day, the maximum deviation from it was determined by the total number of points (Table 2). A significant deterioration in the structure and composition of collagen fibers was recorded starting from 4 hours after exposure to ultraviolet radiation and progressed with an increase in the observation period ($p < 0.001$).

Attention is drawn to the fact of increasing disturbances of degenerative changes in collagen on the 3rd and 8th day, which coincide with classical histological methods, revealing at the same time a maximum of degenerative disorders [1,2].

The detected metabolic disturbances in the irradiated UV skin on the 8th day [8] are in accordance with the analysis of collagen in polarized light. The research results allow us to predict violations of the morphofunctional state of the skin after a local ultraviolet radiation for a long term.

Conclusions. The influence of local ultraviolet radiation in the minimum erythema dose on the skin of guinea pigs leads to the development of disturbances of the organization (abnormal position and ordering) and structure (increase in collagen content of type III) of collagen fibers of the dermis, which progress with an increase of the observation period.

REFERENCES

1. Myronchenko S.I., Zvyagintseva T.V., Naumova O.V. The impact of ultraviolet irradiation on morpho-functional state of the

skin in guinea pigs // Georgian Medical News 2016. - N11 (260), November. – P. 95-100.

2. Mironchenko S.I., Naumova O.V., Zvyagintseva T.V. Morphological changes in the skin of guinea pigs in local exposure to ultraviolet irradiation. // European Journal of Natural History. -2016. -№ 6 - P. 28-31

3. Стефанов А.В. Биоскрининг. Лекарственные средства. К.: Авиценна; 1998: 189.

4. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 95 с

5. Junqueira, L. C., Cossermelli, W., & Brentani, R. (1978). Differential Staining of Collagens Type I, II and III by Sirius Red and Polarization Microscopy. *Archivum histologicum japonicum*, 41(3), 267-274. doi:10.1679/aohc1950.41.267

6. Prabhu, V., Rao, S. B., Fernandes, E. M., Rao, A. C., Prasad, K., & Mahato, K. K. (2014). Objective Assessment of Endogenous Collagen In Vivo during Tissue Repair by Laser Induced Fluorescence. *PLoS ONE*, 9(5), e98609. doi:10.1371/journal.pone.0098609.

7. Atramentova L.A., Utevskaia O.M. Statistical methods in biology. - Gorlovka, 2008. – 247 p.

8. Звягинцева Т.В., Миронченко С.И. Структурно-метаболическое состояние соединительной ткани при локальном ультрафиолетовом облучении кожи морских свинок // Актуальні проблеми транспортної медицини. 2019; 2.

SUMMARY

THE EFFECT OF ULTRAVIOLET RADIATION ON THE ORGANIZATION AND STRUCTURE OF COLLAGEN FIBERS OF DERMIS

¹Myronchenko S., ²Zvyagintseva T., ³Ashukina N.

¹National University of Pharmacy, Kharkiv; ²Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; ³Sytenko Institute of spine and joint pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The aim is to study the features of the influence of local ultraviolet radiation on the organization and structure of collagen fibers in the radiation area.

The studies were performed on 30 albino guinea pigs weighing 400-500 g, exposed to local ultraviolet radiation. Animals were removed from the experiment after 2 hours, 4 hours, 3 days, 8 days after irradiation. The control group was intact guinea pigs. To assess the structure and location of collagen fibers, skin sections in the irradiated area were studied using histological methods with polarized light analysis of collagen, and they were also analyzed using a scoring system for three parameters: composition, refraction intensity, and orientation of collagen fibers.

The revealed structural features of collagen fibers reflect the course of the process of degeneration of the collagen skeleton of the dermis with a violation of the orientation and ordering of collagen fibers and an increase in the content of type III collagen with an increase in the observation period. According to the results of a semi-quantitative assessment of the state of collagen fibers, a significant deterioration in their structure and composition was recorded starting from 4 hours after exposure to ultraviolet radiation and progressed with an increase in the observation period. On the 8th day, the maximum deviation from the structure of the normal dermis is determined by the total number of points.

The influence of local ultraviolet radiation in the minimum erythema dose on the skin of guinea pigs leads to the development of disturbances of the organization (abnormal position and ordering) and structure (increase in collagen content of type III) of collagen fibers of the dermis, which progress with an increase of the observation period.

Keywords: ultraviolet radiation, skin, collagen fibers.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНИЗАЦИЮ И СТРУКТУРУ КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН ДЕРМЫ

Миронченко С.И., Звягинцева Т.В., Ашукина Н.А.

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков; ²ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Киев; ³ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», Харьков, Украина

Цель исследования - изучить особенности влияния локального УФО на организацию и структуру коллагеновых волокон в зоне облучения.

Исследования были проведены на 30 морских свинках-альбиносах массой 400-500 г, - 6 интактных животных (группа контроля) и 24 животных, подвергшихся локальному ультрафиолетовому облучению. Животных выводили из эксперимента спустя 2 часа, 4 часа, 3 суток, 8 суток после облучения. Группой контроля служили интактные морские свинки. Для оценки структуры и расположения коллагеновых волокон срезы кожи зоны облучения исследовали методами гистологии с анализом коллагена в поляризованном свете и с помощью системы подсчета баллов по трем параметрам: состав, интенсивность рефракции, ориентация коллагеновых волокон.

Выявленные особенности структуры коллагеновых волокон отображают ход процесса дегенерации коллагенового каркаса дермы с нарушением ориентации и упорядочения коллагеновых волокон, а также повышением содержания коллагена III типа параллельно с увеличением срока наблюдения. По результатам полуколичественной оценки состояния коллагеновых волокон значимое ухудшение их структуры и состава происходило спустя 4 часа после воздействия

УФО и прогрессировало с увеличением срока наблюдения. На 8 сутки выявлено максимальное отклонение от структуры нормальной дермы по суммарному количеству баллов.

Влияние локального ультрафиолетового облучения в минимальной эритемной дозе на кожу морской свинки приводит к развитию нарушений организации (аномальное взаиморасположение и упорядоченность) и структуры (увеличение содержания коллагена III типа) коллагеновых волокон.

რეზიუმე

ულტრაიისფერი სხივების გავლენა დერმის კოლაგენური ბოჭკოების სტრუქტურაზე

¹ს.მირონჩენკო, ²ტ.ზვიაგინცევა, ³ნ.აშუკინა

¹ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი, ხარკოვი; ²სახელმწიფო დაწესებულება "უკრაინის მეცნიერებათა აკადემიის აკად. ა.რომოდანოვის სახ. ნეიროქირურგიის ინსტიტუტი", კიევი; ³სახელმწიფო დაწესებულება "პროფ. მ.სიტენკოს სახ. ხერხემლისა და სახსრების ინსტიტუტი, უკრაინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია", ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადგილობრივი ულტრაიისფერი დასხივების გავლენის თავისებურებების განსაზღვრა კოლაგენური ბოჭკოების სტრუქტურაზე დასხივების ზონაში.

კვლევა ჩატარდა 30 ალბინოს ზღვის გოჭხე წონით 400-500 გრ., რომლებზეც განხორციელდა ლოკალური ულტრაიისფერი დასხივება. ცხოველები გამოყვანილი იყვნენ ექსპერიმენტიდან დასხივებიდან 2 სთ, 4 სთ, 3 დღელამის 8 დღელამის შემდეგ. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა ინტაქტურმა ზღვის გოჭხემმა. კოლაგენური ბოჭკოების განლაგების და სტრუქტურის შეფასებისათვის კანის ანათელები დასხივების ზონიდან გამოკვლეული იყო ჰისტოლოგიის მეთოდი, კოლაგენის ანალიზით პოლარიზებულ შუქში, ასევე გამოყენებული იყო ქულების გამოთვლის სისტემა სამი პარამეტრის მიმართულებით: შემადგენლობა, რეფრაქციის ინტენსივობა, კოლაგენური ბოჭკოების ორიენტაცია. კოლაგენური ბოჭკოების სტრუქტურის გამოვლენილი თავისებურებანი გამოხატავს დერმის კოლაგენური კარკასის დეგენერაციის პროცესს, კოლაგენური ბოჭკოების ორიენტაციის და წესრიგის დარღვევით, III ტიპის კოლაგენის შემცველობის მატებით დავირებების ვადის ზრდასთან ერთად. კოლაგენური ბოჭკოების მდგომარეობის ნახევარდრაოდენობრივი შეფასების შედეგების მიხედვით ფიქსირდება მათი სტრუქტურის და შემადგენლობის მნიშვნელოვანი გაუვარესება ულტრაიისფერი დასხივებიდან 4 საათის შემდეგ და პროგრესირებს დაკვირვების პერიოდის ზრდასთან ერთად. დასხივებიდან მე-8 დღეს ქულების ჯამის მიხედვით აღინიშნა მაქსიმალური გადახრა ნორმალური დერმის სტრუქტურისაგან.

EVALUATION OF THE EFFICACY OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC DRUGS AND PSYCHOTHERAPY IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA BASED ON THE DURATION OF REMISSION

Mruh O., Rymsha S., Mruh V.

National Pirogov Memorial Medical University, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy with the Postgraduate Education Course; Department of Microbiology, Virusology and Immunology, Vinnytsya, Ukraine

Schizophrenia is still to be a major psychiatric problems, taking into account that schizophrenia disease rate makes up 0.068%, and disorders of schizophrenia spectrum and schizophrenia itself makes up the significant part of psychiatry pathology - 17,3% and 12,9% correspondingly [1 2,10,13]. An important element of the history of psychopharmacology has become its complex cooperation with psychotherapeutic and social rehabilitation methods of influence in treatment of mental illnesses [3,7-9,11,14-16]. The aim of psychosocial rehabilitation is reaching an independent functional patient in the society, delay of neurocognitive deficiency, prevention of recurrent exacerbations and re-hospitalizations, developing of effective disease control strategies and improving the quality of life of the patient and his/her environment [4-6,12,17].

The purpose of the study is to analyse duration of remission as a criterion for the effectiveness of prescribing atypical antipsychotic drugs and psychotherapy to patients with paranoid schizophrenia.

Material and methods. The study included patients admitted to treatment at the 2nd and 7th department of Vinnytsia Regional Acad. O.I. Yushchenko Psychoneurological Hospital. Patients were observed throughout the inpatient phase of treatment and, subsequently, within a year after discharge, or, in case of exacerbation of the disease, until the time of hospitalization to the psychiatric hospital. The study was conducted in a randomized, non-blinded, controlled manner. The patients in all clinical groups have been prescribed the antipsychotics registered and authorized in Ukraine. The antipsychotics have been administered as a monotherapy in the average therapeutic doses. The therapeutic schemes and the drugs used within them were in line with clinical guidelines and standards for treatment of schizophrenia, as well as with local protocols. All patients provided informed written consent to participate in the study.

The total number of patients examined was 164 patients, of which 91 were women and 73 men, the average age of patients was 29.25 ± 13.5 years, the number of patients diagnosed with "paranoid schizophrenia" was 118, with the diagnosis of "acute polymorphic psychotic disorder with symptoms of schizophrenia" - 46 patients who were diagnosed with "paranoid schizophrenia" at the readmission, the average duration of the disease was 2.7 ± 2.1 years. Each treatment group included patients with first-time diagnosed schizophrenia (patients who had a clear-cut exacerbation of schizophrenia

when enrolled in the study) and patients with recurrent episodes of disease (patients who had 2 or more cases of schizophrenia exacerbations during their lifetime year).

There were 4 groups of patients, depending on the received antipsychotic and psychotherapy: the study group No. 1 (SG No. 1) included patients receiving antipsychotic therapy with atypical antipsychotic drugs (risperidone, aripiprazole, amisulpride, sertindole; quetiapine), the study group No. 2 (SG+PC) included patients receiving antipsychotic treatment with atypical antipsychotic drugs and psychotherapeutic correction in the form of group psychotherapy using transactional analysis; the control group No. 1 (CG No. 1) included patients receiving antipsychotic therapy with typical antipsychotic drugs (chlorpromazine, levomepromazine, fluphenazine, flupentixol, zuclopentixol, butyrophenone, trifluoperazine, thioridazine); the control group No. 2 (CG+PC) included patients receiving antipsychotic treatment with typical antipsychotic drugs and psychotherapeutic correction in the form of group psychotherapy using transactional analysis. The clinical groups were divided into 4 groups and cohorts 1 and 2 (patients who remained in the study throughout the observation period and patients who left the study at different dates until the end of the study). The statistical tobit model made it possible to objectify the efficiency combination results of antipsychotic drugs and psychotherapy and DR by schizophrenia patients and was used to test the power of hypotheses, that is, the ability of this model to detect existing differences in the efficiency of the compared treatment methods (Rosenbaum and Rubin, 1983; Wooldridge, J.M., 2012).

Results and discussion. The criterion for the treatment efficacy was the period between regular hospitalizations that is the duration of remission (DR). DR is equivalent to the risk of rehospitalization that has been considered as evidence of the failure of treatment completion. On the other hand, one can expect a link between a longer hospital stay and a reduced risk of readmission, as long-term hospitalization could be considered to improve treatment adherence. Such a possible relation has formed a separate hypothesis. Evidence of the reliability of the DR criterion for treatment efficacy is the distribution of DR values among patients with re-hospitalization observed during the follow-up period. In table 1 there is a clear dynamic of the proportion of patients until hospitalization during the observation period with the highest hospitalization rate within the first 100 days.

Table 1. Dynamics of patient drop-out during follow-up, number of patients in cohorts at the time of examination

Antipsychotic drugs	Psychotherapeutic correction (PC)	Observation time, months			
		1	3	6	12
Typical	-	57	57	30	24
	+	25	25	15	14
	Total	82	82	45	38
Atypical	-	41	40	36	31
	+	41	41	41	39
	Total	82	81	77	70
Total		164	163	122	108

Evidence of the prior test power is a clear predominance of re-hospitalization cases by the persons treated with typical antipsychotic drugs (44 cases - 54%) compared with those treated with atypical ones (12-15%). Instead, there was a clear predominance of cases of long-term remission by the patients with atypical antipsychotic drugs treatment (70 cases - 86%) compared with those treated with typical ones (38 - 46%) among 108 total number of patients.

The statistical rationale for testing the effectiveness of a rehabilitation program belongs to the segment of data analysis techniques under the general name "Average treatment effect" (ATE). One of the main problems is the shift in performance evaluation due to the violation of randomization of the program purpose, in particular the self-selection effect. The general "outline" of the techniques is to take into account directly unobserved heterogeneity, which, in particular, leads to biased efficacy testing when it is related to test parameters, such as placement of patients in the main and control cohorts.

We used one of the ATE estimator techniques, which uses the proposition of the "redundancy" of the vector w in the presence of covariate x . This technique was chosen due to the lack of reliable instrumental variables. In fact, the techniques are connected to solving the problem of missed variables using proxy variables, and under special conditions are simplified to OLS regression with many control cohorts (Wooldridge, J.M. (2012).

Analytical techniques in this category are based on the proposals of Rosenbaum and Rubin (1983), which is known as ignoring the variable purpose of the program (ignorability of treatment) for the observed covariates x . The main parameter of ATE testing is the coefficient "beta". It's identification from the offsets due to the violation of the program randomization is provided by the inclusion of the component $b_{Treatment} * Treatment * b_j$. This component corresponds to the control function. b_j expresses the individual effect of the patient, which is

decentralized by assigning the function of generating its a priori values to the normal law with zero mean ($b [j] \sim \text{dnorm}(0, \tau)$).

In fact, the individual effect of the patient absorbs all possible fixed effects, ie both observed covariates and unobserved signs (US), thus being a powerful proxy variable for unbiased testing of the effect of DR. The insignificance of the coefficient "bTreatmentb" indicates the absence of shifts in the assessment of ATE due to the violation of appointments randomization. We used a modification of credibility function (CF) fragments according to Clayton (Aitkin and Clayton, 1980; Orbe and Nunez-Anton, 2006) using the generation of facts of re-hospitalizations from the Poisson distribution. MCMC algorithms are a powerful modern driver for the implementation of hierarchical mixed models, to which our model structure belongs. We chose the most proven and powerful Gibbs sampler. The first frailty model included all the observed characteristics of the patient along with the frailty component, which described the directly unexamined characteristics. We used the Geweke's Z and Heidelberg-Welch halfwidth tests (H-W) to diagnose convergence.

The Hooke test is based on comparing the average values of the series of initial 10% and the last 50% of the parameters generated in a single chain of estimates. Estimates of the variances of the mean values are estimates of the spectral density of the corresponding series. The operational test is the classic Z - test of comparison of sample means. Values of $|Z| > 2$ indicate a significant difference between the means, and, consequently, the lack of convergence. The Heidelberg-Welch test works on a similar principle. Its operational statistics are also Z - test, but the latter is based on half the length (hl) of the intercentile (0.5 and 0.95 centiles) interval of the a posteriori distribution of parameter estimates. If the ratio of hl to the average value of the parameter exceeds 0.1, convergence is not achieved. From Table 2 it follows that convergence is not achieved only for sigma individual effects.

Table 2. Centers of a posteriori distributions of estimates of the basic frailty model parameters with convergence tests of parameters on Markov chains

Model parameters	Centile values		Convergence tests		
	0,05	Median	0,95	Geweke's Z	H-W hl
Significant effects					
bTreatment	-3,344	-2,103	-1,192	-1,97	0,000017
bTreatPC	-2,675	-0,9694	-0,5894	-0,31	0,000020
bLOS	-0,0708	-0,0588	-0,0384	0,96	0,000017
bDrop	1,096	1,188	1,299	-0,12	0,001220
bGender	-2,101	-1,175	-0,4953	0,78	0,000035
bType	0,3109	0,9287	1,613	-0,96	0,000011
bDisability	-1,12	-0,5227	-0,0110	1,08	0,007660
bHeredity	-0,0517	0,6001	1,571	-0,20	0,000015
bIncidence	0,297	1,404	2,327	-0,25	0,000022
a0	3,8485	7,1215	12,170	-0,02	0,177000
sigma	0,0529	0,0854	0,1793	-0,18	0,036400*
Insignificant effects					
bTreatb	-0,875	0,123	1,865	0,93	0,000753
bAge	-0,0257	0,0233	0,0469	-1,44	0,000157
bComp0	-0,0399	-0,0021	0,0429	-1,94	0,000267
bCompD	-0,0926	0,0256	0,1168	-1,69	0,000134
bPC	-0,7038	0,0930	0,7851	-1,54	0,000139

* - convergence has not been achieved

When evaluating the $b_{\text{Treatment}}$ parameter, the effect of atypical antipsychotic drugs with a median value of ATE -2,103 [-3,344; -1,192] appeared to be true-to-fact. The relative risk made up 0.122. The risk of subsequent hospitalization as a result of prescribing of atypical antipsychotic drugs on average decreased by $(1-0,122) = 100 \cdot 87.8\%$ compared to prescription of typical ones. Thus, it is reliably confirmed that prescription of atypical antipsychotic drugs significantly increases DR compared to prescription of typical antipsychotic drugs.

When evaluating b_{TreatPC} parameter, ATE was found to be reliable with accompanying PC treatment with atypical antipsychotics with a median value of -0.9694 [-2.675; 0,5894]. The relative risk was 0.379. The risk of the subsequent hospitalization due to the accompanying of prescription of atypical PC antipsychotics was on average decreased by $(1-0,379)62.1 = 100 \cdot 62.1\%$ compared to such prescription, but without PC accompanying. Thus, a significant increase of DR by accompanying of atypical antipsychotics PC was proved compared to prescriptions of atypical antipsychotics without PC accompanying).

When evaluating the b_{Treatb} parameter, no significant effect was found [-0.875; 1,865] and unbiased evaluation of ATE effect. Therefore, distribution of the patients to therapeutic cohorts was of random character.

BLOS model parameter evaluations [-0.0708; -0,0384], which indicates the effect of duration of psychotherapy accompanying, showed a significant reduction in the risk of re-hospitalization at the optimal duration of psychotherapy, and the risk of subsequent hospitalization with each additional day of psychotherapeutic accompanying during the first 100 days of the observation period with the highest risk of re-hospitalization as a result of relapse from the time of discharge from the hospital decreased on average by 6%. Due to incomplete full-fledged psychotherapy accompanying, the risk of subsequent hospitalization significantly increased in 3.28 times. Thus, it was proved that the optimal duration of psychotherapy accompanying for the patient causes a significant reduction in the risk of relapse. This result can be used as evidence of the need for psychotherapeutic accompanying for the patient at both the hospital and post-hospital stages.

Survival curves (dynamics of the proportion of patients until subsequent hospitalization due to exacerbation of the disease), along with risk modification evaluations, allow to more clearly demonstrate the additional effectiveness of prescription of atypical antipsychotics and PC accompanying compared to prescription of typical antipsychotics. According to the seven-parameter Cox model two curves were constructed that showed the dynamics of proportion of the individuals until subsequent hospitalization in the primary and control cohorts. Performance parameters for atypical antipsychotics and PC accompanying prescription have proven to be reliable. The integral difference of DR per patient made up 140 days. This is the additional number of days of DR before the next hospitalization which is provided by the prescription of atypical antipsychotics and PC accompanying compared to prescription of typical antipsychotics.

Traditionally, the treatment results described in the outpatient card are used. However, it is impossible to avoid two problems:

a) objectivity of the assessment outcome; b) their transient nature. The hospital discharge supposes a stable mental state. At the time of discharge, psychiatrists assess the patient's current condition that may be a temporary improvement, but not a full recovery. The prospective efficiency assessments, such as mortality, disability, exacerbations, look more appropriate. There are three problems in applying the first two medical cases as criteria

for the efficiency of the patient care at hospital: a) the need for a large number of observation units; b) presence of competitive risks; c) comorbid disorders.

The first problem is obvious, its overcoming takes us beyond a certain medical institution, and thus concretizing and meaningfulness of the observation disappear. Competitive risks are traditionally associated with mortality and lethality, but disability can also occur due to a different reason than the previous hospitalization, which significantly shifts the efficiency test. Comorbid disorders imply the need for screening of lethal cases according to the reasons and inclusion only of the risks related or mediated by the previous hospitalization with regulation of the risk competition. As to disability, it is possible even in case of the patient's condition relief and is associated even more with the loss of working capacity and daily activity. Considering that determination of the disability degree is a long process that removes the possible link with the last episode of hospitalization, as well as the objectivity of the medical and social expert commission as to the appointment of a disability group, comorbid disorders lead to serious violations of the test validation.

Exacerbation due to the disease that led to previous hospitalization is a valid criterion, however impractical. Not all the exacerbations induce the patient to seek for medical help; also, some of the outpatient referrals are performed for the dispensary, consultation, other reason under the disguise of an exacerbation. In addition, the fact even of a verified exacerbation itself does not give us a "sensitive key" to the efficiency of the previous inpatient treatment, as an exacerbation can occur immediately after discharge or over a long period with a completely different interpretation. In view of the above, we chose the period duration between regular hospitalizations, that is, the duration of remission (DR) as a criterion for the treatment efficiency.

Thus, DR is a sensitive index of the prescription efficiency. Thus, the efficiency testing according to the experimental frame is a difficult problem, in particular because of the effect bias of the treatment program prescription, and due to the large number of factors which levels are not controlled in the study or even unknown. The main point is to solve the problem of the statistical identification of the treatment program effect, statistical substantiation of the base model based on the chosen approach of the treatment effect identification of the survival curve construction models, that help to evaluate the treatment program effects better.

The following hypotheses were the main for testing:

1. Prescription of atypical antipsychotics significantly increases the DR compared with the appointment of typical antipsychotics.
2. Accompanying of the prescription of atypical antipsychotics with psychotherapeutic consulting (PC) significantly increases the DR compared with the prescriptions of atypical antipsychotics without psychotherapeutic accompanying.
3. The selection of patients to the cohort by prescriptions was randomized.
4. The longer stay of the patient at hospital for completion of the psychotherapy causes significant reduction of the re-hospitalization risk.

The most important parameters were $b_{\text{Treatment}}$, b_{TreatPC} , which evaluated the average treatment effect (ATE) of atypical antipsychotics and their DR accompanying, as well as b_{Treatb} , which corrected and evaluated the bias in the ATE evaluation due to the heterogeneity of the control and main cohorts.

One of the most important reasons for the formation of unstable remissions is the lack of coverage of all the psychopathological manifestations with therapeutic accompanying, when only the symptoms of the psychotic level are reduced, and the neurotic level remains practically unchanged. The common psychosocial factors that reduce compliance to psychotherapy include the following: the presence of negative symptoms, cognitive disorders in the patient; the use of typical antipsychotics, which do not significantly affect the deficiency symptomatology, complicate the stage of the initial contact with the patient and worsen his susceptibility to psychotherapy; side effects of the drug therapy followed by further violation of therapeutic recommendations by the patient; lack of understanding of the disease nature by the patient and his family; psychological problems of the family members and, as a consequence, impaired social adaptation of the patient. An important factor of the psychotherapeutic effect can include a dysfunctional family structure when the parental figures have opposite positions that creates constant contradictions between them, or inconsistent in their decisions or expectations about the child. This can be a trigger point for the disease re-exacerbation when the patient returns to the family after the inpatient treatment.

The antipsychotic therapy was aimed at manifestations of the psychotic level, and the psychotherapy - at secondary psychogenic symptoms of the neurotic level. Considering the significant role of negative sociogenic factors, among the psychotherapeutic accompanying tasks there was their reduction or, at least, weakening together with the complex therapy with antipsychotics, contributing to the formation of an adequate idea of the disease, cognitive "stimulation" and social activation of patients, personality restructuring, change of the system of mutual relations with the people around and formation of adequate forms of psychological protection with further integration of the new experience into the patients' family structure.

Scientific novelty. In the course of the research, from the point of view of the systemic approach, the dynamics of the psychopathological picture was studied during the exacerbation phases and one year of remission in the patients with schizophrenia against the complex use of antipsychotics and group psychotherapy using a transactional analysis. Based on the analysis of the remission duration, the efficiency of the combination of antipsychotics and group psychotherapy using the transactional analysis in the patients with schizophrenia was studied and evaluated for the first time to optimize their treatment and rehabilitation methods. The results of the combined treatment of patients with schizophrenia were objectified for the first time by testing the efficiency of the proposed hypotheses when using the Tobit model for identification of the existing differences in the efficiency of the compared treatment methods.

The practical significance of the obtained results. The complex use of atypical antipsychotics and group psychotherapy using the transactional analysis allows to increase the efficiency of schizophrenia treatment both at the stage of exacerbation and at the stage of the process stabilization and remission formation. This effect is manifested in the improvement of the clinical and psychopathological picture of the patients' condition, in the indicators of their cognitive functioning and susceptibility to the psycho-corrective work. The complex use of atypical antipsychotics and group psychotherapy using the transactional analysis allows to reduce the duration of the

inpatient stage of treatment of the patients with schizophrenia and to improve the state of social functioning of the patients. The combined therapy helps to achieve higher quality remission states and creates the tendency for more prolonged remission of the patients.

Summarizing the above-stated information, it can be noted that the use of the combination of psychopharmacological treatment with atypical antipsychotics and group psychotherapy allowed to influence the disease manifestations on the whole, which was reflected in the duration of remission in SG No. 2. Therefore, preconditions for a better adaptation and re-socialization of the patients with schizophrenia are formed.

Conclusions and prospects of further studies

1. There was a clear dynamic of a part of the patients for re-hospitalization during the observation period with the highest rate of hospitalizations during the first 100 days. The evidence of the prior test efficiency is a clear predominance of re-hospitalization cases among the patients treated with typical neuroleptics (44 cases) compared with such among the patients who were treated with atypical ones (12). Instead, there was a clear predominance of the long-term remission in people treated with atypical antipsychotics (70 cases) compared with those who were treated with typical ones (38) among 108 total number of patients.

2. The risk of the subsequent hospitalization due to the prescription of atypical antipsychotics decreases by 87.8% on the average compared to the prescription of typical ones, that is, prescription of atypical antipsychotics significantly increases the DR compared with the prescription of neuroleptics.

3. The risk of the subsequent hospitalization as a result of accompanying the prescription of atypical antipsychotics of the PC decreases by 62.1% on the average compared with the same prescription but without the PC accompanying.

4. The risk of the subsequent hospitalization with each additional day of hospital stay decreases by 6% on the average. Thus, the longer stay of the patient at hospital leads to a significant reduction of the re-hospitalization risk due to the longer accompanying of the patient with psychotherapeutical consultancy.

5. At the early completion of the inpatient phase of treatment, the subsequent hospitalization risk significantly increases by a factor of 3.28.

6. The continuous course of the disease causes a significantly higher risk of re-hospitalization by a factor of 2.53. Survival curves allow, along with the risk modification estimates, to demonstrate the additional efficiency of prescribing atypical neuroleptics and PC accompanying more clearly compared with the prescription of typical antipsychotics. The integral difference of the DR per patient was 140 days. This is the additional number of DR days before the next hospitalization which is provided by the prescription of atypical neuroleptics and PC accompanying compared with the prescription of typical ones. The values of the DR in case of prescription of atypical neuroleptics and PC accompanying are significantly higher than in case of prescription of typical ones.

7. The data obtained during the study on the improvement of treatment efficacy, the achievement of optimal outcome at inpatient stage, prevention of the relapses, rehospitalization and hospitalism and social restructuring of personality substantiate the reasonability of the group psychotherapy and the use of the transactional analysis together with atypical antipsychotics for reaching and maintaining of remissions at the initial stage of schizophrenia.

REFERENCES

1. Pinchuk I. Ya. Prevalence of psychiatric disorders in Ukraine / I. Ya. Pinchuk. // Magazine. AMS of Ukraine. - 2010. - V. 16, No. 1. - P. 168-176.
2. The morbidity rates of mental disorders and activity of psychiatric institutions in Ukraine in 2011 - K.: Ministry of Public Health of Ukraine, SI "Centre of Medical Statistics", 2012.
3. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. // Am. J. Psychiatry. - 2014. - Vol. 161, Suppl. 2. - P. 1-114.
4. Andreasen N. C. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus / N. C. Andreasen, W. T. Carpenter, J. M. Kane jr. et. al. // American Journal of Psychiatry. - 2015. - V. 162. - P. 441-449.
5. De Hert M. Remission criteria for schizophrenia: evaluation in a large naturalistic cohort / M. De Hert, R. van Winkel, M. Wampers [et al.] // Schizophr. Res. - 2014. - Vol. 92, № 1-3. - P. 68-73.
6. Docherty J. P. Patient-based and clinician-based support for the remission criteria in schizophrenia / J. P. Docherty, C. A. Bossie, B. Lachaux [et al.] // Int. Clin. Pharmacol. - 2014. - Vol. 22, № 1. - P. 51-55.
7. Geddes J. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis / J. Geddes. // British Medical Journal. - 2015. - V. 321, № 2. - P. 1371-1376.
8. Kuipers E. Schizophrenia. The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care, updated edition. National clinical guideline N82 / E. Kuipers, T. Kendall, J. Antoniou et al. - L.: Leicester, The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2014. - 494 p.
9. Lieberman J. A. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia / J. A. Lieberman, T. S. Stroup, J. P. McEvoy et al. // New England Journal of Medicine. - 2015. - V. 353, № 12. - P. 1209-1223.
10. McGrath J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence and Mortality / J. McGrath, S. Saha, D. Chant, J. Welham. // Epidemiology Review - 2014. - V. 30, № 1. - P. 67-76.
11. Nasrallah H. A. Combination therapy is here to stay / H. A. Nasrallah. // Current Psychiatry. - 2014. - V. 9, № 5. - P. 11-12.
12. Opler M.G.A. Statistical validation of the criteria for symptom remission in schizophrenia: preliminary findings / M. G. A. Opler, L. H. Yang, S. Caleo [et al.] // BMC Psychiatry. - 2014. - V. 7. - P. 35-41.
13. Saha S. Meta-analyses of the incidence and prevalence of schizophrenia: conceptual and methodological issues / S. Saha, D. Chant, J. McGrath. // International Journal of Methods in Psychiatric Researches. - 2015. - V. 17, № 1 - P. 55-56.
14. Shlafer A. M. Compliance therapy as a method of treatment of a schizophrenia / A. M. Shlafer, N. A. Sergeeva // The interpersonal dynamics of identity: 16 th world congress of the world association for dynamic psychiatry and the XXIX International Symposium of the German Academy of Psychoanalysis : book of abstracts. - Munich, 2015. - P. 49-50
15. Stain D. J. Evidence-based psychopharmacology / D. J. Stain, B. Lerer, S. Stahl. - N.Y.: Cambridge University Press, 2015. - 362 p.
16. Stahl S. M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 3-rd edition / S.M. Stahl. - NY.: Cambridge University Press, 2015. - 1117 p.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFICACY OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC DRUGS AND PSYCHOTHERAPY IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA BASED ON THE DURATION OF REMISSION

Mruh O., Rymsha S., Mruh V.

National Pirogov Memorial Medical University, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy with the Postgraduate Education Course; Department of Microbiology, Virology and Immunology, Vinnytsya, Ukraine

Duration of remission (DR) is the equivalent of the risk of re-hospitalization, which is considered as evidence of unsuccessful completion of the prescribed treatment. The evidence of DR informativeness as a criterion for effectiveness of prescriptions is distribution of DR values among patients with re-hospitalization during the observation period.

The aim of the study is to analyse the duration of remission as a criterion for the effectiveness of prescribing atypical antipsychotic drugs and psychotherapy for patients with paranoid schizophrenia.

4 groups of patients were formed: the study group No. 1 includes patients who received atypical antipsychotic drugs; the study group No. 2 includes patients who received atypical antipsychotic drugs and psychotherapeutic correction (PC); the control group No. 1 includes patients receiving typical antipsychotic drugs; the control group No. 2 includes patients who received typical antipsychotic drugs and PC. The total number of examined patients was 164 people, the average age was 29.25±13.5 years, the number of patients with a diagnosis of paranoid schizophrenia was 118, with a diagnosis of acute polymorphic psychotic disorder with symptoms of schizophrenia - 46. The average duration of the disease was 2.7±2.1 years. The statistical tobit model made it possible to objectify the results of the effectiveness of the combination of antipsychotic drugs, psychotherapy, and DR by the studied patients. We used the tobit model to test the power of hypotheses, i.e., the possibility of this model to determine the existing differences in the effectiveness of the compared treatment methods (Rosenbaum and Rubin, 1983; Wooldridge, J.M., 2012).

The effectiveness of the treatment was evaluated by indicators of duration of the remission period by the patients and the risk of re-hospitalization due to disease relapse. We observed a clear dynamic of some patients to re-hospitalization during the observation period with the highest hospitalization rates in the first 100 days. Evidence of the tests powers was a clear prevalence of cases of re-hospitalization by the patients taking typical antipsychotic drugs (44 cases) compared with those among patients receiving atypical ones (12). There was a clear predominance of cases of prolonged remission by the patients who took atypical antipsychotic drugs (70) compared with those who received typical ones (38) among 108 of censored ones. It was determined that patients who took typical and atypical antipsychotic drugs entered remission with the same period, but its quality was different. It was found that the indices of DR by prescription of atypical antipsychotic drugs and PC were significantly higher compared with those of typical antipsychotic drugs - the integral difference in DR per patient was 140 days. The risk of re-hospitalization due to prescription of atypical antipsychotic drugs decreases on average by 87.8% compared with prescription of

the typical ones, that is, prescription of atypical antipsychotic drugs significantly increases DR compared with prescription of typical antipsychotic drugs.

Key words: paranoid schizophrenia, remission, atypical antipsychotic drugs, psychotherapy.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АТИПИЧЕСКИХ АНТИПСИХОТИКОВ И ПСИХОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ РЕМИССИИ

Мруг О.Ф., Рымша С.В., Мруг В.М.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом ПО, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, Украина

Длительность ремиссии (ДР) является показателем риска регоспитализации и считается индикатором неудачного завершения назначенного лечения. Доказательством информативности ДР как критерия эффективности назначений является распределение значений ДР среди пациентов с регоспитализацией на протяжении периода наблюдения.

Цель исследования – анализ длительности ремиссии как критерия эффективности назначения атипичных антипсихотиков и психотерапии пациентам с параноидной шизофренией.

Пациенты были распределены на 4 группы: в I группу исследования вошли пациенты, получавшие атипичные антипсихотики; во II группу исследования - пациенты, получавшие атипичные антипсихотики и психотерапевтическую коррекцию (ПК); в I группу контроля - пациенты, получавшие типичные антипсихотики; во II группу контроля - пациенты, получавшие типичные антипсихотики и ПК. Общее количество обследованных больных составило 164 человека, средний возраст - $29,25 \pm 13,5$ лет, количество пациентов с диагнозом «параноидная шизофрения» - 118, с диагнозом «острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении» - 46. Средняя длительность болезни составила $2,7 \pm 2,1$ года. Статистическая тобит модель позволила объективизировать результаты эффективности комбинации антипсихотиков, психотерапии и ДР у исследуемых больных. Тобит модель использована для тестирования мощности гипотез, т.е. возможности данной модели определить в эффективности сравниваемых методов лечения.

Оценку эффективности проведенного лечения осуществляли с учетом показателей длительности периода ремиссий у пациентов и риска регоспитализации вследствие релапса заболевания. Наблюдали четкую динамику части пациентов к регоспитализации на протяжении периода наблюдения с наивысшими показателями госпитализаций в первые 100 дней. Доказательством мощности тестов было явное преобладание случаев регоспитализации у больных, принимающих типичные антипсихотики ($n=44$) сравнительно с пациентами, получавшими атипичные ($n=12$). Наблюдалось явное преобладание случаев длительной ремиссии у пациентов, принимающих атипичные антипсихотики ($n=70$) в сравнении с больными, получающими типичные ($n=38$) из 108 цензурированных. Определено,

что больные, которые принимали типичные и атипичные антипсихотики, вступали в ремиссию с одинаковым промежутком времени, однако качество ремиссии отличалось. Установлено, что показатели ДР при назначении атипичных антипсихотиков и ПК оказались значительно выше в сравнении с таковыми типичных антипсихотиков - интегральная разница ДР на пациента составила 140 дней. Риск регоспитализации вследствие назначения атипичных антипсихотиков, в среднем, уменьшился на 87,8% в сравнении с применением типичных, т.е. назначение атипичных антипсихотиков достоверно увеличивает показатели ДР.

რეზიუმე

ატიპობრივი ანტიფსიქოზური საშუალებების და ფსიქოთერაპიის დანიშნის ეფექტურობის შეფასება რემისიის ხანგრძლივობის გათვალისწინებით პაციენტებში პარანოიდული შიზოფრენიით

ო.მრუგი, ს.რიმშა, ვ.მრუგი

ვინიცას ნ. პიროგოვის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფსიქიატრიისა და ნარკოლოგიის კათედრა, ფსიქოთერაპიის კურსით, მიკრობიოლოგიის, ვირუსოლოგიისა და იმუნოლოგიის კათედრა, უკრაინა

რემისიის ხანგრძლივობა წარმოადგენს რეკონსტიტუციის რისკის მაჩვენებელს, რაც მკურნალობის წარუმატებელი დასრულების ინდიკატორადაა მიჩნეული. რემისიის ხანგრძლივობის ინფორმაციულობის, როგორც დანიშნულების ეფექტურობის კრიტერიუმის, დადასტურებას წარმოადგენს მისი მნიშვნელობების განაწილება რეკონსტიტუციის საჭიროების მქონე პაციენტებში დაკვირვების პერიოდში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რემისიის ხანგრძლივობის, როგორც ატიპობრივი ანტიფსიქოზური საშუალებების და ფსიქოთერაპიის დანიშნის ეფექტურობის კრიტერიუმის, ანალიზი პაციენტებში პარანოიდული შიზოფრენიით.

პაციენტები დაიყო 4 ჯგუფად: I ჯგუფში გაერთიანდნენ პაციენტები, რომლებიც იღებდნენ ატიპობრივ ანტიფსიქოზურ საშუალებებს, II ჯგუფში - პაციენტები, რომლებიც იღებდნენ ატიპობრივ ანტიფსიქოზურ საშუალებებს და ფსიქოთერაპიულ კორექციას; I საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა პაციენტებმა, რომლებიც იღებდნენ ტიპობრივ ანტიფსიქოზურ საშუალებებს, II საკონტროლო ჯგუფი კი - ტიპობრივ ანტიფსიქოზურ საშუალებებს და ფსიქოთერაპიულ კორექციას. გამოკვლეული პაციენტების საერთო რაოდენობა - 164, საშუალო ასაკი - $29,25 \pm 13,5$ წელი; პაციენტები დიაგნოზით “პარანოიდული შიზოფრენია” - 118, დიაგნოზით “მწვავე პოლიმორფული ფსიქოზური აშლილობა შიზოფრენიის სიმტომებით” - 46. დაავადების საშუალო ხანგრძლივობამ შეადგინა $2,7 \pm 2,1$ წელი.

სტატისტიკურმა ტობიტ-მოდელმა შესაძლებელი გახადა ანტიფსიქოზური საშუალებების, ფსიქოთერაპიის და სხვ. კომბინაციის ეფექტურობის შედეგების ობიექტივიზაცია გამოკვლეულ პაციენტებში. ავტორების მიერ გამოყენებულია ტობიტ-მოდელი პიპოტეზების სიმძლავრის ტესტირებისათვის, ანუ ამ მოდელით განსაზღვრულია მკურნალობის შესაძარებელ მეთოდებს შორის არსებული განსხვავებები.

ჩატარებული მკურნალობის ეფექტურობა შეფასდა პაციენტებში რემისიის პერიოდის ხანგრძლივობის და რეკოსპიტალიზაციის რისკის მიხედვით დაავადების რელაქსის შედეგად. პაციენტების ნაწილში სახეზეა რეკოსპიტალიზაციის მკაფიო დინამიკა დაკვირვების პერიოდში, მაქსიმალური მაჩვენებლით პირველი 100 დღის განმავლობაში.

ტესტების სიმძლავრის მტკიცებულებას წარმოადგენდა რეკოსპიტალიზაციის აშკარა პრევალირება პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ტიპობრივ ანტიფსიქოზურ საშუალებებს (44 შემთხვევა), იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ ატიპობრივ ანტიფსიქოზურ საშუალებებს (12 შემთხვევა). ცენტრირებულ 108 პაციენტს შორის ავტორები მიუთითებენ ხანგრძლივი რემისიის შემთხვევების სიჭარბეზე პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ატიპობრივ ანტიფსიქოზურ საშუალებებს (70 შემთხვევა), იმ ჯგუფთან შედარებით, რომელიც იღებდა ტიპობრივს

(38 შემთხვევა). განსაზღვრულია, რომ პაციენტები, რომლებიც იღებდნენ ტიპობრივ და ატიპობრივ ანტიფსიქოზურ საშუალებებს რემისიაში შედიოდნენ დროის ერთნაირ მონაკვეთში, მაგრამ რემისიის ხარისხი განსხვავებული იყო. დადგინდია, რომ რემისიის ხანგრძლივობა ატიპობრივი ანტიფსიქოზური საშუალებების და ფსიქოთერაპიის დანიშვნის დროს მნიშვნელოვნად მეტია, ვიდრე ეს მაჩვენებელი ტიპობრივი ანტიფსიქოზური საშუალებების მიღების შემთხვევაში; ინტეგრალურმა განსხვავებამ რემისიის ხანგრძლივობისათვის შეადგინა 140 დღე. რეკოსპიტალიზაციის რისკი ატიპობრივი ანტიფსიქოზური საშუალებების დანიშვნის შემთხვევაში, საშუალოდ, შემცირდა 87,8%-ით, ტიპობრივის დანიშვნასთან შედარებით. ამრიგად, ატიპობრივი ანტიფსიქოზური საშუალებების დანიშვნა, ტიპობრივთან შედარებით, სარწმუნოდ ზრდის რემისიის ხანგრძლივობას.

SEPSIS: IMPORTANCE OF ETHNIC PROPERTIES AND PHENOTYPES (REVIEW)

Ratiani L., Machavariani K., Shoshiashvili V.

*Tbilisi State Medical University, First University Clinic; Research Institute of Clinical Medicine,
Department of anesthesiology and intensive care, Tbilisi, Georgia*

Sepsis is a common, heterogeneous clinical syndrome. According to the new definition, this is a life-threatening organ dysfunction caused by dysregulated host response to infection. Sepsis incidence and septicemia-related deaths over the last decades is rising worldwide [18]. This trend is expected to continue due to aging of the population, increasing burden of chronic health conditions, and increased use of immunosuppressive therapy, transplantation, chemotherapy, and invasive procedures [10]. Although its outcomes have improved during last decades, mortality remains high – about 30% [28-31]. Multiple factors can affect the outcome of sepsis: infectious agent, site of infection, organ dysfunction, comorbidities, age, sex, social, ethnic, race factors [1,18-20,28,29]. There are different scoring systems for prediction of sepsis outcome but in some cases we can see that patient, whose outcome must be pure is recovering but other patient, whose outcome predicted excellent is dying [45]. According to clinical findings is difficult to explain such paradox. Some authors suggesting that racial, ethnic, genetic factors not only influencing on sepsis clinic, but can serve as predictive factors for outcome [4,9,13,15-20]. In this review we are focusing on the importance of ethnic and phenotype properties on sepsis, its treatment and outcome.

Ethnic and racial disparities in sepsis outcome. Most studies about the patient depended factors of sepsis outcome are focusing primarily for age and sex [10,18,45]. The effect of other patient and hospital characteristics on disparities in sepsis mortality is not yet well-known. However, it had been reported that wide racial variation exists in the incidence of septicemia, with rates among nonwhites almost double those of whites [18,19]. These observations persisted after adjusting for preexisting chronic

illness and source of infection. On the same time, these differences can be related with socioeconomic status, tobacco smoking, statin therapy, region of residence as well as to pre-hospital and in-hospital care, because black and Hispanic patients live in geographically segregated regions of USA [5-8,12,21-25].

Barnato AE. et al [18] studied outcome of sepsis in 6 states of USA with population about 78 mln. Interestingly, that he largest racial group was white (66.2%), followed by Hispanic (19.7%) and black (14.1%). The mean age was much lower in blacks and Hispanics compared with whites (mean age: 31.8 and 29.4 vs. 39.5 yr, $P<0.0001$). In this region of USA during 2001, 282,292 hospitalized patients met to criteria for severe sepsis, most common infection was pneumonia, bloodstream and genitourinary tract infections. Blacks had the highest rate of severe sepsis (6.08 per 1,000), followed by Hispanics (4.06 per 1,000) and whites (3.58 per 1,000). Black patients, and to a lesser degree Hispanics, were more likely to receive treatment in large, urban teaching hospitals than whites. According to the study, overall mortality for blacks was higher than for whites, due both to greater incidence and higher case fatality. One of the explanations, given from authors is that blacks being treated at large, urban teaching hospitals and hospitals with poorer quality processes and outcomes of care [6,21,22]. Other factors are not excluded too, such as tobacco use, pharmaceutical use, health care resources, social factors but the greater adjusted incidence among blacks and the lower incidence among Hispanics could be due to differences in the underlying biologic response to infection and injury. From authors opinion one possible explanation is different genetic susceptibility to sepsis between blacks and whites. Individuals of European and African ancestry likely

faced different environmental selection pressures from infectious agents. For example, sickle cell disorders, which inhibit the malarial life cycle, are inherited predominantly among peoples originating from areas where malaria is endemic. Unlike sickle cell disorders, sepsis does not follow Mendelian inheritance, but a large number of studies have suggested both the incidence and outcome of severe sepsis are influenced by functional polymorphisms in many innate immunity genes [4,8,9,12,15].

Similar results had been obtained lately in retrospective study conducted by Jones et al [46]. These authors concluded, that hospital characteristics contribute to higher rates of sepsis mortality for blacks and Hispanics. Their findings underscore the importance of ensuring that improved sepsis identification and management is implemented across all hospitals, especially those serving diverse populations. On the other hand some investigators suggesting, that systematic discrimination would lead to poorer outcomes for ethnic minority patients where the outcomes rely on the quality of care [21,22,47]. Have the black patient always pure outcome then white one? For this reason, it is interesting the results of study conducted in Brazil. Authors have shown, that Black and brown Brazilian incident peritoneal dialysis patients have a lower mortality risk compared with white patients [11].

The question about the importance of race and ethnicity in sepsis outcome and treatment is related not only to social, economic and discriminating factors, but with human genetics too. Moreover, genetic epidemiologic studies suggest a strong genetic influence on the outcome from sepsis, and genetics may explain the wide variation in the individual response to infection that has long puzzled clinicians [4,9,35,36,40]. Cheryl L et al have shown the role of genetic polymorphism in sepsis and septic shock [8]. Genes, identified as important in the inflammatory response and investigated in case-controlled studies, including the tumor necrosis factor (TNF)- α and TNF- β genes, positioned next to each other within the cluster of human leukocyte antigen class III genes on chromosome 6 [13,14]. Other candidate genes for sepsis and septic shock include the interleukin (IL)-1 receptor antagonist gene, the heat shock protein gene, the IL-6 gene, the IL-10 gene, the CD-14 gene, the Toll-like receptor (TLR)-4 gene, and the TLR-2 gene [16,17]. These findings can lead to future trends of individual personal treatments, which will be chosen depending under multiple factors, including genetic, racial, ethnic and other properties [10,33,35,36].

Phenotypes of sepsis. For the prediction of sepsis outcome, identification of clinical phenotypes is a useful tool. Recently C. Seymour presented 4 novel phenotypes of sepsis [24]. These phenotypes had been created on the basis of computed analyze of 20,189 patients health records using 29 variables. Those were included demographic variables (e.g. age, sex, comorbidities), vital signs (eg, heart rate, respiratory rate, Glasgow Coma Scale score, systolic blood pressure, temperature, and oxygen saturation), markers of inflammation (e.g. white blood cell count, premature neutrophil count], erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein), markers of organ dysfunction or injury (e.g. alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, blood urea nitrogen, creatinine, international normalized ratio, partial pressure of oxygen, platelets, and troponin), and serum levels of glucose, sodium, hemoglobin, chloride, bicarbonate, lactate, and albumin. For each variable, authors extracted the most abnormal value recorded within the first 6 hours of hospital presentation. They explored whether the phenotypes were explained by the site of the infection. The clinical outcome was 28-day and 60-day mortality.

Based on the algorithm, patients were clustered into four distinct sepsis types:

Alpha: This was the most common phenotype (33%) and included patients with the fewest abnormal laboratory tests, least organ dysfunction and lowest in-hospital mortality rate (2%).

Beta: This phenotype was found in 27% of patients and included those who were older and had the most chronic illnesses and renal dysfunction.

Gamma: This phenotype was found in 27% of patients and included those with elevated measures of inflammation and primarily pulmonary dysfunction.

Delta: This was the least common phenotype (13%) and included patients with more liver dysfunction and shock and the highest in-hospital mortality rate (32%) (26).

Patients with the α phenotype had fewer abnormal laboratory values and less organ dysfunction; those with the β phenotype were older, had greater chronic illness, and were more likely to present with renal dysfunction; those with the γ phenotype were more likely to have elevated measures of inflammation (e.g. white blood cell count, premature neutrophil count, erythrocyte sedimentation rate, or C-reactive protein), lower albumin level, and higher temperature; and those with the δ phenotype had elevated serum lactate levels, elevated levels of transaminases, and hypotension [26,27,41]. The 4 sepsis phenotypes were strongly correlated with patterns of the host immune response, mortality, and other clinical outcomes. On the same time there were differences in pro inflammatory cytokine (TNF- α , IL-6, IL-10) gene distribution across the phenotype groups. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, and TNF measured at baseline were greater in the γ phenotype and δ phenotype compared with the α phenotype, suggesting a predominantly hyperinflammatory response [26,34,42,43].

Practical importance of these phenotypes is that they can be identified at the time of patient presentation to the emergency department, and could be useful with regard to early treatment and enrollment in clinical trials. These phenotypes may help in understanding heterogeneity of treatment effects.

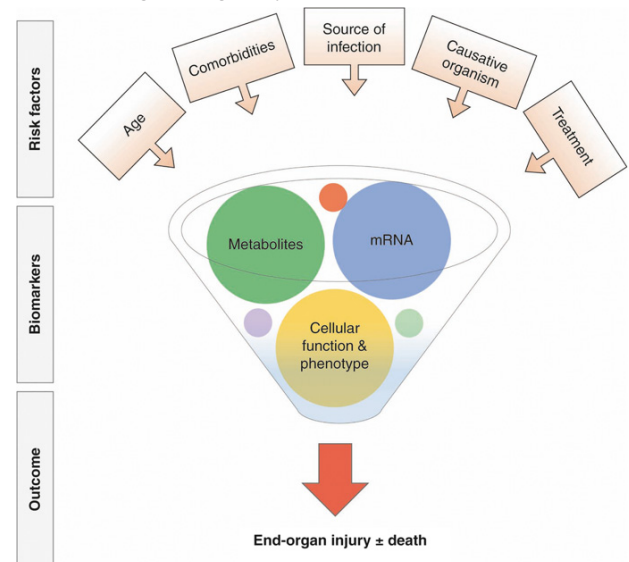


Fig. Heterogeneity in critically ill patients with severe infection

Multiple factors, which are including in sepsis phenotype formation and are important for the outcome prediction schematically are presented in Fig. (From Leligdowicz, A., Matthay, M.A. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications. *Crit. Care* 23, 80 2019).

According to this heterogeneity it is clear that septic patients are needing in personal treatment. For creating of more precise personal treatment understanding of novel clinical phenotypes as well as immunophenotypes [32,34], blood genomic endotypes [36], presence of nosocomial infection [37,39] inflammatory pathobiology and neutrophil phenotypes [41,43,44], metabolic profile of patient [38] is necessary.

Conclusion. Sepsis is a common, potentially fatal syndrome and its outcome is influenced by multiple factors, among which ethnic, race and phenotype properties has a significant role. Future studies are needing for clear understanding of the importance of these properties for sepsis outcome and for creating of novel personal treatment which theoretically will improve the outcome.

REFERENCES

1. 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) published correction appears in JAMA. 2016 May 24-31;315(20):2237. // JAMA. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288
2. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. 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(8):775-787. doi:10.1001/jama.2016.0289
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). // JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
4. Scherag A, Schöneweck F, Taudien S et al. Genetic factors of the disease course after sepsis: a genome-wide study for 28 day mortality // *Ebiomedicine*, 12 (2016), pp. 239-246
5. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Ethnic and racial differences in the presence of idiopathic pulmonary fibrosis at death. // *Respir Med*. 2012;106(4):588-593. doi:10.1016/j.rmed.2012.01.002
6. A.P. Wilper, S. Woolhandler, K.E. Lasser, et al. A national study of chronic disease prevalence and access to care in uninsured U.S. adults // *Ann Intern Med*, 149 (3) (2008), pp. 170-176
7. Z. Luo, G.F. Alvarado, D.K. Hatsukami, et al. Race differences in nicotine dependence in the Collaborative Genetic study of Nicotine Dependence (COGEND) Nicotine // *Tob Res*, 10 (7) (2008), pp. 1223-1230
8. Cheryl L. Holmes, James A. Russell, Keith R. Walley, Genetic Polymorphisms in Sepsis and Septic Shock: Role in Prognosis and Potential for Therapy, // *Chest*, Volume 124, Issue 3, 2003, Pages 1103-1115, //
9. Barnes KC. Genetic determinants and ethnic disparities in sepsis-associated acute lung injury. // *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(3):195-201. doi:10.1513/pats.200502-013AC
10. Cohen J, Vincent J-L, Adhikari N et al. Sepsis: a roadmap for future research, // *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 15, Issue 5, 2015, Pages 581-614.
11. Fernandes NM, Hoekstra T, Beukel T et al. Association of Ethnicity and Survival in Peritoneal Dialysis: A Cohort Study of Incident Patients in Brazil. // *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 62, Issue 1, 2013, Pages 89-96.
12. Collins FS. What we do and don't know about 'race', 'ethnicity', genetics and health at the dawn of the genome era. // *Nat Genet* 2004;36:S13-S15.
13. Russell JA, Holmes CL, Sandford AJ, Pare PD, Walley KR. The risk of occurrence of septic shock is increased by TNF α -308A allele and by TNF β -252AA/IL-1RA $_2$ interaction in the critically ill. // *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:A23.
14. Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F, Cheval C, Monchi M, Teboul JL, Riche F, et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. // *JAMA* 1999;282:561-568.
15. Cavalli-Sforza LL, Piazza A. The history and geography of human genes. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1994.
16. Gibot S, Cariou A, Drouet L, Rossignol M, Ripoll L. Association between a genomic polymorphism within the CD14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate. // *Crit Care Med* 2002;30:969-973.
17. Schluter B, Raufhake C, Erren M, Schotte H, Kipp F, Rust S, Van AH, Assmann G, Berendes E. Effect of the interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis. // *Crit Care Med* 2002;30:32-37.
18. Barnato AE, Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: analysis of population, patient, and hospital characteristics. // *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(3):279-284. doi:10.1164/rccm.200703-480OC
19. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Occurrence and outcomes of sepsis: influence of race. // *Crit Care Med* 2007;35:763-768.
20. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: factors that influence disparities in sepsis. // *Crit Care Med* 2006;34:2576-2582.
21. Smedley B, Stith A, Nelson A, editors. Unequal treatment: confronting racial and ethnic disparities in health care. Committee on Understanding and Eliminating Racial and Ethnic Disparities in Health Care, Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 2002.
22. Jha AK, Orav EJ, Li Z, Epstein AM. Concentration and quality of hospitals that care for elderly black patients. // *Arch Intern Med* 2007;167:1177-1182.
23. Zsembik BA, Fennell D. Ethnic variation in health and the determinants of health among Latinos. // *Soc Sci Med* 2005;61:53-63.
24. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. // *Ann Intern Med* 2007;146:486-492.
25. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marrie TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333(7576):999. doi:10.1136/bmj.38992.565972.7C
26. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003-2017. doi:10.1001/jama.2019.5791
27. Stortz, J.A., Cox, M.C., Hawkins, R.B. et al. Phenotypic heterogeneity by site of infection in surgical sepsis: a prospective longitudinal study. *Crit Care* 24, 203 (2020).
28. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, Descorps-Declere A, Dubois Y, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med*. 2011;39:1886-95.
29. Motzkus CA, Luckmann R. Does infection site matter? A systematic review of infection site mortality in sepsis. *J Intensive Care Med*. 2017;32:473-9.

30. Lobo S, Rezende E, Kortgen A, Settmacher U, Brauer M, Reinhart K, et al. Does the time of onset of severe sepsis in a surgical intensive care unit influence mortality rates: a single-center retrospective analysis. *J Crit Care.* 2010;25:391–7.
31. Brakenridge SC, Efron PA, Cox MC, Stortz JA, Hawkins RB, Ghita G, et al. Current epidemiology of surgical sepsis: discordance between inpatient mortality and 1-year outcomes. *// Ann Surg.* 2019;270:502–10.
32. Stortz JA, Mira JC, Raymond SL, Loftus TJ, Ozrazgat-Baslanti T, Wang Z, et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients. *// J Trauma Acute Care Surg.* 2018 Feb;84(2):342–9.
33. Prescott HC, Iwashyna TJ, Blackwood B, Calandra T, Chlan LL, Choong K, et al. Understanding and enhancing sepsis survivorship. Priorities for research and practice. *// Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:972–81.
34. Brakenridge SC, Lysak N, Ghita G, Wang Z, Brumback B, et al. Comparison of Sepsis-2 and Sepsis-3 clinical criteria in critically ill patients: is there any impact on discrimination of immunophenotype and clinical outcomes? *// Shock.* 2018;49(Suppl 6):138–9.
35. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *// Lancet Respir Med.* 2016;4:259–71.
36. Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *// Lancet Respir Med.* 2017;5:816–26.
37. van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C, et al. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis. *// JAMA.* 2016;315:1469–79.
38. Neugebauer S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou A, et al. Metabolite profiles in sepsis: developing prognostic tools based on the type of infection. *// Crit Care Med.* 2016;44:1649–62.
39. Goldenberg NM, Leligdowicz A, Slutsky AS, Friedrich JO, Lee WL. Is nosocomial infection really the major cause of death in sepsis? *// Crit Care.* 2014;18:540.
40. Leligdowicz A, Matthay, M.A. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications. *// Crit Care* 23, 80 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2372-2>
41. Carcillo JA, Halstead ES, Hall MW, et al. Three Hypothetical Inflammation Pathobiology Phenotypes and Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure Outcome. *// Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(6):513-523. doi:10.1097/PCC.0000000000001122
42. Hasegawa D, Nishida O. Patient selection in sepsis: precision medicine using phenotypes and its implications for future clinical trial design. *// J Thorac Dis.* 2019;11(9):3672-3675. doi:10.21037/jtd.2019.09.31
43. Patel JM, Sapay E, Parekh D, et al. Sepsis Induces a Dysregulated Neutrophil Phenotype That Is Associated with Increased Mortality. *// Mediators Inflamm.* 2018;2018:4065362. Published 2018 Apr 11. doi:10.1155/2018/4065362
44. L. Fialkow, L. Fochesatto Filho, M. C. Bozzetti et al. Neutrophil apoptosis: a marker of disease severity in sepsis and sepsis-induced acute respiratory distress syndrome, *// Critical Care*, vol. 10, no. 6, p. R155, 2006.
45. Kovach CP, Fletcher GS, Rudd KE, Grant RM, Carlbohm DJ. Comparative prognostic accuracy of sepsis scores for hospital mortality in adults with suspected infection in non-ICU and ICU at an academic public hospital [published correction

- appears in *PLoS One.* 2019 Oct 30;14(10):e0224780]. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222563. Published 2019 Sep 16. doi:10.1371/journal.pone.0222563
46. Jones JM, Fingar KR, Miller MA. Et al. Racial Disparities in Sepsis-Related In-Hospital Mortality: Using a Broad Case Capture Method and Multivariate Controls for Clinical and Hospital Variables, 2004-2013. *// Crit Care Med.* 2017 Dec;45(12):e1209-e1217. doi: 10.1097/CCM.0000000000002699.
47. Sundararajan V, Reidpath D Allotey P. Ethnicity, discrimination and health outcomes: a secondary analysis of hospital data from Victoria, Australia. *// Diversity&Equality in Health and Care.* Vol. 4 Issue1 2007).

SUMMARY

SEPSIS: IMPORTANCE OF ETHNIC PROPERTIES AND PHENOTYPES (REVIEW)

Ratiani L., Machavariani K., Shoshiashvili V.

Tbilisi State Medical University, First University Clinic; Research Institute of Clinical Medicine, Department of anesthesiology and intensive care, Tbilisi, Georgia

Sepsis is a common and potentially lethal syndrome. Its global prevalence is rising during last decades, which is related to older population, comorbidities, such as diabetes, malignancies and increased numbers of interventions. Currently there is no specific treatment for sepsis. Lethal outcome is depending under several factors, such as site of infections, infectious agent, severity of sepsis, organ dysfunction, age, sex, social and economic factors, race and ethnicity. Severe sepsis is related to about 30% of lethality but outcome is not always predictable according to severity of sepsis. This paradox can be explained on basis of genetic, ethnic, race and phenotype properties of patient. Influence of these factors on sepsis outcome is not yet properly investigated. Future studies are needed for definition of correlation between different race, nation, genetic and phenotype properties and on this basis will be possible the development of more effective personal treatment of septic patients.

Keywords: sepsis, ethnic, race, phenotype, genotype, outcome.

РЕЗЮМЕ

СЕПСИС: ЗНАЧЕНИЕ ЭТНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ФЕНОТИПОВ (ОБЗОР)

Ратиани Л.Р., Мачавариани К.Ш.,
Шошиашвили В.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, Первая университетская клиника; Исследовательский институт клинической медицины, департамент анестезиологии и реанимации, Тбилиси, Грузия

Проанализирована научная ретроспективная и текущая литература по вопросу этнических свойств и фенотипов сепсиса. На основании анализа научных источников выявлено, что в последние десятилетия глобальная распространенность сепсиса увеличивается, что связано со старением населения, сопутствующими заболеваниями, та-

кими как диабет, злокачественные новообразования и рост числа вмешательств. По сей день нет единого подхода к лечению сепсиса, который является потенциально летальным синдромом. Летальный исход зависит от нескольких факторов, таких как место заражения, инфекционный агент, тяжесть сепсиса, дисфункция органов, возраст, пол, социальные и экономические факторы, раса и этническая при-

надлежность. Летальность при тяжелом сепсисе составляет 30%, однако исход много зависит от генетических, этнических, расовых и фенотипических характеристик пациента. Анализ большого количества научных источников по изучаемому вопросу диктует необходимость разработки эффективного алгоритма лечения больных сепсисом с учетом их индивидуальных особенностей.

რეზიუმე

სეფსისი: ეთიკური თვისებების და ფენოტიპების მნიშვნელობა (მიმოხილვა)

ლ.რატიანი, კმაჭავარიანი, ვ.შოშიაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა;
კლინიკური მედიცინის კვლევითი ინსტიტუტი, ანესთეზიოლოგიისა
და ინტენსიური თერაპიის განყოფილება, თბილისი, საქართველო

სეფსისი წარმოადგენს გავრცელებულ და პოტენციურად ფატალურ სინდრომს, მისი პრევალენტობა გლობალურად იზრდება, რაც დაკავშირებულია მოსახლეობის ხანდაზმულობასთან, თანმხლებ დაავადებებთან, როგორცაა დიაბეტი, ავთვისებიანი ნეოპლაზმები და ინტერვენციების რაოდენობის ზრდა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს რეტროსპექტული და მიმდინარე სამეცნიერო ლიტერატურის შესწავლა და ანალიზი სეფსისის ეთიკური თვისებების და ფენოტიპების მნიშვნელობის შესახებ.

ამ საკითხის ირგვლივ სათანადო სამეცნიერო წყაროების შესწავლის შედეგად გამოვლინდა, რომ მძიმე სეფსისის შემთხვევებში ლეტალობის მაჩვენებელი შეადგენს 30% და დამოკიდებულია

რამდენიმე ფაქტორზე: ინფექციის კერა, ინფექციური აგენტი, სეფსისის სიმძიმე, ორგანოების დისფუნქცია, ასაკი, სქესი, სოციალური და ეკონომიკური ფაქტორები, რასა და ეთნიკურობა. აღნიშნული ფაქტორების გავლენა სეფსისის შედეგებზე სადღესოდ არ არის საკმარისად შესწავლილი. სეფსისის მძიმე შემთხვევაში შედეგი ყოველთვის არ არის პროგნოზირებადი, რაც აიხსნება პაციენტის გენეტიკური, ეთნიკური, რასობრივი და ფენოტიპური თვისებების არსებობით. ავტორებს მიზანშეწონილად მიანიათ კვლევების გაგრძელება აღნიშნული საკითხების შესასწავლად მკურნალობის ეფექტური ინდივიდუალური ალგორითმის შემუშავების მიზნით.

VALUE OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING IN THE VERIFICATION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN SCHOOL AGE CHILDREN

Nechytailo D., Nechytailo Yu., Mikheeva T., Kovtyuk N., Ponyuk V.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Ukraine

Arterial hypertension (AH) is a common pathology in children of all ages [1,5,9,14]. According to various authors, the prevalence of childhood hypertension ranges from 1 to 14%, and especially increases in prepubertal and pubertal age with a significant prevalence in boys [2,8]. In adolescents, as well as in adults with AH, due to the prolonged elevation of blood pressure (BP), exist the involvement in the pathological process of target organs (heart, cerebral and peripheral vessels, kidneys), which further affects the direction of the development of possible complications [3,7,14].

In children, AH is often asymptomatic and hypertension is detected accidentally during prophylactic examinations [4]. Unfortunately, the measurement of BP during such examinations does not always reveal hypertension on the early stages of its development when the disease has a labile course [3]. Therefore, additional diagnosis of AH is very important in order to make timely correction and prevent the development of hypertension [9].

The introduction into the practice of pediatric cardiology 24-hours ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) makes

it possible to more accurately diagnose, determine the prognosis of the disease, to monitor treatment [8,16]. Diagnosis of AH using ABPM in children and adolescents is useful in case of significant fluctuations of BP during one or more visits, as well as for differential diagnosis of hypertensive conditions in comorbidities [11].

Compared with clinical (office) measurement of BP, this technique has proven clinical and prognostic advantages: increases the accuracy of estimation of the true BP level and severity of AH, allows to establish the hemodynamic nature of hypertension (systolic and/or diastolic), the nature of daily changes of BP [6, 10]. It can also assess level of nocturnal BP and BP 24-hours-variability, which are important diagnostic signs and predictors of adverse outcome. Great importance has the study of the individual circadian rhythm of blood pressure and circadian index [11,12]. Patients with a circadian index in range 10-22% are called "dippers". They register a BP profile with a deepening at night that looks like a bucket. Patients, who are less likely to have lower blood pressure at night or not at all, belong to the

category of “non-dippers”. The circadian index is less than 10% and the outer shape of the profile is without night deepening [13]. There is also a group of patients with excessive BP drop at night - “over-dippers” and they have a circadian index higher than 22%. In these cases could exist a hypoperfusion of the brain, myocardium, which is reflected in the regulation of BP [15].

Some authors recommend the use of ABPM for children and adolescents with impaired hereditary history of AH [11]. Therefore, ABPM is a non-invasive method that is optimal for children and has no contraindications but still is not widely use in pediatrics practice.

The objective of the work - evaluate circadian fluctuations in blood pressure in schoolchildren with arterial hypertension.

Material and methods. We examined 70 children in age 10-17 years (mean age – 13,4±0,12 years, 45,4% boys and 54,6% girls) from urban and rural areas of Chernivtsi region. The study includes assessment of resting anthropometric data, physical activity habits, structure and quality of nutrition, family and socioeconomic data etc. BP was measured three times at intervals of 3 minutes on the left arm using an automatic tonometer. Each child’s scores were evaluated by percentile nomograms for age, gender, and height. Verification of the diagnosis of AH was performed according to the recommendations of the American Academy of Pediatrics (AAP) [9]. For children normal BP considered to be <90th percentile, high blood pressure (prehypertension) is from ≥90th to <95th percentile. Patients with BP over 95th percentile had AH: 1st stage from ≥95th to <95th percentile +12 mm Hg, 2nd stage of severity over 95th percentile +12 mmHg. [13]. Based on systolic arterial pressure level all children were divided into two groups – hypertensive with the BP over age-gender-height 95th percentile (38 persons) and normotensive with BP lower than 90th percentiles (32 clinically healthy persons).

In addition, the children underwent ABPM. We used the RM-ABPM (Risingmed), which underwent metrological control. During the daytime measurements were made every 30 minutes, at night - every 2 hours. The total number of measurements per day was 40 (36 times at day, 4 times at night). The following quantitative parameters identified and evaluated using the ABPM program: 24-hours average, daytime average and nighttime average values of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), pulse blood pressure (PBP), heart rate, maximum and minimum values of SBP, DBP and heart rate. Circadian profile (CP) calculated by the formula: CP=(night average SBP / day average SBP) x100%.

Statistical analysis conducted with program Statistica (ver-

sion 5.11, StatSoft Inc.). Data expressed as mean±standard error for quantitative variables and as numbers and percentages for categorical variables. Statistical analysis performed using the Student’s t-test for numerical variables. All p-values were two-tailed and p<0.05 was considered statistically significant.

The research was carried out in compliance with the basic provisions of the GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), the World Health Association’s Declaration on Ethical Principles for the Conduct of Scientific Medical Research with Human Participation (1964-2000) and the Order of Ministry of Health of Ukraine No. 66 from February 13, 2006.

Results and discussion. Although BP is routinely measured in outpatient visits, elevated BP and hypertension are often not recognized. From the other side, it could be a “white coat” hypertension which is a phenomenon especially in children when exhibit a BP level above the normal range although they do not exhibit it in following settings. It is believed that the phenomenon is due to anxiety experienced by child during a clinic visit. To exclude “white coat” hypertension all our children underwent office tonometry during 3 different days. In our measurements we obtained the following results: in children of the main group the average SBP was 131.1±0.43 mm Hg and the average DBP - 84.3±0.62 mm Hg; in control group average SBP was 116.4±0.67 mm Hg; average DBP- 60.0±0.32 mm Hg. The obtained results of BP level in children were estimated using percentile tables. In the 30 (78.9%) children of the main group, the SBP and DBP levels exceeded 95% and ranged between 95% and 95% +12 mm Hg, considered as first stage of AH, in 8 children (21.1%) it was higher than ≥95th percentile +12 mm Hg, which is regarded as second stage of AH (Fig. 1).

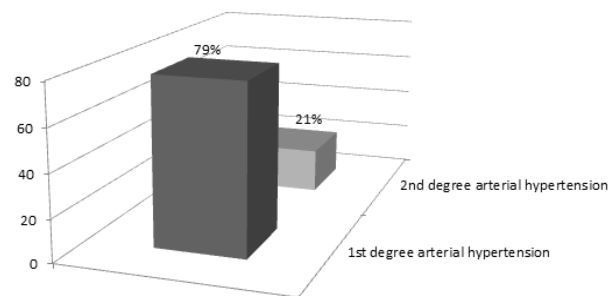


Fig. 1. Distribution of children of the main group with high blood pressure (p<0.05)

Table 1. Indices of ABPM in surveyed children

Indices	A group of surveyed children (n=70)	
	Main group (n=38)	Control group (n=32)
SBP 24/a, mm Hg	136,1±4,0*	109,6±2,2
SBP d/a, mm Hg	133,5±5,1*	114,6±2,0
SBP n/a, mm Hg	129,4±3,5*	100,1±3,3
DBP 24/a, mm Hg	75,1±3,2*	59,6±2,1
DBP d/a, mm Hg	74,4±1,2*	60,9±2,4
DBP n/a, mm Hg	76,8±5,1	52,1±1,8
PBP 24/a, mm Hg	68,1±2,7*	49,9±2,8
PBP d/a, mm Hg	66,5±3,3*	50,1±2,9
PBP n/a, mm Hg	60,6±2,3	49,3±2,5
Circadian profile of BP, %	3,08%	12,66%

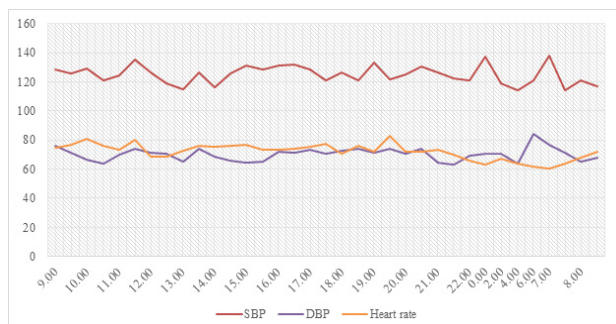
note: 24/a – 24-hours average, d/a – daytime average, n/a – nighttime average; * - p<0,05

In all children of the control group BP indicators corresponded to percentile corridors of 25-75% or 75-90% (lower than 90th percentile), which was regarded as normal BP level.

All patients underwent ABPM examination. In the surveyed children, the average daytime SBP level was 125.5±3.7 mmHg, the average nighttime SBP level was 115.9±4.2mm Hg, the average daytime DBP level was 73.4±2.7 mm Hg, the average nighttime DBP level was 58.8±2.7 mmHg. The distribution of ABPM indexes by groups can be seen in Table 1.

Thus we can see statistically proved difference between almost all the indexes. In the main group SBP and DBP are much higher than in the control group. That give us an opportunity to confirm the efficacy of ABPM for diagnosis of AH.

During the analysis of ABPM data, we not only evaluated 24-hours average, daytime and nighttime average, maximum and minimum values of SBP and DBP, PBP, heart rate but although time of maximum BP level (acrophase). In 35 children (92.1%) of the main group, there were 2 peaks of SBP elevations: 1st between 23.00 and 01.00 o'clock (from 5.5 to 18.8 mm Hg), 2nd peak - in 28 children (58.3%) between 6.30 and 8.00 o'clock (from 6.8 to 10.1 mm Hg) (Fig. 2).

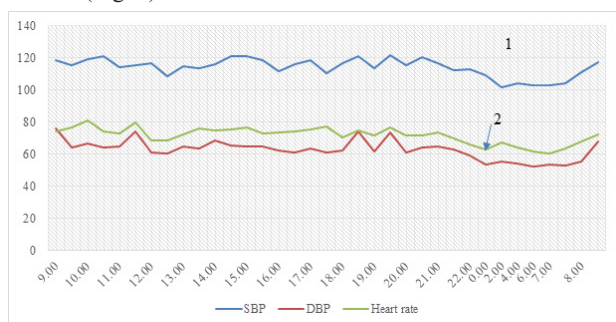


note: 1 - SBP night peak, 2 – SBP morning peak, 3 - DBP morning peak.

Fig. 2. Typical indicators of ABPM in a patient from the main group

At the same time, DBP's uplift peaks were seen in fewer children and were less pronounced. For children with 1-st grade AH, a nighttime peak observed in 60% of children, a morning peak - in 22% of children. Among children with 2nd grade AH, a nighttime peak observed in 100% of scholars, and a morning peak observed in 72% of children. This suggests that the nocturnal peak of BP elevation may be a marker of the severity of hypertension.

In healthy children, there were no peaks of blood pressure elevation (Fig. 3).



note: 1 - night SBP reduction, 2 - night DBP reduction.

Fig. 3. Typical indicators of ABPM in a patient from the control group

The results of measurements in children of the control group indicate that fluctuations of BP during the day refer to a normal circadian rhythm. In children of the main group there is a marked increase of SBP between 0.00 - 1.00 h and 7 - 7.30 h and DBP at 6.00, which may be a sign of BP biorhythm disturbances.

Conducting a correlation analysis, we found a correlation between the presence of an SBP night-time peak and the SBP average daytime level ($R=0.71$; $p<0.05$), indicating that children with an existing night-time peak had a higher average daytime BP level. Even more interesting was the second correlation: the presence of a morning peak had a strong correlation with the average 24-hours DBP level ($R=0.78$; $p<0.005$), indicating a higher DBP in these children. In addition, the presence of DBP morning peak correlated with the severity of AH ($R=0.69$; $p<0.005$).

Analyzing the circadian profile of BP in the examined children, we found that 29 children (90.6%) of the control group belonged to the category of "dippers", 2 children (6.2%) –to "over-dippers" and one child (3.2%) to the category of "night pickers". At the same time, in the main group 44 children (93.0%) were in the "non-dippers" category, which makes it possible to associate the features of this circadian profile with elevated BP.

Most of investigated children had not any clear complains, except periodic headache and light fatigue. The same was indicated by Chkuaseli NN et al. that juvenile systemic hypertension in youth was predominantly asymptomatic [7]. They described only mild headache in the evening in 28.1% and light fatigue 37.5% cases.

We compared our data with results of Polish pediatricians [8] which found out after ABPM "white coat" hypertension in the 32.6% of hypertensive children investigated by use of standard tonometry and in 8.7% of control children elevated BP in ABPM was detected and regarded as masked hypertension. In our cohort such cases were absent, may because it was smaller and to exclude "white coat" hypertension office tonometry during 3 different days have been used.

Thus, taking into account the results obtained by ABPM, there are three markers for the development of hypertension: 1) SBP night peak, 2) SBP and/or DBP morning peak, 3) "non- dippers" circadian profile.

Conclusions. 1. In children with hypertension, there are nocturnal and morning peaks of elevation of the level of systolic blood pressure, which are absent in healthy children.

2. According to the circadian profile, the blood pressure of 93.0% of the children of the main group was referred to a "non-dipper", at the same time, the majority of children of the control group (90.6%) were "dippers".

3. The presence of a circadian "non-dipper" profile in school-age children in combination with morning and/or nighttime peak of systolic blood pressure may be a marker of the development of hypertension. Therefore, such children should be considered to the risk group for the development of this pathology.

REFERENCES

1. Боев СС, Доценко МЯ, Шехунова Ю. Хронотерапия артериальной гипертензии: современный стан питания. // Артериальная гипертензия. 2018; 6(62):1-5.
2. Гакова ЕИ, Акимова ЕВ, Кузнецов ВА. Некоторые эпидемиологические аспекты курения школьников - одного из факторов риска артериальной гипертензии (восемнадцатилетняя динамика). // Артериальная гипертензия. 2016; 22(6): 584-593.
3. Гринів ОІ, ГлушкоЛВ. Взаємозв'язок варіабельності серцевого ритму з добовим профілем артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію.// Клінічна та експериментальна патологія. 2017; 16(4): 30-36.

4. Леонтьева ИВ. Метод суточного мониторинга артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у детей. [Электронный ресурс]. // Научная сеть. 2015. Режим доступа до журн: www.likar.info/article-61685-arterialnaya-gipertenziya-u-detey-i-podr.
5. Bassareo PP, Mercurio G. Pediatric hypertension: an update on a burning problem. // *World J Cardiol.* 2014 May 26; 6(5): 253-9. doi: 10.4330/wjc.v6.i5.253.
6. Bobkowski W, Stefaniak ME, Krauze T, Gendera K. Measures of heart rate variability in 24-h ECGs depend on age but not gender of healthy children. // *Front Physiol.* 2017;8: 311. Published online 2017 May 18. doi: 10.3389/fphys.2017.00311
7. Chkuaseli NN, Tsinamdzgarishvili BV, Pagava EK, Tsibadze AD, Pagava KI. Clinical characteristics of juvenile systemic hypertension in the population of Tbilisi. // *Georgian Med News.* 2006; (133): 81-5.
8. Floriańczyk T, Werner B. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of arterial hypertension in children and adolescents. // *Kardiologia Pol.* Jan 2008; 66 (1): 12-7.
9. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. // *Pediatrics.* 2017; 140(3): e20171904.
10. Genovesi S, Parati G, Giussani M et al. How to apply European and American Guidelines on high blood pressure in children and adolescents. A position paper endorsed by the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Pediatrics. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020 Mar 13 [Online ahead of print]
11. Gupta D, Chaturvedi S, Chandy S, Agarwal I. Role of 24-h ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic kidney disease. // *Indian J Nephrol* (2015);25(6):355–61. doi:10.4103/0971-4065.148305
12. Halbach SM, Hamman R, Yonekawa K, Hanevold C. Utility of ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of elevated clinic blood pressures in children. // *J Am Soc Hypertens* (2016);10(5):406–12. doi:10.1016/j.jash.2016.02.013
13. Macumber IR, Weiss NS, Halbach SM, et al. The association of pediatric obesity with nocturnal non-dipping on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. // *Am J Hypertens.* 2016; 29:647.
14. Sabri M, Gheissari A, Mansourian M et al. Essential hypertension in children, a growing worldwide problem. // *J Res Med Sci.* 2019 Dec 23; 24:109. doi: 10.4103/jrms.JRMS_641_19.
15. Stergiou GS, Boubouchairiropoulou N, Kollias A. Accuracy of automated blood pressure measurement in children: evidence, issues, and perspectives. // *Hypertension.* 2017; 69:1000.
16. Yang W, Melgarejo JD, Thijs L et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. // *JAMA.* 2019; 322(5):409-420. doi:10.1001/jama.2019.9811.

SUMMARY

VALUE OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING IN THE VERIFICATION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN SCHOOL AGE CHILDREN

Nechytailo D., Nechytailo Yu., Mikheeva T., Kovtyuk N., Ponyuk V.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Ukraine

Arterial hypertension is a common pathology in children of different ages. The introduction of daily monitoring of blood pressure

into the practice of pediatric cardiologists makes it possible to more accurately establish a diagnosis, determine the prognosis of the course of the disease and monitor treatment of hypertension.

Objective - to assess the daily fluctuations of blood pressure in schoolchildren with arterial hypertension.

70 children of school age were examined. The main group (38 people) included children with high blood pressure, the control group included 32 clinically healthy children.

All children underwent tonometry. The results for each child evaluated by percentile nomograms regarding age, gender and height. Verification of the diagnosis of arterial hypertension performed according to the recommendations of the American Academy of Pediatrics (AAP). In addition, children underwent ambulatory blood pressure monitoring.

In 79% of children of the main group, the level of blood pressure assessed as arterial hypertension of the first stage, in 21% of children - arterial hypertension of the second stage.

When conducting daily monitoring of blood pressure in 35 children (92.1%) of the main group, 2 peaks of systolic blood pressure observed: the first peak between 23:00 and 01:00 at night (from 5.5 to 18.8 mm Hg.), the second peak - in 28 children (73.7%) between 6.30 and 8.00 (from 6.8 to 10.1 mm Hg). At the same time, peaks in the level of diastolic blood pressure appeared in fewer children and were not so pronounced.

In schoolchildren with stage 1 hypertension, a night peak observed in 60% of children, and a morning peak was in 22% of children. Among children with second stage of arterial hypertension a night peak observed in 100% persons and a morning peak observed in 72% of children. This suggests that the nocturnal peak of blood pressure may be a marker of the severity of arterial hypertension. In healthy children, there were no peaks in the rise in blood pressure.

The presence of a non-dipper circadian profile in a school-age child in combination with the morning and/or night peak of systolic blood pressure can serve as a marker for the development of arterial hypertension. Therefore, such children must be attributed to the risk group for the development of this pathology.

Keywords: children, arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ СУТОЧНОГО МОНИТОРИНГА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ВЕРИФИКАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ШКОЛЬНИКОВ

Нечитайло Д.Ю., Нечитайло Ю.Н., Михеева Т.Н., Ковтюк Н.И., Понюк В.В.

Высшее государственное учебное заведение Украины "Буковинский государственный медицинский университет", Украина

Артериальная гипертензия является распространенной патологией у детей разного возраста. Внедрение в практику детских кардиологов суточного мониторинга артериального давления позволяет более точно установить диагноз, определить прогноз течения заболевания, проводить контроль лечения артериальной гипертензии.

Цель исследования - оценка суточных колебаний артериального давления у школьников с артериальной гипертензией.

Обследовано 70 детей школьного возраста. Основную группу (n=38) составили дети с повышенным уровнем арте-

რიального давления, контрольную группу - 32 клинически здоровых ребенка.

Всем детям проведена тонометрия. Результаты каждого ребенка оценивались по перцентильным номограммам относительно возраста, пола и роста. Верификацию диагноза артериальной гипертензии проводили согласно рекомендациям Американской педиатрической академии (American Academy of Pediatrics, AAP). Детям дополнительно проводили суточный мониторинг артериального давления.

У 30 (79%) детей основной группы уровень артериального давления оценен как артериальная гипертензия I степени, у 8 (21%) детей – артериальная гипертензия II степени.

При проведении суточного мониторинга артериального давления у 35 (92,1%) детей основной группы наблюдались 2 пика подъема уровня систолического артериального давления: I в пределах между 23.00 и 01.00 часами ночи (от 5,5 до 18,8 мм рт. ст.) – у 7 детей, II пик - у 28 (73,7%) детей между 6.30 и 8.00 (от 6,8 до 10,1 мм рт. ст.). В то же время пики подъема уровня диастолического артериального давления выявлены в меньшем количестве детей и были не столь выраженными.

У школьников с артериальной гипертензией I степени ночной пик наблюдался у 18 (60%) детей, утренний пик - у 7 (23%) детей. Среди детей с артериальной гипертензией II степени ночной пик наблюдался у всех 8 школьников, утренний пик - у 6 (75%) детей. Это свидетельствует о том, что ночной пик подъема уровня артериального давления может быть маркером степени тяжести артериальной гипертензии. У детей контрольной группы пики подъема уровня артериального давления отсутствовали.

Наличие у ребенка школьного возраста циркадного профиля non-dipper в сочетании с утренним и/или ночным пиком систолического артериального давления может служить маркером развития артериальной гипертензии. Поэтому таких детей необходимо отнести к группе риска по развитию этой патологии.

რეზიუმე

არტერიული წნევის დღეღამური მონიტორინგის როლი არტერიული ჰიპერტენზიის ვერიფიკაციისათვის სკოლის მოსწავლეებში

დ.ნენიტილო, ი.ნენიტილო, ტ.მიხევა, ნ.კოვტიუკი, ვ.პონიუკი

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

არტერიული ჰიპერტენზია გავრცელებული პათოლოგიაა სხვადასხვა ასაკის ბავშვებს შორის. ბავშვ-

თა კარდიოლოგების პრაქტიკაში არტერიული წნევის დღეღამური მონიტორინგის დანერგვა იძლევა უფრო ზუსტი დიაგნოსტიკის, დაავადების მიმდინარეობის პროგნოზის განსაზღვრის, არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობის კონტროლის საშუალებას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არტერიული წნევის დღეღამური მერყეობის შეფასება არტერიული ჰიპერტენზიით სკოლის მოსწავლეებში.

გამოკვლეულია სასკოლო ასაკის 70 ბავშვი. ძირითად ჯგუფში (n=38) გაერთიანდა ბავშვები არტერიული წნევის მომატებული დონით, საკონტროლო ჯგუფში – კლინიკურად ჯანმრთელი 32 ბავშვი.

ყველა ბავშვს ჩატარდა ტონომეტრია. თითოეული ბავშვის შედეგები შეფასდა პერცენტული ნომოგრამებით ასაკთან, სქესთან და სიმძლავსთან მიმართებით. არტერიული ჰიპერტენზიის დიაგნოზის ვერიფიკაცია ჩატარდა ამერიკის პედიატრიული აკადემიის (American Academy of Pediatrics, AAP) რეკომენდაციების გათვალისწინებით. ამას გარდა, ბავშვებს დამატებით უტარდებოდა არტერიული წნევის დღეღამური მონიტორინგი.

ძირითადი ჯგუფის ბავშვების 79%-ში არტერიული წნევის დონე შეფასდა, როგორც I ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზია, 21%-ში კი – როგორც II ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზია.

არტერიული წნევის დღეღამური მონიტორინგის ჩატარებისას ძირითადი ჯგუფის 35 (92,1%) ბავშვს აღენიშნა სისტოლური არტერიული წნევის მომატების ორი პიკი: I – 7 ბავშვს 23.00-დან ღამის 1 საათამდე პერიოდში (5,5-დან 18,8 მმ ვწყ.სვ-მდე), II – 28 (73,7%) ბავშვს 6.30-დან 8.00-მდე პერიოდში (6,8-დან 10,1 მმ ვწყ.სვ-მდე). ამავე დროს, დიასტოლური არტერიული წნევის მომატების პიკები აღენიშნა ნაკლებ შემთხვევაში და გამოხატულიც იყო ნაკლებად.

I ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზიით სკოლის მოსწავლეებს ღამის პიკი აღენიშნათ შემთხვევათა 60%-ში, დღის პიკი – 23%-ში. II ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზიით ყველა სკოლის მოსწავლეებს აღენიშნათ ღამის პიკი, დღის პიკი – 75%-ში. ეს მოწმობს, რომ არტერიული წნევის მომატების ღამის პიკი შესაძლოა წარმოადგენდეს არტერიული ჰიპერტენზიის სიმძიმის ხარისხის მარკერს. საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებს არტერიული წნევის მომატების პიკები არ აღენიშნათ.

სასკოლო ასაკის ბავშვებში ცირკადული პროფილის non-dipper არსებობა სისტოლური არტერიული წნევის დღის და/ან ღამის პიკთან ერთად შესაძლოა წარმოადგენდეს არტერიული ჰიპერტენზიის განვითარების მარკერს. ამიტომ, აუცილებელია ასეთი ბავშვების მიკუთვნება ამ პათოლოგიის განვითარების რისკის ჯგუფში.

ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН И ФОРМИРОВАНИЕ МАТРИКСА КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ФОНЕ D-АВИТАМИНОЗА (ОБЗОР)

Чолокава Н.Н., Геладзе Н.М., Убери Н.П., Бахтадзе С.З., Хачапуридзе Н.С., Капанадзе Н.Б.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

В вопросах медико-социальной защиты детского населения значимое место занимают проблемы профилактики, диагностики и лечения нарушений развития и формирования костно-мышечной системы. Эпидемиологические исследования подтверждают значительное увеличение частоты и тяжести как врождённой, так и приобретённой патологии опорно-двигательного аппарата у детей всех возрастных групп [1,3,10]. Снижение показателей костной массы отмечается у 7-42% детей в возрасте от 5 до 15 лет.

Согласно современным представлениям, около 80-90% активного накопления костной массы обычно наступает в детском и подростковом возрасте [8,14]. В этих возрастных периодах формируется структура, прочность скелета и черепа. Клинические и параклинические исследования убедительно показывают, что в этих процессах ведущая роль принадлежит кальциферолам [12,23]. На основе трёх органов – мишеней: кишечника, почек и скелетной системы, кальциферолы опосредованно и непосредственно участвуют в регуляции уровня необходимого для становления костной массы достаточного количества кальция и фосфора. В предлагаемом литературном обзоре приведён материал касательно действия кальциферолов на развитие костно-мышечной системы детей и подростков.

Известно, что костная масса выполняет не только опорную функцию, а сама является значимым участником минерального обмена и, обладая высокой метаболической активностью, поддерживает минеральный гомеостаз. Основными компонентами костной ткани являются органический матрикс и минеральные вещества. Клеточные структуры - остеобласты, остециты и остеокласты занимают не более 3% объёма костной ткани [5,16].

Костная ткань играет значимую роль в метаболизме кальция, который находится в костной ткани в форме фосфатов, карбонатов, солей лимонной и молочной кислот. Фосфат кальция образует плотный матрикс кости [4,21]. Прочность кости повышают ионы магния и фтора. Минеральный компонент костной ткани пребывает в равновесии с ионами кальция сыворотки крови. Ионы кальция находятся в недиффундированном, диффундированном и ионизированном состояниях. Биологически активен только ионизированный кальций.

Согласно рекомендациям [15], детям от 0 до 6 месяцев желательно получать 200 мг/день кальция, от 6 до 12 месяцев - 260 мг/день кальция, выше 12 месяцев - не менее 300 мг/день. Однако, при пониженном уровне витамина Д количество кальция возрастает до 500 мг/день. Считается, что необходимый уровень кальция для детей в возрасте от 1 до 14 лет соответствует 700-1300 мг/день [2]. Регуляция вне- и внутриклеточного содержания кальция осуществляется паратиреоидным гормоном, кальцитонином и 1,25-дигидроксиолекальциферолом. Снижение уровня ионов кальция в крови вызывает рост секреции паратиреоидного гормона и степень растворения минеральных веществ костной ткани возрастает. Одновременно увеличивается реабсорбция ионов кальция в почечных канальцах и уровень кальция в крови повышается. При увеличении уровня кальция кальцитонин снижает его содержание в плазме.

Твёрдым веществом костной массы, наряду с кальцием, является фосфор [25]. В костях и зубах он находится в труднорастворимой форме фосфата кальция (2/3 по количеству) и легко растворимых соединений (1/3 по количеству). Фосфаты, как макроэргические соединения, участвуют в процессах активации всасывания ионов кальция в кишечнике. Около 90% фосфора всасывается в тонком кишечнике. Повышение активности щёлочной фосфатазы (воздействие D-витамина) меняет процесс всасывания и поступления фосфора в кровь, где он находится в форме неорганического фосфора, органических фосфорных эфиров, фосфолипидов и свободных нуклеотидов. Многочисленные исследования показывают, что в юношеском возрасте уровень общего фосфора крови обычно не превышает 11,4 (10,7-12,1) мг/100мл, а неорганического фосфора 3,5 (2,7-4,3) мг/100мл [11,22]. Уровень неорганического фосфора в сыворотке недоношенных детей составляет 2,0- 2,9 ммоль/л; новорожденных - 1,3-2,6 ммоль/л; грудных детей 1,3-2,3 ммоль/л; от 1 года до 14 лет - 0,6-1,6 ммоль/л, а свыше 15 лет - 1,1-1,8 ммоль/л.

Резервом неорганического фосфора крови является костная масса. Снижение уровня неорганического фосфора в крови вызывает его вымывание из костной массы, повышая всасывание фосфора в кишечнике. 1,25(OH)₂ Д₃ способствует росту его содержания в крови и фиксации фосфорно-кальциевых солей костной массы.

В процессе поддержания физиологического уровня кальция и фосфора в крови активное участие (синтез кальций связывающих белков) принимает витамин Д. Он является главным звеном гормональной регуляции обмена фосфора и кальция. В мальпигиевых и базальных клетках кожи под влиянием ультрафиолетовых лучей образуется провитамин Д. Способность поглощать солнечное излучение меняется согласно возрастным характеристикам (в детском периоде она выше, чем в юношеском) и особенностям пигментации кожи. Значимым фактором также является этническое происхождение ребёнка.

Синтез провитамина Д под влиянием солнечного света обычно не превышает 18 МЕ/см²/час [9,13]. С растительной пищей кальциферолы поступают в форме эргокальциферолов, а с пищей животного происхождения в форме холекальциферолов. Всасывание и попадание в лимфу происходит в двенадцатиперстной и тонких кишках в присутствии жёлчных кислот. Многочисленный метаболизм витамина Д способствует образованию более 60 производных, из которых наиболее активными являются кальцитриол и 24,25 дигидроксиолекальциферол. По механизму стероидных гормонов (ткань-мишень) оба участвуют в ряде биохимических реакций и физиологических процессах. Их концентрация в плазме обычно составляет 0,07-0,1 нг/мл (дети до 3 лет), 0,03-0,05 нг/мл (дети от 7 до 10 лет) и 0,04-0,08 нг/мл (дети от 12 до 14 лет) [22].

Нарушение всасывания желудочно-кишечным трактом D-витамина наступает при целиакии (отмирание ворсинок слизистой оболочки тонкого кишечника), муковисцидозе (наследственная недостаточность ферментов пищеварительных желёз), а также дисбактериозе кишечника с дли-

тельно протекающей диареей (у детей младших возрастных групп в результате неправильно организованного питания, нарушений правил приёма пищи и назначения лекарственных средств – чаще антибиотиков). Активные метаболиты витамина Д усиливают пролиферацию остеобластов, стимулируют активность быстрорастущих хондроцитов, индуцируют синтез коллагена в эпифизах трубчатых костей [24].

Согласно литературным данным, до 30-35% детей, находящихся на искусственном и 15% детей на грудном и смешанном вскармливании, не получают достаточного количества Д-витамина. Клинический опыт не даёт чёткого представления об уровне и путях потребности (инсоляция, пищевое поступление) ребёнка в Д-витагене [5,16]. Рекомендации его приёма требуют серьёзного пересмотра. Дозы выше для детей с тёмной кожей, а также проживающих в более холодных климатических условиях. Дети, рождённые в Африке и на Ближнем Востоке нуждаются в большем количестве витамина Д [3]. По сей день окончательно не решены вопросы долговременного питания: предпочтение даётся эргокальциферолам (поступают в организм ребёнка только с пищей) или холекальциферолам (вырабатываются кожей под действием ультрафиолета + нутриент) [2,6,7].

В настоящее время витамин Д принято называть антирахитическим фактором, т.к. у детей различных возрастных групп, вызванная его дефицитом (и/или недостаточным поступлением кальция и фосфора) патология развития костной массы клинически определяется «алиментарным рахитом» [19]. Вместе с этим, определение рахита принято как на уровне нозологической формы заболевания, так и на уровне синдроматики, объединяя обширный спектр заболеваний детского возраста [20].

Всестороннее изучение метаболизма кальциферолов, их обменно-активных форм даёт возможность сформировать конкретные рекомендации по фармакологической (лекарственной) и нутритивной (пищевой) предикции рахита - одной из самых распространенных форм патологии детского возраста.

Принято считать что, нарушения метаболизма кальциферолов (в первую очередь, дефицит их особенно активных метаболитов: эргокальциферола и холекальциферола) провоцируют рахит у детей до трехлетнего возраста, а у детей более старших возрастных групп - формирование остеопенической синдроматики.

В педиатрической диагностике обычно опираются не только на характер и степень выраженности клинических форм Д-авитаминоза. В настоящее время [12] хорошо разработаны лабораторно-диагностические показатели для детей различных возрастных групп. Уровень Д-витамина в крови обычно определяется его циркулярной формой-25(ОН)Д. Достаточным уровнем Д-витамина считается 50 нмоль/л; недостаточным - 30-50 нмоль/л, а дефицитом - меньше 30 нмоль/л. Оптимальным уровнем является 80 нг/мл (30-100 нг/мл).

Солнечная радиация не может быть единственным фактором достаточного образования Д-витамина в организме и «пополнения его запасов». Ультрафиолетовая эритемизация, пигментация кожи (загар) блокируют необходимое образование Д-витамина, и его пополнение в организме снижается или полностью не происходит [20,21].

Рост запасов принято связывать с поступлением нутриентов. Однако, мнение, что 90-95% витамина Д образуется в коже (действие ультрафиолета) и не больше 5% поступает

из пищи, остается общепринятым. Существует мнение [6], что дополнительное внутритивное поступление витамина Д3 в сравнении с Д2 более эффективно. Физиологически активная форма холекальциферола - кальцитриол повышает всасывание фосфора и усиливает его реабсорбцию почками, стимулирует созревание остеобластов в остеокласты, в мышечной ткани и почках усиливает реабсорбцию свободного кальция. По механизму обратной связи кальцитриол обладает способностью подавлять собственный синтез за счет индукции почечных ферментов (образование биологически неактивного метаболита – кальцитроевой кислоты).

Связанная с ростом и развитием ребенка высокая интенсивность обменных процессов, формирование скелета, накопление костной массы, превенция различных форм остеопатии требует постоянного поступления витамина Д.

Кандидатами назначения кальциферолов являются дети с незначительной симптоматикой авитаминоза, дети с возможным нарушением синтеза эргокальциферола и холекальциферола, а также беременные женщины. Все дети с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата входят в группу по недостаточности концентрации витамина Д и с нарушением фосфорно-кальциевого обмена.

Широко распространено мнение [7,21], что несвязанный белками свободный гормон является наиболее активной формой Д-витамина и его высокий уровень особенно необходим во всех периодах стимуляции родовой деятельности - препятствует индукции воспалительных цитокинов и развитию преэклампсии.

У матери и плода общий уровень 1,25(ОН) 2Д обычно возрастает до 100% в последний триместр беременности. После родов уровень кальциферолов резко снижается. Таким образом, при грудном вскармливании дополнительное получение Д-витамина становится необходимым. Начиная со второго триместра, желательно получать 15 мкг/д витамина Д в комбинации с железом и фолиевой кислотой для превенции возможной остеопении [5,16].

Вместе с этим, остается в силе довольно распространенное представление [7], что современная рутинная практика профилактики дефицита кальциферолов полноценно не удовлетворяет потребность ребенка.

Всем находящимся на грудном вскармливании здоровым детям, согласно рекомендациям, необходимо получать 10 мкг витамина Д в день, при искусственном вскармливании для доношенных детей - 15 мкг в сутки в виде профилактической дозы [15]. В осенне-зимние периоды эта доза должна быть увеличена в зависимости от условий жизни ребенка.

В настоящее время рекомендации оптимального суточного потребления витамина Д, а также его допустимый максимальный уровень для детей различных возрастных групп определенно отличаются от таковых Научного Консесуса [2,26]. Однако, общепринятым остается представление, что суточной нормой для младенцев (физиологические роды, параметры новорожденного соответствуют нормативам) адекватное потребление Д-витамина не превышает 10 мкг/ день. Поскольку в молоке матери его почти в шестнадцать раз меньше (на литр), кроме воздействия солнечного света необходим дополнительный рацион. Допустим верхний уровень потребления - 25 мкг/ день. Для детей от 0 до 6 месяцев и от 7 до 12 месяцев (независимо от самочувствия и состояния здоровья) суточная доза также не должна превышать 10 мкг/д. Однако, для 7- и 12-месячных детей допустимый верхний уровень намного выше – 38 мкг/д. Суточная норма для детей

от 1 до 3 лет и от 4 до 8 лет также одинакова (15 мкг/д), однако, допустимый верхний уровень значительно различен: 63 мкг/д и 75 мкг/д, соответственно. Детям следующих возрастных групп рекомендовано также 15 мкг/д, а допустимый максимальный уровень не должен превышать 100 мкг в сутки.

Одной из причин ухудшения здоровья детей является недостаточность обеспечения ребенка не только витамином Д. В настоящее время принято судить об сочетанной недостаточности, в которой наравне с витаминодефицитом не менее значимую роль играют минеральные составляющие биологических жидкостей и тканей. Высокий уровень обмена веществ, рост опорно-двигательного аппарата требуют необходимого своевременного поступления микроэлементов. В этом процессе решающее значение придется отнести алиментарным факторам. В предлагаемом литературном обзоре речь идет только о следующих двух важнейших нутриентах-кальция и фосфора, основных структурных компонентов костной ткани. Согласно современным данным, они играют ведущую роль в формировании костной ткани и развитии рахита [5,11]. Профилактика их дефицита должна начинаться еще в антенатальном периоде развития ребенка, т.к. уровень антенатальных запасов в организме плода зависит от многих факторов [17].

Современные данные показывают [22], что в различные периоды лактации содержание макроэлементов в женском молоке неодинаково. На 1-5 день лактации молозиво содержит 48,0 (24,0-66,0) мг/100мл кальция и 16,0 (8,0-25,0) мг/100мл общего фосфора, а также 2,0 (1,2-3,6) мг/100мл липидного фосфора. Переходное молоко на 6-10 дни лактации содержит 46,0 (23,0-63,0) мг/100мл кальция и 20,0 (10,0-32,0) мг/100мл общего фосфора, а также 3,0 (2,0-4,0) мг/100мл липидного фосфора. Зрелое женское молоко содержит следующие электролиты: кальций 34,0 (17,0-61,0) мг/100мл и 14,0 (7,0-27,0) мг/100мл общего фосфора, из которого уровень неорганического не превышает 5,13 (1,5-8,77) мг/100мл, а липидного фосфора - 3,0 (2,0-4,0) мг/100мл.

Избыток витамина Д наступает при длительном приеме свыше 75 мкг/д (детям до 8-летнего возраста) [6,18]. Клинически неожиданно (иногда развивается постепенно) наступает синдром «провала процветания». Клинически констатируется неудовлетворительное развитие, слабый рост, незначительное повышение массы тела, снижение аппетита, раздражительность, полидиспепсия, полиурия, гипертензия, запоры, мышечная ригидность. Причиной летального исхода может стать почечная недостаточность, ацидоз, гиперкальциемическая аритмия, сдавление мозга. Риск токсического действия Д-гипервитаминоза особенно высок при грануломатозах, генетических нарушениях, участвующих в метаболизме кальциферолов ферментов, идиопатической инфантильной гиперкальциемии.

Таким образом, независимо от климатических условий, уровня проживания, скрупулезности выполнения врачебных рекомендаций, а также характера обогащения продуктов питания (кальциферолы Д, Д₂ и Д₃), частота легких форм витамин-Д дефицитного рахита у детей первых лет жизни остается очень высокой. Небольшая (минимальная) симптоматика рахита наблюдается почти у каждого 3, 4-месячного ребенка, однако первая степень его выраженности еще не является предвестником дальнейшего развития болезни. Мнение, что эта симптоматика отражает только парафизио-

логическое состояние ребенка, исчезающее самостоятельно в процессе роста и развития опорно-двигательной сферы ребенка, остается в силе. Распространенность Д-дефицитного рахита нуждается в дальнейшем уточнении, однако, частота тяжелых и средних форм Д-дефицитного рахита значительно ниже в условиях высокой витаминизации продуктов питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. ტაბატაძე თ. თბის ელემენტური სტატუსის გავლენა ბავშვის საზოგადოებრივ და ქცევად მდ. დოქ. დორეზტაცია 2016:103.
2. Archivist. Vitamin D deficiency and rickets: Last BMJ. (IOM) Online First pub. 24.2016.
3. Avagyan D, Neupane S.P, et al. Vitamin D status in preschool children in rural Nepal. // Public Health. Nutr. 2016;19:470-6.
4. Carr R, Mahmood D. et al. Vitamin D and Vitamin D deficiency: How Much Parents know // Arch. Dis. Child 2015;100 (S3) : 84.
5. Cetinkaya M,F, Cekmez G. et al. Lower Vitamin D levels are associated with Increased Risk of Early-Onset Neonatal Sepsis in Term Infants. // Perinatal. 2015; 35 (1) :39-45.
6. Craig F, Munns N, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. //Clin. Endocrin Metab. 2016, Fed. 101(2):394-415.
7. Grieller C.L, Martineau A.R. Modulation of the Immune response to respiratory viruses by Vitamin D.//I. Nutrients, 2015;7:4240-70.
8. Haagsma Y, Maentens Ch. et al. Assessing disability weight for European countries // Population Health Metrics 2016;14(11):15-20.
9. Hackethal V, Kids M, May need vitamin D supplements through breastfeeding.// Public Health. February 18,2016.
10. King Y.B. Prigge M.B. et al. Generalizability and reproductibility of functional connectivity in autism. //Mal. Autism. 2019, Yum;24;10;27.
11. Min-Iing-Lee, Mian-Chun chao. et al Metals Effecton Susceptibility to Attention- Deficit.//Int.I. Environ Res. Public Health 2018. Yun.15 (16):12-21.
12. Mohammad Fam I, Gebrail N, Developing the health, safety and environment excellence instrument.//Granian Journal of Environmental Health sciences. 2018;10(8):4-8.
13. Shepelkevich A.P. Current approaches to prevention and treatment of vitamin D deficiency // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2016; 4: 1.
14. Spahis S, Vanasse M, Lipid profile , fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit (hyperactivity disorders). // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2016; V.79 (1-2):47-53.
15. U.S. Food and Drug Administration. Harmful and potentially harmful consistent // Establ. List. Fed. Redist. 2016; 24(41):20044-20060.
16. Верецагина О.А., Залетина А.В. и др. Влияние уровня витамина Д в перинатальном периоде на состояние здоровья // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста 2015; т.3 (4):62-66.
17. Ларионова Т.К. Биосубстраты человека в аналитическом мониторинге тяжелых металлов // Медицина труда и промышленности 2016; 4:26-30.
18. Лашкова Ю.С. Профилактика и лечение дефицита витамина Д: современный взгляд на проблему // Педиатрическая фармакология 2015; 12(1):46-51.

19. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике витамин Д-дефицитного рахита. Ассоциация педиатров Украины. Киев: 2014; 1-18.
20. Плутовски П., Захарова И.Н. Еще раз об алиментарном рахите. Медицинский совет 2016; 16: 27-31.
21. Почкаила А.С., Жерносек В.Ф., Руденко Э.В., Почкаило Н.В., Ламеко Е.В. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике рахита у детей. Учебно-методич. Пособие. Минск: МЗ Республики Беларусь/БМАПО, 2014. 71.
22. Семенов Н.В. Биохимические компоненты и константы жидких сред и тканей человека. Изд-во «Медицина» М.Ск. Пб. 2016; 160.
23. Богосьян А.Б., Шлякова Д.С. и др. Нарушения фосфорно-кальцевого метаболизма у детей при патологии опорно-двигательного аппарата. // Медицинский Альманах 2011; 6(19).
24. Захарова И.М., Мальцев С.В. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина Д у детей раннего возраста. // Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(6): 122-126.
25. Скрипникова И.А., Шеплягина Л.А., Новиков В.Е. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике (методические рекомендации). Остеопороз и остеопатии 2010; 2: 26-38.
26. Студеникин В.М., Казакова К.А., Акоева Ю.С., Мигали А.В. Рахит, недостаточность витамина Д и Всемирный конгресс по профилактике и лечению нутритивного рахита. // Рос. Педиатр. Журнал. 2016. (4):2.

SUMMARY

THE CALCIUM-PHOSPHORIC METABOLISM AND DEVELOPMENT OF BONE ORGANIC MATRIX AT CHILDREN AND ADOLESCENTS ON D-AVITAMIN BACKGROUND (REVIEW)

Cholokava N., Geladze N., Uberi N., Bakhtadze S., Khachapuridze N., Kapanadze N.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The purpose of the review is to study the literature data on the manifestation of D-deficient rickets in children of various age groups. It is shown that the rapid growth of the musculoskeletal system requires timely intake of both macronutrients and vitamin D, its biologically active metabolites. The role of the relationship between the intestines, liver, kidneys and bone tissue in regulating the necessary level of phosphorus-calcium salts in bone tissue, the synthesis of its organic matrix is shown. Modern data on the content of phosphorus, calcium and d vitamin in women's milk during various periods of lactation are presented. It is shown that the prevention of their deficiency should begin already in the antenatal period of the child's development.

The article presents prevalence of vitamin D deficiency in children of puberty and pre-puberty age, The hypo Vitamin D status in children with complicated forms orthopedic pathology is descid. The level of vitamin D and calcium-phosphoric metabolism are presented summarizing the literature data. Vitamin D availability and vitamin D insufficiency in pediatric clinical practice is analysed, showing high prevalence of vitamin D deficiency in children in the first part of life. Analyses of results demonstrated differences of vitamin D serum concentration in length of age and food additives. Its manifestation, with confus-

ing and wildly differing guidance being change the structure and volume of each components. Vitamin D, calcium-phosphoric deficiencies and osteomalacia are global public health problems in infants, children and adolescents.

Keywords: calcium-phosphoric metabolism, vitamin D deficiency, children.

РЕЗЮМЕ

ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН И ФОРМИРОВАНИЕ МАТРИКСА КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ФОНЕ D-АВИТАМИНОЗА (ОБЗОР)

Чолокава Н.Н., Геладзе Н.М., Убери Н.П., Бахтадзе С.З., Хачапуридзе Н.С., Капанадзе Н.Б.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью обзора является изучение литературных данных касательно проявления Д-дефицитного рахита у детей различных возрастных групп. Показано, что стремительный рост опорно-двигательного аппарата требует своевременного поступления как макроэлементов, так и витамина Д, его биологически активных метаболитов. Показана роль взаимоотношения между кишечником, печенью, почками и костной тканью в регулировании необходимого уровня фосфорно-кальциевых солей в костной ткани, синтезе ее органической матрицы. Приведены современные данные о содержании фосфора, кальция и Д витамина в женском молоке в различные периоды лактации. Показано, что профилактика их дефицита должна начинаться уже в антенатальном периоде развития ребенка.

რეზიუმე

კალციუმ-ფოსფორის მეტაბოლიზმი და ძვლოვანი მასის მატრიქსის განვითარება ბავშვებსა და მოზარდებში D-ავიტამინოზის ფონზე (მიმოხილვა)

ნ.ჭოლოკავა, ნ.გელაძე, ნ.უბერი, ს.ბახტაძე, ნ.ხაჭაპურიძე, ნ.კაპანაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

მოყვანილია თანამედროვე მონაცემები კალციუმის, ფოსფორის და კალციფეროლების გავლენის შესახებ ბავშვთა საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის განვითარებაზე. ნაჩვენებია, რომ ბავშვთა საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის ფიზიოლოგიურ ზრდაში მნიშვნელოვანი ფაქტორის წარმოადგენს არა მარტო D-ვიტამინი, არამედ კალციუმი და ფოსფორი (მათი იონური ფორმა). გაანალიზებულია D-ვიტამინის მიღების გზები და ნუტრიენტების მნიშვნელობა საკვებ პროდუქტებში. ნაჩვენებია, რომ D-ვიტამინის დეფიციტი პერინატალურ პერიოდში იწვევს კალციუმის და ფოსფორის ცვლის მოშლას, ვითარდება ბავშვის ჩონჩხის დეფორმაცია და ვიტამინი D დეფიციტური რაქიტის სიმპტომატიკა სხვადასხვა სომატოგენოლოგიური პათოლოგიის ჩამოყალიბებით. ნაჩვენებია D-ვიტამინის, კალციუმის და ფოსფორის დეფიციტის პრევენციისა და მკურნალობის თანამედროვე მეთოდები.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ НА ОРГАНИЗМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР)

Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет;
Центр психического здоровья и превенции наркомании, Тбилиси, Грузия*

Согласно современным представлениям, факторы окружающей среды более чем на 20% влияют на оптимальное развитие детского организма, оказывая непосредственное или провоцирующее воздействие [1,2,18,25].

В этом отношении критические периоды поэтапного развития ребёнка, характер созревания обменных процессов каждой фазы накладывают свои особенности на степень его чувствительности к физиологическому воздействию внешних факторов, к которым, в первую очередь, относятся макро- и микроэлементы.

Многочисленные исследования [4,16,22] развития детского организма отчётливо указывают, что характер их воздействия связан, с одной стороны, с концентрацией и длительностью экспозиций, а с другой - с их взаимной комбинацией, по-разному определяющей степень влияния на организм детей и подростков в критические периоды развития.

В публикациях [3,7,17], посвящённых биологическому воздействию микроэлементов на детский организм, подчёркивается, что уровень поступившего в организм вещества может индивидуально не превышать соответствующие периоды развития ребёнка предельно допустимые концентрации, в то же время, его стимулирующее или повреждающее воздействие усиливается сочетанным действием другого элемента и потенцирует биологический эффект.

В зависимости от концентрации химических элементов, в настоящее время принято раздельно исследовать действие на организм их макро- и микроприсутствия [5]. В педиатрической практике отдельно рассматривается также действие эссенциальных (незаменимых) биоэлементов, регулярное поступление которых подрастающему организму абсолютно необходимо; подчёркивается сложность этого вопроса, так как поступление макро- и микронутриентов в организм ребёнка и их последующее выделение часто не уравновешены друг с другом [9,11].

В этом отношении особое внимание обращается на поведение детей с пикаризмом, который указывает на потребность в постоянном и достаточном поступлении эссенциальных элементов. Согласно современным представлениям, для оптимального развития детского организма клиническое значение имеют 36 элементов, из которых «эссенциальными» являются 15 [5,11,15].

В предлагаемом литературном обзоре приведён материал касательно действия на организм детей и подростков эссенциальных элементов - меди и цинка. Современные исследования выявили сложность взаимоотношений на пути их поступления в организм и всасывания.

Всасывание меди конкурируется цинком. Всасыванию кадмия препятствуют цинк и медь, в то время как на уровне тонкого кишечника избыток кадмия способствует дефициту меди и цинка в жидкостных средах. Уровень цинка в определённой степени воздействует на процесс усвоения железа. Согласно законам конкуренции, медь и цинк повышают токсичность свин-

ца. Медь и цинк взаимно антагонисты. Избыток одного из них приводит к подавлению усвоения другого. Медь способна сокращать усвоение молибдена. При низкой кислотности цинк образует нерастворимые соединения с витаминами группы В. Фолиевая кислота, соединяясь с оксидом цинка, уменьшает его усвоение в двенадцатиперстной кишке [6,8].

В организм детей и подростков цинк попадает из пищевых продуктов, среди которых значимым является мясо, особенно печень крупного рогатого скота. Большое количество цинка содержится в яйцах, отдельных сортах рыбы (лососевые, осетровые), а также в орехах, бобовых, семенах тыквы и подсолнечника. В растительных продуктах цинк находится в плоховсасываемой для кишечника форме, поэтому значимым источником цинка в питании детей и подростков они не являются [22].

В желудочно-кишечном тракте цинк всасывается неодинаково. Дуоденальным отделом всасывается до 40-65% цинка, тощей и подвздошной кишкой - 15-20%, на уровне толстого кишечника - 1,0-2,0%.

В настоящее время достаточно полно сформулировано представление о суточной потребности эссенциальных элементов (в том числе цинка) для детей и подростков. Согласно литературным данным [11,15,29], суточная необходимость цинка для детей от 0 до 0,5 лет составляет около 5,0 мг, от 0,5 до одного года - также около 5,0 мг, от одного года до 3 лет - около 10,0 мг, от 7 до 10 лет - также около 10,0 мг, а от 11 до 14 лет - около 15,0 мг. Для мальчиков и девочек подросткового возраста уровень цинка в плазме крови принято считать оптимальным в пределах 9,0-24,0 мкмоль/л, в цельной крови - менее 13,0±0,6 мкмоль/л, что указывает на определённый цинкодефицит. Прогностически неблагоприятно для детей всех возрастных групп содержание цинка в плазме крови ниже 8,2±0,9 мкмоль/л [11,19].

В течение последних лет роль цинка в функционировании детского организма активно исследуется, что объясняется его присутствием более чем в 300 важнейших для развития детского организма металлоферментах [25]. На разных этапах становления ребёнка (особенно в критические периоды) роль цинка неодинакова.

Согласно современным данным, цинк принимает участие в процессах клеточного деления, развития и кальцификации костной ткани, поддержании репродуктивных функций и иммунных процессов. Цинк является значимым фактором антиоксидантной защиты и необходим при синтезе инедлина [13], способствует синтезу родопсина и всасыванию многочисленных витаминов, в первую очередь, группы А.

В настоящее время особенно актуален вопрос влияния цинка на функционирование ЦНС ребёнка в поэтапном развитии мозга [28]. Являясь значимым эссенциальным биоэлементом, он принимает участие в становлении высших психических функций, участвует в формировании долговременной памяти ребёнка, обеспечивает структурное и функциональное созревание ЦНС [12]. В ретроспективной

и текущей литературе подчёркивается значение цинка в развитии психомоторных функций, становлении когнитивных функций ребёнка, его поведенческих реакций и устойчивости к стрессу [5].

В широком спектре дискуссионных педиатрических проблем особенно остро обсуждается значение дефицита и излишка цинка в развитии ребёнка [6,11]. Карликовость, гипогонадизм, атрофия яичек и предстательной железы в настоящее время причислены к цинкодефицитной синдроматике. Чётко показано, что клиническая манифестация цинкодефицита обычно проявляется только после его длительного недостатка. Согласно современным представлениям [25], дефицит цинка в крови беременных женщин и плода (особенно в последние сроки беременности) проявляется в форме следующей симптоматики: низкий вес при рождении (меньше 2,5 кг), задержка нервно-психического развития, врожденные пороки, наличие признаков незрелости, рождение ослабленных детей [11,25].

У детей всех возрастных групп дефицит цинка вызывает снижение кратковременной памяти, нарушение пространственного мышления, способности к обучению и усвоению социальных навыков (формируются поведенческие реакции агрессивного характера). В первую очередь страдают двигательная активность и недостаточное развитие моторики. В свете патологической синдроматики большое внимание уделяется детским атопическим дерматитам.

Клинической симптоматикой цинкодефицита является также раздражительность, утомляемость, бессонница, снижение аппетита, потеря вкусовых ощущений, склонность к поносам, исхудание, высыпания на коже, угри, фурункулез, плохое заживление ран, расслаивание ногтей, белые пятна на коже ног, тусклость и ломкость волос. У детей и подростков, особенно у мальчиков, наблюдается позднее половое созревание. Согласно ряду работ [9,17], снижение уровня цинка в цинкосодержащих ферментах провоцирует активацию ряда гормонов, в первую очередь, кортизола, что способствует развитию процессов возбуждения. Нарушаются механизмы саморегуляции и компенсации, особенно среди детей младших возрастных групп, что негативно влияет на поведение и успеваемость.

Избыток цинка вызывает нарушение всасывания железа и меди, способствуя развитию анемии, снижению иммунитета. У детей школьного возраста избыток цинка нарушает функциональную активность поджелудочной железы, падаёт барьерная способность печени. Наступает поражение кожных покровов, выпадение волос, патологическая ломкость ногтей. При токсических дозах среди детей старших возрастных групп могут развиваться патологические новообразования. Однако, повышение уровня цинка в плазме крови с одновременным снижением концентрации металлопротеинов (транспортные белки цинка) является достоверным признаком цинкодефицита.

Cyprus – производное от латинского названия острова Кипр. С пищей взрослый человек получает ежедневно около 2,0-5,0 мг меди, из которых усваивается не более 30,0%. До 90% меди откладывается в печени.

В аспекте развития детского организма медь считается особенно значимым микронутриентом. Его суточная потребность для детей разных возрастных групп неодинакова. Согласно литературным данным [23,24], она соответствует для детей от 0 до 0,5 лет - 0,4-0,6 мг/сут, от 0,5 до 1,0 года –

0,6-0,7 мг/сут, от 1,0 до 3,0 лет - 0,7 до 1,0 мг/сут, от 7 до 10 лет - 1,0 до 1,5 мг/сут, от 11 до 14 лет - 1,0 до 2,0 мг/сут. Для детей более старшего возраста - от 1,5 до 2,5 мг/сут.

По данным основных биохимических констант человека [23], оптимальное содержание меди в плазме крови соответствует 70-140 мкг/100мл (единицы МКСА) для мужчин, а также 85-155 мкг/100мл (единицы МКСА) для женщин. Содержание меди не должно превышать в цельной крови 100-120 мкг%. В зависимости от возраста эти показатели значительно меняются. У детей в возрасте от 7 до 9 лет уровень меди в крови не должен превышать 84,0±5 мкг% (мальчики), 89,0±5,0 мкг% (девочки); от 10 до 12 лет - 91,0±4,0 мкг% (мальчики), 80,0±3,0 мкг% (девочки); от 13 до 14 лет - 90,0±5,0 мкг% (мальчики), 89,0±6,5 мкг% (девочки).

К медьсодержащим металлопротеинам относится церулоплазмин, в котором на 1,0 моль белка приходится 8 атомов меди. Его основной функцией является транспорт меди, с которой он лабильно связан. Оптимальный уровень церулоплазмينا, согласно современным данным [22], не превышает для мужчин - 70-140 мкг/мл, для женщин – 85-155 мкг/мл. В литературе, оптимальный уровень церулоплазмينا, для детей различных возрастных групп, к сожалению, найти не удалось.

В крови медь находится в связанном с белками состоянии, входит в состав купропротеинов и церулоплазмينا, принимая непосредственное участие в синтезе гемоглобина. Медь принимает участие в азотном обмене, входя в состав редуказного комплекса. Участвует в процессах формирования эритроцитов, является кофактором ферментов. Индуцирует образование супероксид-ион-радикала, который при реакции с перекисью водорода, в присутствии трёхвалентного железа, генерирует гидроксидные радикалы, необходимые для расщепления ряда продуктов воспаления. Медь принимает участие в синтезе коллагена эластина и гемоглобина. Оптимальное содержание меди необходимо для поддержания функциональной активности многих витаминов, стабилизации тиоловых групп, поддержания функциональной активности десатуразы, переводящей стеариновую кислоту в олеиновую и другие полиненасыщенные жирные кислоты.

Даже незначительный избыток меди оказывает каталитическое воздействие на окислительно-восстановительные процессы организма ребёнка. Активирующая способность большинства витаминов группы В и аскорбиновой кислоты значительно снижается, падает выделительная способность почек, поражается функциональная активность печени. Среди детей младших возрастных групп развиваются повышенная возбудимость и бессонница, в более старших возрастных группах - заметное ухудшение памяти. Принято считать [11], что даже небольшое нарушение обмена меди и цинка может провоцировать симптоматику болезни Вильсона-Коновалова. По данным ряда авторов [6,11], у больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом содержание меди в крови особенно высоко.

Дефицит меди провоцирует развитие атеросклероза, стенокардии, инфаркта миокарда, а у детей всех возрастных групп является значимой причиной снижения утилизации железа и развития анемии. Часто формируются (в первую очередь у мальчиков) размягчение костной и дефицит соединительной ткани, спонтанные переломы. Наблюдается тенденция к булимии, неправильному режиму приёма пищи, ожирению. Среди детей старших возраст-

ных групп могут выявиться признаки сахарного диабета. Среди девочек дефицит меди способствует снижению функциональной активности щитовидной железы, а также задержке полового развития. У детей всех возрастных групп наступает нарушение формирования сердечно-сосудистой системы. При дефиците меди развивается дисплазия соединительной ткани, нейродегенерация и снижение процессов миелинизации.

Таким образом приведенные в литературном обзоре данные показывают, что дефицит или избыток эссенциальных микроэлементов в биологических субстратах подрастающего организма ребенка является важной проблемой современной клинической педиатрии. Уровень поступившего в организм каждого нутриента может индивидуально отличаться от принятых в клинической педиатрии величин и необходимых концентраций, однако его физиологическое воздействие обязательно сочетается с действием другого микроэлемента, способного потенцировать или подавлять биологический эффект. Согласно современным представлениям, это должно учитываться при оценке наблюдаемых особенностей течения и прогноза расстройств детского возраста. Взаимоотношения эссенциальных элементов имеют также хронологическую зависимость, т.к. связаны с сезоном, временами года, интенсивностью освещения, отчетливо меняющихся их биологическое взаимодействие. Оценивая основные типы взаимодействия (химический, биохимический, физиологический, медицинский) в литературном обзоре приведены клинические рекомендации уровня их суточного приема для мальчиков и девочек различных возрастных групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. გარემოს ეროვნული სააგენტო. ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურების ინდიკატორული გაზომვების პირველი ეტაპის შედეგები. დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი. 2015/18/10. თბილისი.
2. ტაბატაძე თ. თმის ელემენტური სტატუსის გავლენა ბავშვის საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დისერტაცია. 2016თბილისი.
3. Bornhorst I.A, Gwendobyn A, Millan M. Trace and toxic elemental testing in the clinical laboratory. *Lab.Med.*37(11):690-695,2006
4. Bowen H.Y. Trace Elements in Biochemistry N.Y.L:Acad. press 2014,223p.
5. Fraga C.G. Relevance essentiality and toxicity of trace elements in human health.//*Moleculas Aspects of Medicine.* 26 (2008):235-244
6. Georgieva A.M, Tsvetelina V,P, et al. Trace Elements Status (Iron, Zinc, Copper, Chromium, Cobalt and Nickel) in Iron-Deficiency Anaemia of children under 3 year //*I.Nutr* 2014, 71:80-89
7. Gray I.F, Daniel L.I. Effect of the cooper status of the rat on the cooper-molybdenum-sulphate interaction.// *Journal of Nutrition*, 1994;84:31-37
8. Harrison G.G. Public health interventions combat micronutrient deficiencies.//*Public Health Reviews* 2010;32:256-266
9. Lin I,Levi G. Environmental Toxicity and poor Cognitive outcomes in children and Adults. //*I. Environ Health.* 2014, 101-Fel. 76(6):130-138
10. Nelson. Textbook of Pediatrics, 19th edition. Part II – Growth.Development and Behavior, 2011.
11. Schuchardt I.P. et al. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids for development and behavior of children.// *Eur.I.Pediatr.*2013,vol 169(2).P.149-164
12. Spahis S, Vanasse M et.al. Lipid profile, fatty acid composition and pro-and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit /hyperactivity disorders//*Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids.*2016,V.79 (1-2):47-53
13. U.S. Food and Drug Administration. Harmful ad potentially harmful consistent. Established list. Fed. Regist. 2016; 24(41):20044-20060
14. Tabatadze T, Zhorzholiani L, Kherkheulidze M, Karseladze B, Ivanashvili T. Association between Short Sature and Hair Microelements. // *I. Georgian Medical News.* 2015, 10 (247) :25-30
15. Tabatadze T, Zhorzholiani L, Kherkheulidze M, Karseladze B, Ivanashvili T. Hair Heavy Metal and Essential Trace Element concentration in children with Autism Spectrum Disorders.//*I. Georgian Medical News.* 2015, 11 (248):77-81
16. Tabatadze T, Kherkheulidze M, Chkhaidze I, Ivanashvili T, Kandelaki E. Influence of Microelements Misbalance on children Behavioral Problems. Tbilisi State Medical University, Collection of Scientific Wores. XLIX, 2015:106-109
17. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков,инженеров и врачей. Изд. Химия 2015.
18. Коровина Н.А, Захарова И,Н, Заплатников А.Л. Профилактика дефицита витаминов и микроэлементов у детей./ Справочное пособие для врачей.-Москва,2000.
19. Санко Н.К. Современный подход к интегративной донологической оценке здоровья детей и подростков.// *Гигиена и санитария*, 2009, N 4, С-9-10
20. Семенов Н.В. Биохимические компоненты и константы жидких сред и тканей человека. Издательство «Медицина» М. 2001; 150с.
21. Протазов В.Ф. Экология, здравоохранение и охрана окружающей среды. Учебное и справочное пособие. М.: Финансы и статистика, 2014. 672с.
22. Хмелевский Ю.В, Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. Издательство – здоровье М. 2001-120 с.
23. Чертко Н.К. и др. Биологическая функция химических элементов. Справочное пособие. Минск. 2018-172 ст.
24. Щеплягина Л.А. и др. Клиническое значение дефицита цинка для здоровья детей; новые возможности лечения и профилактики. Научный Центр здоровья детей. РАМН Москва. 2017.
25. Юзбеков А.К. Мониторинг демографических процессов и состояния здоровья населения, как основа повышения качества жизни. Вестник Московского государственного гуманитарно-экономического института. 2015; 28-29; 73-76

SUMMARY

MODERN INSUES OF ESSENTIAL TRACE ELEMENTS LEVEL INFLUENCE ON CHILDREN AND ADULTH HEALTH (REVIEW)

Chochia A., Geladze N., Gogberashvili K., Khachapuridze N., Bakhtadze S.

Tbilisi State Medical University; Center for Mental Health and Prevention of Addiction, Tbilisi, Georgia

Systematic review article reported that essential trace elements, mainly microelements Copper and Zinc (deficiency and high

values concentration disbalance in blood) play significant roles in neurodevelopmental processes and are associated not only with inattention and hyperactivity, impulsivity symptoms among children and adolescents in the most critical active growth and development periods (between 3 and 16 years old). In the same time previous studies have proposed

that clinical symptoms are significant associated their levels and positively correlated with cognitive symptomatology as trace bioactive substances. Their functional connectivity is different and is one of the serious problems for clinical pediatric.

Keywords: essential trace elements, clinical pediatric.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ НА ОРГАНИЗМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР)

Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет;
Центр психического здоровья и превенции наркомании, Тбилиси, Грузия*

В литературном обзоре приведены данные касательно действия на организм детей и подростков (различные уровни содержания в плазме) значимых эссенциальных микроэлементов - цинка и меди. Показана сложность их взаимоотношений на пути поступления и всасывания. Обозначена актуальность тематики. На сегодняшний день вопросы действия макро- и микроэлементов, ранжирование клинической симптоматики с их уровнем в организме детей и подростков, констатация причинно-следственных взаимодействий с учетом возрастных и

гендерных факторов, мониторинг распространенности неврологических нарушений являются приоритетными медицинскими категориями в клинической педиатрии и неврологии.

Суммарная оценка указанных факторов дает возможность определить характер токсического действия каждого эссенциального нутриента на организм ребенка в критические периоды его роста и развития. Приведены требования к постоянному и достаточному поступлению каждого микроэлемента в до- и перинатальных периодах.

რეზიუმე

ესენციური მიკროელემენტების მოქმედების თანამედროვე ასპექტები ბავშვთა და მოზარდთა ორგანიზმზე (მიმოხილვა)

ა.ჩოჩია, ნ.გელაძე, ქ.გობერაშვილი, ნ.ხაჭაპურიძე, ს.ბახტაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

სხვადასხვა შრომების სისტემური ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ისეთი მნიშვნელოვანი ელემენტები, განსაკუთრებით მიკროელემენტები, როგორცაა სპილენძი და ცინკი თამაშობენ მნიშვნელოვან როლს ბავშვის ნეიროგანვითარების პროცესში და დაკავშირებული არიან არამარტო ყურადღების დეფიციტთან და ჰიპერაქტიურობასთან, არამედ იმპულსურობასთან, რაც მნიშვნელოვანი სიმპტომია

ბავშვებსა და მოზარდებში მათი ზრდის და განვითარების ყველაზე კრიტიკულ პერიოდებში 3-დან 16 წლამდე ასაკში. ამავე პერიოდში ჩატარებული კვლევების თანახმად, კლინიკური სიმპტომები მნიშვნელოვნად არის დაკავშირებული სისხლში მიკროელემენტების და ბიოაქტიურ სუბსტრატების დონესთან და პირდაპირ კავშირშია კოგნიტიურ სიმპტომებთან.

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ БРОНХИТАМИ

Овчаренко Л.С., Дмитриева С.Н., Вертегел А.А., Кряжев А.В., Шелудько Д.Н.

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Острые заболевания органов дыхания воспалительного генеза у детей являются наиболее частой причиной обращения к врачу, подходы к терапии которых на сегодняшний день достаточно хорошо разработаны. Длительность течения этих патологических состояний, в большинстве случаев, непродолжительна, а исходы не несут значительных негативных последствий для состояния здоровья пациентов [9].

Однако ситуация существенно меняется при частых повторных заболеваниях инфекционного происхождения в частности, рекуррентном бронхите (РБ). Указанная патология представляет угрозу здоровью детей не только по причине тяжести самого заболевания, но и в результате его негативного влияния на иммунно-эндокринный и метаболический статус пациента, интегральным показателем которого в детском возрасте является формирование костной системы [15]. Известно, что воспалительный процесс оказывает отрицательное влияние на остеогенез в связи с общим происхождением из одних гемопоэтических предшественников макрофагов и остеокластов – клеток, резорбирующих костную ткань, следовательно, инфекционное воспаление, которое патофизиологически сопровождается активацией гранулоцитарно-макрофагальной системы, у детей с РБ способно инициировать усиление резорбции костных структур [19].

Взаимодействие бронхолегочной и костной систем начинается еще в перинатальном периоде, когда альвеолярные клетки 2 типа начинают выделять активную форму витамина D_3 – $1\alpha,25(OH)2D_3$. После локального преобразования в высокостабильный $1\alpha,25(OH)2-3-epi-D_3$, он способен повышать синтез фосфолипидов сурфактанта, повышать синтез протеинов сурфактанта, т.е. активно участвовать в работе органов дыхания [17].

Наличие дефицита витамина Д ассоциируется с повышением частоты развития инфекций респираторного тракта у детей и со смертностью [17]. Нарушение костной ткани является распространенным состоянием среди пульмонологических больных, способным к восстановлению после терапии основного заболевания [4]. Применение витамина Д снижает риск заболевания острыми респираторными болезнями [12,14]. Однако исследований, посвященных проблеме нарушений остеогенеза у детей на фоне рекуррентных форм острых бронхитов недостаточно, не разработаны унифицированные подходы к объективной оценке состояния костной ткани у детей с РБ [5]. Вышеизложенное диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Целью исследования явилось определение состояния костного метаболизма и минеральной плотности костной ткани у детей с рекуррентным бронхитом.

Материал и методы. Под наблюдением находились 120 детей в возрасте от 6 до 10 лет. Дети были разделены на 2 группы: I (основная) группа – дети с РБ (n=60); II (сравнения) группа – дети, эпизодически болеющие острыми респираторными заболеваниями (n=60). Средний возраст составил 8 лет. Дети в группах были сопоставимы по возрасту, полу, социально-бытовому и географическим условиям проживания.

Отбор детей в исследование осуществлялся после амбулаторного ведения пациентов по поводу острой респираторной патологии. Критерии включения в I-ю группу наблюдения – дети обоих полов в возрасте от 6 до 10 лет (включительно); подписание информированного согласия родителями; наличие РБ (3 и более раз заболевания острыми бронхитами течение I года), отсутствие системной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками в течение 180 предыдущих дней, отсутствие аллергической патологии. Критерии отбора во II группу наблюдения – дети обоих полов, в возрасте от 6 до 10 лет включительно; подписание информированного согласия родителями; заболеваемость ОРЗ (риносинусит, фарингит, тонзиллит, бронхит) менее 6 раз в год; отсутствие хронической соматической и аллергической патологии. Критерии исключения: возраст ребенка меньше 6 и более 10 лет наличие врожденных аномалий развития органов дыхания, муковисцидоза, первичных иммунодефицитов; наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации; отсутствие информированного согласия родителей на проведение исследования.

Определение в сыворотке крови общего кальция проводили по методу Мойжиса и Зака («Кальций» АО «Реагент» г. Днепр). Уровень данного макроэлемента оценивался с поправкой на его связывание с белками по следующей формуле:

общий кальций плазмы с поправкой (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + 0.02*(40 – измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)).

Уровень фосфора в сыворотке крови определяли по восстановлению фосфорно-молибденовой кислоты («Фосфор» АО «Реагент» г. Днепр). Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) определялась методом фотометрии расщепленного фенолфосфата до фенола. Витамин D_3 ($25(OH)D_3$), остеокальцин и паратгормон (ПТГ) и продукты деградации коллагена I типа определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа «ECLIA» на анализаторе Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Для точного измерения состояния минеральной плотности костной ткани (МПК) у детей I группы, согласно рекомендациям ISCD Pediatric Official Position [21], проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-Energy X-ray Absorptiometry – DXA) на аппарате Lunar Prodigy Primo DXA System (analysis version: 11.40), производства General Electric Healthcare (США). Измерения МПК проводились в определенных местах – поясничный отдел позвоночника (L1-L4), шейка бедра (суммарно или по регионам). Обеспечение безопасности осуществлялось в соответствии с требованиями официальной инструкции ISCD Pediatric Official Position [21]. Лучевая нагрузка при 1 исследовании DXA составила 0,02-0,03 мЗв (суммарно). Для оценки МПК использовался Z-критерий, который является единственно возможным для обследования детей и рекомендован для пациентов с хроническими заболеваниями с учетом пола, этнической принадлежности и антропометрических характеристик. По данным DXA в расчет принимался только Z-критерий, как разность между измеренной

плотностью костной ткани и среднепопуляционной нормой для того же пола и возраста. Участки скелета, отобранные для DXA измерений, были информативными для исследования в педиатрии. Согласно ISCD Pediatric Official Position [21] уровень Z-критерия в диапазоне $\leq - 2,0$ расценивался как «возрастное снижение МПК», более - 2,0 – как «МПК в пределах возрастной нормы». Детям II группы данное исследование не проводилось ввиду отсутствия показаний.

Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта полученные результаты обрабатывались непараметрическим угловым критерием Фишера ф. Все исследования проведены с соблюдением этических принципов Медицинского исследования, проводимого на людях, принятых Хельсинской Декларацией (2008) и Качественной Клинической Практикой (GCP).

Результаты и обсуждение. Показатели сывороточного содержания биохимических маркеров костного метаболизма у детей I и II групп представлены в таблице 1.

Среди детей, больных РБ, в сравнении с детьми II группы, выявлено увеличение количества пациентов с повышенной активностью ЩФ на 35,0% ($p < 0,05$), сывороточного содержания остеокальцина - на 66,7% ($p < 0,05$), продуктов деградации коллагена I типа - на 15,0% ($p < 0,05$), ПТГ - на 13,3% ($p < 0,05$). У детей I группы наблюдалось снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на 30 нг/мл, т.е. у больных РБ детей выявлена более низкая обеспеченность витамином Д, в сравнении с эпизодически болеющими детьми.

Исследование методом DXA больных РБ детей продемонстрировало 24 (40,0%) эпизода снижения МПК позвоночни-

ка в L1, 25 (41,7%) эпизодов – в L2, 24 (40,0%) эпизода – в L3, 27 (45,0%) эпизодов – в L4. В шейке левого бедра в 28 (46,7%) случаях выявлена пониженный показатель МПК, в шейке правого бедра – в 22 (36,7%) случаев. У детей со снижением МПК клинические проявления костного дефицита отсутствовали.

Полученные данные показали статистически значимое увеличение количества пациентов с РБ, в сравнении с детьми, которые болеют эпизодически, с повышением в сыворотке крови активности ЩФ, содержания остеокальцина, ПТГ и продуктов деградации коллагена I типа, т.е. активации как процессов резорбции, так и костеобразования. Известно, что эти биохимические маркеры позволяют на ранних этапах нарушения кальций-фосфорного обмена и остеогенеза диагностировать признаки потери костной массы [22].

Согласно данным биохимических маркеров костного метаболизма [7], у детей больных РБ выявлен костный дефицит с сопутствующим повышением частоты воспалительных процессов инфекционного генеза. Подобные данные были получены у детей с хроническим инфекционным бронхитом [15].

Обращает на себя внимание тот факт, что снижение уровня кальция в сыворотке крови у детей I группы было статистически недостоверно и колебалось в пределах 10-15% от нижней границы возрастной нормы после поправки на содержание альбумина. Повышение содержания остеокальцина указывало на усиление процессов образования костной ткани в условиях ее повышенной физиологической (возрастной) и патологической (вследствие воспаления) резорб-

Таблица 1. Биохимические маркеры костного метаболизма у детей групп наблюдения

Диапазон показателя	Количество детей с диапазоном показателей	
	I группа (n=60)	II группа (n=60)
Общий кальций сыворотки крови		
2,25-2,87 ммоль/л	48 (80,0%)	57 (95,0%)
<2,25 ммоль/л	12 (20,0%)	3 (5,0%)
Фосфор сыворотки крови		
>2,26 ммоль/л	0	1 (1,7%)
1,29-2,26 ммоль/л	58 (96,7%)	57 (95,0%)
<1,29 ммоль/л	2 (3,3%)	2 (3,3%)
Активность ЩФ		
>348 ОД	24 (40,0%)*	3 (5,0%)
72-348 ОД	36 (60,0%)	57 (95,0%)
Остеокальцин		
>43 нг/мл	54 (90,0%)*	14 (23,3%)
11-43 нг/мл	6 (10,0%)	46 (76,7%)
Паратгормон		
>70 нг/мл	9 (15,0%)*	1 (1,7%)
15-70 нг/мл	51 (85,0%)	59 (98,3%)
Продукты деградации коллагена I типа		
>0,584 нг/мл	14 (23,3%)*	5 (8,3%)
0-0,584 нг/мл	46 (76,7%)	55 (91,7%)
25(OH)D		
30-100 нг/мл	0	35 (58,3%)
<30 нг/мл	60 (100,0%)	25 (41,7%)

примечание: * – достоверность отличий в сравнении со II группой ($p < 0,05$)

ции. Высокий уровень активности ЛФ обеспечивал физиологический уровень неорганического фосфора в сыворотке крови, обнаруженный у детей групп наблюдения. Принимая во внимание незначительный, однако более высокий уровень ПТГ у детей I группы, сывороточное содержание общего кальция в пределах возрастной нормы, по всей вероятности связано не только с достаточной обеспеченностью, но и со вторичным гиперпаратиреозом.

Повышенную концентрацию ПТГ у небольшого числа детей I группы в сравнении с детьми с гипокальциемией, следует рассматривать как положительный фактор, указывающий, что недостаток кальция не во всех случаях сопровождается существенным повреждением костной ткани, а связан с его повышенной потребностью, что должно быть компенсировано повышенным поступлением кальция в процессе будущей терапевтической коррекции. У детей с гипокальциемией и больных РБ данный процесс протекает более негативно, чем во II группе, так как количество зарегистрированного повышения ПТГ в первом случае было статистически значимо больше.

Характер метаболических процессов продемонстрировал активацию у детей с РБ процессов резорбции и костеобразования. Следует заметить, что физиологически, усиление резорбции характерно для детского возраста, обеспечивает быстрый оборот костных структур в период интенсивного роста, однако усиление этого процесса у больных РБ детей способно негативно влиять на нормальный остеогенез. Повышение уровня остеокальцина, как чувствительного маркера остеосинтеза, отражало повышенную метаболическую активность остеобластов костной ткани, что свидетельствует о напряженности процессов образования кости в условиях повышенного разрушения. Исходя из того, что высокий уровень ПТГ в крови подавляет активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин [20], то высокий сывороточный уровень остеокальцина может вызвать развитие небольшого количества случаев вторичного гиперпаратиреоза. Среди здоровых детей повышенный уровень ПТГ зарегистрирован только у 0,9% обследованных, в том числе и на фоне пониженного содержания 25(OH)D.

Известно, что в нормальных условиях развития детей ускоренные процессы остеогенеза, которые необходимы как для роста скелета, так и для компенсации усиленной резорбции, должны сопровождаться повышенным потреблением кальция на фоне нормального уровня ПТГ, нормального (или субнормального) содержания 25(OH)D [2]. Так как физиологически связь между сывороточным 25(OH)D и ПТГ в большинстве случаев является негативной [18], то для понимания существующих процессов необходимо определить концентрацию витамина Д в сыворотке крови, адекватное содержание которого сдерживало бы уровень ПТГ, позволяя активно функционировать остеобластам. Следует учитывать, что даже у детей с дефицитом витамина Д концентрация ПТГ может оставаться в пределах нормальных значений [3]. По данным A.H. Heald et al. значительная часть пациентов с дефицитом витамина Д (<10 нг/мл) имеет нормальные сывороточные уровни ПТГ, кальция, фосфора и активности ЩФ [6].

Следует обратить внимание, что оценка витаминного Д-статуса у детей является наиболее сложной и обсуждаемой проблемой ввиду отсутствия единого мнения о минимально достаточном уровне данного маркера в сыворотке крови, причем оптимальный сывороточный уровень витамина Д по сей день окончательно не определен даже для здо-

ровых детей [10], не говоря уже о пациентах с различными патологическими состояниями. С точки зрения экспертов Американской Педиатрической Академии [1] минимальный сывороточный уровень 25(OH)D у здоровых детей должен быть не ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л), т.е. таким, который обеспечивает отсутствие клинических признаков рахита и нарушения костеобразования. При этом для получения полной диагностической картины рекомендуется проведение дополнительного исследования сывороточного уровня ПТГ и МПК. Учитывая как костные, так и «некостные» эффекты витамина Д, согласно рекомендациям Международного эндокринологического общества минимальный целевой уровень 25(OH)D в сыворотке крови должен составить 30 нг/мл [8]. Именно такой уровень предлагается нами в качестве минимального целевого, так как для больных РБ детей уровень сывороточного содержания витамина Д был весьма значимым не только с позиции обеспечения остеогенеза, но для иммунной регуляции воспалительного процесса.

Анализ концентрации 25(OH)D в сыворотке крови выявил, что у всех детей I группы отмечалось снижение данного показателя, что может привести к плохой абсорбции кальция [13]. Фактические данные об обеспеченности витамином Д детей I группы позволили охарактеризовать наличие РБ у детей как прямое указание на сопутствующую недостаточность витамина Д, что в условиях установленной повышенной костной резорбции является негативным моментом.

Установленная в нашем исследовании недостаточность витамина Д3 у 41,7% представителей 2-й группы сопоставима с данными Li P.L., Tian Y.J., Wang Y.H. et al. (2015) [11] и требует мониторинга данного показателя здоровых детей.

При изучении состояния кальций-фосфорного обмена у детей и их обеспеченности витамином Д эксперты Американской Академии педиатрии рекомендуют дополнительное исследование МПК [1], в связи с чем детям I группы было проведено DXA. Детям II группы данное исследование не проводилось ввиду отсутствия показаний.

Как показало DXA-исследование, у детей с РБ отмечалось сниженное МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра. Подобные данные были получены в другом исследовании у детей с хроническим инфекционным бронхитом [16]. Важно, что при этом у всех детей с имеющимися отклонениями отсутствовали любые манифестные клинические проявления костного дефицита. Данный факт следует учитывать в диагностическом процессе у детей с частой или хронической респираторной патологией как фактор риска нарушения формирования скелета и развития повторных переломов в дальнейшем.

Выводы.

Было установлено, что метаболические процессы остеогенеза у детей с РБ, характеризуются одновременной активацией механизмов остеорезорбции и костеобразования в виде увеличения в сыворотке крови активности ЩФ, концентрации остеокальцина, продуктов деградации коллагена I типа на фоне снижения содержания 25(OH)D.

Исследование МПК некоторых участков скелета у детей с РБ показало наличие у них негативных морфологических изменений костной ткани. При этом изменения костной плотности были ассоциированы с нарушением метаболических процессов остеогенеза.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей, болеющих РБ, имело место относительное ослабление физиологических процессов образования костной ткани на

фоне недостаточности витамина Д, что сопровождалось снижением возрастных параметров МПК.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Academy of Pediatrics Updates Guidelines for Vitamin D Intake. *Pediatrics*. 2008;122:1142-1152.
2. Basatemur E., Horsfall L., Marston L. et al. Trends in the diagnosis of vitamin D deficiency. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20162748.
3. Bouillon R., Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;32(5):669-684.
4. Duckers J.M., Evans B.A.J., Fraser W.D. et al. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2011;12(1):101.
5. Golden N.H., Abrams S.A., Daniels S.R. et al. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014;134(4):e1229-e1243.
6. Heald A.H., Anderson S.G., Scargill J.J. et al. Measuring vitamin D levels: surrogates are insufficient. *International journal of clinical practice*. 2015;69(1):131-135.
7. Helge E.W., Randers M.B., Hornstrup T. et al. Street football is a feasible health-enhancing activity for homeless men: biochemical bone marker profile and balance improved. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2014;24(Suppl. 1):122-129.
8. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18(2):153-165.
9. Kinkade S., Long N.A. Acute bronchitis. *American family physician*. 2016;94(7):560-565.
10. Lee H.S., Kim Y.J., Shim Y.S. et al. Associations between serum vitamin D levels and precocious puberty in girls. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2014;19(2):91-95.
11. Li P.L., Tian Y.J., Wang Y.H. et al. The prevalence of vitamin D deficiency among schoolchildren: a cohort study from Xinxiang, China. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2015;28(5-6):629-633.
12. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
13. Pludowski P., Holick M. F., Grant W.B. et al. Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018;175:125-135.
14. Sacks H.S. In children and adults, vitamin D3 supplementation reduces risk for acute respiratory tract infection. *Annals of internal medicine*. 2017;166(10):JC51-JC51.
15. Sharipova O.A., Bobomuratov T.A., Bahranov S.S. Features of physical development and bone mineral density in children with chronic bronchitis. *European science review*. 2016;11-12:104-106.
16. Sharipova O.A., Mamatkulova F.H., Husenova F.A., Mamarizaev I.K. Evaluation of physical development and bone mineral density in children with chronic bronchitis. *International scientific review*. 2017;4(35):102-104.
17. Sundaram M.E. Vitamin D and Influenza. *Adv. Nutr.* 2012;3(4):517-525.
18. Schwartz J.B., Lai J., Lizaola B. et al. A comparison of measured and calculated free 25 (OH) vitamin D levels in clinical populations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(5):1631-1637.
19. Takayanagi H. Osteoimmunology in 2014: Two-faced immunology-from osteogenesis to bone resorption. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015;11(2):74-76.
20. Tillmann F.P., Hofen D., Herten M. Effects of Different 1-34 Parathyroid Hormone Dosages on Fibroblast Growth Factor-23 Secretion in Human Bone Marrow Cells following Osteogenic Differentiation. *Orthop. Rev. (Pavia)*. 2014;6(2):5314.
21. Weber D.R., Boyce A., Gordon C. et al. The utility of DXA assessment at the forearm, proximal femur, and lateral distal femur, and vertebral fracture assessment in the pediatric population: the 2019 official pediatric positions of the ISCD. *Journal of Clinical Densitometry*. 2019;22(4):567-589.
22. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S.P. et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J. Transl. Med.* 2013;11:201.

SUMMARY

BONE METABOLISM AND BONE MINERAL DENSITY IN CHILDREN WITH RECURRENT BRONCHITIS

Ovcharenko L., Dmitrieva S., Verthehel A., Kryazhev A., Sheludko D.

SI "Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine"

The aim - to determine the bone metabolism status and bone mineral density (BMD) in children with recurrent bronchitis (RB).

120 children aged 6 to 10 years were examined. Formed 2 groups: 1st group – children with RB (n=60); 2nd group – children occasionally suffering of upper respiratory tract infections (n=60). The average age was 8 years 2 months.

Among children with RB, compared with children of the 2nd group, an increase in the number of patients with an increase in alkaline phosphatase activity (by 35.0%) (p<0.05), and serum osteocalcin level (by 66.7%) (p<0.05) was revealed, collagen type 1 degradation products (by 15.0%) (p<0.05), parathyroid hormone (by 13.3%) (p<0.05), decrease of serum 25(OH)D less than 30 ng/ml (by 59.3%) (p<0.05). A DXA in children with RB showed the presence of 24 (40.0%) episodes of decreased BMD in the L1, 25 (41.7%) episodes in L2, 24 (40.0%) episodes in L3, 27 (45.0%) episodes in L4, 28 (46.7%) cases in the left femur neck, 22 (36.7%) cases in the right femur neck.

In children with RB was established activation of bone resorption on background of vitamin D deficiency and BMD decrease.

Keywords: children, bronchitis, skeletal system, bone metabolism, mineral density.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ БРОНХИТАМИ

Овчаренко Л.С., Дмитриева С.Н., Вертегел А.А., Кряжев А.В., Шелудько Д.Н.

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Цель исследования - определение состояния костного метаболизма и минеральной плотности костной ткани у детей с рекуррентными бронхитами.

Обследовано 120 детей в возрасте от 6 до 10 лет. Сформировано 2 группы: I группа (n=60) – дети с рекуррентными

ми бронхитами (РБ); II группа (n=60) – дети, эпизодически болеющие острыми респираторными заболеваниями. Средний возраст составил 8 лет 2 месяца. Среди детей, больных РБ, в сравнении с детьми II группы, выявлено увеличение количества пациентов с повышенной активностью щелочной фосфатазы (на 35,0%, $p<0,05$, сывороточного содержания остеокальцина на 66,7%, $p<0,05$, продуктов деградации коллагена 1 типа на 15,0%) ($p<0,05$), паратгормона (на 13,3%) ($p<0,05$), снижение концентрации 25(OH)D менее 30

нг/мл (на 59,3%) ($p<0,05$). Исследование методом DXA детей, больных РБ, продемонстрировало наличие 24 (40,0%) эпизода снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) позвоночника в L1, 25 (41,7%) эпизодов – в L2, 24 (40,0%) эпизода – в L3, 27 (45,0%) эпизодов – в L4. В шейке левого бедра выявлено в 28 (46,7%) случаях сниженной МПК, в шейке правого бедра – 22 (36,7%) случая. У детей с РБ выявлена активация костной резорбции на фоне недостаточности витамина Д, что сопровождается снижением МПК.

რეზიუმე

ძვლის ქსოვილის მეტაბოლიზმისა და მინერალური სიმკვრივის მდგომარეობა ბავშვებში რეკურენტული ბრონქიტებით

ლ.ოფჩარენკო, ს. დმიტრევა, ა. ვერტეგელი, ა.კრიაჟევი, დ.შელუდკო

ზაპოროჟიეს დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ძვლის ქსოვილის მეტაბოლიზმისა და მინერალური სიმკვრივის მდგომარეობის განსაზღვრა ბავშვებში რეკურენტული ბრონქიტებით.

გამოკვლეულია 6-10 წლის ასაკის 120 ბავშვი. ჩამოყალიბდა ორი ჯგუფი; I ჯგუფი (n=60) – ბავშვები რეკურენტული ბრონქიტებით, II ჯგუფი (n=60) – მწვავე რესპირაციული დაავადებებით ეპიზოდურად მოავადე ბავშვები. პაციენტების საშუალო ასაკი შეადგენდა 8 წელს და 2 თვეს. I ჯგუფის ბავშვებში, II ჯგუფთან შედარებით, გამოვლინდა მეტი პაციენტი ტუტე ფოსფატაზას მომატებული აქტივობით (35,0%-ით, $p<0,05$), შრატში ოსტეოკალციტონინის (66,7%-ით, $p<0,05$), I ტიპის კოლაგენის დეგრადაციის პროდუქტების (15,0%-ით, $p<0,05$), პარატჰორმონის

(13,3%-ით, $p<0,05$) მეტი შემცველობით, ასევე, 25(OH) D-ის კონცენტრაციის შემცირებით 30 ნგ/მლ-ზე მეტად (59,3%-ით, $p<0,05$).

რეკურენტული ბრონქიტებით დაავადებული ბავშვების კვლევამ DXA-მეთოდით გამოავლინა ძვლის მინერალური სიმკვრივის შემცირების 24 (40,0%) ეპიზოდი ხერხემალში: L1 - 24 (40,0%) ეპიზოდი, L2 - 25 (41,7%), L3 - 24 (40,0%), L4 - 27 (45,0%).

მარცხენა ბარძაყის ძვლის ყელში გამოვლინდა ძვლის მინერალური სიმკვრივის შემცირების 28 (46,7%) შემთხვევა, მარჯვენა ბარძაყის ძვალში კი - 22 (36,7%).

ბავშვებში რეკურენტული ბრონქიტებით გამოვლინდა ძვლოვანი რეზორბციის აქტივაცია ვიტამინი D-ს უკმარისობის ფონზე, რასაც თან ახლავს ძვლის მინერალური სიმკვრივის შემცირება.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА МИКРОСКОПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОДЛИННОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ ГРЯЗЕЙ

¹Дайронас Ж.В., ²Евсеева С.Б., ³Сысыев Б.Б.

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; ²ООО «НПФ Фармация», Волгоград; ³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Россия

Одним из природных лечебных факторов, нашедшим широкое применение в современной дерматологической и косметологической практике, являются пелоиды (лечебные грязи) – природные коллоидные органо-минеральные образования (иловые, торфяные, сопочные, сапропелевые) [16].

На организм человека пелоиды оказывают лечебное воздействие благодаря своей пластичности, высокой теплоемкости, медленной теплоотдаче и содержанию биологически активных веществ (соли, газы, витамины, ферменты, гормоны) и живых микроорганизмов. В дерматологии пелоид-

дотерапия в качестве средства медицинской реабилитации назначается больным дерматозами: при атопическом дерматите, псориазе, экземе в хронической стадии, начальных формах ихтиоза, красном плоском лишае, угревой сыпи, болезнях волос в стационарно-регрессирующей стадии или в состоянии клинической ремиссии [14,16,17,27,28,30].

В последнее время популярность приобретают косметические процедуры с использованием средств на основе лечебных грязей и минеральных комплексов в Wellness SPA. Действие косметических масок с лечебной грязью

– очищающее, детоксицирующее, антицеллюлитное, анти-возрастное, основано на кератолитическом, адсорбирующем, улучшающем микроциркуляцию, антиоксидантном, противовоспалительном эффектах отдельных компонентов грязей. Например, антимикробное действие грязей обусловлено сорбционными свойствами глинистых минералов, выраженной осмотической активностью, связанной с наличием минеральных солей, в том числе сульфида железа (сульфидно-иловые грязи), содержанием ряда органических соединений (гуминовые кислоты) [2,5,18,22].

Косметика на основе лечебных грязей и минеральных комплексов находит применение и в качестве средств повседневного ухода, в частности при различных хронических заболеваниях кожи. Помимо основных задач – очищения, питания, увлажнения, косметические средства, рекомендуемые, например, при псориазе и atopическом дерматите, способствуют устранению кожных проявлений заболевания (воспаление, покраснение, зуд) [9-11,29].

Добыча природной грязи для бальнеологических целей осуществляется недропользователями и регламентируется лицензией с указанием бассейна добычи (ограниченной территории) водоема. Значительное количество производителей продукции на основе лечебных грязей, отсутствие нормативно-правовой базы, регламентирующей качество сырья «лечебные грязи, предназначенные для использования в составе косметических средств», определяет необходимость разработки универсальных подходов к оценке подлинности и чистоты.

Различия в химическом составе грязей различных групп (сульфидно-иловые, сапропелевые, торфяные) на практике отражаются на технике использования грязи и методиках ее применения с лечебной целью (температура, объем воздействия, продолжительность курса). Органические пелоиды (торфяные и сапропелевые) характеризуются хорошими тепловыми свойствами и минимальным содержанием минеральных веществ, что определяет эти грязи как «мягко действующие», «щадящие», в то время как сульфидно-иловые являются сильнодействующими грязями, что ограничивает время экспозиции [12,24].

Одним из способов идентификации лекарственного растительного сырья является морфолого-анатомический анализ, предусматривающий изучение внешних и микроскопических признаков сырья. Данный метод находит применение при определении степени разложения торфа (ГОСТ 10650-2013 Торф. Методы определения степени разложения). Также микроскопический анализ находит применение в научных целях для палеогеологических исследований сапропелевых водоемов [1,4,6].

Выявление диагностических микроскопических признаков, позволяющих идентифицировать группы грязей различного генеза и возможные примеси, является актуальной задачей, которая позволит улучшить контроль качества и безопасности данной группы сырья.

Цель исследования – оценка эффективности использования микроскопического анализа для установления подлинности лечебных грязей (пелоидов).

Материал и методы. Проанализирован ассортимент косметических средств на основе лечебных грязей по данным интернет-магазинов, аптечных учреждений и магазинов розничной торговли, расположенных на территории г. Москвы и Московской области, Ставропольского края (район Кавказских Минеральных вод), Краснодарского края (Черноморское побережье) Российской Федерации.

Для анализа были выбраны образцы:

1) продукция разных производителей, содержащая нативную грязь, предназначенная для применения в качестве косметических средств (таблица 2);

2) сульфидно-иловые грязи месторождения озера Большой Тамбукан (Россия, Ставропольский край) – верхний (иловый) слой залежи, отобранный в южной части месторождения в 10 м от берега;

3) грязевые отложения озера Саки (Россия, Крым), отобранные с верхней части грязевого слоя в восточной части бассейна в 20 м от берега.

Проведен анализ внешних признаков лечебных грязей: цвета, консистенции, запаха в соответствии с МУ № 2000/34 «Классификации минеральных вод и лечебных грязей для целей их сертификации» (Россия) и бальнеологическими заключениями, представленными заготовителями, для подтверждения подлинности. Микроскопический анализ сырья осуществлялся с использованием метода оптической микроскопии в соответствии с ОФС 1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» (ГФ РФ). Использованы также гистохимические реакции для выявления лигнифицированных элементов, сульфида железа и липидов в соответствии с ОФС 1.5.3.0003.15 (ГФ РФ). Для идентификации водорослей использована база данных сайта <https://www.algaebase.org/content/>

Результаты и обсуждение. Грязи представляют собой специфичные образования органо-минерального происхождения. В нормативной документации, в частности в МУ №2000/34 «Классификации минеральных вод и лечебных грязей для целей их сертификации» и в бальнеологических заключениях, для оценки качества сырья и подтверждения соответствия используются органолептические показатели: цвет, запах, консистенция и структура грязей. Несмотря на то, что грязи различного генеза имеют свойственный группе цвет, консистенцию или запах: например, сапропелевые грязи бывают бежевыми или оливковыми и имеют желеобразную консистенцию; сульфидно-иловые грязи – интенсивно черные с характерным запахом сероводорода, торфяные – рыхлые, комковатые, для них всех характерен темный цвет – коричневый, черный, обусловленный содержанием гуминовых веществ. При достаточной степени измельчения, гомогенизации и добавлении вспомогательных веществ – глицерина, глин, минеральных вод, возможно изменение консистенции и цвета, что затрудняет идентификацию и дает возможность фальсификации грязей, в частности замену сульфидно-иловых более доступным торфяным сырьем [10,16,25].

В косметических целях находят применение лечебные грязи различного генеза и состава, относящиеся к следующим трем группам: сульфидно-иловые, сапропелевые и торфяные (таблица 1).

Сульфидно-иловые грязи являются основной разновидностью, находящей применение в качестве сырьевого ресурса для получения бальнеологических и косметических средств. Этот тип грязей иногда называют «основными», или «собственно грязями» - представляют собой отложения преимущественно соленых водоемов, содержащие менее 10% органических веществ и, обычно, обогащенные водорастворимыми солями и сульфидами. Сульфидно-иловые грязи распространены в минеральных озерах равнин с аридным климатом, в морских заливах и лиманах, а также

Таблица 1. Ассортимент косметических средств, содержащих лечебные грязи (Россия)

Месторождение	Тип грязи	Косметическая серия/или средство
Озеро Б. Тамбукан, Ставропольский край, ресурсодобывающая компания АО «КМКР»	Сульфидно-иловая	Линия косметических средств «Liminera», АО «КМКР»
		Косметическая линия Tambuel® «EVOLUCIA», ООО «Межрегиональный медицинский центр»
		Грязевая косметика «Ника-Тамбукан», ООО «Лаборатория Ника-КМВ»
		Антицеллюлитная серия «Кора», «Лаборатория KORA»
		Натуральная лечебная косметика «Тамба», ООО «Адонис»
		Тамбуканская натуральная косметика «Tambusun», ООО «Солнце»
		Косметическая линия LimuSpa professional, LimuSpa botanics, ЗАО «Лаборатории «Эманси»»
		Серия «Тамбукан», ООО МИП «Велес»
Озеро Саки, ГУНПП РК «Крымская ГГРЭС»	Соленасыщенная сильносульфидная бромная иловая грязь	Аппликатор «Формула вашего здоровья», ООО ТД «Сакские грязи»
		Маски для лица с грязью Сакского озера и на крымской бело-голубой глине, «Мануфактура дом природы»
		Косметика на основе Сакской грязи, ГУНПП РК «Крымская ГГРЭС»
Озеро «Плес глубокий», Краснодарский край	Низкоминерализованная сульфидная иловая	Маска Ейская грязевая косметическая
Озеро Эльтон, Волгоградская область	Иловые сильносульфидные соленасыщенные бромные грязи	«Золотое озеро», НПО «Европа-Биофарм»
Озеро Большое Медвежье, Курганская область	Слабосульфидные соленасыщенные, сульфидно-иловые	Серия «ElitMud», ООО «ElitMud»
Озеро Молтаево, Свердловская область	Сапропель пресноводный бессульфидный среднесольный	Сапропель Молтаево, ЗАО «Триумф»
		Сапропель озеро Молтаево «Русский дух», ООО «Русский дух»
		Сапропель R-Cosmetics, ООО «R-Cosmetics»
Мисковское месторождение, Костромская область	Верховой торф	Томед-аппликат, с активными гуминовыми кислотами, ООО НПФ «Юнити»

встречаются в зоне избыточного увлажнения в виде озерно-ключевых месторождений. Эти грязи формируются при обязательном присутствии в водах, питающих месторождения, сульфатов, которые в результате деятельности сульфатредуцирующих бактерий восстанавливаются до сульфидов и при наличии в них железа образуют характерный для этих грязей черный минерал гидротроиллит, придающий характерную окраску сырью [3,16,20].

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что применение находят материковые месторождения, расположенные на юге Европейской части России и в Сибири: месторождения озеро Большой Тамбукан (Ставропольский край), озеро Медвежье (Новосибирская область), озеро

Эльтон (Волгоградская область), озеро Лечебное (Тинаки 2, Астраханская область), и прибрежные – озеро Саки (полуостров Крым).

Среди материковых месторождений сульфидно-иловых грязей наибольшей известностью в России пользуется озеро Большой Тамбукан в Ставропольском крае, расположенное в 12 километрах к юго-востоку от г. Пятигорска. Разработку сульфидно-иловых лечебных грязей озера Б. Тамбукан, используемых в составе косметических средств, на территории Предгорного района (северная часть месторождения) осуществляет АО «Кавминкурортресурсы» (АО «КМКР») на основании лицензии. Механизированная добыча грязей ведётся с использованием

многоковшовой землечерпалки, позволяющей извлекать грязь из залежи на полную мощность и одновременно перемешивать все её слои [3].

Сапропелевые грязи – иловые отложения преимущественно пресных водоемов, содержащие более 10% в значительной степени разложившихся органических веществ растительного и животного происхождения. Для косметических целей используют месторождения грязей, расположенных на Урале и в Сибири. Наиболее широко используется сырье месторождения лечебных сапропелевых грязей «Озеро Молтаево», находящегося на территории Алапаевского района Свердловской области, в 100 км северо-восточнее г. Екатеринбург и в 30 км южнее г. Алапаевска. В верхней части грязевой залежи (2,4 м) залегают оливково-серый жидкий, с растительными остатками, незапасоченный сапропель, добываемый для бальнеологических и косметических целей ООО «Триумф» [19,23].

Таблица 2. Внешние признаки лечебных грязей и косметических средств на основе лечебных грязей

п/п	Наименование образца лечебной грязи/косметического изделия	Характеристика внешних признаков
1	Серия «Тамбукан», ООО МИП «Велес»	Масса черного цвета, с характерным запахом сероводорода, однородной структуры, без видимых включений, мажеобразной консистенции
2	Тамбуканская натуральная косметика «Tambusun», ООО «Солнце»	Масса черного цвета, с характерным запахом сероводорода, неоднородной структуры, присутствуют включения нитевидных водорослей, мажеобразной консистенции
3	Косметическая линии Tambuel® «EVOLUCIA»	Масса черного цвета, с характерным запахом сероводорода, однородной структуры, без видимых включений, мажеобразной консистенции
4	Иловый слой, месторождение Тамбукан	Масса черного цвета, с характерным запахом сероводорода, однородной структуры, без видимых включений, мажеобразной консистенции
5	Аппликатор «Формула вашего здоровья», ООО ТД «Сакские грязи»	Масса темно-серого цвета, с характерным запахом сероводорода, однородной структуры, без видимых включений, жидкой консистенции
6	Верхний слой грязи, озеро Саки	Масса черного цвета, с характерным запахом сероводорода, однородной структуры, без видимых включений, жидкой консистенции
7	Сапропель озеро Молтаево «Русский дух», ООО «Русский дух»	Масса серовато-оливкового цвета, без запаха, однородной структуры, без видимых включений, желеобразной консистенции
8	Сапропель Молтаево, ЗАО «Триумф»	Масса серовато-оливкового цвета, без запаха, однородной структуры, без видимых включений, желеобразной консистенции
9	«Томед-аппликат» с активными гуминовыми кислотами, ООО НПФ «Юнити»	Масса черно-коричневого цвета, с характерным запахом, однородной структуры, мажеобразной консистенции



Рис. 1. Внешний вид сульфидно-иловой лечебной грязи озера Саки (образец 5)



Рис. 2. Внешний вид сульфидно-иловой лечебной грязи озера Тамбукан (образец 1)



Рис. 3. Внешний вид сапропелевой лечебной грязи озера Молтавео (образец 7)

Следует отметить наличие значительного количества визуально наблюдаемых нитевидных водорослей в образце косметического средства «Тамбусун», содержащего Тамбуканскую грязь. Это может свидетельствовать о низком качестве сырья, связанном с нарушением технологии добычи, например, отбором только илового слоя интенсивно-черной грязи и водорослевого слоя кустарным способом вне разрешенного к эксплуатации бассейна.

В структуре образцов сульфидно-иловых грязей в ходе микроскопического анализа выявлены элементы грубодисперсной части или остова («скелета») грязи, в частности частицы различного происхождения: кристаллы солей различной формы (рис. 5-6, 9), минералов, остатки растений (рис. 8), в том числе водорослей вошерий (рис. 7) в образцах грязей озера Б. Тамбукан. Это обусловлено особенностями их формирования: сульфидные иловые грязи представляют



Рис. 4. Внешний вид средства на основе торфа Мисковского месторождения (образец 9)

собой осадочные структуры, образовавшиеся на дне минерального водоёма в результате сложного взаимодействия минеральной воды озера, почвы, флоры (желто-зеленые, сине-зеленые, диатомовые водоросли) и фауны (микроскопические ракообразные).

Формирование Тамбуканской грязи происходит в направлении сверху вниз за счет осаждения глинистых частиц, отмирающих организмов и растительного войлока - прослойка до 2 см отмерших желто-зеленых водорослей вошерий (*Vaucheria*) семейства вошериевых (*Vaucheriaceae*), находящаяся повсеместно после илового над черным слоем. Значительное количество фрагментов вошерий обнаруживалось в образцах косметического средства «Тамбусун» на основе грязи озера Тамбукан (рис. 7), что может быть свидетельством низкого качества сырья.

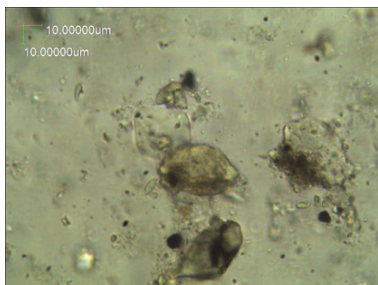
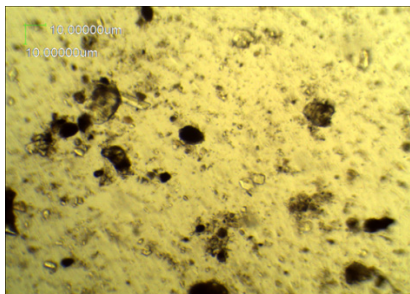
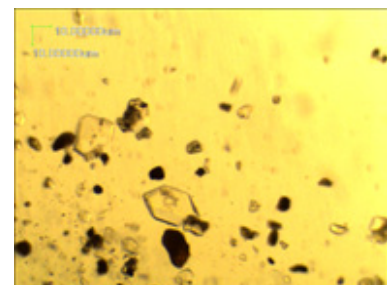


Рис. 5. Сульфидно-иловая грязь оз. Саки (образец 6): ув. 40. (кристаллы солей, сульфид железа)



А

Рис. 6. Сульфидно-иловая грязь озера Саки (образцы 5 (А), 6 (Б)): ув. 15. Кристаллы минеральных солей различной формы



Б

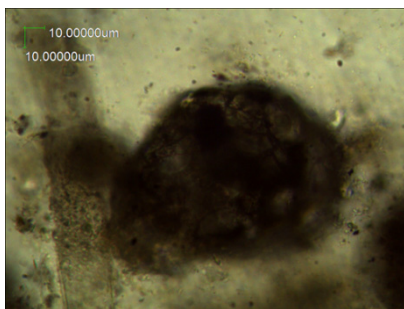
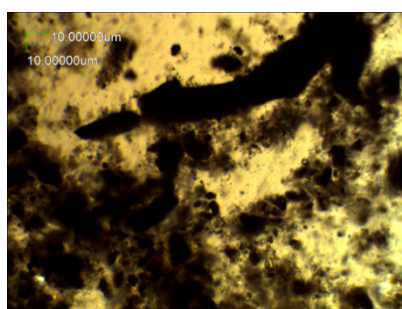
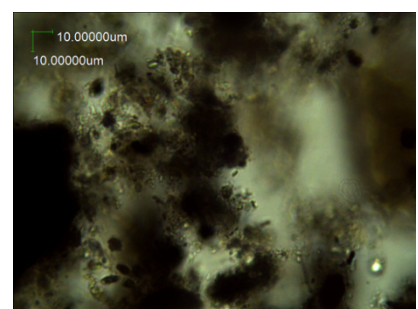


Рис. 7. Сульфидно-иловая грязь озера Б. Тамбукан (образец 2): ув.40. Крупные частицы минеральных включений и водорослей



А

Рис. 8. Сульфидно-иловая грязь озера Б. Тамбукан (образец 4): ув. 15 (А), ув. 40 (Б). Скопление гумусового вещества



Б

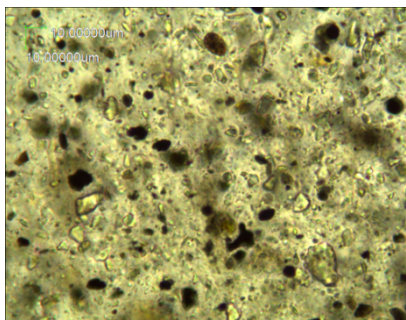


Рис. 9. Сульфидно-иловая грязь озера Б. Тамбукан (образец 1): ув. 40

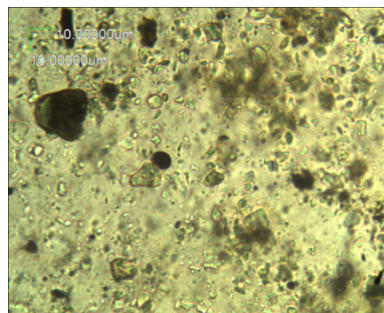


Рис. 10. Сульфидно-иловая грязь озера Б. Тамбукан (образец 4): ув. 40. Сине-зеленое окрашивание ионов железа II после обработки раствором натрия гидроксида 10%

Наличие различной формы кристаллов (рис. 5, 6, 9) в образцах сульфидно-иловых грязей показывает, что поровая часть грязи содержит растворимые минеральные соли разного состава, что, в свою очередь, свидетельствует о природном происхождении комплекса, исключая возможность его искусственного получения путем смешивания хлорида натрия, например, с торфом.

В образцах сульфидно-иловых грязей как Тамбуканского месторождения, так и грязи Сакского месторождения обнаружены скопления коллоидного минерала – гидротроилита $FeS \cdot nH_2O$ (продукт метаболизма сульфатредуцирующих бактерий) в виде иссиня-черных скоплений, приобретающих сине-зеленую окраску при взаимодействии с раствором натрия гидроксида 10% (рис. 10), что также может являться доказательством подлинности сырья и его природного происхождения.

В верхнем слое образцов сапропеля озера Молтаево выявлены слаборазложившиеся остатки растений и водорослей. Обнаруживались фрагменты мелкодисперсной

структуры разложившейся органики: фрагменты покровных тканей высших растений (рис. 11, 12), лигнифицированные фрагменты проводящих и механических тканей (рис. 13, 14), смоляные ходы хвойных (рис. 16), фрагменты мхов (рис. 20) одновременно с более устойчивыми к разложению пылью (рис. 15,16), диатомовыми водорослями, минеральными частицами (рис. 11,17).

Это отражает биогенез сапропелевых лечебных грязей как результат биохимических, микробиологических и механических взаимодействий остатков организмов, населяющих толщу воды и её поверхность: высших водных растений (макрофиты), водорослей, фито- и зоопланктона и продуктов их распада, бактерии, а также поступающих с водосбора растворённых гумусовых веществ и минеральных частиц (глина, песок) [13,15]. В систематическом отношении водоросли – основные сапропелеобразователи. В сапропеле обнаруживаются синие-зеленые, зеленые, золотистые и диатомовые водоросли. В значительном количестве содержатся элементы зеленой водо-

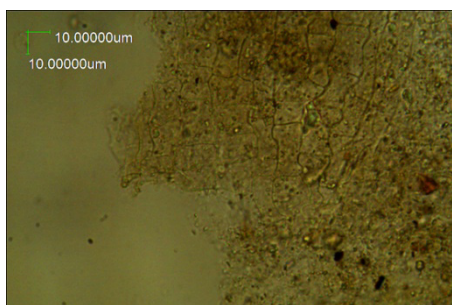


Рис. 11. Сапропелевая грязь озера Молтаево (образец 7) ув.40. Фрагмент покровной ткани, минеральные частицы

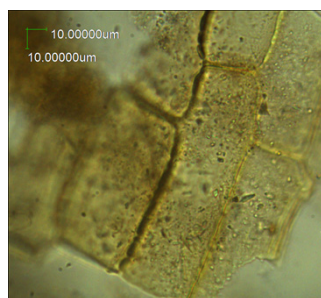


Рис. 12. Сапропелевая грязь озера Молтаево (образец 8) ув.40. Фрагмент покровной ткани



Рис. 13. Сапропелевая грязь озера Молтаево (образец 7) ув.40. Лигнифицированные элементы (окраска флороглюцином и кислотой хлористоводородной концентрированной)

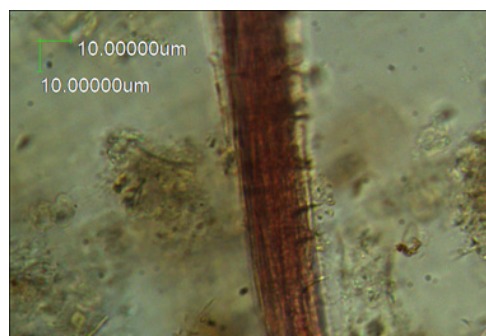


Рис. 14. Сапропелевая грязь озера Молтаево (образец 8) ув.40. Лигнифицированные элементы (окраска флороглюцином и кислотой хлористоводородной концентрированной)

росли рода *Scenedesmus* (рис. 18), продуцента пигментов (хлорофиллы и каротиноиды), содержащихся в сапропелях. Реже находились водоросли рода *Pediastrum*, семейство *Hydrodictyaceae* (рис. 19).

Наряду с фитопланктоном большую роль в образовании органического вещества озерных сапропелей играют макрофиты, заселяющие придонные и прибрежные участки водоемов, что подтверждается наличием фрагментов покровных тканей (рис. 11,12), обнаруживаемых в образцах сапропелевых грязей [7,8]. В сапропелевых грязях в большом количестве обнаруживались остатки пыльцы и спор, в частности присутствует пыльца сосны (рис. 15) и березы (рис. 16), основных древесных растений биоценоза, окружающего водоем. Обнаруживаются также полуразложившиеся частицы тканей листа наземных или водных растений, что отличает грязи сапропелевого месторождения от минеральных сульфидно-иловых.

В процессе исследования в продукте на основе торфяной

грязи обнаруживались фрагменты мхов: водоносные клетки, клетки листа (рис. 23, 25), а также остатки растений-торфообразователей - древесных голосеменных и высших цветковых растений (фрагменты покровных тканей, рис. 24, проводящей системы, рис. 21, перидермы кустарников), споры, пыльца (рис. 22).

На заболоченных территориях формируется специфическая болотная растительность, представленная травянистыми растениями, мхами и лишайниками. Торф образуется при её отмирании и частичном распаде. Основные торфообразователи – сфагновые мхи, осоки, пушицы, хвощи, тростник, кустарники (багульник, клюква, голубика), древесные (сосна, береза, ель, ольха), зеленые мхи [4]. Соответственно наличие большого количества разложившихся элементов проводящих и механических тканей растений и мхов является диагностическим признаком верхового торфа как источника грязей для бальнеологических и косметических целей.



Рис. 15. Сапропелевая грязь озера Молтаево (образец 7) ув. 40. Пыльца сосны

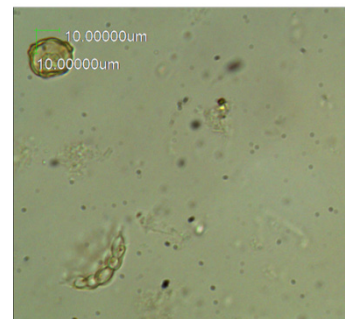


Рис. 16. Сапропелевая грязь озера Молтаево (образец 8) ув.40. Пыльца березы, фрагмент смоляного хода



Рис. 17. Сапропелевая грязь озера Молтаево (образцы 7, 8) ув.40. Фрагмент тканей водорослей, минеральные включения

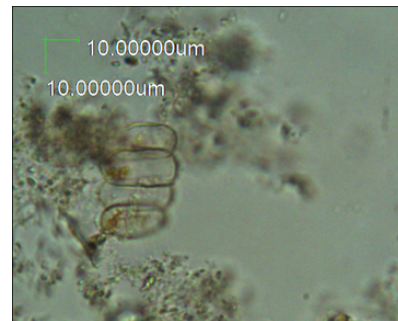


Рис. 18. Сапропелевая грязь озера Молтаево (образец 7) ув.40. Водоросли рода *Scenedesmus*



Рис. 19. Сапропелевая грязь озера Молтаево (образец 8) ув.40. Водоросли рода *Pediastrum* (краситель судан III)

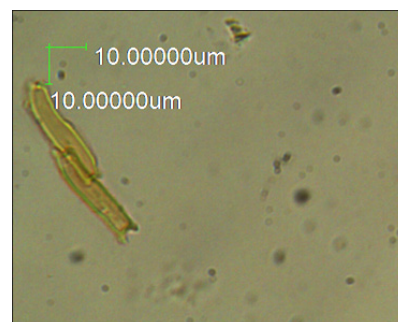


Рис. 20. Сапропелевая грязь озера Молтаево (образец 7) ув.40. Фрагмент тканей мхов

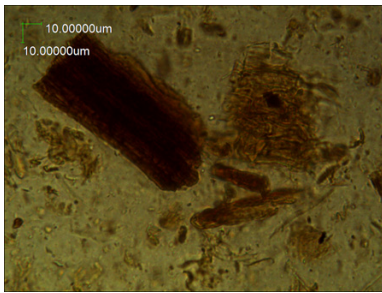


Рис. 21. Торфяная грязь (верховой торф) Мисковского месторождения (образец 9) ув. 40. Фрагменты лигнифицированных элементов (окраска флороглюцином и кислотой хлористоводородной концентрированной)

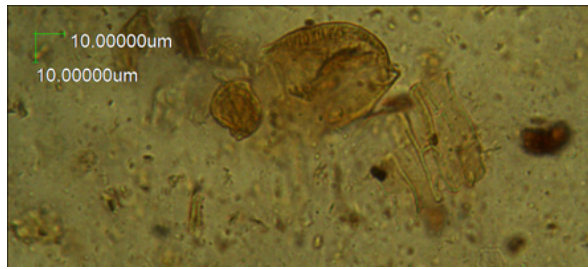


Рис. 22. Торфяная грязь (верховой торф) Мисковского месторождения (образец 9) ув. 40. Фрагменты пыльцы



Рис. 23. Торфяная грязь (верховой торф) Мисковского месторождения (образец 9) ув. 40. Листовая пластинка мха

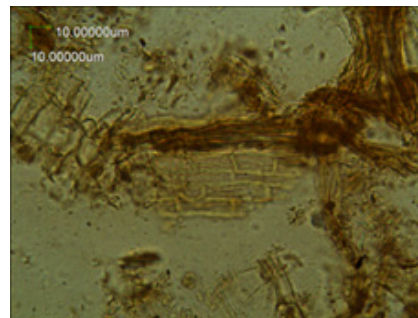


Рис. 24. Торфяная грязь (верховой торф) Мисковского месторождения (образец 9) ув. 40. Многочисленные фрагменты покровных, проводящих и механических тканей растений

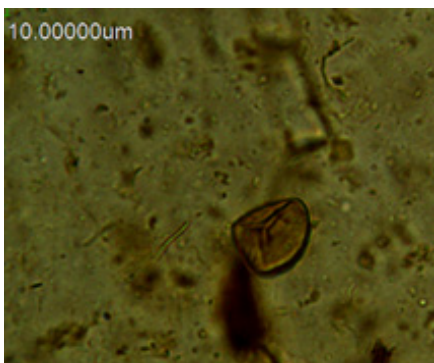


Рис. 25. Торфяная грязь (верховой торф) Мисковского месторождения (образец 9) ув. 40. Спора мха

Обобщая полученные данные, следует отметить различие микроскопических признаков трех групп грязевых месторождений различного генеза: сульфидно-иловых, сапропелевых и торфяных. Для сульфидно-иловых характерно наличие большого количества минеральных частиц, в том числе кристаллов солей различной формы, иссиня-черных частиц гидротроилита, темно-коричневых гумусовых частиц, редких включений водорослей. Сапропелевые грязи отличаются наличием значительного числа фрагментов полуразложившихся растительных остатков и фрагментов тканей растений, водорослей, пыльцы высших береговых растений, с незначительным количеством мелких минеральных частиц. Торфяные грязи содержат многочисленные фрагменты полуразложившихся растительных остатков (проводящие и механические ткани), фрагменты мхов с отсутствием водорослей и минеральных частиц.

Таким образом, микроскопический метод анализа может использоваться наряду с макроscopicким для оценки подлинности и доброкачественности лечебных грязей различного происхождения. Перспективны дальнейшие исследования с целью уточнения микроскопических характеристик сырья для разработки нормативной документации на грязи лечебные, предназначенные для использования в косметических целях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бляхарчук Т.А., Митрофанова Е.Ю., Эйрих А.Н. Комплексные палеоэкологические исследования донных отложений озера Манжерокское в предгорьях Алтая. Труды Карельского научного центра РАН. 2015; 9: 81–99. DOI: 10.17076/lm166
2. Богачева, Е.Л. Медицинские СПА и их место в международной СПА-индустрии. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2013; 2:84–110.
3. Бондарева Г.Л., Деркачева М.Г. Условия формирования, современное состояние и мероприятия по сохранению месторождения лечебной грязи озера Большой Тамбукан. Разведкаиохранендр. 2017; 1: 51-56.
4. ГОСТ 28245-89 Торф. Методы определения ботанического состава и степени разложения. Москва :Стандартинформ, 2006; 7.
5. Елисеев А.Н., Багута М.Ю., Белова С.С., Степанов А.А. Химический состав и биологические свойства сапропеля. Вестник курской государственной сельскохозяйственной академии. 2011; 1: 65-67.
6. Ермолаева Н. И., Зарубина Е. Ю., Романов Р. Е., Леонова Г. А., Пузанов А. В. Гидробиологические условия форми-

- рования сапропелей в озерах юга Западной Сибири Водные ресурсы. 2016; 43 (1): 79–91.
7. Ермолаева Н.И. Роль зоопланктона в формировании сапропелей в озерах юга Западной Сибири. Мир науки, культуры, образования. 2013; 6 (43): 545-549
8. Казаков В.А. Особенности разработки погребенных сапропелевых месторождений. Горный информационно-аналитический бюллетень. 2011; 7: 70-74.
9. Касимова С.К., Кондратенко Е.И., Ломтева Н.А. Возрастная динамика изменения температуры кожи лица женщин после грязевых аппликаций. Естественные науки. 2008; 2: 61-63.
10. Карагулов Х.Г., Евсеева С.Б. Косметические средства на основе лечебных грязей: состав и технологические особенности. Современные проблемы науки и образования. 2015;1.
11. Карагулов Х. Г. Э. Ф. Степанова, С. Б. Евсеева Исследование химического состава продуктов комплексной переработки тамбуканской грязи. Фармация и фармакология. 2013; 1: 56–58.
12. Ковалева Л.Н. Пелоидотерапия в дерматологии и косметологии на юге Украины. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2007; 1-4 (10): 224. -232.
13. Курзо Б.В., Навоша Ю.Ю., Стригуцкий В.П. Формирование сапропеля в озерах Беларуси. Химия твердого топлива. 2017; 5: 65–75.
14. Кузнецова, М. Ю. Влияние пелоидов и рапы Сакского озера на клиническое течение и состояние иммунитета у больных бляшечным псориазом. Дерматология та венерология. 2013; 61,3: 67–76.
15. Леонова Г.А., Бобров В.А., Кривоногов С.К., Богуш А.А., Бычинский В.А., Мальцев А.Е. Аношин Г.Н. Биогеохимические особенности формирования сапропеля в бессточных озерах Прибайкалья (на примере озера Очки). Геология и геофизика. 2015;56 (5): 949-969.
16. Методические указания критерии оценки качества лечебных грязей при их разведке, использовании и охране; Классификация минеральных вод и лечебных грязей для целей их сертификации. Методические указания №2000/34.
17. Пахнова Л.Р., Самотруева М.А., Башкина О.А., Цибизова А.А., Брынцева И.А, Авдеева Е.С., Богданьянц М.В. Пелоидотерапия заболеваний кожи. Астраханский медицинский журнал. 2017; 1(12): 8-21.
18. Платонов В.А., Хадарцев А.А., Фризон К.Я., Чуносос С.Н. Химический состав и биологическая активность сапропеля оз. глубокое (Татарстан) Вестник новых медицинских технологий. 2014; 21(3): 199.
19. Платонова В.В., Ларина М.А., Горохова М.Н., Белозерова Л.И., Иерусалимский К.В. Сапропели – кладовая биологически активных соединений. Вестник новых медицинских технологий. 2016; 3.
20. Попов Ю.В., Гулов О.А., Васенко В.А. Новые данные о строении и составе толщи пелоидов Восточного бассейна Сакского озера (Крым). Проблемы минералогии, петрографии и металлогении: научные чтения памяти П.Н. Чирвинского. 2015; 8: 211-217.
21. Сиринов А.А. Экосистемы торфяных болот в условиях изменения природной среды и воздействия человека. Экология и география растений и растительных сообществ: материалы IV Международной научной конференции (Екатеринбург, 16–19 апреля 2018 г.). Екатеринбург: Гуманитарный ун-т, 2018, 1096 с.
22. Страркова Н.В., Ракова О.С. Подходы к классификации SPA-центров Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского Серия «География». 2014; 27 (66), 3: 31–40.
23. Чуудинова О.А., Курочкин В.Ю., Громов А.С. Современное состояние месторождения пелоидов «Озеро Молтаево» и новые медицинские технологии их применения в профпатологии. Уральский медицинский журнал. 2010; 02(67):89-91.
24. Шалыгин Л.Д. Природные лечебные факторы и средства в медицинской практике: руководство для врачей. М.: РАЕН, 2014; 634.
25. Штин С.М. Влияние гидромеханизированных добычных работ на функционирование водных экосистем при разработке обводненных месторождений сапропеля. Горный информационно-аналитический бюллетень. 2001; 1: 45-53.
26. Ялтанец ИМ., Штин С.М., Поштарь А.С., Кимарская С.И. Научно-практическое использование сапропелевых илов и торфяных грязей в комплексном санаторно-курортном лечении. Горный информационно-аналитический бюллетень (научно-технический журнал). 2014; 12
27. Even-Paz Z. Dermatology at the Dead Sea spas // Isr. J. Med. Sci. –1996. – Vol. 32, № 1. – P.11–15.
28. Gomes C., Carretero M. I., Pozo M., Maraver F., Cantista P., Armijo F., Legido J. L., Teixeira F., Rautureau M., Delgado R. Peloids and pelotherapy: Historical evolution, classification and glossary. Applied Clay Science 2013; 75–76: 28–38.
29. Halevy S. Sukenik S. Different modalities of spa therapy for skin diseases at the Dead Sea area // Archives of Dermatology. – 1998. – Vol. 134, № 11. – P. 1416–1420.
30. Kim J. H., Lee J., Shin J. H., Kim E. K. Water-retentive and anti-inflammatory properties of organic and inorganic substances from Korean sea mud. Nat. Prod. Commun. 2010;5 (3): 395–398.

SUMMARY

INVESTIGATION OF THEMUDS (PELOID) BY LIGHT MICROSCOPY FOR THE DEVELOPMENT OF THE IDENTIFICATION METHOD

¹Daironas J., ²Evseeva S., ³Sysuev B.

¹Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Health Care of Russia; ²"NPF Pharmacy", Volgograd; ³Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

This study purpose was to research the possibility of microscopic analysis using for therapeutic mud (peloids) identification.

The samples were studied: products containing native mud for use as cosmetics; sulfide-silt mud of the BolshoyTambukanlake (Stavropol region) and the Saki lake (Crimea). The microscopic analysis of raw materials was carried out in accordance with OFS 1.5.3.0003.15. For identification of the algae the database of the website <https://www.algaebase.org/content/> was used.

The difference between microscopic features of different genesis muds deposits: sulfide-silt, sapropel and peat was determined. Sulfide-silt muds were characterized by the presence of a large number of mineral particles, including various shapes salt crystals, blue-black hydrotroilite particles, dark brown humus particles, and rare algae inclusions. Sapropel mud was characterized by the presence of a significant number of semi-decomposed plant residues fragments and fragments of plant tissues, algae, pollen of higher coastal plants, and a small number of

mineral particles. Peat mud contained numerous fragments of half-decomposed plant residues (conductive and mechanical tissues), fragments of mosses, the absence of algae and mineral particles is noted.

Thus, the microscopic method of analysis can be used to assess the authenticity and quality of therapeutic mud of various origins along with the macroscopic method. Further research is promising to clarify the microscopic characteristics of raw materials for the development of regulatory documentation for therapeutic mud intended for use in cosmetics.

Keywords: therapeutic mud (peloids), identification, light microscopy, qualitative control.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА МИКРОСКОПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОДЛИННОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ ГРЯЗЕЙ

¹Дайронас Ж.В., ²Евсеева С.Б., ³Сысыев Б.Б.

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; ²ООО «НПФ Фармация», Волгоград; ³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Россия

Цель исследования – оценка эффективности использования микроскопического анализа для установления подлинности лечебных грязей (пелоидов).

Исследованы образцы: продукция, содержащая нативную грязь, для применения в качестве косметических средств; сульфидно-иловая грязь месторождений озера Большой Тамбукан (Ставропольский край) и озера Саки (Крым). Микроскопический анализ сырья осуществлялся в соответствии с ОФС 1.5.3.0003.15. Для идентификации водорослей использована база данных сайта <https://www.algaebase.org/content>

Выявлено различие микроскопических признаков трех групп грязевых месторождений различного генеза: сульфидно-иловых, сапропелевых и торфяных. Для сульфидно-иловых характерно наличие большого количества минеральных частиц, в том числе кристаллов солей различной формы, иссиня-черных частиц гидротроилита, темно-коричневых гумусовых частиц, редких включений водорослей. Сапропелевые грязи отличаются наличием значительного числа фрагментов полуразложившихся растительных остатков и фрагментов тканей растений, водорослей, пыльцы высших береговых растений, незначительным количеством мелких минеральных частиц. Торфяные грязи содержат многочисленные фрагменты полуразложившихся растительных остатков (проводящих и механических тканей), фрагментов мхов. Отмечается отсутствие водорослей и минеральных частиц.

Таким образом, микроскопический метод анализа может использоваться наряду с макроскопическим для оценки подлинности и доброкачественности лечебных грязей различного происхождения. Перспективны дальнейшие исследования с целью уточнения микроскопических характеристик сырья для разработки нормативной

документации на грязи лечебные, предназначенные для использования в косметических целях.

რეზიუმე

მიკროსკოპიული ანალიზის მეთოდის გამოყენების ეფექტურობა სამკურნალო ტალახის ნამდვილობის შეფასებისათვის

¹უ.დაირონასი, ²ს.ევსეევა, ³ბ.სისყევი

¹პიატიგორსკის სამედიცინო-ფარმაცევტული ინსტიტუტი; ²შპს “ფარმაცია”, ვოლგოგრადი; ³მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სეჩენოვის უნივერსიტეტი), რუსეთის ფედერაცია

განსხვავებანი სხვადასხვა სამკურნალო ტალახის (პელიოდების) ქიმიურ შემადგენლობაში აისახება სამკურნალო მიზნით მათი გამოყენების ტექნიკასა და მეთოდებზე (ტემპერატურა, ზემოქმედების მოცულობა, კურსის ხანგრძლივობა). დაქუცმაცების და პომოგენიზაციის საკმარისი ხარისხის პირობებში და დამხმარე ნივთიერებების (გლიცერინი, თიხა, მინერალური წყლები) დამატებისას შესაძლებელია ტალახის კონსისტენციისა და ფერის შეცვლა, რაც ართულებს იდენტიფიკაციას და ქმნის ტალახის ფალსიფიკაციის შესაძლებლობას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მიკროსკოპიული ანალიზის მეთოდის გამოყენების ეფექტურობის შეფასება სამკურნალო ტალახების (პელიოდების) ნამდვილობის დასადგენად.

გამოკვლეულია შემდეგი ნიმუშები: ნატიური ტალახის შემცველი პროდუქცია - კოსმეტიკური სასუქების სახით გამოყენებისათვის, სულფიდურ-ლამოვანი ტალახი დიდი ტამბუკანის ტბის საბადოებიდან (სტავროპოლის მხარე) და საკის ტბიდან (ყირიმი). ნედლეულის მიკროსკოპიული ანალიზი ჩატარდა შესაბამისი სტანდარტების მიხედვით. წყალმცენარეების იდენტიფიკაციისათვის გამოყენებული იყო მონაცემთა ბაზა საიტიდან <https://www.algaebase.org/content>

გამოვლინდა მიკროსკოპიული ნიშნების განსხვავებანი სხვადასხვა გენეზის საბადოების ტალახის სამ ჯგუფს (სულფიდურ-ლამოვანი, მტკნარი წყალსაცავების ლამოვანი და ტორფული) შორის: სულფიდურ-ლამოვანი ტალახისათვის დამახასიათებელია მინერალური ნაწილაკების დიდი რაოდენობის არსებობა, მათ შორის – მარილების სხვადასხვა ფორმის კრისტალების, მუქი ყავისფერი ჰუმუსური ნაწილაკების, წყალმცენარეების იშვიათი ჩანარების. მტკნარი წყალსაცავების ლამოვანი ტალახი ხასიათდება ნახევრადგახრწნილი მცენარეული ნარჩენების ფრაგმენტების დიდი რაოდენობის და მცენარეთა ქსოვილების ფრაგმენტების, წყალმცენარეების, მცირე ზომის მინერალური ნაწილაკების უმნიშვნელო რაოდენობის არსებობით. ტორფული ტალახი უხვად შეიცავს ნახევრადგახრწნილი მცენარეული ნარჩენების ფრაგმენტებს (გამტარი და მექანიკური ქსოვილები), ხავსის ფრაგმენტებს, წყალმცენარეებისა და მინერალების ნაწილაკები არ აღინიშნება.

EVALUATION OF THE EFFECT OF ADEMOL ON THE DYNAMICS OF NEURON-SPECIFIC ENOLASE IN TRAUMATIC BRAIN INJURY IN RATS

Semenenko S., Semenenko A., Malik S., Semenenko N., Malik L.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

According to the Consensus Study on Brain Disease in Europe, over 700,000 Europeans suffer from traumatic brain injury (TBI) [21]. TBI in health care is today called a "silent epidemic" due to the increasing scale of the problem, low awareness of its significance and incomplete epidemiological data [17, 19, 15]. Severe forms of TBI (brain compression with intracranial hematomas, diffuse axonal damage) are diagnosed in 20–40% of patients with TBI [16, 3]. Depending on the nature of the brain injury and the severity of the victims, the lethality at TBI ranges from 5 to 65% [23]. Disability due to TBI is usually long-term, and in 30–35% of cases it is established indefinitely [18]. Therefore, TBI is by far the leading and most common cause of disability and mortality in persons aged 20–40 years, with TBI mortality 10 times higher than cardiovascular disease and 20 times higher than malignancies [12, 16, 18, 23].

The high expectations of modern medicine for neuroprotective therapy have stimulated scientists all over the world to actively search for new effective means of influencing the pathophysiological cascades of neuronal damage development [24]. The ambiguity of the results of clinical trials to study the efficacy of neuroprotective effects has influenced the fact that the appropriateness of neuroprotective therapy remains the subject of intense debate [13]. When referring to neuroprotection, the prevention and reduction of damage to neurons with a clear evidence base, that is, confirmed in experimental and randomized clinical studies, should be considered first and foremost [10, 13, 24].

Studies have shown that TBI has an increased synthesis of neurotransmitters, which correlates with a deterioration in the prognosis of a patient with brain injury [7]. The greatest damaging effect is inherent in glutamate, which triggers the excitotoxicity cascade [8]. Hyperactivation of NMDA- and AMPA-receptors causes an excessive intake of calcium ions into the cell with activation of phospholipases, endonucleases, caspases, etc.; which destroy cytosolic structures and trigger cell apoptosis [9]. Many studies have demonstrated the efficacy of glutamate NMDA receptor antagonists. Blockade of NMDA receptors is considered to be one of the main links in neuroprotection [10].

The efforts of modern neuropharmacology are aimed at finding effective molecules that can prevent secondary neuronal damage, which is by far the most promising target for exposure to pharmaceuticals in the face of acute brain injury. Primary neuroprotection is aimed at inhibiting rapid responses of the glutamate calcium cascade. Moreover, the greatest hopes in this direction are laid on NMDA receptor blockers. Promising for further study is a compound having neuroprotective properties, synthesized under the guidance of Acad. M.O. Lozynsky Institute of Organic Chemistry, NAS of Ukraine, derivative of adamantane 1-adamantylethoxy-3-morpholino-2-propanol hydrochloride (laboratory code YUK-1, name ademol) [3, 4, 5]. The impetus for in-depth study of the cerebroprotective effect of ademol was the fact that it is a low-affinity non-competitive blocker of the polyamine site of the NMDA receptors of the ionophore complex of pyramidal neurons of the hippocampus with very fast kinetics of NMDA receptor release [8].

Studies have demonstrated the presence of new cerebroprotectors, namely a derivative of adamantane 1-adamantylethoxy-

3-morpholino-2-propanol hydrochloride (ademol) stimulating effect on cerebral blood flow in the pool of internal carotid artery in patients with acute ischemic and hemorrhagic strokes [8, 9, 10]. It should be noted that the integrative indicators of the impact of the neuroprotector on the ischemic brain are, along with the decrease in mortality, the rapid elimination of neurological deficits and the restoration of cognitive-masticatory functions, which was the case in the ademol studies [9].

The release of the enzyme neuron-specific enolase (NSE) from neurons into cerebrospinal fluid and blood is a marker of nerve tissue damage. NSE activity in the blood of patients with TBI reflects the area of necrotic changes in the brain [1,6].

For a thorough elucidation of the influence of ademol on the course of TBI, it was of interest to investigate the effect of this drug on the intensity of the course of destructive changes in neurons by the dynamics of the activity of neuron-specific enolase (NSE) with the modeled brain pathology.

The aim of the work - to evaluate the effect of adamantane 1-adamantylethoxy-3-morpholino-2-propanol hydrochloride (ademol) derivative compared with amantadine sulfate and 0.9% NaCl solution on the dynamics of neuron-specific enolase activity in rats with acute TBI.

Material and methods. The experiments were conducted on white rats weighing 160–190 g, which were in standard vivarium conditions, in accordance with the ethical standards of experimental studies according to the «General principles of work on animals», approved by the I National Congress on Bioethics (Kyiv, Ukraine, 2001) and the Law of Ukraine «On the Protection of Animals from Cruelty» of 26.02.2006. The experimental model of TBI was caused by the action of a carbon dioxide flow under pressure created using a gas cylinder pneumatic gun of the Baikal MR-654K brand (P F, Izhevsk, No. ROSS certificate RU MZH03.V02518) and carbon dioxide cylinders (liquefied CO₂ - 12 g) under pressure (Crosman, USA, series 456739). Rats under conditions of propofol anesthesia (60 mg/kg), after catheterization of the femoral vein and the possibility of infusion through the infusomat, performed right-sided bone-plastic trepanation of the skull of the projection of the middle cerebral artery, with a hole diameter of 5 mm². After fixation of the rat in a position on the abdomen upside down, a shot was taken from a fixed distance (close-up shot), the bone fragment on the periosteum together with aponeurosis, was returned to the site and the wound was sutured in layers. Thus, severe TBI was modeled.

The therapeutic effect of Ademol («Ademol-Darnitsa», Darnitsa, Ukraine, 10 ampoules of 5 ml at a concentration of 1 mg/ml) on model TBI was evaluated when administered at a dose of 2 mg/kg intravenously. Treatment was performed by slow intravenous infusion of infusomate, which lasted for 2 h at intervals of 2 times per day (every 12 h) for 8 days. Treatment was started 1 h after the simulation of the pathological condition. The pseudoperated animals were subjected to all interventions (anesthesia, skin incision, bone-plastic skull trepanation) with the exception of manipulations that could directly lead to traumatic brain injury, which nullified the effects of trauma. They were also injected an equivalent amount of 0.9% NaCl solution up to the dose of

Table 1. The effect of course infusion of demol and amantadine sulfate on the dynamics of levels neuron-specific enolase in rats with brain injury on day 8 of the experiment ($M \pm m$, $n=6$)

Study Groups	NSE (ng/ml)
Pseudoperated animals+0.9% NaCl solution	0,185±0,009
TBI+0.9% NaCl solution (control group)	0,915±0,0044° (+394%)
TBI+ademol	0,438±0,026°*# (+136%),[-52,1%] {-22,5%}
TBI+amantadine sulfate	0,565±0,013°* (+205%),[-38,2%]

notes: TBI - traumatic brain injury; ° - $p < 0.05$ relative to pseudoperated animals;

* - $p < 0.05$ relative to the control pathology group; # - $p < 0.05$ relative to amantadine sulfate;

() - relative to the index of pseudoperated rats; [] - relative to the index of control pathology;

{ } - relative to amantadine sulfate therapy

Ademol. 0.9% NaCl solution at a dose of 2 ml/kg intravenously. In the same regimen was used amantadine sulfate (PC-Mertz, Merz Pharmaceuticals, Switzerland, 200 mg/500 ml) in the control group (the comparison group) by administering a dose of 5 mg/kg intravenously in the same regimen.

The activity of neuron-specific enolase (NSE) in the serum of rats was measured on the 8th day of TBI by enzyme-linked immunosorbent assay using the NSE ELISA KIT kits (DAI, USA) (Fujirebio Diagnostics Inc., Sweden) on the device of the company "Hipson" [7].

Quantitative data were processed using the statistical processing program StatPlus 2009. It was used the parametric criterion t-Student in cases of normal distribution of the variational series, the nonparametric criterion W White - in his absence, the paired criterion \bar{T} Wilcoxon [2]. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and discussion. Analyzing the data obtained at the end of our experiment, as of the 8th day of the model TBI in the control group, we observed a significant increase in the level of NSE, which in the specified period of the experiment was significantly higher than the same indicators in the group of pseudoperated animals on average 4.95 times (table 1).

Thus, analysis of the data obtained in the TBI group+0.9% NaCl solution with respect to NSE levels, as a marker of nerve tissue damage, concludes that intensive formation and organization of the nucleus occurs in the control group rats at day 8 of TBI.

The use of ademol at a dose of 2 mg/kg as well as amantadine sulfate 5 mg/kg against the background of the TBI model for 8 days reduced the level of the test marker (NSE), but still at the end of the experiment its level remained significantly higher by 136% for the group, respectively TBI+ademol and 205% for the TBI+amantadine sulfate group compared to the pseudoperated group.

A rat infusion course with TBI solutions of ademol (2 mg/kg) and amantadine sulfate (5 mg/kg) over 8 days of the TBI model helped to significantly reduce the increase in NSE levels in animals of the control pathology group by an average of 52.1 and 38.2% respectively.

Thus, the results obtained indicate that with the use of ademol at a dose of 2 mg/kg intravenously and amantadine sulfate 5 mg/kg intravenously on the background of the model TBI in these drugs show strong neurocytoprotective properties. Moreover, this effect of ademol manifests itself more clearly, because in its ability to prevent an increase in the NSE level, it probably outweighed the reference drug by an average of 22.5%.

Studies have shown that the neuroprotective effect of ademol is associated with a modulating effect on the activity of NMDA receptors, also found that the drug has a complex effect, showing the properties of both primary and secondary cerebroprotector, with significant advantages compared to others presented in modern pharmaceutical market, neuroprotectors [8, 9, 10]. Acute excitotoxic neurodegeneration, caused by excessive activation of NMDA receptors and pathological reactions of glutamate-calcium damage, develops not only in brain strokes, proven to date is its decisive role in the initiation of secondary damage in traumatic lesions [8]. The results obtained in our study are pathogenetically sound and substantially open up the prospects for further research.

Conclusions. 1. Course therapeutic treatment of rats with severe TBI with a solution of Ademol dose of 2 mg / kg intravenously, preferably better rats in the control pathology group of 0.9% NaCl and the group with amantadine sulfate contributes to reducing the increase in NSE, with Ademol dominated the reference- the drug averaged 22.5% ($p < 0.05$).

2. One of the pathogenetic mechanisms of brain protective action in TBI is the ability of Ademol to correct NSE levels in severe cerebral trauma.

REFERENCES

1. Гришанова ТГ, Будаев АВ, Григорьев ЕВ. и др. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значимость клинических шкал и нейрональных маркеров // Медицина неотложных состояний. 2011. № 1-2 (32-33), – С. 86–90.
2. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.
3. Пат. на винахід 106032 Україна, МПК (2014.01) C07C 13/615 (2006.01). Фармацевтична композиція 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанол гідрохлорид або його фармацевтично прийнятних солей для створення лікарських засобів для лікування цереброваскулярної патології / Загорій Г. В., Ходаківський О. А. ; заявник та патентовласник Загорій Г. В. ; № 106032; заявл. 24.12.2013; опубл. 10.07.2014, Бюл. № 13. – 4 с.
4. Пат. на корисну модель 51684 Україна, МПК (2009) C07D 295/084 (2006.01). Застосування 1-(адаманти-1-алкокси)-3-діалкіламіно-2-пропанолів як засобів, які мають це-

ребропротекторну активність / Короткий Ю. В., Степанюк Г. І., Ходаківський О. А., Лозинський М. О., Смертенко О. А., Черноіван Н. Г.; заявник та патентовласник Інститут органічної хімії НАН України. – № у 201001439; заявл. 12.02.2010; опубл. 26.07.2010, Бюл. № 14. – 6 с.

5. Пат. на корисну модель 59354 Україна, МПК (2011.01) C07D 295/084 (2006.01). Застосування 1-(1-адамантил-1-алкокси)-3-аміно-2-пропранололів, як засобів, які мають кардіопротекторну активність / Короткий Ю. В., Ходаківський О. А., Степанюк Г. І., Черноіван Н. Г., Лозинський М. О., Смертенко О. А.; заявник та патентовласник Інститут органічної хімії НАН України. № у 2010 13028; заявл. 02.11.2010.; опубл. 10.05.2011, Бюл. № 9. – 12 с.

6. Пискунов А.К. Биомаркеры нейровоспаления. // *Нейрохимия*. 2010;27(1):63–73.

7. Семененко АІ, Семененко НО, Ходаківський ОА та ін. Дослідження впливу різних за якісним складом інфузійних розчинів на динаміку активності нейронспецифічної енлази хворих з гострим ішемічним інсультом. // *Запорізький медичний журнал*. 2018;6(111):757–761. doi: 10.14739 / 2310-1210. 2018.6.146545.

8. Ходаківський ОА. Порівняльна оцінка впливу похідних адамантану сполук ЮК-1 та ЮК-4 на активність NMDA-рецепторів. *Клін. фармація*. 2011;4:60–63.

9. Ходаковский АА, Маринич ЛИ, Багаури ОВ. Особенности формирования постреперфузионного повреждения нейронов – характеристика модели «ишемия-реперфузия». Новые направления и перспективы развития современной церебропротекторной терапии ишемического инсульта. // *Врач-аспирант*. 2013;3(58):69–76.

10. Ходаківський ОА, Жабоедова НВ, Рокунець ІІ та ін. Порівняльна оцінка впливу адемола та німодипіну на церебральну гемодинаміку в корі головного мозку за умов експериментального субарахноїдального крововиливу. // *Світ медицини та біології*. 2016;3:150–153.

11. Burd I, Welling J, Kannan G, Johnston M. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. // *Adv Pharmacol*. 2016;76:85–101.

12. Carney N, Totten AM, O'Reilly C et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition Reviewed for evidence-based integrity and endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons. September 2016/https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines for Management of Severe TBI 4th_Edition.pdf.

13. Geeraerts T, Velly L, Abdennour L et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24hours). // *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37(2):171–186. doi: 10.1016/j.accpm.2017.12.001.

14. Cooper AJ, Jeitner TM. Central role of glutamate metabolism in the maintenance of nitrogen homeostasis in normal and hyperammonemic brain. // *Biomolecules*. 2016;6(2):390–398.

15. Janish K, Nguyen HS, Patel M et al. Management of Adult Traumatic Brain Injury: A Review. // *Journal of & Treatment*. 2016;5:300–320. doi: 10.4172/2167-1222.1000320.

16. Kuo BJ, Vaca SD, Vissoci JRN et al. A prospective neurosurgical registry evaluating the clinical care of traumatic brain injury patients presenting to Mulago National Referral Hospital in Uganda. // *PLoS One*. 2017;12(10):182–185. doi: 10.1371/journal.pone.0182285.

17. Li CY, Karmarkar A, Adhikari D, Ottenbacher K, Kuo YF. Effects of Age and Sex on Hospital Readmission in Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(7):1279-1288.

e1. doi:10.1016/j.apmr.2017.12.006

18. Llompарт-Pou JA, Pérez-Bárcena J. Geriatric traumatic brain injury: An old challenge. // *Med Intensiva*. 2019;43(1):44-46. doi: 10.1016/j.medin.2018.02.009.

19. Long B, Koyfman A. Secondary Gains: Advances in Neurotrauma Management. // *Emerg Med Clin*. – North Am. 2018;36(1):107–133.

20. Nishizawa Y. Glutamate release and neuronal damage in ischemia. // *Life Sci*. 2001; 69:369–381.

21. Majdan M, Plancikova D, Brazinova A et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. // *Lancet Public Health*. 2016 Dec;1(2):e76-e83. doi: 10.1016/S2468-2667(16)30017-2.

22. Olloquequi J, Cornejo-Córdova E, Verdaguer E et al. Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: Therapeutic implications. // *J Psychopharmacol*. 2018;32(3):265–275.

23. Rickels E. Focus on traumatic brain injury. // *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017;43(6):729–730.

24. Semenenko AI, Kondratsky BO, Hrebtiy GI et al. Correction of neurological deficiency in patients with acute ischemic stroke by application of different qualitative composition of infusion solutions. // *Wiad Lek*. 2019;LXXII(4):543-547.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECT OF ADEMOL ON THE DYNAMICS OF NEURON-SPECIFIC ENOLASE IN TRAUMATIC BRAIN INJURY IN RATS

Semenenko S., Semenenko A., Malik S., Semenenko N., Malik L.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The great hopes of modern medicine for neuroprotective therapy have stimulated scientists around the world to actively search for new effective means of influencing the pathophysiological cascades of the development of neuronal damage.

Aim. To evaluate the effect of the use of the adamantane derivative 1-adamantylethylloxa-3-morpholino-2-propanol hydrochloride (ademol) compared with amantadine sulfate and 0.9% NaCl solution on the activity dynamics of neuron-specific enolase in rats with acute traumatic brain injury (TBI).

The therapeutic effect of ademol in experimental traumatic brain injury was evaluated using a dose of 2 mg/kg (i/v) every 12 hours for 8 days. The pseudo-operated animals and the control group received a 0.9% NaCl solution at a dose of 2 ml/kg i/v, and the comparison group received amantadine sulfate at a dose of 5 mg/kg in the same mode. To determine the effectiveness of the studied drugs in brain injury, the level of neuron-specific enolase (NSE) was used.

The course infusion in rats with TBI of solutions of ademol (2 mg/kg) and amantadine sulfate (5 mg/kg) during the 8 days of the TBI model, significantly reduced the increase in the NSE level in animals of the control pathology group by an average of 52.1 and 38.2%. Thus, the results obtained indicate that when using ademol at a dose of 2 mg/kg i/v and amantadine sulfate (5 mg/kg i/v), powerful neurocytoprotective properties appear against the background of a model head injury. Moreover, the neuroprotective effect of ademol manifested itself more clearly, since in terms of the ability to prevent the increase in NSE lev-

els, it significantly dominated the reference drug by an average of 22.5%.

Keywords: traumatic brain injury, ademol, amantadine sulfate, 0.9% NaCl, neuron-specific enolase.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АДЕМОЛА НА ДИНАМИКУ НЕЙРОН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭНОЛАЗЫ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ У КРЫС

Семенов С.И., Семенов А.И., Малик С.Л.,
Семенов Н.А., Малик Л.М.

*Винницкий национальный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Украина*

Большие надежды современной медицины на нейропротекторную терапию стимулировали ученых всего мира на активный поиск новых эффективных средств воздействия на патофизиологические каскады развития нейронального повреждения.

Цель исследования - определение влияния производной адамантана 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлорида (адемола) в сравнении с амантадином сульфата и 0,9% раствором NaCl на динамику активности нейрон-специфической энолазы у крыс с острой черепно-мозговой травмой.

Терапевтическое действие адемола при экспериментальной черепно-мозговой травме оценивали при применении в дозе 2 мг/кг (в/в) каждые 12 ч в течение 8 суток. Псевдооперированные животные и контрольная группа получали 0,9% раствор NaCl в дозе 2 мл/кг в/в, а группа сравнения - амантадин сульфат в дозе 5 мг/кг в том же режиме. Для определения эффективности исследуемых препаратов при черепно-мозговой травме (ЧМТ) использовали уровень нейрон-специфической энолазы (NSE).

Курсовая инфузия крысам с ЧМТ растворов адемола в дозе 2 мг/кг и амантадина сульфата 5 мг/кг в течение 8 дней способствовала достоверному уменьшению нарастания уровня NSE в сравнении с животными группы контроля, в среднем, на 52,1% и 38,2%, соответственно. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что при применении адемола в дозе 2 мг/кг в/в и амантадина сульфата 5 мг/кг в/в проявляются мощные нейроцитопротекторные свойства на фоне модельной ЧМТ. Причем нейропротекторный эффект адемола проявился более отчетливо, поскольку по способности препятствовать нарастанию уровня NSE он достоверно превосходил референс-препарат, в среднем, на 22,5%.

რეზიუმე

ადემოლის მოქმედების შეფასება ნეირონ-სპეციფიკური ენოლაზას დინამიკაზე ქალაქგინის ტრავმის დროს ვირთაგვებში

ს.სემენენკო, ა.სემენენკო, ს.მალიკი, ნ.სემენენკო,
ლ.მალიკი

ვინიცას ნ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

თანამედროვე მედიცინის მიღწევებმა ნეიროპროტექტორული თერაპიის მიმართულებით მსოფლიოში გააქტიურა ნეირონული დაზიანების განვითარების პათოფიზიოლოგიურ კასკადზე მოქმედი ახალი ეფექტური საშუალებების სამეცნიერო ძიება.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადამანტანის წარმოებულის - 1-ადამანტილეტილოქსი-3-მორფოლინო-2-პროპანოლის ჰიდროქლორიდის (ადემოლი) მოქმედების განსაზღვრა ამანტადინ სულფატის და NaCl-ის 0,9%-იან ხსნართან შედარებით ნეირონ-სპეციფიკური ენოლაზას აქტივობის დინამიკაზე ქალაქგინის ტრავმის დროს ვირთაგვებში.

ადემოლის თერაპიული მოქმედება ქალაქგინის ექსპერიმენტული ტრავმის დროს შეფასდა მისი გამოყენებისას დოზით 2 მკ/კგ ყოველ 12 საათში 8 დღის განმავლობაში. ფსევდოოპერირებული ცხოველები და საკონტროლო ჯგუფი იღებდა NaCl-ის 0,9%-იან ხსნარს დოზით 2 მკ/კგ ინტრავენურად, ხოლო შედარების ჯგუფი - იგივე რეჟიმში ამანტადინ სულფატს, დოზით 5 მკ/კგ. შესასწავლი პრეპარატების ეფექტურობის განსაზღვრისათვის ქალაქგინის ტრავმის დროს გამოყენებულია ნეირონ-სპეციფიკური ენოლაზას (NSE) დონე.

ადემოლის ხსნარის 2 მკ/კგ და ამანტადინ სულფატის 5 მკ/კგ ინფუზიის კურსმა 8 დღის განმავლობაში ქალაქგინის ტრავმის დროს, საკონტროლო პათოლოგიის ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, ხელი შეუწყო NSE-ის დონის სარწმუნო შემცირებას და საშუალოდ შეადგინა, 52,1% და 38,2%, შესაბამისად.

ამრიგად, მიღებული შედეგები მოწმობს, რომ ქალაქგინის მოდელირებული ტრავმის დროს ადემოლის 2 მკ/კგ ინტრავენურად და ამანტადინ სულფატის 5 მკ/კგ გამოყენებისას ვლინდება მათი მძლავრი ნეიროპროტექტორული თვისებები. ამასთან, ადემოლის ნეიროპროტექტორული ეფექტი უფრო მკაფიოა: NSE-ის დონის ზრდისადმი წინააღმდეგობის უნარის თვალსაზრისით ის რევერენს-პრეპარატს აღემატება, საშუალოდ, 22,5%-ით.

THE DYNAMICS OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES IN THE EARLY PERIOD AFTER COMBINED EFFECTS OF A HIGH DOSE GAMMA RADIATION AND IMMOBILIZATION STRESS (EXPERIMENTAL RESEARCH)

Tazhibayeva D., Kabdualieva N., Aitbayeva Zh., Sengaliy M., Niyazbekova K.

Non-commercial joint-stock company "Medical University of Astana", Nur-Sultan, Kazakhstan

The modern stage of development of medicine is characterized by the absence of a unified approach in understanding the essence of the processes leading to the development of neuropsychiatric disorders in sufferer of radiation emergencies [23]. In the researches of A.V. Sorokin [17], showed that the disorders mainly relate to the psychological stability of the activities of nuclear power plant operators and nuclear industry personnel under normal and emergency conditions. People exposed to radiation exposure or other "invisible" environmental factors, the stress of the radiation danger in the form of a feeling of "uncertainty", problems of adaptation, increased alertness, radiophobia and "traumatic neurosis" occur. It is known that the stress associated with the alleged fact of ionizing radiation exposure has the same intensity as the stress lesion resulting from a really experienced fact of radiation exposure. Not unimportant acquire value, in addition, is radiation anxiety among the population living in areas contaminated with accidental releases in the event of uncontrolled emergency situations [10, 12, 14, 19, 20, 21, 22].

There are three evidence-based positions explaining the occurrence of neuropsychiatric disorders among sufferers from radiation exposure. Firstly, the absolute recognition of the isolated effects of radiation on the functional activity of brain structures. The second position, on the contrary, recognizes only the weight of non-radiation, mainly psychogenic factors and completely denies the possibility of radiation exposure on the mental sphere. And, finally, the third approach takes into account the multifactorial aspect of the pathogenic effects of both radiation and non-radiation factors [13, 18].

The above facts strongly dictate, on the one hand, to study the effects of radiation on the functional activity of the central nervous system, especially on various behavioral strategies, the preservation of which is vital in emergency situations. On the other hand, the available literature does not contain information about how various somatic components of emotional stress can change due to the action of radiation in high doses, which makes it difficult to imagine a complete picture of the reaction of cells, organs and systems in response to these effects, and, moreover, it becomes difficult disclosure of the physiological mechanisms of the changes [2, 7, 16, 27].

Therefore, the problem of stress and radiation damage arising in connection with radiation accidents cannot be considered in isolation from each other, since there is conflicting information about the effects of combined exposure. It is not clear whether the summation of effects (additivity) occurs or whether the damaging effect will be enhanced (synergism) or weakened (antagonism).

Hypokinetic stress, designated as a disease of civilization and associated with the automation of production, the development of communications, etc., can additionally serve as a model of combined stress. On the one hand, in conditions of a danger to health, people may have a restriction of motor activity, which exacerbates [4] the likelihood of radiation

damage to the body and, above all, the brain. On the other hand, excessive mental and physical stress arising in emergency situations can reduce the effectiveness of behavior and activity up to complete disorganization and inability to move, that is, causing immobilization stress [28].

Markers of oxidative stress, which can serve as indicators of the severity of homeostasis disturbances in sufferers, can be of considerable help for a qualitative assessment of the effects of isolated and combined exposure of radiation exposure and a stress factor [25]. Both negative radiation exposure and immobilization stress can lead to the accumulation of free oxygen radicals in the body, leading to damage of lipids of cell membranes, proteins, nucleic acids and to premature aging of the cell and its death [24, 25, 26].

Thus, in a number of experimental works it was shown that in the long-period after the combined effects of radiation and emotional stress, the effects observed under the isolated influence of the stress factor and gamma radiation are exacerbated [8, 9]. This was manifested in the form of an increase in the level of primary and secondary products of lipid peroxidation and inhibition of the activity of antioxidant enzymes, as well as a decrease in the activity of energy metabolism enzymes. These results were obtained in the long-period after the combined effect of two pathogenic factors, while the early effects of the sublethal dose of gamma radiation and emotional stress have not been studied enough.

In this connection, the aim of our study was to study the dynamics of serum lipid peroxidation in rats in the early period after the combined exposure to a high dose of γ -radiation and chronic immobilization stress.

In accordance with our aim, the following tasks were set: 1. To study the dynamics of primary and secondary lipid peroxidation products under the isolated effects of radiation and chronic immobilization stress. 2. To study the content of diene conjugates and malondialdehyde in animals with the combined effects of gamma radiation and immobilization.

Material and methods. Experiments on animals were carried out in accordance with the requirements of the Geneva Convention (1990) and the Helsinki Declaration on the Humane Treatment of Animals and the Ethical Norms of the Local Ethics Committee of the Nonprofit Joint-Stock Company "Astana Medical University" (abstract from protocol №4 of December 20, 2018).

To reproduce experimental acute external radiation, the animals were exposed to a single exposure of γ -radiation at a medical linear electron accelerator CLINAC 600 C (producer VARIAN) at a dose of 6.0 Gy: SSD – 97,2 cm, SAD – 100 cm, field 40x40 cm, $t=352$ sec (SSD is the distance from the source of ionizing radiation in the apparatus up to the conditional center of the irradiated focus; SAD is the distance from the source of ionizing radiation in the apparatus to the nearest surface of the irradiated object). During the irradiation, the animals were in a specially designed cage made of organic glass with isolated box for each animal [6] (Fig. 1).

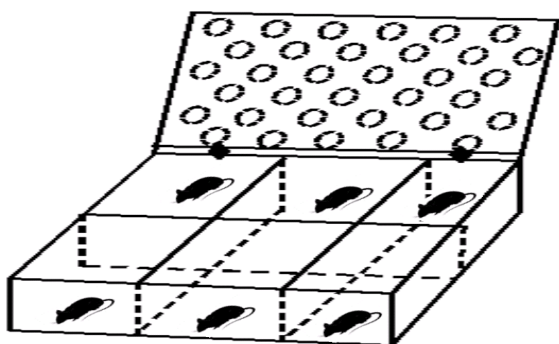


Fig. 1. Device for irradiation with isolated boxes

In all animals, serum lipid peroxidation products were determined, in which the content of diene conjugates and malondialdehyde were determined.

During the research work about studying the combined effect of high doses of gamma radiation and stress factors, we used a device that allowed us to significantly limit motor activity for a specified time without visible bodily injury of animals [1]. During 5 days of research for 6 hours, rats were continuously immobilized. To exclude the effects associated with changes in daily biorhythms, animals were exposed to hypokinetic stress at the same time - at 8 a.m. [15].

The intensity of lipid peroxidation (LPO) was determined by the accumulation of polyunsaturated fatty acids peroxidation products (PUFAs) – diene conjugates (DC) – the primary products of lipid peroxidation and malondialdehyde (MDA) – one of the secondary products.

It should be noted that normal values of primary and secondary LPO products were obtained from intact animals, which were 0.22 ± 0.02 condition units/l for the diene conjugate and 0.088 ± 0.01 nmol/l for malondialdehyde.

The determination of DC was carried out in serum hexane extracts using spectrophotometry [11]. The determination in the blood serum of the content of the secondary LPO products: malondialdehyde (MDA) and other TBA-reactive substances was carried out by the spectrofluorimetric method after reaction with thiobarbituric acid, according to the method of V.B. Gavrilov et al. [3] with slight modifications. To determine the MDA concentration, the fluorescence spectrum of the butanol extract was recorded on the spectrofluorimeter Shimadzu RF-5000 (Japan) at an excitation wavelength of 515 nm and a fluorescence wavelength equal to 545 nm. The level of MDA was judged by the intensity of fluorescence.

To evaluate the indicators of lipoperoxides in the experiment, 48 white outbred rats were used, which were subsequently divided into 4 groups: Group I – intact animals (n = 12); Group II – rats, once irradiated on the day of the research on a medical linear electron accelerator Clinac 600 C (producer VARIAN) at a dose of 6.0 Gray (Gy) (n=12); Group III – with modeling of chronic immobilization stress in animals (n=12); Group IV – rats were irradiated by a single external acute exposure at a dose of 6.0 Gy in combination with subsequent chronic immobilization stress (CIS) (n=12). Animals of group I were a comparison group for rats of groups II and III. The control groups for animals undergoing the combined effects of radiation and immobilization stress (group IV) were the values obtained in groups II and III.

The results were subjected to statistical processing, the differences were evaluated by the t-criterion Student [5]. The study

was carried out for 14 days after the isolated exposure to a pathogenic factor, as well as after their combined effect.

At the first stage of the research, we studied the dynamics the effect of acute total irradiation on the dynamics of quantitative changes in the primary and secondary products of lipid peroxidation.

An analysis of the results had allowed to establish, first of all, an increase in the level of primary LPO products: the content of diene conjugates (DC) in the blood serum of group II rats exceeded the initial level by 2 times, compared with animals of the control group, throughout the study period (Fig. 2).

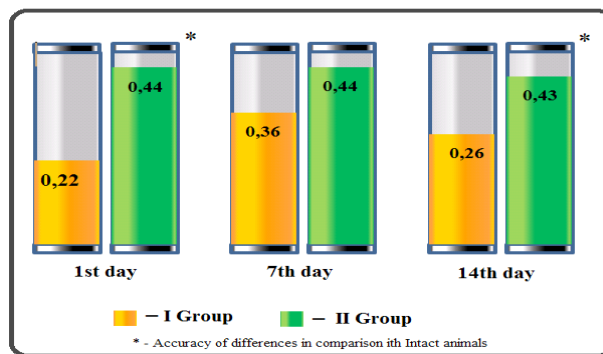


Fig. 2. Parameters of DC indicators (conditional units/l) in intact animals (group I) and in rats of the experimental group

The accumulation rate of malondialdehyde (MDA) in the blood serum of irradiated rats was more pronounced: by the 7th day from the moment of irradiation tendency toward normalization, although the MDA level remained significantly higher by 30% compared with animals in the control group (0.17 ± 0.01 nmol/l), ($p_1 > 0.05$) (Fig. 3).

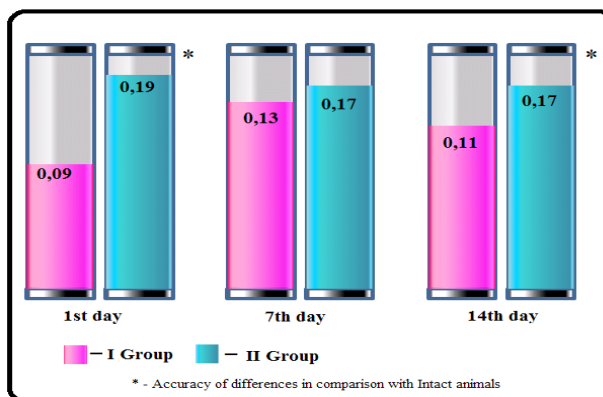


Fig. 3. Parameters of MDA indicators (nmol/l) in Groups I and II animals

At the second stage, we studied the dynamics of the activity of lipid peroxidation in animals undergoing the influence of chronic immobilization stress. Analysis of biochemical indicators of lipid peroxidation showed that already at the stage of the study of the initial parameters in the third group of rats, the prevalence of diene conjugates was found to double twice: 0.46 ± 0.02 condition units/l ($p_2 < 0.001$) versus 0.22 ± 0.02 conditional units/l (Fig. 4). The studied indicator increased by 2 times remained at the same level by the next observation period – on the 7th day of the research. The observation period on the 14th was marked by a gradual decrease in the studied parameter. So, on the 14th day from the start of the research, the level of diene conjugate

was 0.27 ± 0.02 conditional units/l, but in comparison with the control, this difference was inaccurate ($p_2 > 0.05$).

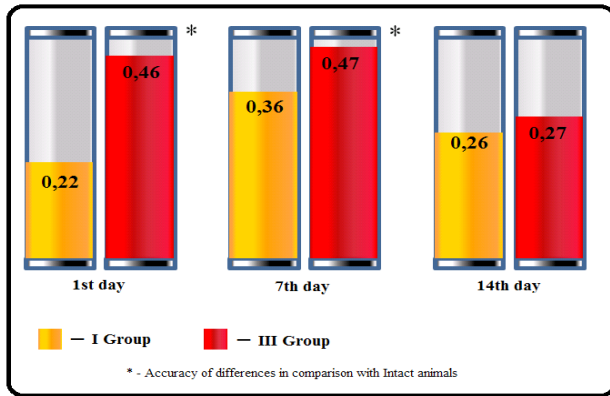


Fig. 4. Parameters of DC indicators (conditional units/l) in intact animals (group I) and in rats undergo to CIS

The dynamics of MDA content was characterized by similar changes: a twofold excess of the initial values and the approximation of the analyzed parameters of the control group values (Fig. 5).

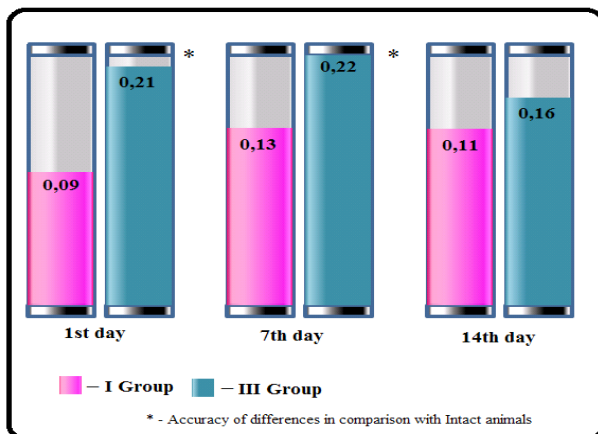


Fig. 5. Parameters of MDA indicators (nmol/l) in Group I and III animals

Thus, the results of the studies indicate that the dynamics of the content of DC and MDA was characterized by a unidirectional change: a twofold increase at the initial stage of the experiment, also maintaining this indicator for the next 7 days and returning the studied parameters to the normative data by the end of the study.

At the third stage of the experiment, we studied the activity of lipid peroxidation in rat blood serum undergo the combined effect of high doses of γ -radiation and hypokinetic stress. Analysis of biochemical research data revealed that in the experimental group, after combined exposure of acute radiation and modeling the stress-reaction of the body, the maximum increase in the level of primary lipid peroxidation products was observed. If in animals with an isolated effect of γ -radiation and immobilization stress (control groups II and III), the level of DC activity on the 1st day from the beginning of the research was on average at the same level (0.44 ± 0.03 conditional units/l, $p_1 < 0.001$ and 0.46 ± 0.02 conditional units/l, $p_2 < 0.001$ respectively) in groups II and III, then in the experimental group the studied indicator was 20% significantly higher (0.55 ± 0.02 conditional units/l, p_3

and $p_4 < 0.05$), thereby exceeding the level of the initial indicators by more than 2 times (Fig. 6).

A similar dynamics of changes was revealed on the 7th day of the study, when the studied biochemical parameter was determined at the level of 0.54 ± 0.01 conditional units/l (p_3 and $p_4 < 0.05$), which exceeded the indices of the control groups on average 1.3 times.

After 2 weeks from the start of the experiment, the DC level had tendency to decrease and reduced by 15% compared with the results of the indicators at the initial stage of the research.

According to the obtained data, in the dynamics of the primary products of free radical oxidation in the blood of animals of both the control and experimental groups from the DC revealed uniform changes at the initial stage of the research, which were accompanied by an increase in the content of this type of lipoperoxides.

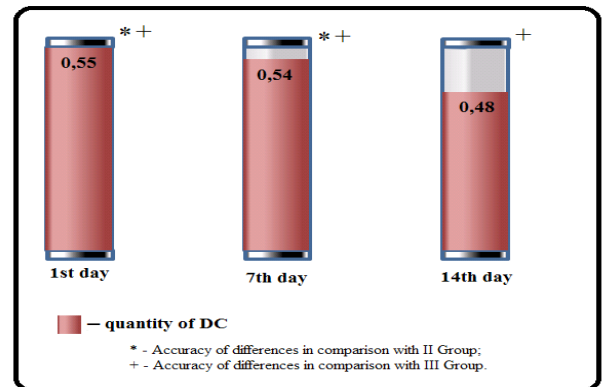


Fig. 6. Parameters of DC indicators (conditional units/l) in animals of control groups (Groups II and III), and in rats undergo to the combined effect of high-dose irradiation and CIS

At the same time, an increase in the concentration of secondary lipid peroxidation products in animals exposed to both high doses of γ -radiation and stress as a result of chronic immobilization was noteworthy. Moreover, the content of MDA exceeded the baseline by the 1st and 7th day of the study 2.5 times (Figure 7). The values of the studied indicator was 0.23 ± 0.01 nmol/l (p_3 and $p_4 > 0.05$) and 0.25 ± 0.02 nmol/l ($p_3 < 0.05$ and $p_4 > 0.05$), respectively whereas the initial value was 0.09 ± 0.01 nmol/l. And on the following days of the experiment, the level of the studied biochemical indicator was similar, and increased by 70% compared with animals in the control groups.

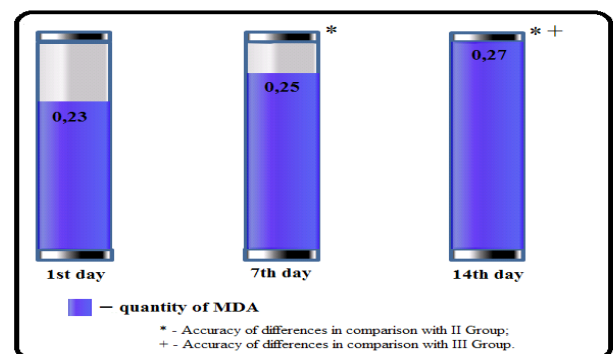


Fig. 7. Parameters of MDA indicators (nmol/l) in control groups (II and III groups) animals and in rats undergo to the combined effects of high-doses of radiation and CIS

At studying the lipid peroxidation indicators, it was found that the MDA level in both the experimental and control groups of animals for the entire research period increased by an average of 1-1.5 times in comparison with the initial data obtained in intact animals (0.09 ± 0.01 nmol/l).

Thus, our study showed that the isolated effects of chronic immobilization stress and the sublethal dose of gamma radiation cause accumulation of primary and secondary products of lipid peroxidation, and in the early period after their combined exposure, the summation of pathogenic effects is observed, which is manifested by an increase in the content of diene conjugate and malonic dialdehyde, which indicates the activation of free radical oxidation.

REFERENCES

1. Акполатова Г.М. Влияние «медиаторных веществ» фетальных клеток на изменение адаптивных реакций организма при стрессе, вызванном иммобилизацией и гипоксией (экспериментальное исследование): автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.16 – Патологическая физиология, Астана: КазГМА, 2008, 23 с.
2. Воронцова З.А., Никитюк Д.Б., Кудяева Э.Ф. Аналитический подход морфоклинической интерпретации системы крови после инкорпорирования радионуклидов (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2017; 24(1): 191-202.
3. Гаврилов В.Б. Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы медицинской химии. 1987; 1(33): 122-188.
4. Гайдук Ф.М., Прилипко Л.Л., Нягу А.И. и соавт. Результаты пилотного проекта ВОЗ «Внутриутробное повреждение мозга». Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле: Тезисы междунар. конф. Киев. 1995: 316-317.
5. Гланс С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика. 1998; 459 с.
6. Жетписбаев Б.А., Сандыбаев Н.Н., Базарбаев Н.А., Ильдербаяев О.З. Клетка для облучения экспериментальных животных. Инновационный патент на изобретение №21532. Бюллетень №8, 14.08.2009, 4 с.
7. Иванов В.К., Чекин С.Ю., Максютов М.А. и др. Радиационный риск заболеваемости гипертониями среди российских участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017; 1(62): 32.
8. Ильдербаяева Г.О., Жетписбаев Б.А., Ильдербаяев О.З., Талдыкбаев Ж.С., Бекеева С.А. Обменный процесс организма в отдаленном периоде после сочетанного воздействия радиации и эмоционального стресса. // Медицинские новости Грузии. 2016; 1 (250): 76-82.
9. Ильдербаяева Г.О. Влияние экстракта на активность ферментов энергетического метаболизма после сочетанного действия эмоционального стресса и сублетальной дозы γ -излучения в отдаленном периоде. // Наука и Здоровоохранение. 2016; 3: 107-118.
10. Исаева Н.А., Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф. Биоэлектрическая активность мозга работников Нововоронежской и Белоярской АЭС при разных уровнях психофизиологической адаптации к условиям их трудовой деятельности. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016; 5(61): 5-12.
11. Каган, В.Е. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. М.: Наука. 1986; 136.
12. Кашеев В.В., Чекин С.Ю., Карпенко С.В. и др. Заболеваемость психическими расстройствами и расстройствами поведения в когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: предварительный анализ. // Радиация и риск. 2015; 4(24): 7-19.
13. Ласкова Н.А., Третьякова Е.Е., Ласков В.Б., Логачева Е.А. Характеристика астено-вегетативных нарушений у операторов атомной электростанции // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 2(2): 234-236.
14. Рымашевская И.Н. Радиация и ее влияние на человека. // Материалы научной сессии ученых Альметьевского государственного нефтяного института. 2015; 1(1): 184-186.
15. Сантана Вега Леонель. Роль индивидуальных особенностей двигательной активности в развитии гипокинетического стресса у крыс: Автореферат на соискание степени кандидата биологических наук. СГУ. Симферополь, 1991: 21.
16. Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н. Функциональное состояние почек и иммунологические нарушения при остром комбинированном воздействии обедненным ураном // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017; 2: 93-98.
17. Сорокин А.В. Психосоматические расстройства оперативного персонала АЭС. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2004, 44 с.
18. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Воздействие факторов Чернобыльской аварии на психоневрологический статус ликвидаторов-вертолетчиков // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018; 4(63): 22-32.
19. Чекин С.Ю., Кашеев В.В., Карпенко С.В. Группы риска по классу болезней «психические расстройства и расстройства поведения» среди участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих в Калужской области. // Радиация и риск. 2017; 1(26): 23-34.
20. Шевченко А.А., Дорогань С.Б., Курбат М.Н. и др. Гигиенические и санитарно-просветительские основы профилактики радиотревожности населения регионов с предприятиями ядерно-энергетического комплекса // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017; 15(5): 532-537.
21. В.М. Шубик, Н.В. Алишев, Б.А. Драбкин, О.В. Баранова, Т.М. Королева, Е.И. Пучкова Психологический стресс – иммунитет – здоровье Сообщение 1. Радиация – стресс – иммунитет – здоровье у ветеранов подразделений особого риска // Радиационная гигиена. 2012; 5(3): 38-47.
22. Bing Wang, Takanori Katsube, Nasrin Begum and Mitsuru Neno. Revisiting the health effects of psychological stress—its influence on susceptibility to ionizing radiation: a mini-review // Journal of Radiation Research. 2016; 4(57): 325–335.
23. Drozdovitch V., Khrouch V. Influence of the external and internal radioactive contamination of the body and the clothes on the results of the thyroidal ^{131}I measurements conducted in Belarus after the Chernobyl accident. Part 1: Estimation of the external and internal radioactive contamination. // Radiat Environ Biophys. 2019; 2(58): 195-214.
24. Esra Birben, Umit Murat Sahiner, Cansin Sackesen, Serpil Erzurum, Omer Kalayci Oxidative Stress and Antioxidant Defense. // World Allergy Organization Journal. 2012; (5): 9–19;
25. Ilaria Marrocco, Fabio Altieri, and Ilaria Peluso Measure-

ment and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2017, Article ID 6501046, 1-32.
26. Sven Löchner GSI Darmstadt SD Gruppenseminar Radiation Damages to Electronic Components Strahlungsschädigungen an elektronischen Bauteilen. 2011; 64 p.
27. Yann Guéguen, David Suhard, Clémentine Poisson et al.

Low-concentration uranium enters the HepG2 cell nucleus rapidly and induces cell stress response. // Toxicology in Vitro. 2015; 30(1): 552-560.
28. Zukhbaia T.M., Efimov V.I. Combined effects of prolonged hypokinesia and ionizing radiation on the hematopoietic system and lymphatic organs of rats // Aviakosm Ekolog Med. 1995;29(5):42-46.

SUMMARY

THE DYNAMICS OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES IN THE EARLY PERIOD AFTER COMBINED EFFECTS OF A HIGH DOSE GAMMA RADIATION AND IMMOBILIZATION STRESS (EXPERIMENTAL RESEARCH)

Tazhibayeva D., Kabdualieva N., Aitbayeva Zh., Sengaliy M., Niyazbekova K.

Non-commercial joint-stock company "Medical University of Astana", Nur-Sultan, Kazakhstan

The aim of the study was to study the dynamics of lipid peroxidation processes in rat blood serum in the early period after combined exposure to gamma radiation and immobilization stress. The study was conducted on 48 white outbred rats, which were subsequently divided into 4 groups: group I - intact animals (n = 12); Group II - rats once irradiated on the day of the study on a medical linear electron accelerator Clinac 600 C (manufacturer VARIAN) at a dose of 6.0 Gray (Gy) (n = 12); Group III - with modeling of chronic immobilization stress in animals (n = 12); Group IV - rats

irradiated once with acute external exposure at a dose of 6.0 Gy in combination with subsequent chronic immobilization stress (n=12).

The results of the study showed that in rats in the early period after the combined effects of gamma radiation and chronic immobilization stress, the processes of free radical oxidation are activated, which is manifested in an increase in the content of primary and secondary products of lipid peroxidation.

Keywords: radiation, emotional stress, lipid peroxidation, the combined impact

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЫСОКОЙ ДОЗЫ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ И ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Тажибаева Д.С., Кабдуалиева Н.Б., Айтбаева Ж.Б., Сенгалий М.Ж., Ниязбекова К.К.

Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

Цель исследования – изучить динамику процессов липопероксидации в сыворотке крови крыс в раннем периоде после сочетанного воздействия гамма-излучения и иммобилизационного стресса. Исследование проведено на 48 белых беспородных крысах, которые разделены на 4 группы: I группа - интактные животные (n=12); II группа - крысы, однажды облученные в день исследования на медицинском линейном ускорителе электронов Clinac 600 C (производитель VARIAN) в дозе 6,0 Грэй (Гр) (n=12); III группа - с моделированием хронического иммобилизационного стресса

у животных (n=12); IV группа – крысы, облученные однократно острым внешним воздействием в дозе 6,0 Гр в сочетании с последующим хроническим иммобилизационным стрессом (n=12).

Результаты проведенного исследования показали, что у крыс в раннем периоде после сочетанного воздействия гамма-излучения и хронического иммобилизационного стресса наблюдается активация процессов свободнорадикального окисления, что проявляется в увеличении содержания первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов.

რეზიუმე

ლიპოპეროქსიდაციის პროცესების დინამიკა გამა-გამოსხივების მაღალი დოზის და იმობილიზაციური სტრესის შერწყმული მოქმედების შემდგომ ადრეულ პერიოდში (ექსპერიმენტული კვლევა)

დ.ტაჯიბაევა, ნ.კაბდუალიევა, ჟ.აიტბაევა, მ.სენგალი, კ.ნიაზბეკოვა

ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნურ-სულტანი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლიპოპეროქსიდაციის პროცესების დინამიკის შეფასება ვირთავების სისხლის შრატში გამა-გამოსხივების მაღალი დოზის და იმობილიზაციური სტრესის შერწყმული მოქმედების შემდგომ ადრეულ პერიოდში. კვლევა ჩატარდა 48 თეთრ უჯიშო ვირთავებზე, რომლებიც დაიყო 4 ჯგუფად: I ჯგუფი – ინტაქტური ცხოველები (n=12); II

ჯგუფი - კვლევის დღეს ერთხელ დასხივებული ელექტრონების სამედიცინო ხაზოვან ამანქარებელზე Clinac 600 C (მწარმოებელი VARIAN), დოზით 6,0 გრეი (n=12); III ჯგუფი - ცხოველები მოდელირებული ქრონიკული იმობილიზაციური სტრესით (n=12); IV ჯგუფი - კვლევის დღეს ერთხელ დასხივებული მწვავე გარეგანი ზემოქმედებით, დოზით 6,0 გრეი, შემდგომ ქრონიკულ

იმობილიზაციურ სტრესთან შერწყმით (n=12). კვლევის შედეგების მიხედვით, ვირთავებს გამა-გამოსხივების მაღალი დოზის და იმობილიზაციური სტრესის შერწყმული მოქმედების შემდგომ ადრეულ პერიოდში

აღნიშნათ თავისუფალრადიკალური ჟანგვითი პროცესების აქტივაცია, რაც ვლინდება ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პირველადი და მეორადი პროდუქტების შემცველობის მომატებით.

ДИНАМИКА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ ГИПОКСИИ В ПЕРИОД ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Джафарова Г.К.

Институт физиологии им. акад. А. Караева НАН Азербайджана, Баку, Азербайджан

Кислородная недостаточность, являющаяся основной патологических процессов многих заболеваний и критических состояний, вызывает неоднородную выраженность сдвигов функционального состояния органов и систем. При недостатке кислорода для поддержания гомеостаза происходит полная реорганизация организма и реализуется стереотипная неспецифическая перестройка метаболизма. Дефицит кислорода требует максимальной мобилизации и напряжения потенциальных адаптивных возможностей организма [1]. Следует отметить, что антенатальная гипоксия является значимым повреждающим фактором, влияющим на развитие организма который в пренатальном периоде вызывает многочисленные отклонения в развитии многих систем, в том числе и системы гемостаза [11,14]. Из литературных данных [14] известно, что в системе гемостаза в экспериментальных условиях создаются первичные адаптивные условия для поддержания жидкого баланса внутренней среды, так как основные гематологические сдвиги при гипоксии создают условия для нарушения микроциркуляторного гемостаза и активации внутрисосудистого свертывания крови. Необходимо отметить, что тромбогеморрагические расстройства по сей день являются частым осложнением тяжелых форм неонатальной патологии и непосредственной причиной смерти в этом периоде. Распространенность геморрагических и тромботических расстройств обусловлена значительными изменениями системы гемостаза в период новорожденности. Значимой клинической особенностью состояния гемостаза плодов, новорожденных и детей в первые месяцы жизни выявляется тенденция к более легкому возникновению разнонаправленных нарушений в сравнении с таковыми у детей старшего возраста и взрослых [2,4,7].

Целью исследования явилось изучение реакции коагуляционного гемостаза в ответ на гипоксию у крыс молодого и половозрелого возраста, подвергнутых воздействию гипоксии в зародышевой, предплодной и плодной стадиях пренатального онтогенеза.

Материал и методы. Изучалось воздействие гипоксии в разные периоды пренатального развития на ряд показателей свертываемости крови крыс одного и шести месячного возраста. Объектом исследования были беспородные белые крысы разного возраста. Изучалось воздействие гипоксии в разные периоды пренатального развития на ряд показателей свертываемости крови крыс одного и шести месячного возраста. Для изучения воздействия гипоксии в каждой возрастной категории крысы были разделены на 4 группы: одна контрольная – крысы, матери которых период беременности

проводили в нормальных условиях вивария и 3 экспериментальные группы – крысы, матери которых в соответствующие периоды беременности (зародышевый, предплодный и плодный) проводили в гипоксических условиях. В каждой группе было по 15 особей, в целом в эксперименте использовано 120 особей крыс. Гипоксию моделировали в герметически закрытой барокамере объемом 0,12 м³. В течение соответствующего периода беременности - (E₁-E₇) зародышевый, (E₈-E₁₅) предплодный и (E₁₆-E₂₁) плодный период крысы ежедневно в течение 20 минут содержались в барокамере с непрерывно вентилируемыми газами - 95% азота и 5% кислорода. После гипоксии беременных крыс пересаживали в виварий с нормальными условиями для течения беременности. У потомства гипоксированных крыс в возрасте 1 и 6 месяцев изучалась динамика показателей коагуляционного гемостаза крови. Проводился сравнительный анализ этих показателей с таковыми контрольной группы. Забор крови осуществлялся стандартизированным способом венопункции для гемостазиологических лабораторных исследований с использованием 3,2 % раствора цитрата. Для оценки общего состояния системы свертывания крови первоначально определяли время образования сгустка по методу Моравица, а затем рекальцификации плазмы - по методу Хауэлл [3]. Для оценки конечного этапа определялась концентрация фибриногена. Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программного анализа. Достоверность различий исследуемых несвязанных выборочных данных определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Данные выражались в процентном соотношении.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ коагуляционных показателей крови экспериментальных и контрольных крыс проводился с помощью гематологических тестов. Первая серия экспериментов по исследованию времени свертывания крови проведена на одномесечных крысах. Результаты показали, что время свертывания крови у экспериментальных животных было больше в сравнении с контрольной группой, так как гемостаз у этих животных имел тенденцию к гипокоагуляции. Показатели свертываемости крови экспериментальных животных находились в зависимости от их возраста и периода эмбрионального развития, в котором они подвергались воздействию гипоксии. Выявлено, что к воздействию гипоксии на свертываемость крови более чувствительными был зародышевый период эмбрионального развития в сравнении с другими периодами пренатального онтогенеза. Установлено также, что

у крыс, подверженных гипоксии в зародышевый период (176,7±15,6 с.), наблюдалось увеличение времени свертываемости крови на 13%, а у крыс, подверженных гипоксии в предплодный (170,4±8,4 с.) и плодный периоды (168,3±10,3 с.) - на 10% в сравнении с контрольной группой (153,8±7,4 с.) (рис. 1).

Для выявления изменений в системе свертывания крови в половозрелом периоде проведены аналогичные исследования на 6-месячных крысах. Состояние системы свертывания у зрелых животных изучалось как у самцов, так и у самок. У шестимесячных крыс, также как и у одномесячных, зародышевый период эмбрионального развития в сравнении с другими периодами был более чувствителен к гипоксии: среднее значение времени свертывания крови у самцов контрольной группы составило 148±5,6 с., а у самок - 138±3,4 с., а в экспериментальной группе наблюдалось снижение этого показателя до 106±4,2 с. у самцов и до 95±6,0 с. - у самок; у этих животных общее время коагуляции сократилось на 29% ($p<0,01$) в сравнении с контрольной группой. У крыс, подверженных гипоксии, время свертывания в предплодный период составило 122±7,1 с. у самцов; 104±5,3 с. - у самок, а в плодный - 128±7,6 с. у самцов; 117±5,7 с. у самок, т.е. сократилось, в среднем, на 14-16% ($p<0,05$) в сравнении с контрольной группой. Следует отметить, что у самцов и у самок наблюдались аналогичные изменения в системе свертывания крови. Статистический анализ результатов показал, что у шестимесячных экспериментальных животных способность к свертыванию крови под влиянием гипоксии повышается и определяется склонность системы гемостаза к гиперкоагуляции (рис. 1). Результаты экспериментов показали, что свертывающая способность крови у шестимесячных экспериментальных животных в сравнении с одномесячными крысами ускоряется.

С целью сравнительной оценки изменений, вызванных гипоксией, в общем состоянии системы свертывания крови у крыс в 1- и 6-месячном возрасте определено время рекальцификации плазмы (рис. 2). Результаты исследований по определению времени рекальцификации выявили идентичность этих показателей с данными по определению времени свертывания крови. Так, у экспериментальных одномесячных крыс в сравнении с контрольной группой зарегистрировано увеличение времени рекальцификации плазмы, что более выражено на зародышевой стадии: 81±4,1 с., - у кон-

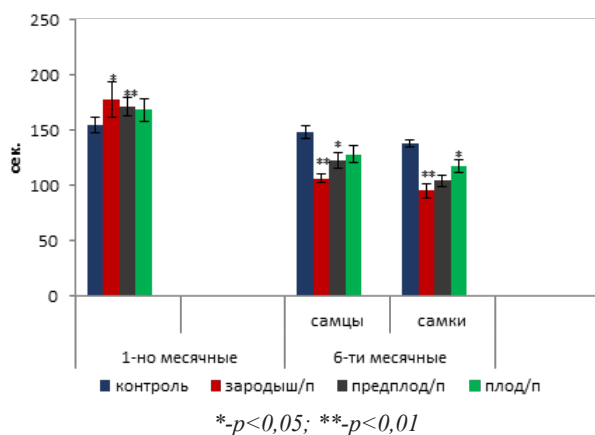


Рис. 1. Диаграмма средней продолжительности времени свертывания крови у одно- и шестимесячных крыс, пренатально развившихся в условиях гипоксии матери

трольных крыс, 91,3±5,2 с. - у экспериментальных, наблюдалось 11% увеличение, а при определении времени рекальцификации плазмы у шестимесячных крыс наблюдалось повышение свертываемости крови; эти изменения были более выражены в зародышевом периоде эмбрионального развития: у контрольных самцов - 105±4,1 с., у самок - 85±4,8 с., у самцов опытной группы - 83,5±1,4 с., у самок опытной группы - 72±2,0 с. Так, время рекальцификации снижалось до 21% в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$). Таким образом, результаты показали, что под влиянием гипоксии в зародышевом периоде эмбрионального развития у одномесячных крыс наблюдается гипокоагуляционный сдвиг, а у шестимесячных - гиперкоагуляционный сдвиг в системе свертывания крови.

Известно, что фибриноген является единственным субстратом в формировании фибриновых волокон, которые образуют основу сгустка. Этот процесс характеризует последнюю стадию коагуляции. У животных обеих групп для отслеживания эффектов гипоксии в разных возрастных группах определена концентрация фибриногена. Первая серия опытов проведена на одномесячных крысах. Статистический и сравнительный анализ результатов выявил снижение содержания фибриногена у животных, подвергшихся гипоксии во время эмбрионального развития. Наиболее чувствительные стадии по влиянию антенатальной гипоксии зарегистрировались в зародышевый и предплодный периоды эмбрионального развития; так как у контрольных крыс концентрация фибриногена, в среднем, составила 275±5,7 мг%, а у крыс, подверженных гипоксии в зародышевый и предплодный период, этот показатель составил 183±11,3 мг% и 197±7,2 мг%, соответственно. Выявлено, что содержание фибриногена значительно снизилось у животных, подвергшихся гипоксии в зародышевый период - на 34% и в предплодный период - на 29% ($p<0,01$) в сравнении с контрольной группой (рис.3). Удлинение времени тромбина и, следовательно, снижение уровня фибриногена отражают склонность системы гемостаза к гипокоагуляции [9,13].

Вторая серия исследований проведена на шестимесячных крысах, подвергшихся гипоксии в зародышевый, предплодный и плодный периоды и находящихся в нормальном эмбриональном развитии. Сравнительный анализ результатов показал небольшое увеличение концентрации фибриногена у животных экспериментальной группы в сравнении с кон-

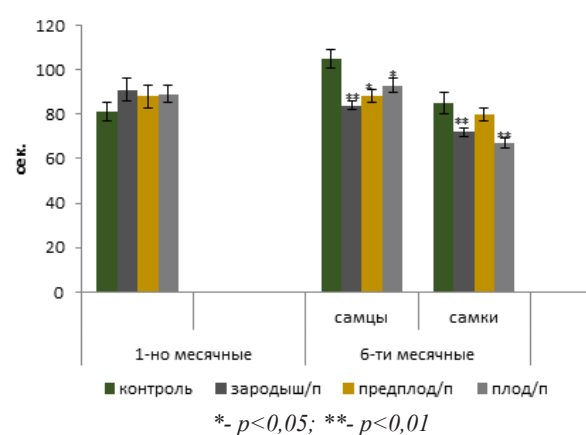


Рис. 2. Диаграмма средней продолжительности времени рекальцификации плазмы крови у одно- и шестимесячных крыс, пренатально развившихся в условиях гипоксии матери

трольной группой - у самцов $234 \pm 0,5$ мг%, у самок $217 \pm 0,5$ мг%. Этот показатель более выражен (у самцов $268 \pm 0,2$ мг%, у самок $242 \pm 0,3$ мг%) у крыс, подвергшихся гипоксии в плодный период эмбрионального развития - зафиксировано увеличение количества фибриногена у животных из экспериментальной группы на 13%, что указывает на склонность системы гемостаза к гиперкоагуляции вследствие концентрации фибриногена.

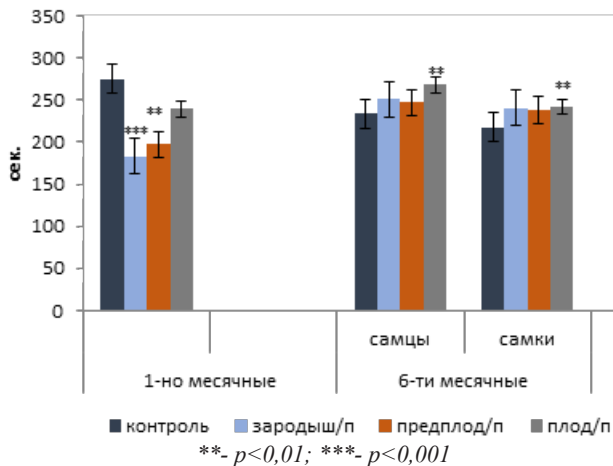


Рис. 3. Диаграмма средней продолжительности концентрации фибриногена у одно- и шестимесячных крыс, пренатально развившихся в условиях гипоксии матери

Проведенные исследования в области изучения динамики свертываемости свидетельствуют о неустойчивости системы свертывания крови у крыс, подвергнутых гипоксии на отдельных этапах внутриутробного развития. Обнаружено, что показатели системы свертывания различаются в зависимости от периода эмбрионального развития, в котором животное подвергали воздействию гипоксии. Эти данные согласуются с результатами других исследований [5,8,14], которые получены при воздействии гипоксии в высокогорных условиях и выявлено ускорение процесса коагуляции у половозрелых крыс.

Известно, что эффекты антенатальной гипоксии вызывают функциональные и метаболические изменения в мозге и печени, которые в большей степени подвержены дефициту кислорода. В результате, патологическая изменчивость гепатоцитов может привести к снижению протромбина, синтезу фибриногена и нарушению свертываемости крови из-за дефицита факторов VII, IX, X [6]. Результаты наших исследований на крысах подтвердили этот факт. Таким образом, снижение содержания фибриногена у крыс в возрасте одного месяца, подвергшихся гипоксии во время эмбрионального развития, привело к склонности системы гемостаза к гипокоагуляции и снижению способности к свертыванию крови. Сдвиг гемостаза в сторону гипокоагуляции у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию, подтвержден рядом исследований [4,10,12]. Необходимо отметить, что антенатальная гипоксия нарушает усвоение глюкозы в печени, что приводит к длительным нарушениям в организме, вызывая изменения в системе свертывания крови у взрослых особей. С другой стороны, острый или хронический стресс, который вызывает нарушения в центральной нервной системе, может привести к гиперкоагуляции ввиду активации различных нейроэндокринных путей, что, по всей вероятности, объясняет повышение

свёртывающей способности крови у шестимесячных крыс. В результате наблюдаемых изменений тканевого метаболизма жизненно важных органов в них может возникнуть ишемия и некроз, что чревато патологическими процессами.

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования позволяет заключить, что антенатальная гипоксия вызывает изменения в системе крови, как у одномесячных, так и шестимесячных крыс, что выражается в гипо- и гиперкоагуляции различной степени. Выявлено, что уровень этих сдвигов определяется выраженностью гипоксии, а наблюдаемые изменения связаны не с повышением или снижением концентрации какого-либо одного фактора свертывания крови, а со сдвигом динамического равновесия всей системы. В результате следует вывод о том, что под влиянием гипоксии наблюдаются значимые изменения в системе свертывания крови, которые ведут к необратимым разрушительным нарушениям организма.

ЛИТЕРАТУРА

- Абиева Э.Ш. Влияние гипоксии перенесенной в период органогенеза на динамику активности сукцинатдегидрогеназы головного мозга крыс. *Новости НАН Азербайджана (биология и медицинские науки)* том 70, №1, с. 55-60 (2015)
- Голуб И. Е., Зарубин А. А., Михеева Н. И., Ваняркина А. С., Иванова О. Г. Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных в течении первого часа жизни. *Общая реаниматология*, 2017, 13; 1, с 17-23.
- Елисеева Е. Е. *Анализы. Полный справочник*. М.: Эксмо. 2006. С. 42-50.
- Зарубин А.А., Голуб И.Е., Богданова А.Д., Мельников В.А., Ионушене С.В., Федорова О.С. Применение лечебной гипотермии при лечении тяжелой интранатальной асфиксии. *Universum: Медицина и фармакология*. 2015; 11 (22): URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2714>
- Зубенко С.И., Сазонова Е.Н. Влияние антенатальной гипоксии на тканевой гомеостаз миокарда белых крыс. // *Успехи современного естествознания*. 2011, № 8. – С. 105-106
- Пинаева О.Г. Структурно-функциональное состояние печени белых крыс, подвергнутых антенатальной гипоксии, и коррекция возникающих нарушений аналогами лей-энкефалина». Дисс. на соиск. к.б.н, Хабаровск, 2017.
- Путилова Н.В., Нестерова Э.А., Пестряева Л.А. Оценка системы гемокоагуляции у беременных с плацентарной недостаточностью и их новорожденных. *Российский вестник акушера-гинеколога* 1, 2017. С. 9-13.
- Шахматов И.И., Киселев И.В. Влияние кратковременного стресса на гемостаз у крыс. *Казанский медицинский журнал*, 2010 г., том 91, № 4.с 464-466.
- Bar J.,Schreiber L., Ben-Haroush A., Ahmed H., Golan A., Kovo M. The placental vascular component in early and late intrauterine fetal death. *Thromb.Res.* 2012;130:901-5.
- Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet. Gynecol.* 2014; 123 (4): 896—901. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000445580.65983.d2>. PMID: 24785633
- Hui C., Lili M., Libin C., Fang G. et al. Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285: 1231-6.
- Racinet C., Ouellet P., Charles F., Daboval T. Neonatal metabolic acidosis at birth: in search of a relevant marker. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2016; 44 (6): 357—362.

13. Simioni P., Campello E. Haemostatic changes in pregnancy. Rev. Hlth Care. 2013; 4 (3s): 31.
14. Szecsi P.B., Jorgensen M., Klajnbard A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. Thromb. Haemost. 2010; 103: 718-27.

SUMMARY

COAGULATION CHARACTERISTIC OF BLOOD OF RATS AFFECTED BY THE INFLUENCE OF HYPOXIA IN THE PERIOD OF PRENATAL DEVELOPMENT

Jafarova G.

Institute of Physiology Acad. A. Karayev NAS of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

The aim of this work was to study the reaction of coagulation hemostasis in response to hypoxia in rats young and mature, exposed to hypoxia in the embryonic, prefetal and fetal stages of prenatal ontogenesis. With the help of some hematological tests, a comparative analysis of blood coagulation indices was performed, both of males and females of experimental and control rats. To assess the general condition of the blood coagulation system, the time of clot formation, the time of plasma recalcification, and the concentration of fibrinogen were determined to assess the final stage. A comparative analysis of the data showed that intrauterine hypoxia of the fetus causes a significant change in blood coagulation. The opposite effect of prenatal hypoxia depending on the degree of development was revealed. So, in one-month-old rats, a hypocoagulation shift was established. Since weakened blood coagulability was detected in experimental animals. And in six-month-old experimental rats, a hypercoagulable shift in the system was observed, an increase in blood coagulation was recorded compared with control animals. The degree of severity of the changes occurring in the body during hypoxia (regardless of the cause), determined by the duration, intensity of oxygen deficiency, and in what period of embryonic development the same as its effect. It turned out that the embryonic period of fetal development is more susceptible to the effects of hypoxia. It is assumed that prenatal hypoxia forms a new ratio of hemocoagulation factors. We can say that the level of these shifts was determined by the severity of hypoxia, and the observed changes were associated not with an increase or decrease in the concentration of one coagulation factor, but with a shift in the dynamic equilibrium of the entire system.

Keywords: ontogenesis, prenatal, hypoxia, hemostasis, blood coagulation, fibrinogen.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ ГИПОКСИИ В ПЕРИОД ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Джафарова Г.К.

Институт физиологии им. акад. А. Караева НАН Азербайджана, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось определение реакции коагуляционного гемостаза в ответ на гипоксию у крыс молодого и зрелого возраста, подвергнутых воздействию гипоксии в

зародышевой, предплодной и плодной стадиях пренатального онтогенеза. С помощью гематологических тестов проводился сравнительный анализ коагуляционных показателей крови самцов и самок экспериментальных и контрольных крыс. Для оценки общего состояния системы свертывания крови определялось время образования сгустка, рекальцификации плазмы, а для оценки конечного этапа определялась концентрация фибриногена. Сравнительный анализ данных показал, что внутриутробная гипоксия плода вызывает существенное изменение свертывающей способности крови. Выявлен, противоречивый эффект пренатальной гипоксии в зависимости от степени развития. Так, у экспериментальных одномесячных крыс установлен гипокоагуляционный сдвиг - замедление свертываемости крови, а у шестимесячных экспериментальных крыс - гиперкоагуляционный сдвиг в системе, выявлено увеличение свертываемости крови в сравнении с контрольными животными. Степень выраженности изменений, возникающих в организме при гипоксии, определялась длительностью влияния фактора, интенсивностью кислородной недостаточности и периодом эмбрионального развития. Установлено, что зародышевый период внутриутробного развития более восприимчив к воздействию гипоксии. Следует отметить, что уровень этих сдвигов определяется выраженностью гипоксии, а наблюдаемые изменения связаны не только с повышением или понижением концентрации одного фактора свертывания крови, а со сдвигом динамического равновесия всей системы.

რეზიუმე

სისხლის შედედების დინამიკა პრენატალური განვითარების პერიოდში ჰიპოქსიის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ვირთაგებში

გ. ჯაფაროვა

აზერბაიჯანის ეროვნული სამეცნიერო აკადემიის აკად. ა. კარაევი სახ. ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, ბაკო, აზერბაიჯანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კოაგულაციური პემოსტაზის მექანიზმის რეაქციის განსაზღვრა ახალგაზრდა და ზრდასრული ვირთაგებების ორგანიზმში, რომლებიც პრენატალური ონტოგენეზის ჩანასახოვან, წინასანაყოფე და ნაყოფის სტადიაზე იმყოფებოდნენ ჰიპოქსიის ზემოქმედების ქვეშ. ზოგიერთი პემატოლოგიური ტესტის საშუალებით ჩატარდა საკონტროლო და ექსპერიმენტული ჯგუფების მამრი და მდედრი ცხოველების კოაგულაციური მაჩვენებლების ანალიზი. სისხლის შედედების სისტემის ზოგადი მდგომარეობის შეფასებისათვის განისაზღვრა კოლტის წარმოქმნის დრო, პლაზმის რეკალციფიკაციის დრო, საბოლოო ეტაპის შეფასებისათვის კი - ფიბრინოგენის კონცენტრაცია. მონაცემების შედარებითა ანალიზმა აჩვენა, რომ ნაყოფის ჰიპოქსია იწვევს სისხლის შემადგენელი უნარის მნიშვნელოვან ცვლილებებს. გამოვლინდა პრენატალური ჰიპოქსიის წინააღმდეგობრივი ეფექტი განვითარების ხარისხზე დამოკიდებულებით. სახელდობრ, ერთთვიან ვირთაგებში დადგენილია ჰიპოკოაგულაციური ცდომა - სისხლის შედედების შენელება, ექვსი თვის ექსპერიმენტულ ვირთაგებში გამოვლინდა ჰიპერ-

კოაგულაციური ცვლილებები საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით. ჰიპოქსიის შედეგად განვითარებული ცვლილებების ხარისხი დამოკიდებულია ზემოქმედი ფაქტორის მოქმედების ხანგრძლივობაზე, უანგბადის ნაკლებობის ინტენსივობასა და ემბრიონული განვითარების პერიოდზე. დადგენილია, რომ ჩანასახოვანი პერიოდი უფრო მგრძობიარეა ჰიპოქსიის

მოქმედების მიმართ. აღსანიშნავია, რომ ამ ძვრების ხარისხი განისაზღვრება ჰიპოქსიის დონით, ხოლო განვითარებული ცვლილებები დაკავშირებულია არამარტო სისხლის შედედების ერთი ფაქტორის კონცენტრაციის მომატებასა ან შემცირებასთან, არამედ სისხლის შედედების მთლიანი სისტემის დინამიკური წონასწორობის ძვრებთან.

EFFECT OF MELATONIN INJECTIONS ON THE GLUTATHIONE SYSTEM IN THE HEART TISSUE OF RATS UNDER EXPERIMENTAL DIABETES

Yaremii I., Kushnir O., Vepriuk Yu., Palamar A., Skrynychuk O.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Diabetes is a condition developing due to the deterioration of the carbohydrate, fat and protein metabolisms resulting from the lack of the insulin secretion or decreased sensitivity of tissues to insulin. The deterioration in the antioxidant system also has a part in the decline in the clinic state of the patient. In diabetics, the fasting blood glucose, the plasma LDL (Low-Density Lipoprotein) and the free fatty acid levels increase remarkably [20].

Hyperglycemia can increase the indicators of lipid peroxidation and oxidative stress in which free radicals fulfill the main role in the pathogenesis of these complications. Therefore, antioxidants which combat oxidative stress should be able to prevent and repair free radicals induced damages [16].

Melatonin and its metabolites have potent antioxidant/anti-inflammatory properties, and they have proven to be highly effective in a variety of disorders linked to inflammation and oxidative stress [18]. Melatonin not only neutralizes reactive oxygen species (ROS), but also acts through the stimulation of several antioxidative enzymatic systems and stabilizing cell membranes [7]. The classic melatonin membrane receptors (MT1 and MT2) are present in the heart and throughout the vascular system. Moreover, nuclear binding sites for melatonin exist [21]. The receptor-independent actions of melatonin relate to its ability, and that of its metabolites, to function as antioxidants [19].

The present study evaluated whether melatonin administration would have protective effect against heart tissue alloxan-induced changes in glutathione turnover.

Objective - to determine the influence of melatonin on basal levels of glucose (BG), the level of thiobarbituric acid reactive compounds (TBCRC), reduced glutathione (GSH) levels, activities of glutathione reductase [EC 1.6.4.2] (GR), glutathione peroxidase [EC 1.11.1.9] (GPx), glucose-6-phosphate dehydrogenase [EC 1.1.1.49] (G-6-PhD) in the heart tissue of alloxan diabetic rats.

Material and methods. The experiments were conducted on 60 male rats with the body weight of 0,18-0,20 kg kept under conditions of natural day and night change. All the experimental procedures were performed according to the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes dated 18.03.1986; Directive 86/609/EEC on the protection of animals used for scientific purposes, and the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 690 dated 23.09.2009.

Diabetes was induced in rats by single i.p. injection of alloxan (170 mg/kg). Four days after diabetes induction, rats were divided into diabetic (untreated) and melatonin-diabetic group (10 mg/kg, daily and orally for one week) [14]. Among diabetic rats were rats with preserved normoglycemia (impaired glucose tolerance – IGT) and rats with diabetes mellitus (DM) BG \geq 8 mmol/l. Blood was taken from the tail vein evaluate the BG level with the use of OneTouchUltra (LifeScan, USA). Rats were sacrificed at the twelfth day from the beginning of the experiment accordance with the ethical treatment of animals. Euthanasia of rats was performed under mild ether narcosis. The hearts of the rats were quickly removed cool, washed with cooled 0.9 % NaCl solution, blotted, weighed and homogenized. The homogenate, 5% in ice-cold 0.25 mM tris-HCl-buffer (pH 7,4), was made using a homogenizer. The supernatant of the homogenate, prepared by ultracentrifugation for 10 min at 3000g/min was used for measurement of activities of enzymes. Determinations of the TBCRC and GSH levels, activities of glutathione-dependent enzymes were by standard methods [13], concentration was measurement by spectrophotometer SP-46 / photocolormeter KFK3 [6].

The method of TBCRC determination [1] is based on a spectrophotometric determination of the trimetic colored complex formed from the TBCRC interaction with thiobarbituric acid. The composition of the reaction medium was: 1 ml of 10% post-native supernatant of muscle homogenate; 1.5 ml distilled H₂O; 0.2 ml of 20 μ M FeSO₄; 1 ml of 0.8% TBC solution and 0.3 ml of 60% TCA solution. The optical density of the colored solution was measured on a photoelectrocolorimeter at a wavelength of 532 nm. TBCRC content (μ mol/g) is calculated based on the molar absorption coefficient = $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

The spectrophotometric/microplate reader assay method for GSH involves oxidation of GSH by the sulphydryl reagent 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) to form the yellow derivative 5'-thio-2-nitrobenzoic acid (TNB), measurable at 412 nm [22].

The composition of the incubation medium of the experimental test consisted of: 0.1 ml of 0.001 M solution of the Elman reagent (4 mg DTNB in 10 ml of 0.2 M potassium sodium phosphate buffer, pH 8.0), 3 ml of 0.2 M potassium sodium phosphate buffer (pH 8.0), 0.1 mM GSH solution, 0.3 ml of supernatant. The reaction was stopped by the addition of 10% TCA

solution in 10 minutes. Measurements were made against a control sample (without a supernatant) at a wavelength of 412 nm. Values were expressed in micromol per 1 g of tissue.

The activity of GR was determined [22] by the rate of glutathione recovery in the presence of NADPH. The GR activity was determined in a supernatant (1500 g, 10 min) by decreasing the amount of NADPH in an incubation medium (3 ml) of the following composition: 50 mM Tris-HCl buffer (pH 7.5), 1 mM EDTA, 0.16 mM NADPH, 1 mM GSSG and 0.1 ml of 5% supernatant. The activity of GR was expressed in micromol NADPH used in response to 1 mg protein in 1 min.

The activity of GPx was determined [4,22] by the amount of oxidized glutathione formed from reduced glutathione in the detoxification of hydrogen peroxide in the glutathione peroxidase reaction.

The composition of the incubation medium consisted of 2.7 ml tris-HCl buffer (50 mM pH 7.4, sodium azide 12 mM, EDTA 6 mM), 0.1 ml of 2.5 mM reduced glutathione, 0.1 ml of 5% post-native supernatant of the muscles. The reaction was started by adding of 0.1 ml 0.5 mM hydrogen peroxide to the sample and stopping after 5 minutes by adding 1 ml of 10% TCA solution. Control sample was stoped before the reaction has begun. After centrifugation at 1800 g for 15 minutes in a supernatant of muscle homogenate, the optical density of oxidized glutathione at 262 nm was measured on a spectrophotometer. The activity of the enzyme was expressed in nanomol of the formed oxidized glutathione for 1 minute per 1 mg of protein.

The investigation of G-6-PhD activity was made [13] spectrophotometrically according to increase of the optical density at 340 nm, which is due to the rise in the number of NADPH in the process of enzymatic reaction.

Final concentrations of the components of the reaction mixture: 6.22 mM NADP, 10 mM G-6-Ph. To the centrifuge tube: 2.6 ml of 50 mM Tris-HCl buffer (pH=7.4) containing 0.1 ml of magnesium sulfate (3 g of magnesium sulfate diluted in 25 ml of distilled water); 0.1 ml NADP; 0.1 ml of G-6-Ph; 0.1 ml of 5% muscle homogenate prepared on 50 mM Tris-HCl buffer (pH=7.4). Samples incubated for 15 minutes in a thermostat at 37°C. The reaction stopped by the addition of 1 ml of 10% TCA solution. Samples are centrifuged for 10 minutes (3000 g). The activity of G-6-PhD in the muscles of rats was expressed in nanomol in 1min per 1mg of protein.

The blood samples were collected in EDTA anticoagulation bottles and sent cooled at 4°C. Determinations of HbA_{1c} were performed within three days using a kit Bio-Rad Laboratoria Inc., France.

Total protein determination (according to Lowry). It is performed according to the process described by V. Gudumac and coauthors [1].

Statistical analysis was performed using Statistica 10 StatSoft Inc. To determine an adequate method of statistical estimation of the average difference between the study groups held preliminary check distribution quantities in samples. According to the criteria Shapiro-Wilk, which is used to assess the normality of distribution in the sample volume n≤50, all samples not received data on deviation of the distribution of samples from normal (P>0.05). Given these data, the use of Mann-Whitney test was considered sufficient for valid conclusions. Differences were considered to be statistically significant at P≤0.05 [9, 19].

Results and discussion. Melatonin injections (figure) caused a sharp decrease by 55% in the elevated serum glucose level in DM group of rats compared with BG level before treatment.

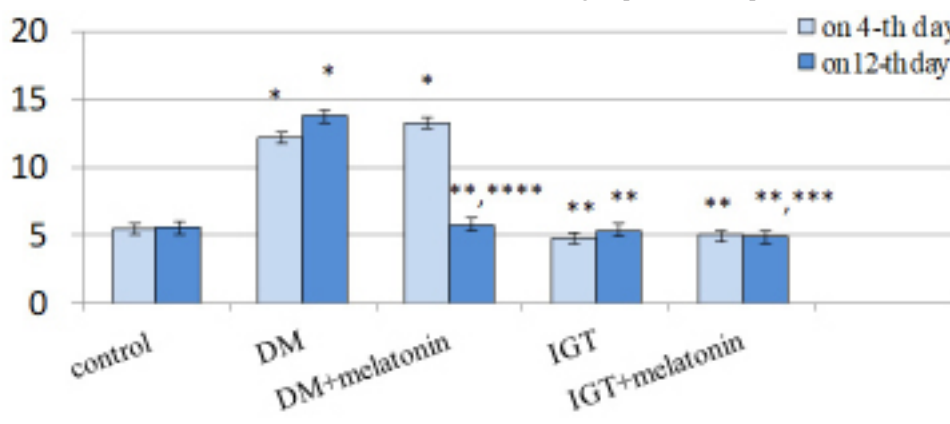


Fig. The level of basal glycemia (mmol/l) in blood of rats, (n=8, x±Sx) : 1. *, **, ***, **** - changes are reliable (p≤0.05). 2. * - concerning control; ** - concerning rats with DM; *** - concerning rats with IGT; **** - concerning indices on 4-th day

Table. Melatonin effect on levels of TBCRC and indexes of glutathione system in hearts of rats with alloxan diabetes, x±Sx, n=8

Groups	Indexes	TBCRC, mkmol /g	G-SH, mkmol/g	GPx, nmol/min×mg	G-6-PhD, nmol/min×mg	GR, nmol/min×mg
1. Control		23.2±1.07	3.2±0.02	125.8±7.22	3.4±0.07	4.1±0.12
2. DM		39.4±0.79 ^a	1.7±0.01 ^a	103.2±7.55 ^a	2.1±0.11 ^a	3.2±0.16 ^a
3. DM + melatonin		25.8±1.72 ^b	3.4±0.03 ^{a,b}	130.1±9.48 ^b	3.6±0.17 ^b	3.9±0.08 ^b
4. IGT		28.9±0.93 ^{a,b}	4.1±0.03 ^{a,b}	157.3±9.2 ^{a,b}	4.4±0.08 ^{a,b}	4.6±0.11 ^{a,b}
5. IGT + melatonin		24.2±1.06 ^{b,c}	3.4±0.02 ^{a,b,c}	129.7±8.82 ^{b,c}	3.3±0.09 ^{b,c}	4.2±0.08 ^{b,c}

Notes: 1. a, b, c - changes are reliable (p≤0.05). 2. a - concerning intact rats; b - concerning rats with diabetes mellitus; c - concerning rats with IGT

Melatonin, a potent antioxidant agent, is essential for glucose homeostasis and regulation [2, 11, 15, 24]. There is evidence about GLUT4 which is present in heart tissue [3, 23]. The activity of Pyruvate kinase is reduced during DM, whether an administration of melatonin leads to increased its activity, probably due to direct activation of gene expression of glucose transporter GLUT 4, 2, 1 [11, 15, 24].

It is concluded [9] that the hypoglycemic action of melatonin could be partly due to amelioration in the beta-cells of pancreatic islets. It was detected, that melatonin stimulates glucose transport to skeletal muscle cells via insulin receptor substrate-1/phosphoinositide 3-kinase (IRS-1/PI-3-kinase) pathway, which implies, at the molecular level, its role in glucose homeostasis and possibly in diabetes [9]. Alteration in function and structure of antioxidant protein enzymes may also be due to nonenzymatic glycation such that detoxification of free radicals is effected enhancing oxidative stress in diabetes [21].

Alloxan diabetes was reported to induce oxidative stress and generates reactive oxygen species (ROS) [14,15]. The main characteristics of diabetic cardiomyopathy include oxidative stress, cardiac hypertrophy, apoptosis, myocardial fibrosis and impaired cardiac function.

A critical biomarker of oxidative stress is Lipid peroxidation which is the most explored areas of research when it comes to ROS (Hatice et al., 2004). The level (table) of TBCRC was found to be higher on 70% in DM group and on 24% in IGT group respectively than in control. So, the lipid peroxidation was increased in diabetic heart. Melatonin partly prevented diabetes-induced increase in TBCRC levels in heart.

GPx, as we know, metabolizes peroxide to water. GR uses the GSH to converting glutathione disulfide back into glutathione (Maritim et al., 2003). Any alteration in their levels will make the cells prone to oxidative stress and hence cell injury [10]. On the other hand GR, GPx, G6PhD activities also depend on the presents of hyperglycemia. In DM group of rats (table) activities of GR, GPx, G6PhD were decreased on 21%, 18%, 39% respectively compare with control rats. We have found the level of GSH lower by 46% in DM group of animals compared with control. These results are consistent with the degenerative role of hyperglycemia on cellular reducing equivalent homeostasis and antioxidant defense, and provide further evidence that pharmacological intervention of antioxidants may have significant implications in the prevention of the prooxidant feature of diabetes and protects redox status of the cells. Earlier was shown a decrease of G6PhD and GR activities in blood, liver and kidney of alloxan diabetic rats [5, 6, 10, 11, 12, 15, 24]. Hyperglycemia is associated with metabolic disturbances affecting cell redox potential, particularly the NADPH/NADP⁺ ratio and reduced glutathione levels. Under oxidative stress, the NADPH supply for GSH regeneration is dependent on G6PhD [8].

In the group of rats with IGT activities of GR, GPx, G6PhD increased on 13%, 25%, 30% respectively compare with control rats. Increase of G6PhD activity in condition of diabetes with IGT is probably a compensatory reaction aimed to reduce of ROS. It was found that the level of GSH increased by 24% compared with control. The levels of reduced glutathione are mainly dependent on the intake of NADPH.

Melatonin injections were helpful for normalization this indexes under study. Besides, melatonin significantly increases the activity of G6PhD in rats' liver tissue with diabetes [5, 10, 14]. It means that melatonin probably increases use of glucose for regeneration of NADPH₂ and aerobic oxidation of glucose

that indicate an acceleration of antioxidative protection and energy production in diabetic rats. NADPH₂ reducing equivalents (that are produced in this reaction) are used for regeneration of glutathione from its oxidized form due to action of NADPH₂-dependent GR. GSH neutralizes ROS, both directly and through GPx. It means that melatonin probably increases use of glucose for regeneration of NADPH₂.

The actions of melatonin on radical metabolizing/producing enzymes may be mediated by the Keap1-Nrf2-ARE pathway. Beyond its direct free radical scavenging and indirect antioxidant effects, melatonin has a variety of physiological and metabolic advantages that may enhance its ability to limit oxidative stress [10].

So, melatonin not only neutralizes reactive oxygen species, but also acts through the stimulation of several antioxidative enzymatic systems in heart of alloxan diabetic rats.

The administration of melatonin for one week reduced the level of TBCRC in the heart tissue of diabetic rats. These results are consistent with the literature on the antioxidant action of melatonin [7,13]. Also important source Urata et al. have shown, that melatonin increases the level of glutathione, important intracellular antioxidant, by stimulating the enzyme γ -glutamylcysteine synthase [18].

Melatonin limited lipid peroxidation, reduced production of superoxide anion radical, hydroxyl radical and peroxy radical, decreased myeloperoxidase activity in hearts undergoing ischemia-reperfusion, and reduced the rate of death of the animals [17].

Conclusions.

1. Alloxan diabetes in rats is accompanied by increase of TBCRC and impairment of glutathione system of antioxidant defence in heart tissue.
2. Daily melatonin injections in a dose of 10 mg/kg reduce blood glucose level, inhibit lipids peroxidation and support glutathione system in the heart tissue of diabetic rats.

REFERENCES

1. Ceban E, Banov P, Galescu A, Botnari V. Oxidative stress and antioxidant status in patients with complicated urolithiasis. *J Med Life*. 2016; 9(3): 259–262.
2. Chanda D, Luiken JJ, Glatz JF. Signaling pathways involved in cardiac energy metabolism. *FEBS Lett*. 2016;590:2364–2374.
3. Diem H, Tran , Zhao V, Wang. Glucose Metabolism in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(12): e012673.
4. Djindjic B, Kostic T, Radovanovic Z. The contributions of fasting and postprandial blood glucose increments to oxidative stress and inflammation in dyslipidemic type 2 diabetic patients with stable ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 2017; 227:611-616.
5. Elena Ju. Sudnikovich, Yuri Z. Maksimchik, Svetlana V. Zabrodsкая, et al. Melatonin attenuates metabolic disorders due to streptozotocin-induced diabetes in rats. 2007; 3(569):180-187.
6. Gerush I., Boichuk T., Yaremii I., Kushnir O., Gerush O. Effects of melatonin on the glutathione system in the blood of alloxan diabetic rats. *The International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) and The Federation of European Biochemical Societies (FEBS)*. 2012;279(1):88.
7. Gorbenko MV, Popova TN, Shul'gin KK, Popov SS. Effects of melaxen and valdoxan on the activity of glutathione antioxidant system and NADPH-producing enzymes in rat heart under experimental hyperthyroidism conditions. *Eksp Klin Farmakol*. 2013;76(10):12-5.

8. Hecker PA, Lionetti V, Ribeiro RF Jr, Rastogi S, Brown BH, O'Connell KA. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency increases redox stress and moderately accelerates the development of heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6:118–126.
9. Kushnir A, Davydenko I. Influence of melatonin on condition of the Langerhans isles of the pancreas in alloxan diabetic rats. *World of Medicine and Biology.* 2009; 5(4):31-35.
10. Kushnir A., Meshchyshe I, Yaremii I. Hypoglycemic and antioxidant action of melatonin in alloxan diabetic rats. *Annales Universitatis Marie Curie Sklodowska.* 2010;23(3,31):227 – 230.
11. Kushnir O.Yu., Yaremii I.M. Effect of melatonin on the carbohydrate metabolism in the heart of rats with alloxan diabetes. *PhOL.* [http://pharmacologyonline.silar.it.2019; 3:211-219.](http://pharmacologyonline.silar.it.2019;3:211-219)
12. Kushnir O.Yu., Yaremii I.M., Shvets V.I., Shvets N.V. Influence of melatonin on glutathione system in skeletal muscle of alloxan diabetic rats. *Fiziol Zh.* 2018;64(5):49-57.
13. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia.* 2008; 51(2):216-226.
14. Meshchyshe I.F., Yaremii I.M., Kushnir O.Yu. The effect of melatonin on glycosylation of hemoglobin in the blood and functioning of the glutathione system in the liver of alloxan diabetic rats. *World of Medicine and Biology.* 2012; 33(2):128-130.
15. Oleksandra Yu. Kushnir, Iryna M. Yaremii, Inna G. Kyshkan, Kyrylo A. Pantiuk, Iryna D. Vizniuk Influence Of Melatonin On Activity Of Main Enzymes Of Cory Cycle In Skeletal Muscles, Heart, Liver And Kidneys Of Alloxan Diabetic Rats. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2019; 54(2):11-17.
16. Rahimi-Madiseh M, Malekpour-Tehrani A, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications. *Asian Pac J Trop Med.* 2016; 9(9):825-831.
17. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res.* 2003;58:50–59.
18. Synorova AA, Popova TN, Safonova OA, Makeeva AV. Effect Of Melatonin On The Glutathione Antioxidant System Activity In Rat Tissues Under Conditions Of Experimental Rheumatoid Arthritis. *Eksp Klin Farmakol.* 2016;79(7):12-15.
19. Tang L, Li N, Jian W, Kang Y, Yin B, Sun S, Guo J, Sun L, Ta D. Low-intensity pulsed ultrasound prevents muscle atrophy induced by type 1 diabetes in rats. *Skelet Muscle.* 2017; 7(1):29.
20. Turkkan A, Savas HB, Yavuz B, Yigit A, Uz E, Bayram NA, Kale B. The prophylactic effect of Viscum album in streptozotocin-induced diabetic rats. *North Clin Istanb.* 2016; 3(2):83-9.
21. Ullah Asmat, Khan Abad, and Khan Ismail. Diabetes mellitus and oxidative stress — A concisereview. *Saudi Pharm J.* 2016; 24(5): 547–553.
22. Vlasova SN, Shabunina EI, Pereslegina IA. The activity of glutathione-dependent enzymes of erythrocytes in chronic liver diseases in children. *Laboratory Matter.* 1990; 8:19-21.
23. Wende AR, Kim J, Holland WL. Glucose transporter 4-deficient hearts develop maladaptive hypertrophy in response to physiological or pathological stresses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313(6):H1098-H1108.
24. Yaremii I.M., Kushnir O.Yu., Shvets V.I., Yanchii I.R., Shvets N.V. The influence of melatonin on carbohydrate metabolism in muscles of alloxan diabetic rats *Fiziol Zh.* 2019; 65(5):49-55.

SUMMARY

EFFECT OF MELATONIN INJECTIONS ON THE GLUTATHIONE SYSTEM IN HEART TISSUE OF RATS UNDER EXPERIMENTAL DIABETES

Yaremii I., Kushnir O., Vepriuk Yu., Palamar A., Skrynchuk O.

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine

The aim was to determine the influence of melatonin on basal levels of glucose (BG), the level of thiobarbituric acid reactive compounds (TBCRC), reduced glutathione (GSH) levels, activities of glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GPx), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PhD) in the heart tissue of alloxan diabetic rats.

Alloxan diabetes was evoked via intraperitoneal injection with a 5% solution of alloxan monohydrate in a dose of 170 mg/kg of body weight. There were 5 groups: 1) control group (n=8); 2) group with DM (BG level ≥ 8.0 mmol/l, n=8); 3) alloxan diabetic animals with DM which were injected with melatonin (n=8); 4) alloxan diabetic rats with impaired glucose tolerance (IGT) (BG level ≤ 6.9 mmol/l, n=8); 5) alloxan diabetic animals with IGT which were injected with melatonin (n=8). Melatonin (“Sigma”, USA) was injected intraperitoneally in a dose of 10 mg/kg of body weight at 8 a. m. daily over 7 days starting with a 5th 24-hour period after the alloxan injection. The level of TBCRC increases by 70% in the heart tissue of alloxan diabetic rats with DM compared with the control value, whereas the G-SH, the activity of GPx, G-6-PhD and GR decreased by 46%, 18%, 39% and 21% respectively. The introduction of melatonin to alloxan diabetic rats is conducive to a decrease in them of the level of BG, as well as – a stabilization of the indices of the body’s antioxidant defense such as activities of GR, GPx, G-6-PhD, content of TBCRC and G-SH in rats’ heart.

Keywords: glutathione system, melatonin, alloxan diabetes, heart, rats.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ИНЪЕКЦИЙ МЕЛАТОНИНА НА ГЛУТАТИОНОВУЮ СИСТЕМУ В СЕРДЕЧНОЙ ТКАНИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ

Яремий И.Н., Кушнир О.Ю., Вепрюк Ю.М., Паламар А.О., Скринчук О.Я.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

Цель исследования - определить влияние мелатонина на базальные уровни глюкозы (BG), уровень соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (TBCRC), уровни восстановленного глутатиона (G-SH), активности глутатионредуктазы (GR), глутатионпероксидазы (GPx), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G-6-PhD) в сердечной ткани диабетических крыс.

Аллоксановый сахарный диабет (DM) вызывали путем внутрибрюшинной инъекции 5% раствора моногидрата ал-

ლოსანა в дозе 170 мг/кг массы тела. Выделено 5 групп: 1) контрольная группа (n=8); 2) группа с DM (уровень $BG \geq 8,0$ ммоль/л, n=8); 3) животные с явным диабетом, которым вводили мелатонин (n=8); 4) крысы с аллоксановым диабетом с нарушенной толерантностью к глюкозе (IGT) (уровень $BG \leq 6,9$ ммоль/л, n=8); 5) животные с аллоксановым диабетом с IGT, которым вводили мелатонин (n=8). Мелатонин («Sigma», США) вводили внутривентриально в дозе 10 мг/кг массы тела в 8⁰⁰ ежедневно в течение 7 дней, начиная с 5-, 24-часового периода после инъекции аллоксана.

Уровень TBCRC увеличивался на 70% в ткани сердца аллоксановых диабетических крыс с DM в сравнении с контрольным значением, тогда как уровни G-SH, активность GPx, G-6-PhD и GR снижаются на 46%, 18%, 39% и 21%, соответственно. Введение мелатонина крысам с аллоксановым диабетом способствует понижению уровня BG, а также стабилизации показателей антиоксидантной защиты организма, таких как активность GR, GPx, G-6-PhD, количество TBCRC и G-SH в сердечной ткани крыс.

რეზიუმე

მელატონინის ინიექციის გავლენა გულის ქსოვილში გლუტათიონის სისტემაზე ვირთავებში ექსპერიმენტული დიაბეტის პირობებში

ი.იარემი, ო.კუშნირი, ი.უგუბრიუკი, ა.პალამარი, ო.სკრინჩუკი

უკრაინის სახელმწიფო სასწავლო დაწესებულება
“ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი”, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მელატონინის გავლენის განსაზღვრა გლუკოზის (BG) ბაზალურ დონეზე, ტიპებრიტურის მუავასთან რეაქციაში მყოფ შენაერთების დონეზე (TBCRC), აღდგენილი გლუტათიონის დონეზე (GSH), გლუტათიონრედუქტაზის (GR), გლუტათიონპეროქსიდაზის (GPx), გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზის (G-6-PhD) აქტივობაზე დიაბეტური ვირთავების გულის ქსოვილში.

ალოქსანური შაქრის დიაბეტის (DM) მოდელირება ხდებოდა მონოჰიდრატ ალოქსანის 5%-იანი ხსნარის მუცლის არეში შეყვანით დღით 170 მგ/კგ. ვირთავები დაყოფილი იყო 5 ჯგუფად: I - საკონტროლო ჯგუფი (n=8), II ჯგუფი - ცხოველები DM-ით ($BG \geq 8,0$ მმოლ/ლ, (n=8), III ჯგუფი - ცხოველები ალოქსანური დიაბეტით (n=8), რომლებსთვისაც შეჰყავდათ მელატონინი, IV ჯგუფი - ცხოველები ალოქსანური დიაბეტით გლუკოზის მიმართ

დარღვეული ტოლერანტობით (IGT, $BG \leq 6,9$ მმოლ/ლ, n=8), V ჯგუფი - ვირთავები ალოქსანური დიაბეტით და IGT-ით (n=8), რომლებსთვისაც შეჰყავდათ მელატონინი («Sigma», აშშ) მუცლის არეში, დღით 10 მგ/კგ ყოველდღიურად დღის 8 სთ 7 დღის განმავლობაში, აქოქსანის შეყვანის 5 და 24 საათის შემდეგ.

ალოქსანური დიაბეტით და DM ვირთავების გულის ქსოვილში TBCRC დონე გაიზარდა 70%-ით შედარებით საკონტროლო ჯგუფთან, ხოლო G-SH, GPx, G-6-PhD და GR დონის მნიშვნელობა ჩამოქვეითდა 46%, 18%, 38% და 21%-ით, შესაბამისად. ალოქსანური დიაბეტით ვირთავებისათვის მელატონინის შეყვანა ხელს უწყობს BG-დონის დაქვეითებას, ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური დაცვის მაჩვენებლების - GR, GSH, GPx, G-6-PhD, TBCRC რაოდენობა და G-SH სტაბილიზაციას ვირთავების გულის ქსოვილში.

REACTIVE-ADJUSTABLE RESTRUCTURING OF STERNUM IN RATS AFTER MODELING OF MECHANICAL LOADING IN THE BIOMECHANICAL SYSTEM “STERNUM-RIBS-SPINE”

¹Kaminska M., ¹Dihtiar V., ²Dedukh N., ³Nikolchenko O.

¹State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»;

²State Institution «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kyiv;

³State Institution «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

In the recent years, violations of the structural organization a chest resulting from pectus excavatum (PE), scoliotic deformity of the spine, traumatic injury, infection and tumors are studied not only as a purely orthopedic and surgical problem, but also as a component of pathological changes in the complex system “sternum - ribs - spine” [1,12,22].

Considering the relationship of PE with chest scoliosis, it was found that about 23-26% of patients have a combined pathology, and 90% have posture disorders [14,16]. However, today there

are only a few studies focused on the cross-interaction of scoliosis and chest deformity [22].

Generally accepted surgical intervention in a case of PE is the minimally invasive technique by D. Nuss [5,18,21,23]. However, besides the positive simultaneous effect of PE correction, there is a prolonged state of mechanical loading, which is not physiological for the body, and itself can lead to the pathological changes in the ribs, sternum, spine and their joints, and also affect on a scoliotic deformity, if it was pres-

ent before surgical treatment [10,20]. The question of mutual influence of the loading on the constituent structures in the biomechanical system “sternum - ribs - spine” in a growing organism remains unclear. Taking unresolved issues as a basis, we considered to create a deformation in the thoracolumbar part of spine, extending to other components of the chest, to study the features of sternum reconstruction. Rats were taken as a model object. Despite the fact that rats are most often used in various experimental conditions, however, in the literature we did not find data focused on the study structural features of the sternum under influence of prolonged mechanical loading in the biomechanical system “sternum - ribs - spine”.

Aim of the research - to conduct histological analysis of the sternum immature rats after modeling mechanical loading in the biomechanical system “sternum - ribs - spine”.

Material and methods. The experiments were carried out on the basis of experimental biological clinic in the State Institution «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», according to agreement of a scientific and practical cooperation with State Institution” Dnipropetrovsk Medical Academy Ministry of Health of Ukraine “from 12.05.2016.

Simulation of spinal deformity was performed on 8 male rats in the population of experimental biological clinic State Institution «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». There were taken 6 rats for control. In the beginning of experiment, animals have 3 months. Their live weight was 190-240 g. (207.3 ± 4.7 g.). At working with experimental animals, we were guided by the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals, which are used for experiments and other scientific purposes” [4,11,15].

The experimental research was approved by local bioethics committee at the State Institution «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (protocol № 163 from 20.03.2017).

Modeling of scoliotic deformity in the biomechanical system “sternum - ribs - spine” was performed surgically in the rats, based on a well-known model of experimental scoliosis [19]. Eight animals under aseptic conditions underwent skin incisions on the right side up to 0.5 cm in the region of a scapula and on the left from the ileum wing. After this, tunnel was formed under the skin in a blunt way. The scapula was stitched with the help of lavsan thread № 9. The thread was made in a formed tunnel to the ileum wing. The thread was shortened so that the scapula and pelvis were brought together as much as possible. The ileum wing was stitched. The thread was easily palpated under the skin, which made it possible to control degree of tension. Clinically, a spinal deformity was shown immediately. It was formed up to an angle of 90-85°.

Animals were operated under general thiopental anesthesia (intramuscularly 50 mg/kg of a body weight). Wounds were washed with bicillin-3. The skin was sutured with mephil by the single interrupted sutures and treated with 10% of povidone-iodine solution.

X-ray studies of rats were carried out after 1, 2 and 3 months on the radiological apparatus RUM-4M. The angle of a spine deformation in rats was determined according to the Ferguson method.

For histological examination after removing control and experimental rats from the experiment (after 1 and 3 months, by 4 animals for each term), sternum with sections of the ribs

connection was taken for analysis. The material was fixed in 10% of neutral formalin, passed through alcohols (from 50 to 96 °), through Nikiforov mixture (1:1) and put into celloidin [6]. Slices obtained on Reichert microtome were stained with hematoxylin - eosin, and also picrofuxin by van Gieson. Sections were analyzed under microscope «Micros» (Austria) with image output to a computer monitor using DSM-800 camera.

The objects of histological examination were body, costosternal joints and cartilage joints between parts of a sternum - synchondrosis (synchondroses sternales): a xiphoid process (synchondrosis xiphosternalis), handle of a sternum (synchondrosis manubriosternalis) and inter-segmented synchondroses (synchondroses intersternebrales), adjacent to it zones of growth and intercostal muscles.

Changes in the structures of intersegmental synchondrosis and sternal growth zones were scored with using the following gradations (Table 1).

Generally, we assessed status of intersegmental synchondrosis (16 objects) and growth zones (28 objects) for each period of study in points. For comparative analysis between severities of the changes was used a non-parametric criterion of Mann-Whitney.

Results and discussion. *X-ray studies.* After modeling of mechanical loading in the “sternum - ribs - spine” system was obtained “S-shaped” deformation in the thoracic-lumbar department of spine. After surgery and in 1 month on the roentgenogram (Fig.1A), angle of deformation on the apex of Th13-L1 was ranged from 75° to 85°. The asymmetry of pelvic bones was observed, which indicates about the preservation of mechanical loading in the system “sternum – ribs – spine”. After lavsan filament extraction in 2 months was noted decreased angle of deformation to 55° - 45° (Fig.1B) and in the final term (after 3 months) – from 35 to 45° (Fig.1C).

Histological research in 1 month after modeling. According to the histological preparation, adaptive-compensatory changes were found in all components of the rats’ sternum, but their severity was not the same. There were not observed any pronounced violations in the handle of a sternum on the area of its connection with clavicles and cartilage the first pair of ribs.

However, areas of destructive changes in the intersegmental synchondrosis were found in the site of synchondrosis that connects handle with a sternum body: heterogeneous eosinophilia, formation of cracks and crevices, uneven localization in the matrix of chondrocytes, appearance of cells with pycnosis or lysis of the nuclei and areas without cells (Fig. 2A). Disorders with various manifestations are recorded in all synchondrosis, the most pronounced of them were located between 2, 3 and 4 segments of the sternum. Destructive changes were detected in the areas of connection ribs with synchondrosis of the sternum. The ribs in the contact area do not have a head and neck. They are represented by ossified cartilage, and under normal conditions they are tightly fuse with the sternum synchondrosis [2].

In the experimental animals region of a sterno-costal conjunction was disturbed due to the formation of large gaps and destructive cavities, foci of lysis on the border between rib and marginal synchondrosis, displacement of the ribs. In such areas were located destructively modified chondrocytes with pyknotic nuclei (Fig. A,B).

Growth zones adjacent to intersegmental synchondrosis were with severe violations in the zoning of the epiphyseal cartilage. In a resting zone the single chondrocytes were present. There

Table 1. Gradation of morphological disorders (in points) in the area of synchondrosis and sternum growth zones

Graduation	Hyaline cartilage of intersegmental synchondrosis (1 - 4)	Growth zones (cranial and caudal adjacent to synchondrosis)
1 point, normal	Single chondrocytes with signs of destruction may be present.	Zones have a characteristic structure of chondrocytes. Single chondrocytes with signs of destruction in the proliferation zone may be present.
2 points, mild violations	Unequal arrangement of chondrocytes, small areas without cells.	Uneven gaps between chondrocyte columns in the proliferation zone. Single columns are reduced in height.
3 points, moderate violations	Local areas of the matrix without cells with eosinophilic heterogeneity, cracks, crevices. Chondrocytes with signs of degeneration in the areas of the matrix.	Formation foci of destruction in the matrix between columns of chondrocytes, reducing a height of the columns. Dissociation of chondrocytes. Narrowing area of hypertrophied cartilage. Cracks.
4 points, expressed violations	Cystic cavities, foci of detritus. Germination of blood vessels. Change of shape. Reduction of chondrocyte density, death of chondrocyte in some areas.	Narrowing and lack of growth zones in some areas. Loss of characteristic zoning. Pycnosis and lysis of chondrocytes.

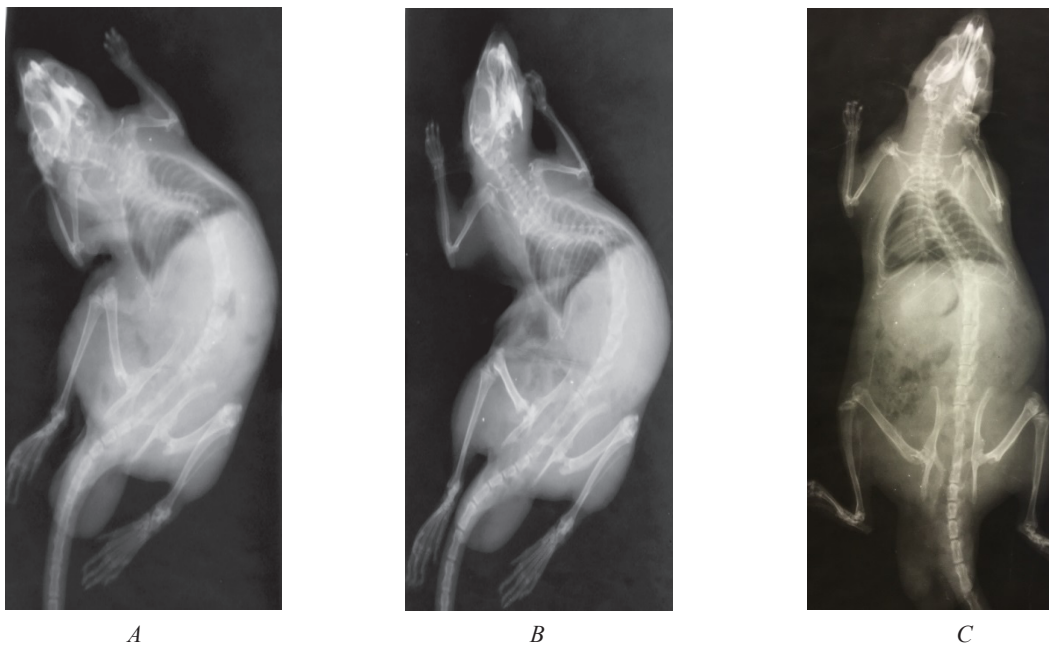


Fig. 1. Imprints of X-ray studies of rats after modeling of spinal deformity

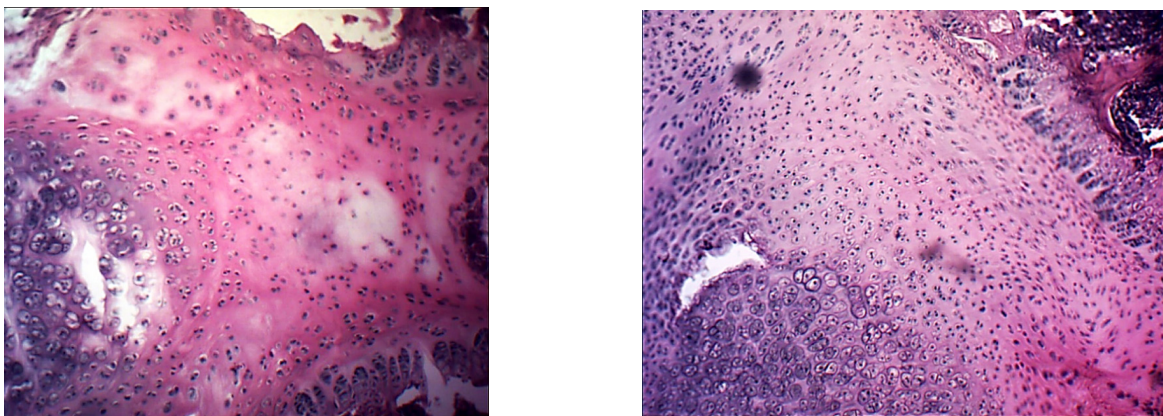


Fig. 2 Sternum-rib joints. Fragment of ossified ribs and synchondrosis. Violations in the growth zones.

A. Central part of synchondrosis between second and third segments of the sternum. Cell-free areas.

B. Synchondrosis and displaced fragment of the rib between third and fourth segments of sternum in 1 month after modeling of scoliotic deformity. Coloring with hematoxylin and eosin.

Increase under a microscope $\times 10$

were not detected signs of their proliferation, although some authors consider this zone as cambial based on the experimental studies with damage of proliferating and hypertrophic cartilage zones [8]. There were detected some changes in the proliferation zone (Fig. 3). If in the control series of animals chondrocyte columns were located relatively evenly, in its longitudinal axis were included from 8 to 12 cells. Majority of the cells in this zone had a flattened or wedge-shaped form, then in the animals from experimental group, in which they have unclear location and width. It were found shortened columns with two chondrocytes, the formation of nodular-like proliferates of chondrocytes, the appearance of round chondrocytes and the presence of extensive cell-free areas with heterogeneous eosinophilia of matrix, which indicates a violation of its macromolecular composition. A growth of epiphyseal cartilage is carried out by increasing of cells in the proliferation zone and volume of matrix, synthesized by chondrocytes. The violation of its structure and function plays a crucial role in the formation deformations in children [3].

The zone of hypertrophy (its components: maturation, degeneration, and calcification) is narrow in both control and experimental samples, but in the experimental group the density of chondrocytes is low. Most of the expanded capsules were empty or filled with detritus (Fig. 3). The calcification zone is narrow. The few shortened trabeculae were revealed in the area of primary osteogenesis.

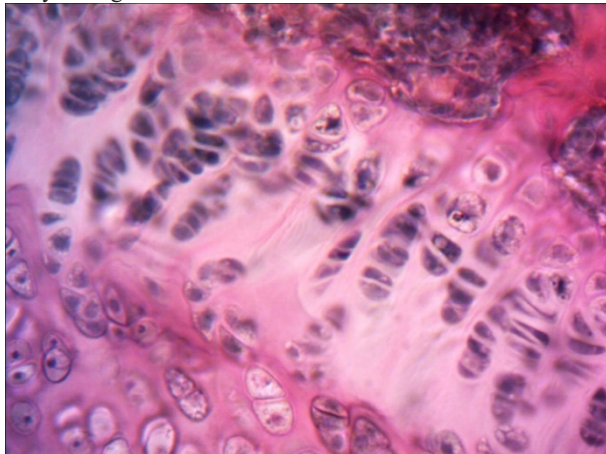


Fig. 3. Growth zone. Violation of organization the chondrocyte columns in the proliferation zone. Cell-free areas. Hypertrophy zone with destruction of chondrocytes and detritus in capsules. Coloring with hematoxylin and eosin. Increase under a microscope $\times 40$

The pronounced structural disturbances, in comparison with other synchondrosis, were not recorded in the handle and xiphoid process of a sternum in the area of intersegmental synchondrosis. The literature contains data obtained by a computed tomography that in patients with scoliosis there were not found changes in the organization of a sternum handle [13], which indicates its tolerance to altered biomechanics.

The sternum in rats of this age is covered with a thin layer of compact bone. There is a spongy bone inside with single narrow bones trabeculae, disordered among a red bone marrow. Under the conditions of a simulated mechanical loading, thickened bone trabeculae are present in parts of the sternum body with increased biomechanical loading.

The significant changes were found in the intercostal spaces (Fig. 4). In the muscles that connected ossified ribs to each other in some areas were observed a thinning, tears and discoloration

of muscle fibers and also gaps in the area of their attachment to the ribs. In the adjacent loose connective tissue was increased adipocyte density. The number of fibroblasts was reduced.

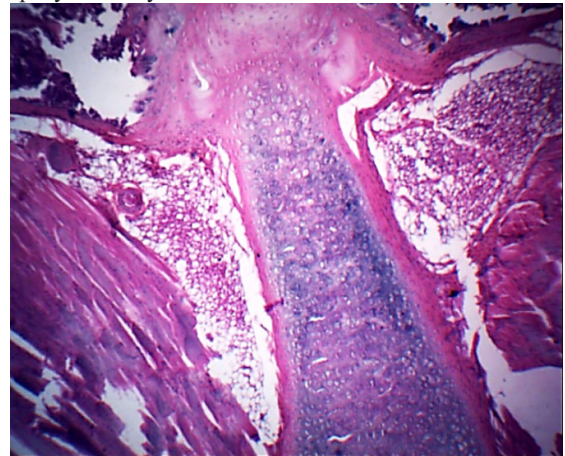


Fig. 4. Part of the rib with ossified chondrocytes. There is area of connection with synchondrosis. Fiber separation in the perichondrium. The intercostal muscles are thinned, unevenly colored. In the adjacent loose connective tissue is increased adipocyte density, number of fibroblasts is reduced. Coloring with hematoxylin and eosin. Increase under a microscope $\times 4$

3 months after modeling. As in the period of previous study, its structural and functional elements were preserved in the sternum of rats. The destructive and reparative manifestations were recorded in it. There was shown violation an integrity of epiphyseal cartilage with a breakthrough of cartilage tissue into the body of caudally located segment (Fig. 5), foci of destruction and edema in the areas of synchondrosis that connects handle with a sternum body.

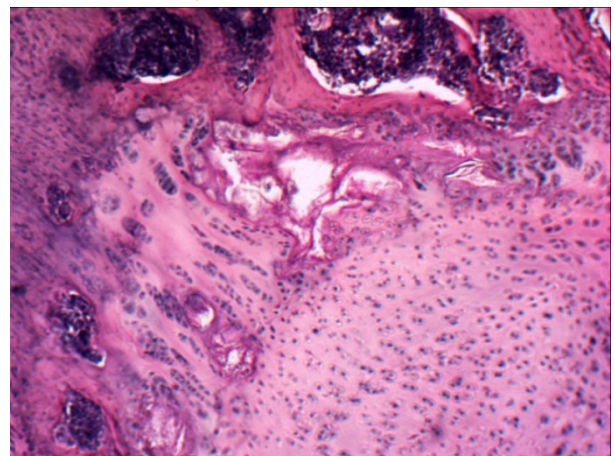


Fig. 5. Synchondrosis in a place of conjunction handle with the body of a sternum. A. Growth of cartilaginous tissue of synchondrosis in the body of a sternum in the form of ribbon-like proliferates. There are areas of a growth zone with violations (arrows). Destructive cavity (*). The newly formed bone trabeculae. Coloring with hematoxylin and eosin. Increase under a microscope $\times 20$

In the synchondrosis density of chondrocytes was increased, which indicates about repair of damaged areas. In the areas of synchondrosis between 3 and 4 segments of a sternum, destructive and adaptive-compensatory changes were also noted. In two cases was found growth of a vascular-

rich connective tissue into synchondrosis (Fig. 6), vascular stasis, which leads to the changes properties of this structure. However, such findings can also be considered as reparative in a form of dysregeneration.

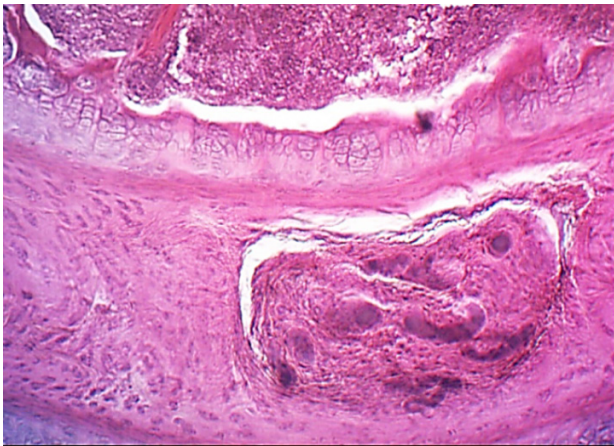


Fig. 6. Focal growth of connective tissue in the central part of intersegmental (between 3 and 4 segments) sternal synchondrosis. Vessels. Stasis. Coloring with hematoxylin and eosin. Increase under a microscope $\times 10$

In the growth zones destructive cavities with detritus were present. The columnar organization of chondrocytes was impaired in the proliferation zone. The foci of mineralization and bone formation were identified in the matrix on the place of dead chondrocytes (Fig. 5). Chondrocytes were rarely formed columns. They were located in expanded capsules, had a small weakly expressed basophilic colored nuclei. Some of them have signs of lysis, which testified about their death.

Destruction or violation structural organization of the growth zones in areas under conditions of impaired biomechanics led to the following changes: the segments of a sternum in animals were reduced in size.

In the work [13] was shown that state of the sternum was studied by computed tomography in patients with scoliotic disease. The asymmetric changes were detected in the number, place and time of a sternum ossification. In our study were founded a single thickened bone trabeculae with signs of the reparative-adaptive reaction, with different density of osteocytes, focused on a sternum body near growth zone in the area of primary osteogenesis. A red bone marrow with an increased adipocyte density was located in the intertrabular spaces. In another study presented in the literature, authors surgically destroyed the growth zone of a sternum in tetrapods or bipedal mice (with amputated forelimbs and tail). The given study shown a decrease size of the sternum, which they associate with progression of scoliotic deformity in these animals [9]. The two subsystems: the sternum and a spine are closely interconnected under conditions of increased mechanical loading carried out in the experimental conditions. In our data of research was evidenced some changes in the sternum components under inadequate mechanical loading due to the spinal deformation.

Significant changes were recorded in the areas of sterno-costal joints. At the place of junction the formation various sizes of destructive cavities filled with detritus were determined (Fig. 7). There were shown destructive cracks and crevices in the ossified costal cartilage. Around it a matrix organization was impaired, and chondrocytes were observed with signs of destruction. In addition, there was found a violation in the place of connection ribs with synchondrosis, which were often acquired an angular deviation.

A study of the muscles in the intercostal spaces showed that in the areas of their attachment to the perichondrium, especially in the region of fourth pair of ribs, destructive changes were associated with stratification and thinning of muscle fibers. Some of them were found with tears. Violations in the location of myocytes were revealed, the low density of which was shown in the marginal sections of muscle fibers. Some of the myocytes were arranged in chains in central sections of the fibers. Destructive cavities were revealed between bundles of muscle fibers (Fig. 8). In the loose connective tissue focused in the areas between the ribs and muscles, the changes were similar to those described above.

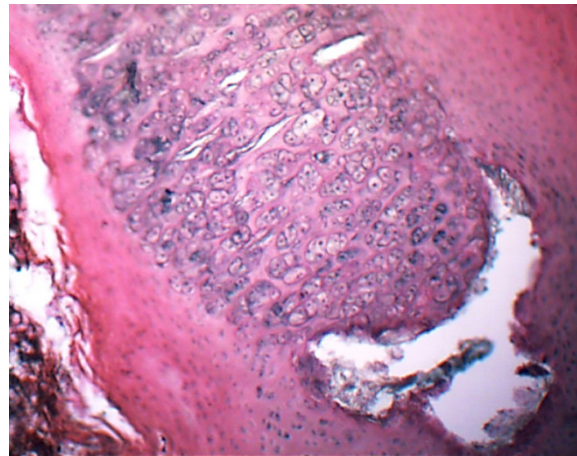


Fig. 7. Rib cartilage in the area of connection with synchondrosis. Destructive cavity with detritus. Pycnosis of chondrocytes. Coloring with hematoxylin and eosin. Increase under a microscope $\times 10$

Gaps in the muscle fibers were also found in the areas of muscle attachment to V pair of ribs. In the muscles was impaired lateral striation. Some fibers were thin with breaks and foci of lysis (Fig. 8). Myocyte density is low. In some areas between muscle fibers was increased density of fibroblasts, which were located among thick bundles of collagen fibers.

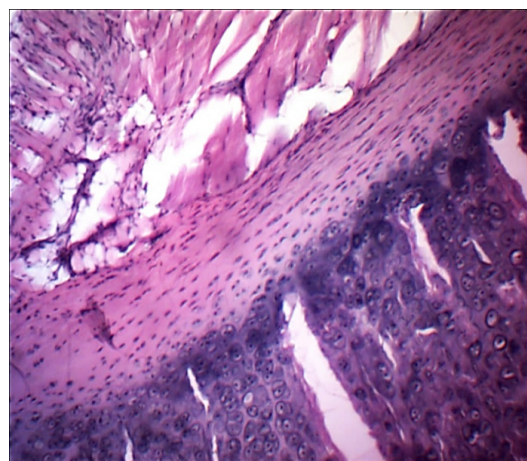


Fig. 8. Fragment of a rib. Muscles of the intercostal space. Organization of muscle fibers and their attachment to perichondrium of the rib is disrupted. Edematous cavities between the muscles and perichondrium. Coloring with hematoxylin and eosin. Increase under a microscope $\times 10$

Data of qualitative morphological studies was based on the indicators reflecting changes in the structure of synchondrosis (Table 1) and growth zone are presented in (Table 2).

The study, based on a score (in points) of indicators reflecting state of a structural organization sternum components, showed that restoration processes in synchondrosis and growth zones take place, but destructive changes are persist.

In the studies biomechanical methods were used. It was proved that moving components of the chest are closely interconnected by multidirectional biomechanical forces, while creation of biomechanical loading in one components of the system extends to its other parts [17]. That is, the reproduced mechanical loading in the area of “sternum- ribs” connection is extends to the “ribs-spine” area and in the opposite direction. These disorders cover a wide range of clinical, functional, cosmetic and social problems [7] and in the most cases require surgical treatment with simultaneous corrections of PE and scoliotic spinal deformity [12].

Based on the data of surgical treatment of 779 patients with PE (operated from 2007 to 2011) by D. Nuss method, the authors concluded that if patients with PE and scoliosis have a preoperative angle (by Cobb’s method) is more than 15°, deformation can get worse [10]. The authors believe that further studies should be focused on the effect of changes in a chest on the dynamics of recovery a spine after disturbed biomechanical loading. Finally, the question of relationship for these structural units should be taken into account both by clinicians and researchers.

Conclusion. 1. The destructive disorders with pronounced manifestations in its elements were revealed on the model of spinal deformity in rats during study structural organization of the sternum. The structural abnormalities mainly have been shown after 1 month in the intersegmental synchondrosis, in the areas of ossified cartilage with synchondrosis, in the growth zones of the sternum segments. The given disorders reflect the biomechanical loading that is transmitted to the front part of a chest under conditions of a spinal deformity. 2. Long-term mechanical loading in the biomechanical system «sternum - ribs - spine» leads to the degenerative changes. After 1 month gradation of morphological abnormalities in the area of hyaline cartilage an intersegmental synchondrosis is 3.063+0.17 points, in the growth zone of a sternum is 3.071+0.15 points. In the 3 months after modeling it is decreases to 2.4+0.16 points and 2.464 + 0.14 points, respectively. 3. The creation state of a prolonged mechanical loading in the “sternum – ribs – spine” system is negatively affects on the trophism and leads to degenerative changes in the bone-cartilaginous structures. Over time a tendency to decrease and develop recovery processes is observed in a case of decreasing degree of tension.

REFERENCES

1. Гаврюшин С.С., Кузьмичев В.А., Грибов Д.А. Биомеханическое моделирование хирургического лечения воронкообразной деформации грудной клетки. // Российский журнал биомеханики. 2014;18(1): 36-47
2. Дегтярь В.А., Каминская М.О. Особенности гистологической организации грудной клетки белых лабораторных крыс. // Мир медицины и биологии. 2019;1(67): 145-148.
3. Заварухин В. И., Моренко Е. С., Свиридов М. К., Говоров А. В. Эмбриональное развитие и строение зоны роста. // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2015;3(2):61-65.
4. Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» [дата обращения: 2019 Дек 7]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>
5. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Митупов З.Б., Даллакян Д.Н., Савельева М.С. 15-летний опыт лечения воронкообразной деформации грудной клетки у детей. // Детская хирургия им. Ю.Ф. Исакова. 2016;20(6):284-287.
6. Саркисов ДС, Перов ЮЛ, ред. Микроскопическая техника: Руководство. Москва: Медицина; 1996. 544 с.
7. Стальмахович В.Н., Дуденков В.В., Дюков А.А. Лечение воронкообразной деформации грудной клетки у детей. // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2017;5(3):17–24.
8. Abad V, Meyers J, Weise M, et al. The role of resting zone in growth plane chondrogenesis. // *Endocrinology*. 2002;43(5):1851-1857. doi: 10.1210/en.1435.1851.
9. Chen B, Tan Q, Chen H, Luo F, Xu M, Zhao J, et al. Imbalanced development of anterior and posterior thorax is a causative factor triggering scoliosis. // *J Orthop Translat*. 2019 Jan 7;17:103-111.
10. Chung JH, Park HJ, Kim KT. Scoliosis after pectus excavatum correction: does it improve or worsen? // *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:76–78.
11. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 1986, ETS No. 123). [cited 2019 Dec 7]. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>
12. Gogala A. Role of the ribs in the onset and progression of idiopathic scoliosis. // *Zdrav Vestn*. 2017; 86:404–413. <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2483/>
13. Kenanidis E, Athanasiadis D, Geropoulos G, Kakoulidis P, Potoupnis M, Tsiridis E. Does the sternum play a role in the aetiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis? Preliminary data of a new theory. // *Hippokratia*. 2018;22(4):173-177.
14. Lain A, Garcia L, Gine C, Tiffet O and Lopez M. New Methods for Imaging Evaluation of Chest Wall Deformities. // *Front. Pediatr*. 2017;5:257.
15. Law of Ukraine No. 3447-IV from 2006 Feb 21 «On the protection of animals from cruel behavior». [cited 2019 Dec 7]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>
16. Lopez M, Patoir A, Costes F, Varlet F, Barthelemy JC, Tiffet O. Preliminary study of efficacy of cup suction in the correction of typical pectus excavatum. // *J Pediatr Surg* (2016) 51:183–7.
17. Nagasao T., Noguchi M., Miyamoto J., Jiang H., Ding W., Shimizu Y., Kishi K., Dynamic effect of the Nuss Procedure on the spine in Asymmetric Pectus Excavatum. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010;140:1294-1299.
18. Nuss D., Kelly R.E.Jr., Croitoru D.P., Katz M.E. A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. // *J. Pediatr. Surg*. 1998; 33: 545–52
19. Sarwark JF, Dabney KW, et al. Experimental scoliosis in the rat. I. Methodology, anatomic features and neurologic characterization. // *Spine*. 1988;13:466–471.
20. Schmidt H., Kettler A., Heuer F., Simon U., Claes L., Wilke J. Intradiscal pressure, shear strain, and fiber strain in the intervertebral disc under combined loading. // *Spine*. 2007;32(7):748-755.
21. Shu Q., Shi Z., Xu W.Z. Experience in minimally invasive Nuss operation for 406 children with pectus excavatum. // *World J. Pediatr*. 2011; 7: 257–61
22. Ye JD, Lu GP, Feng JJ, Zhong WH. Effect on Chest Deformation of Simultaneous Correction of Pectus Excavatum with Scoliosis. *J Healthc Eng*. 2017;2017:8318694.
23. Zhang D.K., Tang J.M., Ben X.S., Xie L., Zhou H.Y., Ye X., Zhou Z.H., Shi R.Q., Xiao P., Chen G. Surgical correction of 639 pectus excavatum cases via the Nuss procedure. // *J Thorac Dis*. 2015 Sep;7 (9):1595–1605.

SUMMARY

REACTIVE-ADJUSTABLE RESTRUCTURING OF STERNUM IN RATS AFTER MODELING OF MECHANICAL LOADING IN THE BIOMECHANICAL SYSTEM “STERNUM-RIBS-SPINE”

¹Kaminska M., ¹Dihtiar V., ²Dedukh N., ³Nikolchenko O.

¹State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»;

²State Institution «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kyiv;

³State Institution «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Aim of the research - to conduct histological analysis of the sternum immature rats after modeling mechanical loading in the biomechanical system “sternum - ribs - spine”.

The studies were conducted on 14 rats. In 8 rats a spinal deformity was simulated according to the method of Sarwark JF et al. in our modification. In control 6 animals were used. X-ray studies were performed in the 1, 2 and 3 months after modeling, histological research was carried out in the 1 and 3 months with definition a gradation (in points) of changes in the structural elements of a sternum.

Significant abnormalities were observed mainly in the intersegmental synchondrosis, areas of attachment of ribs and growth zones of the sternum segments. The cracks and crevices with adjacent degeneratively altered chondrocytes — with pycnosis or nuclear lysis form in the area of synchondrosis and places of its fusion with ossified costal cartilage. Severe disorders are ob-

served in the growth zones of sternum body segments. The narrowing of a growth plate due to its destruction in some areas was revealed. Violations in the organization a zone of proliferation of chondrocytes, narrowing a zone of hypertrophy lead to the violation a growth process in the sternum. Reparative manifestations are present in these structures after removal of a mechanical loading, but with the partially preserved deformations of a spine, however, destructive disorders are persisting.

Creation state of a prolonged mechanical loading in the “sternum – ribs – spine” system is negatively affects on the trophism and leads to degenerative changes in the bone-cartilaginous structures. Over time a tendency to decrease and develop recovery processes is observed in a case of decreasing degree of tension.

Keywords: rats, sternum, ribs, experiment, violation of biomechanics, histological studies.

РЕЗЮМЕ

РЕАКТИВНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ГРУДИНЫ КРЫС ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕХАНИЧЕСКОГО НАПРЯЖЕНИЯ В БИОМЕХАНИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ «ГРУДИНА-РЕБРА-ПОЗВОНОЧНИК»

¹Каминская М.О., ¹Дегтярь В.А., ²Дедух Н.В., ³Никольченко О.А.

¹Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»;

²Государственное учреждение «Институт геронтологии им. Д.Ф.Чеботарева Национальной академии медицинских наук Украины», Киев;

³Государственное учреждение «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков, Украина

Цель исследования - гистологический анализ грудины неполовозрелых крыс после моделирования механического напряжения в биомеханической системе «грудина – ребра – позвоночник».

Исследования проведены на 14 крысах, из них у 8 моделировали деформацию позвоночника по методу Sarwark JF et al. в модификации авторов, 6 животных использовали в качестве контроля. Рентгенологические исследования проводили спустя 1, 2 и 3 мес. после моделирования, гистологические – спустя 1 и 3 мес. с определением градации (баллы) изменения структурных элементов грудины.

Выраженные нарушения наблюдали в основном в межсегментарных синхондрозах, участках прикрепления ребер и зонах роста сегментов грудины. В области синхондрозов и на участках его сращения с оссифицированным реберным хрящом формируются обширные трещины и щели с прилежащими дегенеративно измененными хондроцитами – с

пикнозом или лизисом ядер. Выраженные нарушения прослеживаются в зонах роста сегментов тела грудины. Выявлено сужение пластинки роста за счет разрушения ее на участках. Нарушение организации зоны пролиферации хондроцитов, сужение зоны гипертрофии приводит к задержке ростового процесса грудины.

Репаративные проявления в этих структурах присутствуют и после снятия механической нагрузки, но с частично сохранными деформациями позвоночника, однако, деструктивные нарушения сохраняются.

Создание состояния длительного механического напряжения в системе «грудина – ребра – позвоночник» отрицательно влияет на трофику и приводит к дегенеративным изменениям костно-хрящевых структур, а с течением времени при уменьшении степени напряжения прослеживается тенденция к их уменьшению и развитию восстановительных процессов.

რეზიუმე

ვირთაგვების მკერდის ძვლის რეაქტიულ-შემგუებლობითი გარდაქმნა მექანიკური დაზვის მოდელირების შემდეგ ბიომექანიკურ სისტემაში “მკერდის ძვალი-ნეკნები-ხერხემალი”

¹მ.კამინსკაია, ¹ვ.დეგტიარი, ²ნ.დედუხი, ³ონიკოლჩენკო

¹დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია; ²დ.ჩეხოტარიოვის სახ. გერონტოლოგიის ინსტიტუტი, კიევი; ³პროფ. მ.სიტენკოს სახ. ხერხემლისა და სახსრების პათოლოგიის ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სქესობრივად მოუმწიფებელი ვირთაგვების მკერდის ძვლის ჰისტოლოგიური ანალიზი მექანიკური დაზვის მოდელირების შემდეგ ბიომექანიკურ სისტემაში “მკერდის ძვალი-ნეკნები-ხერხემალი”.

კვლევა ჩატარდა 14 ვირთაგვაზე, რომელთაგან რვაში მოდელირებული იყო ხერხემლის დეფორმაცია Sarwark JF და თანავტ. მეთოდით, სტატის ავტორების მოდიფიკაციით; 6 ცხოველი გამოყენებული იყო საკონტროლო ჯგუფად. რენტგენოლოგიური კვლევა ჩატარდა მოდელირებიდან 1, 2, და 3 თვის შემდეგ, ჰისტოლოგიური კი – 1 და 3 თვის შემდეგ, მკერდის ძვლის სტრუქტურული ელემენტები ცვლილებების

გრადაციის განსაზღვრით (ქულებში). გამოხატული ცვლილებები, ძირითადად, აღინიშნა სეგმენტ შორის სინქონდროზებში, ნეკნების მიმაგრების უბნებსა და მკერდის ძვლის ზრდის ზონებში. სინქონდროზების უბანსა და ნეკნის ოსიფიცირებულ ხრტილთან მისი შეზრდის ადგილებში ყალიბდება ფართო ბზარები და ნაპრალები ახლომდებარე, დეგენერაციულად შეცვლილ ქონდროციტებთან – ბირთვების პიკნოზით, ან ლიზისით. გამოხატული ცვლილებები აღინიშნება მკერდის ძვლის სეგმენტების ზრდის ზონებში. გამოვლენილია ზრდის ფორფიტის დავიწროება უბნებზე მისი დაშლის ხარჯზე, ქონდროციტების პროლიფერაციის ზონის ორგანიზების დაზიანება, ჰიპერტროფიის ზონის დავიწროება, რაც იწვევს მკერდის ძვლის ზრდის პროცესის დარღვევას.

მექანიკური დაზვის მოხსნის შემდეგ, მაგრამ ხერხემლის ნაწილობრივ შენარჩუნებული დეფორმაციის პირობებში, ამ სტრუქტურებში აღინიშნება რეპარაციული გამოვლინებანი, თუმცა, დესტრუქციული დაზიანებანი შენარჩუნებულია.

ხანგრძლივი მექანიკური დაზვის მდგომარეობის შექმნა სისტემაში “მკერდის ძვალი-ნეკნები-ხერხემალი” უარყოფითად მოქმედებს ტროფიკაზე და იწვევს ძვალ-სახსროვანი სტრუქტურების დეგენერაციულ ცვლილებებს; დროთა განმავლობაში კი, დაზვის შემცირების პირობებში, აღინიშნება ამ ცვლილებების კლების ტენდენცია და აღდგენითი პროცესების განვითარება.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MORBIDITY INDICATORS AMONG THE POPULATION OF THE EU AND UKRAINE UNDER CONDITIONS OF STRESSED LOAD OF THE ANTI-TERRORIST OPERATIONS AND PSYCHOPROPHYLAXIC MEASURES

¹Chorna V., ²Makhniuk V., ¹Gumeniuk N., ¹Khliestova S., ¹Tomashevskiy A.

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; ²State Institution «A.N. Marzиеiev Institute for Public Health, National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kyiv, Ukraine

During the years of independence, the value of the Human Development Index (HDI) in Ukraine increased by 6.3% (from 0.705 to 0.750). However, the growth rate of Consolidated Health Budget expenditures for WFP total expenditure decreased by 25.0% (1995/H015), and in the European region, health care expenditures are steadily rising to 10.04% (2014) [37,41]. The morbidity and prevalence rates increased with a catastrophic decrease in the number of doctors in all specialties by 19.1% and nurses by 25.1%; the number of health care institutions decreased by 53.8% and the number of hospital beds by 37.6% (2015 per 10 thousand population). Instead, the number of outpatient medical establishments per 10,000 people increased by 38.9% (compared to 1995), but the facilities are outdated. They need renovation of the building of the existing healthcare facilities of Ukraine (since the leading fund of hospitals built in the 60s of the last century), improvement of their material and technical base, modernization, and complete equipment of modern equipment [2,5,8,10,11,15, 21].

The current state of medical information exchange in health

care facilities, which is at the level of Soviet hospitals, requires decisive changes [6]. Whereas, when referring patients to different levels of health care institutions, data on their health status are not accumulated and systematized for further analysis and study, which affects the quality of care, and complicates the process of quality control of medical care, remedial and preventive measures, prediction of severity of disease and others [3,4]. Therefore, the creation of a single electronic system for the exchange of medical information about each patient to improve the performance of healthcare facilities at all levels will meet the requirements of reforming the patient-centered health care system and contribute to the implementation of the programmatic framework of the National Health 2020 Program Concept: Ukrainian Dimension And the Sustainable Development Strategy «Ukraine 2020» [1,16,17,20]. Application of the latest information technologies in the health care system for all Ukrainian citizens at the level of developed European countries, including the use of the DALY (disability-adjusted life years) indicator and a modern system of monitoring of public health in-

dicators, envisaged by the European program «Fundamentals of a European strategy to support the actions of the entire state and society in the interest of health and well-being. Health 2020». Using the innovative experience of the European countries on the methodology of collecting information on the health status of the population of Ukraine will further enable the international comparison of morbidity indicators and the development of preventive measures to preserve and promote the health of the people of Europe [17,29,34,36,41].

But the incidence rates and the epidemic situation in the country show the opposite [6,26]. Thus, the above data indicate the relevance of scientific developments in the direction of solving the problem of the organization above and modern. The purpose of the work is to determine and analyze the incidence rates of the disease population of Ukraine in comparison with the EU countries, to analyze the determinants of health, and to develop prevention measures for this problem.

Material and methods. In the course of the study, the following elements used: statistics of the State Statistics Service of Ukraine and the Health Statistics Center of the Ministry of Health of Ukraine for 1995-2018, form № 18 of the Ministry of Health of Ukraine «Report on work on control of environmental factors affecting the state of health population» for the period 2008-2016. Bibliosemantic, analytical, and statistical research methods used in work.

Results and discussion. Population health is a multidimensional concept that includes the following health indicators: number, age, and gender, fertility, mortality, disability, morbidity, and prevalence rates. WHO's definition of health is a state of complete physical, spiritual, and social well-being, not just the absence of disease and physical disabilities. Recently, the medical and demographic situation in Ukraine is a cause for concern and reflects the poor health of the population of Ukraine [19,25]. Declining birth rates characterize many EU countries as in Ukraine. However, in comparison with European countries, in our country, there is a decline in health and an increase in the incidence rates by individual disease nosologies.

The global mortality rate among children under five years of age, according to the WHO in 2015 was 43 cases per 1000 newborns, while the neonatal mortality rate was 19 cases per 1000 newborns, which compared to 2000 decreased to 44% and 37% respectively [30,37].

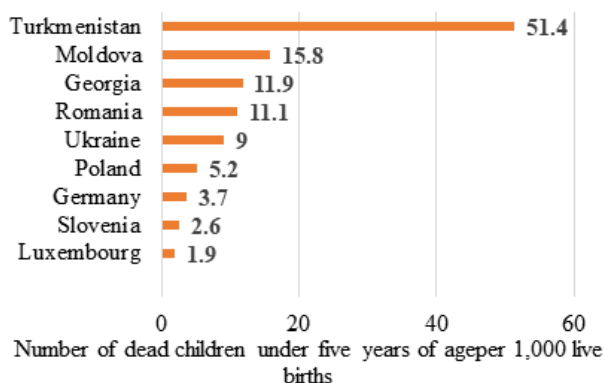


Fig.1. The infant mortality rate in the EU and Ukraine (per 1,000 live births) (2015)

The main reasons for the deterioration of the state of health of the population of Ukraine, morbidity, mortality were: inadequate financing of health care, poor health care, not timely treatment,

identification and rendering of first aid by qualified specialists, lack of sanitary and educational work and hygiene training among the population prevention of diseases and healthy lifestyles [4,5,6,19,25]. The presence on television of many different types of advertising (including hidden advertising of alcoholic beverages and tobacco) hurts on both the younger generation and older people. At the same time, social advertising on healthy lifestyles (HLS) is underutilized due to the imperfection of current legislation and insufficient public funding [1,16].

For the period from 1995 to 2017, analysis of the incidence of the population of Ukraine indicates a decrease in the rate by 18.2% and the prevalence by 12.0% for the period from 1995 to 2017. The reduction of indicators can have explained by the lack of statistics from 2015 in connection with the military action in the Donbas and the occupation of the Crimea, as well as a decrease in the number of people referring to health care facilities for this reason. The dynamics of morbidity and disease prevalence has shown in (Fig. 2.3). According to the distribution of rank places in the structure of disease prevalence: diseases of the circulatory system occupy the first place – 52.1% and 50.2% (in 2010 and 2017); second place – respiratory diseases – 8.1% (this indicator was stable in 2010 and 2017); digestive disorders take the third-place – 9.4% and 10.1% (in 2010 and 2017, respectively). In 2016, circulatory diseases (coronary heart disease and stroke) caused 15.2 million deaths and remained the leading cause of death worldwide for the past 15 years [31,32].

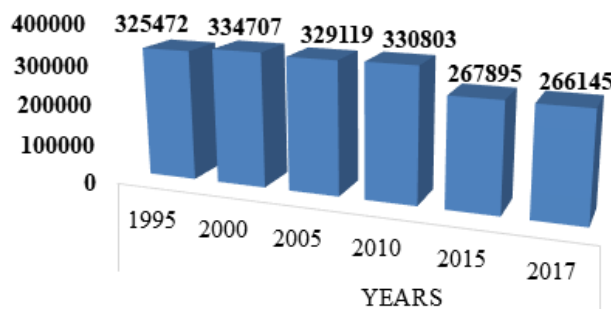


Fig. 2. Dynamics of indicators of morbidity of the population of Ukraine (per 100 thousand) (1995-2017)

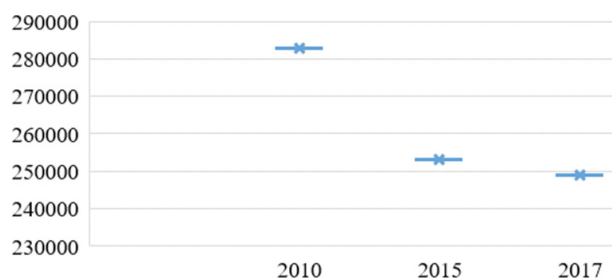


Fig. 3. Dynamics of prevalence of diseases of the population of Ukraine (per 100 thousand) (2010-2017)

The results of the analysis of the first incidence of changes in the structure of rank places among diseases are insignificant. The first place had been continuously occupied by diseases of the respiratory system, the second place since 2000 and still held by diseases of the circulatory system, the third – injuries, poisoning, and the fourth – conditions of the genitourinary system.

It should have noted that in 1995 the diseases of the nervous system occupied the second rank – 9.3%, whereas in 2017, only the fifth rank – 2.4% (Fig. 4). These data do not correspond to

the current situation related to the increased stressful load of the population of Ukraine during the anti-terrorist operation in eastern Ukraine, as well as the lack of monitoring of his mental, psychological condition, lack of measures of medical and psychological prophylaxis and psychotherapeutic correction in a broad sense.

The organization of psycho-corrective and treatment-rehabilitation measures requires a change in the current organizational structure of psychiatric help to the population in connection with the consequences of the anti-terrorist operation. Training of medical psychologists and psychotherapists, creation of an extensive network of rehabilitation centers, mental support centers for psychoprophylaxis and psychocorrection, implementation of measures of psycho-hygiene, and psychoprophylaxis is necessary [6].

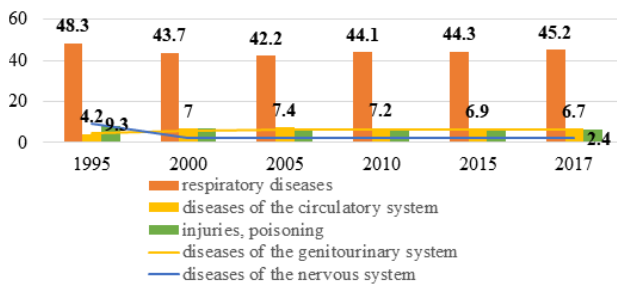


Fig. 4. The share of diseases by classification of diseases in Ukraine (%) for 1995-2017

In Ukraine, statistics show that chronic noncommunicable diseases cause 86% of fatal cases. According to WHO data, in 2015, Ukraine ranked 103 among 183 countries in terms of average life expectancy, and therefore the population of Ukraine is ten years lower compared to EU countries [19,26]. The highest life expectancy have observed in Australia – 82.8 years and the lowest in Angola – 52.4, in Belarus – 72.3; Georgia – 74.4; Bulgaria – 74.5; Hungary – 75.9; Germany – 81.0 [24,30,41].

There are the following determinants of health: smoking, alcohol consumption, obesity, low level of physical activity of respondents, etc. [12,33,35].

The annual report on the state of health of the population, «the sanitary-epidemic situation and the results of the activity of the health system of Ukraine» from 2017, states that smok-

ing among men aged 18-59 is 43%, among women – 7%. Concerning alcohol consumption, the situation is more complicated. Thus, the number of men who consume alcohol is 68%, and among women, it is 48%. There are 600,000 people with mental disorders and behavioral disorders due to alcohol consumption.

Physical activity of the Ukrainian population tends to decrease. Thus, after a study among children six years by the results of pedometry, the average level of motor activity per day is 9.1%, and at seven years of age – 7.35% [26, 32]. The health of the population, the preservation, and strengthening of the gene pool of modern society depends on food safety and quality. Disruption of the food chain, ranging from agricultural, industrial production, and to the storage, packaging, and consumption of substandard products, can be a significant cause of diseases and outbreaks of severe abdominal infections. According to statistics in Ukraine in 2016, outbreaks of acute intestinal infections have reported with 166 nutritional transmission factors, in which the number of victims was 3140 (Table 1).

Moreover, according to statistics, the incidence of acute intestinal infections increased by 16.5% in 2017 compared to 2016 and has tended to increase since 2008 (Table 1) [26].

Analysis of the data of the conducted researches for the period 2008-2016. (Table 2) shows an increase from 21854 to 22256 (2008-2010) of samples of food and raw materials that did not meet the standards for microbiological and sanitary-chemical parameters, while taking into account the consequences of reforming the State Sanitary and Epidemiological Service, which resulted in a narrowing of control functions and a reduction in the sampling rate of foodstuffs for research.

According to the WHO, about 35 million people in the world live with HIV, and this is a global problem today, not only medical but also social. Every year, 2.5 million people die from AIDS. WHO monitoring of the number of HIV-infected adults aged 15-49 per 1,000 uninfected population in 2015 showed that the lowest rate was 0.02 in Uzbekistan, 0.50 in Georgia, 0.55 in Moldova and Ukraine – 0.68 and the largest in Belarus – 1.05 [37]. The primary health threat is the demographic crisis, the wide spread of HIV/AIDS, tuberculosis, epidemics and pandemics, due to the lack of proper vaccination work in healthcare facilities, absence of vaccines and unwillingness of parents to vaccinate children against managed infectious diseases (Fig. 5) [18,39,40].

Table 1. Incidence and prevalence of outbreaks of infectious disease outbreaks and casualties for the period 2010-2017 in Ukraine

	Year							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Incidence and prevalence of outbreaks	43	42	34	48	63	101	166	163
People were injured	822	942	673	822	1260	1549	3140	2180
Including children	356	493	346	243	574	704	1563	1457

Table 2. The specific gravity of samples of foodstuffs and food raw materials which did not meet the microbiological standards, in 2008-2016

Indicator	Years								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Total samples	647697	633082	675731	683132	481839	463880	230234	194789	189980
Incidence and prevalence of non-compliant samples	21854	20992	22256	21662	13986	11520	7260	6698	6756
Percentage of non-compliant samples	3,4	3,3	3,3	3,2	2,9	2,5	3,2	3,4	3,6

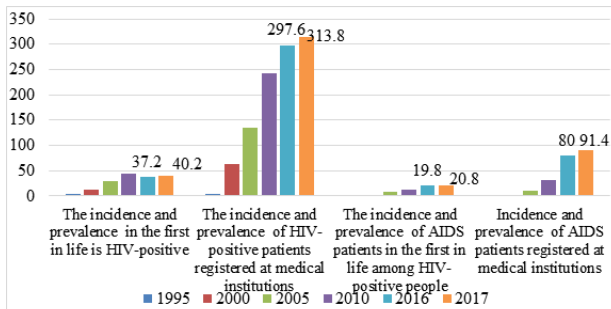


Fig. 5. Dynamics of HIV and AIDS incidence rates in Ukraine (1995-2017) per 100,000 population

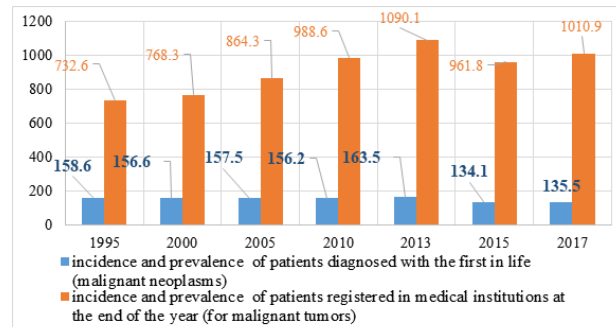


Fig. 6. Dynamics of malignant neoplasms incidence among the population of Ukraine for the period 1995-2017 (per 100 thousand people)

Table 3. Rate of growth of disability of persons (number of days) from accidents (2005-2018) (per 1000 employees)

Years	2005	2010	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Number of days of disability per victim (per 1000 employees)	36,3	40,2	42,6	40,4	47,7	50,2	55,4	53,2
Growth rate		+10,7	+17,4	+11,3	+31,4	+38,3	+52,6	+46,6

Regarding the distribution by regions, in 2000 the highest rate of HIV-infected people in Donetsk region was 23.8% of the total number of patients in Ukraine per 100,000 population, in the second place was Odessa region – 15.5%, in the third Dnipropetrovsk region – 14.6% and the lowest indicator have found in Transcarpathian and Ivano-Frankivsk regions – 0.3% respectively. In comparison with the index of the total number of patients per 100 thousand population in Ukraine of HIV-infected people in 2018, the highest figure has registered in the Dnipropetrovsk region – 19.1%; in Odessa – 14.3%; in Donetsk - 8.3% of the total and the lowest in Ternopil and Chernivtsi regions – 0.5% respectively. Among HIV-positive and AIDS patients, Ukrainian citizens registered at health care facilities accounted for 53.6% of men and 32.3% of persons infected with drug use (2018) [6].

WHO recognized the tuberculosis epidemic in Ukraine from 1995 to 2005 (21.5/39.5 thousand in 1995/2005 with a first-ever diagnosis). The growth rate was «+32.9%» (1995/2005), but after 2005 the incidence rates for tuberculosis gradually decreased, and as early as 2018, the growth rate was equal to «-28.5%» (1995/2018). Despite the decline in the incidence of active tuberculosis for Ukraine, this issue will remain relevant due to the inadequate and untimely treatment and detection of contingents of population groups. In 2015, according to the WHO monitoring, 10.4 million new cases of tuberculosis were registered in the world, and 1.4 million deaths from this disease and 0.4 million deaths were the result of combined infection with tuberculosis and HIV. In 2015, according to the WHO, the minimum incidence of tuberculosis in European countries was registered in Iceland – 2.4 (patients per 100 thousand population), and the highest rates were in Moldova – 152 (patients per 100 thousand population). The incidence rate in Ukraine was – 91, Belarus – 55, Serbia – 21, Estonia – 18, Germany – 8.1 (patients per 100 thousand population). According to the WHO strategy «TB Action Plan for the WHO European Region for 2016-2020», WHO members commit to reducing the incidence and mortality rate of this disease by no more than 10 cases per 100,000 population by 2035 [39,41].

In Ukraine, in 2018, 68.3% of men were diagnosed with active tuberculosis for the first time in their lives; 94.7% are people who have a respiratory tract.

In the industrial regions of Ukraine, the incidence of malignancies is increasing every year, and our country ranks second among EU countries in terms of the growth rate of neoplasms. A similar situation has observed in industrialized countries, namely in Western Europe, USA. The reasons for the growth of cancer are chemical pollution, not timely treatment, bad habits, etc. [22,30,32].

According to statistics annually in Ukraine, 170 thousand people have diagnosed with cancer, and 90 thousand patients die of this disease every year; 35-37% of them are persons of working age [14,28,29].

Among the urban population, the incidence of malignant neoplasms is much higher and amounted to 319.5 (per 100 thousand) in 2015, while in the rural community this figure is 300.6 (per 100 thousand) (Fig. 6) [6].

The incidence of malignancies in 2018 among patients diagnosed for the first time in their lives has observed in women in 52.5% of cases and men – in 47.5%.

The production-related injury rate in Ukraine has decreased, with days of disability per victim increasing from 2005 to 2018. (Table 3) [30].

In 2018, the incidence and prevalence of persons with group I disability was 8.5%, group II was 33.7%, group III was 51.7%, and 6.1% are children. According to statistics in 2018, diseases of the circulatory system take the first place – 23.1%, the second place of the neoplasm – 22.6%, the third diseases of the musculoskeletal and connective tissue – 13.3%, the fourth – 9.8% trauma, and poisoning, and fifth place – disorders of the psyche and behavior.

According to the study, the number of doctors of all specialties in 2018 compared to 1995 in Ukraine decreased by 19.1% (45.1 per 10 thousand people in 1995 and 44.1 per 10 thousand population in 2018). At the same time, in the EU countries, the availability of doctors – family practice is much lower, so in 2017 it was – 35.2 per 10 thousand population. A nursing provision in European countries – 73.1 per 10 thousand people, and in Ukraine in 1995 – 116.5 and already in 2017 – 85.4 per 10 thousand population. Comparing health care providers in Ukraine, they exceed doctors and nurses in the EU [14].

Assessing the situation with the provision of psychiatric and neurological physicians, it has found that the most considerable reduction occurred among psychiatrists and psychiatrists-narcologists – by 25.9% and less concerning physicians by neuropathologists – by 8.9%. At the time, according to WHO, one in three people in Ukraine experienced at least one mental disorder during their lifetime and needed skilled psychiatric help. According to 2015 statistics, the prevalence of mental disorders among the adult population of Ukraine (aged 50 to 91 years) was 11.5%, of which men – 7.1% and women – 14.4%; anxiety disorders accounted for 3.18%, of which 2.45% for men and 3.78% for women. Post-traumatic stress disorder (PTSD) has reported by 8%, of which men are 5.0%, and women are 3.0%, of which 5% among urban population and 3% among the rural population. As practice shows, people often do not seek help from psychiatrists, psychologists, so statistics do not reflect the real picture. An urgent problem in both European countries and Ukraine is the increase in mental disorders caused by alcohol consumption. Unfortunately, Ukraine ranks seventh place among EU countries in terms of alcohol abuse. Annually 12-13 thousand people in Ukraine die due to alcohol consumption. In 2017 WHO report, World Health Statistics 2017, Ukraine is among the top ten in suicide rates, this figure in Ukraine is 20.1 per 100,000 population, a similar number in Europe does not exceed 14.1 cases per 100 thousand people. In low-income countries with depression, mental disorders in 50% of adults begin in childhood [28].

According to statistical reports, the incidence rate of mental disorders and behavior among persons 18 years of age per 100 thousand persons, the number of first reported cases for 2016-2017 – 0.6%, diseases of the nervous system were 3.2-3.0% [7,9,23,24].

One of the indicators of increasing morbidity, the prevalence of diseases, sharp deterioration of the situation with acute intestinal infections in Ukraine among the population is the repeated annual introduction of a moratorium on inspections of any objects and, above all, catering establishments, children's establishments. The control over these establishments has entrusted to the State Consumer Service. Their functions for the implementation of preventive sanitary and epidemiological surveillance are extraordinarily narrow and do not correspond to the epidemic situation in the country. Worldwide events related to the COVID-19 pandemic in Ukraine justify the need to restore the State Sanitary and Epidemiological Service of Ukraine [13,25,27].

Conclusions.

1. Adequate public funding must be provided for health care reform since expenditures have steadily declined over the years of independence and in 2015 this figure was –25.0% (compared to 1995), while in the European region countries health care expenditures increased steadily in 2014, a similar number was +10.04%.

2. Creating a unified electronic system for the exchange of medical information about each patient in Ukraine will help improve the performance of healthcare facilities at all levels, ensure the reliability of statistical data that meets the requirements of reforming the patient-centered health care system, and will contribute to the implementation of the program's concepts. «The National Health 2020 Program: The Ukrainian Dimension and the Sustainable Development Strategy Ukraine 2020».

3. The experience of the European countries on the methodology for collecting public health information for use in Ukraine, including the DALY indicator and the monitoring system of population health indicators, is needed to enable international

comparison of Ukrainian indicators with EU countries.

4. The current organizational structure of psychiatric care for the population in connection with the consequences of the anti-terrorist operation in eastern Ukraine and stressful load needs to be drastically changed. Training of medical psychologists and psychotherapists, creation of an extensive network of rehabilitation centers, mental support centers for implementation of psycho-hygiene measures of psychoprophylaxis is necessary.

5. The epidemic situation in Ukraine regarding the incidence of the population for acute intestinal infections, tuberculosis, and other especially dangerous infectious and parasitic diseases, the agitated situation all over the world and in Ukraine in connection with the COVID-19 pandemic give grounds for immediate recovery of the State sanitary-epidemiological service of Ukraine with functions of preventive sanitary-epidemiological supervision in full.

6. They need renovation of the existing health care facilities of Ukraine (since the leading fund of hospitals has built in the 1960s), improvement of their material and technical base, modernization, and equipment of modern equipment.

7. To counteract chronic non-infectious disease and promote healthy lifestyles at the present stage of development of Ukraine among the population, use all forms of hygienic education of the community (individual, group, mass), prohibit advertising (including hidden) in the media, which carries negative, harmful information for both young people and older people (alcohol, tobacco advertising), to create conditions at the legislative level to motivate the introduction of social advertising for a healthy lifestyle.

REFERENCES

- Андрухів О.І. Розвиток правового регулювання пропагування тверезого способу життя та реклами алкогольних напоїв в Україні. // Наково-інформаційний вісник Івано-Франківського університету права імені Короля Данила Галицького. Серія Право. 2016; 1(13): 30–36.
- Барська Ю., Степурко Т., Семігіна Т., Тимошевська В. Здоров'я та (не)здорове поведінка Українського населення: результати національного репрезентованого дослідження «Індекс здоров'я. Україна». // Вісник АПСВТ. 2018; 2: 77–92.
- Белікова І.В., Костріков А.В. Показники здоров'я населення та сучасні погляди на методику їх розрахунку. // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2017; 17. 1(57): 18–20.
- Голубчиков М.В., Орлова Н.М. Міжнародний досвід використання інтегральних показників для моніторингу та оцінки стану здоров'я населення (лекція). 2017; 3(44): 89–94.
- Гребняк М.П., Таранов В.В., Федорченко Р.А. Сучасна динаміка здоров'я населення України у глобальному вимірі. // Довкілля та здоров'я. 2018; 3(88): 27–33.
- Демографічний щорічник за 2017 рік. URL:http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2018/zb/11/zb_dy2017.pdf
- Дзюба О.М., Пазинич Л.М., Ситенко О.Р., Кривенко Є.М. Щодо питання глобального тягаря хвороб в Україні. 2017; 72.2: 8–14. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2017.2.8101>
- Доповідь ПРООН про стан людського розвитку за 2019 р. За межами доходів, за межами середніх показників, за межами проблем сьогодення: нерівність у стані людського розвитку у ХХІІІ сторіччі. 2019. 40 с.
- Друзь О. В., Черненко І. А. Напрямки медико-психологічної профілактики пост стресових психічних

- розладів у учасників локальних бойових дій. // Український вісник психоневрології. 2017; 25.1(90): 45–48.
10. Здоров'я – 2020: Основи Європейської стратегії у підтримку дій всієї держави і суспільства в інтересах здоров'я і благополуччя. Копенгаген: ЄРБ, 2012. 18 с.
11. Індекс здоров'я. Україна – 2019. Результати загальнонаціонального дослідження. Київ. 2020. 102 с.
12. Корольова Н.Д., Чорна В.В., Гуменюк Н.І., Ангельська В.Ю., Хлестова С.В. Поширеність паління серед студентів – медиків. // Довкілля та здоров'я. 2019; 3(92):28-30. <https://doi.org/10.32402/dovkil2019.03.028>
13. Лехан В.М., Крячкова Л.В. Система заходів поліпшення здоров'я населення України на основі аналізу глобального тягаря хвороб та факторів його ризику. // Соціальна медицина. 2019; 24.3: 113–122. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.3.181893>
14. Мезенцева Н., Батиченко С., Мезенцев К. Захворюваність і здоров'я населення в Україні: суспільно-географічний вимір. Монографія. Київ. 2018. 136 с.
15. Наумова М.А. Огляд сучасних методичних засад вимірювання якості життя. // Економіка і організація управління. 2016; 3(23): 252–261.
16. План дій з реалізації Європейської стратегії профілактики та боротьби з неінфекційними захворюваннями 2011-2016 рр. ВООЗ, Європейське Регіональне Бюро. Копенгаген. 2011. 124.
17. Розпорядження КМУ 2011 р. № 1164-р «Про схвалення Концепції Загальнодержавної програми «Здоров'я 2020»: український вимір».
18. Свінцицький А.С. Здоров'я населення як важливий чинник державотворення та національної безпеки. // Практикуючий лікар. 2013; 2: 7–13.
19. Сердюк А.М., Карташова С.С. Втрачені роки потенційного життя серед населення України як індикатор визначення пріоритетних завдань охорони здоров'я. // Довкілля та здоров'я. 2019; 3(92): 4–10. <https://doi.org/10.32402/dovkil2019.03.004>
20. Стратегія сталого розвитку «Україна – 2020»: схвалена Указом Президента України 2015; 5/ від 12.01.2015 р. UR L : <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/5/2015>.
21. Ціборовський О.М. Здоров'я населення і фактори ризику, що впливають на його стан як об'єкт управління (огляд літератури). Україна. // Здоров'я нації. 2015; 2(34): 13–19.
22. Черниченко І.О., Баленко Н.В., Литвиченко О.М. та ін. Захворюваність на рак молочної залози і роль стійких хлороорганічних забруднювачів навколишнього середовища (аналіз даних літератури). // Довкілля та здоров'я. 2019; 2(91): 53–59. <https://doi.org/10.32402/dovkil2019.02.053>
23. Чорна В.В. Детермінація психічного здоров'я населення України та країн ЄС. // Довкілля та здоров'я. 2020; 2(95): 47–53. <https://doi.org/10.32402/dovkil2020.02.047>
24. Шафранський В.В., Дудник С.В. Психічне здоров'я населення України : стан, проблеми та шляхи вирішення. Україна. // Здоров'я нації. 2016; 3(39): 12–18.
25. Шерстюк Н.С., Соколов А.В. Здоров'я населення України та його вплив на демографічну ситуацію. Економіка і суспільство. // Мукачівський державний університет. 2016; 5: 316–319.
26. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». Київ. 2017. 516 с.
27. Задворная О.Л., Борисов К.Н. Развитие стратегий профилактики неинфекционных заболеваний. // Управление здравоохранением. 2019; 1: 43–49. doi:10.31556/2219-0678.2019.35.1.043-049
28. Arensman E., Scott V., De Leo D., Pirkis J. Suicide and Suicide Prevention From a Global Perspective. // Crisis. 2020. 41(1): 3–7. doi: 10.1027/0227-5910/a000664
29. Benziger C.P., Roth G.A., Moran A.E. The Global Burden of Disease Study and the Preventable Burden of NCD. 2016; 11(4): 393–397. doi: 10.1016/j.heart.2016.10.024
30. Bray F., Soerjomataram I. The changing global burden of cancer: transitions in human development and implications for cancer prevention and control. Diseases Control Priorities, Third Edition (volume 3). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/ The World Banc; 2015, Nov. Chapter 2.
31. Cao B., Bray F., Libawi A., Soerjomataram I. Effect on longevity of one-third reduction in premature mortality from non-communicable diseases by 2030: a global analysis of the Sustainable Development Goal health target. // The Lancet Global Health. 2018. 6(12): 1288–1296. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30411-X
32. Casper C., Crane H., Menon M., Monen D. HIV/AIDS comorbidities: impact on cancer, noncommunicable diseases, and reproductive health. Major Infectious Diseases. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/ The World Banc; 2017, Nov. Chapter 3.
33. Collin J. Tobacco control, global health policy and development: towards policy coherence in global governance. // Tobacco Control. 2012. 21: 274–280. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050418
34. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. // Lancet. 2016. 388(10053): 1603–1658. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X
35. Juma P.A., Mohamed S.F., Matanje Mwangomba B.L. [et al.] Non-communicable disease prevention policy process in five African countries. 2018.18(1): 961. doi: 10.1186/s12889-018-5825-7.
36. Makhnyuk V.M., Chorna V.V., Khliestova S.S., Gumeniuk N.I., Shevchuk T.I. Prevalence of injuries among the population of the Vinnitsa city. // Georgian Medical News. 2020; 1(298): 17–21.
37. Menne B., Aragon de Leon E., Bekker M., Mirzikashvili N., Morton S. et al. Health and well-being for all: an approach to accelerating progress to achieve the Sustainable Development Goals (SDGs) in countries in the WHO European Region. // European Journal of Public Health. 2020. 30(1): i3-i9. doi: 10.1093/eurpub/ckaa026
38. Norheim O.F., Jha P., Admasu K., Godal T., Hum R.J. [et al.]. Avoiding 40 % of the premature deaths in each country, 2010-30: review of national mortality trends to help quantify the UN sustainable development goal for health. // Lancet. 2015. 385(9964): 239–252. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61591-9
39. Puchner K.P., Rodriguez-Fernandez R., Oliver M., Solomos Z. Non-communicable diseases and tuberculosis: Anticipating the impending global storm. // Global Public Health. 2019. 14(9): 1372–1381. doi: 10.1080/17441692.2019.1580760
40. Stover J., Bollinger L., Izazola J.A., Loures L. [et al.] What is Required to End the AIDS Epidemic as a Public Health Threat by 2030? The Cost and Impact of the Fast-Track Approach. // PLoS One. 2016. 11(5): e01154893. doi: 10.1371/journal.pone.01154893.eCollection 2016.
41. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs. Sustainable Development Goals. Geneva: WHO, 2017. 112 p.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF MORBIDITY INDICATORS AMONG THE POPULATION
OF THE EU AND UKRAINE UNDER CONDITIONS OF STRESSED LOAD OF THE
ANTI-TERRORIST OPERATIONS AND PSYCHOPROPHYLAXIC MEASURES

¹Chorna V., ²Makhniuk V., ¹Gumeniuk N., ¹Khliestova S., ¹Tomashevskiy A.

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; ²State Institution «A.N. Marzheiev Institute for Public Health, National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kyiv, Ukraine

Public health is a multidimensional concept that includes the following medical indicators: number, age, and gender composition, symbols of fertility and mortality, disability, morbidity, and prevalence of diseases. But during the period of independence and the implementation of medical reform in the country, the medical and demographic situation has caused concern. It reflects the poor state of the health of the majority of the population of Ukraine. The article examines the medical and demographic conditions of the birth rate and mortality rates of the people of Ukraine for the period from 1995 to 2017.

The study used statistical data from the State Statistics Service of Ukraine and the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine from 1995 to 2018; Form №18 of the Ministry of Health of Ukraine «Report on the work of monitoring environmental factors that affect the state of public health» for the period from 2008 to 2016. The work used content analysis of domestic and foreign scientific sources, biblio-semantic, analytical, and statistical research methods.

A comparative analysis of the incidence and prevalence of diseases of the population of Ukraine with similar indicators of the EU countries. The dynamics of the impact and spread of conditions among the people of Ukraine from 1995 to 2017 (diseases of the upper respiratory tract, diseases of the circulatory system, injuries, chemical and food poisoning, diseases of the genitourinary system, is presented.

Statistical studies were carried out (per 100 thousand of the country's population), and the dynamics of indicators of the incidence of HIV and AIDS in Ukraine from 1995 to 2017 have noted. By the distribution of ranking places in the structure of the prevalence of diseases, the first place has occupied by conditions of the circulatory system – 52.1% in 2010 and 50.2% in 2017. Digestive disorders occupy the second place – 9.4% in 2010 and 10.1% in 2017, respectively. Respiratory diseases hold the third-place - 8.1%; this indicator is stable in 2010 and 2017.

Keywords: demography, birth rate, mortality rates, Ukraine

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ЕС И УКРАИНЫ
В УСЛОВИЯХ СТРЕССОГЕННОЙ НАГРУЗКИ АТО И МЕРЫ ПСИХОПРОФИЛАКТИКИ

¹Чорна В.В., ²Махнюк В.М., ¹Гуменюк Н.И., ¹Хлестова С.С., ¹Томашевский А.В.

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина;

²Государственное учреждение «Институт общественного здоровья им. А.Н. Марзеева Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, Украина

Здоровье населения – многоаспектное понятие, включающее следующие медицинские показатели: численность, возрастной и половой состав, показатели рождаемости и смертности, инвалидности, заболеваемости и распространенности болезней. Однако за период независимости и проведения медицинской реформы в стране, медико-демографическая ситуация вызывает беспокойство и отражает неудовлетворительное состояние здоровья большинства населения Украины. Изучена медико-демографическая ситуация показателей рождаемости и смертности населения Украины за период с 1995 по 2017 гг.

В ходе исследования использованы статистические данные Государственной службы статистики Украины и Центра медицинской статистики МЗ Украины с 1995 по 2018 гг.; Форма №18 МОЗ Украины «Отчет по работе контроля за факторами окружающей среды, которые влияют на состояние здоровья населения» за период с 2008 по 2016 гг. В работе использовались библиосемантический,

аналитический и статистический методы исследований. Проведен сравнительный анализ заболеваемости и распространенности болезней в Украине с аналогичными показателями стран ЕС. Представлена динамика показателей заболеваемости и распространения болезней среди населения Украины с 1995 по 2017 гг. (болезни верхних дыхательных путей, системы кровообращения, травмы, химические и пищевые отравления, болезни мочеполовой системы).

Проведены статистические исследования на 100 тыс. населения страны, отмечена динамика показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией и СПИДом в Украине с 1995 по 2017 гг. В соответствии с распределением ранговых мест в структуре распространенности болезней первое место занимают болезни системы кровообращения – 52,1% в 2010 г. и 50,2% в 2017 г. Второе место занимают болезни органов пищеварения – 9,4% в 2010 г. и 10,1% в 2017 г. Третье место занимают болезни органов дыхания – 8,1%, этот показатель устойчив в 2010 г. и 2017 г.

რეზიუმე

ევროკავშირის და უკრაინის მოსახლეობის ავადობის მაჩვენებლების შედარებით ანალიზი სტრესოვანი დატვირთვის პირობებში და ფსიქოპროფილაქტიკის ღონისძიებები

¹ჩორნა, ²მანინიუკი, ¹ნ.გუმენიუკი, ¹ს.ხლესტოვა, ¹ა.ტომაშევსკი

¹ვინიცას ნ.პიროგოვის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ვინიცა, უკრაინა; ²ა.მარზუევის სახ. საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ინსტიტუტი, უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემია, კიევი, უკრაინა

მოსახლეობის ჯანმრთელობა მრავალსპექტრიანი ცნებაა, რომელიც მოიცავს შემდეგ სამედიცინო მაჩვენებლებს: რაოდენობა, ასაკობრივი და სქესობრივი შემადგენლობა, შობადობის და სიკვდილობის მაჩვენებლები, ინვალიდობა, ავადობა და დაავადებების გავრცელება. ქვეყნის დამოუკიდებლობისა და სამედიცინო რეფორმის გატარების პერიოდში სამედიცინო-დემოგრაფიული სიტუაცია შეშფოთებას იწვევს, ასახავს რა უკრაინის მოსახლეობის უმეტესობის ჯანმრთელობის არაღამაკმაყოფილებელ მდგომარეობას. სტატიაში შესწავლილია უკრაინის მოსახლეობის შობადობის და სიკვდილობის მაჩვენებლები 1995 – 2017 წწ. პერიოდში.

კვლევის პერიოდში გამოყენებული იყო უკრაინის სტატისტიკის სახელმწიფო სამსახურის და სამედიცინო სტატისტიკის ცენტრის 1995-2018 წწ. სტატისტიკური მონაცემები, ასევე, უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს ფორმა №18 “ანგარიში მოსახლეობის ჯანმრთელობაზე მოქმედ გარემოს ფაქტორებზე კონტროლის შესახებ” 2008-2016 წწ. ნაშრომში გამოყენებულია კვლევის ბიბლიოსემანტიკური, ანალიზური და სტატისტიკური მეთოდები.

ჩატარდა უკრაინის მოსახლეობის ავადობისა და დაავადებების გავრცელების შედარებით ანალიზი ევროკავშირის ქვეყნების ანალოგიურ მაჩვენებლებთან. ნაჩვენებია ამ მახასიათებლების დინამიკა უკრაინის მოსახლეობაში 1995 წლიდან 2017 წლამდე (ზედა სასუნთქი გზების დაავადებები, სისხლის მიმოქცევის სისტემის დაავადებები, ტრავმები, ქიმიური და კვებითი მოწამვლები, შარდსასქესო სისტემის დაავადებები).

ჩატარებულია სტატისტიკური კვლევები ქვეყნის 100000 მოსახლეზე, მოცემულია აივ-ინფექციით და შიდს-ით ავადობის მაჩვენებლების დინამიკა უკრაინაში 1995-დან 2017 წლამდე. რანგული განაწილების მიხედვით, დაავადებათა გავრცელებადობის სტრუქტურაში პირველ ადგილზეა სისხლის მიმოქცევის სისტემის დაავადებები – 52,1% 2010 წ. და 50,2% 2017 წ. მეორე ადგილზეა საჭმლის მომწელებელი სისტემის ორგანოთა დაავადებები – 9,4% 2010 წელს და 10,1% 2017 წ. მესამე ადგილზეა სასუნთქი სისტემის დაავადებები – 8,1%, ეს მაჩვენებელი სტაბილურია 2010 და 2017 წწ.

РЕЙТИНГОВАЯ ОЦЕНКА ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТОВ КАК ИНСТРУМЕНТ СТИМУЛИРОВАНИЯ ВХОЖДЕНИЯ В ГЛОБАЛЬНЫЕ РЕЙТИНГИ И ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

¹Койков В.В., ^{1,2}Умбетжанова А.Т., ²Дербисалина Г.А., ¹Байгожина З.А., ^{1,2}Бекбергенова Ж.Б.

¹Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Нур-Султан;

²Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

Интернационализация высшего образования в рамках растушей глобализации экономики обусловила появление всемирных рейтингов университетов и необходимость сравнения учебных заведений по ключевым показателям результативности их деятельности [10]. Вхождение в глобальные рейтинги университетов конкретной страны отражает не только степень данных университетов как ключевых игроков в глобальной сети знаний, но и степень признания национальной системы образования мировым сообществом [5,9].

Создание современных и эффективных систем образования и здравоохранения является одной из первостепенных целей "Стратегии развития Казахстана до 2050 года" и ключевым условием на пути вхождения Республики Казахстан (РК) в число самых развитых стран мира [7]. Данная стратегия определила необходимость постановки задачи

по повышению конкурентоспособности медицинских университетов на основе интернационализации и внедрения международных стандартов подготовки кадров здравоохранения. При этом одним из основных индикаторов было определено вхождение казахстанских университетов в глобальные рейтинги. Успешность достижения обозначенных ориентиров зависит, прежде всего, от таких составляющих как качество подготовки по программам медицинского образования, востребованность выпускников образовательных программ, интернационализация медицинского образования, уровень профессорско-преподавательского состава [12].

В начале 2018 года ни один медицинский университет Казахстана не входил в авторитетные глобальные университетские рейтинги (Times Higher Education World University Rankings, Academic Ranking of World Universities, QS World

University Rankings). В этой связи Министерством здравоохранения РК была поставлена задача разработать механизмы рейтинговой оценки медицинских университетов на национальном уровне в целях стимулирования вхождения в глобальные рейтинги. Анализ глобальных систем ранжирования показал наличие двух ключевых составляющих в глобальных системах ранжирования – научной и образовательной деятельности. Рейтинговая оценка медицинских университетов по показателям научной деятельности была успешно внедрена в РК и позволила увеличить результативность их научной деятельности [6,8]. Вместе с тем ключевой составляющей большинства глобальных рейтингов является и образовательная деятельность. При этом используемые в данных рейтинговых системах индикаторы не всегда идентичны, как и принципы расчета их значений. В этой связи, Министерством здравоохранения РК была поставлена задача разработать национальную систему рейтинговой оценки образовательной деятельности медицинских университетов для стимулирования вхождения казахстанских медицинских университетов в глобальные рейтинги. Другой задачей данной рейтинговой оценки стало повышение качества подготовки кадров здравоохранения.

В этой связи целью исследования явилась разработка национальной системы рейтинговой эффективности образовательной деятельности медицинских университетов и оценка ее применения в условиях национальной системы здравоохранения.

Материал и методы. При разработке национальной системы рейтинговой оценки образовательной деятельности медицинских университетов мы опирались на берлинские принципы ранжирования высших учебных заведений [4] с учетом индикаторов оценки образовательной деятельности в следующих глобальных рейтингах - QS World University Rankings [11], Times Higher Education World University Rankings [14], Academic Ranking of World Universities [2]. На основе данных рейтингов отобраны два индикатора оценки образовательной деятельности медицинских университетов: «Интернационализация медицинского образования», включающая 6 показателей, оценивающих различные виды академической мобильности обучающихся, долю иностранных студентов, а также казахстанских студентов, обучающихся на английском языке, и «Уровень профессорско-преподавательского состава (ППС)», включающий 8 показателей, оценивающих различные виды академической мобильности преподавателей, долю иностранных преподавателей. Кроме того, в целях удовлетворения потребностей национальной системы здравоохранения в высококвалифицированных кадрах в систему рейтинговой оценки были включены следующие два индикатора: «Качество подготовки по программам медицинского образования», включающий 4 показателя, основанных на результатах независимой оценки знаний и навыков выпускников интернатуры (в Казахстане интернатура входит в структуру базового медицинского образования и ее окончание требуется для получения диплома врача) и резидентуры, проводимой Национальным центром независимой экзаменации и «Востребованность выпускников», включающая 8 показателей, оценивающих трудоустройство выпускников каждого уровня образовательных программ в первый год после окончания университета. Для каждого индикатора и показателя была предложена балльная система оценки и с учетом набранного количества баллов 5-ти «звездная» система ранжирования.

В 2018 году нами была проведена апробация данной рейтинговой системы на 10 медицинских университетах – оценивались результаты образовательной деятельности университетов за 2017-2018 годы [1]. С учетом результатов апробации скорректированы балльные значения каждого индикатора и его показателей, ряд показателей детализирован на несколько компонентов, для более четкой оценки соответствующего результата образовательной деятельности, применялись пороговые значения для присвоения «звезд».

Нами предложена окончательная методика рейтинговой оценки образовательной деятельности медицинских университетов по 4 индикаторам и 29 показателям (таблица 1).

Результат рейтинговой оценки выражается в виде итоговой балльной оценки, представляющей сумму баллов по каждому индикатору. По итогам рейтинговой оценки каждой организации формируется диаграмма ранжирования по каждой из категорий организаций. Ранжирование осуществляется в разрезе отдельных индикаторов.

По итогам ранжирования каждой организации присваиваются «звезды»:

***** - высокий уровень образовательной деятельности (не менее 700 баллов);

**** - хороший уровень образовательной деятельности (не менее 600 баллов);

*** - удовлетворительный уровень образовательной деятельности (не менее 500 баллов);

** - умеренный уровень образовательной деятельности (не менее 400 баллов);

* - низкий уровень образовательной деятельности (менее 400 баллов).

В рамках настоящего исследования проведена оценка медицинских университетов Казахстана по результатам образовательной деятельности за 2018-2019 учебный год. Всего в исследование было включено 12 университетов, реализующих программы медицинского образования. Источником информации для проведения рейтинговой оценки являлись отчеты университетов, представленные в виде оценочных форм на основе индикаторов, представленных в таблице 1: по всем индикаторам и показателям университета представлялись подтверждающие документы. Затем была проведена обработка полученных данных, сверка с подтверждающими документами, расчет значений показателей и индикаторов и сформирован рейтинг в виде ранжированных списков. Университеты были закодированы, чтобы защитить профессиональные данные – Университет 1, Университет 2 и т.д.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики. Методом корреляционного анализа определяли наличие связи отдельных субпоказателей (коэффициент корреляции r между полученными показателями), силу связи (очень высокая связь - $r > 0,9$, высокая связь - $r = 0,7-0,9$, заметная, выраженная - $r = 0,5-0,7$, умеренная связь - $r = 0,3-0,5$, слабая связь - $r = 0,1-0,3$), направление связи (прямая или обратная), достоверность коэффициента корреляции [3].

Результаты и обсуждение. Сводные данные и расчет рейтинговой оценки образовательной деятельности медицинских ВУЗов представлены в таблице 2. Из полученных результатов следует, что 1 университет получил оценку 5 звезд, 2 университета – оценку 4 звезды, 1 университет – оценку 3 звезды, 4 университета – оценку 2 звезды, 4 университета – оценку 1 звезда.

Таблица 1. Индикаторы рейтинговой оценки образовательной деятельности и алгоритм их оценки

№	Наименование индикатора		Ед. изм.	Алгоритм расчета балльной оценки	
	Компоненты индикатора				
1	Качество подготовки по программам медицинского образования (I_1)				
1.1	Доля выпускников интернатуры, успешно прошедших независимую экзаменацию (прошедших установленный порог балльной оценки) ($I_{1,1}$)		%	50 баллов- (100- $I_{1,1}$)×0,5	
1.2	Доля выпускников резидентуры, успешно прошедших независимую экзаменацию (прошедших установленный порог балльной оценки) ($I_{1,2}$)		%	50 баллов- (100- $I_{1,2}$)×0,5	
1.3	Доля обучающихся 1-3 курсов, успешно прошедших независимую оценку знаний (прошедших установленный порог балльной оценки) ($I_{1,3}$)		%	50 баллов- (100- $I_{1,3}$)×0,5	
1.4	Доля обучающихся, являющихся призерами международных олимпиад, победителями международных конференций, конкурсов соревнований (научного, практического, образовательного направления) ($I_{1,4}$)		%	50 баллов× $I_{1,4}$	
2	Востребованность выпускников (I_2)				
2.1	Доля выпускников программ бакалавриата и интернатуры по итогам отчетного учебного года, трудоустроенных в организациях здравоохранения ($I_{2,1}$)		%	50 баллов- (100- $I_{2,1}$)×0,5	
2.2	Доля выпускников программ бакалавриата и интернатуры по итогам отчетного учебного года, поступивших на следующий уровень образования ($I_{2,2}$)		%	50 баллов- (100- $I_{2,2}$)×0,5	
2.3	Доля выпускников программ магистратуры в году, по итогам которого подводится рейтинг, трудоустроенных в организациях здравоохранения ($I_{2,3}$)		%	50 баллов- (100- $I_{2,3}$)×0,5	
2.4	Доля выпускников программ магистратуры в году, по итогам которого подводится рейтинг, поступивших на следующий уровень образования ($I_{2,4}$)		%	50 баллов- (100- $I_{2,4}$)×0,5	
2.5	Доля выпускников программ докторантуры в году, по итогам которого подводится рейтинг, трудоустроенных в организациях здравоохранения ($I_{2,5}$)		%	50 баллов- (100- $I_{2,5}$)×0,5	
2.6	Доля выпускников программ докторантуры в году, по итогам которого подводится рейтинг, поступивших на следующий уровень образования ($I_{2,6}$)		%	50 баллов- (100- $I_{2,6}$)×0,5	
2.7	Доля выпускников программ резидентуры в году, по итогам которого подводится рейтинг, трудоустроенных в организациях здравоохранения ($I_{2,7}$)		%	50 баллов- (100- $I_{2,7}$)×0,5	
2.8	Доля выпускников программ резидентуры в году, по итогам которого подводится рейтинг, поступивших на следующий уровень образования ($I_{2,8}$)		%	50 баллов- (100- $I_{2,8}$)×0,5	
3	Интернационализация медицинского образования (I_3)				
3.1	Доля иностранных студентов, обучающихся в РК ($I_{3,1}$)		%	2 балла × $I_{3,1}$	
3.2	Доля студентов, обучающихся на английском языке ($I_{3,2}$)		%	2 балла × $I_{3,2}$	
3.3	Доля студентов, обучающихся по программам трехязычного обучения (казахский, русский, английский) ($I_{3,3}$)		%	1 балл × $I_{3,3}$	
3.4		в университетах РК	исходящая академическая мобильность ($I_{3,4}$)	%	10 баллов × $I_{3,4}$
3.5			входящая академическая мобильность ($I_{3,5}$)	%	10 баллов × $I_{3,5}$
3.6	Доля обучающихся, участвующих в программах академической мобильности	в университетах ближнего зарубежья	исходящая академическая мобильность ($I_{3,6}$)	%	20 баллов × $I_{3,6}$
3.7			входящая академическая мобильность ($I_{3,7}$)	%	20 баллов × $I_{3,7}$
3.8		в университетах стран дальнего зарубежья	исходящая академическая мобильность ($I_{3,8}$)	%	30 баллов × $I_{3,8}$
3.9			входящая академическая мобильность ($I_{3,9}$)	%	30 баллов × $I_{3,9}$
	Уровень профессорско-преподавательского состава (I_4)				

4.1	Доля ППС, участвующих в программах академической мобильности	в университетах РК	исходящая академическая мобильность ($I_{4,1}$)	%	10 баллов $\times I_{4,1}$
4.2			входящая академическая мобильность ($I_{4,2}$)	%	10 баллов $\times I_{4,2}$
4.3		в университетах ближнего зарубежья	исходящая академическая мобильность ($I_{4,3}$)	%	20 баллов $\times I_{4,3}$
4.4			входящая академическая мобильность ($I_{4,4}$)	%	20 баллов $\times I_{4,4}$
4.5		в университетах стран дальнего зарубежья	исходящая академическая мобильность ($I_{4,5}$)	%	30 баллов $\times I_{4,5}$
4.6			входящая академическая мобильность ($I_{4,6}$)	%	30 баллов $\times I_{4,6}$
4.7	Доля ППС медицинских университетов, владеющих английским языком (TOEFL – 525, IELTS – 5,5) и (или) иными иностранными языками на уровне не ниже Upper Intermediate ($I_{4,7}$)			%	5 баллов $\times I_{4,7}$
4.8	Доля приглашенных зарубежных преподавателей в общем количестве ППС мед. ВУЗов ($I_{4,8}$)			%	30 баллов $\times I_{4,8}$

Таблица 2. Сводные данные рейтинга образовательной деятельности медицинских университетов

Наименование ВУЗа	Оценка университета в разрезе индикаторов				Сумма индикаторов	Количество присвоенных звезд
	I_1	I_2	I_3	I_4		
Университет 1	111,34	124,26	118,995	112,27	466,865	**
Университет 2	167,76	146,81	113,33	250,88	678,78	****
Университет 3	97,95	85,01	99,44	97,86	380,26	*
Университет 4	142,09	149,53	199,18	367,36	858,16	*****
Университет 5	143,87	170,62	110,91	272,23	697,63	****
Университет 6	130,95	160,69	122,18	134,83	548,65	***
Университет 7	145,59	129,77	42,07	143,3	460,73	**
Университет 8	127,26	57,01	76,68	179,46	440,41	**
Университет 9	106,48	98,37	84,95	10,44	300,24	*
Университет 10	0 *	87,07	32,92	303,2	423,19	**
Университет 11	0 *	60	60,58	238,09	358,67	*
Университет 12	50	44,44	165,21	93,75	353,4	*

примечание: * - В данных университетах программы медицинского образования и были внедрены 2-3 года назад и фактического выпуска медицинских кадров в учебном году не было

На рисунке 1 показан вклад отдельных индикаторов в суммарную рейтинговую оценку каждого из оцениваемых медицинских университетов.

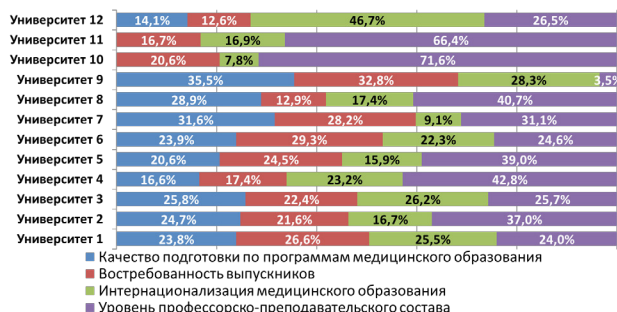


Рис. 1. Вклад отдельных индикаторов в суммарную рейтинговую оценку медицинских университетов

Как следует из рисунка, в общий рейтинг наибольший вклад вносит уровень профессорско-преподавательского состава - разброс вклада от 3,5 до 71,7%, причем наибольший вклад в достижение данного индикатора вносят

владение иностранными языками и академическая мобильность ППС. По индикатору «Интернационализация медицинского образования» разброс вклада составил от 7,8% до 46,7%, наибольший вклад в достижение данного индикатора вносят: доля обучающихся иностранных граждан, обучающихся на английском языке и в полиязычных группах, академическая мобильность обучающихся. По индикатору «Востребованность выпускников» разброс значений вклада в % составил от 12,6% до 32,8%. По индикатору «Качество подготовки» - от 0% до 35,5%.

По отдельным индикаторам, полученным университетами, выявлена выраженная прямая корреляция индикаторов «Качество подготовки по программам медицинского образования» и «Востребованность выпускников» ($r=0,69$, $p<0,05$). При этом прямая корреляция отмечается между отдельными показателями данных индикаторов. Так, «Доля выпускников программ интернатуры, успешно прошедших независимую экзаменацию» коррелирует с «Долей выпускников программ интернатуры, трудоустроенных в организациях здравоохранения» ($r=0,64$, $p<0,05$) и с «Долей выпускников программ интернатуры, поступивших на следующий уровень образования» ($r=0,48$, $p<0,05$). Более вы-

сокий уровень корреляции выявлен для «Доли выпускников программ резидентуры, успешно прошедших независимую экзаменацию» с «Долей выпускников программ резидентуры, трудоустроенных в организациях здравоохранения» ($r=0,88$, $p<0,05$). При этом отмечается выраженная корреляция «Доли обучающихся являющихся призерами международных олимпиад, победителями международных конференций, конкурсов, соревнований» с «Долей выпускников программ интернатуры, успешно прошедших независимую экзаменацию» ($r=0,59$, $p<0,05$) и «Долей выпускников программ интернатуры, успешно прошедших независимую экзаменацию» ($r=0,66$, $p<0,05$)

Умеренная прямая корреляция была выявлена между индикаторами «Качество подготовки по программам медицинского образования» и «Интернационализация медицинского образования» ($r=0,34$, $p<0,05$)

Умеренная прямая корреляция была выявлена между индикаторами «Востребованность выпускников» и «Уровень профессорско-преподавательского состава» ($r=0,35$, $p<0,05$).

Также выявлена связь таких показателей как академическая мобильность обучающихся и ППС с другими университетами внутри страны ($r=0,91$, $p<0,05$), университетами стран ближнего зарубежья ($r=0,52$, $p<0,05$), университетами стран дальнего зарубежья ($r=0,80$, $p<0,05$),

Результаты нашего исследования показали возможность практического использования разработанной системы рейтинговой оценки образовательной деятельности медицинских университетов как инструмента стимулирования вхождения в глобальные рейтинги и повышения качества подготовки кадров здравоохранения. При этом стимулирующий эффект от применения данной рейтинговой оценки связан с тем, что она проводится по заказу Министерства здравоохранения. Так нами предложено, чтобы с учетом результатов рейтинговой оценки Министерством принимались решения о выделении государственного заказа на подготовку кадров по программам медицинского образования, при установке квот на подготовку кадров по программам высшего образования, при определении потребности в повышении квалификации ППС, при оценке руководителей организаций образования в период их аттестации.

Как показали результаты нашего исследования, от качества подготовки по программам медицинского образования напрямую зависит дальнейшее трудоустройство выпускников университетов или их поступление на дальнейшие уровни обучения. При этом качество подготовки по программам медицинского образования напрямую зависит от интернационализации. Интернационализация медицинского образования способствует развитию межинституциональных связей, внедрению совместных образовательных программ, в итоге повышая конкурентоспособность выпускников, способствуя вхождению медицинских университетов международное образовательное пространство. В этом аспекте ведущая роль принадлежит английскому языку, как одному из ведущих языков международной коммуникации. Наличие полиязычных групп способствует взаимной интеграции иностранных и отечественных студентов; количество иностранных студентов также отображает востребованность и привлекательность ВУЗов для обучения студентов извне. При этом, исходя из наших результатов, наиболее значимый вклад в интернационализацию медицинского образования и соответственно в достижение высоких оценок в рейтинге вносят доля иностранных студентов и академическая мобильность обучающихся.

Востребованность выпускников программ медицинского образования непосредственно связана с индикатором «Уровень профессорско-преподавательского состава университетов», отражающим качество человеческого капитала. При этом, исходя из наших результатов, наиболее значимый вклад в уровень ППС вносят уровень владения иностранными языками, академическая мобильность ППС. На наш взгляд медицинским университетам нужно уделять особое внимание повышению уровня ППС, поскольку от качества данной категории персонала напрямую зависит и результативность университетов в другой составляющей глобальных университетских рейтингов – научной деятельности [13].

Заключение. Результаты нашего исследования показали возможность использования предложенной системы рейтинговой оценки образовательной деятельности медицинских университетов для оценки качества подготовки и востребованности выпускников программ медицинского образования, масштабов интернационализации и уровня профессорско-преподавательского состава. Дальнейшее использование результатов рейтинговой оценки Министерством при принятии управленческих решений в области медицинского образования будет способствовать стимулированию вхождения казахстанских университетов в глобальные рейтинги и повышению качества подготовки кадров здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Койков В.В., Умбетжанова А.Т. Методология рейтинговой оценки образовательной деятельности организаций медицинского образования и науки / Методические рекомендации / Республиканский центр развития здравоохранения, Нур - Султан, 2019, 41 с.
2. Academic Ranking of World Universities 2019: Methodology. 2019 ShanghaiRanking Consultancy. Available at URL: <http://www.shanghairanking.com/ARWU-Methodology-2019>.
3. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med.* 2018;18(3):91–93. Published 2018 Aug 7. doi:10.1016/j.tjem.2018.08.001
4. Cheng Y., Cai Liu N. (2008) Examining Major Rankings According to the Berlin Principles, *Higher Education in Europe*, 33:2-3, 201-208, <https://doi.org/10.1080/03797720802253686>
5. Guri-Rosenblit S. Internationalization of Higher Education: Navigating Between Contrasting Trends. In: Curaj A., Matei L., Pricopie R., Salmi J., Scott P. (eds) *The European Higher Education Area*, 2015, pp. 13-26, https://doi.org/10.1007/978-3-319-20877-0_2
6. Koikov V., Abduazhitova A., Umbetzhanova A., et al. Implementation of a KPI for assessing the effectiveness of the national health research system, *European Journal of Public Health*, Volume 28, Issue suppl_4, November 2018, cky218.016, <https://doi.org/10.1093/eurpub/cky218.016>
7. Koikov V., Iskakova A., Akanov A., et al. Evidence-Informed Health Policy (EIHP): implementation strategies for Kazakhstan, *European Journal of Public Health*, Volume 28, Issue suppl_4, November 2018, cky213.337, <https://doi.org/10.1093/eurpub/cky213.337>
8. Koikov V., Umbetzhanova A., Akanov A., et al. PNS25 Evaluation of the scientific activity of medical universities and research centers to create the national strategy of the medical science development, *Value in Health*, Volume 22, Supplement 3, 2019, Page S767, ISSN 1098-3015, <https://doi.org/10.1016/j.vh>

jval.2019.09.1927.

9. Marginson S. Rankings and the reshaping of higher education: the battle for world-class excellence, by Ellen Hazelkorn, Journal of Higher Education Policy and Management, 2012, 34:5, 557-560, <https://doi.org/10.1080/1360080X.2012.715993>

10. Maruša Hauptman Komotar. Global university rankings and their impact on the internationalisation of higher education // European Journal of Education, April 2019, <https://doi.org/10.1111/ejed.12332>

11. QS World University Rankings: Methodology. QS Quacquarelli Symonds Limited 1994 - 2020. Available at URL: <https://www.topuniversities.com/qs-world-university-rankings/methodology>

12. Riklifs V., Abakassova G., Bukeyeva A., et al. Transforming medical education in Kazakhstan: Successful case of internationalization from Karaganda State Medical University, Medical Teacher, 40:5, 2018, 481-487, <https://doi.org/10.1080/0142159X.2018.1441989>

13. Umbetzhanova A., Koikov V., Derbissalina G., Tuleshova G. Model of creating proper research environment in medical education organizations, Georgian medical news, 2018, 278, pp. 184-189.

14. World University Rankings 2019: methodology. Times Higher Education. Available at URL: <https://www.timeshighereducation.com/world-university-rankings/world-university-rankings-2019-methodology>

SUMMARY

RATING EVALUATION OF EDUCATIONAL ACTIVITIES OF MEDICAL UNIVERSITIES AS A TOOL TO STIMULATE ENTRANCE IN GLOBAL RATINGS AND IMPROVE THE QUALITY OF PREPARING HEALTH PERSONNEL

¹Koikov V., ^{1,2}Umbetzhanova A., ²Derbissalina G., ¹Baigozhina Z., ^{1,2}Bekbergenova Zh.

¹Republican Center for Health Development of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; ²NJSC "Astana Medical University", Nur-Sultan, Kazakhstan

The inaccessibility of global university ratings for national universities is an urgent problem for many developing countries, including the Republic of Kazakhstan. This forces us to look for effective approaches that encourage national universities to increase their competitiveness and strive to enter global university rankings. Since one of the key components of global ratings is educational activity and the quality of the health personnel training is of particular value to the national health system, the aim of our study was to develop a national rating system for the educational activities of medical universities and evaluate its application in the national health system. The developed methodology for the rating assessment of the educational activities of medical universities included an assessment of universities according to 4 indicators (Quality of preparation for medical education programs, Demand for graduates, Internationalization of medical education, Level of faculty). In the framework of this study, we evaluated 12 medical universities of Kazakhstan according to the results of educational activities for the 2018-2019 academic year. The results of our study showed the possibility of practical use of the developed system of rating assessment of the educational activities of medical universities as a tool to

stimulate entry into global rankings and improve the quality of health personnel training. According to the results of the correlation analysis revealed that the quality of the medical education program depends directly on the further employment of graduates of universities and their admission to further training levels. At the same time, the quality of training in medical education programs directly depends on the internationalization of medical education and the level of faculty.

Keywords: rating score, medical education, internationalization.

РЕЗЮМЕ

РЕЙТИНГОВАЯ ОЦЕНКА ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТОВ КАК ИНСТРУМЕНТ СТИМУЛИРОВАНИЯ ВХОЖДЕНИЯ В ГЛОБАЛЬНЫЕ РЕЙТИНГИ И ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

¹Койков В.В., ^{1,2}Умбетжанова А.Т., ²Дербисалина Г.А., ¹Байгожина З.А., ^{1,2}Бекбергенова Ж.Б.

¹Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Нур-Султан; ²Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

Недоступность глобальных рейтингов для национальных университетов является актуальной проблемой для многих развивающихся стран, включая Республику Казахстан, что диктует необходимость поисков эффективных подходов, стимулирующих национальные университеты повышать свою конкурентоспособность и стремиться входить в глобальные университетские рейтинги. Поскольку одной из ключевых составляющих глобальных рейтингов является образовательная деятельность и качество подготовки кадров представляет особую ценность для национальной системы здравоохранения целью исследования явилась разработка национальной системы рейтинговой оценки образовательной деятельности медицинских университетов и оценка ее применения в условиях национальной системы здравоохранения. Разработанная нами методика рейтинговой оценки образовательной деятельности медицинских университетов включает оценку университетов по 4 индикаторам: качество подготовки по программам медицинского образования; востребованность выпускников; интернационализация медицинского образования; уровень профессорско-преподавательского состава. В рамках настоящего исследования проведена оценка 12 медицинских университетов Казахстана по результатам образовательной деятельности за 2018-2019 учебный год. Результаты исследования показали возможность практического использования разработанной системы рейтинговой оценки образовательной деятельности медицинских университетов как инструмента стимулирования вхождения в глобальные рейтинги и повышения качества подготовки кадров здравоохранения. По результатам корреляционного анализа установлено, что от качества подготовки по программам медицинского образования напрямую зависит дальнейшее трудоустройство выпускников университетов и их поступление на дальнейшие

уровни обучения. При этом качество подготовки по программам медицинского образования напрямую зависит от интернационализации медицинского образования и уровня профессорско-преподавательского состава.

რეზიუმე

სამედიცინო უნივერსიტეტების საგანმანათლებლო საქმიანობის რეიტინგული შეფასება, როგორც სტიმულირების ინსტრუმენტი გლობალურ რეიტინგებში შესვლისა და ჯანდაცვის სისტემის კადრის მომზადების ხარისხის გაუმჯობესებისათვის

¹ე.კოიკოვი, ^{1,2}ა.უმბეტქანოვა, ²გ.დერბისალინა, ¹ზ.ბაიგოჟინა, ^{1,2}უ.ბებერგენოვა

¹ჯანმრთელობის დაცვის განვითარების რესპუბლიკური ცენტრი; ²არაკომერციული სააქციო საზოგადოება "სამედიცინო უნივერსიტეტი, ასტანა", ნურ-სულტანი, ყაზახეთი

ეროვნული უნივერსიტეტებისათვის გლობალურ საუნივერსიტეტო რეიტინგებთან წვდომის არარსებობა ბევრ განვითარებად ქვეყანაში, მათ შორის – ყაზახეთში აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. ეს გარემოება განსაზღვრავს ეფექტური გზების ძიებას ეროვნული უნივერსიტეტების კონკურენტუნარიანობის ამაღლებისა და გლობალურ საუნივერსიტეტო რეიტინგებში მოხვედრისათვის.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სამედიცინო უნი-

ვერსიტეტების საგანმანათლებლო საქმიანობის ეროვნული რეიტინგული სისტემის შემუშავება და მისი გამოყენება ჯანდაცვის ეროვნული სისტემის პირობებში. სამედიცინო უნივერსიტეტების საგანმანათლებლო საქმიანობის ეროვნული რეიტინგული შეფასების ავტორების მიერ შემუშავებული სისტემა მოიცავდა უნივერსიტეტების შეფასებას 4 ინდიკატორით (სამედიცინო საგანმანათლებლო პროგრამებით მომზადების ხარისხი, კურსდამთავრებულთა მოთხოვნადობა, სამედიცინო განათლების ინტერნაციონალიზაცია, პროფესორ-მასწავლებელთა შემადგენლობის დონე). კვლევის ფარგლებში 2018-2019 სასწავლო წელს საგანმანათლებლო საქმიანობის მიხედვით შეფასდა ყაზახეთის 12 სამედიცინო უნივერსიტეტი.

კვლევის შედეგებმა გამოავლინა ავტორების მიერ შემუშავებული საგანმანათლებლო საქმიანობის ეროვნული რეიტინგული შეფასების სისტემის, როგორც გლობალურ რეიტინგებში შესვლის ინსტრუმენტისა და ჯანდაცვის სისტემის კადრების მომზადების ხარისხის გაუმჯობესების, პრაქტიკული გამოყენების შესაძლებლობა. კორელაციური ანალიზით დადგენილია, რომ სამედიცინო საგანმანათლებლო პროგრამებით მომზადების ხარისხსზე პირდაპირაა დამოკიდებული უნივერსიტეტების კურსდამთავრებულთა შრომითი მოწყობა და მათი დაშვება განათლების შემდეგ საფეხურზე. ასევე, სამედიცინო საგანმანათლებლო პროგრამებით მომზადების ხარისხი პირდაპირაა დამოკიდებული სამედიცინო განათლების ინტერნაციონალიზაციასა და პროფესორ-მასწავლებელთა შემადგენლობის დონეზე.

HEALTH CARE SECTOR'S FINANCIAL, CIVIL, CRIMINAL AND ADMINISTRATIVE LIABILITY IN EU MEMBER STATES AND UKRAINE: RESULTS OF COMPARATIVE RESEARCH

¹Teremetskyi V., ²Dmytrenko E., ³Pletnov O., ³Grynenko S., ³Kovalenko Ye.

¹Ternopil National Economic University; ²Kyiv National Economic University named after Vadym Hetman; ³Yaroslav Mudryi National Law University, Kharkiv, Ukraine

The reform of the health care system in Ukraine requires, among other things, an improvement of the mechanism of liability in this sector, like that existing in the EU countries. Ukraine, having ratified the Association Agreement between Ukraine and the EU (the Agreement), has undertaken to bring its legislation in line with the EU documents in this sector. The following are the main documents adopted by the Council of Europe: the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine (Convention on Human Rights and Biomedicine) (1997); European Charter of Patients' Rights (2002); Convention on the Counterfeiting Medical Products and Similar Crimes involving Threats to Public Health (2011).

Everyone in Ukraine, in accordance with the Constitution of Ukraine, has the right to health care, medical care, health insurance, and the state must ensure the proper level of their provi-

sion to citizens and protect the patients' rights by the institution of liability for the violation of these rights. However, there are currently such negative factors as the provision of poor health services and medical care, mal adaptation of health care professionals, etc., in the health care system of Ukraine, as well as of some EU countries. According to WHO, medical errors in most EU countries occur in 8-12% of inpatient cases and every 10 patients is misdiagnosed (incorrect treatment) [4]. Thus, over 30,000 patients die annually in the UK; 90,000 patients are affected in Italy, respectively 13% and 23% respectively in Greece and Germany because of medical errors [11]. For comparison, 6-7 patients die every day in Ukraine, and 18-21 become disabled [16]. This is one of the reasons for the increase in the number of appeals of Ukrainian citizens to the ECHR, to the Ombudsman of Verkhovna Rada of Ukraine (2018 – 706 appeals) [23], to the court [16], to the Ministry of Health of Ukraine (2017 – 1287,

2018 – 1673 appeals) [1]. The reasons for appeals include violations of patients' rights, improper provision of medical care, other unlawful acts, which provide liability according to the Art. 80 of the Fundamentals of Ukrainian Legislation on Healthcare (Fundamentals) (1992).

It is worth noting that the institution of responsibility in the field of healthcare has recently undergone significant changes in the EU countries. Thus, prospective appeals to personal health responsibility – are often understood as encouragements to take responsibility for one's health [40].

Following the adoption of the Recommendations of the Committee of Ministers of the Council of Europe to Member States on patient safety management and prevention of adverse events in the health care sector (2006), it is recommended to use a fair rather than punitive system of incidents notice of patients' safety and their research and to encourage health care facilities, their staff for information. The Committee of Ministers of the Council of Europe also recommends to obtain information about medical errors by the example of the United Kingdom, Denmark, Ireland, through the Patient Complaint Registry System [4], since only the patient who can identify and report on feeling safe or unsafe in relation to their own definition of safety [38].

Confirmation of the correctness of this approach is the judgment of the ECHR "Birzykowski v. Poland" dated from June 27, 2006, which contains provisions for the prompt identification of errors caused by healthcare professionals and the immediate dissemination of information about this to the staff of the medical institution, in order not to avoid the repetition of negative experience in the future and to guarantee patients with the provision of better medical services [17].

The European integration processes in Ukraine, the implementation of the provisions of the Agreement are pushing for changes in this direction, in order to approximate the legal regulation of the relations in the health care sector to the standards existing in the EU countries. Therefore, establishing the system for reporting and monitoring medical errors, as well as the system for reporting patients' complaints, should be one of the priorities of the health care reform in Ukraine. The mentioned along with the improvement of the legislation of Ukraine in regard to liability in the health care sector, will certainly contribute to the creation of effective guarantees of ensuring, realization and protection of the rights of participants of legal relations in this sector, and, therefore, it is urgent and socially significant scientific search of the present day.

The aim of the article is to undertake a comparative and legal study of liability in the health care sector in the EU countries and Ukraine. Accordingly, the following objectives have been identified along with the aim: to analyze the experience of the EU countries in regulating liability in the health care sector; to offer the adoption of the norms on the system of reporting of medical errors and their monitoring in Ukraine taking into account the Council of Europe's Recommendations, the judgments of the ECHR; to determine certain ways of improving the legislation of Ukraine on financial, civil, criminal and administrative liability in this sector, using the experience of the EU Member States.

Material and methods. The EU legislation and the EU countries, as well as the WHO information, cases of the ECHR, Results of Ukraine's execution of the second phase of European research on compliance with the EU standards on Patients' Rights (European Research Results) (2012). Also information has been obtained from the Unified State Register of Judgments, the Office of the Prosecutor General, the Ombudsman of Verkhovna Rada, the Ministry of Health of Ukraine, decisions of the Ac-

counting Chamber are the materials for comparative and legal research on liability in the health care sector in the EU countries and Ukraine.

A complex of theoretical (systematization method, comparative and legal method) and empirical (analysis and generalization of statistical data) methods were used to solve the objectives and for achieving the set aim. The systematization method was used to analyze the system of different types of liability in the health care sector; methods of analysis and generalization of statistical data – to determine the effectiveness of the application of different types of liability; comparative and legal method – to analyze the regulation of liability issues in the health care sector in the EU countries and Ukraine and to identify the ways to improve the legislation of Ukraine on this issue.

Results and discussion. EU health policy serves to complement national policies, and to ensure health protection in all EU policies and has aim to protect and improve the health of EU citizens, preventing human illness and diseases, pool resources and overcome shared challenges, support the modernization of health infrastructure, improve the efficiency of Europe's health systems. In addition to formulating EU-wide laws and standards for health products and services, it also provides funding for health projects across the EU [42].

According to the Prosperity Rating of 2019 among 167 countries in the world, the 20 best health care systems in terms of efficiency include 12 countries from 27 EU member countries, namely: Iceland (7th place), Denmark (8th place), Kingdom of the Netherlands (9th place), Austria (10th place), Germany (12th place), Malta (14th place), Spain (13th place), Sweden (15th place), France (16th place), Italy (17th place), Luxembourg (19th place), Ireland (20th place)[40]. Such indicators of the effectiveness of the health care system of European countries indicate that the EU countries have established sustainable national health care systems and seek to strengthen national capacity. However, along with this, some of the biggest challenges facing modern EU healthcare are drug abuse and medical interventions, patient safety and rising costs [43]. EU countries hold primary responsibility for organizing and delivering health services and medical care. Financial, civil, criminal and administrative liability is most commonly used for offenses in this sector.

Regarding financial liability, we will focus on the two most relevant types: violations related to budget financing of health care, including during public procurement, and violations for tax offenses. As is known, health financing is a key health system function. There are two main types healthcare systems in Europe. The tax-funded model (e.g. Scandinavia) is a single-payer, predominantly public, system with salary or capitation reimbursements, where patients have a choice of providers and specialty access is regulated through General Practitioners. The social insurance model (e.g. Germany, Netherlands, France) has both multiple payers and owners of provider assets with fees being levied for services, where patients have a choice of insurers and direct access to specialists. Thus, financing can be divided into several subfunctions according to the way the money flows in the health system: from households, which are the ultimate source of health revenues, through financial intermediaries, which manage budgets, to health care organizations, which provide services to patients [39].

According to Eurostat, Health in the European Union - Facts and Figures, public funding for health care in Denmark is 84% of total funding, Sweden – 83,7%, Iceland – 81,5%, Italy – 73,7%, Ireland – 72,9%, Spain - 66%, Portugal - 65%, Malta – 63,3%, Finland – 61,6%, Austria – 29,7%, Belgium – 21,2%, Germany

- 6,3%, France – 5,3% [28]. Thus, health care systems in most EU countries are funded through government schemes, which require effective control over the efficiency of public funds.

There are budgetary control agencies in the EU countries, such as the Accounting Chamber in Ukraine, which are responsible for conducting efficient audit and other control measures, including in the field, is being analyzed. It is related to the fact that all health systems face budget constraints to a greater or lesser degree, making rationing a necessity. Rationing is more likely to have negative consequences for health system performance if it is implicit rather than explicit [29]. Analysis of the activities of these agencies in the EU countries has demonstrated that the main idea of efficient audit is to create effective control over the effective use of budgetary funds and it should be carried out either by an independent agency (Poland, Hungary, Germany) or an agency empowered with judicial power (Germany) or included in the judicial system (France) [5]. This affects the high efficiency of budgetary control in these countries in detecting violations of budgetary legislation.

For comparison, the Accounting Chamber in Ukraine also conducts efficient audit, in particular in 2019, on the use of subsidies from the State budget to local budgets for reimbursement of medicinal products for the treatment of certain diseases (April 23, 2019, No. 10-1), for implementation of measures aimed at developing the health care system in rural areas (November 12, 2019, No. 32-1). The published Audit Results reported the facts on the use of subsidy funds (UAH 154.7 million and UAH 134.8 million respectively) in violation of the law [15]. The Accounting Chamber also conducted audits on public procurement in the health care sector and found a significant number of violations [6]. As a result, the Accounting Chamber in accordance with its powers, informed the Verkhovna Rada of Ukraine, law enforcement and other agencies about detected violations. Usually, the consequences of taking them into account are negligible, since only one indictment was pronounced for the period of its existence [15].

Everything indicated above testifies to the ineffectiveness of the activity of the Accounting Chamber, and, consequently, to the need (in the light of the experience of France, Germany, Italy, Poland) to amend the Budget Code of Ukraine (BC of Ukraine), the Law of Ukraine “On the Accounting Chamber”, which should strengthen the status of its independence, safeguards impartiality in control, extend the powers to conduct audit of local budget funds, strengthen accountability for impeding auditors’ work during the audit. It is also advisable to make the auditor responsible for detecting violations of budget law by initiating the prosecution of the perpetrators, execute the minutes, prepare the report for applying financial sanctions to budgetary institution.

With regard to financial liability for tax offenses in the health care sector, the democratic and preventive European approach (compared to the Western one) deserves, first and foremost, to be studied and borrowed. The result of this approach, aimed at harmonizing the relationship between taxpayers and tax authorities, is the increase of conscientious taxpayers (80% of such taxpayers in Sweden) and the minimum number of tax evasion. To this end, they also apply the following: in the UK – the signing by the taxpayer of tax control claim; in Belgium – assistance of tax authorities in determining the list of taxpayer’s taxes; in the Netherlands, Belgium – simple and accessible forms of tax reporting (1 page of VAT declaration); in the UK, the Czech Republic – income tax report is submitted once a year. Besides, transparency and simplicity provide a single tax bill (Belgium, United Kingdom, Denmark, Sweden) [10].

The situation in Ukraine is somewhat different. Thus, the single tax bill will only be introduced from January 1, 2021. Due to imperfect provisions of the Tax Code of Ukraine (TC of Ukraine), in particular in regard to reporting, the taxpayers often evade taxes or do not pay them in full. Therefore, the experience of the EU countries discussed above is valuable for improving the tax mechanism in Ukraine.

With regard to the size of the sanctions, it depends on the existence of the intention and can be fixed (Great Britain, Germany, Switzerland) or as a percentage of the reduced (unpaid) tax (maximum 80% (France), 240% (Italy)). In contrast to Ukraine, a fine for ignoring tax requests (500-600 euros for each request) is applied in Italy.

At the same time, according to the experience of these countries, there are quite often cases of using duplicative fine along with a fine (Germany), a higher tax rate (Austria, Denmark, Finland). There is a public disclosure of the fact of a tax offense in an officially printed publication (France) [10]. These provisions may be useful in improving the Tax Code of Ukraine and adopting norms on the differentiated amount of the fine, depending on the form of tax evasion of the taxpayer, the definition of the term of “evasion on paying compulsory payments”, comparing it with “concealment” and “under declaration” of incomes (earnings).

Another reason for tax evasion is the imperfect mechanism of tax exemptions from the personal income tax, the value added tax in the legislation of Ukraine. For this reason, it is possible to borrow from the experience of Germany, where taxpayers are provided with benefits for income tax payers who care about health, family, and the payer is assigned a more favorable category [5].

In regard to the value added tax benefits for healthcare services, then the issues of their effectiveness and validity have been the subject matter of an appropriate audit by the Accounting Chamber (March 19, 2019, No. 6-5) [15]. The audit revealed the facts of conducting medical practice activity without proper state registration and accounting in tax authorities, not reporting to them on the received tax benefits of certain medical facilities-taxpayers. One of the reasons for these violations is the poor standards of supervision in the health care sector and tax control. There are also cases of improper charging of value added tax and penalties to medical facilities during the inspections conducted by the agencies of the State Tax Service of Ukraine (STS of Ukraine). Therefore, it is advisable to revise the norms on the personal responsibility of officials and public servants of the Ministry of Health of Ukraine, STS of Ukraine for improper supervision and control, for wrongful decisions in the direction of its strengthening. We believe that the adoption of these and other norms in the legislation of Ukraine will reduce the number of violations of the budget and tax legislation by participants of legal relations in the health care sector.

The experience of the EU countries demonstrates the existence of three models of legal regulation of civil and criminal liability in the health care sector. The first one is applied in the United Kingdom and provides civil settlement of disputes as a result of harming the life and health of the patient while performing professional duties, including as a result of medical negligence. And criminal liability of medical professionals for improper performance of professional duties is most likely applied as an exception [22].

The essence of the second model, which is used by almost all post-Soviet states, is the use of criminal law measures. Instead, the third model used by most EU countries, in particular Italy, Germany, is a combination of civil and criminal measures [22]. Let’s consider the peculiarities of their application in the EU countries and in Ukraine.

Where criminal law and medicine intersect, complexity arises [25]. Healthcare in Europe is one of the areas particularly vulnerable to corruption. Today, corruption in the health sector occurs in all EU Member States and that both the nature and the prevalence of corruption typologies differ across the Member States. The most common crimes related to corruption in the health sector include: bribery in medical service delivery; procurement corruption; improper marketing relations; misuse of (high) level positions; undue reimbursement claims; fraud and embezzlement of medicines and medical devices. Bribery in medical service delivery occurs most frequently, and is considered systemic, in (former) transition economies of Central and Eastern Europe, in Western European countries bribery in medical service delivery is rarer and restricted to specific areas such as isolated cases in pre- and post-surgery treatment. So for instance, Czech Republic, Latvia, Croatia, Slovakia, Romania, Italy, Bulgaria and Greece are considered having a widespread corruption problem and seem to encounter more bribery in medical service delivery, procurement corruption and misuse of (high) level positions. Healthcare procurement corruption seems to occur less frequently in countries where public procurement is highly regulated [27].

Also, counterfeit pharmaceuticals pose a growing threat to the EU, affecting a large number of Member States. Organized crime groups might produce counterfeit pharmaceuticals in clandestine laboratories, import counterfeit medicines or sell illegally diverted medicines using falsified branding and packaging [30]. The Council of Europe Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health is the first international criminal law instrument to oblige States Parties to criminalize: the manufacturing of counterfeit medical products; supplying, offering to supply and trafficking in counterfeit medical products; the falsification of documents; the unauthorized manufacturing or supplying of medicinal products and the placing on the market of medical devices which do not comply with conformity requirements [26]. However, this convention has been ratified by only a few EU countries, including Belgium, Croatia, France, Hungary, Spain.

Medical errors are a serious public health problem in EU countries. It is a difficult problem as it is challenging to uncover a consistent cause of errors and, even if found, to provide a consistent viable solution that minimizes the chances of a recurrent event. For example, error of omission as a result of action not taken or error occur as a result of wrong action taken [36]. European data, mostly from European Union Member States, consistently show that medical errors and health-care related adverse events occur in 8% to 12% of hospitalizations. While 23% of European Union citizens claim to have been directly affected by medical error, 18% claim to have experienced a serious medical error in a hospital and 11% to have been prescribed wrong medication. Evidence on medical errors shows that 50% to 70,2% of such harm can be prevented through comprehensive systematic approaches to patient safety [44].

Medical errors (including fatal errors) are an inevitable feature of the delivery of health care [34]. The fact that human error may have tragic consequences does not (of itself) mean that the errors were therefore a crime, but it does justify every effort to reduce recurrence of those errors. This depends, amongst other things, on a culture of open reporting and active engagement in the continuous improvement of patient safety [33].

State public health law, criminal law, and tort law play discrete and specific roles in upholding public health goals, providing incentives, and establishing consequences [35]. Laws do

not address preventable harms and adverse events uniformly. In general terms tort law is organized around corrective justice, distributive justice and prevention or deterrence [32].

The focus in civil liability analysis will be on protecting patients' rights to compensation for caused harm. It should be noted that the mechanism for the application of civil liability in the EU countries is based on the Articles 13 and 14 of the European Charter of Patients' Rights (2002) on their right to appeal against unlawful decisions and actions of healthcare professionals and the guaranteed right to adequate compensation (if possible in the short term) of moral and psychological harm as a result of medical treatment, regardless of the severity of the harm and its causes – even in cases where it is not possible to determine precisely those responsible persons.

According to the legislation of Ukraine the guilty person can be brought to civil liability, and the injured patient or his family members (in case of the patient's death) have the right to file a civil action for the compensation of material and moral harm caused by improper medical care.

The results of European studies have also demonstrated a very low level of the realization of the patients' right to compensation for harm in Ukraine. At the same time, they have demonstrated the high and medium level of the opportunity of EU citizens to implement these rights that corresponds to the state of both the health care system and the legal enforcement system in these countries [20]. Therefore, it is advisable to bring the legislation of Ukraine on patients' rights, including the right to compensation for harm, into conformity with the European Charter of Patients' Rights. To accomplish this, it is necessary to consolidate the concept of "medical error", distinguishing between admissible (innocent) and inadmissible (guilty) medical errors and to adopt the norm on civil liability of medical employees for medical errors [12].

With regard to the regulation of these issues by Italian law, there is civil liability for medical malpractice, which causes harm to the patient's health. There is criminal liability (as well as in German law) for causing harm to patient's health by medical employees as a result of negligence. It is worth noting that about 3000 criminal proceedings are initiated in Germany every year [22].

For comparison, Section II "Crimes against Person's life and health" of the Criminal Code of Ukraine (CC of Ukraine) (2001) covers the Articles 130-145. According to the data of the "Unified Report on Criminal Offenses over the State for December 2019", the Office of the Prosecutor General for 2019 there were 669 criminal offenses under the Art. 140 "Improper performance of professional duties by medical or pharmaceutical practitioners" and only one case was sent to the court with an indictment. The data in regard to other Articles in this Section is the following: 13 and 3 (the Art. 130); 221 and 125 (the Art. 135); 28 and 1 (the Art. 136); 58 and 4 (the Art. 137). It should be noted that according to the Articles 131-134, 138-139, 141-145 of the Criminal Code of Ukraine there were respectively reported 2, 3, 0, 3, 8, 55, 1, 0, 2, 1, 10 criminal offenses, but no case was sent to the court with an indictment [7]. In addition, an analysis of judicial practice in recent years shows that 4 persons were prosecuted for improper performance of professional duties by a medical or pharmaceutical worker in 2017 and 2 in 2018 [18].

Regarding to the adoption of the Law of Ukraine "On Amendments to Some Legislative Acts of Ukraine on Simplifying Pre-Trial Investigation of Certain Categories of Criminal Offenses" (2018) and introduction of the Institution of Criminal Offenses in view to improve it, the provisions of the Act of the Republic

of Poland “On Liability of Collective Formations for Prohibited Punitive Actions”, the Penal Code of the Republic of Estonia on criminal influence on legal entities in the form of quasi-criminal liability [24, p. 50] constitute the interest.

However, scholars consider optimization of the institution of administrative liability of medical employees as one of the priority directions for improving national legislation in the sphere of ensuring the rights of patients [9]. It is also due to the results of European studies, according to which patients’ rights to respect for private life and privacy are not adequately secured in Ukraine, and one of the least secured is the patient’s right to qualitative medical care (the right to quality standards) [20]. Besides, the quality control over medical care with the participation of the public and patients’ organizations is not conducted in Ukraine, there are no sanctions for the violation of unified medical standards (clinical protocols) [20], part of physicians are not familiar with those standards (do not apply). But instead, the procedures applied hitherto are also susceptible to fraud and corruption – treatment of certain diseases with expensive and inadequate medicines results not so much from the actual health needs, but more from informal arrangements that give financial benefits to specific persons» [37]. That is why healthcare is one of the most corrupt sectors in the country [31]. The experience of Spain, Italy, Finland, Sweden and most of the Central and Eastern European countries on total quality management of health care sector may be useful [21].

An urgent issue is the provision of certain types of medical care to patients without their informed consent to intervene in the violation of the Convention on Human Rights and Biomedicine. According to the conducted research, physicians informed only 15.7% of patients among orderly hospitalized about the nature of the intended study and only 1.4% of patients consented to informed intervention, 62.8% of patients did not receive information about the essence of research methods, and 92.6 % did not give their consent at all [3].

Therefore, we support the proposition set in the Code of Ukraine on Administrative Offenses (CUAO) to provide administrative liability: for the violations of state medical standards (clinical protocols) by health employees, norms and regulations while providing medical care to a patient; for the disclosure of medical secrets by a person who has become aware of it in connection with the performance of professional (official) duties, if such an act did not cause grave consequences; for the violation of patients’ rights, conditions and procedure for providing him or her medical care: for conducting clinical trials of medicinal products without the written consent of the patient (his legal representative) or related to a minor (incapacitated), if these actions did not lead to the death of the patient or caused other serious consequences [9].

The structure of the Code on Administrative Offenses of the Republic of Latvia, which contains a separate Article on administrative liability of a legal entity, and propositions of O. S. Dotzenko, S. V. Knysh to consolidate the corpus delicti of administrative offenses in the health care sector (public health) within one Section (chapter) of the Code of Ukraine on Administrative Offenses under the title “Administrative Medical Offenses” [8], is believed valuable for consideration for the improvement of the Code of Ukraine on Administrative Offenses.

It is also worth supporting the idea of adopting the Medical Code of Ukraine with a separate Section “Liability for the Violations of Healthcare Legislation” [19], because Medical Codes in France, Germany, Italy with the norms on liability have been already adopted [21].

Finally, let us address the currently relevant issue of responsibility in the context of measures aimed at preventing the occurrence and spread of coronavirus disease. It should be noted that Verkhovna Rada of Ukraine adopted on March 17, 2020 several laws, in particular “On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine aimed at Preventing the Occurrence and Spread of Coronavirus Disease (COVID-19)”, No. 530-IX (Law No. 530-IX) [13] and the Law of Ukraine “On Amendments to the Tax Code and Other Laws of Ukraine on Supporting the Taxpayers for the Period of Conducting Measures to Prevent the Occurrence and Spread of Coronavirus Disease (COVID-19)”, No. 533-IX (Law No. 533-IX) [14].

The Law No. 533-IX amended the Tax Code of Ukraine [14]. In particular, it is provided for the period from March 1 till May 31, 2020 for violation of tax legislation during this period (except cases specified in the Law): not to apply penalties; not to charge the fine (charged, but not paid fine during this period is subject to write-off); to establish a moratorium on documentary and factual verifications; to stop the limitation period. In addition, there is no charge and no payment for land for land owned or used by individuals or legal entities and used by them for business purposes. Persons are also temporary exempted (except cases specified in the Law) from the calculation, accounting and payment of a single contribution, penalties are not applied, no fine is charged (the assessed penalty for these periods is subject to writing off) and a moratorium on documentary verifications is established from March 1 till April 30, 2020.

Under these conditions the EU countries impose mainly administrative penalties (Italy – 206 €, Slovakia – 1659 €, Austria – 2180 €, United Kingdom – 1000 £, Czech Republic, Austria - 100 000 €), and only Italian law provides imprisonment starting from 3 months [2]. It was established in Ukraine by the Law No. 530-IX in the form of a fine for citizens from 1 up to 2 thousand non-taxable minimum incomes of citizens (NTMI) and for officials – starting from 2 up to 10 thousand NTMI. The same law provides criminal liability – for the violation of rules and norms established for the prevention of epidemic and other infectious diseases, as well as mass non-communicable diseases (poisoning) and their combating, if such actions caused or knowingly could cause the spread of these diseases in the form of a fine from 1 up to 3 thousand NTMI, or imprisonment up to 3 years, or imprisonment from 5 to 8 years (if these actions resulted in the death of people) [13]. As one can see, the size of the fine is quite significant, which should assist in preventing the spread of coronavirus disease.

These norms have already entered into force in Ukraine. March 21, 2020, the court first imposed a fine on a citizen of Ukraine for violating quarantine restrictions – selling products in unspecified place. Besides, the prosecutor’s office initiated a case against a private clinic in Kyiv for not reporting to the Ministry of Health of Ukraine about a coronavirus patient in accordance with the prescribed form (to the Ministry of Health of Ukraine will withdraw licenses from medical facilities for such actions).

Therefore, further reform of the institution of liability in the health care sector of Ukraine should be aimed at: the implementation of the provisions of the Council of Europe documents in this field into the legislation; the use of the mechanisms of such liability existing in the practice of the EU Member States while amending the Budget and Tax Codes of Ukraine; the improvement of the powers of the Accounting Chamber, the State Tax Service of Ukraine, and the Ministry of Health of Ukraine to exercise control functions.

Conclusions. As a result of studying liability in the health care sector, it has been proved that the mechanism of such liability by the law of EU countries is defined in such a way that it is possible to comply with the legislation by almost all parties involved in the health care sector, including through the use of preventive measures. While reforming this institution in Ukraine, it is important to adopt the optimal model of its legal regulation by aligning Ukrainian legislation with EU documents. It should be also noted that it is possible to use positive experience in regulating this issue in certain EU Member States.

It has been offered to improve the mechanism of financial liability for the violation of budget legislation (to amend the Budget Code of Ukraine, the Law of Ukraine "On the Accounting Chamber"), for tax offenses (to amend the Tax Code of Ukraine), taking into account the norms of the EU legislation on the amount of the fine (United Kingdom, Italy, France, Germany, Switzerland); repeated fine (Germany); the use of an increased tax rate (Austria, Denmark, Finland); public disclosure of a tax offense (France).

Analysis of the law of the EU countries has led to a conclusion on the need for improvement and norms on the application of other types of liability in the health care sector, using the experience of these countries: on civil and criminal liability for malpractice (Italy); criminal liability of medical professionals for the harm to the health of patients while providing medical care, including negligence (Germany); on the liability of legal entities (Latvia); on the regulation of liability issues in Medical Codes (France, Germany, Italy). It is also advisable to introduce in Ukraine the total quality management of the health care sector by the example of Spain, Italy, Finland, Sweden.

Therefore, finding an effective model of legal regulation of liability in the health care sector and bringing it closer to the EU standards is an urgent task. The provisions formulated in the article may serve as separate directions for research in regard to the liability in the health care sector.

REFERENCES

1. Аналіз організації роботи зі зверненнями громадян, що надійшли до МОЗ України у 2018 р. Міністерство охорони здоров'я України. Офіційний веб-сайт. URL: <https://moz.gov.ua/uploads/2/13363-2018.pdf>
2. В'язниця, штрафи та страта: як у світі карають за недотримання карантину. Факти. Офіційний веб-сайт. 18.03.2020. URL: <https://fakty.com.ua/ua/svit/20200318-v-yaznytsya-shtrafy-ta-strata-yak-u-sviti-karayut-za-nedotrymannya-karantynu/>
3. Готь Н.Р., Слабкий Г.О. Задоволеність пацієнтів обласної лікарні отриманою медичною допомогою. // Мир медицини і біології. 2013; 2(38):113–116.
4. Гревцова Р. У всьому світі «медичні» справи вважаються одними з найскладніших. // Закон і Бізнес. 2017; 31(1329): 07.08-13.08.2017. URL: https://zib.com.ua/ua/129800-golova_komitetu_aau_radmila_grevцова_u_vsomu_sviti_medichni_.html
5. Дмитренко Е.С. Юридична відповідальність суб'єктів фінансового права у механізмі правового забезпечення фінансової безпеки України: монографія. К.: Юрінком Інтер, 2009. 592 с.
6. Дмитренко Э.С., Харченко В.Б., Щербаковский М.Г., Озерский И.В., Попович Е.Н. Механизм публичных закупок в сфере здравоохранения в ЕС и Украине: финансово-правовой аспект. // Georgian Medical News. 2019; 6(291):130-136.
7. Єдиний звіт про кримінальні правопорушення по державі

- за грудень 2019 р. Генеральна прокуратура України. Офіційний веб-сайт. URL: https://old.gp.gov.ua/ua/stst2011.html?dir_id=113897&libid=100820&c=edit&c=fo#
8. Книш С.В. Окремі аспекти вдосконалення адміністративної відповідальності за правопорушення у сфері охорони здоров'я України. // Юридичний бюлетень. 2017; 5(5):141-146.
9. Козаченко Ю.А. Адміністративна відповідальність у сфері забезпечення прав пацієнта: перспективи удосконалення. // Актуальні проблеми вітчизняної юриспруденції. 2017; 2(1):73-76.
10. Мельник М.І., Лещух І.В. Податковий контроль в Україні: проблеми та пріоритети підвищення ефективності монографія. Львів: ДУ «Ін-т рег. дослід. ім. М.І. Долишнього НАН України», 2015. 330 с.
11. Невблаганна статистика: помилки лікарів і їх наслідки. КНП «Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф міста Києва». Офіційний веб-сайт. URL: <http://ssmp.health.kiev.ua/index.php/my-v-zmi/553-nevblaganna-statistika-pomilki-likariv-i-jikh-naslidki>
12. Пересада Д.С. Особливості цивільної відповідальності у сфері надання медичних послуг. // Міжнародний науковий журнал «Інтернаука». 2018;9(3):50-53.
13. Про внесення змін до деяких законодавчих актів України, спрямованих на запобігання виникненню і поширенню коронавірусної хвороби (COVID-19): Закон України від 17.03.2020 № 530-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-20>
14. Про внесення змін до Податкового кодексу та інших законів України щодо підтримки платників податків на період здійснення заходів, спрямованих на запобігання виникненню та поширенню коронавірусної хвороби (COVID-19): Закон України від 17.03.2020 № 533-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/533-20>
15. Сайт Рахункової палати. Офіційний веб-сайт. 2020. URL: <https://rp.gov.ua/home/>
16. Сенюта І. Лікарська помилка і як з нею боротися. Galinfo. 21.01.2013. URL: https://galinfo.com.ua/articles/likarska_pomylka_i_yak_z_neyu_borotysya_125439.html
17. Справа «Биржиковський проти Польщі». Медичне право. 2008; 1(1):119-121.
18. Стан здійснення судочинства в Україні судами кримінальної юрисдикції у 2018 році https://supreme.court.gov.ua/userfiles/media/Analiz_kramin_sud_2018.pdf
19. Стефанчук Р.О., Янчук А.О., Стефанчук М.М., Стефанчук М.О. Проведення в Україні кодифікації медичного законодавства: до питання постановки проблеми. Патологія. 2018; 15(2):242-247.
20. Україна крізь призму Європейської хартії прав пацієнтів: результати виконання в Україні другого етапу європейських досліджень на відповідність стандартам ЄС з прав пацієнтів. К.: Дизайн і поліграфія, 2012. 158 с.
21. Худошина О. В. Зарубіжний досвід державного регулювання ліцензування професійної діяльності медичних працівників у контексті пропозицій реформування медичної сфери України. Інвестиції: практика та досвід. 2017; 20:102-106.
22. Черніков Є.Е. Юридична відповідальність за неналежне виконання професійних обов'язків медичним працівником: міжнародний досвід. // Часопис Київського університету права. 2015; 4:382-387.
23. Щорічна доповідь Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини про стан дотримання та захисту прав і свобод людини і громадянина в Україні. 2018 р. URL:

<http://www.univ.kiev.ua/content/upload/2019/-697223196.pdf>

24. Яценко А.М. Зарубіжний досвід законодавчої регламентації заходів кримінально-правового характеру. // Вісник Кримінологічної асоціації України. 2017; 3(17):43-52.

25. Bal, B. S., & Brenner, L. H. The Law and Social Values: Medical Necessity and Criminal Prosecution. // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2016; 474(4):887-891.

26. Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health: Council of Europe Dec 28 2011. URL: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/rms/090000168008482f>

27. European Commission: Study on Corruption in the Healthcare Sector. URL: https://ec.europa.eu/home-affairs/sites/home-affairs/files/what-is_new/news/news/docs/20131219_study_on_corruption_in_the_healthcare_sector_en.pdf

28. Eurostat: Health in the European Union – facts and figures. URL: <https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php>

29. Goroshko, A., Shapoval N. Taavi Lai Can people afford to pay for health care? New evidence on financial protection in Europe. WHO Barcelona Office for Health Systems Strengthening. 2019. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311654/9789289054058-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

30. Intellectual property crime threat assessment 2019. URL: https://euiipo.europa.eu/tunnelweb/secure/webdav/guest/document_library/observatory/documents/reports/2019_IP_Crime_Threat_Assessment_Report/2019_IP_Crime_Threat_Assessment_Report.pdf

31. Judyth L. Twigg. Ukraine's Health Sector Sustaining Momentum for Reform. URL: https://csis-prod.s3.amazonaws.com/s3fs-public/publication/170817_Twigg_UkrainesHealthSector_Web.pdf

32. Kenneth Watson, Rob Kottenhagen Patients' Rights, Medical Error and Harmonisation of Compensation Mechanisms in Europe. // *European Journal of Health Law*. 2018; 25(1):1-23.

33. Merry, A., Brookbanks, W. The Place of the Criminal Law in Healthcare. In Merry and McCall Smith's *Errors, Medicine and the Law*. Cambridge Bioethics and Law, 2017. pp. 310-345. Cambridge: Cambridge University Press.

34. Quick, O. Medicine, mistakes and manslaughter: a criminal combination? // *The Cambridge Law Journal*. 2010; 69(01):186-203.

35. Ramanathan, T. Law as a tool to promote healthcare safety. // *Clinical Governance: An International Journal*. 2014; 19(2):172-180.

36. Rodziewicz TL, Hipskind JE. *Medical Error Prevention*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020 Jan-. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499956/>

37. Romaniuk, P., Semigina, T. Ukrainian health care system and its chances for successful transition from Soviet legacies. // *Globalization and Health*. 2018; 14(1):116.

38. Scott J., Heavey E., Waring J., De Brún A, Dawson P. Implementing a survey for patients to provide safety experience feedback following a care transition: a feasibility study. // *BMC Health Services Research*. 2019; 19(1):613.

39. Szabolcs Szigeti, Tamas Evetovits, Joseph Kutzin, Péter Gaál Tax-funded social health insurance: an analysis of revenue sources, Hungary. *Bulletin of the World Health Organization*. 2019; 97:335-348.

40. The legatum prosperity index 2019. URL: <https://www.prosperity.com/rankings>

41. Traina G., Martinussen P., Feiring E. Being Healthy, Being Sick, Being Responsible: Attitudes towards Responsibility for Health in a Public Healthcare System. // *Public Health Ethics*. 2019; 12(2):145-157.

42. Treaty establishing the European Community (Consolidated version 2002) 24.12.2002. Available from: <https://eur.lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A12002E%2FTXT>

43. Wallis, K. A. No-fault, no difference: no-fault compensation for medical injury and healthcare ethics and practice. // *British Journal of General Practice*. 2016; 67(654):38-39.

44. WHO: Health systems. Patient safety: data and statistics. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety/data-and-statistics>

SUMMARY

HEALTH CARE SECTOR'S FINANCIAL, CIVIL, CRIMINAL AND ADMINISTRATIVE LIABILITY IN EU MEMBER STATES AND UKRAINE: RESULTS OF COMPARATIVE RESEARCH

¹Teremetskiy V., ²Dmytrenko E., ³Pletnov O., ³Grynenko S., ³Kovalenko Ye.

¹Ternopil National Economic University; ²Kyiv National Economic University named after Vadym Hetman; ³Yaroslav Mudryi National Law University, Kharkiv, Ukraine

The aim is a comparative and legal study of liability in the health care sector in the EU countries and Ukraine. Materials of the research are the EU legislation, laws of the EU countries, Ukraine, statistical information. The authors of the study have used the systematization method, comparative and legal method, analysis and generalization of statistical data.

Ensuring an adequate level of health care, providing affordable health care service and medical care to citizens is one of the main tasks of any country, including Ukraine. It is the reason why the state controls this sector through the institution of liability, which does not fully meet the standards of the present day existing in the EU Member States, and therefore needs to be improved.

The authors of the article have summarized the experience of the EU countries and Ukraine in regard to liability in the health care sector and have determined some ways to improve Ukrainian legislation. The authors have established the necessity to borrow the experience of certain EU countries in regulating financial (France, Germany, Italy, Poland), civil (Italy), criminal (Germany), administrative liability (Latvia) in the health care sector.

Keywords: health care, medical error, financial liability, civil liability, criminal liability, administrative liability.

РЕЗЮМЕ

ФИНАНСОВАЯ, ГРАЖДАНСКАЯ, УГОЛОВНАЯ И АДМИНИСТРАТИВНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СТРАНАХ-ЧЛЕНАХ ЕС И УКРАИНЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

¹Теремецкий В.И., ²Дмитренко Э.С., ³Плетнёв О.В., ³Гриненко С.А., ³Коваленко Е.В.

¹Тернопольский национальный экономический университет; ²Киевский национальный экономический университет им. Вадима Гетьмана; ³Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Целью статьи является сравнительно-правовое исследование ответственности в сфере здравоохранения в стра-

нах ЕС и Украины. Материалом исследования являлись законодательство ЕС, стран ЕС, Украины, статистическая информация. В процессе исследования применен метод систематизации, сравнительно-правовой метод, анализ и обобщение статистических данных.

Сделан вывод, что обеспечение надлежащего уровня здравоохранения, предоставление доступного медицинского обслуживания и медицинской помощи гражданам является одной из основных задач любого государства, в том числе и Украины. Поэтому государство осуществляет контроль этой сферы через институт ответственности,

который по сей день не полностью отвечает стандартам стран-членов ЕС, а, следовательно, нуждается в усовершенствовании.

В статье обобщен опыт стран ЕС и Украины относительно ответственности в сфере здравоохранения и определены отдельные пути совершенствования законодательства Украины. Установлена необходимость заимствования опыта отдельных стран ЕС по регулированию финансовой (Франция, ФРГ, Италия, Польша), гражданской (Италия), уголовной (ФРГ), административной ответственности (Латвия) в сфере здравоохранения.

რეზიუმე

საფინანსო, სამოქალაქო, სისხლის სამართლის და ადმინისტრაციული პასუხისმგებლობა
ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში ევროკავშირის წევრ ქვეყნებსა და უკრაინაში:
შედარებითი კვლევის შედეგები

¹ვ.ტყეშელაშვილი, ²ე.დემეტრეძე, ³ო.პლეტნიოვი, ⁴ს.გრიგინიძე, ⁵ე.კოვალენკო

¹ტერნოპილის ეროვნული ეკონომიკური უნივერსიტეტი; ²კიევის ვადიმ გეტმანის სახ. ეროვნული ეკონომიკური უნივერსიტეტი; ³იაროსლავ მუდრის სახ. ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში პასუხისმგებლობის კვლევა ევროკავშირის ქვეყნებსა და უკრაინაში. კვლევის მასალას წარმოადგენდა ევროკავშირის, ევროკავშირის ქვეყნების და უკრაინის კანონმდებლობა, სტატისტიკური ინფორმაცია. კვლევისას გამოყენებულია სისტემატიზაციის და შედარებით-სამართლებრივი მეთოდები, ანალიზი და სტატისტიკური მონაცემების განზოგადება.

ავტორები დაასკინიან, რომ ჯანმრთელობის დაცვის სათანადო დონის უზრუნველყოფა, მოქალაქეებისათვის ხელმისაწვდომი სამედიცინო მომსახურების და სამედიცინო დახმარების შეთავაზება ნებისმიერი სახელმწიფოს, მათ შორის – უკრაინის, ერთ-ერთ ძირითად ამოცანას წარმოადგენს. ამიტომ სახელმწიფო ამ სფეროს კონტროლს ახორციელებს პასუხისმგე-

ბლობის ინსტიტუტის გზით, რომელიც დღეს სათანადოდ ვერ შეესაბამება ევროკავშირის ქვეყნებში არსებულ სტანდარტებს და, ამდენად, სრულყოფას მოითხოვს.

სტატიაში განზოგადებულია ევროკავშირის ქვეყნების და უკრაინის გამოცდილება პასუხისმგებლობის მიმართებით ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში და განსაზღვრულია უკრაინის კანონმდებლობის დახვეწის ცალკეული გზები. დადგენილია ევროკავშირის ცალკეული ქვეყნების გამოცდილების გაზიარება ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში საფინანსო (საფრანგეთი, გერმანიის ფედერაციული რესპუბლიკა, იტალია, პოლონეთი), სამოქალაქო (იტალია), სისხლის სამართლის (გერმანიის ფედერაციული რესპუბლიკა) და ადმინისტრაციული (ლატვია) პასუხისმგებლობის საკითხებში.

ВРАЧЕБНАЯ ЭКСПЕРТИЗА КАК МЕТОД ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ ПОЛИЦИИ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

Адамян Г.К.

Медицинское управление полиции, поликлиника, Ереван, Армения

Анализ данных литературы показывает, что вопросы управления качеством медицинской помощи изучали многие ученые и врачи-организаторы здравоохранения. В течение длительного периода они пытались повысить качество медицинской помощи экстенсивными методами за счет увеличения числа медицинского персонала и емкости медицинских учреждений [8,12].

Некоторые исследователи считают, что управление качеством медицинской помощи возможно осуществить сово-

купностью мер организационного, экономического, правового, научного и медицинского характера, направленных на обеспечение адекватного выполнения медицинских технологий, снижение риска ухудшения состояния пациентов и устранение неблагоприятного социального прогноза вследствие оказанной медицинской помощи, на оптимизацию расходов ресурсов медицинских учреждений [11]. Российские ученые предполагают, что для успешного развития медицины высоких технологий необходимо не только

осуществить мероприятия по укреплению и переоснащению ведущих федеральных учреждений здравоохранения - основных производителей высокотехнологичных медицинских услуг, но и создать оптимальные механизмы управления, направленные на повышение качества и эффективности деятельности как существующих, так и создаваемых высокотехнологичных медицинских центров [2].

Во все времена предпринимались и по сей день предпринимаются попытки повысить качество медицинской помощи за счет решения исключительно экономических проблем в управлении лечебно-профилактических учреждений путем внутреннего перераспределения бюджетных средств, большое внимание уделялось научной организации труда и попыткам решить проблему путем централизации вспомогательных служб, разработки должностных инструкций, организации рабочих мест, улучшения ведения документации и документооборота, предлагалось улучшить качество медицинской помощи за счет совершенствования подходов к оценке и анализу деятельности лечебно-профилактических учреждений, составлялись различные карты, анкеты по изучению лечебно-диагностических и профилактических процессов в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) [6,7,9].

Предлагалось [6] оценить деятельность медицинского персонала, применив балльный метод: каждому критерию в зависимости от его значимости присваивалось определенное число баллов, критериями служили как статистические, так и полученные экспертным путем показатели. Следует отметить, что вышеуказанный метод, в основном, использовался при разработке медицинских стандартов.

За последние годы особое внимание уделяется изучению удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи, для чего предлагается использование опросных анкет, составленных в соответствии с видом помощи. Авторы [10,15] отмечают, что подобное исследование может существенно повлиять на повышение уровня качества медицинской помощи.

Имеются данные, что особое место в управлении качеством медицинской помощи занимает военно-врачебная экспертиза, в частности первоначально задуманная как экспертиза для определения категории годности граждан Российской Федерации по состоянию здоровья к военной службе, а также в целях установления причинной связи увечий (ранения, травмы, контузии), заболеваний у граждан с прохождением военной службы, в настоящее время она расширила свои задачи, распространив деятельность и на качество медицинской помощи [3,4,13,14].

Исследований, посвященных проблеме оценки качества медицинского обеспечения сотрудников полиции, в Республике Армения (РА) почти совсем не проведены.

Целью исследования явилось улучшение медицинского обслуживания сотрудников полиции на основании оценки качества медицинского обеспечения и разработка путей его совершенствования.

Материал и методы. Объектом исследования явились данные, отражающие деятельность медицинской комиссии, обращаемость в поликлинику и госпитализация в госпиталь Медицинского управления полиции (МУП) РА.

Данный выбор обусловлен рядом причин: полиция имеет свои объекты ведомственного здравоохранения от поликлиники до госпиталя и медицинской комиссии; данные о медицинском медобеспечении сотрудников полиции, с одной сторо-

ны, могут стать информационно-статистическим источником исследования, с другой – объектом различного рода маневра как ресурса.

Для сопоставления полученных данных и оценки их достоверности применены методы статистического анализа [4]:

1. определение удельного веса явления - в %,
2. определение частоты распространения явления в среде полицейских РА по формуле: $p = \frac{n \times 1000 (10000)}{\Delta}$, где

P - обращаемость (госпитализация), n - число случаев, Δ - численность полицейских за обследуемый период.

3. определение средней статистической по формуле:

$$M = \frac{ZV}{ZP}, \text{ где}$$

ZV - сумма вариаций (числовых значений определенного признака), ZP- сумма частоты признака.

4. определение средней ошибки показателя по формуле

$$m = \pm \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}, \text{ где}$$

P - показатель в %; q- 1000-P (10000-P); n - общее число наблюдений;

5. определение достоверности разницы относительных величин по формуле:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \text{ где}$$

P₁ и P₂ - показатели сравниваемых групп; m₁ и m₂ - соответствующие средние ошибки.

Сопоставление значений исследуемых явлений проводилось с помощью критерия Пирсона (X²).

Результаты и обсуждение. Следует отметить, что в РА формирование полиции проводится в ситуации негативной демографической динамики, под угрозами, направленными против безопасности и недостаточными людскими и материальными ресурсами;

- в области здравоохранения в целом и, в частности в сфере медобеспечения сотрудников полиции имеется несоответствие между осуществляемыми расходами и реальными потребностями в медицинских услугах;

- реальная ситуация в сфере здравоохранения требует гарантий в оказании эффективной и качественной медицинской помощи;

- существующий порядок направления сотрудников полиции в гражданские больницы не может обеспечить получение качественной медицинской помощи, т.к. осуществляется согласно договору с медучреждением, не согласованным с мнением пациента;

- на практике контроль за качеством оказания медицинской помощи в больницах и в госпитале МУП осуществляется с применением административных методов;

- имеется определенное несоответствие объема, качества и контроля оказываемой медпомощи сотрудникам полиции, проживающим в столице РА, и ее областях.

- наблюдается непрерывный рост числа сотрудников полиции, направленных в больницы системы здравоохранения, при этом, не учитываются перечень медицинских вмешательств, наличие соответствующих квалифицированных медицинских кадров, возможность осуществить на практике определенный объем качественной медпомощи;

- сложилась довольно парадоксальная ситуация: оценка качества оказания медицинской помощи в больницах осу-

ществляется сугубо административными методами и, по сути, она для МУП ограничивается только предоставлением направления в больницы и при необходимости оформлении лечебных отпусков, а для больницы - это ее финансовый отчет в соответствующее агенство Министерства здравоохранения РА.

Таким образом, в настоящее время актуальной задачей для РА, в частности для полиции стала разработка методологии научно обоснованной оценки качества оказываемой медицинской помощи в больницах системы здравоохранения и госпитале МУП как с точки зрения административной, так и медиковрачебной, что и подтверждает актуальность данного исследования.

В сложившейся ситуации возникает необходимость разработки и внедрения такого механизма, с учетом особенностей деятельности МУП, который с одной стороны выступает как административно-организационное средство, а с другой - имеет полномочия оценки и контроля качества оказываемой медицинской помощи сотрудникам полиции РА как составляющей системы функционирования МУП. При этом, необходимо иметь в виду, что медицинское обеспечение сотрудников полиции не может быть полностью открытым и прозрачным, вследствие чего контрольные функции гражданского здравоохранения не могут быть использованы в достаточном объеме,

В 2016 г. общественная организация Transparency International Anti-Corruption Center провела исследование, результаты которого показали наличие проблем в контроле качества оказываемой медицинской помощи в РА:

- в медицинских учреждениях деятельность специализированных комиссий по контролю качества оказываемой медицинской помощи отсутствуют критерии и процедуры оценки качества;

- к настоящему времени в системе здравоохранения Армении используются устаревшие нормативные акты, стандарты и лечебные схемы, что создает препятствия для нормального функционирования этих организаций.

В настоящее время, когда намечены реформы структуры и деятельности МУП, возникла необходимость разработки дорожной карты по оценке качества и номенклатуры оказываемой медицинской помощи больным сотрудникам, при этом следует учитывать что прогнозируется увеличение числа лиц с хроническими заболеваниями и некоторыми ограничениями здоровья.

Анализ показывает, что на сегодняшний день намечается ряд видимых и доступных критериев, согласно которым система оценки качества:

- с административно-организационной точки зрения должна быть отделена от зевньев, планирующих оказание медицинской помощи, и независимо осуществлять свои полномочия;

- с точки зрения медицинской деятельности должна четко сориентироваться и оценить соответствие номенклатуры и содержания оказания медицинской помощи в конкретном медицинском учреждении - диагностику, специализированное лечение, обоснованность окончания сроков лечения и предоставления листа временной нетрудоспособности для сотрудников полиции РА;

- с методологической точки зрения необходимо отделить понятия - оценка качества, планирование, руководство и управление медицинской помощью. Интегральную оценку лечебно-диагностической работы следует воспри-

нимать как объективный инструмент контроля качества медицинской помощи. В целом они представляют собой единую систему.

Обобщая вышеизложенное следует заключить, что:

- для оценки качества оказываемой медицинской помощи сотрудникам полиции РА, проходившим обследование и лечение в госпитале МУП и больницах гражданского здравоохранения, необходимы иные, принципиально новые, комплексные, управляемые, доступные, видимые и подконтрольные подходы с учетом особенностей медицинского обеспечения;

- качество оказываемой медицинской помощи должно контролироваться согласно критериям, разработанным Министерством здравоохранения с учетом необходимости их усовершенствования и реформирования;

- оценка качества оказываемой медицинской помощи должна быть всеобъемлющей, включать весь комплекс лечебных мероприятий, административно-организационного и специализированного процессов с охватом как номенклатуры, так и стандартов.

Согласно I статьи закона РА “О медицинской помощи и обслуживании населения”, медицинская экспертиза определяется как медицинская деятельность и подлежит лицензированию соответствующими государственными органами, а с другой стороны, сотрудники полиции РА – это специфический контингент, требования к здоровью которых определяются исходя из особенностей выполнения поставленных задач и отличий службы и быта.

Вышеперечисленное позволяет сделать интересный и весьма обоснованный вывод относительно инструментов и механизмов оценки качества оказываемой медицинской помощи сотрудникам полиции, основу которых составляют результаты их врачебной экспертизы и решений медицинской комиссии МУП с учетом особенностей их применения.

Подобное заключение основывается на нижеперечисленных реалиях деятельности медицинской комиссии:

- подчинение требованиям и приказам Начальника полиции, решениям Правительства и законам РА по вопросам медицинской экспертизы;

- изучение и анализ ее деятельности.

Пути решения проблемы являются: пополнение медицинской комиссии МУП специалистами - организаторами здравоохранения и клинической медицины, прошедшими повышение квалификации и специализацию в области медицинской экспертизы; создание особых площадок для обсуждений дискуссионных случаев с вовлечением членов медицинской комиссии и других клиницистов с превалированием решений медицинской комиссии.

Учитывая вышеизложенное, проведен анализ деятельности медицинской комиссии МУП РА (таблица 1 и рис. 1), представлены данные по обращаемости в поликлинику и госпитализации в госпиталь МУП за 2011-2015 гг. с последующим сопоставлением их значений с использованием критерия Пирсона для показателей, оценивающих уровень медицинского обеспечения личного состава, т.е. определение годности сотрудников для дальнейшей службы, что согласно действующим нормативным актам принимается после всестороннего обследования и окончания лечения пациентов.

В таблице 1 приведены результаты медицинской экспертизы медкомиссии полиции РА за 2011-2015 гг.:

- относительно медэкспертизы лиц, вступающих в поли-

Таблица 1. Показатели результатов медицинской экспертизы по данным медкомиссии полиции РА (на 1000 сотрудников полиции)

Показатели	Годы исследования				
	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
годность вступления в полицию	176.3±3.23	183,0±3.31	128.3±2.84*	182.8±3.37	144.7±3.16*
годность для дальнейшей службы	42.7±1.72	63.9±2.09*	57.5±1.98*	87.3±2.46*	56.2±2.07*
причинно-следственные связи заболевания	3.0±0.46	5.6±0.64*	4.0±0.54	3.5±0.52	3.0±0.49
годность абитуриентов академии полиции	10.0±0.84	6.9±0.71*	7.6±0.74*	6.5±0.7*	5.3±0.65*
годность абитуриентов колледжа полиции	5.7±0.64	7.1±0.72	6.3±0.67	6.2±0.68	5.6±0.67
причинно-следственная связь смерти бывших сотрудников	7.8±0.75	6.7±0.7	8.7±0.79	8.6±0.81	10.5±0.92*

примечание: * - в сравнении с 2011 г. в своей строке достоверна - $p < 0.05$

цию в 2012 г., наблюдается тенденция роста, которая сменяется достоверным снижением в 2013 г., а затем в 2014 г. отмечается тенденция роста показателя вступивших в ряды полиции, однако, в 2015 г. значение показателя экспертизы данной категории граждан резко и достоверно снижается, оставаясь несколько выше, чем в 2013 г.;

- относительно полицейских, продолживших службу отмечается довольно интересная тенденция: значение показателя экспертизы характеризуется волнообразными колебаниями: достоверный рост в 2012 г., снижение в 2013 г. затем резкий рост в 2014 г. и значимый достоверный рост в 2015 г.;

- относительно причинно-следственной связи заболевания полицейских отмечается достоверный рост показателя в 2012 г., затем наблюдается его постепенное снижение в 2015 г. и приравнение к значению 2011 г.;

- относительно экспертизы абитуриентов Академии полиции: показатель их годности достоверно снижается, начиная с 2012 г. и практически держится на одном уровне;

- что касается экспертизы абитуриентов колледжа полиции - изменения незначительные;

- показатели причинно-следственной связи смертности среди бывших сотрудников полиции наблюдается тенденция снижения в 2012 г., роста в 2013-2014 гг, а в 2015 г. - отмечается достоверное нарастание значения интенсивного показателя.

На рис. 1 представлены данные структуры результатов медицинской экспертизы сотрудников полиции РА.

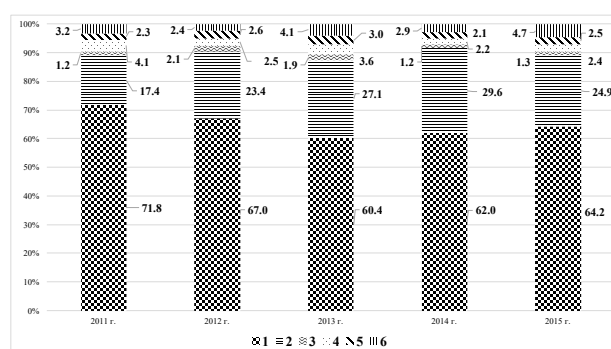


Рис. 1. Структура результатов медицинской экспертизы сотрудников полиции по данным МК МУП РА (в %)

- 1- годность вступления в полицию
- 2 - годность для дальнейшей службы
- 3 - причинно-следственная связь заболеваний
- 4 - годность абитуриентов Академии полиции
- 5 - годность абитуриентов колледжа полиции
- 6 - причинно-следственная связь смерти у бывших сотрудников

В период проводимого исследования особое место занимали решения, касающиеся граждан РА, решивших вступить в ряды полиции и полицейских, направленных для определения их годности к продлению сроков службы в полиции, что суммарно по годам составляет, соответственно, 89,2 - 90,4 - 87,5 - 91,6 - 89,1 (%), Третье место в разные годы занимали оставшиеся категории экспертных решений.

Таблица 2. Показатели обращаемости в поликлинику Медуправления полиции РА за 2011-2015 гг. (на 1000 сотрудников)

Группы болезней	Годы исследования (P±m)				
	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
терапевтические	255.4±3.7	253.1±3.72	247.5±3.67	250.3±3.78	273.6±4.0*
хирургические	233.3±3.59	244.4±3.67*	252.9±3.69*	260.2±3.83*	262.1±3.95*
стоматологические	53.8±1.91	54.2±1.93	50.7±1.86	59.6±2.07*	60.0±2.13*

примечание: * - в сравнении с 2011 г. в своей строке достоверна $p < 0,05$

Таблица 3. Показатели госпитализации сотрудников полиции РА в отделения МУП за 2011-2015 гг. (на 1000 сотрудников)

Отделения	Годы исследования (P±m)				
	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
• терапевтическое	49.95±1.85	55.4±1.96*	50.7±1.87	59.64±2.07*	76.25±2.34*
• хирургическое	69.68±2.16	67.6±2.15	62.84±2.06*	71.35±2.25	72.3±2.33
• неврологическое	18.28±1.14	16.52±1.09	15.82±1.06	20.23±1.23	22.25±1.32*
• инфекционное	5.54±0.63	4.68±0.58	8.31±0.77*	11.26±0.92*	12.98±1.02*
• реанимационное	0.65±0.22	0.66±0.22	0.58±0.2	0.53±0.2	0.64±0.23

примечание: * - в сравнении с 2011 г. в своей строке достоверна $p < 0,05$

Таблица 4. Значение критерия Пирсона при сопоставлении показателя годности сотрудников для дальнейшей службы с таковыми обрацаемости в поликлинику

	Обращаемость в поликлинику МУП по поводу заболеваний			Госпитализация в госпиталь МУП по отделениям				
	терапевтические	хирургические	стоматологические	терапевтическое	хирургическое	неврологическое	инфекционное	реанимационное
Значение критерия Пирсона	0.3	0.6	0.5	0.2	0.2	0.2	0.4	0.8

Необходимо подчеркнуть, что: деятельность МК МУП РА строго регламентирована и регулируется соответствующими приказами и указаниями начальника полиции Республики;

- объемные показатели и номенклатура деятельности МК МУП охватывают как лечебные, так и медико-экспертные оценки деятельности врачебного состава полиции, все подразделения и структуры полиции РА, лица, желающих вступить в ряды полиции, абитуриентов Академии и колледжа полиции, данные причинно-следственной связи заболеваний полицейских и смерти бывших сотрудников полиции РА, а принятые МК МУП экспертные решения строго индивидуализированы и практически исходят из конкретной ситуации;

- решения медицинской комиссии МУП фактически окончательные и пересмотру не подлежат;

- основу решений МК МУП составляют результаты всестороннего и углубленного обследования подлежащих экспертизе лиц и окончательные итоги проведенных лечебных мероприятий.

В таблицах 2 и 3 представлены обращаемость в поликлинику и госпитализация в госпиталь МУП РА.

Анализ данных по обрацаемости в поликлинику и госпитализации в госпиталь Медицинского управления полиции проведен в предыдущей работе [1], данные госпитализации несколько модифицированы для проведения сопоставления значения с показателем годности сотрудников к дальнейшей службе.

В таблице 4 представлены значения критерия Пирсона при сопоставлении показателей годности сотрудников для дальнейшей службы, обрацаемости в поликлинику и госпитализации в госпиталь МУП РА за 2011-2015 гг.

Анализ данных таблицы 4 показывает:

- при обрацаемости в поликлинику МУП корреляционная связь выявлена при экспертных решениях по поводу заболеваний хирургического и стоматологического профилей;

- при госпитализации в отделения госпиталя МУП сильная корреляционная связь выявлена при экспертных решениях для больных, поступивших в реанимационное отделение.

Вышепредставленные данные свидетельствуют о наличии противоречия между экспертными решениями, обрацаемостью в поликлинику и госпитализацией в МУП за 2011-2015 гг., создается впечатление, что деятельность указанных трех структурных единиц Медицинского управления полиции РА осуществляется разрозненно, в результате каждая из них не только структурно, но и функционально действует самостоятельно, в своих интересах, оказывая негативное влияние; также присутствует субъективный фактор при принятии экспертных решений, обусловленных профессиональными качествами и знаниями в области медицинской экспертизы конкретного специалиста.

Исходя из вышеизложенного, следует заключить:

- решения МК МУП являются обобщенным показателем оценки состояния здоровья сотрудников полиции РА и их дальнейшей служебной деятельности, т.е. они формально

могут быть интегральными критериями оценки медобеспечения сотрудников полиции. Данное заключение объективно и диктует необходимость реформирования функционирования МУП РА.

Выявлена определенная неслаженность деятельности трех основных структурных единиц Медицинского управления полиции РА, что обусловлено ныне действующими приказами и решениями Правительства РА, которые разработаны 15-20 лет назад и в настоящее время не соответствуют нынешним требованиям и современной ситуации; созрела необходимость разработки новой методологии и современных способов оценки качества медицинского обеспечения сотрудников полиции Республики Армения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Г.К. Организационные аспекты деятельности отдельных структур медицинского управления полиции Республики Армения. *Georgian Medical News*. 2019. №12(297): 163-169.
2. Аджиев М.Э. Основные проблемы системы менеджмента качества медицинской организации // Молодой ученый. Электронное издание. 2013. №12. С. 561-562.
3. Ганишев А.В. Оценка деятельности военно-врачебных комиссий органов внутренних дел и перспективы ведомственной военно-врачебной экспертизы // *Медицинский вестник МВД*. 2016. 2(81). С. 2-9.
4. Ганишев А.В., Кольков А.В. Методологические аспекты военно-врачебной экспертизы в органах внутренних дел Российской Федерации // *Медицинский вестник МВД*. 2015. 3(76). С. 8-14.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика., 1998. 459 с.
6. Грачева А.С. Стандартизация медицинской помощи как часть системы управления качеством в здравоохранении // *Вестник Росздравнадзора*. 2010. №5. С. 16-21.
7. Гришина Н.К. Основные принципы реализации программ социологического мониторинга в здравоохранении // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2011. №2. С. 32-36.
8. Дубынина Е.И. Военно-врачебная экспертиза и контроль качества медицинской помощи военнослужащим // «Социальные аспекты здоровья населения» Электронное научное издание (научно-практический журнал). 2011.
9. Линденбратен А.Л. Качество организации медицинской помощи и критерии для его оценки // *Бюллетень НИИ общественного здоровья*. 2013. Вып. 2. С. 20-23.
10. Михайлова Ю.В., Сибурина Т.А., Сон И.М., Щепин В.О. и соавт. Общественное мнение о здравоохранении: основные факторы повышения удовлетворенности населения медицинской помощью // *Проблемы социальной гигиены и история медицины*, 2019. №3. С.231-236.
11. Нестеров О.Л. Уровни контроля качества медицинской помощи // *Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи*. Электронное издание. 2015. №8.

12. Орлов А.Е. Современные проблемы качества медицинской помощи (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 4-1.
13. Садыков Р.Э., Павлов А.А., Ишкинеев Ф.И. Анализ работы военно-врачебной комиссии ФКУЗ «МСЧ МВД России по Республике Татарстан» за последние 5 лет // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т. 8. вып. 6. С.156-163.
14. Сидоренко В.А. Опыт внедрения автоматизированных систем управления в обеспечении деятельности военно-врачебных комиссий системы МВД России // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9. Вып. 6. С. 156-161.
15. Утеулин М., Ошибаева А.Е., Уалиева А.Е., Нурбақыт А.Н. Оценка удовлетворенности пациентов и медицинских работников качеством оказываемых услуг // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2018.

SUMMARY

MEDICAL EXPERTISE AS A METHOD OF ASSESSING THE QUALITY OF MEDICAL SUPPORT FOR POLICE OFFICERS OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Adamyan G.

Medical management of police, Polyclinic, Yerevan, Armenia

The purpose of this study was to determine the possibility and basics for the applying medical expertise as a tool for assessing the quality of medical support for police officers of the Republic of Armenia.

The object of the study was the data reflecting the activities of the medical commission (MC), the appeal to the Polyclinic and hospitalization in the hospital of the Medical Directorate of the Police (MDP) of the Republic of Armenia (RA). The analysis was conducted for the years 2011-2015. In the course of the study, generally accepted statistical methods were applied with the determination of the specific weight of the phenomenon, the frequency of distribution (medical expertise, appealability and hospitalization) of the phenomenon in the appropriate environment (police of the RA), the reliability of the difference in relative values, matching of the obtained data by applying the Pearson criterion. The activities of the MC of MDP in the RA are regulated by orders of the head of the police of the Republic. Volume indicators and nomenclature of work of the medical commission of the MDP encompass both curative, as well as medical expert evaluations of the work of the medical staff of the police, all police officers of the Republic of Armenia, entrants of the Academy and college of police; determining the causal relationship of the disease of police themselves and deaths of former police officers of the RA.

The analysis shows that the solutions medical commission of the Medical Police Department are general indicators for assessing the state of health of the police of the RA and their further performance; viewed a certain incoherence in the activities of the three main structures of the MDP of the RA, due to the development of 15-20 years ago and the current orders and decisions of the Government of the RA.

Thus, it should be emphasized that the need has ripened for the development of a new methodology and modern methods for assessing the quality of medical support for police officers, at the same time, medical expertise is a quite respective tool for assessing the medical support the police of the Republic of Armenia.

Keywords: police, medical commission, medical expertise, polyclinic, hospital, police officers.

РЕЗЮМЕ

ВРАЧЕБНАЯ ЭКСПЕРТИЗА КАК МЕТОД ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ ПОЛИЦИИ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

Адамян Г.К.

Медицинское управление полиции, поликлиника, Ереван, Армения

Целью исследования явился анализ данных деятельности медицинской комиссии, обращаемости в поликлинику и госпиталь Медицинского управления полиции Республики Армения.

Анализ проведен в 2011-2015 гг. В ходе исследования применялись общепринятые статистические методы с определением удельного веса явления, частоты распространения (врачебная экспертиза, обращаемость и госпитализация) явления в соответствующей среде (полицейские РА), достоверности разницы относительных величин, сопоставление полученных данных с использованием критерия Пирсона.

Деятельность медицинской комиссии (МК) Медицинского управления полиции (МУП) Республики Армения (РА) регламентирована приказами начальника полиции Республики. Объемные показатели и номенклатура работы МК МУП охватывают как лечебные, так и медико-экспертные оценки работы врачебного состава полиции, всех сотрудников полиции РА, абитурантов Академии и колледжа полиции; определение причинно-следственной связи заболевания самих полицейских и смерти бывших сотрудников полиции РА.

Проведенный анализ показал, что решения МК МУП являются обобщенными показателями для оценки состояния здоровья сотрудников полиции РА и их дальнейшей служебной деятельности; просматривается определенная неслаженность деятельности тремя основными структурами МУП РА, обусловленной разработанными 15-20 лет назад и действующими приказами и решениями Правительства РА.

Таким образом, следует подчеркнуть, что созрела необходимость разработки новой методологии и современных способов оценки качества медицинского обеспечения сотрудников полиции, при этом врачебная экспертиза является вполне соответствующим инструментом для оценки медицинского обеспечения сотрудников полиции РА.

რეზიუმე

სამედიცინო ექსპერტიზა, როგორც პოლიციის თანამშრომლების სამედიცინო უზრუნველყოფის ხარისხის შეფასების მეთოდი სომხეთის რესპუბლიკაში

გ. ადამიანი

პოლიციის სამედიცინო სამმართველო, პოლიკლინიკა, ერევანი, სომხეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სამედიცინო ექსპერტიზის, როგორც პოლიციის თანამშრომლების სამედიცინო უზრუნველყოფის ხარისხის შეფასების მეთოდის, გამოყენების შესაძლებლობისა და საფუძ-

ვლების შეფასება სომხეთის რესპუბლიკაში. კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა მონაცემები, რომლებიც ასახავენ სამედიცინო კომისიის საქმიანობას, პოლიკლინიკაში მიმართვიანობას და ჰოსპიტალიზაციას პოლიციის სამედიცინო სამმართველოს ჰოსპიტალში. ჩატარებულია 2011-2015 წწ. ანალიზი. კვლევაში გამოყენებულია საზოგადოდ მიღებული სტატისტიკური მეთოდები მოვლენის ხვედრითი წონის, შესაბამის გარემოში მოვლენის გავრცელების სიხშირის (სამედიცინო ექსპერტიზა, მიმართვიანობა და ჰოსპიტალიზაცია), და შედარებითი სიდიდეების განსხვავების სარწმუნოების განსაზღვრით; მიღებული მონაცემები შედარებულია პირსონის კრიტერიუმის მიხედვით.

სომხეთის რესპუბლიკის პოლიციის სამედიცინო სამმართველოს სამედიცინო კომისიის საქმიანობა რეკლამენტირებულია სომხეთის რესპუბლიკის პოლიციის უფროსის ბრძანებებით.

სომხეთის რესპუბლიკის პოლიციის სამედიცინო სამმართველოს სამედიცინო კომისიის საქმიანობის მოცულობითი მანევრებები და ნომენკლატურა მოიცავს პოლიციის სამედიცინო შემადგენლობის, პოლიციის ყველა თანამშრომლის, პოლიციის აკადემიისა და კოლეჯის აბიტურიენტების როგორც სამკურნალო, ასევე, სამედიცინო-საექსპერტო მუშა-

ობის შეფასებას, ასევე, საკუთრივ პოლიციელებისა და პოლიციის ყოფილი თანამშრომლების ავადობის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის შეფასებას.

ჩატარებული ანალიზი აჩვენებს, რომ პოლიციის სამედიცინო სამმართველოს სამედიცინო კომისიის გადაწყვეტილებანი წარმოადგენს განზოგადებულ მანევრებებს სომხეთის რესპუბლიკის პოლიციის თანამშრომლების ჯანმრთელობის მდგომარეობისა და მათი მომავალი სამსახურებრივი საქმიანობის გაგრძელების შეფასებისათვის; იკვეთება ერთგვარი შეუთანხმებლობა პოლიციის სამედიცინო სამმართველოს სამი ძირითადი სტრუქტურის საქმიანობაში, რაც პირობადებულია სომხეთის რესპუბლიკის მთავრობის მიერ 15-20 წლის წინ შემუშავებული და დღეს მოქმედი ბრძანებებით და გადაწყვეტილებებით.

ამრიგად, შეიძლება ხაზგასმით აღინიშნოს, რომ მომწიფდა პოლიციის თანამშრომლების სამედიცინო მომსახურების ხარისხის შეფასების ახალი მეთოდოლოგიის და თანამედროვე საშუალებების შემუშავების აუცილებლობა; ამასთან, ექსპერტიზა წარმოადგენს სრულად შესაბამის ინსტრუმენტს სომხეთის რესპუბლიკის პოლიციის თანამშრომლების სამედიცინო უზრუნველყოფის შეფასებისათვის.

ОСОБЕННОСТИ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ИЛИ АБИЛИТАЦИИ ИНВАЛИДОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹Стасевич Н.Ю., ¹Златкина Н.Е., ¹Старцев Д.А., ²Козлов С.И.

¹ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»;

²ФГБУ Федеральное бюро медико-социальной экспертизы Минтруда России, Москва, Россия

За последние годы принят ряд законодательных и нормативных документов, совершенствующих процесс социальной интеграции инвалидов в общество и направленных на обеспечение социальных гарантий инвалидам.

Руководствуясь и неуклонно выполняя Федеральное законодательство по рассматриваемой проблеме, Москва за последние годы приняла ряд самостоятельных нормативных актов, значительно расширивших возможности по созданию «равных возможностей» для инвалидов наравне со здоровыми людьми и их социальной интеграцией в общество [1,2].

К числу таких нормативных актов, в первую очередь, следует отнести:

- Закон города Москвы от 26 октября 2005 года №55 «О дополнительных мерах социальной поддержки инвалидов и других лиц с ограничениями жизнедеятельности в городе Москве»;

- о дополнительных мерах социальной поддержки инвалидов и других лиц с ограничениями жизнедеятельности

в городе Москве (с изменениями на 16 декабря 2015 года) к Закону города Москвы от 26 октября 2005 года №55 «О дополнительных мерах социальной поддержки инвалидов и других лиц с ограничениями жизнедеятельности в городе Москве»;

- постановление Правительства Москвы от 17 февраля 2009 г. N 115-ПП «О Года равных возможностей в городе Москве и Стратегии повышения качества жизни инвалидов в городе Москве на период до 2020 года» [3,4].

Целями указанного закона и постановления являются:

- создание условий для восстановления способностей инвалидов и других лиц с ограниченными способностями к бытовой, профессиональной и общественной деятельности;
- возможно более полное удовлетворении потребности указанных лиц в реабилитации;
- улучшение качества и уровня жизни инвалидов и других лиц с ограничениями жизнедеятельности.

В перечень граждан, которым устанавливаются меры социальной поддержки, включены: инвалиды I, II, III груп-

пы (независимо от причин инвалидности), дети-инвалиды, лица, не признанные в установленном порядке детьми - инвалидами и инвалидами I, II, III группы, но имеющие временное или постоянное ограничение функционирования и нуждающиеся в социальной поддержке. Указанным категориям граждан в дополнение к утверждённому Правительством Российской Федерации «Федеральному перечню реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду», предоставляются следующие меры социальной поддержки:

- услуги по медицинской, профессиональной и социальной реабилитации, в том числе создание условий для воспитания и обучения детей-инвалидов, профессиональной подготовки, включая обеспечение техническими средствами реабилитации и протезно-ортопедическими изделиями, согласно перечню, утверждённому Правительством Москвы;

- содействие в обеспечении трудовой занятости;
- обеспечение доступа к объектам социальной транспортной и инженерной инфраструктур города Москвы;
- другие государственные гарантии, установленные законодательством города Москвы [5-7].

Однако не полностью изучены особенности организации реабилитационных мероприятий среди лиц пожилого и старческого возраста, вопросы оценки качества предоставляемых реабилитационных услуг, а также преемственности между регионами.

Отсутствие научно обоснованных критериев и медико-экономических и социально-экономических показателей оценки качества имеющихся стандартов медико-социальной реабилитации не позволяет достоверно проводить анализ и оценку деятельности медицинских организаций разного уровня подчинения при оказании специализированных реабилитационных услуг лицам пожилого и старческого возраста [8-10].

Именно поэтому назрела чёткая необходимость в анализе имеющихся нормативно-правовых документов, которые четко регулируют или должны регулировать осуществление медицинской реабилитации с акцентом на лиц старших возрастных групп.

Цель исследования - анализ особенностей нормативно-правового обеспечения медицинской реабилитации и абилитации инвалидов пожилого и старческого возраста на примере города Москвы.

Материал и методы. Для реализации поставленной цели проведён анализ имеющейся нормативно-правовой базы по организации оказания реабилитационной помощи инвалидам пожилого и старческого возраста. Данные по имеющимся основным документам, регламентирующим порядок оказания медико-социальной реабилитации и абилитации инвалидам и детям-инвалидам и старшего возраста заимствованы из данных официальных источников: <https://profzaschita.ru/>, <http://www.consultant.ru/>. В работе использовались также данные официальной статистики ФГБУ ФБМСЭ Минтруда России: Статистические сборники - «Основные показатели первичной инвалидности взрослого населения в РФ за 2016, 2017, 2018 гг.», «Основные показатели повторной инвалидности взрослого населения за 2016, 2017, 2018 гг.», fbmse.ru), сайт: www.rosmintrud.ru (Таблицы: «Распределение инвалидов по полу, возрасту на 1 января 2019 года», «Структура лиц, имеющих инвалидность, по возрастным группам», «Численность впервые признанных инвалидами в 2016, 2017, 2018 гг.») и данные бюллетеня ВОЗ.

Результаты и обсуждение. Для здравоохранения России особую актуальность приобретает создание структурированной и эффективно работающей на всех этапах оказания помощи пациенту системы мероприятий по медицинской реабилитации. Значимым условием является обеспечение современными медицинскими и организационными технологиями, высоко профессиональными медицинскими и управленческими кадрами с целью обеспечения доступности адекватной высококвалифицированной мультидисциплинарной медицинской реабилитации для всех слоев населения страны.

Реабилитация представляет собой комплексный, чрезвычайно разветвленный и, вместе с тем, системно организованный процесс особой сферы медицинской деятельности - восстановительной медицины. Медицинская реабилитация является неотъемлемой и чрезвычайно значимой составной частью лечебного процесса и представляет собой объединенный общей целью комплекс различных мероприятий, призванных повысить эффективность лечения и качество жизни пациента [7].

Одним из основополагающих критериев эффективности медицинской реабилитации является не столько сам по себе объем оказанной медицинской помощи, а уровень достигнутых пациентом требуемых функциональных возможностей за время, отведенное для проведения лечения, включая степень его самостоятельности, физической автономности и социальной активности.

Поскольку одним из наиболее наглядных показателей эффективности оказания медицинской помощи различным слоям населения является реабилитационный её аспект, то основной целью в развитии системы здравоохранения в нашей стране должно стать упрочение формирования всесторонне развитой и эффективной службы медицинской реабилитации. Ее достижение обеспечивается решением вопросов институциональной организации, нормативного обеспечения и поддержки в соответствии с современными стандартами системы повышения качества медицинского и социального обслуживания пациентов с ограничениями здоровья и улучшения качества их жизни, особенно для лиц пожилого и старческого возраста.

Совершенствование инфраструктуры в целом и нормативного сопровождения, в частности деятельности службы медицинской реабилитации, должно предусматривать определение ее основных организационных идей.

Одним из базовых принципов эффективно функционирующей службы медицинской реабилитации является принцип консолидации деятельности и объединения усилий - интегрированный междисциплинарный подход к ведению пациентов с потребностями в медицинской реабилитации [8].

Командный принцип работы предполагает, наряду с чрезвычайно важными своевременными консультациями врачей-специалистов (отоларинголог, окулист, невролог, эпилептолог), решение вопросов передвижения и транспортировки пациентов, взаимодействия с бригадами скорой и неотложной помощи, возможного привлечения волонтеров, духовной и моральной поддержки медицинским психологом. Все отношения, возникающие между различными участниками организации мероприятий по медицинской реабилитации, требуют четкой отрегулированности и детального нормативного закрепления в ведомственных документах (порядки, стандарты) и в соответствующих нормативных правовых актах.

Особого нормативного обеспечения требует правовой

статус социального медицинского работника, проводящего консультации по вопросам льготного и дополнительного лекарственного обеспечения, получения средств по уходу за пациентом и средств передвижения, а также отчасти осуществляющего юридическое сопровождение пациентов и их законных представителей.

Поскольку на этапе медицинской реабилитации наибольшее число контактов, значимых в медицинском отношении, приходится на среднее звено здравоохранения, чрезвычайно важное значение имеет нормативное обеспечение организации специальных обучающих курсов для специалистов сестринского уровня (обучение профилактике пролежней, алгологическим приемам обезболивания, предупреждению эмоционального выгорания персонала) как самостоятельных циклов повышения квалификации, а также нормативное обеспечение организации и работы парамедицинских «Школ ухода за лежачими больными», обучающих специальным знаниям и особым навыкам ухода из области паллиативной помощи, безопасному перемещению, массажу, восстановлению коммуникативных, в первую очередь речевых, навыков.

Названным направлениям деятельности по медицинской реабилитации будет соответствовать развитие на территории всей страны и отдельных регионов мультидисциплинарной медицинской реабилитологии как значимого инструмента реализации принципа консолидации междисциплинарных и межотраслевых усилий в медицинской реабилитации за счет объединения специалистов врачебного и сестринского звена, педагогов, психологов, специалистов в области физической культуры и спорта, представителей служб социальной защиты.

Названная выше специфика организации и оказания помощи в области медицинской реабилитации должна находить отражение в положениях соответствующей нормативной правовой базы.

Нормативная правовая база, регулирующая отношения и деятельность в области организации и оказания помощи по медицинской реабилитации в стране, представляет собой свод ряда нормативных документов федерального уровня.

Нормативная правовая база федерального уровня. В Российской Федерации вопросы медицинской реабилитации регулируются в первую очередь положениями Статьи 40 «Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение» базового для здравоохранения Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 03.10.2016) (курсив - наш):

«1. Медицинская реабилитация - комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на его предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.

2. Медицинская реабилитация осуществляется в медицинских организациях и включает в себя комплексное применение природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов.

3. Санаторно-курортное лечение включает в себя медицинскую помощь, осуществляемую медицинскими организациями (санаторно-курортными организациями) в профилактических, лечебных и реабилитационных целях на основе использования природных лечебных ресурсов, в том числе в условиях пребывания в лечебно-оздоровительных местностях и на курортах.

4. Санаторно-курортное лечение направлено на:

1) активацию защитно-приспособительных реакций организма в целях профилактики заболеваний, оздоровления;

2) восстановление и (или) компенсацию функций организма, нарушенных вследствие травм, операций и хронических заболеваний, уменьшение количества обострений, удлинение периода ремиссии, замедление развития заболеваний и предупреждение инвалидности в качестве одного из этапов медицинской реабилитации.

5. Порядок организации медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения, перечень медицинских показаний и противопоказаний для медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения утверждаются уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти».

Положения о медицинской реабилитации в тексте данного нормативного правового документа в значительной степени являются правовой новеллой, поскольку их законодательное закрепление отдельной статьей в предыдущих по времени Основах законодательства в сфере здравоохранения от 1993 г. отсутствует (см. Федеральный закон от 22 июля 1993 г. № 5487-1 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан»).

Основной массив нормативных правовых документов, регулирующих отношения в сфере медицинской реабилитации, составляют следующие документы.

Федеральный закон от 23 октября 2003 года № 132-ФЗ «Об изменениях в некоторых законодательных актах РФ по вопросам реабилитации инвалидов». В частности, в данном законе представлено следующее толкование понятия реабилитации:

«Реабилитация инвалидов - система и процесс полного или частичного восстановления способностей инвалидов к бытовой, общественной и профессиональной деятельности. Реабилитация инвалидов направлена на устранение или возможно более полную компенсацию ограничений жизнедеятельности, вызванных нарушением здоровья со стойким расстройством функций организма, в целях социальной адаптации инвалидов, достижения ими материальной независимости и их интеграции в общество».

В Приказе Минздрава РФ от 1 июля 2003 года № 297 «О врачах восстановительной медицины» определяются основные направления деятельности врача восстановительной медицины:

«п. 4. Врач восстановительной медицины, на основе имеющихся методических рекомендаций и пособий для врачей, разрабатывает индивидуальные программы оздоровления и реабилитации, предусматривающие комплексное применение преимущественно немедикаментозных методов, направленных на повышение функциональных резервов здоровья человека, восстановление его оптимальной работоспособности, а при наличии выявленных заболеваний - на скорейшее выздоровление, предупреждение рецидивов заболевания и восстановление трудоспособности пациентов».

Таким образом, десять лет назад была предпринята попытка представить этапы организации и оказания помощи по медицинской реабилитации в разных ведомственных

подзаконных документах: Приказе Минздрава РФ «О порядке организации медицинской помощи по восстановительной медицине» (в настоящее время действует Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации») и проекте Приказа Минздрава РФ «О порядке оказания медицинской помощи больным по медицинской реабилитации», который так и остался в статусе проекта (в настоящее время информационно представлен в Приложениях к Приказу Минздрава РФ от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации»).

Как было показано выше, положения Приказа Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации» в настоящее время являются основополагающим нормативным документом, регулирующим вопросы организации медицинской реабилитации взрослого и детского населения на основе комплексного применения природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов. Медицинская реабилитация осуществляется по основным классам заболеваний и отдельным нозологическим формам в соответствии с приложениями №1-21 к Приказу.

Медицинская реабилитация организуется в медицинских организациях, имеющих лицензию на медицинскую деятельность, включая работы (услуги) по медицинской реабилитации. Медицинская реабилитация осуществляется в плановой форме в рамках первичной медико-санитарной помощи и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи амбулаторно, в дневном стационаре и стационарно.

Алгоритм организации процесса медицинской реабилитации пациента предусматривает следующие этапы:

1. Выявляются и оцениваются клиническое состояние и функциональные резервы пациента; факторы риска проведения реабилитационных мероприятий; нарушения бытовых и профессиональных навыков; ограничения активности и участия в значимых для пациента событиях частной и общественной жизни; факторы окружающей среды, влияющие на исход реабилитационного процесса.

2. Формируется цель проведения реабилитационных мероприятий, программа реабилитации, комплексное применение лекарственной, немедикаментозной терапии и средств, адаптирующих окружающую среду к функциональным возможностям пациента и (или) функциональные возможности пациента к окружающей среде (в том числе использование средств передвижения, протезирования и ортезирования)

3. Оценивается эффективность медицинских реабилитационных мероприятий и прогноз их результативности.

В зависимости от тяжести состояния пациента медицинская реабилитация осуществляется в три этапа:

Этап I. Острый период течения заболевания или травмы - в отделении реанимации и интенсивной терапии медицинской организации по профилю основного заболевания при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала) и отсутствии противопоказаний к методам реабилитации;

Этап II. Ранний восстановительный период течения заболевания или травмы, поздний реабилитационный период - в стационаре медицинской организации (реабилитационный центр, отделение реабилитации);

Этап III. Ранний и поздний реабилитационный периоды,

период остаточных явлений течения заболевания, при хроническом течении заболевания вне обострения в отделении (кабинете) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинете логопеда, специалистов по профилю оказываемой медицинской помощи в амбулаторных условиях, выездными бригадами на дому при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала).

Организация медицинской реабилитации осуществляется в соответствии с профилем заболевания пациента для определения индивидуальной программы реабилитации, осуществления текущего медицинского наблюдения и проведения комплекса реабилитационных мероприятий.

В медицинских организациях, осуществляющих оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях, медицинская реабилитация проводится на основе командного взаимодействия врачей-терапевтов участковых, врачей общей практики (семейных врачей) или иных врачей-специалистов со специалистами выездной бригады медицинской реабилитации.

В стационарных условиях, медицинская реабилитация осуществляется на основе взаимодействия лечащего врача и врачей-специалистов с врачами-физиотерапевтами, врачами по лечебной физкультуре, врачами-рефлексотерапевтами, врачами мануальной терапии, врачами-психотерапевтами, медицинскими психологами и другими специалистами, работающими в области медицинской реабилитации [9, с. 219-220, с. 250-252; 10, <https://base.garant.ru>].

Следующим значимым нормативным документом является Приказ Минтруда «Об утверждении Порядка разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации или абилитации инвалида, индивидуальной программы реабилитации или абилитации ребёнка инвалида, выдаваемых федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, и их форм» (2017 в редакции 2018) № 486н.

В документе даны определения инвалида, ребёнка-инвалида и понятия индивидуальной программы реабилитации или абилитации.

Индивидуальная программа реабилитации или абилитации инвалида (далее - ИПРА инвалида) и индивидуальная программа реабилитации или абилитации ребенка-инвалида (далее - ИПРА ребенка-инвалида), разрабатываются и выдаются федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы: Федеральным бюро медико-социальной экспертизы (далее - Федеральное бюро), главными бюро медико-социальной экспертизы по субъектам Российской Федерации (далее - главные бюро) и их филиалами - бюро медико-социальной экспертизы в городах и районах (далее - бюро).

ИПРА инвалида (ИПРА ребенка-инвалида) содержит реабилитационные или абилитационные мероприятия, технические средства реабилитации и услуги, предоставляемые инвалиду (ребенку-инвалиду) бесплатно в соответствии с федеральным перечнем реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду, утвержденным распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2005 г. N 2347-р (Собрание законодательства Российской Федерации, 2006, N 4, ст. 453; 2010, N 47, ст. 6186; 2013, N 12, ст. 1319; 2014, N 38, ст. 5096), реабилитационные или абилитационные мероприятия, технические средства реабилитации, товары и услуги, в оплате которых принимают участие сам инвалид

либо другие лица и организации независимо от организационно-правовых форм, а также рекомендуемые товары и услуги, предназначенные для социальной адаптации и интеграции в общество детей-инвалидов за счет средств (части средств) материнского (семейного) капитала.

Выводы. Таким образом, оптимизация потоков больных, перераспределение ресурсов отрасли с высокочрезвычайного стационарного этапа в сектор первичной медико-санитарной помощи, сокращение случаев временной и стойкой утраты трудоспособности как следствие оптимизации деятельности системы медицинской реабилитации пациентов обеспечат повышение качества оказываемой медицинской помощи населению; приведут к оптимизации государственных расходов как на деятельность системы здравоохранения, так и на социальную защиту граждан за счёт сокращения случаев временной нетрудоспособности и уменьшения численности инвалидов.

Результаты проведенного исследования диктуют необходимость разработки единых нормативно-правовых документов и Единой номенклатуры реабилитационных учреждений, предусматривающей предоставление гражданам возможности в течение разумного переходного периода адаптироваться к вносимым в законодательство изменениям, в частности посредством установления временного регулирования общественных отношений на законном основании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганьшин И.Б. Система контроля качества специализированной медицинской помощи / И.Б. Ганьшин // Естественные и технические науки. - 2013. - № 1. - С. 126-128.
2. Габриелян А.Р. Здравоохранение в условиях рыночной экономики. Спрос, предложение и рыночные структуры в здравоохранении /А.Р. Габриелян // Социальные аспекты здоровья населения [электронный научный журнал].- 2013. - Т. 34. - № 6. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/522/30/lang.ru/> (Дата обращения 26.04.2014)
3. Стасевич Н.Ю., Ласский И.А. Роль медико-организационных и экономических технологий в оценке качества медицинской помощи и улучшении состояния здоровья /Н.Ю. Стасевич, И. А. Ласский // Социальные аспекты здоровья населения [электронный научный журнал]. - 2015. - № 5. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/708/30/lang.ru/> (дата обращения: 20.10.2015).
4. Стороженко Д.В., Филагкина Н.В. Характеристика профессиональных качеств медицинских сестер, работающих в стационарных учреждениях социальной защиты реабилитационного профиля /Д.В. Стороженко, Н.В. Филагкина // Медико-социальные проблемы инвалидности.- 2014. - № 2. - С. 70-73.
5. Приказа Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации» - доступ - <https://base.garant.ru>
6. Pashkov V, Noha P, Soloviov A. Screening and periodical medical examinations as important part of public health: problem of the legal implementation. *Wiad Lek* 2018;71(4):893-896
7. O'Connor EA, Evans CV, Burda BU, Walsh ES, Eder M, Lozano P. Screening for Obesity and Intervention for Weight Management in Children and Adolescents: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017 Jun 20;317(23):2427-2444.
8. Nishizawa H, Shimomura I. Population Approaches Targeting Metabolic Syndrome Focusing on Japanese Trials. *Nutrients* 2019 Jun 25;11(6). pii: E1430.
9. Castiñeras DE, Couce ML, Marin JL, González-Lamuño D, Rocha H. Newborn screening for metabolic disorders in Spain and worldwide. *An Pediatr (Barc)* 2019 Aug;91(2):128.e1-128.e14.
10. Gaisnok O.V. Non-Communicable Chronic Diseases Among Residents of a Remote Settlement in the Transbaikal Region of the Russian Federation. *Cent Asian J Glob Health* 2019 May 13;8(1):338.

SUMMARY

PECULIARITIES OF LEGAL SUPPORT MEDICAL REHABILITATION OR HABILITATION OF PERSONS WITH DISABILITIES ELDERLY AND SENILE ON THE EXAMPLE

¹Stasevich N., ¹Zlatkina N., ¹Starzev D., ²Kozlov S.

¹FSSBI «N.A. Semashko Nacional Research Institute of Pablik Health»; ²Federal Bureau of medical and social expertise of the Ministry of labor of Russia, Moscow, Russia

According to the world Health Organization, more than a quarter of all patients receiving inpatient treatment and up to half of all outpatient patients need rehabilitation treatment. In Russia, the need of the elderly and senile population for medical rehabilitation in multi-specialty health care institutions is up to 400 people per 1000 population.

The research was conducted on the basis of a systematic approach and the use of modern analytical and statistical methods.

The purpose of the study: to analyze the features of regulatory support for medical rehabilitation and habilitation of elderly and senile persons at the present stage.

Keywords: disabled people, elderly and senile age, medical rehabilitation, normative documents, analysis.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ИЛИ АБИЛИТАЦИИ ИНВАЛИДОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹Стасевич Н.Ю., ¹Златкина Н.Е., ¹Старцев Д.А., ²Козлов С.И.

¹ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»; ²ФГБУ Федеральное бюро медико-социальной экспертизы Минтруда России, Москва, Россия

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в реабилитационном лечении нуждаются более четверти всех пациентов, получающих лечение в стационаре и до половины всех амбулаторных пациентов. В России потребность населения пожилого и старческого возраста в медицинской реабилитации в многопрофильных учреждениях здравоохранения составляет до 400 человек на 1000 населения.

Цель исследования - анализ особенностей нормативно-правового обеспечения медицинской реабилитации и абилитации инвалидов пожилого и старческого возраста на современном этапе на примере города Москвы.

Для реализации поставленной цели проведён анализ

имеющейся нормативно-правовой базы в отношении организации оказания реабилитационной помощи инвалидам пожилого и старческого возраста. В работе использовались данные официальной статистики ФГБУ ФБМСЭ Министерства труда России и бюллетеня Всемирной Организации Здравоохранения.

Исследование проводилось на основе системного подхода и использования современных аналитических и статистических методов.

На основании проведенного исследования авторами делается заключение о целесообразности разработки единых нормативно-правовых документов и Единой номенклатуры реабилитационных учреждений, предусматривающих предоставление гражданам возможности в течение разумного переходного периода адаптироваться к вносимым в законодательство изменениям, в частности посредством установления временного регулирования общественных отношений на законном основании.

რეზიუმე

მოხუცებული და ხანდაზმული ასაკის შეზღუდული შესაძლებლობის მქონე პირთა სამედიცინო რეაბილიტაციის ან აბილიტაციის ნორმატიულ-სამართლებრივი უზრუნველყოფის თავისებურებები

¹ნ.სტასევიჩი, ¹ნ.ხლატიკინა, ¹დ.სტარცევი, ²ს.კოზლოვი

¹ფედერალური სახელმწიფო საბიუჯეტო სამეცნიერო დაწესებულება "ნ.სემაშკოს სახ. საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი";
²რუსეთის შრომის სამინისტროს სამედიცინო და სოციალური ექსპერტიზის ფედერალური ბიურო, მოსკოვი, რუსეთი

ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, ყველა პაციენტის მეოთხედზე მეტს, რომელიც მკურნალობს საავადმყოფოში და ყველა ამულატორიის ნახევარზე მეტს ესაჭიროება სარეაბილიტაციო მკურნალობა. რუსეთში ხანდაზმული და მოხუცებული ასაკის ადამიანების სამედიცინო რეაბილიტაციის დაწესებულებაში მკურნალობას საჭიროებს 400 ადამიანი ყოველ 1000 მოსახლეზე. კვლევა ჩატარდა სისტემური მიდგომის საფუძველზე და თანამედროვე ანალიზის, სტატისტიკური და ანალიტიკური მეთოდების გამოყენებით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მოხუცებული და ხანდაზმული ასაკის შეზღუდული შესაძლებლობის მქონე პირთა სამედიცინო რეაბილიტაციისა და აბილიტაციის მარეგულირებელი ჩარჩოს მახასიათებლების ანალიზი მოსკოვის ქალაქის მაგალითის გამოყენებით.

ჩატარდა არსებული ნორმატიული და სამართლებრივი მონაცემთა ბაზის შესწავლა ზემოაღნიშნული ასაკის ინვალიდებისათვის სარეაბილიტაციო დახმარების უზრუნველყოფის საკითხში. გაანალიზდა რუსეთის შრომის სამინისტროს სამედიცინო და სოციალური ექსპერტიზის, მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის ბიულეტენის და ფედერალური სახელმწიფო ბიუჯეტის დაწესებულების დოკუმენტაცია.

ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა იმის შესახებ, რომ აუცილებელია ერთიანი ნორმატიული სამართლებრივი დოკუმენტის და სარეაბილიტაციო დაწესებულების ნომენკლატურის შემუშავება ხანდაზმული და მოხუცებული ასაკის პირების სათანადო რეაბილიტაციის და აბილიტაციის უზრუნველყოფისათვის.

OBTAINING OF BACTERIOCINES FROM BACTERIA *BACILLUS SUBTILIS* ATCC 6633 STRAIN BY ORIGINAL METHODS

Taghiyeva S.

National Academy of Sciences of Azerbaijan, Institute of Microbiology, Department of Biotechnology Baku, Azerbaijan

Modern society cannot be imagined without antibiotics. They play an important role in medicine and veterinary medicine, because they help save the lives of people and animals from various infections, such as pneumonia, sepsis, tuberculosis and so on. The first antibiotic was founded by Alexander Fleming in 1929, and the production of antibacterial, antiviral and antifungal antibiotics continues to this day. Antibiotics have become very affordable and popular, and sometimes they are consumed by patients without a doctor's prescription. Uncontrolled con-

sumption of antimicrobial substances leads to various challenges. Bacteria develop protective mutations which lead to the emergence of antibiotic-resistant microbial forms. For example, *Multidrug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis* MRMT, *Multidrug-Resistant Staphylococcus Aureus* MRSA, *Vancomycin-Resistant Enterococci* VRE, generally, are not amenable to therapy. The World Health Organization has reported billions of Euros spent on this issue. On the other hand, antibiotics have complications and side effects, such as immune suppression,

Table 1. Some antibiotics of the *Bacillus* species

Bacillus species	Antibiotic
<i>Bacillus polymyxa</i> , <i>Bacillus Circulans</i>	polymyxyn
<i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bacillus Subtilis</i>	bacitracin
<i>Bacillus cereus</i>	swittermicin, serexin
<i>Bacillus laterosporus</i>	laterosporin
<i>Bacillus pumilus</i>	pumulin
<i>Bacillus brevis</i>	tyrocidine, gramicidin, edein, brevolin, bresin, brevigen, gratisin, graceylin, comisan, memorialin, esein, bresein
<i>Bacillus circulans</i>	cirkulin
<i>Bacillus subtilis</i>	polymyxin, diffidicin, subtilin, mycobacillin, bacitracin

toxicity. For instance, aminoglycoside (gentamycin, kanamycin, streptomycin, amikacin) and cephalosporin (zinacef, cefoxitin) may harm central nervous system, it leads to headache, loss of hearing and vision [9], macrolides (azithromycin, roxithromycin) also have side neurotoxic effects [7]. Tetracyclines can cause gastrointestinal upsets and photosensitivity [5]. Chloramphenicol may exhibit negative properties such as hypo- and aplastic anemia and thrombocytopenia. Fluorquinolones can damage the heart and blood vessels [6] and this list can be written even longer.

Side effects, cumulating in alive organism, are factors limiting the use of synthetic antibiotics for such contingents as children, pregnant women and patients with severe non-infectious diseases. Opportunistic infections, the main source of nosocomial infections, develop as a result of antibiotic therapy without a preliminary sensitivity test [4,8]. Antibiotics enter the human body with animal food if domestic animals and chicken received therapy. Synthetic antimicrobial substances poorly decomposed in the environment and destroy the beneficial microflora of nature.

Based on the foregoing, it can be argued that creation of new safe antibacterial substances is become an important task for scientists. Use of bacteriocins may be the solution to the problem. They have no side effects; usually do not cause sensitization, immunodeficiency and resistance. They are also environmentally friendly. From this point of view, bacteriocins are at the center of our interest. Bacteriocines are peptides produced by certain types of bacteria against other competitive bacteria. The number of microorganisms producing bacteriocins is limited, but especially representatives of the genus *Bacillus* are well-known producers. Thus, the use of bacteria of the genus *Bacillus* opens up wide prospects for this type of research.

Suitability of the Bacillus subtilis ATCC 6633 for production of bacteriocins.

Bacillus subtilis, so-called *hay bacillus*, is widespread in nature, in dry grass and soil as well. According to ecologically adaptive genes, it is able to survive in environmental challenges. It is an inhabitant of the gastrointestinal tract of animals and humans [2]. Being potentially productive facultative aerobes, these bacteria do not require special conditions for reproduction, and due to the formation of spores are well preserved in the environment. Since 14% of healthy adults has a colonization of the gastrointestinal tract, *B. subtilis* is not a pathogen, and it is considered as an opportunistic infection. Even US FDA Center for Veterinary Medicine and Canadian Food Inspection Agency approved it as an animal feed ingredient. Moreover, these bacteria are quite accessible for experiments, because they are widely distributed in the environment: water, soil, dust, air.

Bacillus subtilis are quite stable and may be easily cultivated on the ordinary nutrient media, do not require special conditions for reproduction.

Genus Bacillus as the source of biologically active substances.

Obviously, many bacterial species of the genus *Bacillus* have justified themselves as producers of bacteriocins and other biologically active substances not only on the scientific, but also on the industrial scale. At the same time, these are optimal microorganisms for genetic engineering. Mutated strains are useful for syntheses of amino acids, polysaccharides, hyaluronic acid for cosmetics, amylase and protease in detergent production. Some *Bacillus* bacteria activate humoral immunity with the secretion of IgM, IgG и IgA. That is why some *Bacillus subtilis* strains are helpful for medicine as probiotics which stimulate immunity. For instance, the WS-1 strain of this microbe was mentioned in scientific studies [10]. It is reported that from 167 known antibiotics produced by Genus *Bacillus*, 66 antibiotics are the products of *Bacillus subtilis* [1,3]. A brief list of those antibiotics have been shown in the Table 1.

When examining the literature on the subject, data on the use of *Bacillus subtilis subsp. spizizenii* ATCC 6633 strain for the synthesis of antibiotics or bacteriocins were not found. This strain is considered solely as a control strain for bacteriology culturing and QC applications. Thereby, our scientific study was devoted to the investigation of the ability of this particular strain to inhibit the growth of other bacteria in the laboratory for determination of the ATCC 6633 as a suitable strain for the synthesis of bacteriocins. For this purpose, the antibacterial properties of the strain *Bacillus cereus ATCC 6633* were detected by specially developed two new methods.

Material and methods. For determination of the possible bacterial antagonism of *Bacillus subtilis* ATCC 6633 with other bacteria, the author developed two new methods.

For the first method, during the experiments *Bacillus subtilis* ATCC 6633 was jointly cultured with five gram-positive and five gram-negative bacteria: for instance, *Bacillus subtilis* was streaked to the "upper" semicircle of Petri dish, other bacteria to the "lower" Petri semicircle or vice versa. After overnight incubation, co-growth of the bacteria was observed and the mutual influence of bacteria was described.

The second method was similar to bacteriophage-typing of bacteria. Despite bacteriophage-typing, in our method, the inoculum of *Bacillus subtilis* was added as a drop to freshly streaked and dried plate few minutes after culturing one of the ten aforementioned bacteria before incubation. The rules of biosecurity and biosafety, as well as the principles of Good Laboratory Practice (World Health Organization) were strictly adhered.

Table 2. Analysis of joint bacteriological culturing of bacteria *Bacillus Subtilis* ATCC 6633 with other bacteria in order to detect antagonism

No	Name of bacteria	<i>Bacillus Subtilis</i>
<i>Gram-positive bacteria</i>		
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	Antagonism was not observed
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Bacillus Subtilis</i> inhibited growth of <i>Staphylococcus Epidermidis</i>
3	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Bacillus Subtilis</i> inhibited growth of <i>Streptococcus pyogenes</i> , spread to the semi-circle, where <i>Streptococcus pyogenes</i> was cultured
4	<i>Streptococcus agalactia</i>	<i>Bacillus Subtilis</i> on the Sheep Blood Agar inhibited growth of <i>Streptococcus Agalactia</i> , on Meat-Pepton Agar <i>Bacillus Subtilis</i> passed the border and grown on the field of own streaking and the field streaked by <i>Str. Agalactia</i>
5	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Bacillus Subtilis</i> on the Sheep Blood Agar inhibited growth of <i>Enterococcus Faecalis</i> , on Meat-Pepton Agar <i>Bacillus Subtilis</i> passed the border and grown on the field of own streaking and the field streaked by <i>Enterococcus Faecalis</i>
<i>Gram-negative bacteria</i>		
6	<i>Escherichia coli</i>	Antagonism not observed
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> inhibited growth of <i>Bacillus Subtilis</i> .
8	<i>Salmonella typhimurium</i>	Antagonism not observed
9	<i>Proteus mirabilis</i>	Antagonism not observed
10	<i>Shigella flexneri</i>	Antagonism not observed

For detection of antibacterial qualities of the *B. subtilis* subsp. *spizizenii* lyophilized strains of ATCC (American Type Culture Collection) were used to prevent mistakes, which is more probable with wild strains. The first part of the experiments proved the viability of bacterial strains and their suitability for laboratory research. Lyophilized bacteria *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), as well as Gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Streptococcus pyogenes* (ATCC 19615), *Streptococcus agalactia* (ATCC 13813), *Enterococcus Faecalis* (ATCC 29212) and Gram-negative bacteria *Escherichia coli* (ATCC 15922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028), *Proteus mirabilis* (ATCC 25933), *Shigella flexneri* (ATCC 12022) were cultured and tested. https://www.atcc.org/en/Products/Cells_and_Microorganisms/Bacteria.aspx

In order to test the viability and suitability of the selected bacteria to the experiment, they all were re-identified. The results of manual and automatic identification confirmed that the bacteria are convenient for research. Culture media also were previously tested, i.e. their sterility and ability to ensure normal bacterial growth were checked out. All bacterial culturing were performed on simple Nutrient agar (Oxoid) and Blood agar (Oxoid) with the addition of natural sheep red blood cells.

During the first part of the main laboratory experiment, antibacterial properties of *Bacillus subtilis* were investigated by two original methods.

In the first method, each Petri dish on the outer bottom was split into two halves with a marker and was marked with the names of the bacteria. On each plate *Bacillus Cereus* was streaked on one half of each plate and the other half-circle was used for one of the Gram-positive or Gram-negative bacteria. The experiment was conducted repeatedly using both nutrient media. All bio-safety regulations were strictly followed to prevent contamination and counterfeit results. After incubation in thermostat at 37° C for 18 h, co-bacterial growth was observed and analyzed. Inhibitory growth of some bacteria (rare colonies or absolutely absence of that) was found near the cross-sectional line.

In the second method, two distinct drops of *Bacillus cereus* and *Bacillus subtilis* inoculums (suspension) were added to the

plate, streaked out with one of the Gram-positive or Gram-negative bacteria, dried for a few minutes, then incubated at 37° C for 18 h. Only few colonies were observed in the “clean area” around the *Bacillus subtilis* ATCC 6633 drop. Most Petri dishes were photographed and systematized. As a result of both methods, it was found that bacteria of *Bacillus* genus, specifically *Bacillus cereus* and *Bacillus subtilis* have antibacterial properties in vitro. It means that *Bacillus subtilis* ATCC 6633 delay the growth of other bacteria and sometimes inhibits them completely. The results of the experiment are shown in Table 2. The text explaining the nature of the discovered antagonism is italicized.

The purpose of the next part of the study was obtaining an antibacterial matter from bacterial cells *Bacillus subtilis* ATCC 6633. It was supposed that the bacteria will actively produce this type of substances in condition of limited nutrients, for instance, during the overgrowth of bacteria on the Petri dish, when nutrients will not cover sufficient needs of a large number of multiplied bacteria. For recreation of such environment, *Bacillus subtilis* bacteria was cultured to the Sheep Blood Agar (plate with diameter 80mm, thickness of agar layer 2.5mm) and incubated for 72 hours at 37°C. After that, all colonies from the dish were collected in a tube with 3 ml of sterile normal saline and shaken on a simple blood roller RM5 (Assistant) during 24 hours at room temperature 25°C to wash out active matters from bacterial cells. Then the tube was centrifuged for 20 minutes at the speed of 3000 rpm to set down bacterial cells to the bottom. Antibacterial qualities of the supernatant were controlled by our second method, described above, by dropping filtered supernatant to the plates just streaked by selected bacteria, which were inhibited by *Bacillus subtilis* at the first step of experiments, actually it was *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactia* and *Enterococcus faecalis*. After overnight incubation, the results of the experiment were confirmed by antibacterial effect of the obtained substance to these Gram+ bacteria.

For separation of the new bacteriocin, ammonium sulfate was added slowly to the supernatant to precipitate the antibiotic-protein, with continuous shaking. The precipitated protein, which is actually our obtained bacteriocin, was separated by centrifugation at 5000

rpm for 30 min and after that dissolved in Tris-buffer and stored.

Results and discussion. Resistance decline of classical antibiotics is a serious challenge for medicine and veterinary as well. Available antibiotics are characterized by various toxic effects and contraindications. From this point of view, the discovery of naturally safe bacteriostatics is an important field of biotechnology. That is why this subject was chosen for the study. *Bacillus subtilis* as affordable and more or less safe microorganism was very attractive for this purpose. Obtaining antibacterial matter using the easiest possible technology applicable for factory producing was a very important option in the process. Thus, in this study, antibacterial effects of bacteria *Bacillus subtilis* to other bacteria were investigated by two original methods. Then, some antibacterial substance was prepared from *Bacillus subtilis* culture and its bacteriostatic influence on Gr⁺ bacteria was observed. In our experiments, new agent prevented the growth of *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, and *Streptococcus agalactia*. Further research is necessary to determine an optimal manner for extracting active ingredient from the obtained antibacterial substance and measuring the activity.

A number of side effects and contraindications inherent in antibiotics, the development of resistant forms, allergies have made it necessary to look for medicines of new quality. In this regard, bacteriocins are in the spotlight. Unlike antibiotics, these protein-structured substances are not characterized by antibiotic shortcomings. But the low number of microorganisms which involved in the study, the lack of high-yielding producer bacteria is important reasons for such studies. The lack of clarification of a number of issues makes it necessary to conduct research in this area. On the other hand, some studies have shown that bacteriocins are a promising tool for prolonging the shelf life of nutrients, which can be considered as an additional argument that strengthens the need and relevance of the search for bacteriocins and appropriate bacterial strains. Further experiments will be conducted for purification of the obtained bacteriocin and determination of its properties.

REFERENCES

1. Горбатко Е.С. Скрининг продуцентов бактериоцинов среди бактерий, выделенных из различных источников. НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН. М.: 2009; 9-68.
2. Al-Baqer D.S. *Bacillus Cereus*. King Saud University Collage of Pharmacy Department of Pharmaceutics Section of Microbiology 2005; 5-6.
3. Awais M., Pervez A., Yagub A., Shah M.M Production of antimicrobial metabolites by *Bacillus subtilis* immobilized in polyacrylamide gel. Pakistan J. Zool. 2010; 42(3): 267-275.
4. Boev C, Kiss E. Hospital-Acquired Infections: Current Trends and Prevention // Crit Care Nurs Clin North Am. 2017; 29(1): 51-65.
5. Bokor-Bratić M. Clinical use of tetracyclines in the treatment of periodontal diseases. (2000) // Med Pregl. 2000; 53(5-6): 266-71.
6. Cornett E, Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. // Postgrad Med. 2017; 129(7):715-724.
7. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. // Drug Saf. 2017; 7.
8. Djordjevic Z.M., Folc M.M., Jankovic S.M., Previous Antibiotic Exposure and Antimicrobial Resistance Patterns of *Acinetobacter* spp. And *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Patients with Nosocomial Infections // Balkan Med J. 2017; 34(6): 527-533.
9. Ikeda AK, Macrolide-associated sensorineural hearing loss: A systemic review. // Laryngoscope 2017; 8: 3.
10. Yunping Du, Zhichao Xu, Guolian Yu, Wei Liu, Qingfeng Zhou, Dehong Yang, Jie Li, Li Chen, Yun Zhang, Chunyi Xue, Yongchang Cao. A Newly Isolated *Bacillus subtilis* Strain Named WS-1 Inhibited Diarrhea and Death Caused by Pathogenic *Escherichia coli* in Newborn Piglets Front. Microbiol. 2019; 6:12.

SUMMARY

OBTAINING OF BACTERIOCINES FROM BACTERIA *BACILLUS SUBTILIS* ATCC 6633 STRAIN BY ORIGINAL METHODS

Taghiyeva S.

National Academy of Sciences of Azerbaijan, Institute of Microbiology, Department of Biotechnology Baku, Azerbaijan

In recent years, bacteriocins were in the centre of scientific discussions. Nowadays it is considered that these biologically active substances could be an adequate replacement for classic synthetic antibiotics. They play an important role in the syntheses of various antimicrobial matters, such as disinfectants, pesticides, bacteriophages and so on. Being a product of the vital activity of bacteria, in nature these substances protect bacteria from bacteria-competitors. According to numerous scientific studies, they demonstrate bacteriostatic and bactericidal effects *in vivo* and *in vitro*. Moreover, they are safer for a macroorganism and the environment, and almost do not have side effects. Bacteriocins also do not cause sensibilisation and suppression of immunity. Due to their antibacterial effect, bacteriocins are already used in therapy (colibacterin, bifidumbacterin), veterinary medicine (nisin), food industry (bacteriocins of the *Lactobacillus*), and agriculture (phytolavin). Since just some bacteria secretes bacteriocins, the list of producer bacteria is relatively short.

It was established that bacteria of the Genus *Bacillus*, in particular, *Bacillus subtilis*, possess such safety indicators and cultural properties that allow the usage of it for the synthesis of bacteriocins. In this regard, this study was devoted to the investigation of antimicrobial properties of the *Bacillus subtilis* ATCC 6633, as a potential source of new drugs. Especially for determination of the antibacterial effects, the author has developed two original methods. The indicated strain ATCC6633 was co-cultured with five Gram-negative and five Gram-positive bacteria and the certain antagonism was detected. In the experiments, *Bacillus subtilis* has inhibited the growth of *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactia* and *Enterococcus fecalis*. At the further study, few attempts to obtain antimicrobial agent from ATCC 6633 were successfully performed.

Review of the methods of bacteriocine synthesis used in different laboratories shown that most of that methods are not suitable for industrial production. The main purpose of subsequent experiments was development of simple and easy way for production of bacteriocines which will not require significant financial investments, sophisticated equipment and the creation of special conditions. Using simple laboratory procedures such as bacteriological culturing, centrifuge, shaking on a rotary and precipitation we obtained antibacterial agent based on bacteria *Bacillus subtilis* ATCC 6633 strain.

Keywords: bacteriocins, *Bacillus subtilis*, antibiotic, antagonism of bacteria, new method, syntheses.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ БАКТЕРИОЦИНОВ ШТАММА ATCC 6633 БАКТЕРИИ *BACILLUS SUBTILIS*

Тагиева С.А.

Национальная Академия Наук Азербайджана, Институт Микробиологии, отдел биотехнологии, Баку, Азербайджан

В последние годы бактериоцины находятся в центре внимания научных дискуссий. Современные научные данные свидетельствуют о том, что эти биологически активные вещества могли бы стать адекватной заменой обычным синтетическим антибиотикам. Бактериоцины лежат в основе синтеза различных антимикробных препаратов, таких как дезинфектанты, пестициды, бактериофаги. Будучи продуктом жизнедеятельности бактерий, в природе эти вещества защищают бактерии от бактерий-конкурентов. Согласно многочисленным исследованиям, они обладают как бактериостатическим, так и бактерицидным действием *in vivo* и *in vitro*. Кроме того, они более безопасны для макроорганизма и окружающей среды, чем антибиотики. Бактериоцины не вызывают сенсibilизацию и угнетение иммунитета. Благодаря антибактериальному действию, некоторые бактериоцины уже применяют в медицине (колибактерин, бифидумбактерин), ветеринарии (низин), пищевой промышленности (лактобациллин) и сельском хозяйстве (фитолавин). Поскольку не все бактерии выделяют бактериоцины, список бактерий-продуцентов весьма небольшой.

Известно, что бактерии рода *Bacillus*, в частности *Bacillus subtilis*, обладает такими показателями безопасности и культуральными свойствами, которые позволяют использовать их для синтеза бактериоцинов. В связи с этим, данное исследование посвящено определению антибактериальных свойств штамма *Bacillus subtilis* ATCC 6633, как потенциального источника новых препаратов. Специально для определения антибактериальных свойств бактерий автором разработано два метода. Производился совместный посев вышеуказанного штамма с пятью грамм-положительными и пятью грамм-отрицательными бактериями и в результате между бактериями выявлен определённый антагонизм. В экспериментах *Bacillus subtilis* ингибировал рост бактерий *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactia* и *Enterococcus faecalis*. В ходе дальнейших исследований попытки получения антимикробного вещества из ATCC 6633 увенчались успехом.

Изучение методов синтеза бактериоцинов, применяемых в различных лабораториях, показали, что большинство из них не подходит для производственных процессов. Целью наших последующих экспериментов является разработка простых способов производства бактериоцинов, не требующих серьёзных финансовых вложений, сложного оборудования и особых условий среды. С помощью обычных лабораторных процедур, таких как бактериологический посев, покачивание на роллере и преципитация получено антибактериальное средство на основе бактерии *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

რეზიუმე

Bacillus subtilis ATCC 6633 შტამის ბაქტერიოცილების მიღების ახალი მეთოდი

ს.ტაგევა

აზერბაიჯანის ეროვნული სამეცნიერო აკადემია, მიკრობიოლოგიის ინსტიტუტი, ბიოტექნოლოგიის განყოფილება, ბაქო, აზერბაიჯანი

სადღესოდ ბაქტერიოცინები წარმოადგენენ სამეცნიერო დისკუსიების ძირითად თემას. თანამედროვე სამეცნიერო მონაცემები მეტყველებენ იმის შესახებ, რომ ეს ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები შეიძლება გახდეს ჩვეულებრივი სინთეტიკური ანტიბიოტიკების ადექვატური შემცვლელი. ბაქტერიოცინები წარმოადგენენ სხვადასხვა ანტიმიკრობული პრეპარატების, როგორცაა დეზინფექტანტები, პესტიციდები, ბაქტერიოფაგები, ფუძეს. არიან რა ბაქტერიების ცხოვრებისეული პროდუქტები, ბაქტერიოცინები ბუნებაში იცავენ ბაქტერიებს კონკურენტი ბაქტერიებისაგან. მრავალი ჩატარებული კვლევების შედეგების თანახმად, მათ ახასიათებთ, როგორც ბაქტერიოსტატიკური, ასევე ბაქტერიოციდული მოქმედება *in vivo* და *in vitro*. ამავდროულად, ისინი გაცილებით უფრო უსაფრთხო არიან მაკროორგანიზმებისა და გარემოსათვის, ვიდრე ანტიბიოტიკები. ბაქტერიოცინები არ იწვევენ ორგანიზმის სენსიბილიზებას და იმუნიტეტის დათრგუნვას. ანტიბაქტერიული მოქმედების წყალობით ზოგიერთ ბაქტერიოცინებს უკვე იყენებენ მედიცინაში (კოლიბაქტერინი, ბიფიდუმბაქტერინი), ვეტერინარიაში (ნიზინი), კვებით მრეწველობაში (ლაქტობაცილინი) და სოფლის მეურნეობაში (ფიტოლავენი). ვინაიდან ყველა ბაქტერია არ გამოყოფს ბაქტერიოცინებს, პროდუცენტი ბაქტერიების სია საკამოდ მცირეა.

ცნობილია, რომ *Bacillus* სახეობის ბაქტერიები, კერძოდ, *Bacillus subtilis*, ხასიათდება უსაფრთხოების კულტურული თვისებების მახვენებლობით, რაც იძლევა მათი ბაქტერიოცინების სინთეზისათვის გამოყენების საშუალებას. ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა *Bacillus subtilis* ATCC 6633 შტამის, როგორც ახალი პრეპარატების პოტენციური წყაროს, თვისებების განსაზღვრა. სტატიის ავტორების მიერ სპეციალურად ბაქტერიების ანტიბაქტერიული თვისებების განსაზღვრისათვის შემუშავებულია ორი ორიგინალური მეთოდი.

პირველი მეთოდის მიხედვით სორციელებდა წინასწარული შტამის დათესვა 5 გრამ-დედებით და 5 გრამ-უარყოფით ბაქტერიებთან ერთად, რის შემდეგაც ბაქტერიებს შორის გამოვლინდა გარკვეული ანტაგონიზმი. *Bacillus subtilis* ექსპერიმენტებში მოხდა ბაქტერიების *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactia* და *Enterococcus faecalis* ინჰიბირების ზრდა. შემდგომ კვლევებში ATCC 6633 ანტიბაქტერიული ნივთიერების მიღების ცდა წარმატებით დასრულდა.

მეორე მეთოდი არის ბაქტერიოფაგ-ტიპირების მსგავსი. ავტორების მიერ გამოშუშავებული ამ მეთოდის თანახმად, *Bacillus subtilis* საინოკულაციო მასალის ერთი წვეთი დამატებული იქნა ზემოაღნიშნული ათი ბაქტერიით კოლონიზირებულ და გამომშრალ პეტრის ფილაში ინკუბაციამდე.