

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 12 (321) Декабрь 2021

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 12 (321) 2021

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,  
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),  
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, Георгий Асатиани,  
Тенгиз Асатиани, Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили,  
Нодар Гогешашвили, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Тамар Долиашвили, Манана Жвания,  
Тамар Зерекидзе, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе,  
Димитрий Кордзаиа, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе,  
Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа,  
Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

Website:

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

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

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

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

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

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, 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](mailto:ninomikaber@geomednews.com); [nikopir@geomednews.com](mailto: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; 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), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Konstantin Kipiani - Head of Editorial board**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,  
Giorgi Asatiani, Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria,  
Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Tamar Doliashvili,  
Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili,  
Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani,  
Guram Kiknadze, Dimitri Kordzaia, 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, 4<sup>th</sup> 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.com](http://www.geomednews.com)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

## REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

|  |    |
|--|----|
| <b>Grygoruk S., Dudukina S., Sirko A., Matsuga O., Malyi R.</b><br>PREDICTION OF STAGED SURGICAL TREATMENT OUTCOME IN PATIENTS<br>WITH CONCOMITANT CAROTID AND CORONARY ATHEROSCLEROTIC ARTERIAL DISEASE.....  | 7  |
| <b>Алиев Т.М., Загородний Н.В., Лазко Ф.Л., Бемяк Е.А., Алиев Р.Н.</b><br>КОНЦЕПЦИЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА<br>БЕДРЕННОЙ КОСТИ. ПЛАСТИНА LCP ИЛИ РЕТРОГРАДНЫЙ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫЙ ШТИФТ .....   | 12 |
| <b>Тимофеев А.А., Ушко Н.А.</b><br>КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АМЕЛОБЛАСТОМ<br>ЧЕЛЮСТЕЙ И ИХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА .....  | 19 |
| <b>Borysenko A., Kononova O., Timokhina T.</b><br>NEAREST RESULTS OF TREATMENT OF EXACERBATED GENERALIZED PERIODONTITIS<br>IN PATIENTS WITH MANIFESTATIONS OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS .....   | 28 |
| <b>Sukhonosova O., Toporkova O.</b><br>GENDER AND AGE ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY<br>OF CHILDHOOD EPILEPSY AND ITS PROGNOSIS .....   | 32 |
| <b>Jachvadze M., Cholokava N., Gogberashvili K.</b><br>INFLUENCE OF VITAMIN D ON HUMAN HEALTH (REVIEW).....  | 36 |
| <b>Solomenchuk T., Lutska V., Kuz N., Protsko V.</b><br>DAILY PROFILE DYNAMICS OF BLOOD PRESSURE AND DIASTOLIC FUNCTION<br>OF LEFT VENTRICLE IN CARDIAC REHABILITATION PATIENTS DEPENDING<br>ON SMOKING FACTOR.....  | 42 |
| <b>Привалова Н.Н., Негреба Т.В., Сухоруков В.В., Бовт Ю.В., Забродина Л.П.</b><br>НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ ВЫСШИХ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ<br>У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА .....  | 51 |
| <b>Halabitska I., Babinets L., Kotsaba Y.</b><br>PATHOGENETIC FEATURES OF COMORBIDITY OF PRIMARY OSTEOARTHRITIS<br>AND DISEASES WITH EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY .....   | 57 |
| <b>Rynhach N., Kuryk O., Nesvitaylova K., Mostiuk O., Cherkasova L., Bazdyriev V.</b><br>PECULIARITIES OF MORTALITY DUE TO NEOPLASMS IN UKRAINE:<br>WHAT ARE THE THREATS OF COVID- 19 PANDEMIC?.....   | 62 |
| <b>Lichoska-Josifovikj Fana, Grivceva-Stardelova Kalina, Joksimovikj Nenad,<br/>Todorovska Beti, Trajkovska Meri, Lichoski Leonid</b><br>PREDICTIVE POTENTIAL OF BLOOD AND ASCITIC FLUID LABORATORY<br>PARAMETERS FOR SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS ..... | 69 |
| <b>Шиналиева К.А., Касенова А.С., Полуэктов М.Г., Карамуллина Р.А., Бекенова А.О.</b><br>ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СНА<br>НА КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 (ОБЗОР).....   | 75 |
| <b>Kovačević S., Šobot V., Vejnović A., Knežević V., Milatović J., Šegan D.</b><br>FAMILIAL CIRCUMSTANCES AND PSYCHOLOGICAL CHALLENGES<br>IN ADOLESCENTS WITH HISTORY OF CHILDHOOD ABUSE.....  | 80 |
| <b>Akhalkatsi V., Matiashvili M., Maskhulia L., Obgaidze G., Chikvatia L.</b><br>UTILIZATION OF HYDROCORTISONE ACETATE PHONOPHORESIS IN COMBINATION<br>WITH THERAPEUTIC EXERCISE IN THE REHABILITATION MANAGEMENT<br>OF FUNCTIONAL LIMITATIONS CAUSED BY KNEE ARTHROFIBROSIS .....       | 86 |
| <b>Sultanishvili T., Khetsuriani R., Sakvarelidze I., Arabuli M., Petriashvili Sh.</b><br>MORBIDITY ASSESSMENT ACCORDING TO GENDER IN GEORGIAN STUDENTS .....  | 91 |



|   |     |
|---|-----|
| <b>Goletiani C., Nebieridze N., Kukhianidze O., Songulashvili D., Gigineishvili A.</b><br>THE ROLE OF BURSTS IN SENSORY DISCRIMINATION AND RETENTION<br>OF FAVORED INPUTS IN THE CULTURED NEURAL NETWORKS .....   | 96  |
| <b>Романенко К.К., Карпинская Е.Д., Прозоровский Д.В.</b><br>ВЛИЯНИЕ ВАРУСНОЙ ДЕФОРМАЦИИ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ БЕДРА<br>НА СИЛУ МЫШЦ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ.....   | 102 |
| <b>Abazadze S., Khuskivadze A., Kochiashvili D., Partsvania B.</b><br>DEPENDENCE OF PROSTATE TISSUE PERMEABILITY ON THE WAVELENGTH<br>OF RADIATION IN THE INFRARED RANGE OF THE SPECTRUM.....   | 111 |
| <b>Goksadze E., Pitskhelauri N., Chikhladze N., Kereselidze M.</b><br>TRACKING PREGNANCY OUTCOMES: DATA FROM BIRTH REGISTER OF GEORGIA.....   | 115 |
| <b>Khudan R., Bandas I., Mykolenko A., Svanishvili N., Krynytska I.</b><br>THE INFLUENCE OF CHRONIC HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON PHAGOCYTIC<br>AND METABOLIC ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHILS<br>IN CASE OF LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED PERIODONTITIS ..... | 119 |
| <b>Shavgulidze M., Babilodze M., Rogava N., Chijavadze E., Nachkebia N.</b><br>EARLY POSTNATAL DYSFUNCTIONING OF THE BRAIN MUSCARINIC CHOLINERGIC SYSTEM<br>AND THE DISORDERS OF FEAR-MOTIVATED LEARNING AND MEMORY .....                                     | 125 |
| <b>Абуладзе К.З., Хвичия Н.В., Папава М.Б., Павлиашвили Н.С., Турабелидзе-Робакидзе С.Д., Саникидзе Т.В.</b><br>МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС<br>ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....   | 131 |
| <b>Batyrova G., Umarova G., Kononets V., Salmagambetova G., Zinalieva A., Saparbayev S.</b><br>AIR POLLUTION EMISSIONS ARE ASSOCIATED WITH INCIDENCE<br>AND PREVALENCE OF BREAST CANCER IN THE AKTOBE REGION OF WESTERN KAZAKHSTAN.....                       | 135 |
| <b>Скрыпка Г.А., Найдич, О.В., Тимченко О.В., Химич М.С.,<br/>Козишкурт Е.В., Коренева Ж.Б.</b><br>ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДОПРОВОДНОЙ ВОДЫ<br>ПО СТЕПЕНИ КОНТАМИНАЦИИ МИКРОСКОПИЧЕСКИМИ ГРИБАМИ.....  | 141 |
| <b>Балинская О.М., Теремецкий В.И., Жаровская И.М., Щирба М.Ю., Новицкая Н.Б.</b><br>ПРАВО ПАЦИЕНТА НА КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ .....   | 147 |
| <b>Zaborovskyy V., Bysaha Y., Fridmanskyy R., Manzyuk V., Peresh I.</b><br>PROBLEMATIC ISSUES OF EXERCISE OF THE RIGHT<br>TO EUTHANASIA THROUGH THE PRISM OF INHERITANCE LAW .....  | 153 |
| <b>Khabadze Z., Ivanov S., Kotelnikova A., Protsky M., Dashtieva M.</b><br>THE INFLUENCE OF FINISHING PROCESSING FEATURES<br>ON THE POLYMERIZED COMPOSITE SURFACE STRUCTURE.....  | 159 |
| <b>Саркулова Ж.Н., Токшилыкова А.Б., Саркулов М.Н., Калиева Б.М., Тлеуова А.С., Даниярова К.Р.</b><br>УРОВЕНЬ S100 $\beta$ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ<br>ФАКТОР ИСХОДА ПРИ ВТОРИЧНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА .....                              | 162 |
| <b>Telia A.</b><br>DOMINANT AEROALLERGENS AND DEMOGRAPHIC FACTORS ASSOCIATED<br>WITH ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS.....  | 168 |
| <b>Джохадзе Т.А., Буадзе Т.Ж., Гаиозишвили М.Н., Мосидзе С.Р., Сигуа Т.Г., Лежава Т.А.</b><br>ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНОМА ПО ТРИМЕСТРАМ БЕРЕМЕННОСТИ.....   | 174 |

---

HAYKA

---

PREDICTION OF STAGED SURGICAL TREATMENT OUTCOME IN PATIENTS  
WITH CONCOMITANT CAROTID AND CORONARY ATHEROSCLEROTIC ARTERIAL DISEASE

<sup>2</sup>Grygoruk S., <sup>1,2</sup>Dudukina S., <sup>1,2</sup>Sirko A., <sup>3</sup>Matsuga O., <sup>2</sup>Malyi R.

<sup>1</sup>Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Healthcare of Ukraine, Dnipro;

<sup>2</sup>Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital; <sup>3</sup>O. Honchar Dnipro National University, Ukraine

Diagnostic assessment and treatment of concomitant carotid and coronary atherosclerotic arterial disease is a priority area of modern neurosurgery and cardiology. The frequency of surgical interventions for cerebral and coronary artery atherosclerotic stenosis is increasing [1,2]. The tactics and sequence of revascularization of the beds are also debatable. Staged surgeries cause increased risk of ischemic lesions to a non-revascularized vascular bed. At the same time, simultaneous surgeries in the both beds can also lead to a significant mortality increase [2-4]. Therefore, it is very important to predict the outcomes after revascularization of a bed which is planned to be operated on first to select further treatment tactics.

The existing outcome prediction scales and models need to be improved [6,7]. Given there are virtually no scales for individual prediction of outcomes after revascularization of the bed operated first, it is important to determine perioperative factors influencing treatment outcome after the first bed revascularization and to create models that allow predicting treatment outcomes based on the set of factors in a particular patient.

Study objective is to assess the impact of perioperative factors on carotid/coronary bed revascularization in patients with concomitant carotid and coronary atherosclerotic arterial disease who underwent the first stage of treatment and to create an outcome prediction model based on those factors.

**Material and methods.** *Compliance with ethical standards.* We have analyzed the treatment outcomes of 204 patients with concomitant carotid and coronary atherosclerotic arterial disease who were subject to surgical revascularization of both vascular beds and when the first stage of treatment was completed. Conventionally, the patients were divided into four groups. The first group consisted of 75 patients who underwent carotid endarterectomy (CEE) as the first revascularization stage at different times before CABG, while 40 patients of the second group underwent cerebral artery stenting (CERAS) at the first stage and CABG at the second stage during a single hospital stay. The third group included 29 patients who first underwent CERAS and then coronary artery stenting (CORAS) at different times after CERAS. In the fourth group, 60 patients underwent CORAS before CEE.

All carotid bed revascularizations and coronary bed endovascular revascularizations were performed in Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital. The open heart surgeries were performed in Dnipropetrovsk Regional Center for Cardiology and Cardiac Surgery.

Inclusion criteria: the study included patients of both sexes with carotid and coronary bed atherosclerotic lesions, who required the staged surgery and underwent the first treatment stage.

Exclusion criteria: severe heart rhythm or conduction disorder, acute coronary syndrome, acute cerebrovascular accident, concomitant incurable disease, patient's refusal to participate in the study.

The cerebral/coronary bed revascularization was performed on the basis of international guidelines [5,11,13]. The stages of endovascular and open surgeries in the both beds were based on prevailing clinical manifestations of carotid or coronary bed lesion. Endovascular interventions prior to CABG and CEE were performed to prevent complications.

The immediate outcome of cerebral/coronary bed revascularization was assessed using the following indicators: 1 = improvement of general condition (patients with a history of transient neurological/cardiac symptoms); 2 = complete regression of neurological/cardiac symptoms; 3 = partial regression of neurological symptoms/lower angina class; 4 = deterioration (new neurological deficit/higher angina class); 5 = no changes (patients with neurological deficit/stable angina); 6 = death.

The correlation between the treatment outcome and influential perioperative factors was assessed using statistic  $\chi^2$ . To determine the strength of association based on the statistic, the Cramer's V coefficient was calculated.

Two models of binary logistic regression were built to predict the treatment outcome. The first model was designed to predict whether the revascularization outcome will be favorable (1, 2, 3, 5) or unfavorable (4, 6). The second model makes it possible to differentiate the 1, 5 outcome from the 2, 3 outcome.

The following binary logistic regression model was used in the study. If two outcomes are possible for a patient (A or B), then, according to the model, the probability of A outcome can be expressed as

$$P\{\text{outcome} = A\} = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

where  $z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_px_p$ ;

$a_0, a_1, a_2, \dots, a_p$  = model parameters;

$x_1, x_2, \dots, x_p$  = patient characteristics (symptoms) values.

A decision regarding the outcome is made as follows:

$$\text{Outcome} = \begin{cases} A, & \text{if } P\{\text{outcome} = A\} > \text{threshold}, \\ B, & \text{if } P\{\text{outcome} = A\} \leq \text{threshold}. \end{cases}$$

The threshold value is either taken equal to 0.5 or adjusted during the model training. During the study, the threshold value was determined taking into account the sensitivity/specificity balance.

When building both binary logistic regressions, the parameters were estimated based on maximum likelihood. Newton's method was used to find the maximum of the likelihood function.

In addition, the data was pre-processed and informative factors were selected when building each model. Data pre-processing included missing value processing, qualitative indicator binarization, correlation analysis in order to exclude highly correlated factors, classes balancing by duplicating randomly selected instances of a small class. Recursive feature elimination algorithm was used to select the most informative factors.

Table 1. Treatment outcomes in patients with concomitant cerebral and coronary atherosclerotic arterial disease \ were subject to staged surgical treatment tactics and who underwent the first stage of treatment

| Group/Outcome   | 1          | 2          | 3         | 4        | 5         | 6        |
|-----------------|------------|------------|-----------|----------|-----------|----------|
| 1 = CEE+CABG    | 44% (33)   | 48% (36)   | 4% (3)    | 1.3% (1) | 2.7% (2)  | 0% (0)   |
| 2 = CERAS+CABG  | 40% (16)   | 32.5% (13) | 7.5% (3)  | 0% (0)   | 17.5% (7) | 2.5% (1) |
| 3 = CERAS+CORAS | 48.3% (14) | 31% (9)    | 10.3% (3) | 0% (0)   | 6.9% (2)  | 3.4% (1) |
| 4 = CORAS+CEE   | 31.7% (19) | 55% (33)   | 1.7% (1)  | 1.7% (1) | 10% (6)   | 0% (0)   |

Table 2. Perioperative factors and their association with treatment outcomes in patients with concomitant cerebral and coronary atherosclerotic arterial disease

| Factors associated with treatment outcomes   | Factors not associated with treatment outcomes  |
|--|---|
| <p><b>Preoperative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Limb movement disorder, 0.247 (p=0.004)</li> <li>• Cardiac arrhythmia, 0.202 (p=0.038)</li> <li>• Surgery type, 0.229 (p=0.001)</li> </ul> <p><b>Intra- and postoperative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular events during/or after revascularization of the first bed, 0.369 (p&lt;0.00001)</li> </ul> | <p><b>Preoperative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes mellitus, 0.093 (p=0.775)</li> <li>Obesity, 0.125 (p=0.477)</li> <li>Chronic pyelonephritis, 0.121 (p=0.512)</li> <li>History of ischemic stroke, 0.193 (p=0.056)</li> <li>Aphasia, 0.13 (p=0.429)</li> <li>Cognitive dysfunctions, 0.169 (p=0.144)</li> <li>Cerebral symptoms, 0.117 (p=0.554)</li> <li>Heart failure, 0.117 (p=0.641)</li> <li>Lower extremities atherosclerosis, 0.146 (p=0.291)</li> <li>Coronary circulation type, 0.302 (p=0.334)</li> <li>Circle of Willis condition, 0.113 (p=0.785)</li> <li>Cicatricial changes on ECG, 0.129 (p=0.436)</li> </ul> |

Metrics such as accuracy, sensitivity and specificity were used to evaluate the model quality. The metrics were estimated using a cross-validation technique.

Both models were trained using the scikit-learn Python library in the Jupyter Notebook. Jupyter Notebook is an open source app-distributed free of charge under a modified BSD license.

**Results and discussion.** Table 1 contains treatment outcomes in patients with concomitant cerebral and coronary atherosclerotic arterial disease who were subject to staged surgical treatment tactics and underwent the first stage of treatment (Table 1).

The correlation analysis revealed that the following perioperative factors were associated with immediate outcomes after the revascularization of the first bed (Table 2).

Analysis of association of perioperative factors with the final treatment outcome in each group showed that the treatment outcomes in the first group, in addition to those listed in the table, were also associated with the right vertebral artery, 0.405 (p=0.015) and left vertebral artery stenosis, 0.36 (p=0.046). Also, the circle of Willis condition, namely the presence of cross-flows through the anterior communicating artery, influenced the treatment outcomes (0.309 (p=0.026)), in contrast to general patients' cohort. No individual features were found in the second group. In the third group, the presence of speech disorders, namely sensory dysphasia, 0.649 (p=0.016); motor aphasia, 0.674 (p=0.01); amnesic aphasia, 0.596 (p=0.036); dysarthria, 0.574 (p=0.049); and left vertebral artery stenosis, 0.649 (p=0.016), were associated with the treatment outcomes.

The obtained data showed the impact of each factor separately on the treatment outcomes.

To determine the comprehensive perioperative factor impact on the prediction, two binary logistic regression models, which allowed estimating the probability of immediate treatment outcomes, were built.

The first model was designed to predict whether the revascularization outcome will be favorable (1, 2, 3, 5) or unfavor-

able (4, 6). It was built under very strong class disbalance (less than 3% of patients had unfavorable outcomes). To build a high quality model in such conditions, class balancing was performed by duplicating randomly selected instances of a small class. The quality of the built model turned out to be quite high, although it required refinement using a dataset containing the larger number of patients with unfavorable outcomes.

Based on the model, the probability of unfavorable outcome (4, 6) was expressed as:

$$P\{outcome = poor\} = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

where

$$z = -51.51 - 17,326 * \{postoperative complications = none\} - 14,666 * \{postoperative complications = acute myocardial infarction\} + 16,183 * \{postoperative complications = stenocardia\} + 7,597 * \{postoperative complications = ischemic stroke\} + 5,303 * \{transient ischemic attack\} + 20,597 * \{cerebral angiography cross - flows = none\} + 3,037 * \{ECG cicatricial changes\} + 25,485 * \{sex = male\}$$

The decision on whether a treatment outcome is poor or good is based on the following rule:

$$Outcome = \begin{cases} poor (4 or 6), & \text{if } P\{outcome = poor\} > 0.5, \\ good (1, 2, 3, 5), & \text{if } P\{outcome = poor\} \leq 0.5. \end{cases}$$

This model sensitivity (the correct unfavorable outcome prediction percentage) is 75% (3 of 4 patients). The model specificity (the correct favorable outcome prediction percentage) is 97%. The total number of correct predictions (accuracy) is 97%. This model can be considered of high quality although most of its parameters turned out to be insignificant due to existing relations between the factors involved. Consequently, the model cannot be the basis for conclusions on the importance of particular factors or their influence on the outcome; odds ratio analysis does not make sense either.



Table 3. Logistic regression model to predict functional treatment outcome (1, 5 or 2, 3)

| Factor   | Model parameter estimate, <i>b</i> | Standard error of estimate | <i>p</i> value | Odds ratio | 95% confidence interval for odds ratio |             |
|--|------------------------------------|----------------------------|----------------|------------|--|-------------|
|  |                                    |                            |                |            | Lower limit                            | Upper limit |
| Surgery = CERAS+CABG   | -1.067                             | 0.424                      | 0.012          | 0.344      | 0.150                                  | 0.790       |
| Age  | -0,037                             | 0.014                      | 0.009          | 0.964      | 0.937                                  | 0.991       |
| Right middle cerebral artery, M1 segment, stenosis               | -0.025                             | 0.014                      | 0.062          | 0.975      | 0.949                                  | 1.001       |
| Doppler ultrasound, right vertebral artery stenosis (tortuosity) | 0.846                              | 0.373                      | 0.023          | 2.330      | 1.122                                  | 4.837       |
| Constant   | 2.346                              | 0.855                      | 0.006          | 10.446     | 1.955                                  | 55.823      |

If the first model predicted a favorable outcome (1, 2, 3, 5), the second model was used to make it possible to distinguish between the 1, 5 outcome and the 2, 3 outcome. Based on this model, the probability of the 4, 6 outcome was expressed as:

$$P\{\text{outcome} = 2 \text{ or } 3\} = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

where

$z = 2.346 - 1.067 * \{\text{surgery} = \text{staged CERAS} + \text{CABG}\} - 0,037 * \text{age} - 0.025 * \text{cerebral angiography, right middle cerebral artery, M1 segment, stenosis} + 0.846 * \text{Doppler ultrasound, right vertebral artery stenosis (tortuosity)}$ .

In the second model, almost all parameters were statistically significant (significance level, 0.05). Table 3 contains the results of testing the significance of each parameter and odds ratios with 95% confidence intervals.

If a decision regarding the treatment outcome is made using a threshold of 0.5, i. e. based on the expression:

$$\text{Outcome} = \begin{cases} 2 \text{ or } 3, & \text{if } P\{\text{outcome} = 2 \text{ or } 3\} > 0,5, \\ 1 \text{ or } 5, & \text{if } P\{\text{outcome} = 2 \text{ or } 3\} \leq 0,5, \end{cases}$$

then the overall percentage of the model's correct predictions is 62%. Model sensitivity (correct 2, 3 outcome predictions percentage) is 70%, and specificity (correct 1, 5 outcome predictions percentage) is 55%.

If a decision regarding the treatment outcome is made using a threshold of 0.53, i. e. based on the expression:

$$\text{Outcome} = \begin{cases} 2 \text{ or } 3, & \text{if } P\{\text{outcome} = 2 \text{ or } 3\} > 0,53, \\ 1 \text{ or } 5, & \text{if } P\{\text{outcome} = 2 \text{ or } 3\} \leq 0,53, \end{cases}$$

then the model accuracy, sensitivity, and specificity are 62%.

The decision on carotid stenosis patient revascularization is made based on the corresponding artery disease symptoms, the degree of internal carotid artery narrowing, patient's age and sex, comorbidities, and life expectancy [5,9,12]. In the presented study, the patient's sex or the presence of concomitant disease (diabetes mellitus, obesity, or kidney disease) did not correlate with the treatment outcomes; however, the history of ECG-confirmed AMI (cicatricial changes) in females caused significantly worse outcomes.

Cardiac arrhythmia was independently associated with the treatment outcomes but did not play a significant role in the aggregate of factors. According to the literature, cardiac arrhythmia is an independent factor that worsens the prognosis in both cardiac intervention and revascularization of the carotid bed [14,15].

The elderly age combined with multifocal atherosclerosis is a marker of increased mortality after revascularization surgeries

in coronary or non-coronary vascular beds, either simultaneous or staged [10, 12]. In the presented study, the age only affected functional (neurological deficit regression) treatment outcomes. Interestingly, the presence of vertebral artery stenosis, both independently and in combination with other factors, in favorable treatment outcome prediction played a significant role in the treatment outcome formation, which is scarcely described in the literature [5,9].

#### Conclusions.

1. In the revascularization of the first bed when revascularization of both beds is required in patients with concomitant carotid and coronary atherosclerotic arterial disease who are subject to staged surgical treatment tactics, perioperative cardiovascular complications, i. e. acute coronary syndrome and acute cerebrovascular disorders (ischemic stroke and transient ischemic attacks), are the key unfavorable outcome risk factors.
2. Postinfarction cardiosclerosis in women is an additional risk factor for an unfavorable outcome.
3. Functional treatment outcomes are influenced by age and vertebral artery stenosis, both independently and in combination with other factors.
4. Using the multivariate statistics methods, the models were built for predicting the immediate outcomes after the surgical revascularization of the first bed when it is necessary to revascularize both beds in patients with concomitant carotid and coronary atherosclerotic arterial disease who are subject to staged surgical treatment tactics.
5. The built model makes it possible to give highly probable treatment outcome prognosis, on the basis of the risk factors involved.

*Opportunities for further studies.* The treatment outcome prediction contributes to the development of effective complication prevention methods and the methods for modified risk factor elimination. In the future, it is planned to build models for predicting overall treatment outcomes in patients with concomitant carotid and coronary atherosclerotic arterial disease and, on their basis, develop unfavorable outcome prevention and selection algorithms for optimal treatment tactics.

#### REFERENCES

1. Katritsis, D., Mark, D., & Gersh, B. (2018). Revascularization in stable coronary disease: evidence and uncertainties. // *Nature Reviews Cardiology*, 15(7), 408-419. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0006-z>
2. Paraskevas, K., Nduwayo, S., Saratzis, A., & Naylor, A. (2017). Carotid Stenting Prior to Coronary Bypass Surgery:

An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. // Journal Of Vascular Surgery, 65(4), 1242. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.02.003>

3. Zhang, J., Xu, R., Fan, X., Ye, Z., & Liu, P. (2015). A Systematic Review of Early Results Following Synchronous or Staged Carotid Artery Stenting and Coronary Artery Bypass Grafting. // The Thoracic And Cardiovascular Surgeon, 65(04), 302-310. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1566262>

4. Feldman, D., Swaminathan, R., Geleris, J., Okin, P., Minutello, R., & Krishnan, U. et al. (2017). Comparison of Trends and In-Hospital Outcomes of Concurrent Carotid Artery Revascularization and Coronary Artery Bypass Graft Surgery. // JACC: Cardiovascular Interventions, 10(3), 286-298. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.11.032>

5. Aboyans, V., Ricco, J., Bartelink, M., Bjorck, M., Brodmann, M., & Cohnert, T. et al. (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). // Revista Española De Cardiología (English Edition), 71(2), 111. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.12.014>

6. Mohr, F., Morice, M., Kappetein, A., Feldman, T., Stähle, E., & Colombo, A. et al. (2013). Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. // The Lancet, 381(9867), 629-638. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60141-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60141-5)

7. Соколова Н.Ю., Шумков К.В., Кузнецова Е.В., Голухова Е.З. (2017) Результаты ревазуляризации миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким SYNTAX Score. // Креативная кардиология, 11 (2), 109–117. <http://dx.doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-2-109-117>

8. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш Л.С. (2017) Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 2, 6-18. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-2-6-18>

9. Morikami, Y., Natsuaki, M., Morimoto, T., Ono, K., Nakagawa, Y., & Furukawa, Y. et al. (2013). Impact of polyvascular disease on clinical outcomes in patients undergoing coronary revascularization: An observation from the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2. // Atherosclerosis, 228(2), 426-431. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.005>

10. Neumann, F., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A., & Benedetto, U. et al. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. // Eurointervention, 14(14), 1435-1534. [https://doi.org/10.4244/eijy19m01\\_01](https://doi.org/10.4244/eijy19m01_01)

11. Yamawaki, M., Araki, M., Yashima, F., Suzuyama, H., Nishina H., & Yamasaki, K. et al. (2020). Impact of polyvascular disease on clinical outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. // Journal Of The American College Of Cardiology, 75(11), 1433. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(20\)32060-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(20)32060-x)

12. Шумков К.В. (2018) Результаты и исходы после операции аорток ронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения. Преимущества и недостатки методик, по данным рандомизированных исследований // Креативная кардиология, 12 (1), 22–30. <https://dx.doi.org/10.24022/1997-3187-2018-12-1-22-30>

13. Хугаева А.А., Никитина Т.Г. (2017) Непосредственные результаты хирургического лечения клапанных пороков сердца у пациентов 75 лет и старше. Факторы риска

и предикторы госпитальной летальности. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 7; 59 (4), 259-265. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2017-59-4-259-265>

14. Watanabe, M., Chaudhry, S., Adil, M., Alqadri, S., Majidi, S., Semaan, E., & Qureshi, A. (2015). The effect of atrial fibrillation on outcomes in patients undergoing carotid endarterectomy or stent placement in general practice. // Journal Of Vascular Surgery, 61(4), 927-932. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.11.001>

15. Vranic, H., Hadzimehmedagic, A., HaxibeqiriKarabdic, I., Mujacic, E., & Djedovic, M. (2017). Critical Carotid Artery Stenosis in Coronary and Non-Coronary Patients - Frequency of Risk Factors. // Medical Archives, 71(2), 110. <https://doi.org/10.5455/medarh.2017.71.110-114>; Neurosurgery Department No. 2, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-9494-1594>, [rostikmalyy@gmail.com](mailto:rostikmalyy@gmail.com)

## SUMMARY

### PREDICTION OF STAGED SURGICAL TREATMENT OUTCOME IN PATIENTS WITH CONCOMITANT CAROTID AND CORONARY ATHEROSCLEROTIC ARTERIAL DISEASE

<sup>2</sup>Grygoruk S., <sup>1,2</sup>Dudukina S., <sup>1,2</sup>Sirko A., <sup>3</sup>Matsuga O., <sup>2</sup>Malyi R.

<sup>1</sup>Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Healthcare of Ukraine, Dnipro; <sup>2</sup>Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital; <sup>3</sup>O. Honchar Dnipro National University, Ukraine

Objective - to assess the impact of perioperative factors on the treatment response in patients with concomitant carotid and coronary atherosclerotic arterial disease who underwent the first stage of revascularization and to build an outcome prediction model based on those factors.

The prediction models were based on treatment outcomes in 204 patients with concomitant coronary and carotid atherosclerotic arterial disease, who are subject to surgical revascularization of both vascular beds and who underwent the first stage of treatment.

The treatment outcomes were individually influenced by both preoperative factors [limb movement disorders, 0.247 (p=0.004); cardiac arrhythmias, 0.202 (p=0.038); surgery type, 0.229 (p=0.001)] and intra- and postoperative factors (cardiovascular complications, 0.369 (p<0.00001), including acute coronary syndrome and acute cerebrovascular disorders). Two binary logistic regression models were built in order to predict treatment outcomes and assess the comprehensive impact of perioperative factors. The first model is designed to distinguish an unfavorable outcome from a favorable one. The recognition quality of the model is 97%; its sensitivity is 75%; specificity - 97%. The second model makes it possible to predict whether a condition of a patient with a favorable outcome will improve or remain unchanged vs. complete or partial regression of neurological/cardiological symptoms. The overall correct prediction percentage of the model is 62%. According to the second model, treatment outcomes were influenced by age (OR=0.96 [0.94; 0.99]), vertebral artery disorder (OR=2.3 [1.12; 4.84]), and surgery type (OR=0.34 [0.15; 0.79]).

The key risk factors of unfavourable outcome as for the revascularization of the first bed when revascularization of both beds is required in patients with concomitant carotid and coronary

atherosclerotic arterial disease who are subject to the staged surgical treatment tactics are cardiovascular complications in the preoperative period, i. e. acute coronary syndrome and acute cerebrovascular disorders. Postinfarction cardiosclerosis in women is an additional risk factor for an unfavorable outcome. Functional treatment outcomes are affected by age and vertebral artery stenosis, both independently and in combination with other factors. The built model allows predicting treatment outcomes taking into account risk factors involved.

**Keywords:** atherosclerosis, cerebral arteries, coronary arteries, surgical treatment, prognosis.

## РЕЗЮМЕ

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЭТАПНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СОННЫХ И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

<sup>1</sup>Тригорук С.П., <sup>1,2</sup>Дудукина С.А., <sup>1,2</sup>Сирко А.Г.,  
<sup>3</sup>Мацуга О.Н., <sup>2</sup>Малый Р.Р.

<sup>1</sup>ГУ Днепропетровская медицинская академия, Министерство здравоохранения Украины; <sup>2</sup>ГУ Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова, Днепр; <sup>3</sup>Днепропетровский национальный университет им. О. Гончара, Украина

Целью исследования явилось оценить влияние периоперационных факторов на результаты лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением церебральных и коронарных артерий, которым выполнен первый этап реваскуляризации и на их основе построить модель прогнозирования результатов лечения.

Модели прогнозирования строились на результатах лечения 204 пациентов с сочетанными атеросклеротическими поражениями церебральных и коронарных артерий, которым показана хирургическая реваскуляризация обоих сосудистых бассейнов и проведен первый этап лечения.

На результаты лечения влияли как предоперационные факторы – нарушения движений в конечностях 0,247 ( $p=0,004$ ), нарушение ритма сердца 0,202 ( $p=0,038$ ), вид оперативного вмешательства 0,229 ( $p=0,001$ ), так и интра- и послеоперационные – сердечно-сосудистые осложнения 0,369 ( $p<0,00001$ ) – острый коронарный синдром и острые нарушения мозгового кровообращения. Для прогнозирования результатов лечения и оценки комплексного влияния периоперационных факторов построены две модели бинарной логистической регрессии. Первая модель предназначена для распознавания неблагоприятного результата против благоприятного. Качество распознавания на ее основании составляет 97%, чувствительность – 75%, специфичность – 97%. Вторая модель позволяет для пациентов с благоприятным результатом предвидеть ухудшиться состояние пациента или останется без изменений, возникнет полный или частичный регресс неврологической/кардиологической симптоматики. Общий процент правильных предсказаний по этой модели составил 62%. Согласно другой модели на результаты лечения влияли возраст (OR 0,96 [0,94;0,99]), наличие патологии позвоночных артерий (OR 2,3 [1,12;4,84]) и вид операции (OR 0,34 [0,15;0,79]).

У больных с сочетанными атеросклеротическими пора-

жениями церебральных и коронарных артерий при последовательной тактике хирургического лечения основными факторами риска неблагоприятного результата в отношении реваскуляризации первого бассейна при необходимости реваскуляризации обоих бассейнов являются сердечно-сосудистые осложнения в периоперационном периоде – острый коронарный синдром и острые нарушения мозгового кровообращения. Дополнительным фактором риска неблагоприятного результата является постинфарктный кардиосклероз у женщин. На функциональные результаты лечения влияет возраст и наличие стенозов позвоночных артерий, как самостоятельно, так и в совокупности с другими факторами. Построенная модель позволяет с большой вероятностью прогнозировать результаты лечения.

## რეზიუმე

ცერებრალური და კორონალური არტერიების შერწყმული ათეროსკლეროზული დაზიანებით პაციენტების ეტაპობრივი ქირურგიული მკურნალობის შედეგების პროგნოზირება

<sup>2</sup>ს. გრიგორუკი, <sup>1,2</sup>ს. დუდუკინა, <sup>1,2</sup>ა. სირკო, <sup>3</sup>ო. მაცუგა, <sup>2</sup>რ. მალი

<sup>1</sup>დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია, უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტრო; <sup>2</sup>დნეპროპეტროვსკის ი. მეჩნიკოვის სახ. საოლქო კლინიკური საავადმყოფო, დნეპრი; <sup>3</sup>დნეპრის ო. გონჩარის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პერიოპერაციული ფაქტორების გავლენის შეფასება იმ პაციენტების მკურნალობის შედეგებზე, რომელთაც აღენიშნებოდა ცერებრალური და კორონალური არტერიების შერწყმული ათეროსკლეროზული დაზიანება და რომელთაათვის შესრულდა რევასკულირების პირველი ეტაპი და მიღებულ შედეგებზე შემუშავდეს მკურნალობის შედეგების პროგნოზირების მოდელი.

პროგნოზირების მოდელი აგებული იყო 204 პაციენტის მკურნალობის შედეგებზე, რომელთაც აღენიშნებოდა ცერებრალური და კორონალური არტერიების შერწყმული ათეროსკლეროზული დაზიანება და ჩაუტარდათ ორივე სისხლძარღვოვანი აუხის ქირურგიული რევასკულირება და ჩაუტარდათ მკურნალობის პირველი ეტაპი.

მკურნალობის შედეგებზე ცალკეული გავლენა იქონია როგორც ოპერაციის წინა ფაქტორებმა - კიდურების მოძრაობის დარღვევა 0,247 ( $p=0,004$ ), გულის რითმის დარღვევა 0,202 ( $p=0,038$ ), ოპერაციული ჩარევის სახეობა 0,229 ( $p=0,001$ ), ასევე ინტრა- და ოპერაციის შემდგომმა ფაქტორებმა - გულ-სისხლძარღვოვანი გართულებები 0,369 ( $p<0,00001$ ) – მწვავე კორონალური სინდრომი და თავის ტვინის სისხლმიმოქცევის მწვავე დარღვევა. მკურნალობის შედეგების პროგნოზირებისა და პერიოპერაციული ფაქტორების კომპლექსური გავლენის შეფასებისათვის აგებული იყო ბინალური ლოგისტიკური რეგრესიის ორი მოდელი. პირველი მოდელი შექმნილია სასურველი შედეგის საწინააღმდეგო არასასურველი შედეგის ამოსაცნობად. ამოსაცნობის ხარისხმა პირველი მოდელის საფუძველზე შეადგინა 97%, მგრძობელობამ – 75%, სპეციფიკურობამ – 97%. მეორე მოდელი საშუალებას იძლევა სასურველი

შედეგების მქონე პაციენტებისათვის განისაზღვროს, გაუმჯობესდება თუ დარჩება ცვლილებების გარეშე პაციენტის მდგომარეობა, დარჩება თუ არა ნევროლოგიური/კარდიოლოგიური სიმპტომატიკის სრული ან ნაწილობრივი რეგრესი. ამ მოდელის მიხედვით სწორი განსაზღვრის საერთო პროცენტმა შეადგინა 62%. სხვა მოდელის თანახმად, მკურნალობის შედეგებზე გავლენას ახდენდა ასაკი [OR 0,96 (0,94;0,99)], ხერხემლის არტერიების პათოლოგიების არსებობა [OR 2,3 (1,12;4,84)] და ოპერაციის სახეობა [OR 0,34 (0,15;0,79)]. პაციენტებში ცერებრალური და კორონალური არტერიების შერწყმული ათეროსკლეროზული დაზიანებით და ქირურგიული მკურნალობის თანმიმდევრული ტაქტიკის დროს, არასასურველი შედეგის

რისკის ძირითად ფაქტორებად, პირველი აუზის რევასკულარიზაციასთან მიმართებაში, ორივე აუზის რევასკულარიზაციის აუცილებლობის შემთხვევაში, ითვლება გულ-სისხლძარღვოვანი გართულებები პერიოპერაციულ პერიოდში - მწვავე კორონალური სინდრომი და ტვინის სისხლმომოქცევის მწვავე დარღვევები. არასასურველი შედეგის დამატებით რისკ-ფაქტორად ითვლება ინფარქტის შემდგომი კარდიოსკლეროზი ქალებში. მკურნალობის შედეგებზე გავლენას ახდენს ასაკი და ხერხემლის არტერიების სტენოზის არსებობა, როგორც დამოუკიდებლად, ისე სხვა ფაქტორებთან შერწყმით. შემოთავაზებული მოდელი იძლევა მკურნალობის შედეგების პროგნოზირების საშუალებას.

## КОНЦЕПЦИЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ. ПЛАСТИНА LCP ИЛИ РЕТРОГРАДНЫЙ ИНТРАМЕДУЛЯРНЫЙ ШТИФТ

Алиев Т.М., Загородний Н.В., Лазко Ф.Л., Беляк Е.А., Алиев Р.Н.

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва; Городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова», Департамент здравоохранения Москвы, Российская Федерация*

Частота изолированных переломов дистального отдела бедренной кости составляет примерно 6% от всех ее повреждений [1,2,6]. Однако у пострадавших с множественными и сочетанными повреждениями подобный тип переломов встречается чаще и составляет от 13% до 17% от общего числа переломов бедренной кости.

Переломы дистального отдела бедренной кости встречаются в любом возрасте, чаще у лиц пожилого возраста, которые страдают остеопорозом и соматическими сопутствующими заболеваниями. У молодых пациентов подобные переломы чаще являются следствием высокоэнергетического воздействия (ДТП, падение с высоты) и сопровождаются травматическими повреждениями других сегментов [4,5]. В связи с ростом мобильности населения и его среднего возраста, частота подобных переломов увеличивается.

Crist D.V., Della Rocca J.G., Murtha M.Y при анализе 38 000 случаев переломов бедра выявили повреждения его дистальной части у 8% пациентов (2165 случаев) [3,4,9].

К сожалению, результаты оперативного лечения переломов дистального отдела бедренной кости часто неутешительные ввиду замедленной консолидации или формирования ложных суставов (6,0%) в зоне перелома, инфекционных осложнений (2,7%), а также развития посттравматического артроза и тугоподвижности коленного сустава. Инфекционные осложнения встречаются в 2,7%, миграция металлоконструкций - в 3,3%, что принуждает коллег в 16,8% случаев к повторным хирургическим вмешательствам [1,2,3,8]. Осложнения оперативного лечения переломов данной локализации, особенно у пациентов трудоспособного возраста,

часто (18%) приводят к инвалидизации, что является серьезной социальной проблемой [2].

Остеосинтез с использованием накостных пластин или интрамедулярных штифтов является наиболее принятым («золотым стандартом») методом лечения пациентов с вне- и внутрисуставными переломами дистального отдела бедренной кости [4,7]. В районных и больницах небольших городов, не обеспеченных металлоконструкциями и ЭОП (электронно-оптический преобразователь), врачи с недостатком хирургического опыта используют методики скелетного вытяжения и гипсовых повязок, применяются также внеочаговые методы остеосинтеза: спицевые, стержневые и спице-стержневые аппараты наружной фиксации.

Подходы к выбору способа остеосинтеза (накостный или интрамедулярный) при переломах дистального отдела бедренной кости продолжают активно обсуждаться в литературе [1,3,6]. В литературных источниках отсутствует информация о функциональных результатах лечения пациентов, которым выполнен накостный или интрамедулярный остеосинтез с достаточной выборкой и длительным периодом наблюдения. Не определены показания к использованию интрамедулярного ретроградного штифта при переломах данной локализации [3].

Цель исследования - оценка результатов применения остеосинтеза внутрисуставных переломов дистального отдела бедренной кости с использованием накостной пластины LCP и интрамедулярного ретроградного штифта.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 89 пациентов травматологических отделений двух



Московских клинических больниц - ГКБ им. А.К. Ерамишанцева и им. В.М. Буянова, с внутрисуставными переломами дистального отдела бедренной кости в период с 2016 по 2020 гг.

По этиологии в результате дорожно-транспортных происшествий (ДТП) и падений с высоты (кататравмы) госпитализирован 41 пациент, вид травмы связан с большим травмирующим воздействием на костную и мягкие ткани зоны повреждения. 48 пациентов поступили в приемное отделение после получения низкоэнергетической травмы: переломы произошли после падения в быту на фоне сопутствующего остеопороза.

После оценки общего состояния (наличие или отсутствие травматического шока и других повреждений) у пострадавших оценивали пульсацию на *a.dorsalis pedis* и определяли амплитуду движений в галеностопном суставе для диагностики состояния периферических магистральных нервов и артерий. Исследовано состояние кожных покровов и мягких тканей, наличие или отсутствие крови в коленном суставе - гемартроз. Во всех случаях проводили ультразвуковое сканирование сосудов нижних конечностей.

В обязательном порядке выполнялись рентгенологические снимки в двух проекциях и КТ в режиме 3D реконструкции и МРТ дистального отдела бедренной кости для уточнения степени и масштаба разрушения архитектуры поврежденной кости.

Для определения характера перелома дистального отдела бедренной кости (ДОБК) применялась общепризнанная в Европе классификация АО. Выбор методики остеосинтеза перелома дистального отдела бедра зависит от характера перелома, возраста пациента, объема конечности, давности травмы, общего состояния, сопутствующих повреждений и наличия хронических заболеваний у пациента, оснащенности операционной ЭОПом и имплантатами (штифты, пластины и винты) различных форм, фирм и размеров, а также от квалификации (что очень важно!) хирурга. Внутренний остеосинтез проводили лишь после проведения противошоковой терапии, стабилизации гемодинамики и общего состояния пострадавшего. При переломах ДОБК типа С (классификация АО) использовали интрамедуллярные штифты с применением ретроградной техники и накостный остеосинтез с латерального малоинвазивного доступа к дистальному отделу бедра (рис. 1).

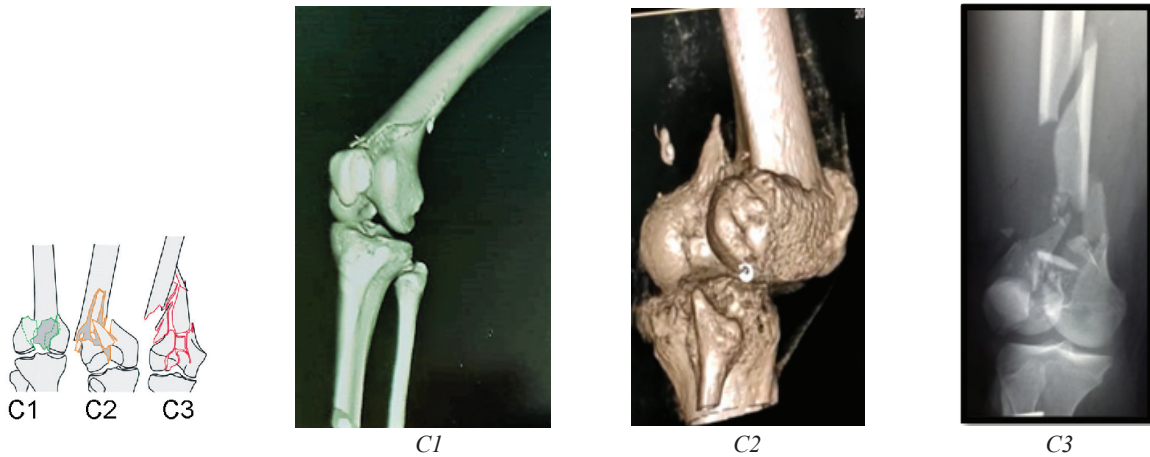


Рис. 1. Переломы типа С по классификации АО

Методика остеосинтеза переломов ДОБК зависит от структуры костной ткани и наличия целостного или оскольчатого характера переломов мыщелков дистального фрагмента бедра. При сложных переломах ДОБК (тип С3) мы сначала производили их остеосинтез винтами по латеральной и медиальной сторонам. При использовании ретроградной техники остеосинтеза штифтом переломов типа С применяли интрамедуллярный остеосинтез после предварительной репозиции и фиксации мыщелков винтами.

Наиболее значимый этап в лечении пациентов с переломами

ДОБК является техника операции, ибо от этого зависят анатомические и функциональные результаты. Ниже приведено краткое изложение технологии и этапы проведения операции.

С учетом того, что после перелома, особенно при оскольчатом типе повреждения мыщелков бедра, труднее определить размеры штифтов и винтов, используемых для остеосинтеза. В предоперационном периоде пользовались рентген-контрастной линейкой для уточнения ширины наиболее узкой части на дистальном отделе неповрежденной бедренной кости (Рис. 2а, б).



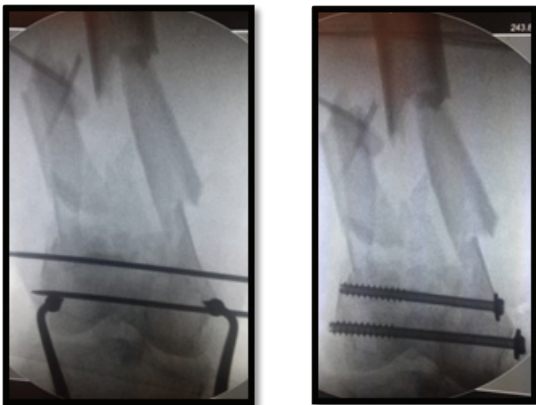
Рис. 2а, б. Определение размеров требуемого фиксатора с помощью шаблонов

Методика остеосинтеза переломов ДОБК зависит от структуры костной ткани и наличия целостного или оскольчатого характера переломов мышечков дистального фрагмента бедра. Операции производились под спинальным обезболиванием. Ногу располагали в согнутом положении коленного сустава на 30 градусов на рентгенпрозрачный валик, ибо данная укладка способствует расслаблению мышц заднего отдела голени и репозиции фрагментов бедра, что весьма значимо при выполнении ретроградного остеосинтеза (Рис. 3).



Рис. 3. Укладка пациента на столе

Первым этапом выполняли фиксацию перелома мышечков стягивающими винтами спереди и сзади от предполагаемой траектории введения штифта после предварительной их репозиции с интраоперационным использованием тазовых щипцов (Рис. 4а, б).



а

б

Рис. 4а,б. а) репозиция щипцами и временная фиксация направляющими спицами; б) фиксация перелома мышечков бедренной кости стягивающими винтами

Ретроградный интрамедуллярный остеосинтез выполнялся из малоинвазивного (3 см) срединного разреза сбоку от собственной связки надколенника (Рис. 5).



Рис. 5. Срединный доступ при использовании ретроградной техники

Затем определяли точку в межмышечковой ямке, анатомическую ось и траекторию (так называемый «угол атаки») для введения ретроградного штифта. Для того, чтобы избежать ятрогенного повреждения крестообразных связок, сначала проводили спицу, а затем штифт по ней, ориентируясь на боковом ЭОП снимке верхнего края линии Blumensaatt (Рис. 6). При правильном введении штифта происходит «саморепозиция» отломков в анатомически правильном отношении, не допуская варусной или вальгусной деформации ДОБК. При необходимости для этого использовали и поляризующие винты тоже. Дальнейшая хирургическая техника описана в клинических примерах.

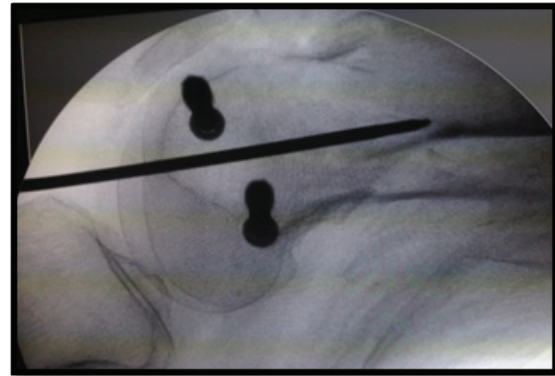


Рис. 6. Точка введения направляющей спицы в боковой проекции над линией Blumensaatt

**Клинический пример №1.** Пациентка В. 58 лет. Травма в результате ДТП (пассажира). Диагноз: закрытый оскольчатый перелом дистального отдела правой бедренной кости -33С3, сочетанная травма (рис. 7а,б,в,г,д).

Доставлена в приемное отделение клиники спустя 35 минут с момента получения автомобильной травмы. Госпитализирована в реанимационное отделение для проведения протившоковой терапии. После стабилизации общего состояния выполнен ретроградный интрамедуллярный остеосинтез ДОБК. Послеоперационный период протекал гладко. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением. Ходьбу с дозированной нагрузкой при помощи костылей начали со 2 дня после операции. Спустя 6 месяцев объем сгибания в коленном суставе составил 105 градусов, разгибание полное. Болевых ощущений пациентка не отмечает.

**Клинический пример №2.** Пациентка Д., 42 года. Травма в результате ДТП (пассажира). Диагноз: закрытый оскольчатый перелом дистального отдела правой бедренной кости -33С2, тяжелая сочетанная травма.

Доставлена в приемное отделение клиники спустя 40 минут с момента получения травмы. Спустя 6 часов с момента поступления в клинику выполнен остеосинтез ДОБК блокируемой пластиной. Послеоперационный период протекал гладко. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением. Ходьба с дозированной нагрузкой при помощи костылей - 12 недель. Объем движений в коленном суставе полный. Болевых ощущений пациентка не отмечает.

*Послеоперационный период.* С целью профилактики контрактуры и тугоподвижности коленного сустава на следующий день после операции назначали пассивные движения в коленном суставе. Постоянными упражнениями для пациентов являлись сокращения прямой мышцы бедра с движением надколенника («танец» надколенника). В ближайшие дни после операции пациенты начинали ходьбу на костылях

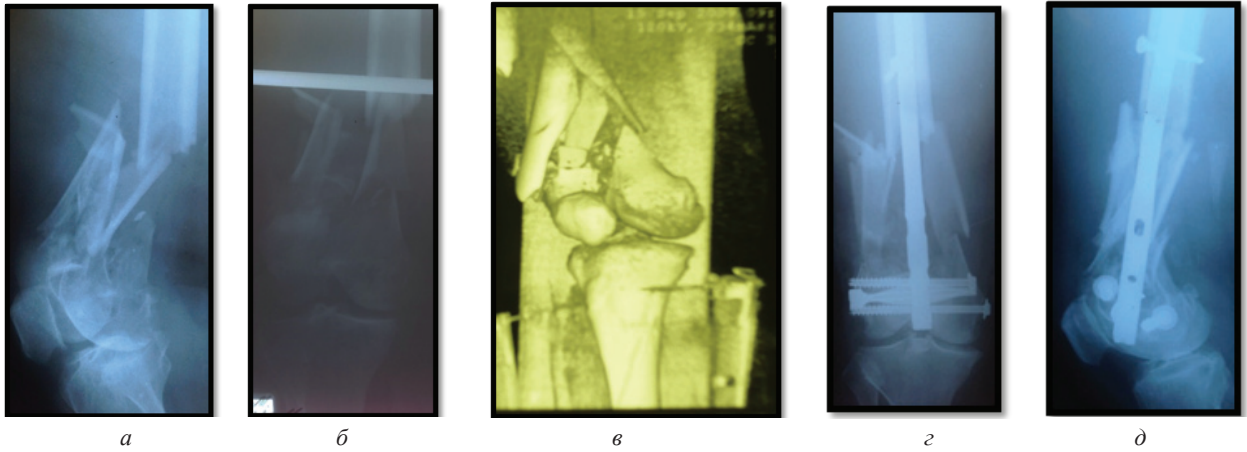


Рис. 7а-д. Рентгенограммы бедренной кости до операции и после оперативного лечения



Рис. 8а-д – рентгенограммы бедренной кости до операции и после оперативного лечения;  
 е - функция коленного сустава спустя 2 года после операции

без нагрузки на оперированную конечность. Время и интенсивность нагрузки зависели от характера перелома, степени стабильности остеосинтеза, качества (наличие или отсутствие) остеопороза и возраста, а также от мотивации само-

го пациента. ЛФК в доступных и допустимых вариациях рекомендована всем пациентам после операции до полного восстановления функции коленного сустава и устойчивости опорной функции конечности.



Таблица. Сравнение функциональных показателей пациентов исследуемых групп в отдаленном послеоперационном периоде (средние показатели)

| Показатель                                   | Группа накостного остеосинтеза | Группа интрамедуллярного остеосинтеза | p<0,05 |
|--|--------------------------------|---------------------------------------|--------|
| Шкала KSS knee score, баллы                  | 69 (63-80)                     | 78 (64-85)                            | 0,038  |
| Шкала KSS function score, баллы              | 76 (62-84)                     | 85 (68-89)                            | 0,041  |
| Выраженность болевого синдрома по ВАШ, баллы | 3,0 (2,0-4,9)                  | 3,1 (1,3-4,2)                         | 0,062  |
| Величина сгибания в коленном суставе (°)     | 98 (79-110)                    | 105 (88-120)                          | 0,038  |

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистических методов исследования и U-критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Первую группу составили 43 пациента - 21 (48,8%) женщина и 22 (51,2%) мужчины, которым выполнен остеосинтез пластиной для дистального отдела бедра LCP, средний возраст в пациентов первой группе составил 56 лет (от 32 до 71 года). Среднее время до операции составило 4,1 суток (от 12 часов до 9 суток), Средняя продолжительность оперативного вмешательства - 65 минут (от 42 до 83 минут).

Вторую группу составили 46 пациентов - 25 (54,3%) женщин и 21 (45,7%) мужчина, средний возраст - 58 лет (от 31 до 68 лет). Всем пациентам выполнен остеосинтез перелома мыщелков бедренной кости с использованием ретроградного интрамедуллярного штифта. Среднее время до операции составило 2,5 суток (от 18 часов до 7 суток), средняя продолжительность оперативного вмешательства - 45 минут (от 32 до 62 минут).

Функциональные показатели пациентов двух групп исследования в отдаленном послеоперационном периоде оценивались посредством Шкалы KSS и Визуально-аналоговая шкалы (ВАШ), данные представлены в таблице.

С помощью U-критерия между двумя группами пациентов выявлена статистически значимая разница по всем параметрам, кроме уровня выраженности болевого синдрома по ВАШ ( $p < 0,05$ ). Спустя 3,5 года после операции уровень болевого синдрома статистически достоверно не различался в обеих группах. По остальным параметрам лучшие результаты имела группа пациентов, которым выполнен интрамедуллярный остеосинтез перелома мыщелков бедренной кости. Оценки по шкале KSSks (78 баллов против 69), по шкале KSS fs (85 против 76), а также величина сгибания в коленном суставе, в среднем, 105 против 98 градусов, статистически достоверно превосходили группу пациентов после накостного остеосинтеза (таблица).

Таким образом, группа пациентов после интрамедуллярного остеосинтеза переломов мыщелков бедренной кости продемонстрировала лучшие функциональные показатели в отдаленном периоде в сравнении с группой накостного остеосинтеза.

Проведено сравнение между группами по параметрам: продолжительность операции, количество времени, прошедшее с момента травмы до операции, и кровопотеря.

В группе пациентов, которым выполнен интрамедуллярный остеосинтез, длительность оперативного лечения была статистически достоверно меньше, чем в группе накостного остеосинтеза - 45 минут и 65 минут, соответственно. Уменьшение продолжительности операции способствовало лучшим функциональным результатам лечения. Меньшее время операции при установке интрамедуллярного штифта обусловлено более легкой техникой установки данного вида

фиксатора, а также использованием малоинвазивных доступов. В группе интрамедуллярного остеосинтеза зафиксировано статистически достоверно меньше времени прошло с момента травмы до операции - 2,5 суток и 4,1 суток, соответственно.

После хирургических вмешательств в обеих группах выявлены осложнения, структура и частота которых в обеих группах были одинаковы. Инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде возникли у 4 (9,3%) пациентов группы накостного остеосинтеза и 4 (8,6%) интрамедуллярного остеосинтеза. Во всех случаях произошло поверхностное инфицирование послеоперационной раны в пределах кожи и подкожно-жировой клетчатки. В группе накостного остеосинтеза у 2 (4,6%) пациентов в отдаленном периоде диагностирована глубокая инфекция области остеосинтеза бедренной кости, в обоих случаях потребовалось проведение повторного оперативного вмешательства. В группе интрамедуллярного остеосинтеза ни одного случая глубокого инфицирования не выявлено, что обусловлено использованием малоинвазивного операционного доступа и сокращением времени операционного вмешательства.

Тромбоз вен нижних конечностей выявлен у 5 (11,6%) пациентов группы накостного остеосинтеза и у 6 (13,1%) пациентов в группе интрамедуллярного остеосинтеза, проведено консервативное лечение. Формирование ложного сустава отмечено у 4 (6,9%) пациентов группы накостного остеосинтеза, потребовалось проведение повторного оперативного лечения. В группе интрамедуллярного остеосинтеза формирование ложного сустава выявлено у 3 (6,5%) пациентов. У двух пациентов сращение достигнуто за счет динамизации штифта, повторное оперативное лечение с удалением металлофиксатора потребовалось в одном случае. Неврологических осложнений не отмечено ни в одной из групп исследования.

В I группе артроз коленного сустава 1 степени выявлен у 35 (81,4%) пациентов, у 8 (18,6%) спустя 3,5 года наблюдения отмечено формирование артроза 2 степени. В группе интрамедуллярного остеосинтеза артроз 1 степени выявлен у 36 (78,2%) пациентов, артроз 2 степени - у 10 (21,8%). Спустя 3,5 года после операции ни у одного пациента из 89 пациентов необходимости в эндопротезировании коленного сустава не возникло.

**Заключение.** Анализ отдаленных результатов проведенного исследования позволяет заключить, что для начала ранней реабилитации, полного восстановления функции коленного сустава и консолидации перелома необходимо выполнение интрамедуллярного остеосинтеза при переломах дистального отдела бедренной кости, так как при накостном остеосинтезе стабильность фиксации отломков не позволяет рано и активно начинать движения в коленном суставе и создавать нагрузку на конечность, что приводит к более длительным срокам реабилитации.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Бялик Е.И. и соавт. Закрытый блокируемый остеосинтез внутри- и около-суставных переломов дистального отдела бедра у пострадавших с сочетанной травмой/М.: Репро-центр М., 2017. №3. С. 44-48
2. Панков И.О., Рябчиков И.В., Емелин А.Л. Чрескостный остеосинтез при лечении внутрисуставных переломов области коленного сустава // Практическая медицина. 2017. №7 (55). С. 89-93
3. Сергеев С.В. Ретроградный блокирующий интрамедуллярный остеосинтез при переломах бедренной кости/С. В. Сергеев, А. Г. Чибриков, О. Б. Гришанин, В. С. Матвеев // Вестник ортопедии, травматологии и протезирования. 2017. -№3. -С. 19-23.
4. Черняев С.Н., Неверов В.А., Хромов А.А., Егоров К.С., Шебаршов А.Л. Применение блокирующего остеосинтеза при метафизарных переломах бедренной кости // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. СПб.: ООО «Эскулап», 2018. Т. 167.№6. С. 55-58
5. Harder Y, Martinet O, Barraud GE, et al. The mechanics of internal fixation of fractures of the distal femur: a comparison of the condylar screw (DCS) with the condylar plate (CP). Injury 2017;30(1):31—9.
6. Ito K, Grass R, ZwippH. Internal fixation of supracondylar femoral fractures: comparative biomechanical performance of the 958 plate and two retrograde nails. J OrthopTrauma 2016;4:259—66.
7. Iannaccone, W.M. et al. Initial experience with the treatment of supracondylar femoral fractures using the supracondylar nail: a preliminary report/F.S. Bennet, W.G. DeLong // J. Orthop. Trauma .- 2018.-N. 9. - p.285 -291.
8. Ito K, Grass R, ZwippH. Internal fixation of supracondylar femoral fractures: comparative biomechanical performance of the 958 plate and two retrograde nails. J OrthopTrauma 2017;4:259—66.
9. Crist D.B., Della Rocca J.G., Murtha M.Y. Treatment of Acute Distal Femur Fractures. Orthopedics. 2018. Volume 31(7):681-690.

## SUMMARY

### THE CONCEPT OF SURGICAL TREATMENT OF INTRA-ARTICULAR FRACTURES OF THE DISTAL FEMUR: LCP PLATE OR RETROGRADE INTRAMEDULLARY NAIL

Aliev T., Zagorodny N., Lazko F., Belyak E., Aliev R.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; Moscow City Clinical Hospital after V.M. Buyanov, Moscow, Russia

This study compares the results of treatment of two groups of patients who underwent osteosynthesis of intra-articular fractures of the distal femur using the LCP plate and an intramedullary retrograde nail. 89 patients with fractures of the distal femur were divided into 2 groups: group I (n=43) - patients who underwent osteosynthesis of intra-articular fractures of the distal femur using an LCP bone plate and group II (n=46) - using an intramedullary retrograde pin. The comparison was carried out according to the duration of the surgical operation, the amount of time elapsed from the moment of injury to surgery, and blood loss. In group II with intramedullary osteosynthesis, the time of surgical treatment was statistically

significantly less than in the group of bone osteosynthesis - 45 minutes and 65 minutes, respectively. Reducing the duration of the operation leads to better functional treatment results. The reduction of the operation time when installing a retrograde intramedullary pin is due to the easier installation technique of this type of retainer and the use of minimally invasive approaches.

In patients after surgical interventions, complications were detected in both groups. The nature and frequency of complications in the groups are approximately the same. Infectious complications in the early postoperative period occurred in 4 (9.3%) patients in the group of bone osteosynthesis and 4 (8.6%) - in the group of intramedullary osteosynthesis. In all cases, superficial infection of the postoperative wound within the skin and subcutaneous fat was noted. In the group of bone osteosynthesis, 2 (4.6%) patients in the long-term period were diagnosed with a deep infection of the femoral osteosynthesis area, which required repeated surgical intervention. No cases of deep infection were recorded in the intramedullary osteosynthesis group.

In the group of patients who underwent bone osteosynthesis, osteoarthritis of the knee joint of the I degree was detected in 35 (81.4%) patients, in 8 (18.6%) - after 3.5 years of follow-up, the formation of osteoarthritis of the II degree was noted. In the group of patients using intramedullary osteosynthesis, grade I arthrosis was detected in 36 (78.2%) patients, and grade II - in 10 (21.8%) patients. 3,5 years after the operation, there was no need for knee replacement in any patient.

The retrograde intramedullary osteosynthesis technique of femoral condyle fractures in the long-term period revealed the best functional indicators.

**Keywords:** fractures, distal femur, retrograde (intramedullary) osteosynthesis.

## РЕЗЮМЕ

### КОНЦЕПЦИЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИ-СУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ. ПЛАСТИНА LCP ИЛИ РЕТРОГРАДНЫЙ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫЙ ШТИФТ

Алиев Т.М., Загородний Н.В., Лазко Ф.Л., Беляк Е.А., Алиев Р.Н.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва; Городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова», Департамент здравоохранения Москвы, Российская Федерация

Цель исследования - оценка результатов применения остеосинтеза внутрисуставных переломов дистального отдела бедренной кости с использованием наконечной пластины LCP и интрамедуллярного ретроградного штифта.

Наблюдались 89 пациентов с переломами дистального отдела бедренной кости, которые в зависимости от методов лечения разделены на 2 группы: I группа (n=43) - пациенты, которым выполнен остеосинтез внутрисуставных переломов дистального отдела бедренной кости с использованием наконечной пластины LCP и II группа (n=46) - с использованием интрамедуллярного ретроградного штифта. Сравне-

ние проводилось по таким параметрам, как продолжительность операции, количество времени, прошедшее с момента травмы до операции, и кровопотеря.

Во II группе с интрамедуллярным остеосинтезом время оперативного лечения было статистически достоверно меньше, чем в группе накостного остеосинтеза - 45 минут и 65 минут, соответственно. Уменьшение продолжительности операции ведет к лучшим функциональным результатам лечения. Сокращение времени операции при установке ретроградного интрамедуллярного штифта обусловлено более легкой техникой установки данного вида фиксатора и использованием малоинвазивных доступов.

У пациентов после хирургических вмешательств осложнения выявлены в обеих группах. Характер и частота осложнений в группах примерно одинаковы. Инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде возникли у 4 (9,3%) пациентов в группе накостного остеосинтеза и у 4 (8,6%) - в группе интрамедуллярного остеосинтеза. Во всех случаях отмечено поверхностное инфицирование послеоперационной раны в пределах кожи и подкожно-жиро-

вой клетчатки. В группе накостного остеосинтеза у 2 (4,6%) пациентов в отдаленном периоде диагностирована глубокая инфекция области остеосинтеза бедренной кости, что потребовало проведения повторного оперативного вмешательства. В группе интрамедуллярного остеосинтеза случаев глубокого инфицирования не зафиксировано.

В группе пациентов, которым выполнен накостный остеосинтез, артроз коленного сустава I степени выявлен у 35 (81,4%) пациентов, у 8 (18,6%) - спустя 3,5 года наблюдения отмечено формирование артроза II степени. В группе пациентов с использованием интрамедуллярного остеосинтеза артроз I степени выявлен у 36 (78,2%) пациентов, а II степени - у 10 (21,8%) пациентов. Спустя 3,5 года после операции необходимости в эндопротезировании коленного сустава не возникло ни у одного пациента.

Выявлены лучшие функциональные показатели пациентов с использованием ретроградной интрамедуллярной техники остеосинтеза переломов мыщелков бедренной кости в отдаленном периоде в сравнении с группой накостного остеосинтеза.

### რეზიუმე

ბარძაყის ძვლის დისტალური ნაწილის სახსარშიდა მოტეხილობის ოპერაციული მკურნალობის კონცეფცია: ფირფიტა თუ ინტრამედულური რეტროგრადული შტიფტი

ტ.ალიევი, ნ.ხაგორდნი, ფ.ლაზკო, ე.ბალიაკი, რ.ალიევი

რუსეთის ხალხთა მეგობრობის უნივერსიტეტი, მოსკოვი;  
ვ.კუიანოვის სახ. ქალაქის კლინიკური საავადმყოფო, მოსკოვი, რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ოსტეოსინთეზის გამოყენების შედეგების შეფასება ბარძაყის ძვლის დისტალური ნაწილის სახსარშიდა მოტეხილობის დროს ძვალზედა ფირფიტა LCP-ის და ინტრამედულური რეტროგრადული შტიფტის გამოყენებით.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 89 პაციენტი ბარძაყის ძვლის დისტალური ნაწილის მოტეხილობით, რომელნიც, მკურნალობის მეთოდის მიხედვით, დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი (n=43) - პაციენტები, რომელთაც ჩაუტარდა ბარძაყის ძვლის დისტალური ნაწილის სახსარშიდა მოტეხილობის ოსტეოსინთეზი LCP-ფირფიტის გამოყენებით, II ჯგუფი (n=46) - პაციენტები ინტრამედულური რეტროგრადული შტიფტით. შედარება განხორციელდა შემდეგი პარამეტრების მიხედვით: ოპერაციის ხანგრძლივობა, ტრავმიდან ოპერაციამდე გასული დროის ხანგრძლივობა, სისხლის დანაკარგი.

II ჯგუფში ოპერაციული მკურნალობის დრო სტატისტიკურად სარწმუნოდ იყო ნაკლები, ვიდრე ძვალზედა ოსტეოსინთეზის დროს - 45 და 65 წუთი, შესაბამისად. ოპერაციის ხანგრძლივობის შემცირება განსაზღვრავს მკურნალობის უკეთეს ფუნქციურ შედეგებს. ოპერაციის დროის შემცირება ინტრამედულური რეტროგრადული შტიფტის გამოყენების დროს განპირობებულია ამ ტიპის ფიქსატორის დაყენების უფრო მარტივი ტექნიკით და მცირეინვაზიური მიდგომების გამოყენებით.

გართულებები ქირურგიული ჩარევის შემდეგ აღინიშნა პაციენტების ორივე ჯგუფში; გართულებების ხასიათი და სისშირე ჯგუფებში დაახლოებით ერთ-

გვაროვანია. ადრეულ პოსტოპერაციულ პერიოდში ინფექციური გართულებები ძვალზედა ოსტეოსინთეზის ჯგუფში განვითარდა 4 (9,3%) პაციენტში, ინტრამედულური ოსტეოსინთეზის ჯგუფში კი - 4 (8,6%) პაციენტში. ყველა შემთხვევაში აღინიშნა ოპერაციის შემდგომი ჭრილობის ზედაპირული დაინფიცირება კანის და კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის ფარგლებში. ძვალზედა ოსტეოსინთეზის ჯგუფში 2 (4,6%) პაციენტში შორეულ პერიოდში დიაგნოსტირებულ იქნა ღრმა ინფექცია ბარძაყის ძვლის ოსტეოსინთეზის მიდამოში, რამაც მოითხოვა განმეორებითი ოპერაციული ჩარევა. ინტრამედულური ოსტეოსინთეზის ჯგუფში ღრმა ინფიცირების შემთხვევა არ დაფიქსირებულა. ძვალზედა ოსტეოსინთეზის ჯგუფის პაციენტებს შორის მხრის სახსრის ართროზი გამოვლინდა 35 (81,4%) პაციენტში, ხოლო 8 (18,6%) პაციენტში 3,5 წლის შემდეგ აღინიშნა II ხარისხის ართროზის განვითარება. ინტრამედულური ოსტეოსინთეზის ჯგუფში I ხარისხის ართროზი გამოვლინდა 36 (78,2%) პაციენტში, ხოლო II ხარისხის - 10 (21,8%) პაციენტში. ოპერაციიდან 3,5 წლის შემდეგ მუხლის სახსრის ენდოპროთეზირების აუცილებლობა არც ერთ პაციენტს არ განუვითარდა.

შორეულ პერიოდში პაციენტებში ბარძაყის ძვლის დისტალური ნაწილის მოტეხილობით უკეთესი ფუნქციური მახვენებლები გამოვლინდა ოსტეოსინთეზის რეტროგრადული ინტრამედულური ტექნიკის გამოყენების შემთხვევაში, ძვალზედა ოსტეოსინთეზის ჯგუფთან შედარებით.

## КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АМЕЛОБЛАСТОМ ЧЕЛЮСТЕЙ И ИХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Тимофеев А.А., Ушко Н.А.

Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

В настоящее время более 80% всех опухолей челюстно-лицевой области занимают одонтогенные и остеогенные опухоли челюстей, среди которых наиболее часто встречаются амелобластомы. Амелобластомы - это группа доброкачественных эпителиальных опухолей одонтогенного происхождения, по данным разных авторов включает в себя 6-11 клиничко-морфологических форм. Эти опухоли отличаются от других доброкачественных опухолей наличием местно-деструктирующего роста, который проявляет свою агрессию не только по отношению к кости, но и к околочелюстным мягким тканям [1,4-6].

Разнообразие клинических форм амелобластом обуславливает сложность дифференциальной диагностики данных образований: ее приходится проводить не только с другими доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями, но также с воспалительными заболеваниями и злокачественными новообразованиями челюстей [1-6]. Такое положение проблемы косвенно подтверждено большим количеством ложных диагнозов и продолжительностью периода обследования больных с этой патологией.

Цель исследования – изучить клиничко-рентгенологические особенности амелобластом путем проведения комплексного обследования больных и оценить возможность проведения дифференциальной диагностики на основании полученных данных.

**Материал и методы.** Проведено клиническое обследование 267 больных с доброкачественными опухолями верхней и нижней челюстей. Всем больным при госпитализации проведены общеклинические методы обследования, которые включали: сбор анамнеза, осмотр, пальпацию, лабораторные анализы (анализы крови, мочи), рентгенографию челюстей в разных проекциях, компьютерную томографию, ультразвуковую диагностику. Окончательный диагноз опухоли устанавливался после проведения оперативного вмешательства и патоморфологического исследования новообразования.

**Результаты и обсуждение.** Анализ клинического материала проведен на основании обследования и лечения 267 больных, которым при госпитализации в клинику челюстно-лицевой хирургии Национального университета здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика установлен предварительный диагноз «амелобластома». Из них было 122 (45,7%) женщины и 145 (54,3%) мужчин в возрасте от 14 до 77 лет.

Всем 267 больным в нашей клинике проведено оперативное вмешательство по поводу удаления новообразования челюстей с обязательным последующим патоморфологическим исследованием полученного материала. Диагноз «амелобластома» подтвержден только у 159 (59,6%) больных. В остальных случаях (40,4%) наблюдалось расхождение клинического и гистологического диагнозов, которое связано как с неправильной оценкой клинической симптоматики опухоли, расположенной в челюстной кости (гипердиагностикой или гиподиагностикой), так и с ошибками при ранее проведенных гистологических исследованиях (биопсиях).

Проведен анализ клиничко-рентгенологической симптома-

тики данных опухолей. Амелобластомы растут медленно и безболезненно, поэтому больные обращаются к врачу лишь спустя продолжительное время (спустя 1-3 года и более) после появления опухоли в челюсти. Встречается амелобластома у людей разного возраста и пола, локализуется значительно чаще на нижней челюсти (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид больных (а, б, в, г) с амелобластомами нижней челюсти у людей разного возраста и пола. Локализация опухоли указана стрелкой

Чаще всего жалобы больных сводятся к наличию у них асимметрии лица, которая может быть выражена в разной степени. При локализации амелобластомы на верхней челюсти асимметрия лица менее выражена (рис. 2а).

Кожа над опухолью обычно в цвете не изменена, собирается в складку. Регионарные лимфатические узлы могут быть как увеличенными, так и обычных размеров. При пальпации опухоль чаще всего безболезненная, плотная, нередко бывает бугристой. Открывание рта, как правило, не затруднено. При локализации амелобластомы на верхней челюсти со стороны преддверия полости рта определяется сглаженность или выбухание костной ткани по переходной складке (рис. 2б), а при локализации амелобластомы на нижней челюсти – утолщение переднего края ветви нижней челюсти или веретенообразное утолщение челюсти в области альвеолярного отростка (рис. 3).





Рис. 2. Внешний вид больного с локализацией амелобластомы на верхней челюсти (а). Вид опухоли на верхней челюсти со стороны преддверия полости рта (б). Локализация опухоли указана стрелкой

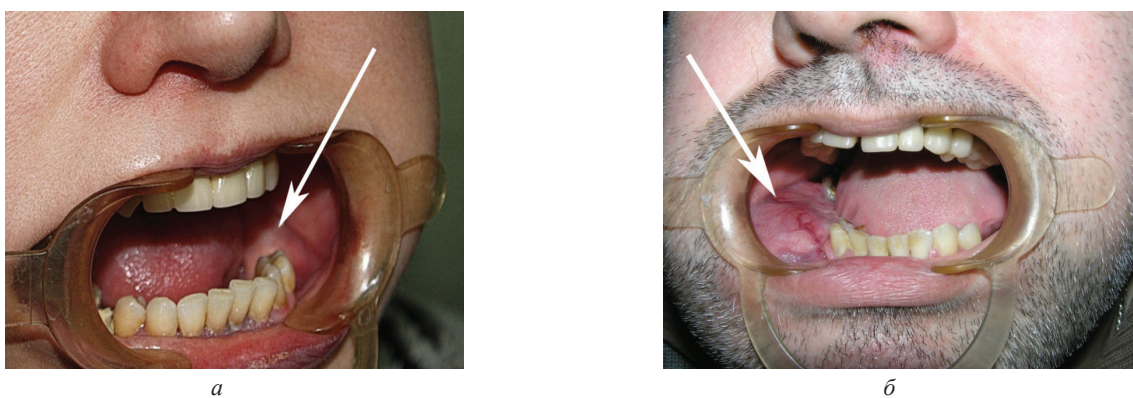


Рис. 3. Клинические проявления амелобластомы нижней челюсти в полости рта (а, б). Имеется деформация альвеолярного отростка челюсти разной степени выраженности (указана стрелкой)



Рис. 4. Длительно незаживающая лунка, открывающаяся свищем с гнойным отделяемым

Слизистая оболочка в области патологического очага в цвете не изменена. В некоторых участках опухоль может прорасти кортикальную пластинку челюсти и распространяться на мягкие ткани. При дефекте кости возможен симптом «пергаментного хруста» или появляется флюктуация. При пункции – жидкость желтого или коричневого цвета. Зубы, которые находятся в зоне патологического очага, могут быть как неподвижными, так и иметь подвижность разной степени. Корни зубов нередко подвергаются рассасыванию. В результате травмирования опухоли зубами-антагонистами амелобластомы нагнаиваются. Нагнаившиеся

амелобластомы клинически проявляют себя как обычный одонтогенный воспалительный процесс. Лунки после удаления зубов длительно не заживают. Больные указывают на периодическое припухание пораженного участка челюсти, а также возникновение свищей на слизистой оболочке с гнойным или кровянисто-гнойным отделяемым, т.е. росту опухоли часто сопутствовал воспалительный процесс (рис. 4).

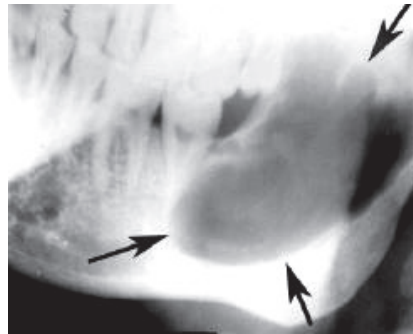
Если больному ранее проводились оперативные вмешательства по поводу удаления опухоли, т.е. при рецидиве амелобластомы, то на деформированном и вздутом альвеолярном отростке челюсти можно обнаружить послеоперационные рубцы.

В клинической картине амелобластом нет однообразия и поэтому для установления диагноза большое значение имеет рентгенографический метод обследования челюстей. Рентгенологическое обследование заключается в использовании обзорных и боковых рентгенограмм челюсти, панорамной рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) с обязательной 3D-реконструкцией изображения, магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования.

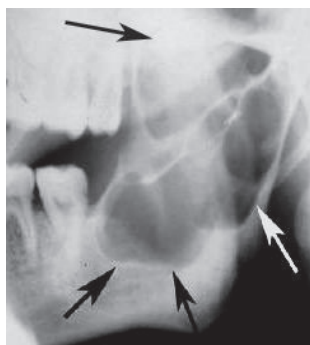
Установлено, что кистозные формы амелобластом челюстей встречались у 99% больных, а солидные формы – у 1%.

Кистозные полости соприкасаются, накладываются и даже сливаются друг с другом. Кисты могут иметь округлую форму, четкие края. Неровные (очень редко многоугольные) края кистозных полостей появляются в результате неравномерного рассасывания кортикального слоя челюсти. В некоторых случаях амелобластома челюсти может быть представлена большим числом мел-

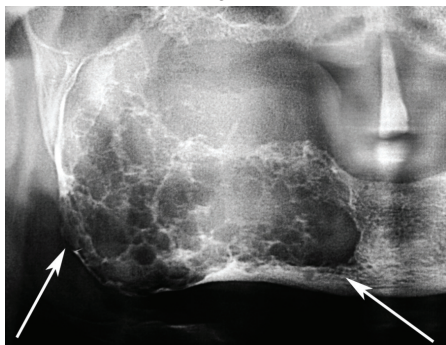
ких кистозных полостей, образующих петлистость кости, которая напоминает «мыльные пузыри» (рис. 5). В этих случаях амелобластома макроскопически представляет собой опухоль солидной формы, а не кистозную, состоящую из множества мелких кистозных полостей.



а



б



в

Рис. 5. Рентгенограммы больных с амелобластомами нижней челюсти. Опухоль (указана стрелками) представлена: а – одной полостью, б – несколькими полостями, в – множеством мелких кистозных полостей

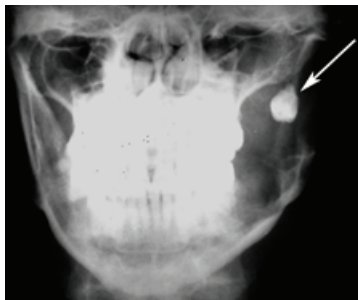
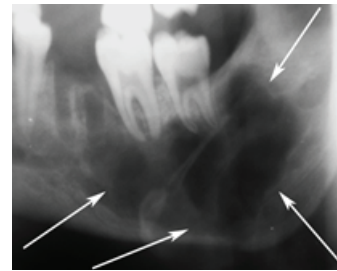


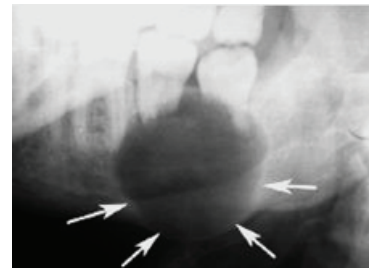
Рис. 6. Обзорная рентгенограмма больного с амелобластомой нижней челюсти. В кистозной полости находится дистопированный зуб (указан стрелкой)

Рентгенологически в полости амелобластомы частично или полностью может находиться ретенированный или дистопированный зуб. Дистопированный зуб полностью может находиться в опухоли или же только коронковая (редко корневая) часть зуба будет обращена в опухолевую кистозную полость (рис. 6).

Корни зубов, находящихся в области патологического очага, также могут входить в кистозную полость (рис. 7). Может наблюдаться резорбция корней, выраженная в разной степени.



а



б

Рис. 7. Боковые рентгенограммы больных с амелобластомами нижней челюсти (опухоль указана стрелками). В кистозную полость обращены корни зубов, которые находятся в альвеолярном отростке челюсти: а – резорбция корней отсутствует, б – корни зубов подверглись резорбции, выраженной в разной степени

Многообразие рентгенологической картины амелобластом челюстей позволило нам систематизировать наиболее часто встречающиеся их рентгенологические признаки. Мы предлагаем каждую кистозную форму амелобластомы челюсти классифицировать по трём рентгенологическим признакам (параметрам), а именно:

- по числу кистозных полостей, которыми представлена опухоль:
  - имеется одна кистозная полость (больших или малых размеров) – монокистозная форма;
  - имеется несколько крупных кистозных полостей, отделённых между собой костными перегородками – поликистозная форма;
  - наличие множества мелких кистозных полостей, образующих петлистость кости (напоминает “мыльные пузыри”) – ячеистая форма;
- по наличию или отсутствию ретенированного (дистопированного) зуба, а также его расположению по отношению к кистозной полости опухоли:
  - зуб в полости опухоли отсутствует;
  - зуб полностью находится в кистозной полости;
  - в полости опухоли находится только коронковая или корневая часть зуба;
- по соотношению опухоли с зубами, находящимися в аль-



веолярном отростке челюсти, и степени рассасывания (резорбции) их корней:

- опухоль не имеет контакта с корнями зубов или зубы ранее были удалены;
- корни зубов обращены в полость опухоли и имеется их резорбция (разной степени выраженности);
- корни зубов обращены в полость опухоли, резорбция корней отсутствует.

Учитывая то, что клиничко-рентгенологическая симптоматика амелобластом челюстей очень похожа на многие опухоли и опухолеподобные образования челюстных костей, проведена их дифференциальная диагностика на основании клинических и рентгенологических данных.

Остеобластома (синонимы: остеобластокластома, гигантоклеточная опухоль) – это доброкачественная опухоль челюсти остеогенной природы. Данная опухоль так же, как и амелобластома, может развиваться у людей любого возраста и растет без выраженной клинической симптоматики. Остеобластома делится на центральную и периферическую формы.

Клинически центральная форма имеет большое сходство с амелобластомой. Опухоль пальпируется в виде плотного, гладкого или бугристого, малоблезненного или безболезненного образования, зубы в пределах границ опухоли могут быть подвижными, смещаются. Слизистая оболочка альвеолярного отростка над остеобластомой может не изменяться в цвете (рис. 8).

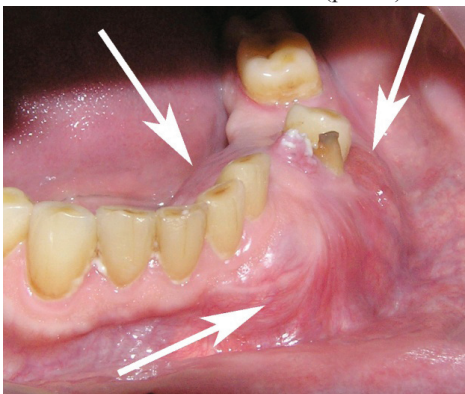
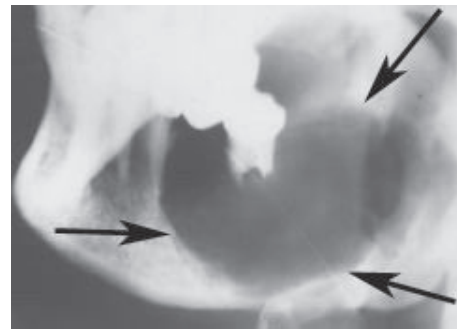


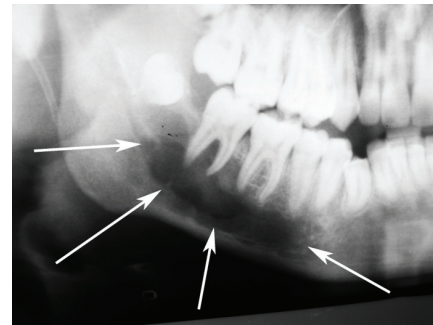
Рис. 8. Клинические проявления остеобластомы нижней челюсти. Локализация опухоли указана стрелками

Рентгенологически центральная форма остеобластомы чаще всего представлена кистозной полостью (единичной или множественной). Корни зубов, которые находятся в этой кистозной полости, могут подвергаться рассасыванию, однако также могут и не быть резорбированными (рис. 9). Для литической формы остеобластомы, она называется остеокластомой, характерна деструкция кости, сходная с остеосаркомой. Наблюдается резорбция корней зубов в зоне опухоли. Встречается эта форма чаще у детей и у лиц молодого возраста, имеет агрессивное течение. Могут встречаться смешанные формы остеобластомы, где одна форма переходит в другую, или разные формы наблюдаются одновременно.

Таким образом, кистозную форму остеобластомы челюсти очень сложно дифференцировать с амелобластомой. Нередко окончательный диагноз устанавливается только после проведения оперативного вмешательства и патогистологического исследования удаленной опухоли.



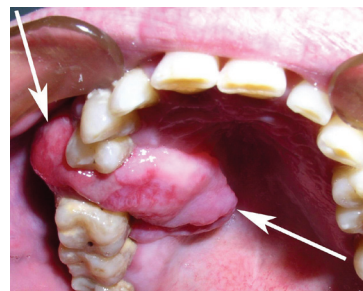
а



б

Рис. 9. Рентгенограммы нижней челюсти больных с кистозной формой остеобластомы (а, б) - опухоль указана стрелками

Периферическая форма остеобластомы клинически отличается от амелобластомы. Характеризуется наличием ограниченного выпячивания, расположенного на альвеолярном отростке челюсти (рис. 10). Основание, на котором находится опухоль – широкое. Слизистая оболочка над опухолью синюшная, могут быть свищи. При травме опухоль кровоточит, а затем инфицируется с образованием язв, регионарных лимфаденитов и соответствующей клинической симптоматикой (боли, повышение температуры тела, слабость, недомогание). Зубы в области патологического очага подвижные.



а



б

Рис. 10. Клиническая картина периферической формы остеобластомы, расположенной на верхней (а) и нижней (б) челюстях. Опухоль указана стрелками

Ультразвуковая диагностика позволяет более точно проводить дифференциальную диагностику периферической формы остеобластомы с другими образованиями, которые локализуются на альвеолярном отростке челюсти (рис. 11).

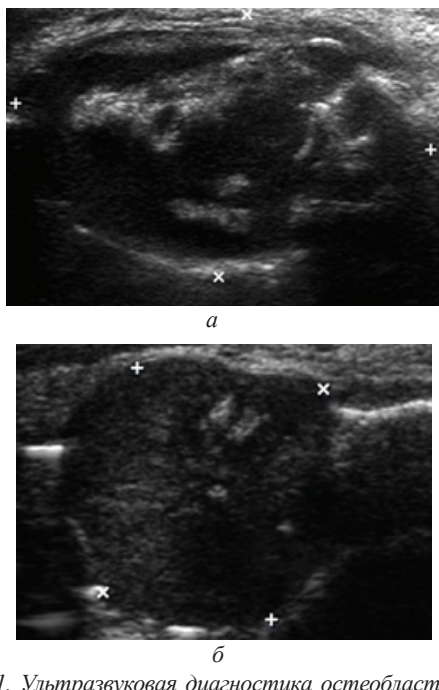


Рис. 11. Ультразвуковая диагностика остеобластомы. На эхограмме в В-режиме визуализируется гипозоногенное округлое образование с чёткими границами и ровными контурами. Эхоструктура образования, гетерогенная за счет гиперэхогенных включений внутри анэхогенной ткани опухоли

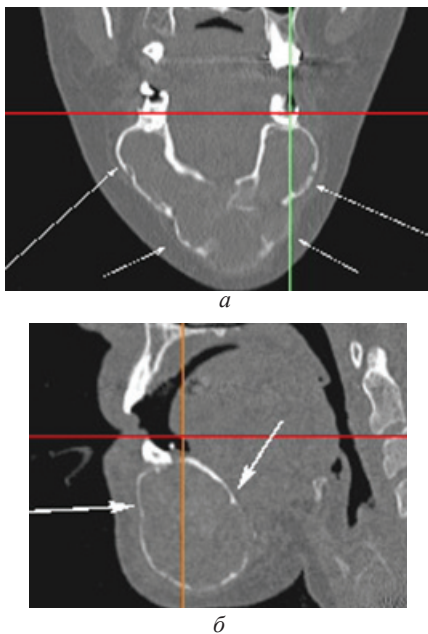


Рис. 12. Компьютерные томограммы нижней челюсти в прямой (а) и боковой (б) проекциях больной с внутрикостной фибромой нижней челюсти. Опухоль указана стрелками

Внутрикостная фиброма – это опухоль, состоящая из фиброзной грубоволокнистой соединительной ткани. Чаще встречается у детей и людей молодого возраста. Фибромы растут медленно, бессимптомно. Достигнув больших размеров, опухоль вызывает деформацию челюсти. Могут

сопровождаться болями ноющего характера. Поверхность внутрикостной фибромы при пальпации гладкая, границы чёткие, плотная на ощупь, безболезненная. Возможно инфицирование со стороны кариозных зубов. На рентгенограмме челюсти фиброма проявляется в виде гомогенного разряжения костной ткани округлой формы с относительно чёткими границами. Патологический очаг окаймлен истонченным слоем кости без периостальной реакции. В центре очага могут быть участки петрификации. Рентгенологически внутрикостные фибромы напоминают амелобластому (рис. 12). Окончательный диагноз устанавливается после патогистологического исследования удаленной опухоли.

Миксома (миксофиброма) челюсти – это доброкачественная опухоль, которая построена из слизистой ткани. Обладает местным инвазивным ростом. Выявляется в любом возрасте, одинаково часто может встречаться как у мужчин, так и у женщин. Быстрый рост опухоли происходит за счет накопления в ней слизи. Миксома на метастазирует, но часто рецидивирует. Миксома (миксофиброма) растет медленно, безболезненно. Локализуется на верхней и нижней челюсти. Клинически проявляется вздутием кости. Пальпаторно можно определить плотное, безболезненное выпячивание челюсти с гладкой поверхностью. Слизистая оболочка над опухолью в цвете не изменена. Зубы в границах новообразования подвижные. При локализации патологического очага в теле нижней челюсти в опухолевый процесс вовлекается сосудисто-нервный пучок и возникает симптом Венсана. На верхней челюсти миксофиброма может прорасти в верхнечелюстную пазуху и полость носа. На рентгенограмме миксома челюсти может иметь различные размеры и выявляться в виде округлых или овальных участков деструкции кости. Очаги деструкции костной ткани имеют нечёткие границы. В некоторых случаях миксома выглядит в виде мелких ячеистых образований, разделенных костными перегородками (рис. 13) или может напоминать кисту. Дифференциальная диагностика между миксомой и амелобластомой только на основании клинико-рентгенологических данных очень сложна и сомнительна. Пункция при кистозной форме амелобластомы позволяет получить, в некоторых случаях, светлую жидкость. При миксоме пункция патологического очага не даёт результатов. Окончательный диагноз обычно устанавливается только после проведения патогистологического исследования удаленной опухоли.

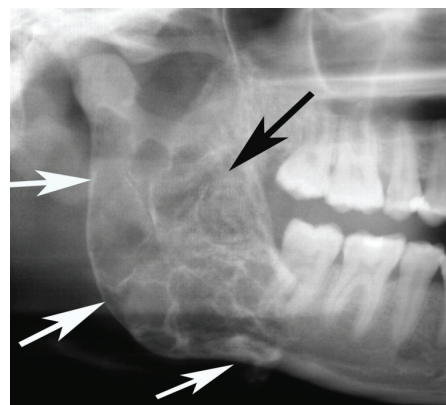


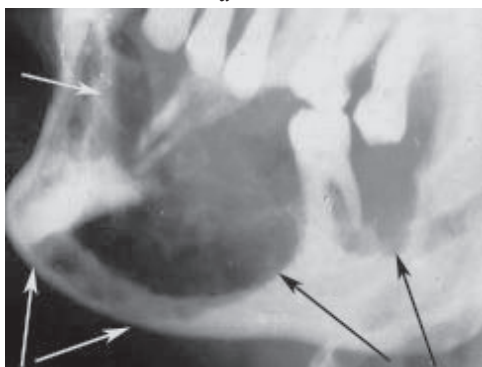
Рис. 13. Рентгенограмма нижней челюсти больного с миксомой, локализующейся в области ветви нижнечелюстной кости

Остеосаркома (остеогенная саркома, остеобластосаркома, остеобластическая саркома, остеолитическая саркома, остеоидсаркома) – это злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток-предшественников остеобластов и характеризующаяся образованием атипичной кости или остеоида. Наиболее часто болят лица мужского пола молодого и среднего возраста. Хотя может встречаться как у детей, так и у лиц пожилого возраста. Чаще остеосаркома локализуется на верхней, хотя может выявляться и на нижней челюсти. В период интенсивного роста скелета остеогенные саркомы встречаются несколько чаще.

Саркомы челюстей – это быстрорастущие опухоли. Характерно наличие болезненной при пальпации опухоли в области тела или альвеолярного отростка челюсти. Зубы, находящиеся в пределах опухоли, подвижны. В интактных зубах боли возникают без видимой причины, иррадиируют в ухо, глаз. Характерны ночные боли. При прорастании опухоли нервных стволов в челюсти возникает парестезия, а затем онемение (анестезия) соответствующего участка челюсти. По мере роста саркомы челюсти появляется деформация соответствующего участка (рис. 14), экзофтальм, застойные явления в мягких тканях. Слизистая оболочка альвеолярного отростка в области опухоли обычно отечная, синюшная (цианотичная), но может быть неизменной. При травме появляются изъязвления на десне. Остеосаркома может нагнаиваться с появлением соответствующей симптоматики. Опухоль прорастает в окружающие мягкие ткани. Появляется слабость, недомогание, потеря аппетита, повышается температура тела. Регионарные лимфоузлы обычно не увеличены.



а



б

Рис. 14. Остеосаркома. Вид преддверия полости рта (а), рентгенограмма (б). Опухоль указана стрелками

Остеобластическая форма саркомы чаще встречается у детей и лиц молодого возраста, а остеолитическая (остео-

кластическая) – у взрослых. Для остеобластической формы остеосаркомы характерно то, что наряду с деструкцией костной ткани происходит избыточное образование незрелой грубоволокнистой кости. На рентгенограмме это проявляется очагами остеосклероза, а по мере прорастания опухоли за пределы компактной пластинки челюсти появляется периостальная реакция в виде линейного или игольчатого периостита. На рентгенограмме можно выявить так называемые спикулы – костные иглы, расположенные перпендикулярно к поверхности челюсти. При остеолитической (остеокластической) форме саркомы имеется деструкция костной ткани с зазубренными участками (спикулами). Зубы, находящиеся в границах опухоли, рентгенологически выявляются лишенными окружающей костной ткани (рис. 14). При смешанном варианте встречаются очаги остеолита и остеосклероза одновременно.

Рак челюсти – злокачественное новообразование, которое развивается из эпителиальной ткани. Верхняя челюсть поражается раком чаще, чем нижняя. Преимущественный возраст больных – 40–60 лет.

Первичный (центральный) рак челюсти локализуется в толще кости и развивается из эпителиальных островков Маллессе. Первичный рак челюсти (синоним: одонтогенная карцинома) относится к редким опухолям. Первым симптомом опухолевого процесса чаще является боль в зубах, подвижность зубов в зоне поражения опухоли. При локализации на нижней челюсти, кроме ранее перечисленных симптомов, еще может появиться гиперестезия (появление болей) или потеря чувствительности половины нижней губы (симптом Венсана). При удалении подвижного зуба в лунку быстро начинает прорастать опухолевая ткань. В дальнейшем появляется деформация челюсти за счет инфильтрации опухолью окружающих тканей. Появляется изъязвление десны. Могут возникать патологические переломы нижней челюсти в результате значительного разрушения костной ткани.

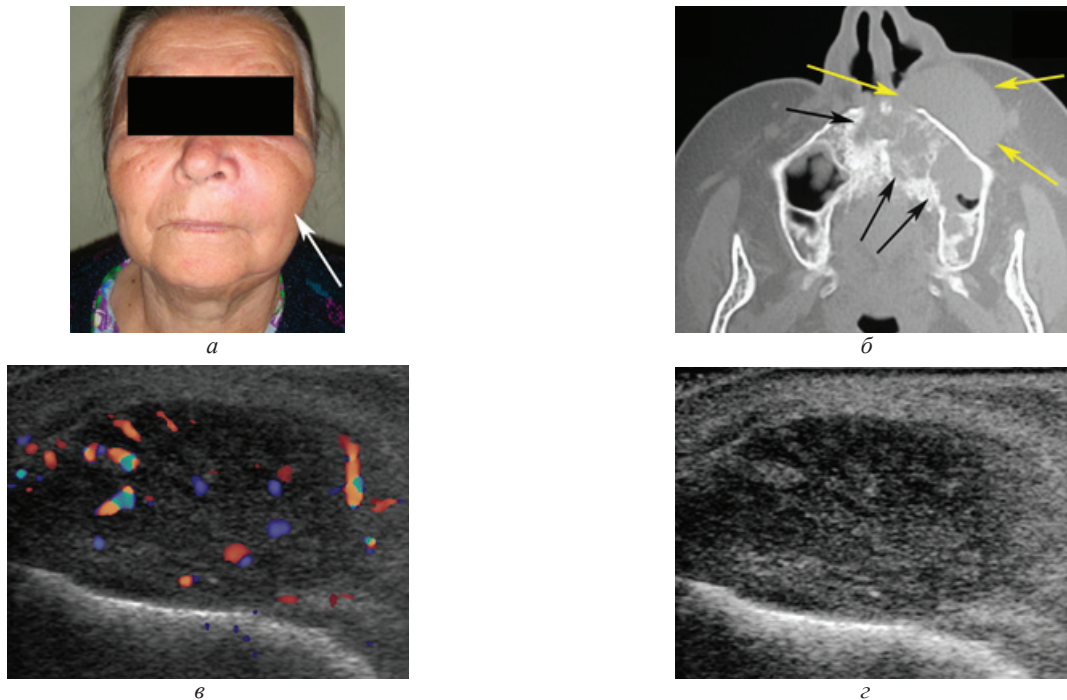
На рентгенограмме опухоль выявляется в виде очага разрежения костной ткани без четких границ (рис. 15). Репаративные процессы в окружающей кости отсутствуют. Окончательный диагноз при первичном раке челюсти чаще всего можно установить на основании данных патоморфологических исследований.



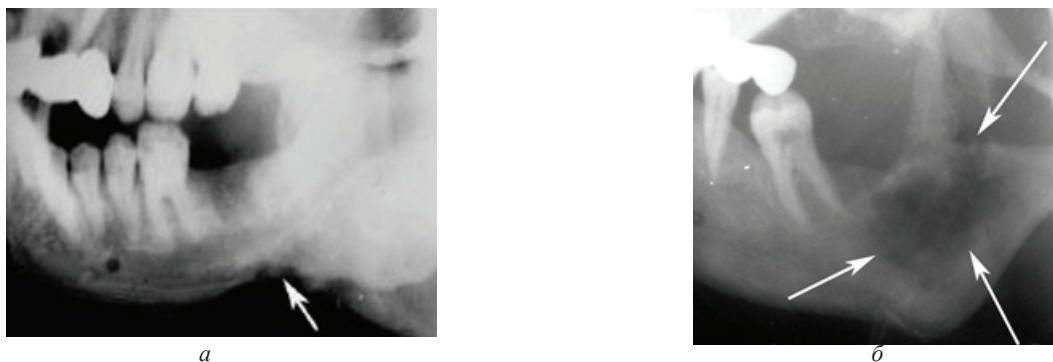
Рис. 15. Рентгенограмма больного с первичным раком нижней челюсти. Опухоль указана стрелкой

Вторичный (периферический) рак челюсти возникает при распространении опухолевого процесса из окружающих тканей на кость. При вторичном раке первичная опухоль локализуется на слизистой оболочке альвеолярного отростка или в мягких тканях дна полости рта, прилежащих к ниж-





*Рис. 16. Внешний вид больной со вторичным раком (белая стрелка) верхней челюсти слева (а). Компьютерная томограмма (б) этой больной (чёрные стрелки – локализация опухоли в костной ткани, жёлтые стрелки – прорастание опухоли в окружающие мягкие ткани). На сонограмме в В-режиме (в) визуализируется гипохогенное образование округлой формы с нечёткими границами и неровными контурами. В нижнем отделе образования определяется узкая гиперваскулярная тень – передне-боковая стенка верхнечелюстной кости. На сонограмме в режиме цветового доплеровского картирования (г) новообразование гиперваскуляризировано*



*Рис. 17. Рентгенограммы больных со вторичным раком нижней челюсти (а – опухоль распространяется со стороны мягких тканей дна полости рта, б – со стороны альвеолярного отростка). Распространение опухоли на костную ткань челюсти указано стрелками*

ней челюсти. На верхней челюсти очагом возникновения рака чаще является эпителий слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи, полости носа, решетчатого лабиринта, альвеолярного отростка и нёба, а также причиной появления вторичного рака могут быть мягкие ткани окружающие верхнечелюстную кость (рис. 16). В некоторых случаях могут встречаться вторичные опухоли челюстей метастатического происхождения. Чаще всего метастазируют в челюсти злокачественные опухоли молочной, щитовидной и предстательной желез, легких, желудка, матки, почки. По мере роста опухоли образуется кратерообразная язва с плотными краями и инфильтрированным дном, которая прорастает кортикальную кость челюсти в месте локализации первичного очага. Это приводит к возникновению болей в челюсти различной интенсивности, разрушению кости, расшатыванию зубов, появлению симптома Венсана.

При проведении рентгенографического исследования нижней челюсти обнаруживается деструкция костной ткани, а также отсутствие реактивных и репаративных процессов со стороны кости и надкостницы (рис. 17).

Фолликулярные кисты развиваются из зубного мешочка – скопления мезенхимальных клеток вокруг зубного органа, являющегося оболочкой зубного зачатка. Развитие кисты может произойти на любой стадии формирования зуба, что объясняет присутствие в фолликулярной кисте рудиментарного или нормально развитого зуба, а также отсутствие зуба в кисте (зубонесодержащие фолликулярные кисты). Фолликулярные кисты развиваются вокруг коронки непрорезавшегося зуба. Могут наблюдаться в любом возрасте, но чаще всего они обнаруживаются в более молодом возрасте. Выявляются как на верхней, так и на нижней челюстях.

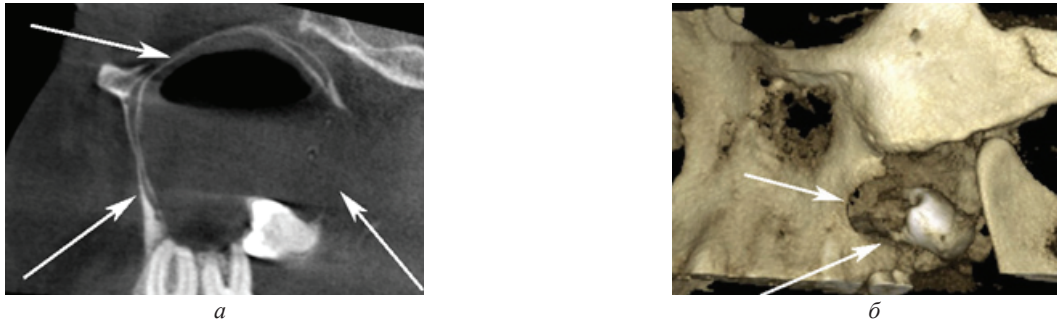


Рис. 18. Компьютерная томограмма (а) с 3D-реконструкцией (б) лицевых костей больной с фолликулярной кистой, расположенной на верхней челюсти (указана стрелками)

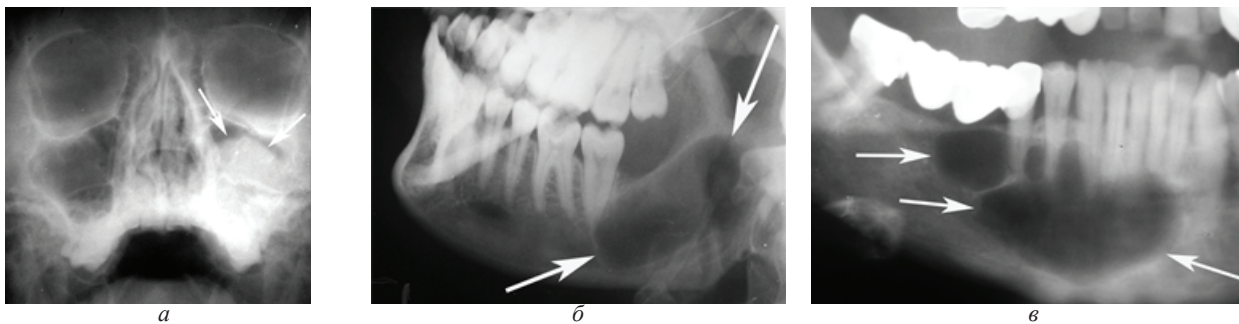


Рис. 19. Обзорная рентгенограмма верхней челюсти (а) и рентгенограммы нижней челюсти (б, в) больных с эпидермоидными кистами (указаны стрелками)

Рост кисты бессимптомный. При осмотре больного можно выявить сохранившийся молочный зуб и отсутствие постоянного зуба в зубном ряду (исключением будет развитие кисты из сверхкомплектного зуба). Фолликулярные кисты редко нагнаиваются. Часто обнаруживаются случайно при рентгенографическом обследовании.

На рентгеновском снимке определяется гомогенное разрежение костной ткани округлой или овальной формы с четкими ровными границами. В полость фолликулярной кисты обращена коронковая часть непрорезавшегося зуба (рис. 18). Корень зуба всегда находится за пределами кисты. Если фолликулярная киста является зубонесодержащей, то рентгенологически отличить ее от других кист невозможно. Окончательный диагноз устанавливается после проведения патогистологического исследования.

Эпидермоидная киста (кератокиста, эпидермоид челюсти, холестеатома) развивается чаще в нижней челюсти. Чаще выявляются у взрослых. Рост их бессимптомный, медленный, поэтому клиническая симптоматика появляется поздно, когда киста уже достигает больших размеров и не отличается от других кист челюстей. Данные кисты могут нагнаиваться.

На рентгенограмме эпидермоидные кисты проявляются чаще в виде поликистомы, реже – как однокамерные (рис. 19). Представлены в виде обширного разрежения костной ткани с четкими, неровными контурами. В некоторых случаях, от основной кисты отходят эпителиальные тяжи с последующим развитием «дочерних» кист. В полость кисты обращены как интактные, так и периодонтитные зубы. Окончательный диагноз устанавливается после проведения патоморфологического исследования.

Другие особенности, которые характерны для ранее указанных опухолей и опухолеподобных образований челюстей, выявляются при проведении хирургического лечения

с последующим патоморфологическим исследованием и будут рассмотрены в следующих работах.

**Выводы.** Проведено клиническое обследование 267 больных с опухолями и опухолеподобными образованиями челюстей. Диагноз «амелобластома» был подтвержден только у 159 больных (в 59,6%). В остальных случаях (40,4%) мы наблюдали расхождение клинического и гистологического диагнозов, которое было связано как с неправильной оценкой клинической симптоматики опухоли, расположенной в челюстной кости, так и с ошибками при ранее проведенных гистологических исследованиях.

Предложенная нами рентгенологическая систематизация кистозных форм амелобластом позволяет уточнить характеристики опухоли, определить объем оперативного вмешательства и предоперационной подготовки больного.

Использование комплексного клинического обследования больных с опухолями и опухолеподобными образованиями челюстей (компьютерной томографии, рентгенологического и ультразвукового методов обследования) позволяет повысить точность при проведении их дифференциальной диагностики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии/А.А. Тимофеев – Киев: ООО «Червона Рута-Турс», 2012. – 1048 с.
2. Тимофеев А.А. Челюстно-лицевая хирургия и хирургическая стоматология/А.А. Тимофеев – Киев: ВСИ «Медицина», 2020. – Кн.1. – 992 с.
3. Ушко Н.О. Патогенез, диференційна діагностика, хірургічне лікування та профілактика ускладнень у хворих з амелобластомами щелеп: дис. на здобуття наук. ст. д. мед. н.: спеціальність 14.01.22 «Стоматологія»/Н.О. Ушко – Київ,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, 2018. – 321 с.  
4. Bilodeau EA. Odontogenic cysts and neoplasms/Bilodeau EA, Collins BM // Surg Pathol Clin. – 2017. - №10 (4). – P. 177 – 222.  
5. Effiom OA. Ameloblastoma: current etiopathological concepts

and management/Effiom OA, Ogundana OM, Akinshipo AO, Akintoye SO // Oral Diseases. – 2018. – V. 24, I. 3. – P. 307 – 316.  
6. Milman T. Ameloblastoma: 25 year experience at a single institution/Milman T., Ying GS, Pan W, LiVolsi V // Head Neck Pathol. – 2016. - №10 (4). – P. 513 – 520.

#### SUMMARY

### CLINICAL AND RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF AMELOBLASTOMAS OF JAWS AND THEIR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

**Tymofieiev O., Ushko N.**

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine*

The purpose of the study is to examine the clinical radiological features of the ameloblastomas through a comprehensive survey of patients and assess the possibility of conducting differential diagnosis based on the data obtained.

Under our observation there were 267 patients with benign tumors of the upper and lower jaws, which were carried out with a clinical examination and surgical treatment with subsequent histological examination of the material. An analysis of the clinical symptoms of ameloblastomas was carried out,

the X-ray systematization of cystic forms of this tumor was proposed.

The use of a comprehensive clinical examination of patients with tumors and tumor-like formations of jaws (computed tomography, radiological and ultrasound methods of examination) makes it possible to increase the accuracy during their differential diagnosis.

**Keywords:** benign tumors of jaws, cysts of jaws, malignant tumors of jaws, ameloblastomas.

#### РЕЗЮМЕ

### КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АМЕЛОБЛАСТОМ ЧЕЛЮСТЕЙ И ИХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

**Тимофеев А.А., Ушко Н.А.**

*Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, Киев, Украина*

Цель исследования – определить клинико-рентгенологические особенности амелобластом путем проведения комплексного обследования больных и на основании полученных данных оценить возможность проведения дифференциальной диагностики.

Наблюдались 267 больных доброкачественными опухолями верхней и нижней челюстей. Больным проведено общеклиническое обследование и хирургическое лечение с

последующим гистологическим исследованием материала. Проанализирована клиническая симптоматика амелобластом, предложена рентгенологическая систематизация кистозных форм данной опухоли. Использование комплексного клинического обследования (компьютерная томография, рентгенологические и ультразвуковые методы) больных с опухолями и опухолеподобными образованиями челюстей повышает точность их дифференциальной диагностики.

#### რეზიუმე

ყბების ამელობლასტომების კლინიკურ-რენტგენოლოგიური დახასიათება და მათი დიფერენციული დიაგნოსტიკა

ა.ტიმოფეევი, ნ.უშკო

უკრაინის პ.შუპიკის სახ. ჯანდაცვის ეროვნული უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ამელობლასტომების კლინიკურ-რენტგენოლოგიური თავისებურებების განსაზღვრა პაციენტების კომპლექსური გამოკვლევის გზით და მიღებული მონაცემების საფუძველზე დიფერენციული დიაგნოსტიკის შესაძლებლობის შეფასება.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 267 პაციენტი ზედა და ქვედა ყბების კეთილთვისებიანი სიმსივნეებით. პაციენტებს ჩატარდა ზოგადი კლინიკური კვლევა და ქირურგიული მკურნალობა მასალის შემდგომი

ჰისტოლოგიური კვლევით. გაანალიზებულია ამელობლასტომების კლინიკური სიმპტომატიკა, შემოთავაზებულია ამ სიმსივნის კისტოზური ფორმების რენტგენოლოგიური სისტემატიზაცია.

კომპლექსური კლინიკური კვლევის (კომპიუტერული ტომოგრაფია, რენტგენოლოგიური და ულტრაბგერითი მეთოდები) გამოყენება პაციენტებში ყბების სიმსივნეებით და სიმსივნის მსგავსი წარმონაქმნებით ზრდის მათი დიფერენციული დიაგნოსტიკის სიზუსტეს.

## NEAREST RESULTS OF TREATMENT OF EXACERBATED GENERALIZED PERIODONTITIS IN PATIENTS WITH MANIFESTATIONS OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS

Borysenko A., Kononova O., Timokhina T.

*Bohomolets National Medical University, Department of Therapeutic Stomatology, Kyiv, Ukraine*

The common etiological factor of periodontal disease is periodontopathogenic microflora. It is contained in small quantities in the human oral cavity. In the case of favorable circumstances (the presence of systemic diseases, reduced general or local resistance), it multiplies rapidly and causes periodontal disease: gingivitis or periodontitis [1,7,9-11,13]. Among these systemic lesions the stress occupies a significant place. The presence of these systemic lesions should be considered in the comprehensive treatment of periodontal disease. Among these systemic lesions, psychological stress occupies an important place [7,9-11].

The effect of psychoemotional stress on the patient's organism and periodontal tissue can be neutralized with medication. In order to prepare patients with generalized periodontitis with manifestations of psychoemotional stress, a set of drugs has been proposed: zoxone (0.002 g once a day), nicergoline (0.005 g 3 times a day), sibazone (0.005 g once a day) [2]. Experimental biochemical and pathohistological studies show the periodontal-protective effect of the proposed drug complex [3-5] and substantiate its use in clinical settings. Given the more pronounced manifestations of psychoemotional stress in patients with exacerbative generalized periodontitis in the case of this complex for the treatment of patients with exacerbative generalized periodontitis 2 times increased doses of nicergoline (0.01 g 3 times a day) and sibazone 0 (0, 01 g 3 times a day).

Aim of this study was to determine the nearest results of clinical efficacy of the modified proposed complex of adrenoblockers in the complex treatment of patients with generalized periodontitis of exacerbative course in the presence of psychoemotional stress.

**Material and methods.** This clinical study was conducted in a group of 70 patients with generalized periodontitis of I-II stage, exacerbative course and manifestations of psychological stress. The main group consisted of 40 patients, in the control group for comparison there were 30 patients. The distribution of patients is presented in Table 1.

In the complex treatment of patients of the main group used a modified enhanced complex of adrenoblockers to suppress the manifestations of psychological stress. Patients in the control group were treated similarly to patients in the main group, but without the use of a modified complex of adrenoblockers.

The level of psychological stress was assessed using questionnaires (DASS-21; Spielberger-Khanin). [6]. Subjects completed the Spielberger-Khanin questionnaire, which is used to determine personal and situational anxiety. Subsequently, the answers were evaluated according to the keys and the total num-

ber of points was calculated for all judgments separately on each of the scales (situational anxiety and personal anxiety).

Patients with generalized periodontitis were carefully removed all dental plaque and deposits with irrigation of periodontal pockets with 0.5% chlorhexidine solution. Subsequently, the subgingival surfaces of the tooth roots were thoroughly cleaned with the removal of softened cementum and dentin (so-called SRP therapy). Drug treatment of symptomatic gingivitis was performed according to its form - the exacerbative course of catarrhal gingivitis is the same in patients of both groups. The presence of inflammation in the gingiva was detected and assessed using the Schiller-Pisarev test (1962) and the PMA index according to C. Parma (1961). The state of oral hygiene was assessed using the OHI-S index (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964) and the O'Leary index, the assessment of the level of gingival bleeding by the PBI probing bleeding index (H.R. Mühlemann, S. Son, 1971) [1,10,11]. In general, the condition of the periodontium was assessed using the periodontal index (PI) by A.L. Russel [1,10,11]. The diagnosis of periodontal disease was established according to the classification of N. Danilevsky [1]. The obtained results were processed by statistical methods using personal computers.

**Results and discussion.** The effectiveness of the treatment led to a significant improvement in the hygienic condition of patients in both groups. This was confirmed by the improvement of the hygienic index OHI-S in 3.52 times from  $1.83 \pm 0.13$  points to  $0.52 \pm 0.05$  points. In patients with I stage of generalized periodontitis of the main group, the hygiene index OHI-S decreased 3.38 times from  $1.59 \pm 0.09$  points to  $0.47 \pm 0.05$  points, in patients with stage II generalized periodontitis, the hygiene index decreased in 3.09 times from  $1.89 \pm 0.17$  to  $0.61 \pm 0.07$  points (Table 2). The obtained values of the hygienic index testified to the achieved good hygienic level of the oral cavity.

In the control group among patients with stage I generalized periodontitis, the hygienic index of the oral cavity OHI-S decreased 2.46 times from  $1.65 \pm 0.16$  points to  $0.67 \pm 0.06$  points, in patients with stage II generalized periodontitis this index was reduced 2.07 times from  $1.84 \pm 0.17$  to  $0.89 \pm 0.07$  points. In general, in patients of the control group, the hygienic index decreased 2.19 times from  $1.73 \pm 0.17$  points to  $0.79 \pm 0.07$  points. The resulting condition of the oral cavity also corresponds to a good hygienic level of the oral cavity. These hygienic indices in their value in patients of the main and control groups differed ( $p < 0,05$ ) statistically significantly.

Table 1. Distribution of patients with generalized periodontitis

| Groups of subjects patients | Periodontal disease                  |       |                                       |       | Age (years) | Total number of patients |       |
|-----------------------------|--------------------------------------|-------|---------------------------------------|-------|-------------|--------------------------|-------|
|                             | I stage of generalized periodontitis |       | II stage of generalized periodontitis |       |             | abs.                     | %     |
|                             | abs.                                 | %     | abs.                                  | %     |             |                          |       |
| Main group                  | 17                                   | 42,50 | 23                                    | 57,50 | 28,33       | 40                       | 100,0 |
| Control group               | 14                                   | 46,67 | 16                                    | 53,33 | 29,15       | 30                       | 100,0 |
| Total                       | 31                                   | 44,29 | 39                                    | 55,71 | 27,25       | 70                       | 100,0 |



Table 2. Index assessment of periodontal tissues in patients with generalized periodontitis with manifestations of psychoemotional stress after treatment (M±m)

| Indicators                     | Examination terms | Generalized periodontitis |           |            |           |
|--------------------------------|-------------------|---------------------------|-----------|------------|-----------|
|                                |                   | Stage I                   |           | Stage II   |           |
|                                |                   | Groups                    |           |            |           |
|                                |                   | Main                      | Control   | Main       | Control   |
| OHI-S (points)                 | Before treatment  | 1.59±0.09                 | 1.65±0.16 | 1.89±0.17  | 1.84±0.17 |
|                                | After treatment   | 0.47±0.05*                | 0.67±0.06 | 0.61±0.07* | 0.89±0.07 |
| Index O`Leary (%)              | Before treatment  | 55,1±5,1                  | 62,1±5,2  | 81,4±5,8   | 74,6±5,4  |
|                                | After treatment   | 10,9±0,91*                | 14,5±0,93 | 12,8±0,95* | 17,5±1,4  |
| Schiller-Pisarev test (points) | Before treatment  | 2,51±0,25                 | 2,59±0,26 | 2,91±0,29  | 2,95±0,29 |
|                                | After treatment   | 1,19±0,09*                | 1,43±0,14 | 1,41±0,09* | 1,61±0,16 |
| PMA index (%)                  | Before treatment  | 73,15±2,8                 | 78,9±2,8  | 79,5±2,9   | 82,2±2,7  |
|                                | After treatment   | 10,4±0,75*                | 13,9±0,7  | 13,9±1,1*  | 14,8±0,9  |
| PBI index (points)             | Before treatment  | 2,59±0,19                 | 2,59±0,19 | 2,83±0,19  | 2,87±0,19 |
|                                | After treatment   | 0,65±0,06*                | 0,84±0,07 | 0,74±0,07* | 0,92±0,08 |
| Periodontal index PI (points)  | Before treatment  | 1,77±0,39                 | 1,85±0,43 | 3,49±0,36  | 3,61±0,47 |
|                                | After treatment   | 0,62±0,06*                | 0,88±0,02 | 0,85±0,08* | 0,99±0,07 |

notes: \* data significantly ( $p < 0.05$ ) differ from the data of the control subgroup

The improvement of the hygienic condition of the oral cavity was also evidenced by the data of the O`Leary periodontal index. The treatment led to a decrease in the values of this index in patients of both groups. In general, patients in the main group showed a decrease in the value of the O`Leary periodontal index in 4.92 times from 60.33±5.4% to 12.25±0.91%. In patients with stage I generalized periodontitis of the main group, the periodontal index O`Leary decreased 5.05 times from 55.13±5.1% to 10.91±0.91%, in patients with stage II generalized periodontitis, the O`Leary index decreased 6.36 times from 81.4±5.7% to 12.8±0.95% (Table 2). Thus, the obtained values of the O`Leary periodontal index confirmed the achievement of good hygienic condition of the oral cavity.

In the control group in the case of stage I generalized periodontitis, the value of the O`Leary periodontal index was reduced 4.29 times from 62.1±5.2% to 14.5±0.93%, and in patients with stage II generalized periodontitis O`Leary periodontal index was reduced 4.27 times from 74.6±5.4% to 17.5±1.4%. Thus, in the control group, the value of the O`Leary index was reduced 4.29 times from 68.34±6.2% to 15.9±0.13% (Table 2). The values of O`Leary periodontal index in patients of the main and control groups were statistically significant ( $p < 0.05$ ).

After the course of treatment, the gingival mucous membrane was pale pink, almost no bleeding during brushing and probing. There were no dental deposits and plaques on the teeth. Patients had significantly reduced pathological mobility of the teeth. Only 7 (30.44%) of 23 patients with stage II disease had mobility of the lower front teeth of grade I. Inflammation in the gingiva according to the Schiller-Pisarev test was absent in 14 of 17 (82.35%) patients with stage I generalized periodontitis and in 14 of 23 (60.87%) patients with stage II generalized periodontitis. In numerical terms, the value of this sample (iodine number by Svrakov) in patients of the main group decreased 2.23 times from 2.79±0.28 before treatment to 1.25±0.09 after treatment ( $p < 0.05$ ): in the stage I 2.11 times from 2.51±0.25 to 1.19±0.09 and in the stage II 2.06 times from 2.91±0.29 to 1.41±0.09. In patients of the control group, it decreased by 1.84 times and was 2.89±0.27 before and 1.57±0.09 ( $p < 0.05$ ) after treatment; at the

stage I decreased 1.81 times from 2.59±0.26 to 1.43±0.14 and at the stage II 1.83 times from 2.95±0.29 to 1.61±0.16 (Table 2). The obtained data were statistically significantly different ( $p < 0.05$ ).

To quantitatively comparing the level of gingival inflammation, the PMA index was used (Table 2). In the case of the stage I of generalized periodontitis of patients of the main group, the value of the PMA index was reduced 7.03 times from 73.15±2.8% to 10.4±0.75%. In the presence of stage II of generalized periodontitis, the PMA index was reduced 5.72 times from 79.5±2.9% to 13.9±1.1%. In patients of the main group, the PMA index decreased 6.41 times from 76.3±2.7% and amounted to 11.9±0.77%. In the control group in the case of the stage I of generalized periodontitis, the value of the PMA index was reduced 5.68 times from 78.9±2.8% to 13.9±0.7%, and in patients with the stage II of generalized periodontitis, the value of the PMA index was reduced 5.55 times from 82.2±2.7% to 14.8±0.9%. Thus, in the control group, the value of the PMA index was reduced 5.78 times from 81.2±3.51% to 14.05±0.98%. The values of the PMA index of patients in the main and control groups were statistically significantly different ( $p < 0.05$ ).

The complex treatment led to a decrease in the level of gingival bleeding, as evidenced by the value of the PBI index (Table 2). In the case of the stage I of generalized periodontitis of patients of the main group, the value of the PBI index decreased 3.98 times ( $p < 0.05$ ) from 2.59±0.19 points to 0.65±0.06 points. In the presence of II degree of generalized periodontitis, the PBI index was reduced by 3.45 times: from 2.83±0.19 points to 0.82±0.07 points. In patients of the main group, the PBI index decreased 3.66 times from 2.71±0.19 points to 0.74±0.07 points. In the control group in the case of I degree of generalized periodontitis, the value of the PBI index was reduced 3.08 times from 2.59±0.19 points to 0.84±0.07 points ( $p < 0.005$ ). In patients with stage II generalized periodontitis, the value of the PBI index was reduced by 3.11 times: from 2.87±0.19 points to 0.92±0.08 points. In the control group, the value of the PBI index was reduced by 3.09 times: - from 2.75±0.19 points to 0.89±0.08 points.

The general condition of the periodontium can be assessed using the periodontal index (PI). There are some positive changes in the PI index after treatment: in the presence of the stage I of generalized periodontitis in patients of the main group, its value decreases 2.85 times from  $1.77 \pm 0.39$  points to  $0.62 \pm 0.06$  points (table. 2). In the presence of the stage II of dystrophic-inflammatory process in patients of the main group, the value of the periodontal index decreased by 4.11 times from  $3.49 \pm 0.36$  to  $0.85 \pm 0.08$  points. Thus, in patients of the main group, the PI index decreased 3.85 times from  $2.65 \pm 0.5$  to  $0.68 \pm 0.05$  points. In patients of the control group with stage I, the value of the periodontal index decreased 2.10 times from  $1.85 \pm 0.43$  points to  $0.88 \pm 0.02$  points; with the stage II of generalized periodontitis, the value of the PI index decreased 3.64 times from  $3.61 \pm 0.47$  points to  $0.99 \pm 0.07$  points. In general, the value of the periodontal index decreased 3.52 times from  $2.78 \pm 0.47$  to  $0.79 \pm 0.08$  points. These values of the periodontal index in patients of the main and control groups were statistically significant ( $p < 0.05$ ).

In general, the data of the index assessment of the periodontal condition after treatment are presented in Table 2.

An extensive body of clinical research revealed that psychological stress may have a negative effect on periodontal treatment outcomes [12]. Furthermore, antidepressants (fluoxetine) have demonstrated suppressive effects on the inflammatory response and on periodontal disease severity not only in a rat ligature-induced periodontitis model, but also in patients with periodontitis with psychological stress [8]. Thus, clinical studies on the use of the proposed complex of adrenergic blockers [2-5] have shown high clinical efficiency, which confirms the need for drug correction of psychoemotional stress in the treatment of patients with generalized periodontitis.

**Conclusion.** Thus, the obtained clinical and laboratory results of examination of patients in the nearest terms of observations indicate the clinical effectiveness of the complex of adrenoblockers for the treatment of patients with generalized periodontitis with manifestations of psychosomatic stress.

## REFERENCES

1. Борисенко А.В. Заболевания пародонта. – К.: «Медицина». 2018. – 456 с.
2. Кононова О.В. Экспериментальне обґрунтування застосування адреноблокаторів. // Сучасна стоматологія, 2018; 2: 86-89.
3. Кононова О.В. Патогістологічне дослідження впливу комплексу адреноблокаторів на регенерацію кістки щелепи.// Сучасна стоматологія, 2018; 3: 36-38.
4. Кононова О.В. Влияние линкомицина на состояние пародонта у крыс с адреналиновым стрессом. // Вісник стоматології. 2016; 96 (3): 26-28.
5. Кононова О.В., Борисенко А.В., Левицкий А.П. Влияние оральных гелей квертулина и адреноблокаторов на состояние пародонта у крыс с адреналиновым стрессом. // Вісник стоматології. 2016; 97 (4): 8-11.
6. Радюк О.М. Восьмифакторный личностный опросник Спилберга-Радюка. – Минск, РИВШ; 2009. - 96 с..
7. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: case definitions and diagnostic considerations. // J Clin Periodontol. 2018;45(Suppl 20):171–189.
8. Bhatia, A., Sharma, R.K., Tewari, S., Khurana, H., Narula, S.C. Effect of fluoxetine on periodontal status in patients with depression: a cross-sectional observation study. // J. Periodontol. 2015; 86:927–935.
9. Jepsen S, Caton JG, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. // J Clin Periodontol. 2018;45(Suppl 20):219–229
10. Lang N.P., Lindhe J. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. – Somerset : Wiley Blackwell, 2015. - 1480 p.
11. Newman M., Takei H., Klokkeveld P., Carranza F. Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 13th Edition. – St. Louis: Saunders, 2018. - 944 p.
12. Spector, A.M., Postolache, T.T., Akram, F. *et al.* Psychological Stress: A Predisposing and Exacerbating Factor in Periodontitis. // Curr Oral Health Rep. 2020; 7: 208–215.
13. Tonetti M.S., Van Dyke T.E. Working group 1 of the joint EFP/AAP Workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop Periodontitis and Systemic Diseases. // J Periodontol. 2013;84(4 Suppl):24–29.

## SUMMARY

### NEAREST RESULTS OF TREATMENT OF EXACERBATED GENERALIZED PERIODONTITIS IN PATIENTS WITH MANIFESTATIONS OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS

**Borysenko A., Kononova O., Timokhina T.**

*Bohomolets National Medical University, Department of Therapeutic Stomatology, Kyiv, Ukraine*

To date, the common etiological factor of periodontal disease is periodontopathogenic microflora. In the case of favorable circumstances (the presence of systemic diseases, reduced general or local resistance), it multiplies rapidly and causes periodontal disease: gingivitis or periodontitis. Among these systemic lesions, psychological stress occupies a significant place. This should be taken into account in the complex treatment of patients with generalized periodontitis. In view of this, a drug regimen for the preparation of patients with generalized periodontitis of exacerbative course with the presence of psychoemotional stress with the use of a modified complex of adrenoblockers.

Aim of the study: to determine the nearest results of clinical efficacy of the modified proposed complex of adrenoblockers in the complex treatment of patients with generalized periodontitis of exacerbative course in the presence of psychoemotional stress.

This clinical study was conducted in a group of 70 patients with generalized periodontitis of I-II stage, exacerbative course and manifestations of psychological stress. Drug treatment was performed using a modified proposed premedication complex adrenoblockers. A comprehensive examination of the periodontal tissues of patients before and after treatment was performed. To assess the clinical effectiveness of treatment used Schiller-Pisarev test, PMA index by C. Parma (1961), hygienic index OHI-S (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964), PBI index (H.R. Mühlemann, S.Son, 1971), periodontal index PI (A.L. Russel, 1956). The level of psychological stress was assessed using questionnaires DASS-21 and Spielberger-Khanin.

It was found that the inclusion of the proposed modified premedication complex adrenoblockers in the complex therapy of patients with generalized periodontitis of exacerbative course with manifestations of psychoemotional stress can effectively suppress the dystrophic-inflammatory process in periodontal tis-

sues. This confirms the decrease in the indices of PMA, OHI-S, PBI, PI in the near future.

The use of the proposed modified premedication with a complex of adrenoblockers can increase the effectiveness of treatment of patients with generalized periodontitis of exacerbative course with manifestations of psychoemotional stress.

**Keywords:** generalized periodontitis of exacerbative course, patients with manifestations of psychoemotional stress, modified drug premedication with a complex of adrenoblockers, the nearest terms of observation.

## РЕЗЮМЕ

### БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА С ОБОСТРИВШИМСЯ ТЕЧЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

**Борисенко А.В., Кононова О.В., Тимохина Т.А.**

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра терапевтической стоматологии, Киев, Украина*

Цель исследования - определить ближайшие результаты клинической эффективности предложенного модифицированного комплекса адреноблокаторов в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом с обострившимся течением на фоне психоэмоционального стресса.

Клиническое исследование проведено на группе из 70 больных генерализованным пародонтитом I-II степени с обострившимся течением и проявлениями психологического стресса. Медикаментозное лечение проводилось с использованием предложенного авторами модифицированного премедикационного комплекса адреноблокаторов. Проведено комплексное обследование тканей пародонта пациентов до и после лечения. Для оценки клинической эффективности применяемого лечения использовали пробу Шиллера-Писарева, индекс РМА по С. Ратна, гигиенический индекс (ОHI-S), индекс кровоточивости (PBI), пародонтальный индекс (PI). Уровень психологического стресса оценивался с помощью опросника DASS-21 и Spielberger-Ханина.

Установлено, что включение предложенного модифицированного премедикационного комплекса адреноблокаторов в комплексную терапию больных генерализованным пародонтитом с обострившимся течением и проявлениями психоэмоционального стресса позволяет эффективно по-

давливать дистрофически-воспалительный процесс в тканях пародонта, что подтверждается снижением индексов РМА, ОHI-S, PBI, PI в ближайшие сроки обследования.

## რეზიუმე

გენერალიზებული პაროდონტიტის გამწვავებული მიმდინარეობის მკურნალობის უახლოესი შედეგები პაციენტებში ფსიქოემოციური სტრესის გამოვლინებებით

ა.ბორისენკო, ო.კონონოვა, ტ.ტიმოხინა

ა.ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, თერაპიული სტომატოლოგიის კათედრა, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადრენობლოკატორების მოდიფიცირებული კომპლექსის უახლოესი კლინიკური ეფექტურობის განსაზღვრა გენერალიზებული პაროდონტიტის გამწვავებული მიმდინარეობის მქონე პაციენტების მკურნალობაში ფსიქოემოციური სტრესის ფონზე.

კლინიკური კვლევა ჩატარდა 70 პაციენტზე I-II ხარისხის გენერალიზებული პაროდონტიტის გამწვავებული მიმდინარეობით და ფსიქოემოციური სტრესის გამოვლინებით. მედიკამენტური მკურნალობა ჩატარდა ადრენობლოკატორების შემოთავაზებული მოდიფიცირებული პრემედიკამენტური კომპლექსით. ჩატარებულია პაციენტების პაროდონტის ქსოვილების კომპლექსური კვლევა მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ. ჩატარებული მკურნალობის კლინიკური ეფექტურობის შეფასებისათვის გამოყენებული იყო შილერ-პისარევის სინჯი, პარმას ინდექსი, ჰიგიენური ინდექსი (OHI-S), სისხლდენის ინდექსი (PBI), პაროდონტული ინდექსი (PI). ფსიქოლოგიური სტრესის დონე შეფასდა DASS-21 და სპილბერგერ-ხანინის კითხვარების გამოყენებით.

დადგენილია, რომ შემოთავაზებული ადრენობლოკატორების მოდიფიცირებული პრემედიკამენტური კომპლექსის ჩართვა გენერალიზებული პაროდონტიტის გამწვავებული მიმდინარეობის და ფსიქოემოციური სტრესის გამოვლინებების მქონე პაციენტების კომპლექსურ თერაპიაში იძლევა პაროდონტში დისტროფიულ-ანთებითი პროცესის ეფექტურად დათრგუნვის საშუალებას, რაც დასტურდება PMA, OHI-S, PBI, PI ინდექსების შემცირებით გამოკვლევის უახლოეს ვადებში.

## GENDER AND AGE ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY OF CHILDHOOD EPILEPSY AND ITS PROGNOSIS

<sup>1</sup>Sukhonosova O., <sup>2,3</sup>Toporkova O.

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education;

<sup>2</sup>KNP "City Children's Hospital No. 5"; <sup>3</sup>Kharkiv International Medical University, Ukraine

The World Health Organization estimates that 2.4 million people are diagnosed with epilepsy each year. The total incidence of lifelong epilepsy is 1,099 per 100,000 people [1,6,12,18].

Studies show that epilepsy affects 0.5% to 1% of children and is the most common chronic neurological condition in childhood [2,8,10,17]. According to the commission of the International Antiepileptic League, in most developed countries, 50-70 cases per 100,000 population are registered annually [11,14,16]. The prevalence of active epilepsy in childhood is 3.2 – 5.5 per 1000 children in high income countries and 3.6 – 44 per 1000 children in low/medium income countries [3,7,9,11,19].

Thus, significant prevalence of epilepsy in childhood determines the importance of studying its epidemiology. The additional importance of studying the epidemiology of childhood epilepsy is defined not only by the frequency of the disease, but also by its potentially serious consequences - impaired psychomotor skills and higher cortical functions, which can lead to disability [4,5,13,15].

The purpose of the research was to study age and gender characteristics of such epidemiological indicators of childhood epilepsy as prevalence, incidence and disability and to create accurate prognosis.

**Material and methods.** Dynamic epidemiological monitoring of epilepsy in children and adolescents in the Kharkiv region was conducted, the prevalence, incidence, disability and primary disability because of epilepsy during 2006–2020 were analyzed and a prognosis of these indicators was created and tested on the data of 2016–2020.

In the process of epidemiological research, a method of accounting for morbidity according to the number of patients turning for treatment to medical facilities was used. We also took into account medical records, analysis of outpatient charts, case histories of inpatients, data on dispensary groups, annual reports

of treatment and prevention facilities for 2006- 2020.

SPSS Statistics 19.0 and Statistica 64 version 10 software packages were used for statistical processing of the results obtained, and Microsoft Excel for Windows operating system was used for the implementation of the obtained prognostic models. The results were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results and discussion.** The study presents results for the following groups of patients: preschool patients (in the age group up to 6 years) – 337 (33.14%), school age patients (7 to 14 years of age) – 414 (40.7%) and adolescents (15-17 years of age) - 266 (26.16%). Patients of early age groups accounted for 17.8% of the total number, while the age group up to 1 year was represented by 44 children (4.33%) (Table 1).

Correlation of patients by gender showed a predominance of boys - 571 persons (56.15%) against 446 (43.85%) girls, which is consistent with earlier data on some prevalence of the disease (except for some forms) in males, although this issue remains a matter of debate. The highest prevalence is in boys under 6 years and 15-17 years of age.

When analyzing the data presented in table.1, the fact that the number of girls in pre-pubertal age is increasing, draws attention. This change in composition of the groups is probably due to the fact that puberty is one of the most difficult for the female body. Physiological instability of puberty and cyclic hormonal fluctuations often lead to disruption of protective antiepileptic mechanisms and the onset of the disease. This age is accompanied by intense hormonal changes with increasing levels of estrogen, which have a pronounced pro-convulsive activity.

Analysis of various forms of epilepsy showed that the number of symptomatic forms in children (704 (69.22±1.45%) cases) prevails compared with idiopathic (227 (22.32±1.31%) cases) and cryptogenic (86 (8.46±0.87%) cases) forms (Table 2).

Table 1. Distribution of children with epilepsy by age and gender

| Age         | Girls  |        | Boys   |        | Total  |        |
|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|             | Number | %      | Number | %      | Number | %      |
| 3mon–1 year | 21     | 47,73% | 23     | 52,27% | 44     | 4,33%  |
| 1–3 years   | 64     | 46,72% | 73     | 53,28% | 137    | 13,47% |
| 4–6 years   | 57     | 36,54% | 99     | 63,46% | 156    | 15,34% |
| 7–10 years  | 96     | 46,60% | 110    | 53,40% | 206    | 20,26% |
| 11–14 years | 98     | 47,12% | 110    | 52,88% | 208    | 20,45% |
| 15–17 years | 110    | 41,35% | 156    | 58,65% | 266    | 26,16% |
| Total       | 446    | 43,85% | 571    | 56,15% | 1017   | 100    |

Table 2. Division of patients into different forms of epilepsy by gender

| Forms of epilepsy | Girls  |        | Boys   |        | Total  |        |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                   | Number | %      | Number | %      | Number | %      |
| symptomatic       | 399    | 56,68  | 305    | 43,32  | 704    | 69,22% |
| idiopathic        | 120    | 52,86  | 107    | 47,14  | 227    | 22,32% |
| cryptogenic       | 34     | 39,53  | 52     | 60,47  | 86     | 8,46%  |
| Total             | 446    | 43,85% | 571    | 56,15% | 1017   | 100    |



The distribution of different forms of epilepsy is given in table 2, which shows that symptomatic epilepsy is more common in boys than in girls, idiopathic forms are more common in girls, and cryptogenic - in boys respectively.

In 2020 prevalence of epilepsy among children in the Kharkiv region was 3.26 per 1000. The growth rate of epilepsy occurred during 2 periods (2014-2015 and 2020), which can be explained by migration of population and increased impact of stressors.

The changes in epilepsy prevalence among children of different age groups in 2006–2020 are presented in Fig. 1, the data of which indicate the highest prevalence of epilepsy in adolescents.

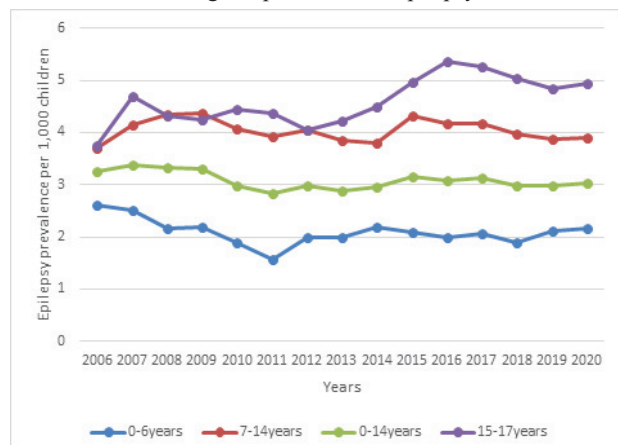


Fig. 1. Dynamics of epilepsy prevalence among children of different age groups in 2006–2020

The analysis of epidemiological assessment of epilepsy in children in the Ukrainian population by long-term observation in a large region of Ukraine (the Kharkiv region) during 2006–2020 showed that the average prevalence of epilepsy among children in the Kharkiv region was  $3.36 \pm 0.05$  per 1,000 children, in the age group 0–6 years -  $2.08 \pm 0.07$ , 7–14 years -  $4.08 \pm 0.07$ , 15–17 years -  $4.56 \pm 0.13$  ( $p < 0.05$ ), in comparison with the indicator for Ukraine of 3.21 ( $p > 0.05$ ).

The incidence of epilepsy in the Kharkiv region in 2020 in children aged 0–17 years is 0.45 per (196 children). The incidence of epilepsy varies among different age groups (Fig.2). Thus, the peak incidence occurs in the age group of 0-6 years, the second highest is observed in the group of 7-14 years and the lowest incidence occurs in the group of 15-17 years.

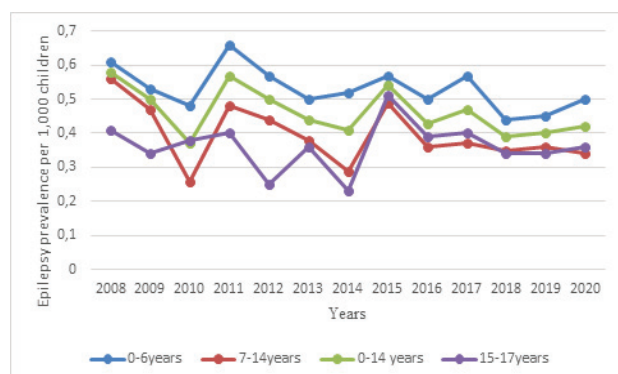


Fig. 2. Dynamics of epilepsy incidence among children of different age groups in 2006–2020

The average incidence of epilepsy in 2006–2020 in the Kharkiv region in children aged 0–17 years is  $0.48 \pm 0.02$  ‰ ( $p >$

$0.05$ ), in the age group 0–6 years -  $0.56 \pm 0.02$  ‰, 7–14 years -  $0.38 \pm 0.03$  ‰ ( $p < 0.05$ ), 15–17 years -  $0.37 \pm 0.02$  ‰ ( $p > 0.05$ ).

In 2020 children with epilepsy account for 289 people (18.4%) of all the children with disabilities due to diseases of the nervous system (1574 people) in the Kharkiv region.

The dynamics of disability indicators from epilepsy among different age groups of children (0–17 years) of the Kharkiv region in 2006–2020 is presented in Fig. 3, which shows that the disability rate is the highest in the age group of 15–17 years.

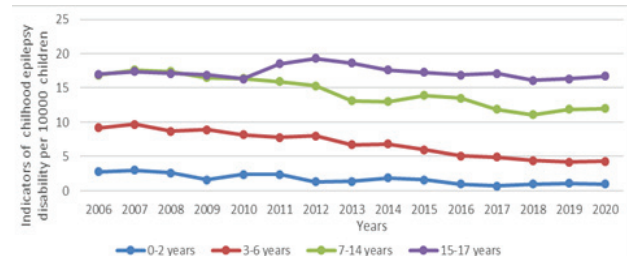


Fig. 3. Dynamics of indicators of disability in epilepsy among different age groups of children (0-17 years) in the Kharkiv region for 2006-2020

The largest number of socially maladapted children is between the ages of 7 and 14, i.e. children of the school age. These data are needed to calculate the provisions of inclusive education for children with epilepsy in secondary schools. About 300 children need such arrangement annually.

The average disability rates among the child population of the Kharkiv region for 2006–2020 are  $10.95 \pm 0.42$  per 10,000 children. The average disability in the age group 0–2 years is  $1.8 \pm 0.23$ , 3–6 years is  $7.26 \pm 0.51$ , 7–14 years is  $14.81 \pm 0.63$ , 15–17 years -  $17.39 \pm 0.28$  ( $p < 0.05$ ).

Fig. 4 presents the dynamics of primary disability indicators with epilepsy among different age groups of children (0–17 years) of the Kharkiv region for 2006–2020. According to our study the indicator of primary disability tends to decrease.

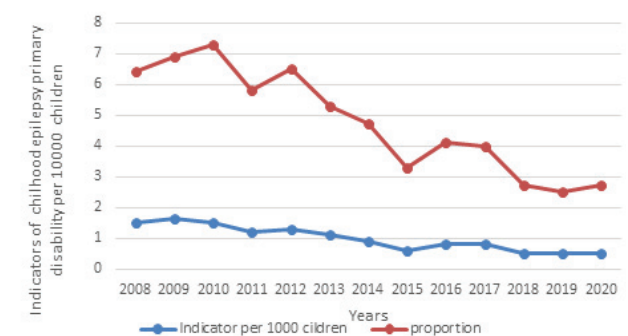


Fig. 4. Dynamics of indicators of primary disability in epilepsy among children (0-17 years) in the Kharkiv region for 2006-2020

The average rate of primary disability among children in the Kharkiv region for 2006–2020 is  $0.99 \pm 0.12$  per 10,000 children.

We tried to create a forecast of the prevalence, incidence, disability and primary disability in the form of a mathematical equation of linear regression (Fig. 5, 6, 7, 8).

The generated forecast of prevalence and incidence of epilepsy among the pediatric population on the indicators of 2006–2015 corresponds to the quadratic regression equation:

$$\text{Prevalence} = 24335,4946 - 24,1736 * x + 0,006 * x^2,$$

$$\text{Incidence} = 3375,8478 - 3,3459 * x + 0,008 * x^2.$$

The approbation of the forecast was carried out on the indicators of 2016–2020 and their probability was proved (Figs. 5, 6).

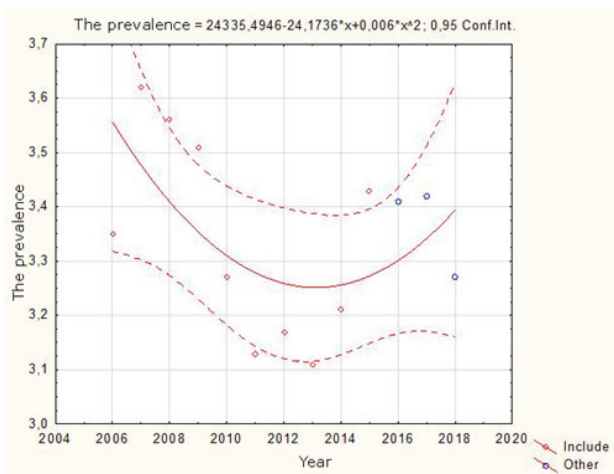


Fig. 5. Quadratic regression equation for predicting the prevalence of epilepsy in children in the Kharkiv region

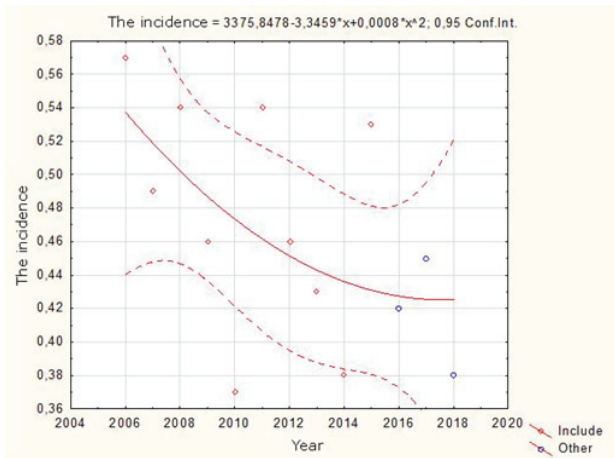


Fig. 6. Quadratic regression equation for the prognosis of incidence of epilepsy in children in the Kharkiv region

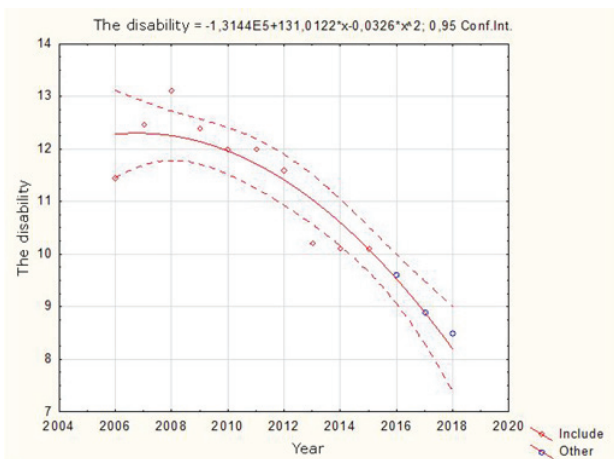


Fig. 7. Quadratic regression equation for predicting the development of disability due to epilepsy in children in the Kharkiv region

The generated prediction of children’s disability for epilepsy corresponds to the equation of both a linear regression:

Disability =  $696.2507 - 0.3406 * x$ ,  $r^2 = 0.8140$   
 Primary disability =  $205,1733 - 0,1015 * x$ ,  $r^2 = 0,9119$   
 and a quadratic regression:  
 Disability =  $-1.3144E5 + 131.0122 * x - 0.0326 * x^2$   
 Primary disability =  $12681,1783 - 12,5031 * x + 0,031x^2$ .  
 These equations allow us to conclude that disability figures for children with epilepsy is steadily declining (Figs. 7, 8).

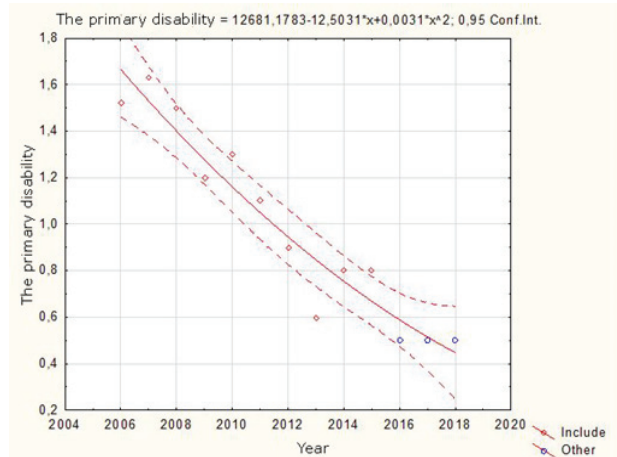


Fig. 8. Quadratic regression equation for predicting the development of primary disability due to epilepsy in children of the Kharkiv region

Given the current trend in the dynamics of disability the forecast for the next 5-7 years can be considered encouraging – we expect stabilization of “indicators” of disability in patients with epilepsy among children.

However, the fact that the rate of disability decreases in the age groups 0–2 and 14–17 deserves further attention. This situation can be explained by the following factors: in young children the main etiological factors of epilepsy are perinatal lesions of the central nervous system and congenital malformations of the central nervous system. It is also the time when epileptic encephalopathies, which are specific to early age, mostly develop. In adolescents this can be explained by the progressive type of epilepsy, comorbidities and traumatic brain injuries. During adolescence, patients often violate the daily routine and mode of taking antiepileptic drugs, which can lead to failure of remission.

**Conclusions.** Thus, the results of the presented study allowed to analyze groups of children under 18 years of age with epilepsy, to determine the number of epidemiological indicators in the Kharkiv region, which further allowed to provide comparative characteristics and more in-depth studies of childhood epilepsy throughout Ukraine. The research results formed the basis for a comprehensive program to improve organizational aspects of anti-epileptic services. These indicators make it possible to ensure timely detection and initiation of treatment of patients with epilepsy, which improves the medical and social prognosis of patients, helps prevent serious consequences of the disease and disability of patients.

**Conflict of Interest Statement.** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## REFERENCES

1. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study.// Pe-

diatrics. 2017 May;139(5):e20163908. doi: 10.1542/peds.2016-3908. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28557750

2. Aaberg KM, Surén P, Søråas CL, et al. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort // *Epilepsia*. 2017 Nov;58(11):1880-1891. doi: 10.1111/epi.13913.

3. Aaberg KM, Bakken IJ, Lossius MI, et al. Comorbidity and Childhood Epilepsy: A Nationwide Registry Study. // *Pediatrics*. 2016 Sep;138(3):e20160921. doi: 10.1542/peds.2016-0921.

4. Auvin S, Wirrell E, Donald KA, et al. Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission. // *Epilepsia*. 2018 Oct;59(10):1867-1880. doi: 10.1111/epi.14549.

5. Baca CB, Barry F, Vickrey BG, Caplan R, Berg AT. Social outcomes of young adults with childhood-onset epilepsy: A case-sibling-control study. // *Epilepsia*. 2017 May;58(5):781-791. doi: 10.1111/epi.13726.

6. Berg AT, Rychlik K, et al. Determinants of Social Outcomes in Adults With Childhood-onset Epilepsy. // *Pediatrics*. 2016 Apr;137(4):e20153944. doi: 10.1542/peds.2015-3944.

7. Berg AT, Wusthoff C, Shellhaas RA, et al. Immediate outcomes in early life epilepsy: A contemporary account. // *Epilepsy Behav*. 2019 Aug;97:44-50. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.011.

8. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. // *Epileptic Disord*. 2015 Jun;17(2):117-23. doi: 10.1684/epd.2015.0736.

9. Casetta I, Pugliatti M, Faggioli R, et al. Incidence of childhood and adolescence epilepsy: a community-based prospective study in the province of Ferrara and in Copparo, Italy, 1996-2005. // *Eur J Neurol*. 2012 Feb;19(2):312-6. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03506.x.

10. Dahl-Hansen E, Koht J, Syvertsen M. Epilepsy at different ages-Etiologies in a Norwegian population. // *Epilepsia Open*. 2018 Dec 21;4(1):176-181. doi: 10.1002/epi4.12292.

11. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis. // *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):296-303.

12. Jennum P, Pickering L, Christensen J, Ibsen R, Kjellberg J. Morbidity and mortality of childhood- and adolescent-onset epilepsy: A controlled national study. // *Epilepsy Behav*. 2017 Jan;66:80-85. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.10.023.

13. Litovchenko TA, Dubenko AE, Sukhonosova OY, Voitiuk AA. Dynamics of epidemiological indications of epilepsy prevalence, morbidity and disability among children in Kharkiv region, Ukraine. // *Wiad Lek*. 2018;71(4):883-887.

14. Okamoto K, Fukuda M, Saito I, Horiuchi I, Okazawa T, Ishii E. Incidence of childhood epilepsy: A population-based study in rural Japan. // *Brain Dev*. 2018 Nov;40(10):904-908. doi: 10.1016/j.braindev.2018.06.003.

15. Puka K, Tavares TP, Speechley KN. Social outcomes for adults with a history of childhood-onset epilepsy: A systematic review and meta-analysis. // *Epilepsy Behav*. 2019 Mar; 92:297-305. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.01.012.

16. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. // *Dev Med Child Neurol*. 2018 Jan;60(1):19-29. doi: 10.1111/dmcn.13598.

17. Sukhonosova O. Comparison of prevalence, incidence and disability from nervous diseases and epilepsy among children of the Kharkiv region and Ukraine. // *International Journal of Neurology*. 2017; 1(87): 14-18.

18. Valova V, Kochan A, Werry B, et al. Early Onset, Long Illness Duration, Epilepsy Type, and Polypharmacy Have an Adverse Effect on Psychosocial Outcome in Children with Epilepsy. // *Neuropediatrics*. 2020 Apr;51(2):164-169. doi: 10.1055/s-0039-3399529.

19. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kissel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2011 Jun; 95(1-2):110-8. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.03.009.

## SUMMARY

### GENDER AND AGE ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY OF CHILDHOOD EPILEPSY AND ITS PROGNOSIS

<sup>1</sup>Sukhonosova O., <sup>2,3</sup>Toporkova O.

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; <sup>2</sup>KNP "City Children's Hospital No. 5"; <sup>3</sup>Kharkiv International Medical University, Ukraine

The purpose of the research was to study age and gender characteristics of such epidemiological indicators of childhood epilepsy as prevalence, incidence and disability and to create accurate prognosis. Dynamic epidemiological monitoring of epilepsy in children and adolescents in Kharkiv region was conducted, the prevalence, incidence, disability and primary disability because of epilepsy during 2006–2020 were analyzed and a prognosis of these indicators was created and tested on the data of 2016–2020. The generated forecast of prevalence and incidence of epilepsy among the pediatric population corresponds to the quadratic regression equation. The generated prediction of children's disability for epilepsy corresponds to the equation of both a linear regression and a quadratic regression.

**Keywords:** childhood epilepsy, epidemiological indicators, prognosis.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ДЕТСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ И ИХ ПРОГНОЗ

<sup>1</sup>Суханосова О.Ю., <sup>2,3</sup>Топоркова О.А.

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования; <sup>2</sup>КНП "Городская детская больница №5"; <sup>3</sup>Харьковский международный медицинский университет, Украина

Цель исследования - определить возрастные и гендерные характеристики эпидемиологических показателей детской эпилепсии (распространенность, заболеваемость, инвалидность) для составления точного прогноза развития болезни.

Проведен динамический эпидемиологический мониторинг эпилепсии у детей и подростков, проживающих в Харьковской области: дети дошкольного возраста (до 6 лет) - 337 (33,14%), школьного возраста (от 7 до 14 лет) - 414 (40,7%) и подростки (15-17 лет) - 266 (26,16%).

Проанализированы распространенность, заболеваемость, инвалидность и первичная инвалидность вследствие эпилепсии за период 2006–2020 гг., составлен и апробирован прогноз вышеуказанных показателей по данным 2016–2020 гг. Стендерированный прогноз распространенности и заболеваемости эпилепсией среди детского населения соответствует уравне-



нию квадратичной регрессии. Сгенерированный прогноз детской инвалидности вследствие эпилепсии соответствует уравнению как линейной, так и квадратичной регрессии.

რეზიუმე

ბავშვთა ასაკის ეპილეფსიის ეპიდემიოლოგიის ასაკობრივი და გენდერული ასპექტები და მათი პროგნოზი

<sup>1</sup>ო.სუხონოსოვა, <sup>2,3</sup>ო.ტომორკოვა

<sup>1</sup>ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; <sup>2</sup>ხარკოვის ბავშვთა საავადმყოფო №5; <sup>3</sup>ხარკოვის საერთაშორისო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბავშვთა ასაკის ეპილეფსიის ეპიდემიოლოგიური მანკვებლების (გავრცელებადობა, ავადობა, ინვალიდობა) ასაკობრივი და გენდერული მახასიათებლების განსაზღვრა

დაავადების განვითარების ზუსტი პროგნოზის შედგენისათვის.

ხარკოვის ოლქში მცხოვრებ ბავშვებსა და მოზარდებში ჩატარებულია ეპილეფსიის ეპიდემიოლოგიური მონიტორინგი: სკოლამდელი ასაკის ბავშვები (6 წლამდე) – 337 (33,14%), სასკოლო ასაკის ბავშვები (7-14 წელი) – 414 (40,7%) და მოზარდები (15-17 წელი) – 266 (26,16%).

გაანალიზებულია გავრცელებადობა, ავადობა, ინვალიდობა და პირველადი ინვალიდობა ეპილეფსიის შედეგად 2006-2020 წწ. პერიოდში, შედგენილი და აპრობირებულია ზემოაღნიშნული მანკვებლების პროგნოზი 2016-2020 წწ. მონაცემების მიხედვით.

ეპილეფსიის გავრცელებადობის და ავადობის დაგენერირებული პროგნოზი ბავშვთა ასაკის მოსახლეობაში შეესაბამება მრავლობითი რეგრესიის განტოლებას, ბავშვთა ასაკის ინვალიდობისა კი - როგორც ხაზოვანი, ასევე, მრავლობითი რეგრესიის განტოლებას.

## INFLUENCE OF VITAMIN D ON HUMAN HEALTH (REVIEW)

Jachvadze M., Cholokava N., Gogberashvili K.

Tbilisi State Medical University, Department of Pediatrics, Georgia

Vitamin D deficiency remains a significant global, public health problem despite the availability of supplementation and numerous published guidelines for its prevention. It can have a major impact on the health of infants, children, and adolescents, with ramifications that persist into adulthood. Features of vitamin D deficiency and osteomalacia include: 1) hypocalcemic seizures and tetanic spasms; 2) life-threatening hypocalcemic, cardiomyopathy; 3) bone pain and muscle weakness; 4) limb and pelvic deformities; 5) failure to thrive; 6) developmental delay; and 7) dental anomalies. Rickets, because of vitamin D deficiency can also lead to death from heart failure caused by hypocalcemic cardiomyopathy, even in developed countries [2,8,22]. In addition, narrowing of the pelvic outlet after nutritional rickets in childhood can result in obstructed labor and maternal and fetal death [10,35]. The objective of present study was to assess the associations between vitamin D concentrations and respiratory diseases in a large and rapidly expanding literature.

**Material and methods.** Observational studies and numerous randomized trials were selected according to the key words: vitamin D, the hypovitaminosis D, respiratory diseases. Data sources: - Medline, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, ClinicalTrials.gov, and the International Standard Randomized Controlled Trials Number registry from 2011 to 2021.

**Results and discussion.** Vitamin D is a steroid that regulates the function of around 200 genes in the human body. It's status depends on the amount of vitamin D produced in the skin through the ultraviolet radiation and received with food [37]. Thus, the

time, geographical location, skin color, age affects the formation of vitamin D in the skin. As for the nutritional deficit, vitamin D content in food is too small and insufficient to cover demands [10,12,41]. The term 'vitamin D' is used for two different forms which are found in nature: vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) from animal sources and vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol) from plants. Vitamin D<sub>3</sub> to be converted into an active form - 1,25(OH)<sub>2</sub>D, must undergo two processes of hydroxylation in the body. At the first stage of hydroxylation in the liver by the action of 25-hydroxylase (CYP2R1), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], also called calcidiol is formed. While the second hydroxylation in the kidneys by the action of CYP27B1 (1 $\alpha$ -hydroxylase), leads to formation of the biologically active form, 1,25(OH)<sub>2</sub>D - calcitriol - the bioactive hormonal form of vitamin D [10,16,20]. Calcitriol is able to regulate calcium-phosphorus balance in various pathways, first stimulating calcium and phosphorus absorption by enterocytes. When dietary calcium intakes are inadequate, calcitriol interacts with the vitamin D receptor (VDR) expressed on osteoblasts, bringing osteoclasts precursors to maturation and promoting calcium and phosphorus absorption by bone tissue. Calcitriol acts synergistically with parathormone (PTH) that acts in bone stimulating calcium absorption by the osteoclasts, and in the kidney where it promotes calcium reuptake in the tubules, phosphorus excretion, and vitamin D conversion into its active hormone form [41].

Vitamin D status is defined by the measurement of 25(OH)D concentrations. This term refers to both its circulating forms, the 25(OH)D<sub>3</sub> and 25(OH)D<sub>2</sub>, the last from plant dietary sources.

1,25(OH)<sub>2</sub>D measurement does not reflect vitamin D status, owing to the short half-life (4–6 h) and the lower concentration (pg/ml vs. ng/ml). 1,25(OH)<sub>2</sub>D levels are reduced only when 25(OH)D levels are below 4 ng/ml. The measurement of 25(OH)D is difficult due to its lipophilic nature, the binding to vitamin D binding protein, the different circulating forms that also include epimers and isobars, and the standardization. In particular, the 24,25-dihydroxyvitamin D may represent up to 10–15% of the total quantity of 25(OH)D [41]. According to the latest guidelines (10, 17,19,41), there are 25-hydroxyvitamin D (25 [OH]D) determinations: 21-29 ng/ml (52.5-72.5 nmol/l) - diagnosed as vitamin D insufficiency, and if its concentration <20 ng/l (<50 nmol/l) - vitamin D deficiency. Consequently, the sufficient concentration of vitamin D is 31 -60 ng/ml (according to the American Pediatric Academy 31-100 nmol/l) [10,27]. According to the recommendations of the World Health Organization, the American Pediatric Academy and the American Endocrinologists' Society, it is recommended the prophylactic daily dose of Vitamin D - 400 IU/day in breastfed and supplementary fed infants up to 1 year of age. On the other hand, WHO recommends the extension of breastfeeding up to the age of 2, but there is nothing about vitamin D supplementation. From 1 year to 18 years, it is recommended for 600 IU/day, in adults - 19-50 years of age 1500-2000 IU day [27]. Adolescents are at increased risk for vitamin D deficiency [12,28,29,40], thus the Society for Adolescent Health and Medicine recommended continuous vitamin D supplementation (600 IU daily for healthy adolescents, and at least 1000 IU daily for adolescents at risk for vitamin D deficiency or insufficiency) in addition to vitamin D received through the diet or via sun exposure [44,45,49].

Despite the high account of sunny days during the year, the southern European and Asian countries – Turkey, Greece, Egypt, Saudi Arabia, India, Japan [1,19,36,45,49] is registered with D Vitamin's low rate compared to the developed northern countries. It is noted that the level of vitamin D depend more on countries economical level than geographical location and physical factors. D hypovitaminosis is more characteristic for developing countries where it is prolonged breastfeeding without vitamin D supplementation, the government does not regulate support with vitamin D, the population awareness about this problem is very low.[5,9,32,42].

Despite intense focus around the role of vitamin D status in health and disease, there has been a worldwide failure to implement public health guidance and eradicate the most severe manifestations of vitamin D and calcium deficiency in most vulnerable population – childhood because of several barriers - such as reluctance of mothers to give their children daily supplementation, lack of knowledge about vitamin D actions and the risk of nutritional rickets, lack of awareness by health care professionals, assumption that both breast milk and formula milk provide sufficient vitamin D intake [40,42,48]. According to the literary data, this problem is especially serious for developing countries [1,34,35,45].

It is known that Vitamin D deficiency in children causes rickets, at adult age develops osteoporosis on the basis of hypocalcemia. According to data received in recent years, it is confirmed the role of D3 vitamin deficiency in the development of other pathological conditions such as retardation in linear growth, obesity, diabetes, chronic fatigue syndrome, neuro-degenerative diseases, tumors, autoimmune, cardiovascular diseases [2,10,22,28]. Different data were published in the British Journal BMJ and American Osteopathic Association [27,46]. Vitamin D is not considered to have impact on human health, but the authors recommending to continue research in this direction.

According authors conclusion, although vitamin D is thought to influence many disease processes, the evidence is currently insufficient to support supplementation to enhance extraskelatal benefits. The umbrella review of vitamin D research revealed some evidence for decreased risk of colorectal cancer, nonvertebral fractures, cardiovascular disease prevalence, hypertension, ischemic stroke, high body mass index, metabolic syndrome, type 2 diabetes, small for gestational age–birth, and gestational diabetes mellitus [46]. On the other hand, the overview of the literature conducted by PubMed MEDLINE and Cochrane Database Systematic Review published in Mayo Clinic Proceedings confirms the multiple functions of Vitamin D rather than influence on skeletal health. It was noted the effect of hypovitaminosis D on progression of acute and chronic infections, development of autoimmune, endocrine diseases, as well as its impact on the epigenetic programming of the fetus [21]. However, while recent data suggest a possible role of vitamin D in the pathogenesis of several pathological conditions, including infectious and autoimmune diseases, the actual impact of vitamin D status on the global health of children and adolescents, other than bone, remains a subject of debate [4,40,46].

Vitamin D has complex immunoregulatory properties by modulating both innate and adaptive immunity and regulating the inflammatory response. Vitamin D affects B lymphocytes proliferation, differentiation and antibody secretion, as well as a T-cell shift from Th1 to Th2 phenotype and thus limits the potential tissue damage associated with Th1 cellular immune responses. Vitamin D affects the differentiation of Treg cells, its participation in the development of autoimmune diseases. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> operates on the synthesis of pro-and anti-inflammatory cytokines, the production of the interleukins - such as IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 and TNFα [15,16,30]. On the other hand, the immune system cells react to vitamin D through appropriate receptors (VDR) and participate in its synthesis. Based on the above, the plasma concentration of vitamin D is important for outcome of several diseases and pathological conditions at all stages of life [15,16,30]. A relationship between vitamin D status and the incidence or the severity of respiratory infections in children has been confirmed in many observational studies [4,11,18,24,26,33,51].

Hypovitaminosis D has a high prevalence worldwide at any ages. In pediatrics, US data derived by the National Health and Nutrition Examination Survey cohort indicate a prevalence ranging 9–18%, and 51–61% of vitamin D deficiency and insufficiency [32]. A recent meta-analysis was conducted on all the cohort studies of the European population, basing also on a pediatric population of 14971 subjects (1–18 years) [6]. The Authors applied the Vitamin D standardization Program and developed protocols for standardizing existing 25(OH)D values from national health/nutrition surveys. The prevalence according to age (1–6 years, 7–14 years, and 15–18 years) ranged 4–7%, 1–8%, and 12–40%, respectively, suggesting that particular attention should be kept not only in infants but also in adolescents. Non-white subjects and those living at relatively mild-latitude countries (47–60° N) had a higher prevalence range (5–20%) than southern countries. Limitations of the study include the fact that some of the studies mainly included children aged 7–11 years, and that vitamin D supplements, food fortification or sun awareness campaigns could have influenced the estimates. Data from Italian pediatrics are only limited being represented by the Roma cohort (12.5–17.5 years) included in the HELENA study [6]. Particularly, vitamin D status should be monitored at least yearly in subjects that require supplementation during the whole

year because affected from pathological conditions or receiving drugs affecting vitamin D metabolism [41].

It is wellknown the ancient method - heliotherapy (treatment with sun rays) for tuberculosis disease. They thought that the sun's rays directly killed the tuberculosis mikobacteria. Successfully was used fish oil (rich with vitamin D) in treatment of tuberculosis and to reduce the morbidity. Now it is known, that vitamin D is involved in the correct functioning of the immune system. On other hand, activation of tuberculosis process depends on immune system insufficiency [13,23,52]. According the authors data, the prevalence of vitamin D deficiency in pulmonary tuberculosis cases is very high. Hypovitaminosis D was associated with more severe clinical symptoms, higher sputum smear positivity, and extensive lesions in chest radiograph among pulmonary tuberculosis patients [52].

During last years appeared data from controlled trials where there are confirmed D hypovitaminosis correlations with infections. The systemic review of the randomized controlled trials and meta-analysis showed the effectiveness of vitamin D supplementation for reducing morbidity with respiratory diseases, but because of few materials statistically reliable data were not received [4,11]. Consequently, the authors are recommending to continue and extend the research, using vitamin D in the treatment of infections. At the same time, there are a lot of data about vitamin D status positive correlations with the upper respiratory infections morbidity [16,21,26,30,33,34,51]. There are new data where low 25(OH)D levels are associated with a rise in hospital admissions or oral steroids treatment in asthma patients. A meta-analysis showed a significant association between vitamin D supplementation and reduction of asthma exacerbations (17% vs. 46%,  $p < 0.029$ ) [3,14, 25,47].

In literary sources, the impact of Vitamin D is considered to influence the duration and severity of pneumonia. The authors note that in the cases of severe and complicated pneumonia, the concentrations of vitamin D was significantly lower than in control cases [20,24,38,51]. It is considered recommendations to add vitamin D for treatment severe pneumonia. Viral and bacterial pneumonia kills more children than any other illness, accounting for 19% of all deaths in children less than five years of age worldwide; and under-nutrition, which includes vitamin D insufficiency/deficiency, has been implicated in 53% of all these deaths [WHO, 2017].

Interest in the potential for vitamin D supplementation to reduce the risk of acute respiratory infections (ARIs) has increased since the emergence of the COVID-19 pandemic. During the 2020s Coronavirus pandemic (COVID-19 disease) caused by the new Coronavirus (SARS - CoV-2) conducted clinical trials have been confirmed the effect of vitamin D on severity and duration of coronaviral pneumonia, development of acute respiratory distress syndrome [7]. According to their data, the involvement of calcitriol in the management of the disease reduces the need for intensive treatment by activation the vitamin D receptor (VDR). It reduces cytokin/chemokine storm, stimulates neutrophil activity, has a definite impact on increased coagulation processes. The relevance of these findings to COVID-19 is not yet confirmed and requires further investigation [50].

The aim of present study was to reveal associations between vitamin D concentrations and respiratory diseases in a large and rapidly expanding literature. The results of our study show that the vitamin D deficiency and rickets still remains an under-recognized clinical problem. The literature review revealed the lack of knowledge about vitamin D actions and the risk of nutritional rickets, lack of awareness by health care profession-

als, assumption that both breast milk and formula milk provide sufficient vitamin D intake [40,42,48]. According the literary data, this problem is especially serious for developing countries [1,34,35,45]. On the other hand, the last years literary data show that there is solid evidence that vit D supplementation can reduce the rates of infections in pediatric population [4,11]. There are a lot of data about vitamin D status positive correlations with the upper and lower respiratory infections morbidity [16,21, 24,26,30,33,34,38,51]. It is also the growing evidence for a beneficial role of supplementation in preventing autoimmune disorders and asthma exacerbations. But most of researchers have concluded that clinically useful effect remains uncertain and requires confirmation in farther well designed randomized controlled trials.

**Conclusion.** The systemic review of the randomized controlled trials and meta analysis showed the effectiveness of vitamin D supplementation for reducing morbidity with respiratory diseases. But most of researchers have concluded that data remain uncertain and requires confirmation in farther well designed randomized controlled trials.

## REFERENCES

1. Akhtar S., Vitamin D Status in South Asian Populations - Risks and Opportunities. Review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2016 Aug 17;56(11):1925-40.
2. Autier P, Mullie P, Macacu A. et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomized trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:986 –1004.
3. Bar Yoseph R, Livnat G, SchnappZ, Hakim F, Dabbah H, Goldbart A, Bentur L. The effect of vitamin D on airway reactivity and inflammation in asthmatic children: a double-blind placebo-controlled trial. Pediatr Pulmonol. 2015;50(8):747–753. ]
4. Bolland MJ, Avenell A. Do vitamin D supplements help prevent respiratory tract infections? BMJ. 2017;356:j456.
5. Carr R., Mahmood D., McEvoy A. Vitamin D and Vitamin D Deficiency: How Much Do Parents Know. Arch Dis Child. 2015;100(S3):A84
6. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr. 2016;103(4):1033–1044.
7. Castillio M.E., Costa L.M.E., Barrios J.M.V., et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study (2020). [www.elsevier.com/locate/jsbmb](http://www.elsevier.com/locate/jsbmb)
8. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomized intervention studies. BMJ. 2014;348:g1903.
9. Christensen N, Søndergaard J, Fisker N, Christesen HT. Infant respiratory tract infections or wheeze and maternal vitamin D in pregnancy: a systematic review. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(4):384–
10. Craig F. Munns, Nick Shaw, Mairead Kiely, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb; 101(2): 394–415. Published online 2016 Jan 8. doi: 10.1210/jc.2015-2175
11. Eroglu C, Demir F, Erge D, Uysal P, Kirdar S, Yilmaz M, et al. The relation between serum vitamin D levels, viral infections and severity of attacks in children with recurrent wheez-



- ing. *Allergol Immunopathol.* (2019) 47:591–7. doi: 10.1016/j.aller.2019.05.002
12. European Food Safety Authority panel on dietetic products, nutrition, and allergies. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA J.* 2016;14(10):4547.
13. Facchini L, Venturini E, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Vitamin D and tuberculosis: a review on a hot topic. *J Chemother.* 2015;27(3):128–138.
14. Fares MM, Alkhaled LH, Mroueh SM, Akl EA. Vitamin D supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Res Notes.* 2015;8:23.
15. Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C, et al. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. *PLoS One* 2019;14:e0222313.
16. Greiller CL., Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015;7:4240-70
17. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, Shamir R. Vitamin D in European children-statement from the European academy of Paediatrics (EAP) *Eur J Pediatr.* 2017;176(6):829–831.
18. Gysin V.D., Dao D., Gysin C.M., Lytvyn L., Loeb M. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016 Sep15;11(9):e0162996
19. Haq A, Wimalawansa SJ, Pludowski P, Anouti FA. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;175:4–11.
20. Hashemian H, Heidarzadeh A. Role of Vitamin D [25(OH) D] Deficiency in Development of Pneumonia in Children, *Arch Pediatr Infect Dis.* 2017 ;5(3):e57276. doi: 10.5812/pedinfec.57276
21. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clinic Proceedings.* 2013, vol.88,7:720-755
22. Huey S.L., Acharya N., Silver A., et al. Effects of Oral Vitamin D Supplementation on Linear Growth and Other Health Outcomes Among Children Under Five Years of Age. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020, Dec 8;12(12):CD012875.
23. Jaimni V., Shasty BA, Madhiastha SP., Shetty GV, Acharya RV, Bekur R, Doddamani A. Association of Vitamin D Deficiency and Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Pulm Med.* 2021; 2021: 5285841.2021 Jan 15. doi: 10.1155/2021/5285841
24. Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct.* 2017 Jan;47(1):77-84.
25. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017;5:881–90.
26. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD et al., Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: A systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomized controlled trials. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology;* 2021, May1;9(5):276-292.
27. Kim M., Pfothenhauer DO., Jay H, Shubrook DO. Vitamin D Deficiency, Its Role in Health and Disease and Current Supplementation Recommendations. *The Journal of the American Osteopathic Association,* May 2017, Vol. 117, 301-305.
28. Kondratyeva E.I, Zakharova I.N, Ilenkova N.A, et.al. Vitamin D Status in Russian Children and Adolescents: Contribution of Genetic and Exogenous Factors *Front. Pediatr.,* 19 November 2020 <https://doi.org/10.3389/fped.2020.583206>
29. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019;180:23–54.
30. Mailhot G., White GH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children (Review). *Nutrients.* 2020,12,1233:1-29
31. Manousaki D, Paternoster L, Standl M, Moffatt MF, Farrell M, Bouzigon E, et al. Vitamin D levels and susceptibility to asthma, elevated immunoglobulin E levels, and atopic dermatitis: a Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2017;14(5):e1002294.
32. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA., Jr Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics.* 2009;124(5):1404–1410.
33. Martineau AR., Jolliffe DA., Greenberg L., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: individual participant data meta – analysis. *Health Technol. Assess.* 2019 Jan;23(2):1-44.
34. Morris SK, Pell LG, Rahman MZ, Dimitris MC, Mahmud A, Islam MM, et al. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy and lactation to prevent acute respiratory infections in infancy in Dhaka, Bangladesh (MDARI trial): protocol for a prospective cohort study nested within a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):309.
35. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394–415.
36. Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, et al. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the research program of intractable diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [opinion] *J Bone Miner Metab.* 2017;35(1):1–5.
37. Passeron T; Bouillon R; V. Callender; T. Cestari; T.L. Diepgen; A.C. Green; J.C. van der Pols; B.A. Bernard; F. Ly; F. Bernerd; L. Marrot; M. Nielsen; M. Verschoore; N.G. Jablonski; A.R. Young. Sunscreen Photoprotection and Vitamin D Status *The British Journal of Dermatology.* 2019;181(5):916-931.
38. Pletz MW, Terkamp C., Schumacher U et al., Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: low levels of 1,25(OH)2 D are associated with disease severity. *Respir Res.* 2014 Apr 27;15:53
39. Quesada-Gomez J.M., Entrenas-Castillo M., Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: revised Ms SBMB 2020\_166, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 202 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105719>.
40. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA, Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr.* 2015;174(5):565–576.
41. Saggese G., Vierucci F., Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2018; 44: 51. doi: 10.1186/s13052-018-0488-7
42. Schoenmakers I, Pettifor JM, Peña-Rosas JP, Lamberg-Al-

- lardt C, Shaw N, Jones KS, et al. Prevention and consequences of vitamin D deficiency in pregnant and lactating women and children: a symposium to prioritise vitamin D on the global agenda. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:156–160.
43. Singh N., Kamble D., Mahantshetti NS. Effect of vitamin D Supplementation in the Prevention of Recurrent Pneumonia in Under-Five Children. *Indian J Pediatr.* 2019 Dec;86(12):1105-1111
44. Society for Adolescent Health and Medicine Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *J Adolesc Health.* 2013;52(6):801–803.
45. Soliman AT, De Sanctis V, Elalaily R, Bedair S.,Kassem I. Vitamin D deficiency in adolescents. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 Nov;18(1):S9-S16
46. Theodoratou, E., Tzoulaki, I, Zgaga, L., Ioannidis JA. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035
47. TrompII, Franco OH, van den Hooven EH, Heijboer AC, Jad-doe VW, Duijts L, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations, asthma and eczema in childhood: the generation R study. *Clin Nutr.* 2016;37:169–176.
48. Umaretiya PJ, Oberhelman SS, Cozine EW, Maxson JA, Quigg SM, Thacher TD. Maternal preferences for vitamin D supplementation in breastfed infants. *Ann Fam Med.* 2017;15(1):68–70.
49. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr.* 2014;40:54.
50. Weir EK, Thenappan Th, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med (Lond).* 2020 Jul; 20(4): e107–e108.doi: 10.7861/clinmed.2020-0301.
51. Yakoob MY., Salam RA, Khan FR., Bhutta ZA. Vitamin D suppleaamentation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD008824
52. Zeng J, Wu G, Yang W, Gu X, Liang W, Yao Y, Song Y. A seruaaam vitamin D level <25nmol/l pose high tuberculosis risk: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126014.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF VITAMIN D ON HUMAN HEALTH (REVIEW)

Jachvazde M., Cholokava N., Gogberashvili K.

*Tbilisi State Medical University, Department of Pediatrics, Georgia*

Objectives - the associations between vitamin D concentrations and respiratory diseases have been assessed in a large and rapidly expanding literature.

Observational studies and numerous randomized trials. Data sources: - Medline, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, ClinicalTrials.gov, and the International Standard Randomized Controlled Trials Number registry from 2011 to 2021. Vitamin D plays an essential role in maintaining bone health through regulating calcium concentrations in the body. The development of vitamin D deficiency is associated with deteriorating bone health and in severe cases, hypocalcemia, rickets, and osteomalacia in children and

adults. Those at greatest risk of vitamin D deficiency include patients with chronic illnesses (e.g., chronic kidney disease, cystic fibrosis, asthma, and sickle cell disease), dark-pigmented skin, poor nutrition, and infants who are exclusively breastfed.

The primary source of vitamin D is sunlight exposure with nutritional intake. However, the composite literature is often confusing and has led to heated debates about the optimal concentrations of vitamin D and related guidelines for supplementation. According to the last period of research, the impact of vitamin D is actively discussing the correct functioning of the immune system. It is established that it participates in the formation of the innate and adaptive immune response. In last years appeared data from controlled trials where there are confirmed D hypovitaminosis correlations with infections. The systemic review of the randomized controlled trials and meta analysis showed the effectiveness of vitamin D supplementation for reducing morbidity with respiratory diseases. In literary sources, the impact of Vitamin D is considered to influence the duration and severity of pneumonia. The authors note that in the cases of severe and complicated pneumonia, the concentrations of vitamin D was significantly lower than in control cases. It has been proposed that the activation of the vitamin D receptor (VDR) signaling pathway may generate beneficial effects in ARDS caused by SARS-CoV-2 with decreasing the cytokine/chemokine storm, regulating the renin-angiotensin system, modulating neutrophil activity.

The systemic review of the randomized controlled trials and meta analysis showed the effectiveness of vitamin D supplementation for reducing morbidity with respiratory diseases. But most of researchers have concluded that data remain uncertain and requires confirmation in farther well designed randomized controlled trials.

**Keywords:** vitamin D, the hypovitaminosis D, respiratory diseases.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР)

Джачвадзе М.В., Чолокава Н.Н., Гогберашвили К.Я.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии, Грузия*

Цель исследования - анализ данных об ассоциации между концентрацией витамина D и различными заболеваниями у детей.

Проанализированы результаты многочисленных рандомизированных исследований и клинических наблюдений, посвященных влиянию различной концентрации витамина D на здоровье человека. С этой целью просмотрены публикации базы данных Medline, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, ClinicalTrials.gov за 2011-2021 гг. Витамин D выполняет значимую роль в поддержании здоровья костной системы путем регулирования концентрации кальция в организме. Дефицит витамина D связан с ухудшением минеральной плотности костей, способствует развитию гипокальциемии и рахита у детей и остеопении у взрослых. Гиповитаминоз D чаще встречается у пациентов с хроническими заболеваниями (хронические заболевания почек, цистический фиброз, астма и серповидноклеточная анемия), у лиц с темным пигментом кожи

и у младенцев, которые длительное время находятся только на грудном вскармливании. Основным источником витамина D является солнечный свет и питание. Однако единого мнения об оптимальных концентрациях витамина D крови и соответствующих руководств по питанию в литературных источниках не имеется. На сегодняшний день в проводимых исследованиях активно обсуждается воздействие витамина D на функционирование иммунной системы. Установлено, что витамин D участвует в формировании врожденного и адаптивного иммунного ответа. Согласно множеству научных источников, адекватные концентрации витамина D выполняют значимую роль в формировании костной системы в младенческом возрасте, а также в защите от аутоим-

мунных заболеваний. В условиях вспышки коронавирусной инфекции содержанию витамина D придается особое значение. Выявлено, что активация рецептора витамина D (VDR) оказывает положительный эффект в лечении SARS-COV-2, уменьшая шторм цитокина/хемокина и модулируя активность нейтрофилов.

Согласно литературным данным, имеются доказательства, что прием витамина D снижает уровень распространения инфекции в педиатрической популяции. Однако некоторые исследователи утверждают, что положительный эффект витамина D остается неопределенным и требует проведения тщательно спланированных рандомизированных контролируемых исследований.

## რეზიუმე

ვიტამინი D-ს გავლენა ადამიანის ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე (მიმოხილვა)

მ. ჯაჭვაძე, ნ. ჭოლოკავა, ქ. გობერაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პედიატრიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვიტამინ D-ს სისხლში კონცენტრაციის გავლენის დადგენა ადამიანის ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე.

თანამედროვე მდგომარეობით D ვიტამინის დეფიციტი ითვლება ჯანმრთელობის გლობალურ პრობლემად, მაგრამ ჯანმრთელობის ორგანიზაციებისა და მთავრობების ოფიციალური წარმომადგენლების მიერ მოსახლეობის ინფორმირებულობა ამ პრობლემის შესახებ არაერთგვაროვანია.

ჩატარებულია რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების, გამოქვეყნებული ლიტერატურული წყაროების, მიმოხილვითი პუბლიკაციების სისტემური შესწავლა Medline, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, ClinicalTrials.gov ელექტრონული ბაზების გამოყენებით 2011-2021 წწ. პერიოდში.

ლიტერატურული მონაცემების ანალიზმა გამოავლინა, რომ ვიტამინი D-ს დეფიციტი იწვევს ჰიპოკალცემიას, რაქიტს, ოსტეომალაციას როგორც ბავშვებში, ისე მოზრდილებში. განსაკუთრებით მაღალია D ვიტამინის დეფიციტის რისკი პაციენ-

ტებში ქრონიკული დაავადებებით, ადრეული ასაკის ბავშვებში კვების დეფიციტის და გახანგრძლივებული ექსკლუზიური ძუძუთი კვების დროს. ბოლო პერიოდის კვლევების მიხედვით, აქტიურად განიხილება D ვიტამინის დადებითი გავლენა იმუნური სისტემის ფუნქციონირებაზე. დადგენილია, რომ D ვიტამინი მონაწილეობს თანდაყოლილი და შექენილი იმუნური პასუხის ფორმირებაზე. რიგ პუბლიკაციებში, კონტროლირებული კვლევებით დადასტურებულია D ჰიპოვიტამინოზის კავშირი ინფექციებით გამოწვეულ ავადობასთან. გაანალიზებულია D ჰიპოვიტამინოზის გავლენა როგორც ბაქტერიული, ისე ვირუსული (SARS-COV-2) პნევმონიის მიმდინარეობის სიმძიმეზე. გამოქვეყნებული ლიტერატურული წყაროების სისტემურმა კვლევამ და მეტაანალიზმა აჩვენა ვიტამინი D-ს გამოყენების ეფექტურობა რესპირატორული ინფექციებით ავადობის შემცირებისათვის პედიატრიულ პაციენტებში. ლიტერატურული მონაცემები D ვიტამინის გავლენის შესახებ არაერთგვაროვანია და ავტორთა აზრით, საჭიროებს კვლევების შემდგომ გაგრძელებას.

## DAILY PROFILE DYNAMICS OF BLOOD PRESSURE AND DIASTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE IN CARDIAC REHABILITATION PATIENTS DEPENDING ON SMOKING FACTOR

Solomenchuk T., Lutska V., Kuz N., Protsko V.

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Family Medicine, Ukraine*

Worldwide high mortality rate from CVD causes a necessity of improving approaches to secondary disease prevention that are induced by atherosclerosis of blood vessels. The study of the effects of smoking on diastolic function of the left ventricle (LV) and APregulation indices in patients with earlier ACS that undergo rehabilitation remains an urgent challenge. Smoking is known to be one of the most aggressive risk factor for development ACS. Thus, it has significant impact on both coronary circulation and peripheral circulation. First of all, pathogenesis of this effect is associated with stimulation of the sympathetic nervous system and increasing the level of catecholamine in the blood plasma with the subsequent occurrence of endothelial dysfunction, APregulation disturbances, increase of heart rate (HR) and LV diastolic dysfunction [26,49].

LV diastolic dysfunction (DD), that is characterized inability to fill LV without compensatory pressure increase in the left atrium (LA) and pulmonary veins [6] occurs long before development of disturbance of systolic contractile ability of the myocardium and clinical symptomatology of heart failure (HF) [10]. LV DD practically is always an intrinsic part (essentials) which is accompanied by energy deficit. It depends on a lot of factors, in particular - heart rate (HR), AP, LV function [21,23] etc. Myocardial relaxation disorders in DD is considered to be an independent predictor of ventricular arrhythmias risk and sudden heart death even in the presence of physiological systolic function of LV [18]. Furthermore, asymptomatic LV DD can be an early marker of increased risk of symptomatic heart failure development [39]. There are the evidences that LV DD is closely associated with reducing tolerance to physical exertion and patients' quality of life, and it can be an independent cause of HF [38]. Due to a number of studies it is found that DD more correlates with life expectancy prediction and severity of HF symptoms compared to indices of systolic function of the heart. DD has individual prognostic value [7]. Thereby, it has been proved that DD advancement increases the risk of cardiovascular death by 80% [8]. At this time, DD indices are supposed to be reliable hemodynamic marker of evaluation treatment effectiveness and life quality of patient with IHD that significantly influence the prognosis of patients with different types of acute coronary syndrome (ACS) including patients with earlier heart attack (HA) [33]. Moreover, according to some researches, routine monitoring of LV DF parameters in dynamics may reduce potential risk of complication in rehabilitation patients after cardiac surgical interventions [11] especially in patients-smokers. As a matter of fact, there are a lot of experimental researches that detect that cigarette smoking significantly alters LV DF and even every smoked cigarette provokes disturbance of LV diastolic relaxation [1,30,48,51].

Dynamics control of daily blood pressure monitoring readings (DBPM) is not less important part of evaluation of effectiveness program for rehabilitation patients with ACS. High level of APor AHT are consequences of HA (myocardial infarction or MI) occurrence [46] and at the same time – an independent predictor of reinfarction risk [3] initially related to endothelial dysfunction due to data of a number of researches. It is found that in patients with post-infarction atherosclerosis endothe-

lial dysfunction is associated with high risk of cardiovascular complications [1]. Patients with hemodynamically insignificant stenosis of coronary arteries and availability of endothelial dysfunction have much higher risk of cardiovascular complications [17]. EUROASPIRE-II survey, conducted in 1999 - 2000 in 15 European countries, evaluated patients with earlier acute coronary event 1,4 years later [14] and determined that 50% of them suffered from AH (systolic  $\geq 140$  mm Hg or diastolic  $\geq 90$  mm Hg). Subsequently Amar J. and his colleagues [9] expanded observation in PREVENIR survey conducted with the involvement of 1247 patients. They found out that approximately 1/3 patients had uncontrolled AP, especially systolic, after earlier Acute Myocardial Infarction (MI). Authors emphasize that the frequency of AH in patients with heart attack increases after discharge from the hospital, whereas patients restore their usual lifestyle, for example, - continue to keepsmoking status. Smoking is known to be associated with increased arterial stiffness [32] which is related to direct enhanced sympathetic stimulation of the nervous system by nicotine and direct cellular toxicity with further oxidative stress development. Moreover, this accelerates endothelial dysfunction development with significant increasing of average daily indices of SAPand DAPand of average daily indices of heart rate (HR) [37].

Therefore, management of patients with ACS remains an important healthcare issue, especially for those individuals were and continue to stay smokers. In this regard, the problem in developing individual approaches to prevention of acute coronary events and other cardiovascular complications remains relevant as a part of post-infarction cardiac rehabilitation (CR) measures including the issue of increasing motivation to quit smoking.

Aim - to study the peculiarities diastolic function of LV and regulation of APin the patients with a history of ACS in rehabilitation treatment dynamics depending on smoking factor.

**Material and methods.** 114 patients aged 42 to 78 years old (average age  $56,61 \pm 1,35$ ) that have recently had ACS (less than 28 days ago) have been examined and have passed cardiac rehabilitation programme in the rehabilitation department after cardiac diseases at "Morshynkurort" health-resort complex. All patients have been divided into 2 groups according to smoking habit. Patients with smoking factor (smokers,  $n=64$ , average age  $54,94 \pm 1,6$  years old) belonged to the 1<sup>st</sup> group, patients without smoking factor (non-smokers,  $n=50$ , average age,  $58,64 \pm 1,4$  years old) belonged to the 2<sup>nd</sup> group. The 1<sup>st</sup> group was divided into 2 subgroups in the end of resort rehabilitation in order to evaluate dynamic of researched indices: IA – smokers ( $n=36$ ), that gave upsmoking during the process of cardiac rehabilitation (CR), and IB – smokers ( $n=28$ ) that continued smoking.

Rehabilitation program activities were carried out according to recommendation of working group of ESC on cardiac rehabilitation and physical training [44] and also according to the Unified Clinical Protocols of medical care "Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (emergency, primary, secondary (specialized) medical care)" [4] and "ST segment elevation acute coronary syndrome (emergency, primary, secondary (specialized) medical care)" [5]. CR programme included therapeutic walking, therapeutic gymnastics (TG), laser therapy



for the cubital vein and optimal drug therapy (ODT). In order to quit smoking all smoking patients were provided with individual counseling using the “5As” strategy, unmotivated smokers – the “5R” strategy in accordance with Order № 746 dated 26.09.2012 “On approval of Methodical recommendation for healthcare professionals of health care establishments on providing medical and preventive care to patients wishing to get rid of tobacco dependence” [2,27]. All patients were interviewed using the Fagerstrom test in order to assess the degree of nicotine dependence (FTND). According to the results of the Fagerstrom test, the smoking index was calculated according to the formula: (SI) = N \* E/20, where N is the number of cigarettes smoked (per day), E is smoking experience (years).

Patients with high nicotine dependence, in which individual counseling wasn't effective, was prescribed nicotine replacement drug (varenicline) to ODT with the consent of these patients. The length of stay of all cardiac rehabilitation patients was 24 days in the rehabilitation department.

There were exclusion criteria: severe heart failure (stages IIB - III), left ventricular aneurysm, decompensated diabetes mellitus, persistent atrial fibrillation, complex cardiac arrhythmias (polytopic extrasystole, bi- and trigeminal neuralgia, paroxysmal arrhythmias more than 2 times in a month, atrioventricular block II-III degree), electrocardiogram ischemic changes with dosed exercise, severe renal and hepatic failure.

Main indices of DBPM and diastolic function of LV were revealed in patients of the study group on the first and 24<sup>th</sup> days of rehabilitation treatment.

Transthoracic echocardiography (TTE) was used for assessment of LV DD indices on the first and 24<sup>th</sup> days of rehabilitation treatment. TTE was performed at rest according to standard methods using the Acuson Cypress Siemens ultrasound machine (USA) due to sector sensor with a frequency of 2-4 MHz. The following indicators were determined: correlation E/A, time of deceleration of early diastolic flow (DT), the duration of the isovolumic relaxation time (IVRT), correlation E/e' and LV DF types.

DBPM was performed using the apparatus BAT41-2 and ARI-ADA software with the definition of the following indicators: mean daily systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), pulse artery pressure (PAP), heart rate (HR), variability of daytime SAP and DAP, variability of night SAP and DAP, levels of morning rise of SAP and DAP, and also daily indices (DI) with definition of types of circadian fluctuations.

Statistical analyses were performed using the programme Statistica (version 10.0) and Microsoft Excel 2016. It was determined that the obtained parameters had a Gaussian and non-Gaussian distribution. Therefore, the obtained results are given in the form of arithmetic means and their errors (M±m) as well as in the form of medians with 25th- and 75th-percentiles. The Student's t-test (parametric criterion) and the Mann-Whitney U test were used to compare indicators. The Chi-squared test ( $\chi^2$  test) was used to compare the percentages. The difference at p<0.05 was considered to be significant.

**Results and discussion.** At the beginning of this study exceeding the target values of SAP and DAP were registered in two groups of examined rehabilitation patients. In the group of smokers these indicators were definitely higher than in non-smokers and were respectively 147.5±9.0 (I) and 91.8±6.8 (I) vs. 139.0±8.0 (II) mm Hg and 84.5±8.2 (II) mm Hg, p<0.001. The initial average levels of PAP did not exceed the optimal values and did not differ significantly (55.6±5.7 (I) vs. 54.4±6.8 (II) mm Hg, p> 0.05) in both groups. In the analysis of the initial average daily HR, morning SAP and DAP these indicators were observed to be significantly higher by 12.9%, 16% and 26.5% in smokers (I) than in non-smokers (II), and were respectively 83.7±8.1 (I) vs. 74.1±7.9 (II) bpm, p<0,001; 61.6±11.8 (I) vs. 53.1±8.8 (II) mm Hg, p<0.01; 56.3±8.7 (I) vs. 44.5±9.1 (II) mm Hg., p<0.01. A similar trend was observed in the analysis of diurnal variability of SAP (17.3±2.6 (I) vs. 16.4±2.2 (II) mm Hg, p<0.05) and DAP (15.5±2.5 (I) vs. 14.0±2.4 (II) mm Hg, p<0.01), nocturnal variability of SAP (16.4±1.9 (I) vs. 15.0±1.4 (II) mm Hg, p<0.001) and DAP (15.0±1.5 (I) vs. 13, 2±1.4 (II) mm Hg, p<0.001) (table 1).

Table 1. Average levels of DBPM indicators at the beginning of rehabilitation treatment of patients with a history of ACS depending on the habit of smoking

| Indicators                  | Group I (n=64) | Group II (n=50) |
|-----------------------------|----------------|-----------------|
| SAP, mm Hg.: daily          | 147,4±8,9**    | 139,0±8,0       |
| day                         | 150,0±8,6**    | 141,2±8,0       |
| night                       | 137,9±7,9**    | 130,9±9,4       |
| DAP, mm Hg.: daily          | 91,8±6,8**     | 84,5±8,2        |
| day                         | 94,1±6,2**     | 86,9±8,2        |
| night                       | 85,7±4,9**     | 78,3±7,8        |
| PAP average daily, mm Hg.   | 55,6±5,7       | 54,4±6,8        |
| HR average daily, Bpm.      | 83,5±8,2**     | 74,1±7,9        |
| SAP morning value, mm Hg.   | 61,6±11,8**    | 53,1±8,8        |
| DAP morning value, mm Hg.   | 56,3±8,7**     | 44,5±9,1        |
| SAP variability, mm Hg, day | 17,3±2,6*      | 16,4±2,2        |
| night                       | 16,4±1,9**     | 15,0±1,4        |
| DAP variability, mm Hg. day | 15,5±2,5**     | 14,0±2,4        |
| night                       | 15,0±1,5**     | 13,2±1,4        |
| Daily SAP index,%           | 7,2 (5,8;10,7) | 6,8 (5,8;10,1)  |
| Daily DAP index,%           | 8,2 (6,4;11,6) | 9,5 (7,8;12,2)  |

Note. \*p<0,05; \*\*p< 0,001; - the reliability of the difference between the groups I and II

The changes described above are consistent with the results of some experimental and clinical trials [12,13,16,45], the authors of which associate more pronounced changes of the daily profile of AP in smokers with the activation of nicotinic receptors in the sympathetic ganglia that leads to increase of norepinephrine release, and thus – AP and HR increase. In particular, it was demonstrated that there were significantly higher level of average daily SAP and DAP as well as daytime blood pressure load in the research by Morillo et al. [37]. However, our results of the research have shown not only significant reliable difference between the participants of the comparison groups in the levels of average daily SAP and DAP, but also in the indicators of average night SAP and DAP, which significantly exceeded the target levels. And this proves the worst prognosis in the group of smokers because the average values of AP during sleep are the most significant prognostic marker of CVD morbidity and mortality whereas progressive reduction of nocturnal AP is an important therapeutic goal and a predictor of survival without recurrent cardiovascular events [22]. However, there are other studies which report about paradoxical changes of the analyzed indicators in their participants, where AP was lower in the pa-

tients with smoker status compared with non-smokers [31,42].

Analysis of average levels of DBPM indicators was performed on the 24<sup>th</sup> days of rehabilitation treatment. To assess the impact of smoking cessation on the state of AP regulation we divided patients with smoker (I) status into two subgroups (IA and IB). It was determined that against the background of cardiac rehabilitation treatment in the group of patients who continued to smoke (IB), the recommended average daily values of SAP and DAP (120-130/70-80 mm Hg) were not achieved, although there was some significant positive dynamics of these indicators (from 147.5±10.5 to 139.3±9.0 mm Hg (IB) and from 93.9±6.8 to 84.1±6.8 mm Hg (IB), p<0.001). Performed analysis of indicators of day and night SAP and DAP variability, morning SAP and DAP didn't show reliable positive dynamics in this researched group. Therefore, their target levels that are necessary for the maximum possible reduction of cardiovascular risk (CVR) were not reached. On the other hand, the expressed positive dynamics (Δ%) of the listed above DBPM indicators was registered in the group of patients that gave up smoking (IA) even compared with the group of patients initially without smoking factor (II) (table 2). It is confirmed, that the risk of development of repeated CV

Table 2. Average levels of DBPM indicators in patients with a history of ACS in dynamics of cardiac rehabilitation treatment - at the beginning (1st day) and at the end (24th days)

| Indicator                      | Group IA (n=36)     |                      |       | Group IB (n=28)     |                      |       | Group II (n=50)     |                      |       |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|-------|---------------------|----------------------|-------|---------------------|----------------------|-------|
|                                | 1 <sup>st</sup> day | 24 <sup>th</sup> day | Δ%    | 1 <sup>st</sup> day | 24 <sup>th</sup> day | Δ%    | 1 <sup>st</sup> day | 24 <sup>th</sup> day | Δ%    |
| SAP, mm Hg.: daily             | 147,4±7,7**         | 129,9±6,7            | -11,9 | 147,5±10,5**        | 139,3±9,0            | -5,5  | 139,0±8,0**         | 126,4±6,1            | -9,1  |
| SAP, mm Hg.: day               | 150,2±7,0**         | 132,2±6,7            | -12   | 149,9±10,3**        | 141,3±8,6            | -5,7  | 141,2±8,0**         | 129,1±6,1            | -9,2  |
| SAP, mm Hg.: night             | 138,2±5,5**         | 119,7±5,8            | -13,4 | 137,5±10,3**        | 128,6±7,6            | -6,5  | 130,9±9,4**         | 117,9±7,8            | -9,9  |
| DAP, mm Hg.: daily             | 90,2±6,4**          | 76,8±5,8             | -14,9 | 93,9±6,8**          | 84,1±6,8             | -10,5 | 84,5±8,2**          | 71,2±5,9             | -15,7 |
| DAP, mm Hg.: day               | 92,6±5,4**          | 79,2±5,7             | -14,5 | 96,0±6,7**          | 86,3±6,7             | -10,1 | 86,9±8,2**          | 73,9±6,0             | -15   |
| DAP, mm Hg.: night             | 84,7±3,7**          | 71,7±6,1             | -15,4 | 87,2±5,9**          | 76,6±6,4             | -12,2 | 78,3±7,8**          | 66,6±6,8             | -14,9 |
| PAP, mm Hg                     | 57,2±5,0**          | 53,1±4,2             | -7,2  | 53,6±6,0            | 55,3±6,5             | 3,2   | 54,4±6,8            | 55,2±5,3             | 1,5   |
| HR, Bpm.                       | 82,7±8,1**          | 74,4±6,2             | -10,1 | 84,6±8,2            | 77,7±8,3             | -8,2  | 74,1±7,9**          | 66,0±5,2             | -11   |
| Morning SAP value, mm Hg       | 60,7±12,5**         | 47,0±11,3            | -22,6 | 62,7±11,0#          | 55,5±9,3             | -11,5 | 53,1±8,8**          | 45,1±8,8             | -15,1 |
| Morning DAP value, mm Hg       | 55,4±9,9**          | 42,9±9,4             | -22,6 | 57,6±6,8            | 54,1±7,3             | -6,1  | 44,5±9,1**          | 36,5±8,7             | -18   |
| SAP variability, day, mm Hg.   | 17,2±2,6**          | 15,2±2,6             | -11,6 | 17,4±2,7            | 16,2±2,1             | -6,9  | 16,4±2,2**          | 14,4±2,1             | -12,2 |
| SAP variability, night, mm Hg. | 16,3±1,5**          | 13,4±1,2             | -17,8 | 16,7±2,3            | 15,5±2,4             | -7,2  | 15,0±1,4**          | 12,9±1,4             | -14   |
| DAP variability, day, mm Hg.   | 15,4±2,8**          | 12,4±2,9             | -19,5 | 15,7±2,0            | 14,8±2,0             | -5,7  | 14,0±2,4*           | 12,5±2,3             | -10,7 |
| DAP variability, night, mm Hg. | 14,7±1,3**          | 12,2±1,5             | -17,1 | 15,4±1,6            | 14,6±1,7             | -5,2  | 13,2±1,4**          | 11,0±1,3             | -16,7 |
| Daily SAP index,%              | 7,2 (5,8;11,7)      | 10,2 (5,9;11,4)      |       | 7,2 (5,8;10,2)      | 8,4 (7,4;12,5)       |       | 6,8 (5,8;10,1)      | 10,2 (5,9;1)         |       |
| Daily DAP index,%              | 7,3 (6,0;12,0)      | 10,8 (7,2;11,9)      |       | 9,1 (7,0;11,2)      | 9,3 (8,0;14,3)       |       | 9,5 (7,8;12,2)      | 11 (7,3;12,1)        |       |

Note. #p< 0,05; \* p< 0,01; \*\*p< 0,001 - accuracy difference between indicators after treatment

events remains high in the group of patients – persistent smokers (IB), because exceeding the target levels of morning AP, night AP and AP variability are always unfavorable prognostic marker [19,38]. In addition, high variability of SAP and DAP, which is always associated with significant target organs damage and the development of cardiovascular complications, was registered in the group of smokers who continued to smoke (IB) especially at night [40,41]. Similar results were obtained in other clinical trials, in which smoking cessation had contributed to the reduction or normalization of key indicators of AP regulation, confirming the need for compulsory correction of this factor as an important element of secondary CVD prevention [2,36], including - effective cardiac rehabilitation. In particular, in a study by Ward et al. [50] there was a significant decrease of HR and AP in the patients during the first week after they stopped smoking. At the same time, there were significantly lower urinary norepinephrine levels in plasma and urine in the researched patients a week after quitting smoking. The results of other studies [15,24,29,35] simultaneously determine the opposite effects of smoking cessation, for example, about a significant increase in average AP levels compared to cur-

rent smokers (those who continue to smoke). Probable causes of such results are called weight gain due to smoking cessation and increased risk of developing hypertension against this background. Therefore, it is important that the process of quitting smoking was carried out in combination with physical exertion, which would prevent an increase in body mass index in ex-smokers. In particular, in our clinical study, all patients underwent an individualized exercise program. No weight gain was observed among those who lost their smoking habit (IB) during the observation period.

In the process of studying the dynamics of circadian oscillations of SAP, reliable increase in more than double the proportion of patients in the category of dipper (from 25% to 58.3%,  $p < 0,01$ ) and 1.6-fold decrease in the proportion of individuals with non-dipper profile (from 66.7% to 41.7%,  $p < 0.05$ ) were found in the group IA. A similar trend was observed in patients of the group IB.

Quite the opposite, there was no significant reliably sufficient positive dynamics of circadian rhythms of SAP during cardiac rehabilitation treatment in the group IB, that means among the patients who continued to smoke (Fig. 1).

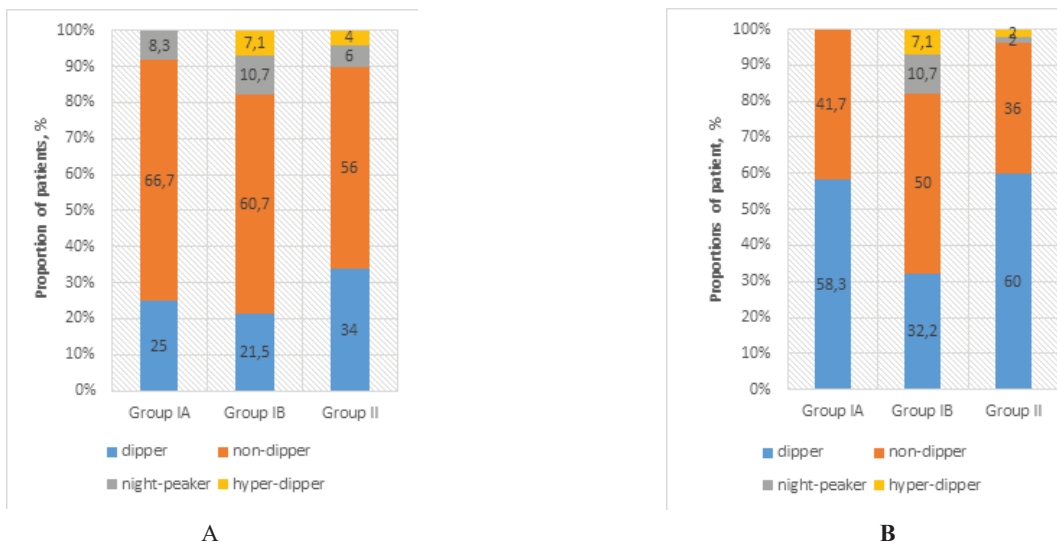


Fig. 1. Dynamics of circadian oscillations of SAP in rehabilitation patients of Groups IA, IB and II on the background of health-resort treatment.  
Note: A – 1st day; B – 24th day of cardiac rehabilitation

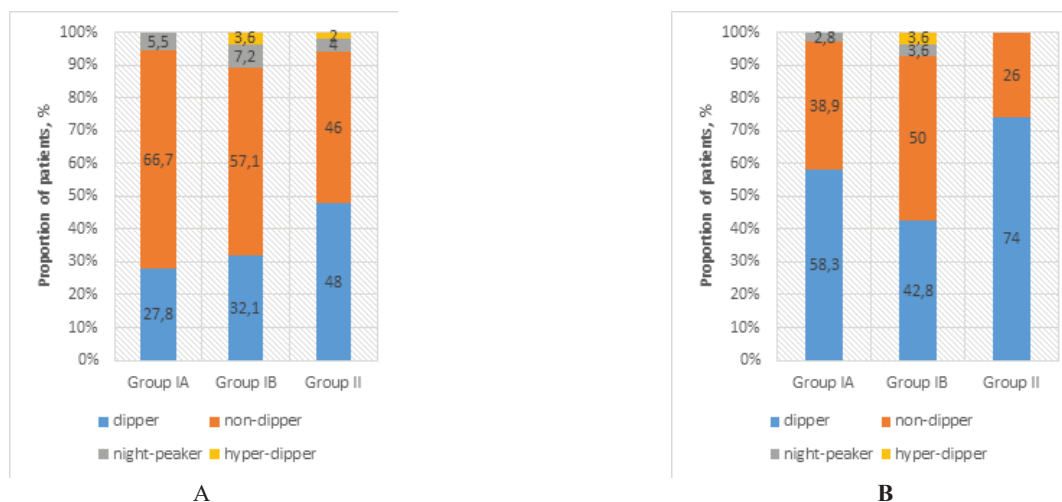


Fig. 2. Dynamics of circadian oscillations of DAP in rehabilitation patients of Groups IA, IB and II on the background of health-resort treatment  
Note: A – 1st day; B – 24th day of cardiac rehabilitation

Analysis of the dynamics of the degree of nocturnal DAP-decrease also showed lack of significant positive dynamics in the group of IB patients, while in the groups IA and II there was a significant reliable increase in individuals with dipper profile (respectively, from 27.8% to 58.3% (IA), from 48% to 74% (II),  $p < 0.01$ ), one more thing - decrease in the proportion of patients in non-dipper category (from 66.7% to 38.9% (IA) and from 46% to 26% (II),  $p < 0.05$ ) (Fig. 2).

We have investigated dynamics of LV DF indices in the examined patients in the process of their cardiac rehabilitation treatment depending on smoking habit. For our objective assessment of changes in LV DF we analyzed the main diastolic parameters in rehabilitation patients preferably with type I LV DD because the proportion of these patients prevailed in all research groups. The most unfavorable changes were registered among patients with smoker status (I) at the beginning of the research. Average levels of DT and IVRT in patients with type I DD among smokers significantly exceeded those among non-smoking patients (II) and were, respectively,  $260.0 \pm 9.4$  (I) vs.  $250.7 \pm 4.5$  (II),  $p < 0.001$  and  $116.7 \pm 6.3$  against  $112.3 \pm 6.3$  (II),  $p < 0.001$ . The E/A ratio was significantly higher in the group of non-smokers (II) by 26.7% and it was  $0.73 \pm 0.1$  (II) vs  $0.6 \pm 0.1$  (I),  $p < 0.001$ . The E/e' ratio did not show significant difference between the groups ( $9.1 \pm 0.4$  (I) vs  $9.2 \pm 0.7$  (II),  $p > 0.05$ ). Our analysis of LV DD types revealed that patients with type III LV DD predominated in the group with smoker status but without sufficient reliability (10.9% (I) vs. 2% (II),  $p > 0.05$ ). Similar results have been published in several articles, whose authors obtained evidence of adverse effects of chronic smoking on LV diastolic function [1,14] observing below the peak ratio of E/A in the group of smokers, while the mean values of IVRT and DT were significantly higher than in the non-smoking group. Meanwhile, the severity of LV diastolic relaxation was closely correlated with the degree of dependence on smoking [14]. In clinical practice, such changes of LV DF indices are manifested in the form of decrease in the chronotropic reserve and increase of the incidence of angina attacks in patients with ACS [20]. In addition, there are studies that have shown that LV DD is a risk factor for serious adverse cardiovascular events [25,28]. In particular, patients with LVDD showed 3.53 times higher risk of cardiovascular events and 3.13 times higher mortality in a meta-analysis of Ladeiras-Lopes et al. [28].

The dynamics analysis of average levels of E/A, DT, IVRT, E/e' at the end of health-resort treatment revealed that no significant positive changes in the list indices of LV DF were observed among smoking patients who had not given up this habit (IB), unlike with patients of the groups IA and II. Unfortunately, we have not found research about study of the consequences/ effects of smoking cessation on LV DD changes in the available literature. However, there are a number of scientific articles which confirm the beneficial effect of cardiac-rehabilitation exercise programs on LV diastolic function, that is consistent with the results obtained in our study [34,43,47,52]. It is important to emphasize that it ensures the effectiveness of physical exertion against the background of successful smoking cessation in post-infarction patients. In particular, in the examined patients who continued to smoke (group IB), though no progression of LV diastolic disorders was observed during cardiac rehabilitation, but no significant positive dynamics was registered at the end of treatment.

There are average levels of LV DD indices in dynamics of cardiac rehabilitation in patients depending on smoking habit in table 3.

Analysis of dynamics of LV DD types in patients with a history of acute coronary event has determined that in the group of rehabilitation patients without smoking factor (II) proportion of patients with LV DF within normal limits has significantly increased (from 0% to 14%,  $p < 0.01$ ) by reducing the proportion of patients in the category of type I DD. In the group of persistent smokers, no case of DF complete normalization (from 0% to 0%,  $p > 0.05$ ) was registered at the end of health-resort treatment. Simultaneously, among rehabilitation patients, who gave up smoking (IA) increase of proportion of patients without the impairment of diastolic relaxation of LV was observed at the end of cardiac rehabilitation, although without sufficient degree of reliability (from 0% to 8.3%,  $p > 0.05$ ) (Fig. 3,4,5). The results obtained in the group of these patients may be due to insufficient duration of our observation (only 24 days), after all, among them there was some significant positive reliable dynamics of the majority of LV indices. This allows to presume a probably larger increase in the proportion of patients without diastolic disorders of LV under condition of prolonged observation. When assessing the dynamics of types I, II, III LV DD in rehabilitation patients undergoing sanatorium-resort treatment, significant reduction of proportion of patients in these categories of LV DDF wasn't observed in all study groups.

Table 3. Average levels of LV DD indices in patients with type I DD after ACS in dynamics of cardiac rehabilitation treatment (at the beginning - 1 day) and at the end - 24 days)

| Index    | Group IA (n=28) |           |      | Group IB (n=20) |           |      | Group II (n=42) |           |      |
|----------|-----------------|-----------|------|-----------------|-----------|------|-----------------|-----------|------|
|          | 1 day           | 24 day    | Δ%   | 1 day           | 24 day    | Δ%   | 1 day           | 24 day    | Δ%   |
| E/A      | 0,61±0,1*       | 0,71±0,1  | 16,4 | 0,59±0,1        | 0,63±0,1  | 6,8  | 0,73±0,1**      | 0,84±0,1  | 15,1 |
| DT, ms   | 257,8±8,6**     | 247,6±8,8 | -4   | 263,1±9,8       | 259,3±9,7 | -1,5 | 250,7±4,5**     | 242,6±6,2 | -3,2 |
| IVRT, ms | 116,1±6,1**     | 107,2±7,1 | -7,7 | 117,5±6,7       | 114,1±7,1 | -2,9 | 112,3±6,3**     | 105,4±7,5 | -6,2 |
| E/e'     | 9,1±0,4*        | 8,7±0,7   | -4,4 | 9,0±0,5         | 8,8±0,5   | -2,2 | 9,2±0,7**       | 8,4±0,7   | -8,7 |

Note: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.001$  - accuracy difference between indicators after treatment



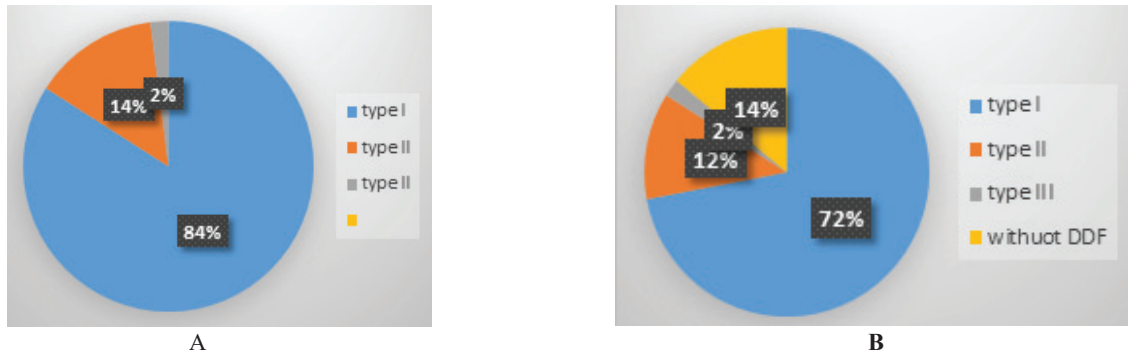


Fig. 3. Dynamics LV DF types in rehabilitation patients with type II on the background of health-resort treatment.  
Note: A – 1 day; B – 24 day of cardiac rehabilitation



Fig. 4. Dynamics LV DF types in rehabilitation patients with type IA on the background of health-resort treatment.  
Note: A – 1 day; B – 24 day of cardiac rehabilitation

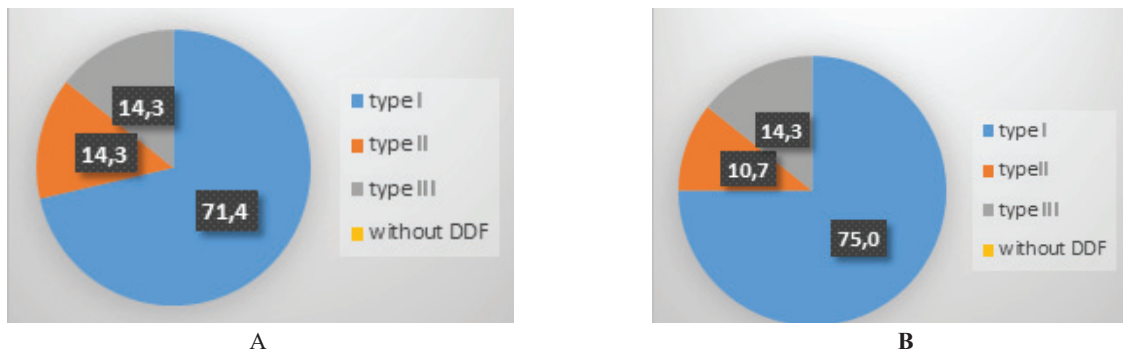


Fig. 5. Dynamics LV DF types in rehabilitation patients with type IA on the background of health-resort treatment.  
Note: A – 1 day; B – 24 day of cardiac rehabilitation

### Conclusions.

1. Smoking factor in the patients with a history of ACS is associated with more significant disorders of regulation of AP and LV DF indicating deeper disorders of systemic endothelial dysfunction and higher intramyocardial tension in LV, which results in decrease in chronotropic reserve and limitation of coronary blood flow.

2. Smoking cessation must be obligatory, controlled part of cardiac rehabilitation program for patients that had ACS. Therefore, rapid (during 24 days) appreciable improvement of diurnal profile of AP and LV DF is smoking cessation consequence that is the most significant positive dynamics of changes of indicators such as PAP, variability of night SAP and DAP, levels of morning rise of SAP and DAP and also positive dynamics of changes in LV DF indices, especially E/A, DT, IVRT, E/e'.

3. Significant reduction and target values achievement of AP variability, AP morning levels even against the background of proper physical training were not observed in patients – persistent smokers. As a matter of fact, these data are important

independent predictors of possible recurrence of cardiovascular events in patients with a history of ACS, there is a need to focus more on the implementation and improvement of smoking cessation programs.

### REFERENCES

1. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Степура А.А., Кушнир С.П., Белый Д.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания. // Медицина неотложных состояний. 2016. № 1(72). С. 131-136.
2. Про затвердження Методичних рекомендацій для медичних працівників закладів охорони здоров'я з надання лікувально-профілактичної допомоги особам, які бажають позбутися залежності від тютюну: Наказ МОЗ України від 26.09.2012 р. № 746.
3. Следзевська І.К., Бабій Л.М., Липовецький А.М. Оптимізація артеріального тиску в період реабілітації у

хворих з інфарктом міокарда і супутньою артеріальною гіпертензією. // Український кардіологічний журнал. 2006. № 3. С.20-23

4. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST: Наказ МОЗ України від 03.03.2016 р. № 164. – К., 2016.

5. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST: Наказ МОЗ України від 02.07.2014 р. № 455. – К., 2014.

6. Шевченко, Ю.Л., Бобров Л.Л., Обрезан А.Г. Диастолическая функция левого желудочка. Геотар-Мед. 2002. С.238.

7. Abhayaratna W.P., Marwick T.H., Smith W.T., Becker N.G. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. // Heart. 2006. Vol. 92. P. 1259-1264.

8. Aljaroudi W., Alraies M.C., Halley C., Rodriguez L., Grimm R.A., Thomas J.D., Jaber W.A. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. // Circulation. 2012. Vol. 14 (125/6). P. 782 -788. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066423

9. Amar J, Chamontin B., Ferrieres J., et al. Hypertension control at hospital discharge after acute coronary event: influence on cardiovascular prognosis —the PREVENIR study. // Heart 2002. Vol. 88. P. 587–91.

10. Bursi F., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. // JAMA. 2006. Vol. 296. P. 2209–2216.

11. Cohn J.N., Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group. // Circulation. – 1990. Vol. 81(2). P. 48–53.

12. Dryer A.R., Stamler J., Shekelle R.B., Schoenberger J. A., Stamler R., Shekelle S. et al. Pulse pressure: II. Factors associated with follow-up values in three Chicago epidemiologic studies. // J Chronic Dis. 1982. Vol. 35. P. 275 – 282

13. Elliott J M Simpson F O Cigarettes and accelerated hypertension. // N Z Med J. 1980. Vol. 91(662). P. 447–449.

14. EUROASPIRE II Investigators. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II Euro heart survey programme. // Eur Heart J. 2001. Vol. 22. P. 554–72. doi: 10.1053/ehj.2001.2610

15. Gerace T.A., Hollis J, Ockene J.K., Svendsen K. Smoking cessation and change in diastolic blood pressure, body weight, and plasma lipids. MRFIT Research Group. // Prev Med. 1991. Vol. 20(5). P. 602-20. doi: 10.1016/0091-7435(91)90058-c

16. Gropelli A, Giorgi D.M., Omboni S., Parati G., Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. // J Hypertens. 1992. Vol. 10(5). P. 495- 499.

17. Halcox J.P. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. // Circulation. 2002. Vol. 106(6). P. 653-8.

18. Halley C.M., Houghtaling P.L., Khalil M.K., Thomas J.D., Jaber W.A. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. // Arch Intern Med. 2011. Vol. 171(12). P. 1082–1087. doi: 10.1001/archinternmed.2011.244

19. Head G.A., Chatzivlastou K., Lukoshkova E.V. et al. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings. // Am. J. Hypertens. 2010. Vol. 23(10). P. 1074–1081.

20. Hedman, A., Samad B.A., Larsson T. Improvement in diastolic left ventricular function after coronary artery bypass grafting as assessed by recordings of mitral annular velocity using Doppler tissue imaging. // European Journal Of Echocardiography. 2005. Vol. 6(3). P. 202–209.

21. Henein M., Lindquist P., Francis D. et al. Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behavior and filling. // European Heart Journal. 2002. Vol. 23. P. 162–171. doi: 10.1053/ehj.2001.3032

22. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A., Fernandez J.R. Decreasing Sleep-Time Blood Pressure Determined by Ambulatory Monitoring Reduces Cardiovascular Risk. // J Am Coll Cardiol. 2011. Vol. 58. P. 1165-1173.

23. Hirono, O., Kubota I., Minamihaba O. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with bronchial asthma with long-term oral beta2-adrenoceptor agonists. // American Heart Journal. 2001. Vol. 142(6). P. 11. doi: 10.1067/mhj.2001.118117

24. Janzon E., Hedblad B., Berglund G., Engstrom G. Changes in blood pressure and body weight following smoking cessation in women. // J Intern Med. 2004. Vol. 255(2). P. 266-72. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01293.x

25. Kane G.C., Karon B.L., Mahoney D.W. Redfield M.M. et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. // JAMA. 2011. Vol. 306(8). P. 856-63. doi: 10.1001/jama.2011.1201

26. Karakaya O., Barutcu I., Esen A.M. et al. Acute smoking-induced alterations in Doppler echocardiographic measurements in chronic smokers. // Texas Heart Inst J. 2006. Vol. 33(2). P. 134-138.

27. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. // Eur Heart J. 2020. Vol. 41(3). P. 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425

28. Ladeiras-Lopes R., Araujo M., Sampaio F., Leite-Moreira A., Fontes-Carvalho R. The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. // Rev Port Cardiol. 2019. Vol. 38(11). P. 789-804. doi: 10.1016/j.repc.2019.03.007

29. Li G., Wang H., Wang K., Wang W. et al. The association between smoking and blood pressure in men: a cross-sectional study. // BMC Public Health. 2017. Vol. 10(17). doi: 10.1186/s12889-017-4802-x

30. Lichodziejewska B., Kurnicka K., Grudzka K. et al. Chronic and acute effects of smoking on left and right ventricular relaxation in young healthy smokers. // Chest. 2007. Vol. 131(4). P. 1142-8. doi: 10.1378/chest.06-2056

31. Linnerberg A., Jacobsen R.K., Skaaby T., Taylor A. E. et al. Effect of Smoking on Blood Pressure and Resting Heart Rate: A Mendelian Randomization Meta-Analysis in the CARTA Consortium. // Circ Cardiovasc Genet. 2015. Vol. 8(6). P.832-41. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001225

32. Markus M.R., Stritzke J., Baumeister S.E., et al. MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Effects of smoking on arterial distensibility, central aortic pressures and left ventricular mass. // Int J Cardiol. 2013. Vol. 168. P. 2593–601. doi:10.1016/j.ijcard.2013.03.045

33. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., Komajda M., McKelvie R., Michael Zile M.R., Anderson S., Donovan M., Iverson E., Staiger Ch., Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359 (23). P. 2456-2467. doi: 10.1056/NEJMoa0805450

34. Mehani S.H. Correlation between changes in diastolic dysfunction and health-related quality of life after cardiac rehabili-

tation program in dilated cardiomyopathy. // J Adv Res. 2013. Vol. 4(2). P. 189-200. doi: 10.1016/j.jare.2012.06.002

35. Mikkelsen K.L., Wiinberg N., Hoegholm A., et al. Smoking related to 24h ambulatory blood pressure and heart rate: a study in 352 normotensive Danish subjects. // Am J Hypertens. 1997. Vol. 10. P. 483-94. doi: 10.1016/s0895-7061(96)00487-6

36. Minami J., Ishimitsu T., Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. // J. Hypertension. 1999. Vol. 33. P. 586-90. doi: 10.1161/01.hyp.33.1.586

37. Morillo M.G., Moraes Amato M.C., Cendon Filha S.P. Twenty-four hour blood pressure record for smokers and nonsmokers. // Arq. Bras. Cardiol. 2006. Vol. 87 (4). P. 504-11. doi: 10.1590/s0066-782x2006001700016

38. Murad K., Kitzman D.W. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. // Heart failure reviews. 2012. Vol. 17( 4-5). P. 581-588. doi: 10.1007/s10741-011-9258-y

39. Mureddu G.F., Agabiti N., Rizzello V. et. al. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. // Eur J Heart Fail. 2012. Vol. 14(7). P. 718-729. doi: 10.1093/eurjhf/hfs052

40. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. // J. Hypertension. 2013. Vol.31(9). P. 1731-1768.

41. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus? // J. Hypertension. 2013. Vol. 62(6). P. 988-994. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02148

42. Omvik P. How smoking affects blood pressure. // Blood Press. 1996. Vol. 5(2). P. 71-7. doi: 10.3109/08037059609062111

43. Pearson M.J., Mungovan S.F., Smart N.A. Effect of exercise on diastolic function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. // Heart Fail Rev. 2017. Vol. 22(2). P. 229-242. doi: 10.1007/s10741-017-9600-0

44. Piepoli M.F., Corrà U., Adamopoulos S. et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. // Eur J Prev Cardiol. 2014. Vol. 21. P. 664-681.

45. Saafan A Al-Safi. Does Smoking Affect Blood Pressure and Heart Rate? // Eur J. Cardiovasc Nurs. 2005. Vol. 4(4). P. 286-9. doi: 10.1016/j.ejcnurse.2005.03.004

46. Savage D.D., Garrison M.S., Kannel W.B. et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample Framingham Study. // Circulation. 1987. Vol. 75. P. 1-26, 1-33.

47. Soleimannejad K., Nouzari Y., Ahsani A. et. al. Evaluation of the Effect of Cardiac Rehabilitation on Left Ventricular Diastolic and Systolic Function and Cardiac Chamber Size in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. // J Tehran Heart Cent. 2014. Vol. 9(2). P. 54-8.

48. Stork T, Eichstadt H, Mockel M, Bortfeldt R, Muller R, Hochrein H. Changes of diastolic function induced by cigarette smoking: an echocardiographic study in patients with coronary artery disease. // Clin Cardiol 1992. Vol. 15. P. 80-6.

49. Virdis A., Giannarelli C., Fritsch Neves M. Cigarette Smoking and Hypertension. // Curr Farm Des. 2010. Vol. 16(23). P. 2518-25. doi: 10.2174/138161210792062920.

50. Ward M.M., Swan G.E., Jack L.M., Javitz H.S., Hodgkin J.E.. Ambulatory monitoring of heart rate and blood pressure

during the first week after smoking cessation // Am J Hypertens 1995. Vol. 8(6). P. 630-4. doi: 10.1016/0895-7061(95)00042-N

51. Yilmaz A., Yalta K., Turgut O.O., Yilmaz M.B., Erdem A. et.al. The effect of smoking on cardiac diastolic parameters including Vp, a more reliable and newer parameter. // Cardiol J. 2007. Vol. 14(3). P.281-6.

52. Yu C., Li L.S., Siu D.C. et. al. Effect of a cardiac rehabilitation program on left ventricular diastolic function and its relationship to exercise capacity in patients with coronary heart disease: experience from a randomized, controlled study. // Am Heart J. 2004. Vol. 147(5). P. 24. doi: 10.1016/j.ahj.2003.12.004

## SUMMARY

### DAILY PROFILE DYNAMICS OF BLOOD PRESSURE AND DIASTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE IN CARDIAC REHABILITATION PATIENTS DEPENDING ON SMOKING FACTOR

Solomenchuk T., Lutska V., Kuz N., Protsko V.

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Family Medicine, Ukraine*

Aim of the research - to study the peculiar features of the left ventricle (LV) diastolic function (DF) and regulation of arterial pressure (AP) in patients with a history of acute coronary syndrome (ACS) in cardiac rehabilitation treatment dynamics depending on smoking factor.

114 patients at the age of 42-78 years old (average age 56,61±1,35) that have recently had ACS (less than 28 days ago) have been examined and have passed cardiac rehabilitation programme in the rehabilitation department after cardiac diseases at "Morshynkurort" sanatorium-resort complex. All patients have been divided into 2 groups according to smoking habit. Patients with smoking factor (smokers, n=64, average age 54,94±1,6 years old) belonged to the 1<sup>st</sup> group, patients without smoking factor (non-smokers, n=50, average age, 58,64±1,4 years old) belonged to the 2<sup>nd</sup> group. The 1<sup>st</sup> group was divided into 2 subgroups in the end of resort rehabilitation in order to evaluate dynamic of researched indices: IA – smokers (n=36), that gave up smoking during the process of cardiac rehabilitation (CR), and IB – smokers (n=28) that continued smoking. Main indices of daily arterial blood pressure monitoring (DBPM) and LV DF were detected in patients of the research groups during the 1<sup>st</sup> and 24<sup>th</sup> days of rehabilitation treatment.

In the beginning of cardiac rehabilitation programme higher mean-diurnal values of systolic arterial pressure (SAP) and diastolic arterial pressure (DAP), post-take increase SAP and DAP, morning SAP and DAP, day and night SAP and DAP variability, also average indices of LV DF and in particular DT, IVRT and E/A correlation were detected in patients of the 1<sup>st</sup> smoking group (I) in comparison with the 2<sup>nd</sup> non-smoking group (II). Dynamics analysis of AP regulation indices detected that the better positive dynamics together with achievement of the target, recommended levels of DBPM indices were being registered in the group of non-smokers (II) and in the group of smokers that quit smoking (IA), compared to the group of patients – persistent smokers (IB). Positive changes also weren't detected at the end of rehabilitation treatment by dynamics of indicators of (DT, IVRT, correlation E/A and E/e'). At the same time significant positive dynamics was observed in patients that got out of the habit of smoking (IA).



Smoking factor in patients with earlier ACS is associated with more significant disorders of regulation of AP and LV DF. Smoking cessation must be obligatory, controlled part of cardiorehabilitation program for patients that had ACS. Therefore, rapid (during 24 days) appreciable improvement of diurnal profile of AP and LV DF is smoking cessation consequence. Significant reduction and target values achievement of AP variability, AP-morning levels, even against the background of proper physical training, were not observed in patients - persistent smokers.

**Keywords:** cardiac rehabilitation, smoking, diastolic function, daily profile of blood pressure.

## РЕЗЮМЕ

### ДИНАМИКА СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРА КУРЕНИЯ

Соломенчук Т.Н., Луцкая В.Л., Кузь Н.Б., Процко В.В.

*Львовский национальный медицинский университет, им. Д. Галицкого, кафедра семейной медицины, Украина*

Цель исследования - определить особенности диастолической функции левого желудочка и регуляции артериального давления у больных после перенесенного острого коронарного синдрома в динамике кардиореабилитационного лечения в зависимости от фактора курения.

Обследовано 114 пациентов в возрасте 42-78 лет (средний возраст  $56,61 \pm 1,35$  лет), которые после недавно (не более 28 дней назад) перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) проходили программу кардиореабилитации (КР) в отделении реабилитации после заболеваний сердца Санаторно-курортного комплекса «Моршинкурорт». В зависимости от привычки курения пациенты распределены в две группы. I группу составили пациенты с фактором курения ( $n=64$ , средний возраст  $54,94 \pm 1,6$  лет), II группу - больные без фактора курения ( $n=50$ , средний возраст  $58,64 \pm 1,4$  лет). В конце санаторно-курортной реабилитации для оценки динамики исследуемых показателей пациенты I группы разделены на две подгруппы: IA - курильщики ( $n=36$ ), которые отказались от курения в процессе КР, и IB - курильщики ( $n=28$ ), которые продолжали курить. У пациентов исследуемых групп определяли основные показатели суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) на первые и 24 сутки реабилитационного лечения.

В начале кардиореабилитационной программы у больных I группы курильщиков в сравнении с группой некурящих (II) выявлены достоверно более высокие среднесуточные значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), утреннего подъема, дневной и ночной вариабельности САД и ДАД, а также средние значения показателей ДФ ЛЖ, в частности показателей DT, IVRT и соотношения E/A. Анализ динамики показателей регуляции АД выявил, что в группе некурящих (II) и в группе курильщиков, бросивших курить (IA) регистрировалась лучшая положительная динамика с достижением целевых рекомендованных уровней показателей СМАД в сравнении с группой больных - персистирующих курильщиков (IB). Динамика показателей ДФ ЛЖ (DT, IVRT, соотношение E/A и E/e')

в конце кардиореабилитационного лечения не показала достоверных положительных изменений в группе IB, в то время как у больных группы IA, которые отказались от курения, наблюдалась выраженная положительная динамика.

Фактор курения у пациентов, перенесших ОКС, ассоциируется с существенными нарушениями регуляции АД и ДФ ЛЖ. Отказ от курения должен быть обязательной контролируемой составляющей программы кардиореабилитации после перенесенного ОКС, поскольку ее последствиями является быстрое (в течение 24 дней) существенное улучшение суточного профиля АД и ДФ ЛЖ. У пациентов - персистирующих курильщиков достоверного снижения и достижения целевых значений вариабельности АД, уровней утреннего подъема АД даже на фоне соответствующих физических тренировок не отмечалось.

## რეზიუმე

არტერიული წნევის და მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური ფუნქციის სადღეღამისო პროფილის დინამიკა კარდიორეაბილიტაციის დროს მოწვევის ფაქტორზე დამოკიდებულ ავადმყოფებში

თ.სოლომენჩუკი, ვ.ლუცკაია, ნ.კუზი, ვ.პროცკო

დგალიტაციის სახ. ლეოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, საოჯახო მედიცინის დეპარტამენტი, უკრაინა

კვლევის მიზანი - მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური ფუნქციის თავისებურებების შესწავლა და არტერიული წნევის რეგულირება პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომის შემდგომ გულის რეაბილიტაციის მკურნალობის დინამიკაში, მოწვევის ფაქტორის გათვალისწინებით.

გამოკვლეულია 42-78 წლის 114 პაციენტი (საშუალო ასაკი  $56,61 \pm 1,35$  წ.), რომლებმაც გადატანილი მწვავე კორონარული სინდრომის (მკს) შემდეგ, არაუმეტეს 28 დღის წინ, მონაწილეობა მიიღეს კარდიორეაბილიტაციის პროგრამაში სანატორიუმ-საკურორტო კომპლექს „მორშინკურორტის“ რეაბილიტაციის განყოფილებაში. მოწვევის ჩვევების მიხედვით ყველა პაციენტი გაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი მოიცავდა მოწვევის ფაქტორის მქონე პაციენტებს ( $n=64$ , საშუალო ასაკი  $54,94 \pm 1,6$  წ.), II ჯგუფი - პაციენტები მოწვევის ფაქტორის გარეშე ( $n=50$ , საშუალო ასაკი  $58,64 \pm 1,4$  წ.). სანატორიუმ-საკურორტო რეაბილიტაციის დასასრულს შესწავლილი მაჩვენებლების დინამიკის შესაფასებლად I ჯგუფი გაიყო ორ ქვეჯგუფად: Ia - მწვევლები ( $n=36$ ), რომლებმაც უარი თქვეს მოწვევაზე კარდიორეაბილიტაციის დროს, Ib - მწვევლები ( $n=28$ ), რომლებმაც გააგრძელეს მოწვევა. საკვლევი ჯგუფების პაციენტებში სარეაბილიტაციო მკურნალობის პირველ და 24-ე დღეს ჩატარდა არტერიული წნევის (აწ) სადღეღამისო მონიტორინგის ძირითად მაჩვენებლების (სმძმ) და მარცხენა პარკუჭის (მპ) დიასტოლური ფუნქციის (დფ) განსაზღვრა.

კარდიორეაბილიტაციის პროგრამის დასაწყისში მწვევლთა I ჯგუფის პაციენტებში არამწვევლთა ჯგუფთან შედარებით გამოვლინდა საშუალო სისტოლური აწ (საწ) და დიასტოლური აწ (დაწ) სარწმუნო მაღალი საშუალო სადღეღამისო მაჩვენებლები, საწ და დაწ დღის ზრდა და მათი დღის და



ლამის ცვალებადობა, ასევე მ დფ-ის მანვენებლების საშუალო მნიშვნელობების, კერძოდ, DT, IVRT მანვენებლების და E/A თანაფარდობის სარწმუნოდ მაღალი დონე. არტერიული წნევის მარეგულირებელი მანვენებლების დინამიკის ანალიზმა აჩვენა, რომ არამწვევლთა ჯგუფში და მწვევლთა ჯგუფში, რომლებმაც უარი თქვა მოწვევაზე (Iა), დაფიქსირდა საუკეთესო დადებითი დინამიკა სადღეღამისო მონიტორინგის ძირითადი მანვენებლების მიზნობრივი რეკომენდებული დონის მიღწევით, Iბ მწვევლების ჯგუფთან შედარებით, რომლებმაც გააგრძელეს მოწვევა. მ დფ-ის მანვენებლების დინამიკამ (DT, IVRT, თანაფარდობა E/A და E/e') კარდიოსარეაბილიტაციო მკურნალობის ბოლოს ასევე არ გამოავლინა მნიშვნელოვანი პოზიტიური ცვლი-

ლება Iბ ჯგუფში, მაშინ როდესაც ავადმყოფებში, ვინც უარი თქვა მოწვევაზე (Iა), გამოვლინდა გამოსატული დადებითი დინამიკა.

მკს-ის შემდგომ პაციენტებში მოწვევის ფაქტორი დაკავშირებულია აწ და მ დფ-ის რეგულაციის არსებით დარღვევასთან. მოწვევის შეწყვეტა აუცილებელია იყოს კარდიორეაბილიტაციის პროგრამის სავალდებულო კონტროლირებადი ნაწილი მკს-ის შემდგომ პერიოდში, ვინაიდან მისი შედეგები არის აწ და მ დფ-ს სადღეღამისო პროფილის სწრაფი (24 დღის განმავლობაში) და არსებითი გაუმჯობესება. მწვევლ პაციენტებში არ გამოვლინდა აწ სარწმუნო მნიშვნელოვანი შემცირება და სამიზნე მნიშვნელობის მიღწევა, დღის აწ დონის დაკლება შესაბამისი ფიზიკური ვარჯიშის ფონზეც კი.

## НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ ВЫСШИХ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Привалова Н.Н., Негреба Т.В., Сухоруков В.В., Бовт Ю.В., Забродина Л.П.

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии  
Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков, Украина

Актуальность изучения когнитивных нарушений у больных с рассеянным склерозом (РС) обусловлена их широкой распространенностью и ранним дебютом (у 45-60% пациентов). Анализ результатов многолетних исследований различных проявлений когнитивного дефицита у больных с РС позволил заключить, что вследствие поражения вещества мозга в результате диффузной демиелинизации, приводящей к нарушению связей между различными кортикальными и субкортикальными структурами, формируются сложные, гетерогенные по природе комплексы расстройств когнитивных процессов (память, внимание, исполнительные функции, зрительно-пространственные способности), существенно влияющих на качество жизни больных [1-7]. Выявление этих нарушений на ранних стадиях заболевания позволит разработать терапевтические стратегии, направленные на сохранение когнитивных способностей.

В ранее проведенных исследованиях в основном анализировались отдельные нарушения психических процессов у больных с рассеянным склерозом, паттерны нарушений описывались просто как совокупность обнаруженных расстройств [8-16].

Полагаем, что возможность организации своевременных и адекватных реабилитационных мероприятий для больных с различными формами и типами течения РС может быть обеспечена не просто путем выявления комплекса когнитивных расстройств, а на основе определения специфических и неспецифических факторов, которые обуславливают структуру нейропсихологических синдромов, представляющих закономерное сочетание (симптомокомплекс) первичных, непосредственно связанных с фокальным поражением мозговой структуры, и вторичных, обусловленных

системным дефектом и рассогласованием функциональных систем, нарушений высших психических функций [17-20]. Ранее показано [14], что когнитивные нарушения являются более распространенными и выраженными у больных с прогрессивным типом течения РС, однако недостаточно изученным является вопрос, имеются ли не только количественные, но и качественные различия в структуре и динамике формирования когнитивных расстройств у больных с разными типами течения РС.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования является определение структуры нейропсихологических синдромов у больных с разными типами течения рассеянного склероза, определения общих и специфических факторов, обуславливающих эти синдромы, что поможет обеспечить более точную диагностику и разработку комплексных индивидуально ориентированных программ когнитивной реабилитации.

**Материал и методы.** Обследовано 45 больных с рецидивирующим типом течения РС (РРС) - 1 группа и 24 больных с прогрессирующими типами течения (ПРС) - 2 группа. Средний возраст больных 1 группы составил 37,2±2,4 года, больных 2 группы – 45,3±3,2 лет.

Диагноз РС устанавливался согласно критериям McDonald [22], клиническими, анамнестическими данным и течением заболевания и данными МРТ исследований. Для детальной оценки клинико - неврологической картины и динамики состояния обследованных больных использованы шкалы Куртцке: расширенная шкала инвалидизации (EDSS) и шкала неврологического дефицита (FS).

В процессе исследования использован метод синдронового анализа нарушений высших психических функций

(ВПФ), разработанный А.Р. Лурия [17,18]. Оригинальный набор двигательных, гностических, речевых, мнестических, интеллектуальных проб составлен таким образом, чтобы при условии системного анализа данных можно было выделить первичную основу синдрома – фактор или факторы, определяющие его характер. В этом смысле подход А.Р. Лурия по сей день не имеет аналогов в клинической нейропсихологии. Результаты выполнения каждой пробы оценивались по 4-балльной шкале (0 – отсутствие нарушений, 1- нарушения легкой степени, 2 – умеренные нарушения, 3 – грубые расстройства функции). Математическая обработка полученных данных выполнялась с помощью статистических программ SPSS 22.0.

**Результаты и обсуждение.** Выявлено, что динамика развития неврологического дефицита вариабельна и определялась типом течения заболевания (рис. 1).

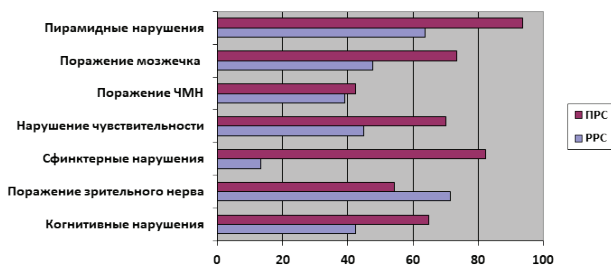


Рис. 1. Структура неврологической симптоматики больных в зависимости от типа течения

При ремитирующих формах отмечалось исчезновение или значительное уменьшение неврологических нарушений во время полных и неполных ремиссий. При прогрессирующих формах отмечалась стойкость выявленных нарушений, постепенное ухудшение состояния больных, а также появление новых неврологических симптомов.

При сравнительном анализе распределения баллов по расширенной шкале инвалидизации EDSS в исследуемых группах средний балл EDSS составил: у больных с ремитирующим течением  $3,3 \pm 0,4$ ; у больных с прогрессирующим типом течения РС - показатель имел самые высокие значения и составил  $6,2 \pm 0,5$  баллов.

У всех обследованных больных обнаружены нарушения активационного обеспечения психической деятельности (замедленность работы, неравномерная продуктивность, нестойкость внимания, истощаемость, нарушения текущего контроля при выполнении двигательных, когнитивных и речевых программ: единичные корригируемые ошибки по типу пропусков, ошибки по типу упрощения программы, персеверации). Так, анализ особенностей поиска чисел в таблицах Шульте показал (таблица 1), что средняя скорость работы у больных 1 группы, в среднем, близка к нормативной, у больных 2 группы существенно превышает нормативную (нормативное время поиска чисел в каждой таблице - до 40 сек.).

Неравномерность скорости работы при переходе от таблицы к таблице, как правило, выше нормативной у всех больных (норма - до 20 сек), причем у больных 1 группы и у части пациентов 2 группы наблюдаются скачки продуктивности, свидетельствующие о наличии астении гиперстенического типа, у части больных 2 группы отмечается стойкое постоянное снижение продуктивности, которое, наряду со значительным замедлением скорости работы, свидетельствует о наличии астении гипостенического типа. Межгрупповые различия по этим показателям имеют высокую степень достоверности.

Нарушения слухо-речевой памяти (таблица 2) в виде снижения объема запоминания, снижения прочности следов в условиях «пустой» паузы и интерференции, нарушений контроля за процессом воспроизведения в виде побочных ассоциаций, повторных называний одних и тех же слов были присущи также всем больным, причем расстройства по типу снижения прочности следов в условиях интерференции и нарушений пассивного узнавания слов были значимо более выражены у больных 2 группы.

Нарушения зрительной памяти (таблица 3) в виде снижения объема со значительными нарушениями воспроизведения конфигурации зрительных стимулов, снижение прочности зрительных следов разной степени выраженности типичны для большинства больных 2 группы, тогда как у больных 1 группы отмечается, как правило, незначительное снижение объема зрительной памяти. Межгрупповые различия по этим параметрам имеют высокую степень достоверности.

Таблица 1. Результаты поиска чисел в таблицах Шульте.

| Показатель (в сек.)               | 1 группа | 2 группа |
|-----------------------------------|----------|----------|
| Среднее время поиска              | 42,41**  | 69,14**  |
| Показатель неравномерности поиска | 32,38**  | 58,13**  |

примечание: \* -межгрупповые достоверные различия при  $p \leq 0,05$ , \*\* -межгрупповые достоверные различия при  $p \leq 0,01$

Таблица 2. Характеристики слухо-речевой памяти больных

| Показатели (в баллах)  | 1 группа | 2 группа |
|--|----------|----------|
| Снижение объема  | 2,09     | 2,5      |
| Повышенная тормозимость следов   | 1,80     | 2,17     |
| Снижение прочности следов в условиях «пустой» паузы                                    | 3,44     | 4,50     |
| Снижение прочности следов в условиях интерференции                                     | 8,22**   | 11,72**  |
| Уровень регуляции и контроля процесса воспроизведения (количество ошибок разного типа) | 9,78     | 12,42    |
| Количество ошибок при пассивном узнавании слов   | 1,82**   | 3,46**   |

примечание: балльная оценка мнестических расстройств аналогично методике Э.Г. Симерницкой [21];

\* -межгрупповые достоверные различия при  $p \leq 0,05$ , \*\* -межгрупповые достоверные различия при  $p \leq 0,01$

Таблица 3. Характеристики зрительной памяти больных

| Показатели (в баллах)  | 1 группа | 2 группа |
|--|----------|----------|
| Снижение объема  | 1,24**   | 3,08**   |
| Нарушение запоминания пространственной конфигурации стимулов | 0,84**   | 2,75**   |
| Снижение прочности следов в условиях интерференции           | 0,58     | 1,96     |
| Уровень регуляции и контроля процесса воспроизведения        | 0,49     | 1,29     |

примечание: \* - межгрупповые достоверные различия при  $p \leq 0,05$ , \*\* - межгрупповые достоверные различия при  $p \leq 0,01$

Таблица 4. Наличие и степень выраженности (в баллах) нарушений праксиса у больных с разными типами течения РС

| Симптомы   | Наличие  |          | Степень выраженности |          |
|--|----------|----------|----------------------|----------|
|  | 1 группа | 2 группа | 1 группа             | 2 группа |
| Нарушения праксиса позы  | 26%      | 55%      | 0,32*                | 0,74*    |
| Нарушения переноса позы пальцев руки при отсутствии зрительного контроля | 67%      | 95%      | 1,22*                | 1,79*    |
| Нарушения пространственного праксиса                                     | 42%      | 50%      | 0,61                 | 0,84     |
| Нарушения реципрокной координации рук                                    | 28%      | 70%      | 0,41**               | 1,0**    |
| Нарушения динамического праксиса   | 51%      | 75%      | 0,61**               | 1,11**   |

примечание: в таблицах указаны симптомы, наблюдавшиеся более чем у 50% больных каждой группы;

\* - достоверные межгрупповые различия при  $p \leq 0,05$ ; \*\* - достоверные межгрупповые различия при  $p \leq 0,01$

Таблица 5. Наличие и степень выраженности (в баллах) гностических расстройств у больных с разными типами течения РС

| Симптомы  | Наличие  |          | Степень выраженности |          |
|---|----------|----------|----------------------|----------|
|   | 1 группа | 2 группа | 1 группа             | 2 группа |
| Нарушения оценки ритмических последовательностей        | 37%      | 70%      | 0,54**               | 1,26**   |
| Нарушения зрительно-предметного-гнозиса                 | 82%      | 90%      | 1,09*                | 1,58*    |
| Нарушения зрительно-конструктивной деятельности         | 31%      | 55%      | 0,41*                | 1,05*    |
| Нарушения буквенного гнозиса                            | 8%       | 71%      | 0,09                 | 0,84     |
| Нарушения тактильного гнозиса (проявления дермоалексии) | 2%       | 21%      | 0,02*                | 0,29*    |

Обнаруженные мнестические нарушения у пациентов 1 группы практически компенсируются при запоминании организованного по смыслу материала. Такая компенсация, на фоне более грубо выраженных первичных мнестических расстройств, отсутствует у большинства больных 2 группы.

Количественный и качественный анализ нарушений праксиса (таблица 4) показал, что у больных 1 группы преобладают нарушения праксиса позы легкой степени в виде неловкости движений при копировании позы пальцев с предварительными пробами, у части больных 2 группы наблюдаются также умеренные нарушения в виде дезавтоматизации движений с синкинезиями.

У большинства больных 1 группы и практически у всех больных 2 группы определяются нарушения при переносе позы пальцев с одной руки на другую при отсутствии зрительного контроля: легкие (единичные ошибки) у 30% больных 1 группы и у 50% больных 2 группы, умеренные – у 19% пациентов 1 группы и у 15% больных 2 группы, грубые (во всех предложенных пробах) – у 18% больных 1 группы и у 30% больных 2 группы. Нарушения выполнения пробы на реципрокную координацию с отставанием левой руки или в виде единичных персевераций на вработываемости или истощении выявлены у 26% пациентов 1 группы и 50% больных 2 группы, грубые, в виде некорректируемой изолированности или персевераторности движений – у 1% больных 1 группы и 15% больных 2 группы (при высокой степени достоверности межгрупповых различий). Нару-

шения пространственного праксиса у больных 1 группы были, как правило, в виде единичных ошибок при выполнении перекрестных проб Хэда, которые корригировались самостоятельно; у части больных 2 группы, помимо этого, наблюдались умеренные расстройства в виде зеркальности в перекрестных и двуручных пробах Хэда. Нарушения воспроизведения серий движений с переключением у больных обеих групп чаще легкие (у 44% больных 1 группы и 45% больных 2 группы) или умеренные (у 7% больных 1 группы и 30% больных 2 группы) в виде некоторой замедленности, дезавтоматизации, единичных элементарных персевераций, упрощений программы на этапах вработываемости или истощения, либо при переключении на другую программу (при высокой степени значимости межгрупповых различий по этому показателю) связаны, по-видимому, с расстройствами внимания и памяти, т.к. у большинства больных отсутствовали нарушения динамического праксиса при выполнении двигательных программ по зрительному образцу.

У обследованных нами больных определялись различные гностические расстройства (таблица 5).

Легкие нарушения оценки ритмических последовательностей на слух при правильном двигательном воспроизведении по образцу выявлены у 26% больных 1 группы и 25% больных 2 группы, умеренные – у 11% больных 1 группы и 35% больных 2 группы, 10% пациентов 2 группы отмечались грубые некорректируемые нарушения при высокой степени достоверности межгрупповых различий по этому показателю.

Нарушения зрительно-предметного восприятия характерны практически для всех больных, чаще легкие, в виде трудностей узнавания зашумленных изображений и изображений с недостающими признаками – у 60% больных 1 группы и у 38% больных 2 группы; умеренные нарушения в виде замедления акта идентификации, затруднения, даже до невозможности узнавания «зашумленных» предметных изображений, изображений с недостающими признаками, зачеркнутых, наложенных – у 22% больных 1 группы и у 52% больных 2 группы.

Расстройства зрительно-пространственного гнозиса нетипичны для больных указанных групп (наблюдались у 31% пациентов 1 группы и у 40% больных 2 группы), в то время как нарушения зрительно-конструктивной деятельности были значительно более выражены у больных 2 группы: так, умеренные проявления конструктивной диспраксии в виде нарушений рисования без образца выявлено у 9% больных 1 группы и у 15% больных 2 группы, грубые нарушения этого типа – у 15% больных 2 группы, легкие в виде нарушений копирования с «перешифровкой» – у 22% пациентов 1 группы и у 25% пациентов 2 группы.

Нарушения буквенного гнозиса, в виде легких нарушений узнавания зашумленных букв, практически отсутствуют у больных 1 группы, однако их можно считать типичными для больных 2 группы. Расстройства тактильного гнозиса в виде легких проявлений дермоалексии не характерны для больных 1 группы, однако наблюдаются у больных 2 группы (преимущественно слева).

Нарушения симультанного и сукцессивного гнозиса в виде импульсивности и фрагментарности при восприятии сюжетных картин и их серий, что приводит к непониманию их смысла, отмечаются только у 9% пациентов 1 группы и у 32% пациентов 2 группы.

У части обследованных больных наблюдались легкие проявления эфферентной моторной афазии в виде трудностей проговаривания скороговорок; проявления семантической афазии в виде нарушений понимания сравнительных, инвертированных падежных, пространственных и атрибутивных речевых конструкций разной степени выраженности были типичными для 26% больных 1 группы и 43% больных 2 группы, умеренные нарушения такого рода – для 13% пациентов 1 группы и 19% пациентов 2 группы, грубые – для 10% больных 2 группы. Достоверные межгрупповые различия по этим показателям отсутствуют (таблица 6).

При выполнении серийных счетных операций процесс счета был замедлен, часто сопровождался проговариванием, больные допускали ошибки в единицах при переходе через десяток и утери десятков, при этом 20% больных 2 группы и 7% больных 1 группы не смогли выполнить это задание.

Для большинства обследованных нами больных нарушения программирования интеллектуальной деятельности не были типичными. Избирательность интеллектуальных процессов была нарушена у 25% больных 1 группы и 46% больных 2 группы. Возможность решения задач была полностью сохранена у 40% пациентов 1 группы и 25% больных 2 группы, еще 20% больных 1 группы и 21% больных

2 группы могли решить задачу после дополнительных разъяснений условия. У остальных процесс решения задач был заменен импульсивными действиями с числами условия или реализацией инертного стереотипа при неэффективности помощи. Межгрупповые различия по этим параметрам не достоверны.

Результаты проведенного исследования показали, что для всех обследованных больных РС, характерны астенические проявления замедленность обработки информации, неравномерная продуктивность работы, нестойкость внимания, истощаемость, нарушения текущего контроля при выполнении двигательных и когнитивных программ, которые значительно более выраженные были у больных с прогрессивным типом течения РС, что согласуется с данными многочисленных предыдущих исследований [1,4,5,7,9,10,12,16,23,24]. Помимо этого, нами показано, что у больных с прогрессивным типом течения, как правило, отмечается постоянное падение продуктивности в ходе работы в отличие от неравномерной продуктивности (с пиками и спадами) у больных с ремитирующим типом.

Нами показано, что снижение продуктивности слухо-речевой памяти, описанное ранее как типичное для пациентов с РС [9,10,13,14, 23,24], определяется снижением объема запоминания и прочности следов в условиях «пустой» паузы и интерференции, а также нарушениями регуляции процесса воспроизведения по типу снижения избирательности (с побочными ассоциациями и контаминациями) или в виде повторных называний одних и тех же слов, нарушениями пассивного узнавания слов и присуще всем больным, однако достоверно более выраженными у больных с прогрессивным типом течения. Снижение объема зрительной памяти, нарушения запоминания пространственной конфигурации зрительных стимулов, нарушения запоминания серий движений достоверно более выражены у больных с прогрессивным типом течения РС, т.е. у этих пациентов мнестические расстройства приобретают модально-неспецифический характер. Выявленное нами нарушение способности использования различных способов смысловой обработки запоминаемой информации, характерное для больных с прогрессирующим РС, существенно снижает эффективность запоминания, т.к. препятствует формированию компенсаторных стратегий заучивания материала.

Нарушения межполушарного переноса двигательных (при необходимости реципрокной координации движений рук) и сенсорных - соматосенсорных, слуховых и тактильных, стимулов были характерны в значимо большей степени для больных с прогрессивным типом течения РС.

У большинства больных РС обнаружены нарушения сложных форм зрительно-предметного гнозиса (замедление, затруднение вплоть до невозможности узнавания «зашумленных» предметных изображений или изображений с недостающими признаками); проявления семантической афазии в виде нарушений понимания сравнительных, инвертированных падежных, пространственных и атрибутивных речевых конструкций разной степени выраженности; нарушения счетных операций. Аналогичные проявления

Таблица 6. Наличие и степень выраженности (в баллах) речевых расстройств у больных с разными типами течения РС

| Симптомы                    | Наличие  |          | Степень выраженности |          |
|-----------------------------|----------|----------|----------------------|----------|
|                             | 1 группа | 2 группа | 1 группа             | 2 группа |
| Эфферентная моторная афазия | 40%      | 52%      | 0,48                 | 0,58     |
| Семантическая афазия        | 71%      | 72%      | 0,82                 | 1,16     |



когнитивного дефицита были описаны в работах других авторов [1,4,5,7,9,10,12,16,23,24]. Выявлено, что для больных с прогрессивным типом течения РС характерны значимо более выраженные нарушения запоминания пространственной конфигурации зрительных стимулов, нарушения зрительно-конструктивной деятельности (рисования без образца и копирования с «перешифровкой»). Такой симптомокомплекс определяется недостаточностью симультанного фактора организации психической деятельности. При этом у пациентов с прогрессирующим РС были выявлены затруднения при решении задач из-за сложностей ориентации в структуре условия и представления предметной ситуации задачи, т.е. у них описанные нарушения приводят к более глобальным нарушениям аналитико-синтетической деятельности мозга. При этом не обнаружено грубых первичных нарушений программирования и регуляции психической деятельности у большей части исследованных нами пациентов. Сохранность этих процессов обеспечивает широкие возможности компенсации когнитивных расстройств за счет перестройки функциональных систем мозга, обеспечивающих реализацию той или иной психической функции, посредством разработки специальных индивидуально ориентированных обучающих программ.

Анализ результатов проведенного исследования позволил выявить общие характеристики нейропсихологического синдрома у больных с разными типами течения РС, в частности астенические проявления; нарушения продуктивности слухо-речевой памяти из-за снижения объема запоминания, патологической тормозимости следов, нарушений регуляции процесса воспроизведения; снижение объема зрительной памяти; нарушения межполушарного переноса соматосенсорной информации; нарушения сложных форм зрительно-предметного гнозиса, проявления семантической афазии.

У больных с прогрессивным типом течения РС отмечаются значимо большая степень выраженности указанных выше расстройств и определенные качественные особенности: более широкий спектр мнестических нарушений; наличие расстройств праксиса позы и реципрокной координации движений рук; наличие нарушений оценки ритмических последовательностей на слух; наличие расстройств зрительно-конструктивной деятельности, нарушение способности использования различных способов смысловой обработки запоминаемой информации. Кумулятивный эффект этих нарушений может приводить к недостаточности аналитико-синтетической деятельности мозга в целом,

Проведенный анализ позволяет выделить факторы, определяющие структуру нейропсихологического синдрома у обеих категорий больных: фактор активации, связанный с работой неспецифических систем мозга на всех уровнях организации, включая медиобазальные отделы лобных долей мозга, фактор симультанной организации психической деятельности, обусловленный функционированием теменно-височных отделов коры больших полушарий и их связей с различными корковыми и подкорковыми структурами, фактор межполушарного взаимодействия, отражающий деятельность передних и средних отделов мозолистого тела. Качественные различия между группами больных и некоторые индивидуальные характеристики нейропсихологических синдромов определяются весом каждого из факторов (степенью дисфункции) и их различным влиянием на формирование структуры нарушений.

Результаты исследования имеют важное значение для раннего прогноза особенностей и степени когнитивного де-

фицита и своевременной организации лечебных и реабилитационных мероприятий.

**Выводы.** 1. Определены общие характеристики нейропсихологических синдромов у больных с разными типами течения РС: астенические проявления; определенные нарушения слухо-речевой памяти; снижение объема зрительной памяти; нарушения межполушарного переноса соматосенсорной информации; нарушения сложных форм зрительно-предметного гнозиса; проявления семантической афазии.

2. Для прогрессивного типа течения РС характерна значимо большая степень выраженности указанных выше расстройств, а также определенные качественные особенности: модально-неспецифический характер мнестических расстройств; наличие нарушений межполушарного переноса двигательной информации; наличие нарушений оценки ритмических последовательностей на слух; наличие расстройств зрительно-конструктивной деятельности; нарушение способности использования различных способов смысловой обработки запоминаемой информации. Кумулятивный эффект этих нарушений может приводить к недостаточности аналитико-синтетической деятельности мозга в целом.

3. Выделены три фактора определяющие структуру нейропсихологического синдрома у больных как с рецидивирующим так и с прогрессивным течением рассеянного склероза: фактор активирующей неспецифической системы мозга, фактор симультанной организации психической деятельности и фактор межполушарного взаимодействия. Качественные различия между группами больных определяются степенью функционального нарушения каждого из факторов и их различным влиянием на формирование структуры нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Calabrese P., Penner I.K. (2007). Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis – a “multiple disconnection syndrome”. *J. Neurol.* 254(Suppl. 2), II/18–II/21.
2. Dineen R.A., Vilisaar J., Hlinka J., Bradshaw C.M., Morgan P.S., Constantinescu, C.S., Auer D.P. (2009). Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 132,239–249.
3. d’Ambrosio A., Valsasina P., Gallo A. et al Reduced dynamics of functional connectivity and cognitive impairment in multiple sclerosis. – *Mult. Scler/ 2020; 26:476-478.*
4. Ferreira M.L.B. (2010). Cognitive deficits in multiple sclerosis. A systematic review. *Arq. Neuropsiquiatr.* 68, 632–641.
5. Guimaraes J., Sá M.J. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology | Dementia May 2012 | Volume 3 | Article 74. doi10.3389/f.neur.2012.00074*
6. Kinsinger S.W., Lattie E., Mohr D.C. (2010). Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology* 24, 573–580.
7. Langdon D.W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 24, 244–249.
8. Arnett, P.A., Strober, L.B. (2011). Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother.* 11, 411–424.
9. Benedict R. H.B, Deluca J., Enzinger C., Geurts J.J.G., Krupp L.B., Rao S.M. Neuropsychology of multiple sclerosis: looking back and moving forward. – *J.Int.Neuropsychol. Soc.* 2017, 23: 832-842.
10. Benedict R.H.B, Amato M.P., Deluca J., Geurts J.J.G. Cog-

nitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues/ October, 2020. DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5/

11. Brissart H., Daniel, F., Morele E., Leroy, M., Debouverie M., Defer G. L. (2011). Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a review of the literature. *Rev. Neurol.* 167,280–290.
12. Chiaravalloti N.D., DeLuca J (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 7,1139–51.
13. Johnen A., Landmeyer N.C., Birkner P.C., Wiendl H., Meuth S.G. Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis/ - *Neurosci Biobehav. Rev.* 2017; 83; 568-578.
14. Huijbregts S.C., Kalkers N.F., de Sonneville L.M., de Groot V., Polman C.H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 63, 335–339.
15. Schulz D., Kopp B., Kunkel A., Faiss J.H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J. Neurol.* 253, 1002–1010.
16. Sumowski J.E., Benedict R.H.B,ENZINGER C. et al Cognition in multiple sclerosis: state of the field and priorities for the future. – *Neurology.* 2018. 90: 278-288.
17. Лурия А.Р. Высшие корковые функции и их нарушения при локальных поражениях мозга. Москва: Изд-во МГУ, 1969. 431 с.
18. Хомская Е.Д. Нейропсихология. Москва: Изд-во МГУ, 1987. 288 с.
19. Хомская Е.Д. Проблема факторов в нейропсихологии // Нейропсихологический анализ межполушарной асимметрии мозга /Под ред. Е.Д.Хомской, - М., 1986. - С.23-33.
20. Хомская Е.Д. Об асимметрии блоков мозга // Нейропсихология сегодня /Под ред. Е.Д.Хомской, - М., 1995. - С.14-27.
21. Симерницкая Э.Г. Нейропсихологическая методика экспресс-диагностики «Лурия-90».- М.,1991.- 44 с.
22. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* (2011) 69:292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
23. Elshebawy, H., Fahmy, E.M., Elfayoumy, N.M. et al. Clinical predictors to cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 57, 38 (2021). <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00292-6>
24. Pitteri M, Romualdi C, Magliozzi R, Monaco S, Calabrese M. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study. *Mult Scler.* 2017 May;23(6):848-854. doi: 10.1177/1352458516665496. Epub 2016 Aug 15. PMID: 27527906.

## SUMMARY

### NEUROPSYCHOLOGICAL ANALYSIS OF DISORDERS OF HIGHER MENTAL FUNCTIONS IN PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF MULTIPLE SCLEROSIS

**Pryvalova N., Negreba T., Sukhorukov V., Bovt Y., Zabrodina L.**

*State Institution “Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine*

Patients with RR (n=45) and SP (n=24) types of multiple sclerosis (MS) were analyzed using original Luria neuropsychological battery. On the basis of the results obtained, the

general characteristics of neuropsychological syndromes were determined: asthenic manifestations; certain violations of the auditory-speech memory; decreased visual memory; disorders of interhemispheric somatosensory transfer; violations of the simultaneous factor of the mental activity organization. It is shown that the progressive type of MS is characterized by a significantly greater degree of severity of the above disorders, as well as their certain qualitative features: a wider range of mnestic disorders; the presence of disturbances in the interhemispheric transfer of motor information; the presence of violations of the assessment of rhythmic sequences by ear; the presence of visual-constructive activity disorders. The factors that determine the neuropsychological syndrome structure in both categories of patients include: the activation factor associated with the work of nonspecific brain systems at all levels of organization, the factor of the simultaneous organization of mental activity associated with the work of the parietotemporal-occipital parts of the cerebral cortex, the factor of interhemispheric interaction. The qualitative differences between the groups of patients consist in the different influence of these factors on the formation of the structure of disorders.

**Keywords:** multiple sclerosis, neuropsychological examination, higher mental functions disorders.

## РЕЗЮМЕ

### НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ ВЫСШИХ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ТЕЧЕНИЯ РАССЯЯННОГО СКЛЕРОЗА

**Привалова Н.Н., Негреба Т.В., Сухоруков В.В., Бовт Ю.В., Забродина Л.П.**

*ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков, Украина*

Цель исследования - определение структуры нейропсихологических синдромов у больных с разными типами течения рассеянного склероза и общих и специфических факторов, обуславливающих эти синдромы для более точной диагностики и прогноза и разработки комплексных индивидуально ориентированных программ когнитивной реабилитации.

На основании полученных результатов определены общие характеристики нейропсихологических синдромов: астенические проявления; определенные нарушения слухоречевой памяти; снижение объема зрительной памяти; нарушения межполушарного переноса соматосенсорной информации; нарушения симультанного фактора организации психической деятельности. Показано, что для прогрессивного типа течения рассеянного склероза характерна значимо большая степень выраженности указанных выше нарушений, а также их определенные качественные особенности: более широкий спектр мнестических расстройств; наличие нарушений межполушарного переноса двигательной информации; наличие нарушений оценки ритмических последовательностей на слух и расстройств зрительно-конструктивной деятельности. К факторам, определяющим структуру нейропсихологического синдрома у обеих категорий больных, относятся: фактор активации, связанный с работой неспецифических систем мозга на всех уровнях

организации, фактор симультанной организации психической деятельности, связанный с работой теменно-височно-затылочных отделов коры больших полушарий, фактор межполушарного взаимодействия. Качественные различия между группами больных заключаются в различном влиянии указанных факторов на формирование структуры нарушений.

#### რეზიუმე

უმადლესი ფსიქიკური ფუნქციების დარღვევების ნეიროფსიქოლოგიური ანალიზი პაციენტებში გაფანტული სკლეროზის მიმდინარეობის სხვადასხვა ტიპით

ნ.პრივალოვა, ტ.ნეგრება, ვ.სუხორუკოვი, იუ.ბოვტი, ლ.ზაბროდინა

ნევროლოგიის, ფსიქიატრიისა და ნარკოლოგიის ინსტიტუტი, მედიცინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნეიროფსიქოლოგიური სინდრომების სტრუქტურის შეფასება პაციენტებში გაფანტული სკლეროზის მიმდინარეობის სხვადასხვა ტიპით და ზოგადი და იმ სპეციფიკური ფაქტორების განსაზღვრა, რომლებიც განაპირობებენ ამ სინდრომების უფრო ზუსტ დიაგნოსტიკას, პროგნოზს და კოგნიტიური რეაბილიტაციის კომპლექსური, ინდივიდუალური ორიენტირებული პროგრამების შემუშავებას.

გამოკვლეულია 45 პაციენტი გაფანტული სკლეროზის მიმდინარეობის მორეციდივე ტიპით (I ჯგუფი) და 24 პაციენტი გაფანტული სკლეროზის მიმდინარეობის პროგრადიენტული ტიპით (II ჯგუფი). I ჯგუფის პაციენტების საშუალო ასაკი შეადგენდა 37,2±2,4 წელს, II ჯგუფისა - 45,3±3,2 წელს.

მიღებული შედეგების საფუძველზე განსაზღვრულია ნეიროფსიქოლოგიური სინდრომების ზოგადი მახასიათებლები: ასთენიური გამოვლინებები, გარკვეული სმენა-მეტყველებითი მეხსიერების დარღვევები, მხედველობითი მეხსიერების მოცულობის დაქვეითება, სომატოსენსორული ინფორმაციის ჰემისფეროთაშორისი გადატანის დარღვევები, ფსიქიკური მოქმედების ორგანიზების სიმულტანური ფაქტორის დარღვევები. ნაჩვენებია, რომ გაფანტული სკლეროზის მიმდინარეობის პროგრადიენტული ტიპისათვის დამახასიათებელია ზემოაღნიშნული დარღვევების გამოხატვა მნიშვნელოვანად მეტი ხარისხით, ასევე, მათი გარკვეული თვისობრივი თავისებურებები: მამოძრავებელი ინფორმაციის ჰემისფეროთაშორისი გადატანის და სმენის რიტმული თანმიმდევრობის შეფასების დარღვევები, მხედველობით-კონსტრუქციული მოქმედების დარღვევები. ორივე კატეგორიის პაციენტებისათვის ნეიროფსიქოლოგიური სინდრომის სტრუქტურის განმსაზღვრელ ფაქტორებს მიეკუთვნება: ტვინის არასპეციფიკური სისტემების მუშაობასთან დაკავშირებული ფაქტორის აქტივაცია ორგანიზების ყველა დონეზე, ფსიქიკური მოქმედების სიმულტანური ორგანიზების ფაქტორი, დაკავშირებული თავის ტვინის ქერქის ნახევარსფეროების თხემ-საფეთქელ-კეფის წილების მუშაობასთან, ჰემისფეროთაშორისი ურთიერთქმედების ფაქტორი. თვისობრივი განსხვავებანი პაციენტების ჯგუფებს შორის გამოიხატება აღნიშნული ფაქტორების განსხვავებულ გავლენაში დარღვევების სტრუქტურის ფორმირებაზე.

## PATHOGENETIC FEATURES OF COMORBIDITY OF PRIMARY OSTEOARTHRITIS AND DISEASES WITH EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY

Halabitska I., Babinets L., Kotsaba Y.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Osteoarthritis (OA) is one of the most common chronic diseases of the joints, which is characterized by a progressive course, deformity of the joints, loss of their functions, and deterioration of the quality of life of patients [1-5]. This pathology is diagnosed in about 15% of the world's population, of which 65% of patients are over 60 years old [2-5]. OA refers to diseases with a high level of comorbidity [4,5]. One of the most common comorbid conditions in OA is lesions of the digestive system, which are accompanied by exocrine pancreatic insufficiency (EPI) [4,5,9]. EPI can be both a consequence of comorbid nosologies and the result of long-term treatment of primary OA with drugs that have a toxic effect on the organs of the gastrointestinal tract [4-9]. A special pathogenetic link in the progression

of primary OA and gastroenterological diseases accompanied by EPI is the activation of the kallikrein-kinin system [6,8], which plays an extremely important role in the regulation of vascular tone, diuresis, inflammation, coagulation, and reception [10]. Its biologically active components are polypeptide hormones - bradykinin and kalidin [8,10]. This system is one of the key cascade proteolytic systems of blood plasma, which together with the renin-angiotensin system, complement, and blood clotting system is involved in the regulation of some basic body functions: blood pressure maintenance, antigenic compatibility, and hemostasis [6,8,10]. The course of primary OA has extremely complex pathogenetic mechanisms, especially under conditions of comorbidity [9-14]. The influence of the kallikrein-kinin system

on the course of primary OA under conditions of comorbidity with gastroenterological nosologies accompanied by EPI needs in-depth study in order to influence this pathogenetic link by correcting its parameters.

The aim of the study - to study the pathogenetic effects of activation of the kallikrein-kinin system on the course of primary OA under conditions of comorbidity with gastroenterological diseases accompanied by EPI.

**Material and methods.** We examined 229 patients with primary OA in comorbidity with EPI at diseases of the gastrointestinal tract without exacerbation: chronic pancreatitis (CP), chronic non-stone cholecystitis, functional diseases of the gallbladder and biliary system, chronic gastroduodenitis. The mean age of patients was  $(58.43 \pm 6.76)$  years (from 27 to 78 years); there were 118 women (51.53%) and 111 men (48.47%). The control group consisted of 30 healthy people. Exclusion criteria were cancer, acute, and exacerbation of chronic pathologies of vital organs, severe diabetes mellitus (DM), type 1 diabetes, active gastric and duodenal ulcers, viral hepatitis and liver cirrhosis, Crohn's disease, nonspecific ulcerative colitis, cystic fibrosis.

The materials of the clinical study were considered at a meeting of the commission of bioethics of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Minutes № 60 from 01.09.2020. The work was carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). All patients signed an information agreement to participate in the study.

The diagnosis of OA was established on the basis of diagnostic criteria of the International Association for the Study of OA (Osteoarthritis Research Society International (OARSI) (2019)), the American Association of Rheumatologists (ACR (2020), and the European Association of Rheumatologists (European League Against Rheumatism, EULAR, 2017). Examination of the joints included examination, palpation, and objective assessment of pain at rest and on visual-analog scale (VAS) movements. OA symptoms were also assessed by the WOMAC index (Western Ontario and McMaster University). Radiological stages of OA were evaluated according to the classification of J.H. Kellgren and J.S. Lawrence.

The fecal  $\alpha$ -elastase content was determined to assess EPI. Fecal  $\alpha$ -elastase was examined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Plasma proteolytic activity (PPA) was determined by protamine sulfate hydrolysis. The activity of kallikrein (KK) was

investigated using a method based on the determination of par-nitroaniline. Prekallikrein (PKK) was determined by a method based on the determination of arginine levels. The activity of  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor ( $\alpha$ 1-PI) and  $\alpha$ 2-macroglobulin ( $\alpha$ 2-MG) was determined by a unified spectrophotometric method. Determination of kininase-II activity was performed by the Folk spectrophotometric method.

Patients were divided into 4 groups. The 1st group included patients who had isolated OA without comorbidity with gastro-intestinal diseases (n=61), the 2nd group - patients with comorbidity of OA and CP (n=55), the 3rd group - patients with OA and chronic non-stone cholecystitis, functional diseases of the gallbladder and biliary system (n=57), group 4 - patients with primary OA and chronic gastroduodenitis (n=56).

The conformity of the distribution of clinical study data to the law of normal distribution was checked by the Kolmogorov-Smirnov test. The arithmetic mean and standard error ( $M \pm m$ ) were used to describe the data in the normal distribution. Since the data obtained as a result of the clinical study had deviations from the normal distribution of the variation series, we used nonparametric statistical methods to compare groups - the Mann-Whitney U-test (for independent groups). Pearson's correlation coefficient (d) was used mainly to analyze the relationship between the two traits in the presence of a normal data distribution, and in the distribution that was not considered normal - calculated non-parametric Spearman's rank correlation coefficient (R). The correlation coefficient was evaluated according to the generally accepted criteria:  $r < 0.3$  - weak connection;  $g = 0.3-0.49$  moderate;  $g = 0.5-0.69$  - significant;  $g = 0.7-0.89$  - strong;  $r > 0.9$  - very strong, close to the functional connection. We used the software and mathematical complex for personal computer "Microsoft Excel 2016" (Microsoft) and computer programs for statistical analysis and data processing "STATISTICA® 8.0" (StatSoft Inc., USA).

**Results and discussion.** There was a decrease in fecal  $\alpha$ -elastase in all study groups. The deepest statistically significant EPI was observed in the 2nd group, statistically significantly higher level of fecal  $\alpha$ -elastase was observed in the 3rd group compared to the 2nd ( $p < 0.05$ ), but this indicator was statistically significantly lower compared to 4-th group ( $p < 0.05$ ) (Tab. 1). EPI in the 1st group could develop against the background of treatment of primary OA, especially long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory and other groups of drugs used to reduce the intensity of pain and inflammation, as well as for chondro-protection and chondrostimulation.

Table 1. Integral parameters of EPI and severity of primary OA in comparison groups

| Indicator                           | Comparison group |                    |                                       |   |   |
|-------------------------------------|------------------|--------------------|---------------------------------------|---|---|
|                                     | Control (n=30)   | 1st group (n=61)   | 2nd group (n=55)                      | 3rd group (n=57)  | 4th group (n=56)  |
| Fecal $\alpha$ -elastase, $\mu$ g/g | 215.7 $\pm$ 5.32 | 171.37 $\pm$ 5.65* | 67.71 $\pm$ 3.89*<br>$p_{1-2} < 0,05$ | 79.56 $\pm$ 4.72*<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ | 84.45 $\pm$ 3.11*<br>$p_{1-4} < 0,05$<br>$p_{3-4} < 0,05$<br>$p_{2-4} < 0,05$ |
| WOMAC index, total, points          | 2.38 $\pm$ 0.05  | 69.67 $\pm$ 1.54*  | 79.91 $\pm$ 2.42*<br>$p_{1-2} < 0,05$ | 75.43 $\pm$ 1.65*<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ | 72.49 $\pm$ 1.19*<br>$p_{1-4} < 0,05$<br>$p_{3-4} < 0,05$<br>$p_{2-4} < 0,05$ |

notes: 1. \*  $p < 0.05$  – statistically significant difference in relation to the control group;

2.  $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4}$  – statistically significant difference of the 2nd, 3rd and 4th groups in relation to the 1st group;

3.  $p_{2-3}, p_{2-4}$  – statistically significant difference of the 3rd and 4th groups in relation to the 2nd group;

4.  $p_{3-4}$  – statistically significant difference of the 4th group in relation to the 1st group



Table 2. Indicators of kallikrein-kinin system in OA in comparison groups for comorbid pathology of the digestive system

| Indicator                             | Comparison group |                  |  |  |  |
|---------------------------------------|------------------|------------------|--|--|--|
|                                       | Control (n=30)   | 1st group (n=61) | 2nd group (n=55)                       | 3rd group (n=57)   | 4th group (n=56)   |
| PPA, mmol of arginine/(h.l)           | 30.41±0.71       | 41.32±0.34*      | 49.24±0.58*<br>p <sub>1-2</sub> <0,05  | 47.67±0.51*<br>p <sub>1-3</sub> <0,05<br>p <sub>2-3</sub> <0,05  | 42.67±0.23*<br>p <sub>1-4</sub> <0,05<br>p <sub>3-4</sub> <0,05<br>p <sub>2-4</sub> <0,05  |
| KK, µmol/(min.l)                      | 54.12±1.43       | 137.67±2.54*     | 152.56±1.43*<br>p <sub>1-2</sub> <0,05 | 147.32±2.65*<br>p <sub>1-3</sub> <0,05<br>p <sub>2-3</sub> <0,05 | 141.34±2.11*<br>p <sub>1-4</sub> <0,05<br>p <sub>3-4</sub> <0,05<br>p <sub>2-4</sub> <0,05 |
| PKK, µmol/(min.l)                     | 74.79±1.89       | 50.23±1.78*      | 41.56±1.19*<br>p <sub>1-2</sub> <0,05  | 44.43±1.67*<br>p <sub>1-3</sub> <0,05<br>p <sub>2-3</sub> <0,05  | 47.34±1.11*<br>p <sub>1-4</sub> <0,05<br>p <sub>3-4</sub> <0,05<br>p <sub>2-4</sub> <0,05  |
| α <sub>1</sub> -PI, g/l               | 1.43±0.02        | 1.55±0.04*       | 1.75±0.03*<br>p <sub>1-2</sub> <0,05   | 1.68±0.05*<br>p <sub>1-3</sub> <0,05<br>p <sub>2-3</sub> <0,05   | 1.63±0.07*<br>p <sub>1-4</sub> <0,05<br>p <sub>3-4</sub> <0,05<br>p <sub>2-4</sub> <0,05   |
| α <sub>2</sub> -MG, g/l               | 1.45±0.02        | 1.02±0.03*       | 0.79±0.02*<br>p <sub>1-2</sub> <0,05   | 0.85±0.04*<br>p <sub>1-3</sub> <0,05<br>p <sub>2-3</sub> <0,05   | 0.84±0.05*<br>p <sub>1-4</sub> <0,05<br>p <sub>3-4</sub> <0,05<br>p <sub>2-4</sub> <0,05   |
| Kininase-II activity, µmol HA/(min.l) | 271.38±1.45      | 170.61±5.23*     | 154.56±4.98*<br>p <sub>1-2</sub> <0,05 | 164.45±4.76*<br>p <sub>1-3</sub> <0,05<br>p <sub>2-3</sub> <0,05 | 166.54±4.18*<br>p <sub>1-4</sub> <0,05<br>p <sub>3-4</sub> <0,05<br>p <sub>2-4</sub> <0,05 |

notes: 1. \* - p<0.05 – statistically significant difference in relation to the control group;

2. p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>1-4</sub> – statistically significant difference of the 2nd, 3rd and 4th groups in relation to the 1st group;

3. p<sub>2-3</sub>, p<sub>2-4</sub> – statistically significant difference of the 3rd and 4th groups in relation to the 2nd group;

4. p<sub>3-4</sub> – statistically significant difference of the 4th group in relation to the 1st group

The worst statistically significant course of OA in the studied groups of patients on the total WOMAC index was observed in the 2nd group compared with all study groups (p<0.05). In the third group, the total WOMAC index was statistically significantly lower than in the 2nd group, but in comparison with the 4th group, this indicator was statistically significantly higher (p<0.05). In the 1st group of patients, the total WOMAC index was statistically significantly the lowest (p<0.05), which indicates the aggravating effect of comorbidity on the course of primary OA.

The study of the level of PPA, which is a marker of the release of intracellular peptide hydrolases from damaged tissues and an indicator of activation of endogenous proteases and enhancement of catabolism in the body, revealed the highest statistically significant level of PPA in group 2 compared with patients in other groups (p<0.05) (Table 2). The level of PPA was statistically significantly lower in group 3 compared to that in group 2, but the level of this indicator was statistically significantly higher in this group compared to that of group 4 (p<0.05). Statistically significantly lower levels of PPA were observed in group 1 in patients with isolated primary OA (p<0.05), but it was statistically significantly higher compared to the control group (p<0.05).

A similar situation was observed in the studied groups in terms of KK, which is a marker of increased specific proteoly-

sis or kininogenesis, which plays the greatest role in the formation of kinins. Statistically significantly higher level of KK was observed in group 2 in patients with comorbidity of primary OA and CP (p<0.05). In the 3rd group, the level of KK was statistically significantly lower compared to that in the 2nd group (p<0.05), but the level of this indicator was statistically significantly higher than in the 4th group. The lowest statistically significant level of KK was found in group 1 (p<0.05), but this indicator was statistically significantly higher compared to the control group (p<0.05).

The level of PKK, which is the inactive precursor of KK, was statistically significantly the lowest in group 2 compared to other study groups (p<0.05). In the 3rd group, the level of PKK was statistically significantly higher compared to that in the 2nd group (p<0.05), and in comparison with the 4th group, the level of this indicator was statistically significantly lower (p<0.05). In group 1, the level of PKK was statistically significantly higher compared to those of other comparison groups (p<0.05), but this indicator in group 1 was statistically significantly lower compared to the control group (p<0.05).

Analyzing the level of α<sub>1</sub>-PI, which is a marker of reactive inflammatory process, as well as the enzyme of inhibitory defense of the body in response to activation of kininogenesis, was found a statistically significantly higher level of this indicator in group 2 (p<0.05). The level of this enzyme in group 3 was sta-

tistically significantly lower than in group 2 ( $p < 0.05$ ), but higher compared to that of group 4 ( $p < 0.05$ ). The level of this indicator was statistically significantly the lowest in the 1st group compared to all of the comparison groups ( $p < 0.05$ ), but the level of  $\alpha_1$ -PI was statistically significantly higher in the 1st group compared to the control group ( $p < 0.05$ ).

Levels of  $\alpha_2$ -MG and kininase-II activity, which are inhibitory enzymes of kininogenesis activation, were also studied. There was a statistically significant decrease in  $\alpha_2$ -MG and kininase-II activity in group 2 compared with those in groups 3 and 4 ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between these indicators of the 3rd and 4th groups ( $p > 0.05$ ). Levels of  $\alpha_2$ -MG and kininase-II activity were statistically significantly higher in group 1 compared with other groups ( $p < 0.05$ ), but there was a statistically significant decrease in these indicators in group 1 compared with the control group ( $p < 0.05$ ).

Correlation and regression analysis was also performed between EPI in terms of fecal  $\alpha$ -elastase and the activity of kininogenesis in terms of KK. A statistically significant correlation was found in all study groups ( $p < 0.05$ ). In group 1, a statistically significant moderate negative correlation between these indicators ( $r = -0.331$ ) ( $p < 0.05$ ) was found. This relationship was statistically significantly lower compared to similar correlations in all other comparison groups, but this relationship was statistically significantly higher than in the control group (Fig. 1).

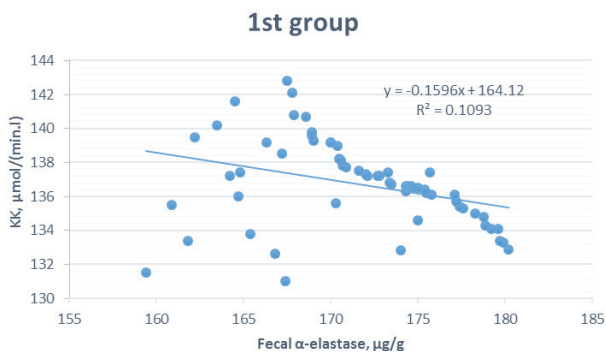


Fig. 1. Relationship between fecal  $\alpha$ -elastase-1 and kallikrein levels in group 1

Statistically significantly higher negative correlation was found in the 2nd group ( $r = -0.832$ ) ( $p < 0.05$ ), which corresponds to a strong correlation (Fig. 2).

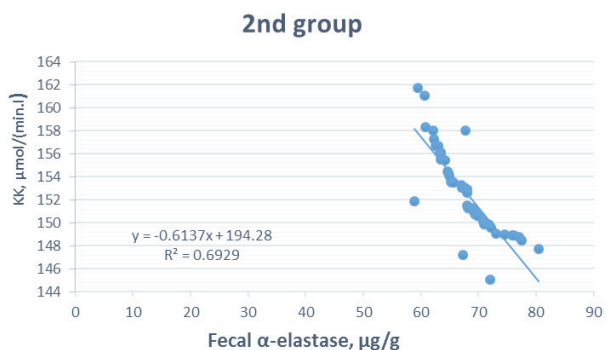


Fig. 2. Relationship between fecal  $\alpha$ -elastase-1 and kallikrein in group 2

In the 3rd group, a statistically significant negative strong correlation was found ( $r = -0.742$ ) ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3), but it was statistically significantly weaker than in the 2nd group, but higher

in comparison with that of the 4th group, in which a statistically significant negative correlation was found ( $r = -0.568$ ) ( $p < 0.05$ ) (Fig. 4).

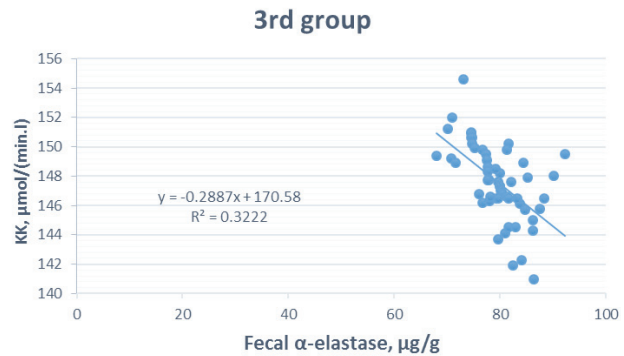


Fig. 3. Relationship between the contents of fecal  $\alpha$ -elastase-1 and kallikrein in group 3

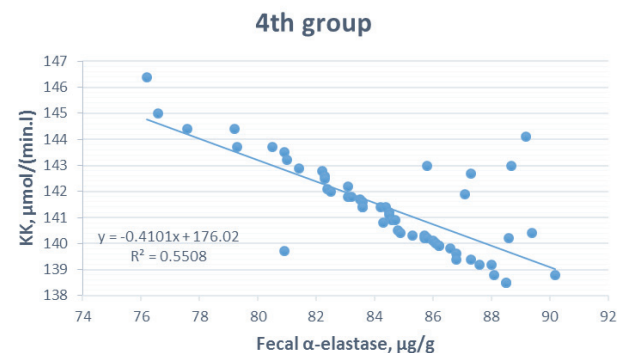


Fig. 4. Relationship between fecal  $\alpha$ -elastase-1 and kallikrein levels in group 4

**Conclusions.** The study showed that the comorbidity of primary OA with nosologies of the digestive system with the presence of EPI leads to a mutual burden of the clinical course of OA on the WOMAC index and the depth of functional insufficiency of the pancreas on fecal  $\alpha$ -elastase-1 ( $p < 0.05$ ). According to the reduction of the severity of the clinical course of primary OA according to the WOMAC index, the comorbid nosologies of the digestive system determined the rating of their influence: CP ( $p < 0.05$ ), chronic non-stone cholecystitis and functional diseases of the gallbladder and biliary system ( $p < 0.05$ ), chronic gastro-duodenitis. The easiest clinical course of OA was observed in the group of patients with an isolated OA ( $p < 0.05$ ). A similar situation was observed for the level of EPI, which was the deepest in terms of comorbidity of primary OA and CP ( $p < 0.05$ ), in the group of patients with primary OA and chronic non-calculous cholecystitis, functional diseases of the gallbladder and biliary system. ( $p < 0.05$ ), however, the EPI of this group was statistically significantly deeper ( $p < 0.05$ ) compared with the group of patients with primary OA and chronic gastro-duodenitis. In the group of patients with isolated primary OA, mild EPI was also detected, which could be caused by side effects of protocol therapy aimed at eliminating pain and inflammation, as well as the regulation of cartilage.

The study of the kallikrein-kinin system revealed the highest activation of indicators in the group of patients with primary OA and CP ( $p < 0.05$ ), statistically significantly weaker activation of the kallikrein-kinin system in the group of patients with comorbid hepatobiliary disorders ( $p < 0.05$ ), lower when combining OA with chronic gastro-duodenitis ( $p < 0.05$ ). In the group of

patients with isolated OA was found statistically significantly the weakest activation of the kallikrein-kinin system among the comparison groups ( $p < 0.05$ ).

According to the results of correlation-regression analysis, the highest statistically significant level of correlation between the level of fecal  $\alpha$ -elastase and KK was found in the group of patients with comorbidity of primary OA and CP, statistically significantly lower in the group with combined hepatobiliary disorders, and the lowest in the group with concomitant chronic gastroenteritis.

The study results proved a significant effect of kallikrein-kinin system activation on the course of primary OA under conditions of comorbidity with nosologies of the digestive system with EPI and on the deepening of functional insufficiency of the pancreas by fecal  $\alpha$ -elastase. This motivates further development of therapy methods with the additional inclusion in protocol treatment of means to harmonize the state of the kallikrein-kinin system.

## REFERENCE

1. Osteoarthritis Guideline Recommendations for the Use of Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee // American College of Rheumatology 2020. Available from URL: <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines>.
2. R.R.Bannuru, M.C.Osani, E.E.Vaysbrot OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis // *Osteoarthritis and Cartilage* 2019;27(11):1578-1589. doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011
3. Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis // *Ann Rheum Dis* 2017;76:1484-1494. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210815.
4. Glyn-Jones, S., Palmer, A.J.R., Agricola, R. et al. Osteoarthritis // *The Lancet* 2015; 386 (9991):376-387. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.
5. Babinets, L.S., Halabitska, I.M., Borovyk, I.O. et al. The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis // *Wiadomosci lekarskie* 2020; №73(10): 2238-2240.
6. Soares, D.D.M., Santos, D.R., Rummel, C., Ott, D. et al. The relevance of kallikrein-kinin system via activation of B2 receptor in LPS-induced fever in rats // *Neuropharmacology* 2017; 126: 84-96. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.019.
7. Babinets, L.S., Halabitska, I.M. Chronic inflammatory process and bone tissue changes in patients with osteoarthritis and exocrine pancreatic insufficiency // *Lekarsky Obzor*. 2020; 69 (1): 7-10.
8. Babinets L.S., Halabitska I.M., Kotsaba Y.Y. et al. The effect of the proteolysis' system activity for the trophological status of patients with osteoarthritis and exocrine insufficiency of pancreas. // *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960) 2018; 71(2 pt 1): 273-276.
9. Babinets, L.S., Halabitska, I.M. Characteristics of joint pain in patients with primary osteoarthritis and comorbid conditions with exocrine pancreatic insufficiency // *Lekarsky Obzor* 2021;70(2):62-64.
10. Nalesso, G., Thorup, A.-S., Eldridge, S.E., De Palma, A. et al. Calcium calmodulin kinase II activity is required for cartilage homeostasis in osteoarthritis // *Scientific Reports* 2021;11 (1), art. no. 5682. doi: 10.1038/s41598-021-82067-w.
11. Tamer, T.M. Hyaluronan and synovial joint: Function, distribution and healing // *Interdisciplinary Toxicology* 2013; 6 (3):111-125. doi: 10.2478/intox-2013-0019.
12. Babinets, L.S., Kytsai, K.Y., Kotsaba, Y.Y. et al. Improvement of the complex medical treatment for the patients with chronic biliary pancreatitis // *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland:1960), 2017; 70(2): 213-216.
13. Kotsaba, Iu.Ia., Babinets', L.S., Krys'kiv, O.I. Improving the quality of life in patients with chronic pancreatitis by using the alternative methods of correction // *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland : 1960), 2014; 67(2): 338-340.
14. Rong, W., Yuan, C., Duan, K. et al. Molecular mechanism of osteoarthritis by multi-chip combination analysis // *Chinese Journal of Tissue Engineering Research* 2021; 25 (26), art. no. 2095-4344(2021)26-04223-07:4223-4229. doi: 10.12307/2021.125.

## SUMMARY

### PATHOGENETIC FEATURES OF COMORBIDITY OF PRIMARY OSTEOARTHRITIS AND DISEASES WITH EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY

Halabitska I., Babinets L., Kotsaba Y.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

The aim of the study - to study the pathogenetic effects of activation of the kallikrein-kinin system on the course of primary osteoarthritis under conditions of comorbidity with gastroenterological diseases accompanied by exocrine pancreatic insufficiency.

We examined 229 patients with primary osteoarthritis in comorbidity with exocrine pancreatic insufficiency at diseases of the gastrointestinal tract without exacerbation. The parameters of the kallikrein-kinin system and their influence on the course of primary osteoarthritis and comorbid nosologies of the gastrointestinal tract were studied.

A statistically significant effect of kallikrein-kinin system activation on the course of the studied diseases on the conditions of comorbidity was revealed.

The study results proved a significant effect of kallikrein-kinin system activation on the course of primary osteoarthritis under conditions of comorbidity with nosologies of the digestive system with exocrine pancreatic insufficiency and on the deepening of functional insufficiency of the pancreas by fecal  $\alpha$ -elastase.

**Keywords:** primary osteoarthritis, exocrine pancreatic insufficiency.

## РЕЗЮМЕ

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОСТИ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОАРТРИТА И ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЭКЗОКРИННОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Галабицкая И.М., Бабинец Л.С., Коцаба Ю.Я.

Тернопольский национальный медицинский университет им. И. Горбачевского, Украина

Цель исследования - определить патогенетические эффекты активации калликреин-кининовой системы на течение первичного остеоартрита в условиях коморбидности с гастроэнтерологическими заболеваниями, сопровождающимися внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

Обследовано 229 пациентов с первичным остеоартритом в сочетании с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта без обострения. Изучены параметры калликреин-кининовой системы и их влияние на течение первичного остеоартрита и коморбидных нозологий желудочно-кишечного тракта.

Выявлено статистически значимое влияние активации калликреин-кининовой системы на течение изучаемых

заболеваний в условиях коморбидности. Результаты исследования доказали достоверное влияние активации калликреин-кининовой системы на течение первичного остеоартрита в условиях коморбидности с нозологиями пищеварительной системы с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы и на углубление функциональной недостаточности поджелудочной железы фекальной  $\alpha$ -эластазой.

### რეზიუმე

პირველადი ოსტეოართრიტის და ეგზოკრინული პანკრეასული უკმარისობის კომორბიდობის პათოგენეზური თავისებურებები

ი.გალაბიძე, ლ.ბაბინეცი, ი.კოცაბა

ტერნოპოლის ი.გორბაჩევსკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კალიკრეინ-კინინური სისტემის აქტივაციის პათოგენეზური ეფექტების განსაზღვრა პირველადი ოსტეოართრიტის პირობებში გასტროენტეროლოგიურ დაავადებებთან კომორბიდობის დროს პანკრეასის გარესეკრეციული უკმარისობის თანხლებით.

გამოკვლეულია 229 პაციენტი პირველადი ოსტეოართრიტით და პანკრეასის გარესეკრეციული უკმარისობით საჭმლის მომნელებელი სისტემის დაავადებების დროს გამწვავების გარეშე.

შესწავლილია კალიკრეინ-კინინური სისტემის პარამეტრები და მათი გავლენა პირველადი ოსტეოართრიტის და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის კომორბიდული ნოზოლოგიების მიმდინარეობაზე.

გამოვლენილია კალიკრეინ-კინინური სისტემის აქტივაციის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გავლენა შესასწავლი დაავადებების მიმდინარეობაზე კომორბიდობის პირობებში.

კვლევის შედეგებით დამტკიცებულია კალიკრეინ-კინინური სისტემის აქტივაციის სარწმუნო გავლენა პირველადი ოსტეოართრიტის მიმდინარეობაზე კომორბიდობის პირობებში საჭმლის მომნელებელი სისტემის ნოზოლოგიებთან, პანკრეასის გარესეკრეციული უკმარისობის თანხლებით და პანკრეასის ფეკალური  $\alpha$ -ელასტაზას ფუნქციური უკმარისობის გადრმავებაზე.

## PECULIARITIES OF MORTALITY DUE TO NEOPLASMS IN UKRAINE: WHAT ARE THE THREATS OF COVID-19 PANDEMIC?

<sup>1</sup>Rynhach N., <sup>2,3</sup>Kuryk O., <sup>2</sup>Nesvitaylova K., <sup>3</sup>Mostiuk O., <sup>2</sup>Cherkasova L., <sup>2</sup>Bazdyriev V.

<sup>1</sup>*Ptoukha Institute for Demography and Social Studies of the National Academy of Sciences of Ukraine,*

*Department of Demographic Modeling and Forecasting, Kyiv;* <sup>2</sup>*Bogomolets National Medical University, Kyiv;*

<sup>3</sup>*Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine*

The WHO Global Report on Cancer emphasizes that in 2020, one in five people over the world (or is now) diagnosed with cancer [9]. In the WHO European Region, 4.6 million people diagnosed with cancer each year (i.e. they diagnosed for the first time). 12.9 million Europeans (including 114,000 children and adolescents) live with the disease. Almost half of cancer patients (47%) die; there is a big difference in mortality rates between countries. Today, the risk of developing cancer in Northern Europe is three times higher than in Central Asia, but the probability of being cured in residents of northern European countries is by 2.5 times higher. Usually the reason for these differences is the different availability of quality and effective services for the diagnosis and treatment of tumors. In addition,

the use of vaccines that have shown to be effective in preventing liver and uterine cancer, i.e. against hepatitis B and human papilloma virus (HPV) remains low in various parts of Europe [10]. In Ukraine, according to the State Statistics Service, 12.6% of all deaths were due to neoplasms in 2020. Two of the national indices of performing the task "Reduce premature mortality from non-communicable diseases" Objective 3 of Sustainable Development SDGs 2030 related to neoplasms. (Number of deaths in women from the cervix malignant neoplasms aged 30-59 years, per 100,000 women of the appropriate age and the number of deaths in women from the breast malignant neoplasms aged 30-59 years, per 100,000 women of the relevant age) [3]. The COVID-19 pandemic and quarantine, which has been lasted more



than a year, have exacerbated the diagnosis and treatment of patients by restricting access to health care facilities, forcing the postponement of planned (and sometimes urgent) interventions, and significantly reducing preventive measures. For example, the mentioned localization of the cervix malignant neoplasm, which is an example of a disease due to which death can be avoided with timely treatment, detection and adequate treatment, in Ukraine in 2020 in almost every third case (30.5%) was detected at an abandoned stage [7]. It is known that the risk of death in the case of COVID-19 in a person with a tumor is higher than in a healthy person. Awareness of the epidemiological situation regarding neoplasms in the country, understanding of the challenges to public health in general and the oncology service in particular, determined by the pandemic, is necessary to improve the fight against cancer.

**Results and discussions.** In 2020, 77,880 people died of neoplasms in Ukraine (2019 - 78,223 people), more than half of whom died from the main six pathologies: malignant neoplasm: trachea, bronchi and lungs of trachea, bronchus and lung; breast; stomach; colon, rectum and anus and pancreas). In 2019, 138,509 cases of malignant neoplasms were registered in Ukraine (CDR is 388.2 per 100 thousand people) [4].

Mortality of Ukrainian men is higher than that of women; the difference is particularly noticeable in the position of lung cancer, which may be due to the higher prevalence of smoking in the male population, especially the elderly, and a

higher risk of airborne carcinogens in occupational activities (Table 1).

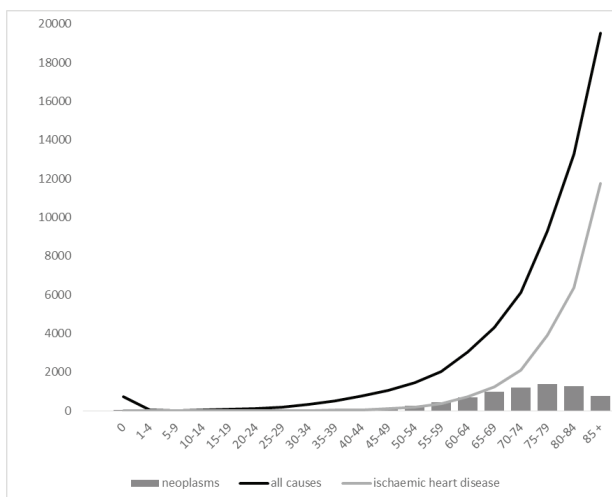
Naturally, the probability of dying from a neoplasm increases with age, and one would expect the age-related mortality profile for five-year age groups (at least in the second half of life) to be similar to the line illustrating population extinction. In Ukraine, there is a natural rapid and flowing increase in the overall all-cause mortality rate (CDR), a similar pattern has a change with the age of mortality from ischaemic heart disease, which causes most cardiovascular deaths. However, the mortality profile from tumors does not repeat it, but has the form of a “wave”, the peak of which occurs at the age of 75-79 years, later its level decreases (Fig. 1).

In our opinion, this phenomenon can be explained not by the decrease in the significance of oncological pathology – it is unlikely that Ukrainians over the age of 80 receive a certain immunity to death from this pathology. We do not rule out the possibility that people who are destined to live to this age have relatively better health and/or access to effective medical care. However, it is likely that there is a routine practice of determining the cause of death of an elderly person with cardiovascular disease (most often - coronary heart disease). It seems that older Ukrainians suffer only from cardiovascular diseases, and with age they almost stop suffering from something else and dying from other causes. Indeed, in Ukraine at the age of 75-79, diseases of the circulatory system account for 85.5% of deaths, and neoplasms – only 12.3%; in the group 85+ - 80.3% and 2.45%, respectively.

Table 1. Mortality due Neoplasms, age-standardized death rate per 100 000, Ukraine, 2019

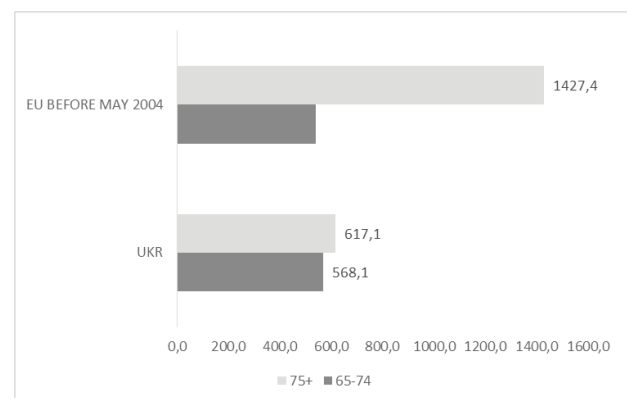
|            | Neoplasms, including | Malignant neoplasm |                  |                                 |                                    |
|------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------------------|------------------------------------|
|            |                      | total              | digestive system | respiratory and thoracic organs | lymphoid and haematopoietic tissue |
| Both sexes | 153.0                | 151.4              | 50.2             | 27.2                            | 8.7                                |
| Male       | 222.3                | 220.5              | 76.2             | 57.3                            | 11.4                               |
| Female     | 111.4                | 109.9              | 34.0             | 7.8                             | 6.9                                |

The source: State Statistics Service of Ukraine



Source: State Statistics Service of Ukraine

Fig. 1. Mortality due All causes, Neoplasms and Ishaemic heart disease, all age, both sexes, CDR per 100 000, Ukraine, 2019



Source: European Health Information Gateway

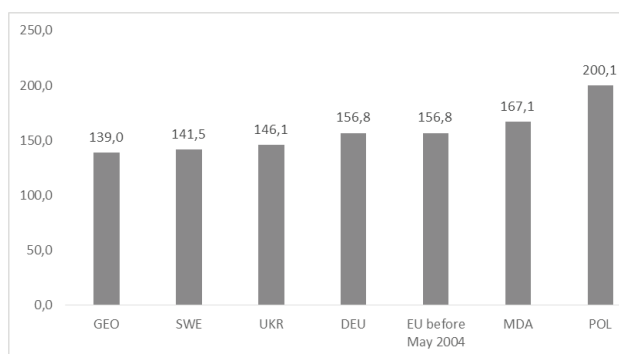
Fig. 2. Mortality due Neoplasms, all age, both sexes, SDR per 100 000, Ukraine, 2019

Table 2. Mortality due Neoplasms, in selected European countries, all age, both sexes, SDR per 100 000, 2015

|                    | SDR age-standardized death rate per 100 000 | Ratio is etalon : |                    |
|--------------------|---|-------------------|--------------------|
|                    |   | Sweden            | EU before May 2004 |
| Deutschland DEU    | 156.8                                       | 1.1               | 1.0                |
| EU before May 2004 | 156.8                                       | 1.1               | 1.0                |
| Georgia GEO        | 139.0                                       | 1.0               | 0.9                |
| Moldova MDA*       | 167.1                                       | 1.2               | 1.1                |
| Poland POL         | 200.1                                       | 1.4               | 1.3                |
| Sweden SWE         | 141.5                                       | 1.0               | 0.9                |
| Ukraine UKR        | 146.1                                       | 1.0               | 0.9                |

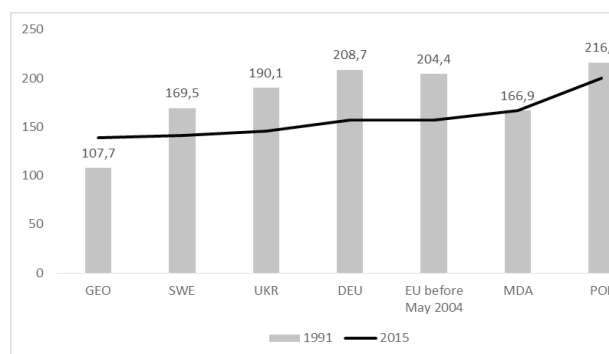
notes: Data of 2016 for Moldova

Source: European Health Information Gateway [https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfamdb\\_699-sdr-neoplasms-per-100-000/](https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfamdb_699-sdr-neoplasms-per-100-000/)



Source: European Health Information Gateway [https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfamdb\\_699-sdr-neoplasms-per-100-000/](https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfamdb_699-sdr-neoplasms-per-100-000/)

Fig. 3. Mortality due Neoplasms in selected countries of Europe, SDR (all age, both sexes), Neoplasms, per 100 000, 2015



Source: European Health Information Gateway [https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfamdb\\_699-sdr-neoplasms-per-100-000/](https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfamdb_699-sdr-neoplasms-per-100-000/)

Note: Ranking by the index value in 2015

Fig. 4. Dynamics of mortality due Neoplasms in selected countries of Europe, all age, both sexes, SDR per 100 000, 1991, 2015

This is confirmed by the comparison of age-standardized death rates (SDRs) in Ukraine and EU countries by May 2004 – if for Europeans from EU countries by May 2004 the transition to the age group over 75 is accompanied by a doubling compared to the previous group of 65-74, in Ukraine the figure increases by only 8.6% (Fig. 2).

If we compare the situation in the selected countries of the WHO European Region as of 2015, we can see that the mortality due to tumors for the whole population did not differ much (table 2, fig. 3). If we take Sweden as a standard, the country with one of the highest Human Development Index (HDI), the mortality rate due to cancer (age-standardized death rate per 100,000 (SDR) in Ukraine is almost no different. to the “old” EU member states. Until 2004 the figures are even slightly lower (as in Georgia).

During 1991-2015, SDR decreased in most of the studied countries (except for Georgia), and remained almost at the same level in Moldova. Analyzing the mortality rates in the dynamics, it is clear that at the time of the collapse in the Soviet Union (1991) the differences were more significant. For example, the difference between the lowest (Georgia) and the highest (Poland) was about 30%, while in 1991 the difference between the same countries reached 50% (Fig. 4).

The assessment of the increasing mortality phenomenon due to tumors is quite ambiguous. The increase in mortality

may indicate a real increase in the importance of oncological pathology and an increase in the incidence of certain cancers, for example, due to increasing environmental pollution or the long-term consequences of emergencies such as accidents at nuclear power plants. At the same time, this phenomenon can be an illustration of improved detection of tumors and better identification of the cause of death, as well as evidence of increasing life expectancy in the country.

However, despite some similarities in the values of mortality rates due to neoplasms, for the entire population in Ukraine and developed European countries, there are significant differences, which revealed by the analysis of mortality by age.

If we consider premature mortality (i.e. mortality in a long period, covering the period from birth to 65 years), the differences compared to EU countries (until May 2004) and Georgia for both Ukrainian men and women as of 2015 is not very significant. At the same time, for the main cause of death in Ukraine - diseases of the circulatory system - the figures are much higher than those for the EU, especially for men. At the time of the former Soviet republics' independence in 1991, the gap in premature mortality from Georgian male neoplasms was more significant (almost twice as low as in the EU and in Ukraine). There was a smaller difference for Georgian women (Fig. 5).

Table 3. Mortality due Neoplasms, in selected European countries and age groups, SDR per 100 000, both sexes, 2015

|                    | Total  |       |        | 30-44 |       |        | 75+     |         |        |
|--------------------|--------|-------|--------|-------|-------|--------|---------|---------|--------|
|                    | 1991   | 2015  | -/+, % | 1991  | 2015  | -/+, % | 1991    | 2015    | -/+, % |
| DEU                | 208.7  | 156.8 | 24.9   | 38.49 | 19.95 | 48.2   | 1725.16 | 1389.2  | 19.5   |
| EU before May 2004 | 204.4  | 156.8 | 23.3   | 56.79 | 21.52 | 62.1   | 1627.74 | 1427.43 | 12.3   |
| GEO                | 107.7  | 139.0 | -29.1  | 40.77 | 33.49 | 17.9   | 427.97  | 796.35  | -86.1  |
| MDA                | 166.92 | 167.1 | -0.1   | 58.93 | 37.09 | 37.1   | 615.12  | 789.7   | -28.4  |
| POL                | 216.3  | 200.1 | 7.5    | 49.18 | 24.89 | 49.4   | 1163.6  | 1526.3  | -31.2  |
| SWE                | 169.5  | 141.5 | 16.5   | 28.1  | 16.37 | 41.7   | 1428.0  | 1496.8  | -4.8   |

Source: European Health Information Gateway

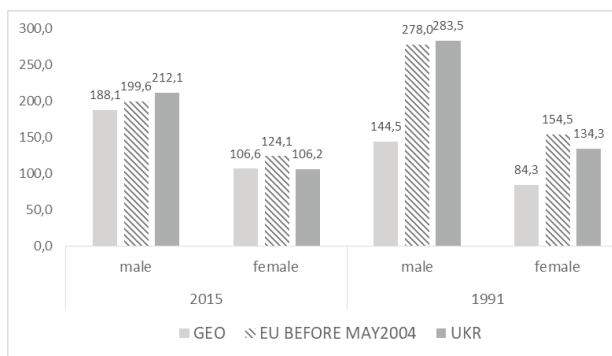
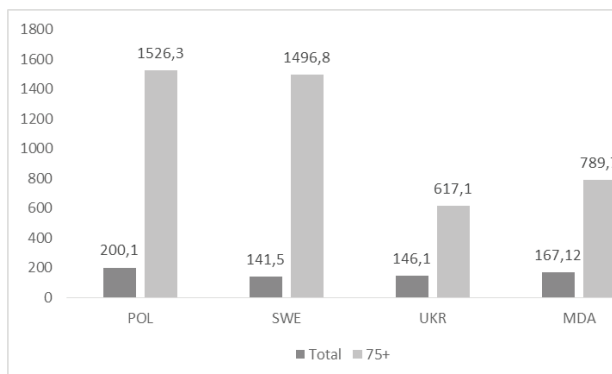


Fig. 5. Mortality due Neoplasms, SDR (0-64), per 100 000, both sexes, Ukraine, Georgia, EU before May 2004, 1991, 2015

If we focus on the age groups 30-44 and the oldest citizens (75+), it is obvious that the differences are significant in terms of both the indices value and the vectors of their changes since independence of the former Soviet republics (table 3). Thus, in Ukraine the indices in the group of average working age increased, in contrast to the decrease in the age group over 75 years.

In Ukraine, there is still a significant mortality rate at a relatively young age (30-44 years), which has not decreased compared to 1991, but even increased (Fig. 6), while in Poland, a neighboring country of the former socialist camp, managed to reduce SDR twice. In Sweden, the already relatively low rate in the 1990s fell to a level by 2.3 times lower than the similar one in Ukraine.



Source: European Health Information Gateway

Fig. 7. SDR (75+), Neoplasms, per 100 000, both sexes, Ukraine, Poland, Sweden, Moldova, 2015

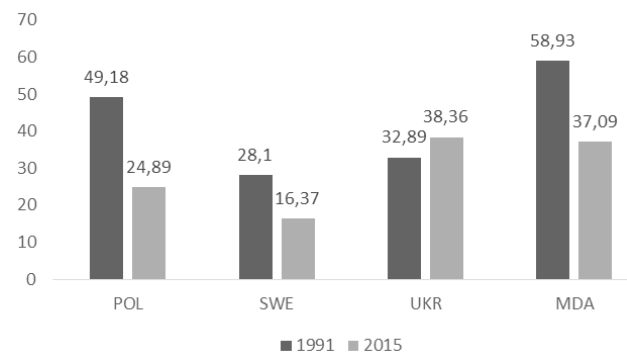


Fig. 6. SDR (30-44), Neoplasms, per 100 000, Ukraine, Poland, Sweden, Moldova, 1991, 2015

In Sweden, the difference between mortality rates in the population over 75 years and the total population is more than by ten times, in Poland - by more than seven and a half (Fig. 7). In Ukraine (and Moldova as well) this difference is much smaller - by 4.2 times.

Another difference between mortality and neoplasms in Ukraine is the high mortality rates from the causes that can be avoided - avoidable (preventable) mortality. Such a cause of death as cervical cancer, malignant neoplasm of cervix uteri, can be prevented because of both vaccination and early detection and adequate treatment. In the two former Soviet republics, premature deaths due to cervical cancer increased, while in the EU by May 2004 there was a decrease of more than a third. Poland, with a very high rate in 1991, showed a more significant decrease - almost half (Sweden, with the lowest rate in 1991) - by 26.3%. At the same time, the prevalence of premature mortality of Ukrainian women compared to the EU countries until May 2004, which was observed in 1991, has increased significantly in recent years, and as of 2017 has more than quadrupled (table 5).

Many cancers can be prevented by avoiding common risk factors (such as tobacco smoke). In addition, a significant proportion of cancers can be cured using surgery, radiation therapy or chemotherapy, especially if the disease is detected at an early stage.

The WHO experts consider it promising: to raise public awareness about the various symptoms of cancer and to help people seek help when such symptoms occur; investing in strengthening and equipping medical services; training of health care workers in the implementation of accurate and timely diagnosis; and providing people living with cancer with access to

Table 5. Mortality due Malignant neoplasm of cervix uteri, in selected countries of Europe, SDR (0-64) per 100 000, females, 1991, 2015

|                   | 1991 | 2017 | -/+ p compared to 1991 |
|-------------------|------|------|------------------------|
| GEO               | H    | 5.5  | -27.9                  |
| POL               | 8.1  | 4.2  | 48.1                   |
| UKR               | 5.0  | 6.1  | -22.0                  |
| SWE               | 1.9  | 1.4  | 26.3                   |
| EU BEFORE MAY2004 | 2.3  | 1.5  | 34.8                   |

Source: European Health Information Gateway

safe and effective treatment, including pain relief, without undue financial and staffing pressures [4].

In the WHO European Region, there is a growing trend towards more active use of screening programs for cancer and other non-communicable diseases and for medical examinations. The purpose of such screening is to identify in a seemingly healthy population of individuals at higher risk of disease or pathological condition to offer earlier intervention or treatment and, thus, reduce the incidence and/or mortality from this disease/pathological condition. However, in many cases there is no clear evidence base to support screening efficacy. Policymakers, health workers and society are often unaware of the potential harm of screening, the high cost of screening, the burden on the health system, and the need for an effective quality assurance program [10]. In addition, the intensity of screening in the context of the COVID-19 pandemic has decreased worldwide.

In his Statement on World Cancer Day on 4 February 2021 in Copenhagen, the WHO Regional Director for Europe Dr Hans Henri P. Kluge emphasized the catastrophic consequences of the COVID-19 pandemic for cancer care. He said, "Providing ongoing cancer care in the fight against COVID-19 has become an incredibly difficult task for the countries of the WHO European Region." According to the WHO, in the early stages of the pandemic, disruptions in the provision of non-communicable disease services occurred in 122 of the world's 163 countries, and in a third of the European region countries, such disruptions affected cancer care in whole or in part. Lack of funding for palliative care and cancer prevention and control measures, and very often countries devote most of their health resources to treatment, to the detriment of prevention and early detection. The COVID-19 pandemic has affected what called "deadly interdependence".

Restrictions on movement and a huge burden on health systems due to the need to combat COVID-19 have led to disruptions in cancer care, significant delays in diagnosis and treatment, which affect the chances of recovery and survival. All countries, without exception, have faced shortages of drugs to treat cancer, and many countries, even well resourced, have seen a significant decline in the diagnosis of new cases. The high cost of medicines and the treatment itself creates problems even for high-income countries, and a certain shortage of oncology specialists, which observed before the pandemic, only complicates the situation. Particular difficulties arise in low- and middle-income countries, which have fewer opportunities to access effective diagnostic services such as imaging, laboratory testing, and pathology studies, each of which plays an important role in cancer detection and treatment planning [4]. Ukraine is taking certain steps to solve the existing problems. Thus, according to the National Health Service of Ukraine, in 2020, examination services for early detection of cancer free of charge more than 192 thousand patients received. The Medical Guarantees Pro-

gram for 2021 provides a new package free treatment and support of patients with hematological and oncohematological diseases [11]. However, the epidemiological situation with regard to neoplasms shows signs of deterioration. In Ukraine, in 2020, 343 more deaths from neoplasms were registered compared to 2019, despite the fact that the population decreased by 323.38 thousand people. Because of cancer of a single localization - digestive organs - in 2020, 26,575 Ukrainians died (for comparison - 21,284 deaths due to COVID-19). Ukrainian oncologists noted that in 2020 the proportion of cancers detected in the early stages was lower than before the pandemic. The ratio of morbidity and mortality is an indicator of the cancer care efficacy, reflecting the availability and quality of diagnosis, timeliness of disease detection, the organization of the actual treatment process and resources (specialists, equipment, and medicines). If in 2019, for every 100 new cases of cancer, 44 cancer deaths were registered in the country; then in 2020, when the main health forces were dedicated to the fight against COVID-19, this ratio was 1: 2! In 2020, every fifth malignant neoplasm in Ukraine detected at an abandoned (IV) stage, which will later naturally reflected in mortality statistics [8].

The phenomenon of decreasing significance of neoplasms as a cause of death in the oldest age groups revealed. In our opinion, this is due to the lower availability of both diagnostics and specialized care for the elderly. In addition, some are aware of their belonging to the risk group; do not seek medical services for fear of infection. As the pandemic progresses, the impact of these factors may increase and further reduce the likelihood of determining the cause of death in old age.

Fear of visiting medical facilities due to the possibility of infection with COVID-19, quarantine restriction of mobility along with declining incomes due to the economic crisis, create in modern Ukraine the preconditions for "delay" in the detection and treatment of cancer. All this over time can significantly increase the burden of tumors and increase the share of mortality.

Thus, there are significant differences in the country compared to the "old" EU members (until May 2004): both in the value of indices and the share in the structure, and in the directions of their changes since Ukraine's independence. Despite some similarities in the magnitude of mortality rates due to neoplasms for the whole population, significant differentiation observed in the middle working age and in older age groups. Since 1991, the rate in the group of 30-44 years has increased, as opposed to a decrease in the age group over 75 years. In the older age groups there is an absolute predominance in the structure of diseases of the circulatory system (over 80%), while tumors at the age of 75-79 account for 12.3%, and at the age of 80+ – only 2.45%.

Ukraine characterized by high levels of avoidable mortality. Thus, mortality from cervical cancer increased in the range up to 65 years (in the EU by 2004 there was a decrease of more than a third). The prevalence of premature mortality of Ukrai-



nian women compared to EU countries before 2004, which was observed in 1991, increased significantly, and in 2017 reached more than by four times.

The COVID-19 pandemic has worsened the epidemiological situation of neoplasms in the country (reduced detection of new cases, reduction in the proportion of tumors detected at an early stage, reduction in the incidence/mortality ratio, etc.). If the existing risks ignored, there is a high probability of an increase in the mortality rate due to neoplasms in the coming years.

**Conclusion.** An understanding of the challenges to public health in general and the oncology service in particular, as determined by the COVID-19 pandemic, is essential to the organization of adequate measures to improve the fight against cancer in the country. This applies, in particular, to minimize disruptions in the provision of cancer care, rapid response to quarantine restrictions and the establishment of work in the new environment, state control over the provision of necessary medicines and equipment. A separate important task is to raise the level of awareness of health workers (especially at the level of general practice) on early diagnosis of cancer, and health literacy of the all population.

## REFERENCES

1. Cancer in Ukraine, 2019-2020. // Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine, vol. 22. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics / Fedorenko Z., Michailovich Yu., Goulak L., Gorokh Ye., Ryzhov A., Soumkina O., Koutsenko L. Kyiv – 2021. [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/index\\_e.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index_e.htm)
2. Cili Stalogo Rozvitku: Ukrayina. (2017) Nacionalna dopovid. [Sustainable Development Goals: Ukraine. National report]. Kiyiv: Ministerstvo ekonomichnogo rozvitku i torgivli Ukrayini, PROON; 2017, 176 p.
3. Introducing and scaling up testing for human papillomavirus as part of a comprehensive programme for prevention and control of cervical cancer: a step by-step guide. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Reducing premature deaths from NCDs by 45% – a bold vision discussed by NCD. Programme directors in Moscow 13.07.2017. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/pages/who-european-office-for-the-prevention-and-control-of-noncommunicable-diseases-ncd-office/news/news/2017/07/reducing-premature-deaths-from-ncds-by-45-a-bold-vision-discussed-by-ncd-programme-directors-in-moscow>
5. Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. // <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330829/9789289054782-eng.pdf>
6. Statement by Dr Hans Henri P. Kluge, WHO Regional Director for Europe 4 February 2021, Copenhagen, Denmark <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/statements/2021/statement-catastrophic-impact-of-covid-19-on-cancer-care>
7. Sustainable Development Goals Ukraine 2020. Monitoring Report. – Kyiv: SDGs State Statistics Service of Ukraine (SSSU), UNICEF in Ukraine, UN RCO. – 92 p.
8. U Prohami medychnykh harantij-2021 na rannye vvyavleniya ta likuvannya raku zakladeno ponad 5 mlrd hrn [The Medical Guarantees Program 2021 provides for more than UAH 5 billion for early detection and treatment of cancer]// <https://nszu.gov.ua/novini/u-programi-medichnih-garantij-2021-na-rannye-viyavlennya-ta-46>
9. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all (2020) <https://www.who.int/publications/item/who-report-on-cancer-setting-priorities-investing-wisely-and-providing-care-for-all>
10. WHO/Europe launches ambitious initiative seeking to reduce lives lost to cancer 04-02-2021 <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/news/news/2021/2/whoeurope-launches-ambitious-initiative-seeking-to-reduce-lives-lost-to-cancer>
11. World Health Organization. (2017). Guide to cancer early diagnosis. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254500>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

## SUMMARY

### PECULIARITIES OF MORTALITY DUE TO NEOPLASMS IN UKRAINE: WHAT ARE THE THREATS OF COVID- 19 PANDEMIC?

<sup>1</sup>Rynhach N., <sup>2,3</sup>Kuryk O., <sup>2</sup>Nesvitaylova K., <sup>3</sup>Mostiuk O., <sup>2</sup>Cherkasova L., <sup>2</sup>Bazdyriev V.

<sup>1</sup>Ptoukha Institute for Demography and Social Studies of the National Academy of Sciences of Ukraine, Department of Demographic Modeling and Forecasting, Kyiv; <sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv; <sup>3</sup>Educational and Scientific Center “Institute of Biology and Medicine”, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

The purpose of the study is to identify the features of the mortality regime from neoplasms in Ukraine, to make comparisons with selected countries in the WHO European Region, to identify challenges to public health and cancer services in connection with the COVID-19 pandemic and to hypothesize possible changes in mortality.

The materials for the analysis were the data of official national statistics on mortality (State Statistics Service of Ukraine), data of the National Cancer Registry of Ukraine, and the European Health Information Gateway in the position “Neoplasms” ICD-10 codes: C00-D48. The method of standardization and comparative analysis was used.

Comparative analysis in dynamics with individual countries (including with the states of the former socialist camp and the EU countries) revealed differences in mortality as a result of neoplasms in Ukraine, both in terms of the value of indices and their share in the structure, and in the direction of their changes since Ukraine gained independence. The most significant differentiation is observed in the average working age and in older age groups. In Ukraine the age-standardized death rate aged 30-44 is by 1.8 times higher, and at the age of over 75 years - is more than twice (by 2.3 times) lower than in the EU members before May 2004. Moreover, the indices in the group of 30-44 years have increased since 1991, in contrast to the decrease at the age of over 75 years.

A feature of Ukraine is a small share in the structure of mortality among older people (12.3% of deaths at the age of 75-79 and 2.45% at the age of 85+, while diseases of the circulatory system account for more than 80% of deaths). Ukraine is also characterized by high mortality rates, which can be prevented: avoidable mortality. Thus, the mortality rate of Ukrainian women from cervical cancer increased before reaching 65 years of age (while in the EU-15 it decreased by more than a third), and the difference in indices in 2017 increased and reached more than four times.

The deterioration of the epidemiological situation caused by the COVID-19 pandemic was manifested by a decrease in the detection rate of new cases of the disease; a decrease in the proportion of neoplasms detected at an early stage; changes in the incidence/mortality ratio, etc.). A probable increase in the mortality rate as a result of neoplasms and their share in the structure of mortality in the coming years, while ignoring the existing risks, is predicted.

Awareness of the deterministic challenges of the COVID-19 pandemic for public health in general and the oncological service in particular is necessary to organize adequate measures to improve the fight against cancer (minimize interruptions in the provision of cancer care, establish work in new conditions, state control over the provision of medicines and equipment, increase the awareness and skills of health care providers in the early diagnosis of cancer; and the health literacy of the population).

**Keywords:** neoplasms, mortality, premature mortality, Ukraine, COVID-19.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ СМЕРТНОСТИ ОТ НОВООБРАЗОВАНИЙ В УКРАИНЕ: ЧЕМ УГРОЖАЕТ ПАНДЕМИЯ COVID-19?

<sup>1</sup>Рынгач Н.А., <sup>2,3</sup>Курик Е.Г., <sup>2</sup>Несвитайлова К.В.,  
<sup>3</sup>Мостюк Е.М., <sup>2</sup>Черкасова Л.А., <sup>2</sup>Баздырев В.В.

<sup>1</sup>Институт демографии и социальных исследований им. М.В. Птухи Национальной академии наук Украины, Киев;  
<sup>2</sup>Национальный медицинский институт им. А.А. Богомольца, Киев; <sup>3</sup>Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, Учебно-научный центр «Институт биологии и медицины», Украина

Цель исследования – выявить особенности режима смертности от новообразований в Украине, осуществить сравнение с избранными странами Европейского региона ВОЗ, определить вызовы для общественного здоровья и онкологической службы в связи с пандемией COVID-19 и представить гипотезы о возможных изменениях ситуации со смертностью.

Материалом для анализа явились данные официальной национальной статистики Украины, данные Национального Канцер-реестра Украины и Европейской базы данных European Health Information Gateway в позиции «Новообразования» (коды МКБ-10, C00-D48). Использованы методы стандартизации и компаративного анализа.

Компаративный анализ в динамике с отдельными странами, в т.ч. с государствами бывшего социалистического лагеря и странами ЕС, выявил отличия в смертности в результате новообразований в Украине как по величине показателей и доли в структуре, так и по направлению их изменений с момента обретения Украиной независимости. Наиболее значительная дифференциация наблюдается в среднем трудоспособном возрасте и в старших возрастных группах. В Украине стандартизованный коэффициент смертности в возрасте 30-44 г. составил в 1,8 раза выше, а в возрасте 75+ – более чем вдвое ниже, чем в странах-членах ЕС до мая 2004 г. С 1991 г. показатели в возрастной группе 30-44 г. увеличились в противовес снижению в возрасте старше 75 лет. Особенностью является малая доля в структуре смертности

лиц старшего возраста (12,3% смертей в возрасте 75-79 лет и 2,45% в возрасте 85+, тогда как на болезни системы кровообращения приходится более 80% смертей). Для Украины также характерны высокие уровни смертности, которую можно предотвратить. Так, увеличилась смертность украинских женщин от рака шейки матки до достижения 65 лет, тогда как в ЕС снизилась больше чем на треть; разница в показателях по состоянию на 2017 г. увеличилась в четыре раза.

Ухудшение эпидемиологической ситуации, вызванное пандемией COVID-19, проявилось в снижении показателей выявления новых случаев заболевания; уменьшении доли новообразований, выявленных на ранней стадии; изменении соотношения заболеваемости и смертности. Прогнозируется вероятное повышение уровня смертности в результате новообразований и их доли в структуре смертности в ближайшие годы в разе игнорирования имеющихся рисков. Осознание вызовов пандемии COVID-19 для общественного здоровья в целом и онкологической службы в частности необходимо для организации адекватных мер по совершенствованию противораковой борьбы. Это касается, прежде всего, минимизации перебоев в предоставлении онкологической помощи, организации работы в новых условиях, действенного государственного контроля обеспечения медикаментами и оборудованием, а также повышения осведомленности и навыков медицинских работников по ранней диагностике рака и медицинской грамотности населения.

## რეზიუმე

ახალწარმონაკმეების მიზეზით სიკვდილობის თავისებურებები უკრაინაში: რა საფრთხეს ქმნის COVID-19-ის პანდემია?

<sup>1</sup>ნ.რინჩაგი, <sup>2,3</sup>ე.კურიკი, <sup>2</sup>კ.ნესვიტაილოვა, <sup>3</sup>ემოსტიუკი,  
<sup>2</sup>ლ.ჩერკასოვა, <sup>2</sup>ვ.ბაზდირევი

<sup>1</sup>მ.პტუხის სახ. დემოგრაფიისა და სოციალური კვლევების ინსტიტუტი, კიევი; <sup>2</sup>ა.ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო ინსტიტუტი; <sup>3</sup>კიევის ტარას შევჩენკოს სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, სასწავლო-სამეცნიერო ცენტრი “ბიოლოგიისა და მედიცინის ინსტიტუტი”, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ახალწარმონაკმეების მიზეზით სიკვდილობის თავისებურებების გამოვლენა უკრაინაში. შედარება ევროპის ქვეყნების მონაცემებთან, გამოწვევების განსაზღვრა საზოგადოებრივი ჯანდაცვისა და ონკოლოგიური სამსახურისათვის COVID-19-ის პანდემიასთან დაკავშირებით და ჰიპოთეზების შემუშავება სიკვდილობასთან დაკავშირებული სიტუაციის შესაძლო ცვლილებებთან მიმართებით.

ანალიზის მასალას წარმოადგენდა ეროვნული კანცერ-რეესტრის და ევროპის მონაცემთა ბაზის European Health Information Gateway მონაცემები პოზიციაში “ახალწარმონაკმეები”. გამოყენებულია სტანდარტიზაციისა და კომპარატიული ანალიზის მეთოდები.

ეპიდემიოლოგიური სიტუაციის გაუარესება, პირობადებული COVID-19-ის პანდემიით, გამოიხატა დაავადების ახალი შემთხვევების გამოვლენის მაჩვენებლების შემცირებით, ადრეულ სტადიაზე გამოვლენილი ახალწარმონაკმეების წილის შემცირებით.

რებით, ავადობისა და სიკვდილობის თანაფარდობის ცვლილებებით. ავტორები პროგნოზირებენ ახალწარმოანქმების მიზეზით სიკვდილობის დონის ზრდის ალბათობას და მათი წილის მატებას სიკვდილობის სტრუქტურაში უახლოესი წლების განმავლობაში. საზოგადოებრივი ჯანდაცვისათვის (ზოგადად) და ონკოლოგიური სამსახურისათვის (კერძოდ) COVID-19-ის პანდემიით პირობადებული გამოწვევების გაცნობიერება აუცილებელია სიმსივნისსაწინააღმდეგო

ბრძოლის ადეკვატური ღონისძიებების ორგანიზებისათვის. აღნიშნული ეხება, უპირველესად, ონკოლოგიური დახმარების მიწოდების შეფერხების მინიმუმებას, მუშაობის ორგანიზებას ახალ პირობებში, მედიკამენტებით და აპარატურით უზრუნველყოფის ქმედით სახელმწიფო კონტროლს, ასევე, კიბოს ადრეული დიგნოსტიკის თვალსაზრისით მედიცინის მუშაკების გაცნობიერებულობის და მოსახელობის სამედიცინო განსწავლულობის ამაღლებას.

## PREDICTIVE POTENTIAL OF BLOOD AND ASCITIC FLUID LABORATORY PARAMETERS FOR SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS

<sup>1</sup>Lichoska-Josifovikj Fana, <sup>1</sup>Grivceva-Stardelova Kalina, <sup>1</sup>Joksimovikj Nenad, <sup>1</sup>Todorovska Beti, <sup>1</sup>Trajkovska Meri, <sup>2</sup>Lichoski Leonid

<sup>1</sup>University Clinical Centre "Mother Teresa", Clinic of Gastroenterohepatology, Faculty of Medicine, „Ss. Cyril and Methodius" University in Skopje, R. North Macedonia; <sup>2</sup>Faculty of Medicine, „Ss. Cyril and Methodius" University in Skopje, R. North Macedonia

Patients with spontaneous bacterial peritonitis (SBP) usually have serious complications associated with deteriorating synthetic and excretory function of the liver cells, and require hospitalization and regular monitoring of biochemical parameters in blood and ascites. Of particular importance is the monitoring of polymorphonuclear cell counts (PMNC) in ascites, peripheral blood leukocyte counts (Le), inflammatory markers, bilirubin, proteins, albumin, transaminases, degradation products, electrolytes, and coagulation status [1,2].

Aims - to determine the average values of laboratory parameters in blood and ascites in patients with SBP, to determine whether there is a difference in the average values between patients with SBP and non-SBP as well as their predictive power for the diagnosis of SBP.

**Material and methods.** The study was designed as a prospective-analytical-observational and was conducted at the University Clinic for Gastroenterohepatology in Skopje for a period of one year. The study population included hospitalized patients with established liver cirrhosis, regardless of etiology; 70 patients, divided into two groups, 35 patients with SBP and 35 non-SBP, with similar demographic characteristics as the SBP group with sterile ascites, in which all variables were examined as in the study group.

The selection of patients who were included in the study was conducted according to pre-determined inclusion and exclusion criteria. Inclusion criteria: patients with cirrhosis of the liver regardless of etiology, age >18–70 years. Exclusion criteria: age <18 years, acute liver failure, recent abdominal surgery (<3 months), infectious pleural effusion, peritoneal carcinomatosis, haemorrhagic ascites (of any origin), hepatocellular carcinoma, immunocompromised patients and those receiving antibiotics for at least 2 weeks prior to enrollment, patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), oral contraceptives and anticoagulants.

All diagnostic test specimens were immediately referred to the Central Clinical Laboratory. Five ml of a total of 10 ml of ascites were used for automatic counting of PMNC, and 5 ml for biochemical analysis of ascites (total sweat-WP). At the same time, for the needs of biochemical blood tests, a venipuncture of 10 ml of blood was performed. Leukocytes (Le) and platelets

(Tr) were determined using the Sysmex Kx N 21 automatic cell counter-model (IFCC method). Total (TB), direct (DB) and indirect bilirubin (IB) in serum were determined by the photometric color test for quantitative determination in serum and plasma, total proteins (TP), albumin, globulins in serum were determined by the photometric color- serum/plasma and ascites quantitative assay; serum aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were determined by the serum AST kinetic assay, gamma-glutamyl transferase (GGT) - test for quantitative determination of GGT in serum and plasma, alkaline phosphatase in serum (AF), urea and creatinine in serum: photometric determination in serum/plasma with automated analyzer Architect 4100 and original reagents of the company Abbott Laboratories Diagnostics. Electrolytes (sodium-Na, potassium-K and calcium-Ca) in serum were determined with Architect 4100 and original reagents from Abbott Laboratories Diagnostics. Coagulation status: prothrombin time (PT) and venous blood international normalized ratio (INR) with Na citrate as an anticoagulant with Clot 2000-turbidometric automatic analyzer.

The protocol and informed consent were submitted for consideration and approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine at the Ss. Cyril and Methodius University in Skopje. The collected data was processed using the statistical program SPSS 20 and Statistica for Windows, version 10.

**Results and discussion.** The examined groups were homogeneous in terms of age (SBP 60.9±10.2 vs non-SBP 57.5±11.7, p>0.05 (t-test = 1.305448, p=0.196140) and sex (77.1% of males and 22.9% of females), and in more than half (54.3%) alcohol was registered as an etiological factor for liver cirrhosis.

Our analysis did not register a statistically significant difference between the average values of Le (12.2±16.6x10<sup>9</sup>/L vs 7.5±2.3x10<sup>9</sup>/L, p>0.05), Tr (10.0±87.9x10<sup>9</sup>/L vs 134.5±73.3x10<sup>9</sup>/L, p>0.05), Na (133.5±7.9 mmol/L vs 134.7±6, 0 mmol/L, p>0.05), K (4.5±0.8 mmol/L vs 4.5±0.6 mmol/L, p>0.05), Ca (2.0±0.2 mmol/L vs 2.1±0.2 mmol/L, p>0.05), globulins (39.3±8.1.0 vs 37.4±11.3, p>0.05), TB ( 52.6±89.2 mlml/L, p>0.05), IB (29.9±27.8 μmol/L vs 22.8±26.1 μmol/L, p>0.05), AST (117.6±71.3 U/L vs. 96.8±100.1 U/L, p>0.05),

AP (150.8±138.5 vs 118.08±36.3, p>0.05) and urea (11.4±11.0 mmol/L, vs 8.0±5.2 mmol/L, p>0.05).

A significant statistical difference was registered between the mean values of serum TP (64.1±9.3 g/L vs 65.7±11.9 g/L, p>0.05), albumine (25.3±5.5 g/L vs 28.3±5.3 g/L, p<0.05; t-test =-2.31587; p=0.023588), ALT (71.6±204.4 U/L vs 57.57±94.6 U/L, p>0.05), GGT (161.2±209.0 vs 75.5±59.7, p<0.05, t-test =2.299581; p=0.024644), PT (18.2±4.3 vs 16.5<2.3, p<0.05, t-test=2.141307; p=0.035836), creatinine (140.3±104.6 vs 79.8±35.2, p<0.5, t-test=3.241561; p=.001843), INR (1.7±0.5 vs SBP 1.5±0.2, p<0.05, t-test=2.214836; p=0.030125) (Tables 1 and 2).

The average value of TP in ascites in SBP was 11.03±5.27,

and in non-SBP it was higher (14.74±5.15). The difference between the mean values according to Mann-Whitney U Test was statistically significant for p<0.05, t-test = -2.97984; p=0.001998 (Table 3).

ROC analysis indicated that creatinine contributed to the diagnosis of SBP with 67.0% (p=0.014) (weak predictor), closer to the worst value of 0.5 (Fig. 1).

ROC analysis indicated that serum BP did not contribute to the diagnosis of SBP 50.0% (p=0.995) to the worst value of 0.5 (Fig. 2).

ROC analysis indicated that INR contributed to the diagnosis of SBP with 66.4% (p=0.018) (weak predictor), closer to the worst value of 0.5 (Fig. 3).

Table 1. Mean values of protein status analysis and TB, IB and DB and Student t-test

|           | SBP  | non SBP | t-test   | p        | S.D SBP  | S.D non SBP |
|-----------|------|---------|----------|----------|----------|-------------|
| TP        | 64,1 | 65,7    | -0,64281 | 0,522508 | 9,262085 | 11,86771    |
| albumine  | 25,3 | 28,3    | -2,31587 | 0,023588 | 5,510134 | 5,28863     |
| globuline | 39,3 | 37,4    | 0,82109  | 0,414464 | 8,099027 | 11,34957    |
| TB        | 92,6 | 75,8    | 0,675980 | 0,501380 | 92,03876 | 112,9657    |
| DB        | 62,4 | 52,6    | 0,510142 | 0,611654 | 67,81981 | 89,1500     |
| IB        | 29,9 | 22,8    | 1,095029 | 0,277425 | 27,84504 | 26,1010     |

Table 2. Mean values of enzyme status, degradation products, INR, PV, and Student t-test

|            | SBP   | Non SBP | t-test   | p        | S.D SBP  | S.D Non SBP |
|------------|-------|---------|----------|----------|----------|-------------|
| AST        | 117,6 | 96,8    | 0,424906 | 0,672246 | 271,2690 | 101,0657    |
| ALT        | 71,6  | 57,5    | 0,371835 | 0,711172 | 204,3667 | 94,6042     |
| GGT        | 161,2 | 75,5    | 2,299581 | 0,024644 | 208,9827 | 59,7019     |
| AP         | 150,8 | 118,0   | 1,318741 | 0,191813 | 138,5287 | 36,3318     |
| urea       | 11,4  | 8,0     | 1,663906 | 0,100733 | 11,0790  | 5,1798      |
| creatinine | 140,3 | 79,8    | 3,241561 | 0,001843 | 104,6464 | 35,2018     |
| INR        | 1,7   | 1,5     | 2,214836 | 0,030125 | 0,4792   | 0,2345      |
| PT         | 18,2  | 16,5    | 2,141307 | 0,035836 | 4,2661   | 2,2837      |

Table 3. Mean values of the examined parameters in ascites and Student t-test

| ascites | SBP  | non SBP | t-test   | p        | S.D SBP | S.D non SBP |
|---------|------|---------|----------|----------|---------|-------------|
| TP      | 11,0 | 14,74   | -2,97984 | 0,001998 | 5,27058 | 5,15833     |

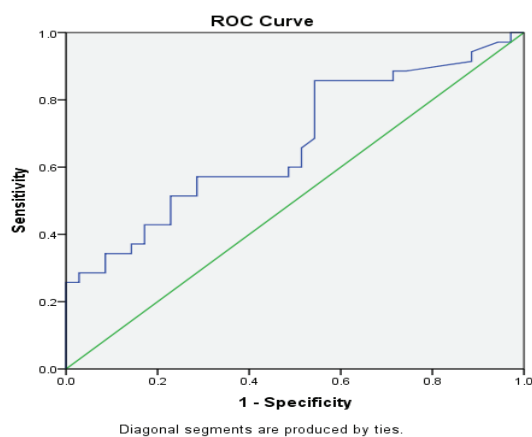


Fig. 1. ROC-curve of creatinine as a predictor of SBP

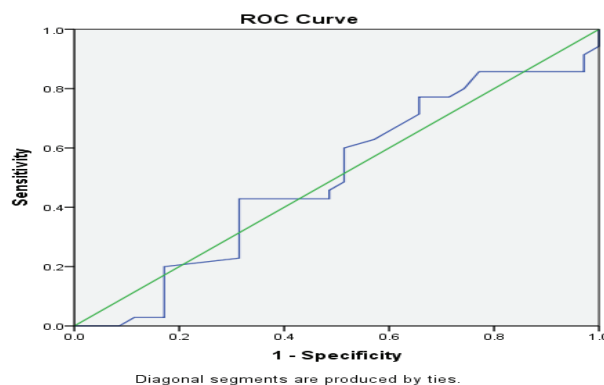


Fig. 2. ROC-curve of TP in serum as a predictor of SBP



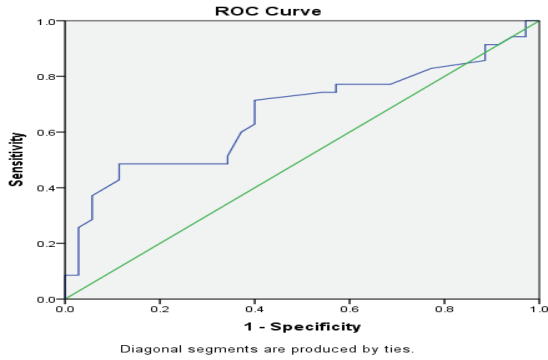


Fig. 3. ROC-curve of INR as a predictor of SBP

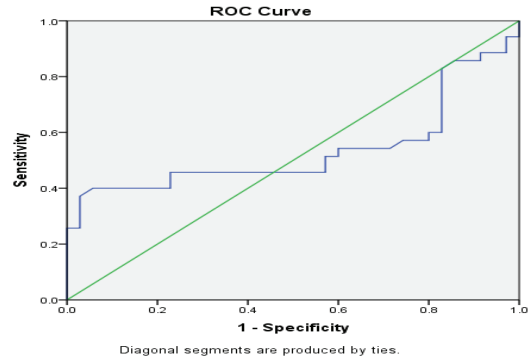


Fig. 4. ROC-Le curve as a predictor of SBP

Table 4. Univariate analysis of risk factors that affected the development of SBP

|                     |                              | B      | S.E.  | Wald   | df | Sig.  | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |         |
|---------------------|------------------------------|--------|-------|--------|----|-------|--------|---------------------|---------|
|                     |                              |        |       |        |    |       |        | Lower               | Upper   |
| Step 1 <sup>a</sup> | INR>1.2                      | 1,170  | 0,566 | 4,276  | 1  | 0,039 | 3,222  | 1,063               | 9,768   |
|                     | Constant                     | -0,323 | 0,287 | 1,269  | 1  | 0,260 | 0,724  |                     |         |
|                     |                              | B      | S.E.  | Wald   | df | Sig.  | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |         |
|                     |                              |        |       |        |    |       |        | Lower               | Upper   |
| Step 1 <sup>a</sup> | Le>9x10 <sup>9</sup> /L      | 0,889  | 0,514 | 2,986  | 1  | 0,084 | 2,433  | 0,887               | 6,669   |
|                     | Constant                     | -.575  | 0,417 | 1,907  | 1  | 0,167 | 0,563  |                     |         |
|                     |                              | B      | S.E.  | Wald   | df | Sig.  | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |         |
|                     |                              |        |       |        |    |       |        | Lower               | Upper   |
| Step 1 <sup>a</sup> | TP<62 g/L                    | 0,118  | 0,486 | 0,059  | 1  | 0,808 | 1,125  | 0,434               | 2,913   |
|                     | Constant                     | -0,069 | 0,372 | 0,034  | 1  | 0,853 | 0,933  |                     |         |
|                     |                              | B      | S.E.  | Wald   | df | Sig.  | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |         |
|                     |                              |        |       |        |    |       |        | Lower               | Upper   |
| Step 1 <sup>a</sup> | Albumine <35 g/L             | 1,742  | 0,825 | 4,466  | 1  | 0,035 | 5,712  | 1,135               | 28,748  |
|                     | Constant                     | -0,238 | 0,262 | 0,827  | 1  | 0,363 | 0,788  |                     |         |
|                     |                              | B      | S.E.  | Wald   | df | Sig.  | Exp(B) | 95% .I. for EXP(B)  |         |
|                     |                              |        |       |        |    |       |        | Lower               | Upper   |
| Step 1 <sup>a</sup> | TB>20.5 mol/L                | 0,470  | 0,564 | 0,693  | 1  | 0,405 | 1,600  | 0,529               | 4,837   |
|                     | Constant                     | -0,113 | 0,275 | 0,170  | 1  | 0,680 | 0,893  |                     |         |
|                     |                              | B      | S.E.  | Wald   | df | Sig.  | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |         |
|                     |                              |        |       |        |    |       |        | Lower               | Upper   |
| Step 1 <sup>a</sup> | creatinine>115 μmol/l        | 1,404  | 0,562 | 6,230  | 1  | 0,013 | 4,070  | 1,352               | 12,255  |
|                     | Constant                     | -0,981 | 0,479 | 4,198  | 1  | 0,040 | 0,375  |                     |         |
|                     |                              | B      | S.E.  | Wald   | df | Sig.  | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |         |
|                     |                              |        |       |        |    |       |        | Lower               | Upper   |
| Step 1 <sup>a</sup> | Tr< 150 x 10 <sup>9</sup> /L | 0,952  | 0,498 | 3,659  | 1  | 0,056 | 2,591  | 0,977               | 6,872   |
|                     | Constant                     | -0,405 | 0,323 | 1,578  | 1  | 0,209 | .667   |                     |         |
|                     |                              | B      | S.E.  | Wald   | df | Sig.  | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |         |
|                     |                              |        |       |        |    |       |        | Lower               | Upper   |
| Step 1 <sup>a</sup> | Na<137 mol/L                 | 0,693  | 0,486 | 2,038  | 1  | 0,153 | 2,000  | 0,772               | 5,180   |
|                     | Constant                     | -0,336 | 0,338 | 0,991  | 1  | 0,320 | 0,714  |                     |         |
|                     |                              | B      | S.E.  | Wald   | df | Sig.  | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |         |
|                     |                              |        |       |        |    |       |        | Lower               | Upper   |
| Step 1 <sup>a</sup> | TP/ascites ≤ 10              | 3,932  | 1,072 | 13,461 | 1  | 0,000 | 51,000 | 6,243               | 416,649 |
|                     | Constant                     | -3,045 | 1,024 | 8,848  | 1  | 0,003 | 0,048  |                     |         |

Table 5. Multivariate logistic analysis of risk factors affecting SBP in relation to INR, albumin, creatinine

|                     |                | B      | S.E.  | Wald   | df | Sig.  | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |         |
|---------------------|----------------|--------|-------|--------|----|-------|--------|---------------------|---------|
|                     |                |        |       |        |    |       |        | Lower               | Upper   |
| Step 1 <sup>a</sup> | INR>1,2        | 2,284  | 1,167 | 3,828  | 1  | 0,050 | 9,812  | 0,996               | 96,639  |
|                     | albumine<35    | -0,889 | 1,636 | 0,295  | 1  | 0,587 | 0,411  | 0,017               | 10,149  |
|                     | creatinine>115 | 2,937  | 1,228 | 5,722  | 1  | 0,017 | 18,851 | 1,700               | 209,069 |
|                     | SAAG<20        | 2,529  | 1,022 | 6,127  | 1  | 0,013 | 12,540 | 1,693               | 92,893  |
|                     | TP/ascites<=10 | 3,810  | 1,359 | 7,856  | 1  | 0,005 | 45,168 | 3,145               | 648,639 |
|                     | Constant       | -8,935 | 2,550 | 12,275 | 1  | 0,000 | 0,000  |                     |         |

The univariate analysis showed that INR, albumin/s, creatinine/s, TP/ascites ( $p=0.039$ ,  $p=0.035$ ,  $p=0.013$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.030$ ) were independent risk factors for the development of SBP (Table 4). INR>1.2 significantly increased the chance of SBP by three times (Exp (B) = 3.222 (CI (1.063-9.768))). Serum albumin<35 g/L significantly increased the chance of SBP by five and a half times (Exp (B) = 5.712 (CI (1.135-28.748))). Creatinine/s>115  $\mu\text{mol/L}$  significantly increased the chance of SBP by four times (Exp (B)=4.070 (CI (1.352-12.255))). TP in ascites  $\leq 10$  significantly increased the chance of SBP by five times (Exp (B) = 5.337 (CI (6.243-416.469))). The multivariate logistic analysis confirmed that INR>1.2 and creatinine>115  $\mu\text{mol/L}$  were statistical risk factors (predictors) that increased the chance of SBP (Table 5).

Our study analyzed a total of 70 patients with liver cirrhosis and ascites, with an average age of 60.9 $\pm$ 10.2 years. Patients in our group were predominantly male (77.1%), which corresponded to the gender distribution of respondents in many studies [3-10]. The tested difference in the average age and the gender distribution of patients from both groups was insignificant and they were homogeneous groups in terms of age and gender.

Usually, patients with liver cirrhosis have qualitative and quantitative changes in peripheral Le (leukopenia) that occur as part of pancytopenia, hypersplenism, and inflammatory processes (sepsis). However, patients with SBP have been shown to typically have peripheral leukocytosis, independent of the number of PMNC in ascites. A prospective study by Antillon *et al.* [11] examined the association of peripheral leukocytosis with the number of PMNC in ascites in 29 patients, and reported that there was no significant correlation between the two variables. The author explained that patients with alcoholic liver disease and peripheral leukocytosis (29.3 $\pm$ 9.3  $\times 10^9/L$ ), fever, and abdominal pain may mimic SBP, but elevated PMNC levels in ascites in these patients were not due to peripheral leukocytosis but to the development of SBP. On the other hand, a 2011 pilot study, in contrast to the previous one, highlighted the role of peripheral leukocytosis in predicting SBP in asymptomatic patients with ascites [7]. In both studies the number of respondents was too small to reach a general conclusion.

Laboratory tests in our study did not record significant differences in the mean levels of Le and Tr in peripheral blood, serum BP, urea, serum electrolytes, TB, AST, ALT, and AP. However, patients with SBP compared to non-SBP had higher or lower mean values in all studied variables, with special deviations from the reference values of Le, Tr, AST, ALT and TB (12.2 $\pm$ 16.6  $\times 10^9/L$  vs 7.5 $\pm$ 2.3  $\times 10^9/L$ ; 130.0 $\pm$ 87.9  $\times 10^9/L$  vs 134.5 $\pm$ 73.3  $\times 10^9/L$ ; 117.6 $\pm$ 71.3U/L vs 96.8 $\pm$ 100.1U/L; 71.6 $\pm$ 204.4 U/L vs 57.57 $\pm$ 94.6 U/L; 92.6 $\pm$ 92.4 vs 75.8 $\pm$ 113.0).

Laboratory analyses of this population of patients in relation to the control group showed statistically significantly lower average values of serum albumin (25.3 $\pm$ 5.5 g/L vs 28.3 $\pm$ 5.3 g/l),

higher values of INR (1.7 $\pm$ 0.5 vs 1.5 $\pm$ 0.2), PT (18.2 $\pm$ 4.3 vs 16.5 $\pm$ 2.3), and serum creatinine (140.3 $\pm$ 104.6 vs 79.8 $\pm$ 35.2,  $p<0.5$ ).

The literature review showed great heterogeneity in terms of clinical and laboratory features present in patients with SBP, but all studies justified the indication for diagnostic paracentesis in all patients with cirrhosis and ascites prior to hospitalization. However, our study, like others, identified several variables as predictable factors for the development of SBP.

The biochemical variables that we correlated with the PMNC number were those that had a statistical significance (serum albumin, INR and serum creatinine). ROC analysis indicated that serum creatinine and INR were poor predictors of SBP development (67.0%,  $p=0.014$ ; 66.4%,  $p=0.018$ ), while univariate analysis showed that INR, albumin/s and creatinine/s were independent risk factors for SBP ( $p=0.039$ ;  $p=0.035$ ;  $p=0.013$ ).

Given that the liver plays a central role in the synthesis and degradation of coagulation factors, components of the fibrinolytic system, and physiological coagulation inhibitors, it becomes clear that monitoring of INR and PT as independent predictors of SBP development is of particular importance [12-14].

Several studies using multivariate analyses have analyzed different risk factors for SBP. Thus, a study by Guarners *et al.* [15] evaluated 20 variables in 109 patients with cirrhosis and ascites, and found that 5 variables had a positive predictive value for SBP: Child-Pugh score ( $P=0.08$ ); development of encephalopathy ( $P=0.06$ ); TB ( $P=0.007$ ); Tr ( $P=0.02$ ); and TP in ascites ( $P=0.05$ ). Only serum TB>3.2 mg/dL and Tr count<98.000/mm were presented as independent risk factors for the development of the first episode of SBP ( $P<0.01$  and  $P<0.05$ ).

Two independent studies have reported similar results in terms of factors that correlate with poor prognosis in SBP: fatigue, HE, leukocytosis, renal dysfunction (creatinine>2 mg/dl), coagulopathy (INR>2.5), and low protein levels in ascites (<1gm/dl) ( $p<0.05$ ) [4,16].

The study by Figueiredo *et al.* [17] treated 143 patients with decompensated cirrhosis, of whom 20.3% had SBP. The authors identified independent predictors of SBP development: serum albumin ( $P<0.001$ ), C4 in ascites ( $P<0.001$ ), and upper gastrointestinal bleeding ( $P=0.03$ ) and emphasized that their combination could predict SBP of up to 97%.

In contrast to our results, the study by Thiele [3] *et al.* presented a strong positive correlation between PMNC in ascites with peripheral Le ( $r = 0.501$ ;  $P=0.001$ ) and a negative correlation between PMNC in ascites and PT ( $r = -0.385$ ;  $P=0.011$ ). Similar results were reported by Syed *et al.* [18]. Only studies by Evans [12] did not show significant differences in serum albumin, bilirubin, or INR values between patients with and without SBP.

Kim *et al.* [19] examined serum concentrations of Na and found that patients with SBP had lower Na values  $\leq 130$  mmol/l than non-SBP (33.3% vs 16.3%;  $P=0.037$ ). In terms of mean serum Na values, our scores were higher than those reported by

Kim, probably due to differences in immune status and etiology of cirrhosis (posthepatic cirrhosis HCV 60.1%) compared to that in our study (alcoholic cirrhosis 54.3%).

**Conclusion.** No significant difference was found in mean peripheral blood leukocyte and platelet counts, total serum proteins and globulins, urea, serum electrolytes, AST, ALT, and AP between the two groups. Statistically significant differences were recorded in the mean values of albumin, bilirubin, INR, PT and serum creatinine in patients with SBP compared to non-SBP. INR, serum albumin and creatinine are independent risk factors for the development of SBP, but weak predictors of SBP prediction. Low serum albumin values are independent risk factors for predicting SBP and significantly increase the risk of developing SBP by five and a half times. Patients with SBP have lower mean TP values in ascites than non-SBP. Low TP values in ascites <11g/L are independent risk factors for the development of SBP and significantly increase the risk of SBP by five times. Of course, additional and larger studies are necessary in order to confirm our conclusion in the future.

## REFERENCES

1. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and wider. // *Gut* 2012;61: 297-310.
2. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock L J, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. // *JHepatol* 2000;32:142-53.
3. Thiele GB, da Silva OM, Fayad L. Clinical and laboratorial features of spontaneous bacterial peritonitis in southern Brazil Sao Paulo. // *Med. J* 2014;vol.132 no.4.
4. Oladimeji AA, Temi AP, Adekunle AE, Taiwo RH, Ayokunle DS. Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis with ascites. // *Pan Afr Med J* 2013;15:128.
5. Thanopoulou AC, Koskinas JS, Hadziyannis SJ. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP): clinical, laboratory, and prognostic features. A single-center experience. // *Eur J Intern Med* 2002;13(3):194-8.
6. Piroth L, Pechinot A, Martino VD, Hansmann Y, Putot A, Patry I, et al. Evolving epidemiology and antimicrobial resistance in spontaneous bacterial peritonitis: a two-year observational study. // *nBMC Infectious Diseases* 2014;14:287.
7. Kasztelan-Szczerbinska B, Slomka M, Celinski K, Serwacki M, Szczerbinski M, Cichoz-Lach H. Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic inpatients with decompensated liver cirrhosis – a pilot study. // *Adv Med Sci* 2011;56(1):13-7.
8. Lata J, Fejfar T, Krechler T, Musil T, Husová L, Senkyříket M, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in the Czech Republic: prevalence and aetiology. // *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(7):739-43.
9. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. // *Am Fam Physician* 2006;74(5):756-62.
10. Figueiredo FAF, Coelho HSM, Soares JAS. Spontaneous bacterial peritonitis in hepatic cirrhosis: prevalence, predictive factors and prognosis. // *Rev Assoc Med Bras* 1999;45(2):128-36.
11. Antillon MR, Runyon BA. Effect of marked peripheral leukocytosis on the leukocyte count in ascites. // *Arch Intern Med* 1991;151:509–510.
12. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. // *Hepatology* 2003;37:897–901.
13. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhammady D, ElhelalyR, El-

zehery R, Elbaz Sh, et al. Ascitic fluid calprotectin and serum procalcitonin as accurate diagnostic markers for spontaneous bacterial peritonitis. // *Gut Liver* 2016;10:624–631.

14. Ajitpal SG, Amandeep S, Prithpal SM, Amandeep S, Prithpal SM, Rajoo SCRM, Deepinder KCh. Spontaneous bacterial peritonitis in alcoholic cirrhosis: An Indian perspective. // *Euroasian Journal of Gastro-enterology* 2012; (1): 14-19.
15. Guarneri C, Sola R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. // *Gastroenterology* 1999; 117(2): 414-19.
16. Filik L, Unal S. Clinical and laboratory features of spontaneous bacterial peritonitis. // *East Afr Med J* 2004;81:474-79.
17. Figueiredo FAF, Coelho HSM, Soares JAS. Spontaneous bacterial peritonitis in hepatic cirrhosis: prevalence, predictive factors and prognosis. // *Rev Assoc Med Bras* 1999;45(2):128-36.
18. Syed VA, Ansari JA, Karki P, Regmi M, Khanal B. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in cirrhotic ascites: A prospective study in a tertiary care hospital, Nepal. // *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2007;5(1):48-59.
19. Kim JH, Lee JS, Lee SH, Bae WK, Kim NH, Kim KA, et al. The association between the serum sodium level and the severity of complications in liver cirrhosis. // *Korean J Intern Med.* 2009;24(2):106-12.

## SUMMARY

### PREDICTIVE POTENTIAL OF BLOOD AND ASCITIC FLUID LABORATORY PARAMETERS FOR SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS

<sup>1</sup>Lichoska-Josifovikj Fana, <sup>1</sup>Grivceva-Stardelova Kalina, <sup>1</sup>Joksimovikj Nenad, <sup>1</sup>Todorovska Beti, <sup>1</sup>Trajkovska Meri, <sup>2</sup>Lichoski Leonid

<sup>1</sup>University Clinical Centre “Mother Teresa”, Clinic of Gastroenterohepatology, Faculty of Medicine, „Ss. Cyril and Methodius” University in Skopje, R. North Macedonia; <sup>2</sup>Faculty of Medicine, „Ss. Cyril and Methodius” University in Skopje, R. North Macedonia

Patients with spontaneous bacterial peritonitis (SBP) usually have serious complications associated with deteriorating synthetic and excretory function of the liver cells, and require hospitalization and regular monitoring of biochemical parameters in blood and ascites.

Aims - to determine the average values of laboratory parameters in blood and ascites in patients with SBP, to determine whether there is a difference in the average values between patients with SBP and non-SBP as well as their predictive power for the diagnosis of SBP.

The study was designed as a prospective-analytical-observational and was conducted at the University Clinic for Gastroenterohepatology in Skopje for a period of one year. The study population included hospitalized patients with established liver cirrhosis, regardless of etiology; 70 patients, divided into two groups, 35 patients with SBP and 35 non-SBP. The selection of patients who were included in the study was conducted according to pre-determined inclusion and exclusion criteria. All diagnostic test specimens were immediately referred to the Central Clinical Laboratory. Five ml of a total of 10 ml of ascites were used for automatic counting of PMNC, and 5 ml for biochemi-

cal analysis of ascites (total sweat-WP). At the same time, for the needs of biochemical blood tests, a venipuncture of 10 ml of blood was performed.

The univariate analysis showed that INR, albumin/s, creatinine/s, TP/ascites ( $p=0.039$ ,  $p=0.035$ ,  $p=0.013$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.030$ ) were independent risk factors for the development of SBP. INR $>1.2$  significantly increased the chance of SBP by three times (Exp (B) = 3.222 (CI (1.063-9.768))). Serum albumin $<35$  g/L significantly increased the chance of SBP by five and a half times (Exp (B) = 5.712 (CI (1.135-28.748))). Creatinine/s $>115$   $\mu\text{mol/L}$  significantly increased the chance of SBP by four times (Exp (B) = 4.070 (CI (1.352-12.255))). TP in ascites  $\leq 10$  significantly increased the chance of SBP by five times (Exp (B) = 5.337 (CI (6.243-416.469))). The multivariate logistic analysis confirmed that INR $>1.2$  and creatinine $>115$   $\mu\text{mol/L}$  were statistical risk factors (predictors) that increased the chance of SBP.

Low serum albumin values are independent risk factors for predicting SBP and significantly increase the risk of developing SBP by five and a half times. Patients with SBP have lower mean TP values in ascites than non-SBP. Low TP values in ascites $<11$ g/L are independent risk factors for the development of SBP and significantly increase the risk of SBP by five times. Of course, additional and larger studies are necessary in order to confirm our conclusion in the future.

**Keywords:** spontaneous bacterial peritonitis (SBP), laboratory parameters, blood, ascites.

## РЕЗЮМЕ

### ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И АСЦИТА ПРИ СПОНТАННОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ И АСЦИТОМ

<sup>1</sup>Личоска-Иосифовик Ф., <sup>1</sup>Гривцева-Старделова К.,  
<sup>1</sup>Йоксимовик Н., <sup>1</sup>Тодоровска Б., <sup>1</sup>Трайковска М.,  
<sup>2</sup>Личоски Л.

<sup>1</sup>Университетский клинический центр “Мать Тереза”, Клиника гастроэнтерогепатологии, медицинский факультет, Университет „Святых Кирилла и Мефодия”, Скопье;  
<sup>2</sup>Университет „Св. Кирилла и Мефодия” Медицинский факультет, Скопье, Республика Северная Македония

Пациенты со спонтанным бактериальным перитонитом (СБП) обычно имеют серьезные осложнения, связанные с ухудшением синтетической и выделительной функции клеток печени, требуют госпитализации и регулярного контроля биохимических показателей крови и асцита.

Цель исследования - определить средние значения лабораторных показателей крови и асцита у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом, выявить наличие разницы в средних значениях пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом и без него, а также их прогностическое значение в диагностике спонтанного бактериального перитонита.

Проспективно-аналитическо-наблюдательное исследование проводилось в течение одного года в Университетской клинике гастроэнтерогепатологии в Скопье. Исследуемая популяция включала 70 пациентов с установленным циррозом печени, независимо от этиологии, которые разделены на две группы - 35 пациентов с СБП и 35 без него.

Отбор пациентов для исследования проводился в соответствии с заранее определенными критериями включения и исключения. Все диагностические образцы немедленно направлялись в Центральную клиническую лабораторию. 5 мл из общего количества 10 мл асцита использованы для автоматического подсчета PMNS и 5 мл - для биохимического анализа асцита (общий пот-WP). Проведен биохимический анализ крови.

Однофакторный анализ показал, что международное нормализованное отношение (МНО), альбумин/л, креатинин/л, TP/асциты ( $p=0,039$ ,  $p=0,035$ ,  $p=0,013$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,030$ ) являются независимыми факторами риска развития СБП. МНО $>1,2$  значительно увеличивает вероятность развития СБП в 3 раза (Exp (B) = 3,222, ДИ (1,063-9,768)).

Сывороточный альбумин  $<35$  г/л значительно увеличивает вероятность СБП в 5,5 раз (Exp (B)=5,712, ДИ (1,135-28,748)). Креатинин/л  $>115$  мкмоль/л увеличивает вероятность развития СБП в 5 раз (Exp (B)=5,337, ДИ (6,243-416,469)). Многомерный логистический анализ подтвердил, что МНО  $>1,2$  и креатинин  $>115$  мкмоль/л являются статистическими факторами риска (предикторами), которые повышают вероятность развития СБП.

Низкие значения сывороточного альбумина являются независимыми факторами риска для прогнозирования СБП и повышают риск его развития в 5,5 раз. Пациенты с СБП имеют более низкие средние значения общих белков (TP) при асците, чем без СБП. Низкие значения TP при асците  $<11$  г/л являются независимыми факторами риска развития СБП и увеличивают риск СБП в 5 раз. Необходимы дополнительные и более масштабные исследования для подтверждения полученных выводов.

## რეზიუმე

სისხლის და ასციტის ლაბორატორიული მაჩვენებლების პროგნოზული პოტენციალი სპონტანური ბაქტერიული პერიტონიტის დროს პაციენტებში ციროზით და ასციტით

<sup>1</sup>ფ.ლიჩოსკა-იოსიფოვიკი, <sup>1</sup>კ.გრეცევა-სტარდელოვა,  
<sup>1</sup>ნ.იოკსიმოვიკი, <sup>1</sup>ბ.ტოდოროვსკა, <sup>1</sup>მ.ტრაიკოვსკა,  
<sup>2</sup>ლ.ლიჩოსკი

<sup>1</sup>საუნივერსიტეტო კლინიკური ცენტრი “დედა ტერეზა”, გასტროენტეროლოგიის კლინიკა, მედიცინის ფაკულტეტი, წმ.კირილესა და მეფოდის უნივერსიტეტი, სკოპიე; <sup>2</sup>წმ.კირილესა და მეფოდის უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, სკოპიე, ჩრდილოეთ მაკედონიის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლის და ასციტის ლაბორატორიული მაჩვენებლების საშუალო მნიშვნელობების განსაზღვრა პაციენტებში სპონტანური ბაქტერიული პერიტონიტით, საშუალო მნიშვნელობების განსხვავების გამოვლენა პაციენტებში სპონტანური პერიტონიტით და მის გარეშე, ასევე, მათი პროგნოზული მნიშვნელობის შეფასება სპონტანური ბაქტერიული პერიტონიტის დიაგნოსტიკისათვის.

პროსპექტულ-ანალიტიკურ-დაკვირვებითი კვლევა გასტროენტეროლოგიის საუნივერსიტეტო კლინიკაში ქ.სკოპიეში ჩატარდა ერთი წლის განმავლობაში. გამოკვლეული პოპულაცია მოიცავდა 70 პაციენტს ღვიძლის ციროზის დადასტურებული დიაგნოზით,



ექილოლოგისაგან დამოუკიდებლად. პაციენტები გაყოფილი იყო ორ ჯგუფად: 35 პაციენტი სპონტანური ბაქტერიული პერიტონიტით, 35 - მის გარეშე.

კვლევისათვის პაციენტების შერჩევა სწარმოებდა კვლევაში ჩართვის და გამორიცხვის წინასწარ განსაზღვრული კრიტერიუმების მიხედვით. ყველა სადიაგნოსტიკო ნიმუში დაუყოვნებლად იგზავნებოდა ცენტრალურ კლინიკურ ლაბორატორიაში. ასციტის 10 მლ-დან 5 მლ გამოყენებული იყო PMNS-ის ავტომატური გამოთვლისათვის, 5 მლ – ასციტის ბიოქიმიური ანალიზისათვის. ჩატარდა სისხლის ბიოქიმიური ანალიზი.

შრატის ალბუმინის დაბალი მაჩვენებლები წარმოადგენს დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორს სპონტანური

ბაქტერიული პერიტონიტის პროგნოზირებისათვის და მნიშვნელოვანად (5,5-ჯერ) ზრდის სპონტანური ბაქტერიული პერიტონიტის განვითარების რისკს. პაციენტებს სპონტანური ბაქტერიული პერიტონიტით აქვთ საერთო ცილების უფრო დაბალი საშუალო მაჩვენებლები ასციტის დროს, ვიდრე სპონტანური ბაქტერიული პერიტონიტის გარეშე. საერთო ცილების დაბალი მაჩვენებელი, <11 გ/ლ, წარმოადგენს სპონტანური ბაქტერიული პერიტონიტის განვითარების დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორს და ამ დაავადების განვითარების რისკს ზრდის 5-ჯერ. აუცილებელია დამატებითი და უფრო მასშტაბური კვლევების ჩატარება მიღებული დასკვნების დადასტურებისათვის.

## ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СНА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Шиналиева К.А., <sup>2</sup>Касенова А.С., <sup>3</sup>Полужтков М.Г., <sup>1</sup>Карамуллина Р.А., <sup>1</sup>Бекенова А.О.

<sup>1</sup>НАО «Медицинский Университет Астана», Министерство Здравоохранения Республики Казахстан, Нур-Султан, Казахстан; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, РФ

Сахарный диабет типа 2 (СД2) - социально значимое заболевание, возникающее в результате взаимодействия генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, таких как малоподвижный образ жизни, характер питания и многие другие [1].

Сахарный диабет 2 типа является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, и, по прогнозам экспертов, к 2040 году число больных с установленным диагнозом «сахарный диабет» может достичь 642 миллионов человек. Основными причинами смерти больных СД 2 типа являются сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Кроме того, СД2 типа в развитых странах является причиной преждевременной смерти и сокращает продолжительность жизни приблизительно на 6 лет.

СД 2 типа – хроническое заболевание, характеризующееся нарушением углеводного обмена, основным патогенетическим механизмом развития которого является инсулинорезистентность. Терапия СД 2 типа является многокомпонентной и, помимо фармакологического вмешательства, включает в себя мероприятия по модификации образа жизни, такие как следование принципам правильного питания и соблюдение рекомендаций по физической активности. Однако исследования последних лет указывают на наличие двунаправленной связи между различными нарушениями сна и метаболическими расстройствами. С одной стороны, установлено, что изменение продолжительности сна, синдром ночного апноэ, фрагментация и другие изменения сна являются значимым фактором риска развития СД2 типа. С другой стороны, патология сна может оказывать влияние на достижение адекватного контроля углеводного обмена и являться дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у данной когорты пациентов.

Сон определяется как функциональное состояние, характеризующееся отсутствием активного взаимодействия организма с окружающей средой, неполным прекращением узнаваемой психической деятельности и снижением способности воспринимать внешние раздражители [2].

Несколько механизмов лежат в основе модулирующего воздействия сна на различные физиологические процессы. Во время фазы медленного сна снижаются процессы утилизации глюкозы клетками головного мозга, снижается активность симпатической нервной системы и повышается активность парасимпатической нервной системы. Многие гормоны имеют циркадный ритм секреции, который тесно связан с определенными стадиями сна. Во время физиологического сна происходит снижение общего расхода энергии всего организма на 15-35%.

В данном обзоре мы остановимся на изучении вопроса влияния показателей сна и его нарушений на различные характеристики СД2 типа.

*Продолжительность сна.* Установлено наличие U-образной связи между ожирением, СД2 типа и продолжительностью сна. Так в исследовании NHANES продемонстрировано, что в группе пациентов со средней продолжительностью сна менее 5 часов в сутки доля людей с выявленным нарушением углеводного обмена была значительно больше, чем в группе с продолжительностью сна 6-8 часов в сутки. Еще одним исследованием, продемонстрировавшим четкую ассоциацию между изменением продолжительности сна и нарушениями углеводного обмена, является работа Whitehall II, в котором установлено, что как сокращение продолжительности сна, так и его увеличение на протяжении длительного времени увеличивает риск развития СД2 в 1,3–1,7 раз [3].

Согласно экспериментальным данным, депривация сна - до 4-5 часов в сутки в течение недели, способствует усилению инсулинорезистентности. При этом в ходе исследования биоптатов жировой ткани установлено, что укорочение продолжительности сна до 4,5 часов на протяжении 4 дней приводит к снижению чувствительности к инсулину подкожных адипоцитов, оцениваемому по способности экзогенного инсулина повышать уровень фосфорилированной протеинкиназы В (Akt) *in vitro* [4].

Следует отметить, что данный эффект носит обратимый характер. Так, например, в исследовании после 3 дней депривации сна у здоровых молодых лиц сниженная чувствительность к инсулину, определяемая на протяжении недели, через 2 недели была восстановлена. Между тем, изолированное ограничение продолжительности фазы медленного сна также приводит к снижению чувствительности к инсулину [3].

Установлено, что неблагоприятное влияние укорочения сна на углеводный обмен может быть реализовано посредством нескольких патофизиологических механизмов. Показано [5], что укорочение продолжительности сна приводит к смещению баланса в пользу преобладания тонуса симпатической нервной системы, увеличению секреции кортизола в вечернее время, а также к уменьшению потребления глюкозы клетками головного мозга. Значимым звеном, связывающим процессы сна и энергетического обмена, является орексин/гипокретинергическая система. Повышение активности данной системы может приводить к нарушению пищевого поведения, стимулируя аппетит и потребление пищи.

Укорочение продолжительности сна оказывает влияние и на выработку таких гормонов, вовлеченных в регуляцию пищевого поведения, как грелин и лептин. Грелин является наиболее значимым гормоном, обладающим орексигенным действием. Противоположным, анорексигенным эффектом обладает гормон лептин. Поскольку симпатическая нервная система оказывает ингибирующее влияние на секрецию лептина, а парасимпатическая - на секрецию грелина, смещение баланса в сторону преобладания симпатических влияний при укорочении сна приводит к повышению выработки грелина. Это в итоге приводит к дисрегуляции системы пищевого поведения и последующей гиперфагии. Следует отметить, что лептин и грелин являются регуляторами преимущественно гомеостатического аспекта пищевого поведения. Проведенные исследования подтвердили значимую роль этих гормонов и в гедонистическом, регулируемом системой награды потреблении пищи [5].

Значимым фактором формирования нарушения углеводного обмена при сокращении времени сна является увеличение времени бодрствования, которое потенциально играет значимую роль в установлении положительного энергетического баланса. Кроме того, депривация сна приводит к снижению общего расхода энергии. В конечном итоге совокупность данных механизмов формирует положительный энергетический баланс, лежащий в основе повышения массы тела [5].

Показано, что короткая и длительная продолжительность сна коррелирует с более высокими значениями уровня гликированного гемоглобина [6]. Продemonстрировано влияние только короткой продолжительности сна на параметры углеводного обмена у пациентов с СД2 типа. В работе X. Тап и соавт. [7] с участием 13346 пациентов, в группе пациентов со средней продолжительностью сна менее 6 часов

уровень HbA1c был на 0,08% выше, чем у лиц с оптимальной продолжительностью сна. С другой стороны, в работе T. Wang [8] показано, что и сокращение, и увеличение времени сна ассоциировано с более высокими показателями уровня HbA1c.

*Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)*. СОАС представляет собой наиболее значимое нарушение сна у пациентов с СД2 типа, поскольку является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий. Частота СОАС среди пациентов с ожирением и СД2 типа значительно выше, чем в популяции в целом. Согласно исследованию Sleep AHEAD, частота данного расстройства достигает 86% у пациентов с ожирением и СД2 типа. При этом доля пациентов с симптомами, соответствующими умеренной степени тяжести, составила 30,5%, доля пациентов с тяжелой степенью СОАС - 22,6%. Распространенность СОАС по результатам кардиореспираторного мониторирования среди пациентов с СД2 типа вне зависимости от ИМТ варьирует в пределах от 48 до 60%. В ретроспективном когортном исследовании с участием 16066 пациентов с СД2 типа применение ПСГ позволило подтвердить наличие СОАС у 18% больных с СД2 типа. В свою очередь, в ходе скрининга пациентов с СД2 на предмет наличия СОАС, выявлено, что 50% опрошенных участников активно предъявляли жалобы, характерные для этого расстройства сна. Результаты крупного когортного исследования European Sleep Apnea Cohort (ESADA) также подтвердили более высокую распространенность СД 2 типа среди пациентов с СОАС: распространенность СД2 составляла 6,6% у лиц без СОАС в сравнении с 28,9% у пациентов с тяжелым СОАС [9].

Полученные к настоящему моменту результаты исследований продемонстрировали значимость вклада СОАС в развитие нарушений углеводного обмена, в том числе СД2 типа, а также в достижение целевых значений гликемии у пациентов с установленным диагнозом СД2 типа. Предполагается, что в основе развития метаболических нарушений при СОАС лежит несколько аспектов: гиперактивация симпатической нервной системы на фоне ночной гипоксемии и фрагментации сна; нарушение циркадного ритма секреции кортизола; оксидативный стресс и развитие системного воспаления [9].

Ключевая роль в развитии метаболических нарушений при СОАС отведена ночной гипоксемии. В ходе экспериментального исследования с применением метода зугликемического гиперинсулинемического клэмпта выявлено значительное снижение утилизации глюкозы инсулинзависимыми тканями организма в условиях гипоксии [10]. Механизмы нарушения углеводного обмена при гипоксемии изучены недостаточно. Установлено, что ночная гипоксемия приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с последующим увеличением секреции кортизола. В свою очередь кортизол вызывает ряд метаболических реакций, включая ингибирование секреции инсулина, липолиз в жировой ткани, кетогенез и глюконеогенез в печени. Периодическая гипоксия также является значимым фактором, модулирующим активность симпатического отдела вегетативной нервной системы [9].

В нескольких исследованиях продемонстрировано влияние эпизодов ночной гипоксемии на развитие и прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая потенцирует инсулинорезистентность за счет снижения активности инсулинового сигнального пути и последующего нарушения функционирования внутриклеточных

транспортеров глюкозы (ГЛЮТ). С. Minville и соавт [11] обнаружили ассоциацию между тяжестью ночной гипоксемии и стеатозом. Доказано, что ночная гипоксемия приводит к активации в печени выработки ядерного транскрипционного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) – одного из основных регуляторов воспаления, который является прямым модулятором экспрессии гипоксия индуцированного фактора 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ).

Влияние ночной гипоксемии на скелетные мышцы продемонстрировано в исследовании A. Carreras и соавт., при этом обнаружено снижение транслокации переносчика глюкозы ГЛЮТ-4, что потенциально способствует усилению инсулинорезистентности [12].

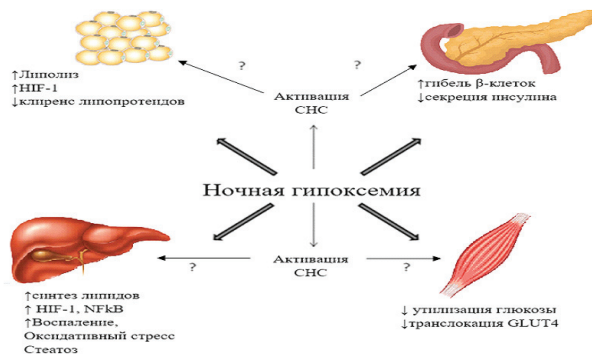


Рис. 1. Механизмы, связывающие ночную гипоксемию с нарушением метаболизма глюкозы (цитировано с изменениями по [13])

Периодическая гипоксия влияет на выработку и секрецию инсулина поджелудочной железой, а также на органы-мишени инсулина, такие как жировая ткань, печень и скелетные мышцы. Перечисленные выше механизмы вызывают нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и дислипидемию. Эффекты периодической гипоксии могут быть реализованы прямыми и/или посредством активации симпатической нервной системы.

HIF-1 $\alpha$  (фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа),

NF- $\kappa\text{B}$  (ядерный фактор- $\kappa\text{B}$ ),

GLUT4 (глюкозный транспортёр тип 4).

Хроническая интермиттирующая гипоксия при СОАС также способствует снижению индуцированной глюкозой

секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы за счет нарушения экспрессии CD38, участвующего в высвобождении ионов  $\text{Ca}^{2+}$  во внеклеточное пространство. В другом исследовании [13] продемонстрировано, что ночная гипоксемия приводит к гибели  $\beta$ -клеток поджелудочной железы у крыс [14].

На фоне ночной гипоксемии при нарушении дыхания у пациентов с СД2 типа отмечается снижение уровня сыровоточного адипонектина, участвующего в улучшении чувствительности периферических тканей к инсулину, и повышению резистина.

Еще одним фактором развития метаболических нарушений у пациентов с расстройствами дыхания во сне является фрагментация сна с дефицитом глубоких стадий. Такая фрагментация характеризуется сохранением общей продолжительности сна при выраженном изменении его архитектуры. Следует отметить, что изолированная фрагментация, вызванная механическими или звуковыми раздражителями, также приводила к снижению чувствительности клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина [15].

Фрагментация сна и хроническая интермиттирующая гипоксия приводят к симпатической гиперактивации с последующим повышением секреции катехоламинов. Катехоламины, воздействуя на бета-2-адренергические рецепторы печени, усиливают печеночный гликогенолиз и глюконеогенез, снижают утилизацию глюкозы периферическими тканями, ингибируют секрецию инсулина, а также усиливают липолиз с образованием предшественников глюконеогенеза глицерина и свободных жирных кислот [15].

В свою очередь, смещение баланса вегетативной нервной системы в сторону преобладания симпатической нервной системы, фрагментация сна и ночная гипоксемия приводят к нарушению циркадного ритма секреции кортизола.

Доказано, что СОАС является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. При этом системное воспаление играет значимую роль в процессе атеросклеротического поражения сосудов. При этом заболевании было выявлено повышение уровня маркеров системного воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и фактор некроза опухолей (TNF)- $\alpha$ , а также провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6), синтезируемых в печени [15].

Таблица 1. Механизмы влияния сна и его расстройств на углеводный обмен

|  | Возможный механизм  | Последствия  |
|--|---|--|
| Поведенческое укорочение сна менее 6 часов | - Орексин/гипокретинергическая система $\uparrow$<br>- Лептин $\downarrow$ , грелин $\uparrow$<br>- Положительный энергетический баланс<br>- Симпатическая НС $\uparrow$<br>- Утилизация глюкозы клетками ГМ $\downarrow$<br>- Кортизол в вечернее время $\uparrow$ | Риск развития СД2 в 1,3–1,7 раз $\uparrow$   |
| СОАС                                       | - Ночная гипоксемия<br>- Фрагментация сна<br>- Симпатическая НС $\uparrow$<br>- Кортизол в вечернее время $\uparrow$  | Средний уровень HbA1c у пациентов с СД2 типа с СОАС на 0,72% $\uparrow$  |
| Инсомния                                   | - Симпатическая НС $\uparrow$<br>- Кортизол в вечернее время $\uparrow$<br>- Лептин $\downarrow$ , грелин $\uparrow$<br>- Дневная сонливость $\uparrow$   | Риск развития ожирения в 1,07- 1,66 раз $\uparrow$<br>СД2 типа в 1,52-2,98 раз $\uparrow$<br>Уровень HbA1c на 0,23% $\uparrow$ при СД2 |

Наличие СОАС оказывает влияние на возможности компенсации углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа. Согласно результатам исследования ESADA, средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов с СД2 типа с СОАС оказался на 0,72% выше, чем у пациентов с СД 2 типа без данного нарушения сна [16]. Получены противоречивые результаты о влиянии восстановленной структуры сна на фоне терапии на параметры углеводного обмена у пациентов с СД2 типа [17]. Терапевтические подходы при СОАС зависят от степени тяжести выявленных нарушений. Хирургическое лечение и снижение массы тела являются ключевыми вне зависимости от степени тяжести этого синдрома. В свою очередь, терапия средней и тяжелой форм СОАС включает в себя применение метода вентиляции постоянным положительным давлением в дыхательных путях – СИПАП-терапии. Результаты ретроспективного когортного исследования не обнаружили связи между применением СИПАП-терапии и снижением риска развития СД2 типа. Тем не менее для пациентов с средней и тяжелой формой СОАС риск развития СД 2 типа на фоне СИПАП терапии снизился на 45% [3].

Согласно результатам когортного исследования, снижения уровня HbA1c и инсулинорезистентности на фоне применения СИПАП-терапии у пациентов с СД2 не выявлено. Аналогичные результаты получены в двойном слепом рандомизированном исследовании с применением метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа. В группе пациентов на СИПАП-терапии уровень HbA1c был выше на 0,1% спустя 3 месяца и ниже на 0,4% через 6 месяцев наблюдения [18]. Однако в более крупном исследовании с участием 416 пациентов статистически значимых результатов относительно влияния этого вида лечения на уровень HbA1c спустя 6 месяцев не зафиксировано [19]. Существует предположение, что отсутствие эффекта обусловлено выбором неоптимального режима СИПАП-терапии, поскольку в небольшом исследовании с участием 12 пациентов с СД2 типа и СОАС применение 8 часовой СИПАП-терапии привело к улучшению показателей гликемии в течение дня. Схожие результаты получены в исследовании D.Grimaldi и соавт., где увеличение времени проведения СИПАП терапии с четырех до семи часов привело к снижению уровня HbA1c на 1% [20].

Итак, имеется достаточно большое количество доказательств влияния СОАС на метаболические нарушения, в частности, углеводный обмен. В связи с этим коррекция данного патологического состояния может привести к значительному улучшению контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа.

**Инсомния.** Инсомния (бессонница) представляет собой клинический синдром, характеризующийся жалобами на нарушение ночного сна, такие как трудности инициации, поддержания сна или пробуждение раньше желаемого времени и связанные с этим проблемами в период дневного бодрствования, возникающими, даже когда времени и условий для сна достаточно.

Распространенность инсомнии в общей популяции широко варьирует и достигает 10%, при этом жалобы на отдельные симптомы предъявляют 30-40% лиц в общей популяции. При применении более строгих критериев диагностики (длительность нарушений сна на протяжении более 1 месяца при отсутствии иной патологии, сопровождающейся симптомами нарушения сна) распространенность данного нарушения сна не превышает 6% в общей популяции. Следует отметить, что хроническая инсомния ассоциирована со

значительным снижением качества жизни. При этом показатели качества жизни, оцененные при помощи стандартных методик, таких как SF-36, у пациентов с инсомнией оказываются даже более низкими, чем у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Установлено, что наличие инсомнии сопровождается повышением риска развития ожирения в 1,7 раза, СД2 типа в – 3 раза. По данным мета-анализа распространенность инсомнии среди пациентов с СД2 типа составила 39%. При этом в группе лиц старше 60 лет частота проявлений инсомнии составила 44%. Распространенность инсомнии оказалась выше среди пациентов с наличием поздних осложнений СД 2 типа. При оценке влияния инсомнии на различные параметры углеводного обмена, у пациентов с СД2 типа и данным вариантом нарушения сна были выявлены более высокие значения уровня HbA1c со средней разницей 0,23%, а уровень гликемии натощак был выше, в среднем, на 0,40 ммоль/л [21].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития метаболических нарушений при инсомнии у пациентов с СД2 изучены недостаточно. С одной стороны, провоцировать развитие бессонницы могут сами проявления СД2 типа, такие как эпизоды гипогликемии, нейропатическая форма синдрома диабетической стопы, урогенитальная форма автономной нейропатии. С другой – наличие инсомнии может оказывать влияние на достижение целевых значений углеводного обмена у пациентов с СД2 типа. Установлено, что у пациентов с инсомнией повышен тонус симпатического отдела нервной системы. Симпатическая гиперактивация, в свою очередь, приводит к сенсibilизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Другим потенциальным механизмом воздействия инсомнии на возможность компенсации углеводного обмена у пациентов с СД2 типа является влияние на секрецию грелина и лептина. Хроническая бессонница проявляется также дневной сонливостью и нейрокогнитивной дисфункцией с апатией и последующим снижением приверженности пациентов к лечению [21].

Результаты метаанализа продемонстрировали, что у пациентов с СД2 типа и инсомнией уровень HbA1c оказался на 0,23% выше в сравнении с лицами без нарушений сна. По данным исследований [21], у пациентов с бессонницей уровень гликемии натощак оказался выше на 0,40 ммоль/л.

**Синдром беспокойных ног (СБН).** СБН также известный, как болезнь Виллиса-Экбома – сенсорно-моторное заболевание, для которого характерны дискомфортные, болезненные ощущения в нижних конечностях, побуждающие совершать движения в покое. Распространенность данного расстройства в общей популяции составляет 5-15%.

В когорте пациентов с вторичной формой СБН доля пациентов с СД2 составляет 21%, что превышает распространенность этого типа диабета в общей популяции в 3 раза. При этом выявлено, что основным фактором риска развития СБН в когорте пациентов с СД2 типа является периферическая полинейропатия. Так у 33 из 99 пациентов с СД2, нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушением гликемии натощак было установлено наличие двигательных расстройств, связанных со сном [20].

**Выводы.** Сокращение продолжительности физиологического сна, а также различные нарушения сна оказывают негативное влияние на возможность развития и дальнейшего протекания СД 2 типа. В наибольшей степени этот эффект выражен при наличии СОАС, при котором присутствуют



сразу несколько патологических факторов: фрагментация сна и интермиттирующая гипоксемия. Требуется проведение дальнейших исследований, определяющих конкретные гормональные механизмы, лежащие в основе влияния нарушений сна на показатели углеводного обмена

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wu Y., Ding Y., Tanaka Y., Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int. J. Med. Sci.* 2014; vol. 11, no. 11, pp. 1185–1200.
2. Borbély A.A., Tobler I. Manifestations and functional implications of sleep homeostasis. *Handb. Clin. Neurol.* 2011; vol. 98, no. C, pp. 205–213.
3. Ogilvie R.P., Patel S.R. The Epidemiology of Sleep and Diabetes. *Curr. Diabetes Rev.* 2018; no. 18.
4. Nedeltcheva A.V., Scheer F.A. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014 vol. 21, no. 4, pp. 293–298.
5. Morselli L., Leproult R. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; vol. 24, no. 5, pp. 687–702.
6. Ohkuma T. et al. U-shaped association of sleep duration with metabolic syndrome and insulin resistance in patients with type 2 diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry. *Metabolism* 2014; vol. 63, no. 4, pp. 484–491.
7. Tan X., Benedict C. Sleep characteristics and HbA1c in patients with type 2 diabetes on glucose-lowering medication. *BMJ Open Diabetes Res. Care*, 2020; vol. 8, no. 1, pp. 2–8.
8. Wang T. et al. Sleep duration and snoring associate with hypertension and glycaemic control in patients with diabetes. *Diabet. Med.* 2015; vol. 32, no. 8, pp. 1001–1007.
9. Lee C.P., Kushida C.A., Abisheganaden J.A. Epidemiological and pathophysiological evidence supporting links between obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus. *Singapore Med. J.* 2019; vol. 60, no. 2, pp. 54–56.
10. Nacher M., Serrano-Mollar A., Farré R., Panés J., Seguí J., Montserrat J.M. Recurrent obstructive apneas trigger early systemic inflammation in a rat model of sleep apnea. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2007; vol. 155, no. 1, pp. 93–96.
11. Minville C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia, and endothelial function in patients with sleep apnea. *Chest* 2014; vol. 145, no. 3, pp. 525–533.
12. Carreras A., Kayali F., Zhang J., Hirotsu C., Wang Y., Gozal D. Metabolic effects of intermittent hypoxia in mice: Steady versus high-frequency applied hypoxia daily during the rest period. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012; vol. 303, no. 7.
13. Ota H. et al. Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. *Life Sci.* 2012; vol. 90, no. 5–6, pp. 206–211.
14. Xu J., Long Y., Epstein P.N. Free Radical Biology & Medicine  $\beta$ -cell death and proliferation after intermittent hypoxia: Role of oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, 2009; vol. 46, no. 6, 783–790.
15. Briancón-marjollet A., Weiszenstein M., Henri M., Thomas A. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol. Metab. Syndr.*, March, 2015.
16. Kent B.D. et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: The European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest*, 2014; vol. 146, no. 4, pp. 982–990.
17. Ifikhar I.H., Hoyos C.M., Phillips C.L., Magalang U.J. Meta-analyses of the association of sleep apnea with insulin resistance, and the effects of CPAP on HOMA-IR, adiponectin, and visceral adipose fat,” *J. Clin. Sleep Med.* 2015; vol. 11, no. 4, pp. 475–485.
18. Schober M.E. et al. Page 1 of 49 1. 2011.
19. Shaw J.E. et al. The effect of treatment of obstructive sleep apnea on glycemic control in type 2 diabetes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; vol. 194, no. 4, pp. 486–492.
20. Grimaldi D., Beccuti G. Association of Obstructive Sleep Apnea in Rapid Eye Movement Sleep With Reduced Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Therapeutic Implications. *Diabetes Care* 2013; no. June 2016.
21. Koopman A.D. et al. Prevalence of Insomnia (Symptoms) in T2D and Association With Metabolic Parameters and Glycemic Control: Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; vol. 105, no. March, pp. 614–643.
22. Cuellar N.G., Ratcliffe S.J. A comparison of glycemic control, sleep, fatigue, and depression in type 2 diabetes with and without restless legs syndrome. *J. Clin. Sleep Med.* 2008; vol. 4, no. 1, pp. 50–56.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL SLEEP ON THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS (REVIEW)

<sup>1</sup>Shinalieva K., <sup>2</sup>Kasenova A., <sup>2</sup>Poluektov M.,  
<sup>1</sup>Karamullina R., <sup>1</sup>Bekenova A.

<sup>1</sup>NJSC “Medical University Astana” Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Kazakhstan; <sup>2</sup>FGAOU VO “First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University)” Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The prevalence of sleep disorders in the general population is quite high. At the same time, changes in sleep duration, sleep apnoea syndrome, fragmentation and other changes in sleep are significant factor of risk for the development of diabetes mellitus type 2, and also have a negative impact on the ability to achieve satisfactory compensation in these patients. The article presents up-to-date information on the association between sleep disorders and diabetes mellitus type 2. Correction of sleep disorders should be considered as a therapeutic target in the complex therapy of diabetes mellitus type 2, along with drug therapy, nutritional optimization and physical activity.

**Keywords:** sleep, obstructive sleep apnea; diabetes mellitus type 2; insomnia; HbA1c; restless legs syndrome, insomnia.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СНА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Шиналиева К.А., <sup>2</sup>Касенова А.С., <sup>2</sup>Полуэктов М.Г.,  
<sup>1</sup>Карамуллина Р.А., <sup>1</sup>Бекенова А.О.

<sup>1</sup>НАО «Медицинский Университет Астана», Министерство Здравоохранения Республики Казахстан, Нур-Султан, Казахстан; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, РФ

Распространенность нарушений сна в общей популяции весьма велика. При этом изменение продолжительности

сна, синдром ночного апноэ, фрагментация и другие нарушения сна являются значимым фактором риска развития сахарного диабета (СД) типа 2 и оказывают негативное влияние на возможность достижения удовлетворительной компенсации у пациентов. В статье представлены современные

сведения о взаимосвязи нарушений сна с СД типа 2. Коррекция нарушений сна должна рассматриваться в качестве терапевтической мишени в комплексной терапии СД типа 2, наряду с медикаментозной терапией, оптимизацией питания и физической активностью.

### რეზიუმე

ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური ძილის გავლენა  
შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 2-ის კლინიკურ მახასიათებლებზე (მიმოხილვა)

<sup>1</sup>კ. შინალიევა, <sup>2</sup>ა. კასენოვა, <sup>2</sup>მ. პოლუეკტოვი, <sup>1</sup>ა. კარამულინა, <sup>1</sup>ო. ბეკენოვა

<sup>1</sup>სამედიცინო უნივერსიტეტი ასტანა, ნურ-სულთანი, ყაზახეთის რესპუბლიკა; <sup>2</sup>ი. სენენოვის სახ. მოსკოვის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სენენოვის უნივერსიტეტი), მოსკოვი, რფ

ძილის დარღვევის გავრცელებადობა საერთო პოპულაციაში საკმაოდ მაღალია. ამასთან ერთად, ძილის ხანგრძლივობის ცვლილება, ღამის აპნოეს სინდრომი, ძილის ფრაგმენტაცია და სხვა ცვლილებები წარმოადგენს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის გავრცელების რისკის ფაქტორს და ახდენს უარყოფით გავლენას დამაკმაყოფილებელი კომპენსაციის მიღწევის შესაძლებლობაზე პაციენტ-

ტებში. სტატიაში წარმოდგენილია უახლესი ინფორმაცია ძილის დარღვევებისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ურთიერთკავშირის შესახებ. ძილის დარღვევების კორექცია უნდა ჩაითვალოს თერაპიულ სამიზნედ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის კომპლექსურ მკურნალობაში, მედიკამენტურ თერაპიასთან, კვების ოპტიმიზებასა და ფიზიკურ აქტივობასთან ერთად.

## FAMILIAL CIRCUMSTANCES AND PSYCHOLOGICAL CHALLENGES IN ADOLESCENTS WITH HISTORY OF CHILDHOOD ABUSE

<sup>1,3</sup>Kovačević S., <sup>2,3</sup>Šobot V., <sup>1,3</sup>Vejnović A., <sup>1,3</sup>Knežević V., <sup>1,3</sup>Milatović J., <sup>1,3</sup>Šegan D.

*University of Novi Sad, Faculty of Medicine, <sup>1</sup>Department of Psychiatry and Psychological Medicine; <sup>2</sup>Department of Psychology; <sup>3</sup>Clinic of psychiatry, Clinical center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia*

The World Health Organization (WHO) has suggested the following as the official general definition of abuse and neglect of children: “Maltreatment and abuse of the child include all forms of physical and/or emotional abuse, sexual abuse, neglect or negligent treatment, as well as commercial and other kinds of exploitation, leading to direct or potential harm to the health of the child, his/her survival, development or dignity, within a relationship involving responsibility, trust or power” [1].

The role of childhood trauma is crucial to the development of many mental disorders. Trauma as a result of violence is more intense and durable when the perpetrator is known and close to the victim, but when it comes to a stranger and an unknown person. People are the most vulnerable to violence in their near, familiar environment, within the family, in which they should feel and experience safety and security [2]. In the long term, in the countries with a high prevalence of abused children and adolescents, the consequences could be leading to a slowdown in the general economic and social development of these countries, due to psychosocial and psychopathological consequences of abuse that could interfere with the proper functioning of such children as future workers and parents [3].

There are several risk factors for the occurrence of abuse: a) child-related factors (unwanted child, prematurely born child, developmentally impaired child), b) parents/caregiver factors (single parent, young parents, parents abusing psychoactive substances, undereducated parents), c) socio-cultural factors (low income, unemployment, social isolation, high crime rates); and d) surrounding-related factors (families, institutions, schools) [1,3].

Children and adolescent psychiatry include a large number of disorders during the period of intensive biological and psychological development, which is under the strong influence of the social environment and genetic factors. The same phenomena do not have the same effect on the development of personality in all periods of life (e.g. the absence of maternal love in the first years of the child’s life may result in the development of antisocial and self-destructive behavior, while in the case in which this absence occurs when the child is fifteen years old, it can be left without consequences) [4].

This study aimed to examine differences in family and psychopathological characteristics between the group of adolescents with a history of childhood abuse compared to the control non-abused group of adolescents.

**Material and methods.** The study was conducted as a cross-section study or a prevalence study. In the scope of this study, 60 adolescents of both sexes, ages 12 to 18, were examined. The participants were divided into two groups of 30 adolescents: a group with the experience of abuse (A) and a control group without the experience of abuse (C). The sample was collected in a home for children and adolescents without parental care and a student dormitory where adolescents temporarily stay during schooling.

The criteria for the participation in this research were: the age of the participants (aged 12 to 18); whether or not the participant experienced any form of abuse during childhood (which was determined based on the available data and documentation of the competent Social Services); the ability to adequately understand the content of the items on research instruments, i.e. questionnaires, (which was concluded based on a quick estimate of the verbal functioning of the respondents using the total number of points achieved on the verbal subscale of intelligence). The criteria for the exclusion from the survey were: incompletely filled questionnaire battery; inadequate understanding of the contents of items on research instruments, i.e. questionnaires. Each participant of the research signed the informed consent. The test was carried out anonymously.

Throughout the research process, two questionnaires were used, one of which was the *General questionnaire* - made especially for the purpose of this research, through which the data on the socio-demographic characteristics of the participants were addressed in the semi-structured manner – with a special focus on the data on psychiatric treatment and physical illness. Another questionnaire which was used was based on *Youth Self Report* (Achenbach, 1991) – a self-assessment of adolescents in terms of emotional-behavioral symptoms for determining the overall range of problems, as well as the scores of internalizing problems (difficulties in personality function, high level of self-control, inhibition, withdrawal tendency) and externalization problems (behavior problems, aggression, low-level self-control).

Based on the reports from the Social Services Centre, the data related to the types of abuse/neglect of adolescents were obtained, while the data on psychiatric diagnoses were collected from the medical records.

The data were processed in the statistical program JASP 0.8.5.1. Descriptive statistics and variance analysis with p-value were used from statistical methods. The results are tabulated and graphed.

The procedure was conducted according to the ethical standards of the Helsinki Declaration, for which the appropriate consent of the competent ethics committee was obtained (Ethical Committee of the Faculty of Medicine Novi Sad).

**Results and discussion.** Groups were equalized in the sex and age structure. Both groups consisted of 66.67% of males (20 participants), and 33.33% of females (10 respondents). The

average age of male adolescents in the abused adolescent group was 15.15, while the average age of female adolescents was 16.4 years, while in the non-abused adolescent group, the average age of male adolescents was 15.65 years, and the average age of female participants was 16.8 years.

Having analyzed the reports of violence in the abused group, it was found that 46.67% of adolescents were neglected, 10% of adolescents were physically abused, 3.33% of adolescents were emotionally abused, and no one adolescent was sexually abused. Furthermore, 40% of the participants suffered several forms of abuse (50% physical abuse and neglect, 25% physical and emotional abuse, 8.33% emotional abuse and neglect, 8.33% physical and emotional abuse, exploitation, and testimony of family violence, and 8.33% physical abuse, neglect, and testimony by family violence) (Fig. 1). There are no reports of abuse of adolescents in the non-abused group.

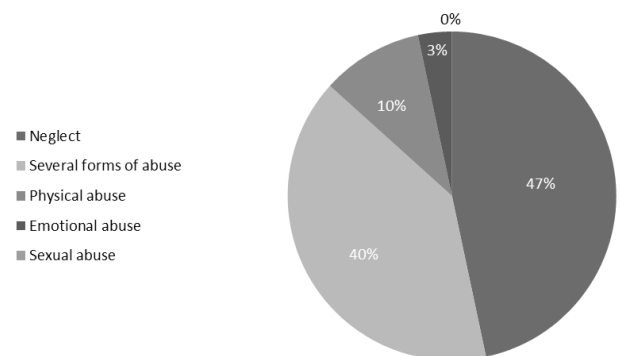


Fig. 1. The representation of various forms of maltreatment among adolescents in A group

It was noted that the perpetrators of violence were in the largest percentage of both of the parents (53.33%, 16/30). If the perpetrator was one of the parents, then the mothers more often (30%, 9/30) behaved violently against the children in relation to the fathers (16.67%, 5/30).

Based on the general questionnaire, data were obtained that the average number of brothers and sisters in the abused adolescent group was 3, and in the non-abused group, there was one brother or sister. The percentage of divorced parents in the abused group was 56.67% and children were on average 5 years old at the time of the divorce, while in the control group, this percentage was 16.67% and the children were on average eight years old. The mortality rate of one of the parents in the abused group was 23.33%, while in the non-abused group, the noted rate was 3.33%. The percentage distribution of mother and father education levels for both examined groups is shown in the table (Table 1).

Table 1. Representation of data obtained from the general questionnaire in both groups

|  | A group     |        | C group     |        |
|--|-------------|--------|-------------|--------|
|  | Mother      | Father | Mother      | Father |
| Level of education                                       |             |        |             |        |
| No school finished                                       | 13.33%      | 10%    | /           | /      |
| Primary school   | 26.67%      | 13.33% | 6.67%       | 10%    |
| Secondary school   | 23.33%      | 30%    | 46.67%      | 73.33% |
| College/Faculty  | 13.33%      | 26.67% | 46.67%      | 16.67% |
| No data  | 23.33%      | 20%    | /           | /      |
| Average number of sibling                                | 3           |        | 1           |        |
| Percentage of divorced parents                           | 56.67 %     |        | 16.67 %     |        |
| The average age of children when their parents divorced  | 5 years old |        | 8 years old |        |
| Percentage of death of one of the parents                | 23.33 %     |        | 3.33 %      |        |
| Percentage of children who turned to psychiatry for help | 20 %        |        | 6.67 %      |        |

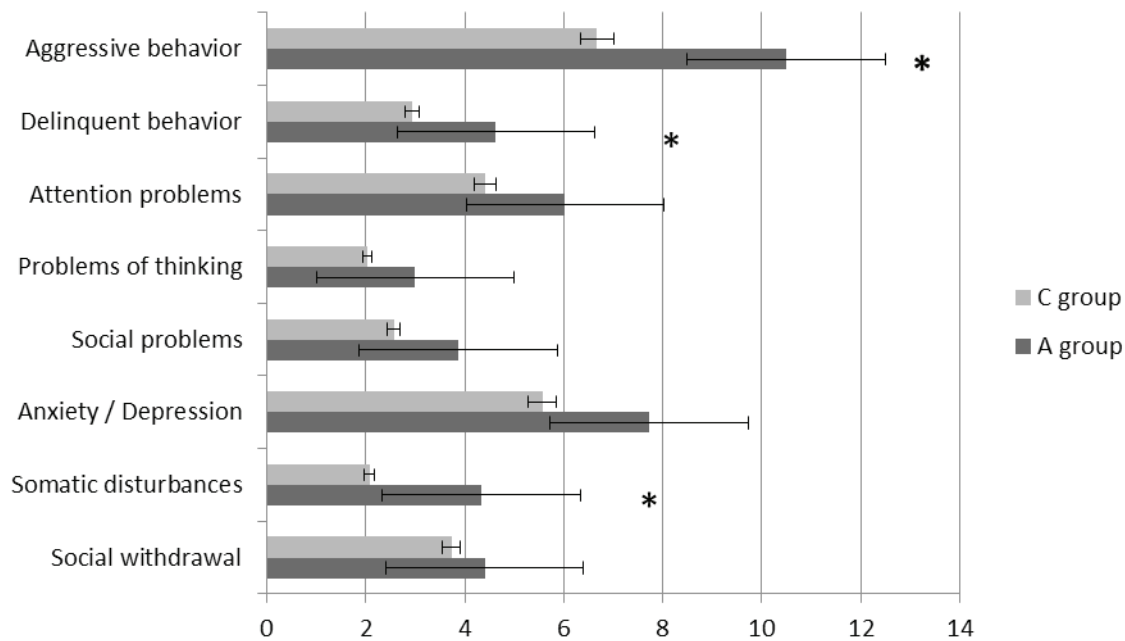


Fig. 2 - Arithmetic meanings (and standard errors) of results on Achenbach's sub-questionnaires for young people for both adolescent groups; \* $p < 0.05$

Table 2. The percentage distribution of ICD-10 classification in adolescents with experience of abuse of treatment at the Department of Child and Adolescent Psychiatry

| Diagnosis  | F98 | F91 | F90 | F43 | F92 | F93 | F60 |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Percentage | 60% | 50% | 30% | 20% | 10% | 10% | 10% |

F98- Other behavioral and emotional disorders with onset usually occurring in childhood and adolescence;  
F91- Conduct disorder; F90- Hyperkinetic disorders; F43- Reaction to severe stress, and adjustment disorders;  
F92- Mixed disorders of conduct and emotions; F93- Emotional disorders with onset specific to childhood;  
F60- Specific personality disorders

The education of the mothers of the participants in the abused group was mostly at the primary school level of 26.67%, and 13.33% of the mothers did not complete any levels of education, while the highest percentage of the fathers was on a secondary school level in 30% of cases, and 10% of the fathers were without any completed school level. In the group of non-abused adolescents, the highest percentage of mothers and fathers finished secondary school.

Among the abused group participants, 20% of adolescents report that they were advised to visit a psychiatrist (50% for alcohol abuse or psychoactive substances, 33.33% for behavioral problems, and 16.67% for emotional problems), and 26.67% had some type of physical problems (50% heart failure, 25% vision problems, 12.5% gynecological problems and 12.5% several interconnected disorders). In the non-abused group, 6.67% of adolescents visited their psychiatrists for emotional problems, while 10% had physical problems (66.67% of respiratory problems and 33.33% of heart disorders).

Based on the self-report inventory of emotional behavioral difficulties a statistically significant difference was observed between the group of abused and a group of non-abused adolescents in the degree of prominent somatic disturbances, delinquent and aggressive behavior ( $p < 0.01$ ) (Fig. 1), and no significant difference in the obtained results on other scales was found.

There was no gender difference in the representation of the problem of emotional-behavioral functioning ( $p > 0.05$ ).

According to the possibility for a detailed insight into the

medical documentation of a sample of adolescents with abuse experience (medical reports and release lists), data on the most common disorders diagnosed with ICD-10 in adolescents with abuse and/neglect were established.

One-third of the total number of the group of abused adolescents were still in psychiatric treatment at the moment of the investigation and had a psychiatric diagnosis (10/30). The most common diagnoses are represented in Table 2. Half of them had a single psychiatric diagnose, and the other half have two or more diagnoses. Thirteen percent of abused adolescents had a problem with alcohol and marijuana.

The study found that most adolescents were exposed to neglect and multiple types of abuses, which is in accordance with some investigations from other countries. It was noticed that certain types of abuse in childhood appear together, which is shown by the results of an increasing number of scientific research papers on this subject [5-7]. The results of this study show that the most common are neglect and physical abuse interconnected, which coincides with the results of an international study [6]. The study shows a highly represented association between neglect and emotional abuse [8]. An interesting observation is that there are no reports of sexual abuse. This result is explained by the fact that sexual abuse is more difficult to detect because often the visible consequences are missing. The victims of sexual abuse often report the abusive act years after undergoing this type of violence, because they have difficulties in establishing trust and intimacy, which is considered the main consequence of sexual



abuse [9]. Some authors point out that even in rare cases when the victims show optimism despite the violence they have suffered, we must be careful that such a person can exhibit symptoms only when they become sexually active themselves [10].

In this study, in a group of abused adolescents, most commonly, both parents were abusers, and the total number of mothers analyzed were the abusers in a higher percentage than the fathers. In a community that evaluates family satisfaction through the emotional warmth and empathy of the mother, greater consequences for the victim remain if violence originates from the mother [11]. Despite the result opposite to ours where the mother is more rarely abusive, the effects of such behavior more strongly and adversely affect the adaptation of adolescents [8].

For families with abusive and neglected behaviors, several risk factors are common, such as a lower level of parental education, a higher number of children in the family, a greater number of divorces, and losses/deaths of parents, compared to the families where there is no abuse. This is in line with the data from studies that parent abusers lack good parenting skills, that they have lower intellectual abilities and education, often live in poor socioeconomic conditions and are unemployed. Most siblings require greater involvement of parents, and parents often have psychological disorders themselves, are prone to alcohol abuse, criminal acts, which all affect the occurrence of abuse. Exposure to the childhood risk factors is significantly associated with a lower number of years of schooling or lower education, a higher degree of anxiety and depressive symptoms, and more criminal reports and arrests in adulthood [6,12,13].

This study shows that a higher percentage of abused and neglected adolescents compared to unabused and non-neglected seek help due to mental disorders, primarily due to behavioral problems, substance abuse, somatoform problems, and suicidal behavior [14]. Also, these adolescents have more extreme difficulties in the form of delinquent and aggressive behavior. These observations are in line with the research of other authors, which further state that two forms of mother behavior (neglect and testimony to family violence) and one form of father behavior (emotional abuse) provide the best prediction of the overall problems in the functioning of the child [8,10,15]. In adolescent age, symptoms of trauma among abused children are still present [16]. Children tend to accuse themselves of incomplete cognitive development, dependence on adults, and an awareness of adults in meeting their needs. They are more vulnerable than adults and violence threatens their current psychophysical health, but also further psychophysical and social development [2]. Children who are physically abused adopt aggressive patterns of behavior and later themselves may become abusers [10]. The link between physical punishment and aggressive and asocial behavior in children has been confirmed in foreign studies [17,18]. The literature also states that post-traumatic stress disorder can occur in abused children within the family, that such children have problems in psychosocial development, and that it is possible to manifest attention deficit and attachment disorders, hyperkinetic disorder, and have lower academic achievements compared to non-abused children [16].

Inorganic enuresis, behavioral disorder, and hyperkinetic disorders are the most commonly diagnosed psychiatric disorders in this study. Studies also point to other disorders that occur more frequently in a population that has suffered some form of child abuse, such as an obsessive-compulsive disorder, a generalized anxiety disorder, and a tic disorder [6]. The family and its psychopathology are important factors for the emergence of criminal behavior, with the possible transgenerational transmis-

sion of drinking patterns and models of criminal behavior [19]. According to recent studies, the symptoms of anxiety and depression are the most common, and there is a genetic predisposition for their emergence [20,21].

The experience of abuse is unique and each victim requires individual examination and guided support [10]. An awareness of the serious and long-term consequences of violence should serve to strengthen prevention measures, especially in groups of children at high risk of occurrence of various forms of abuse [20]. Some authors are increasingly emphasizing the importance of empowering individuals in terms of increasing the resilience of children who are in trouble by mastering the skills of solving problems, as well as by improving safe schools and settlements to reduce the risk of unintended consequences in children who are traumatized. Also, periodic quality control of life among school students is proposed to identify symptoms in time and point out the necessary assistance in the form of psychiatric support and support in the field of somatic medicine [8,16,20,22,23].

The limitations of this research are reflected in the absence of control of the impact of other risk factors since the stated emotional-behavioral difficulties in abused adolescents did not occur solely as a result of abuse. This is a sample of children who have been exposed to a number of other adverse factors, primarily family factors (early loss of parents, lower socio-economic status and educational family level, a higher number of children in the family, etc), but also the fact that such children carry certain genetic, biological factors alongside the personality factors. In addition, this is a selected sample and should not be taken as representative of the entire population of abused and/or neglected children, as they are children who, in addition to abuse, have been exposed to a number of other risk factors. Cumulation of risk factors during the development of children significantly increases the likelihood of occurrence of mental disorders in childhood, adolescence, and adulthood.

**Conclusion.** The results of this research show individual risk factors for the occurrence of child abuse, as well as the multiple and long-term consequences of childhood maltreatment that are manifested in the adolescent age, which points to the specific needs of abused and neglected adolescents for psycho-psychiatric support and treatment, to prevent and mitigate the subsequent consequences in adulthood.

## REFERENCES

1. Pejović-Milovančević M, Minčić M, Kalanj D. Manual for the implementation of the Special protocol of the health protection of children from abuse and neglect. Belgrade: Institute of Public Health; 2012. (Serbian)
2. Popov I. Psychological and psychopathological characteristics of victims of violence. In: Popović D. International symposium: "Sexuality, aggression, delinquency: medical, legal and social aspects of sexual delinquency. Novi Sad: Matica srpska, 1999: 195-8. (Serbian)
3. Who.int [homepage on the Internet]. Child maltreatment [updated January 2014; cited November 2014]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs150/en/>.
4. Nedić A, Živanović O. Psychiatry, a textbook for medical students. Novi Sad: Faculty of Medicine Novi Sad; 2009. 325-8. (Serbian).
5. Higgins DJ, McCabe MP. Multi-type maltreatment and the long-term adjustment of adults. // Child Abuse Review. 2000; 9(1): 6-18.

6. Araghol F. et al. Identification and Evaluation of Abused Children at Imam Hossein Hospital. // *Int J High Risk Behav Addict.* 2016; 5(1): 27531.
7. Iniguez KC, Stankowski RV. Adverse Child Experiences and Health in Adulthood in a Rural Population-Based Sample. *CM&RRapidRelease.* 2016; 10: 3121.
8. Isaković O. Perceived abuse and neglect in family relations and functionality of adolescents. In: Zotović M, Mihić I, Jerković I, Marinković L, Damjanović D, Šilić V. et al. *Families in Vojvodina: characteristics of families in special conditions.* Novi Sad: Faculty of Philosophy, Novi Sad, 2011: 98-114. (Serbian)
9. Mullen PE, Fleming J. *Long-term Effects of Child Sexual Abuse.* Melbourne: Australian Institute of Family Studies; 1998.
10. Pejović-Milovančević M. Protection of children victims and witnesses of criminal acts psychological aspect. *Belgrade: Ministry of Justice.* 2014; 71. (Serbian)
11. Jerković I. Parent's upbringing style and family adaptability. In: Zotović M. *Families in Vojvodina: Characteristics and functionality.* Novi Sad: Faculty of Philosophy, Novi Sad, 2007: 47-63. (Serbian)
12. Horan JM, Widom CS. Cumulative childhood risk and adult functioning in abused and neglected children grown up. // *Dev Psychopathol.* 2014; 1-15.
13. Pejović Milovančević M, Minčić T, Tenjović L, Išpanović V, Kalanj D, Radosavljev J. et al. Determining the consequences of abuse and neglect of adolescents in families. // *Psychiatry today.* 2002; 34(3-4): 291-304. (Serbian)
14. Dedić G, Djordjević B, Dedić S. Victimization in childhood as a suicide risk factor in adults. // *Vojnosanit Pregl.* 2019; 76(7): 667-74.
15. Arias I. The Legacy of Child Maltreatment: Long-Term Health Consequences for Women. // *Journal of Women's Health.* 2004; 13(5): 468-73.
16. Tsavoussis A, Stawicki SPA, Stoicea N, Papadimos TJ. Child-Witnessed Domestic Violence and its Adverse Effects on Brain Development: A Call for Societal Self-Examination and Awareness. // *Front. Public Health.* 2014; 2: 178.
17. Gershoff ET. Corporal punishment by parents and associated child behaviors and experiences: A meta-analytic and theoretical review. // *Psychological Bulletin.* 2002; 128(4): 539-79.
18. Grogan-Kaylor A. The effect of corporal punishment on antisocial behavior in children. // *Social Work Research.* 2004; 28(3): 153-64.
19. Dragišić Labaš S. Domestic violence and alcohol use: compulsory treatment measures and case reports. *Sociology.* 2015; 57(2). (Serbian)
20. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The Long-Term Health Consequences of Child Physical Abuse, Emotional Abuse, and Neglect: Systematic Review and Meta-Analysis. // *PLOS Medicine.* 2012; 9: 1-31.
21. Iniguez KC, Stankowski RV. Adverse Child Experiences and Health in Adulthood in a Rural Population-Based Sample. *CM&R Rapid Release.* 2016; 10:3121.
22. Greger HK, Myhre AK, Lydersen S, Jozefiak T. Child maltreatment and quality of life: a study of adolescents in residential care. // *Health and Quality of Life Outcomes.* 2016; 14:74.
23. Kovačević Ivanović S, Pavkov Mišić G, Gajić Z, Šobot V. Abuse of children and the consequences of child abuse - a case report. // *News from neurology, psychiatry, and border areas.* 2005; 13(3-4): 65-8. (Serbian)

## SUMMARY

### FAMILIAL CIRCUMSTANCES AND PSYCHOLOGICAL CHALLENGES IN ADOLESCENTS WITH HISTORY OF CHILDHOOD ABUSE

<sup>1,3</sup>Kovačević S., <sup>2,3</sup>Šobot V., <sup>1,3</sup>Vejnović A., <sup>1,3</sup>Knežević V., <sup>1,3</sup>Milatović J., <sup>1,3</sup>Šegan D.

*University of Novi Sad, Faculty of Medicine, <sup>1</sup>Department of Psychiatry and Psychological Medicine; <sup>2</sup>Department of Psychology; <sup>3</sup>Clinic of psychiatry, Clinical center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia*

Violence, child abuse and neglect, which can lead to physical, psychological and social impairment and cause serious long-term consequences, are widespread throughout the world.

The aim of our study is to examine the characteristics of the family and the emotional-behavioral difficulties of adolescents who were abused in childhood, compared with those who did not experience abuse.

Sixty participants of both genders aged 12 to 18 years were divided into two groups (abused adolescents and the control group). The medical documentation and the self-report questionnaire for youth (SRQY) were used for data collection.

The data were analyzed by JASP 0.8.5.1 by ANOVA.

46.67% of adolescents reported that they experienced neglect, 10% physical abuse, 3.33% emotional abuse, and 40% have suffered from several types of abuse.

Usually, they are abused by both parents. In abusive families, the average number of siblings, divorced and single parents is higher than in non-abusive families and the level of parents' education is lower compared with the control group.

The adolescents with abusive experience have more somatic disturbances, delinquency, and aggressive behavior ( $p < 0.01$ ) than controls.

Adolescents with childhood neglect and abuse develop multiple psychopathological difficulties that require psychological and psychiatric intervention to prevent the negative consequences in adulthood.

**Keywords:** childhood neglect and abuse, adolescence, family, emotional-behavioral difficulties.

## РЕЗЮМЕ

### СЕМЕЙНЫЕ УСЛОВИЯ И ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ТРУДНОСТИ У ПОДРОСТКОВ, ИСПЫТАВШИХ НАСИЛИЕ И ПРЕНЕБРЕЖЕНИЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

<sup>1,3</sup>Ковачевич С.И., <sup>2,3</sup>Шобот В., <sup>1,3</sup>Вейнович А., <sup>1,3</sup>Кнежевич В., <sup>1,3</sup>Милатович, <sup>1,3</sup>Шеган Д.

*Нови-Садский университет, медицинский факультет, <sup>1</sup>кафедра психиатрии и психологической медицины; <sup>2</sup>кафедра психологии; <sup>3</sup>Клиника психиатрии, Клинический центр Воєводини, Нови-Сад, Сербия*

Насилие, жестокое обращение с детьми и отсутствие заботы, что может привести к физическим, психологическим и социальным нарушениям и вызвать серьезные долгосрочные последствия, широко распространены во всем мире.

Целью исследования явилось установление эмоциональ-

ნო-პოვედენჩესკიხ ნარუშენიხ სრედი პოდროსტკოვ, პოდვერგნიხსა ჯესტოკომუ ობრაცენიუ ვ დეტსკომ ვოზრასტე.

Целью исследования явилось определение эмоционально-поведенческих трудностей у подростков, подвергшихся жестокому обращению в детстве. 60 участников обеих полов в возрасте от 12 до 18 лет разделены на две группы: основная группа - подростки, подвергшиеся насилию (n=30) и контрольная группа - подростки, не подвергшиеся насилию (n=30). Для сбора данных использовались медицинская документация и анкета самоотчета для молодежи SRQY.

Данные были проанализированы с помощью JASP 0.8.5.1 ANOVA.

Результаты опроса выявили, что 46,67% подростков в детстве подвергались пренебрежительному отношению, 10% - физическому насилию, 3,33% - эмоциональной жестокости

и 40% - нескольким видам жестокого обращение. В большинстве случаев, они подвергались насилию со стороны обоих родителей.

Такие подростки чаще росли в семьях с разведенными или одинокими родителями, и множественным количеством братьев и сестер. Уровень образования родителей обычно ниже по сравнению с контрольной группой.

Подростки, подвергавшиеся жестокому обращению проявляют больше соматических жалоб и агрессивных тенденций, и более склонны к правонарушениям и проступкам ( $p < 0,01$ ), чем в контрольной группе.

У подростков, которые в детстве пережили пренебрежительное отношение и насилие, развиваются множественные психопатологические проблемы, которые требуют психологического и психиатрического вмешательства для предотвращения негативных последствий во взрослом возрасте.

### რეზიუმე

ბავშვობაში ძალადობის ქვეშ მყოფი მოზარდთა ფსიქოპათოლოგიური თავისებურებები

<sup>1,3</sup>ს. კოვანევიჩი, <sup>2,3</sup>ვ. შობოტი, <sup>1,3</sup>ა. ვეინოვიჩი, <sup>1,3</sup>ვ. კნეჟევიჩი, <sup>1,3</sup>ი. მილატოვიჩი, <sup>1,3</sup>დ. შეგანი

ნოვი-სადის უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, <sup>1</sup>ფსიქიატრიის და ფსიქოლოგიის კათედრა; <sup>2</sup>ფსიქოლოგიის კათედრა; <sup>3</sup>ფსიქიატრიის კლინიკა, ვოივოდინას კლინიკური ცენტრი, ნოვი-სადი, სერბეთი

ბავშვზე ძალადობა და მათი უზულებელყოფა, რაც იწვევს ფიზიკურ, ფსიქოლოგიურ და სოციალური შეფერხებას და აქვს მძიმე გრძელვადიანი შედეგები, ფართოდ არის გავრცელებული მსოფლიოში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბავშვობაში ძალადობის მსხვერპლი მოზარდების ოჯახური მახასიათებლების და ემოციურ-ქცევითი სირთულეების დადგენა და შედარება მოზარდებთან, რომლებსაც ძალადობა არ განუცდიათ.

12-დან 18 წლამდე ასაკის, ორივე სქესის 60 მოზარდი გაიყო ორ ჯგუფად - ძირითადი ჯგუფი - ძალადობის მსხვერპლი მოზარდები (n=30) და საკონტროლო ჯგუფი - მოზარდები, რომელ აც არ განუცდიათ ძალადობა (n=30). მონაცემების შესაგროვებლად გამოყენებული იყო სამედიცინო ჩანაწერები და ახალგაზრდების თვითშეფასების კითხვარი SRQY. მონაცემები გაანალიზებულია JASP 0.8.5.1 ANOVA-ს გამოყენებით. გამოკითხვამ აჩვენა, რომ მოზარდების 46,67% განიც-

დიდა უზულებელყოფას ბავშვობაში, 10% - ფიზიკურ ძალადობას, 3,33% - ემოციურ და 40% - რამდენიმე სახის ძალადობას.

უმეტეს შემთხვევაში აღინიშნა ორივე მშობელის ძალადობა.

ასეთ ოჯახებში უფრო მეტია განქორწინებული და მარტოხელა მშობლები და ბევრი და-მმა. მოძალადე მშობლების განათლების დონე ჩვეულებრივ უფრო დაბალია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ძალადობის ქვეშ მყოფ მოზარდებს აქვთ უფრო მეტი სომატური ჩივილები, დანაშაულებრივი და აგრესიული ტენდენციები ( $p < 0.01$ ), ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის მოზარდებს.

ბავშვობაში ძალადობის ქვეშ მყოფ მოზარდებს აღენიშნებათ მრავალი ფსიქოპათოლოგიური პრობლემა, რომელიც საჭიროებს ფსიქოლოგიურ და ფსიქიატრიულ ჩარევას უარყოფითი შედეგების თავიდან ასაცილებლად ზრდასრულ ასაკში.

## UTILIZATION OF HYDROCORTISONE ACETATE PHONOPHORESIS IN COMBINATION WITH THERAPEUTIC EXERCISE IN THE REHABILITATION MANAGEMENT OF FUNCTIONAL LIMITATIONS CAUSED BY KNEE ARTHROFIBROSIS

<sup>1,2</sup>Akhalkatsi V., <sup>1,2</sup>Matiashvili M., <sup>1,2</sup>Maskhulia L., <sup>3</sup>Obgaidze G., <sup>3</sup>Chikvatia L.

*Tbilisi State Medical University, <sup>1</sup>Physical Medicine Department; <sup>2</sup>Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation; <sup>3</sup>First University Clinic, Tbilisi, Georgia*

Arthrofibrosis is a joint pathology during which excessive collagen is produced resulting in movement limitation, inflammation and pain. It is caused by repeated injuries or surgical interventions, the latter of which can be the reason behind the irregular reaction of the immune system, excessive development of fibrous connective tissue inside and/or around the joint and the significant decrease of the quality of life in patients [12]. To manage the aforementioned processes, certain drugs like glucocorticoids are often used which limits the formation of scar tissue, suppress the production of collagen and decrease the synthesis of inflammatory mediators and fibroblasts [2].

The first attempts at influencing steroid anti-inflammatory drugs' ability to overcome the skin barrier using ultrasound waves were noted in the 1950s. However, despite the popularity of phonophoresis, there still are some unanswered questions in modern physiotherapy and rehabilitation regarding this matter which raises a certain amount of suspicion concerning the effectiveness of this method, including: 1. the parameters of ultrasound used in treatment; 2. the dosage and concentration of medication; 3. physiological processes that play the key role in achieving therapeutic effect during phonophoresis; 4. the scarcity of relevant research concerning the indications and contraindications of the abovementioned treatment method that does not allow us to draw unambiguous assumptions with regards to the effectiveness of phonophoresis [8].

Multiple researches, on the subject of using steroidal anti-inflammatory drugs (hydrocortisone and dexamethasone) in the cases of periarticular and muscular pathologies of osteoarthritis, have shown significant improvement with regards to decreasing pain and increasing range of motion. For instance, during one of these researches that involved the treatment of osteoarthritis, tendinitis or bursitis with hydrocortisone phonophoresis, 68% of patients showed significant improvement with regards to decreasing pain and increasing active range of motion and 18% showed partial improvement (partial decrease in pain and increase in range of motion with notable limitations of movement still present). In addition, from the patients that were treated only with ultrasound therapy, merely 27% showed significant improvement of the same parameters while 16% displayed partial improvement [3].

The goal of our research was to study the effect of therapeutic exercise and hydrocortisone acetate (HA) phonophoresis combination therapy on the management of the rehabilitation process of knee joint functional limitations caused by arthrofibrosis and to establish the optimal parameters of ultrasound needed to achieve therapeutic effect.

To achieve this goal, the following tasks were outlined:

1. Participants had to be selected for research from patients with clinical signs of arthrofibrosis after they had undergone a surgical intervention of the damaged joint or lengthy immobilization due to an injury 3-4 months prior.

2. The assessment of patients had to be performed at the start of the research as well as 3 weeks after its conclusion using the

Modified Cincinnati Rating System Questionnaire (MCSc) and by taking into account their Pain-free ROM (PF-ROM).

3. Patients were to be divided up randomly into 5 groups with each group going through an individual rehabilitation program.

4. Statistical analysis and assessment of the results.

**Material and methods.** 25 male patients between the ages of 18 and 50 (mean age  $39 \pm 3.4$  years) with moderate contracture of the knee and limitation of knee flexion, which varied between  $70^\circ$  and  $90^\circ$  participated in the randomized controlled experimental research [6]. In addition, modified Cincinnati questionnaire scale (MCSc) [4] was utilized, which consists of 44 questions divided into 8 sections that adds up to a maximum of 100 points and the results of this assessment were distributed in the following way:  $<30$  - Poor; 30-54 - Average; 55-79 - Good;  $>80$  - Excellent. Patients were divided randomly and equally into 1 control and 4 experimental groups. The following 3-week rehabilitation programs were developed: I - the control group was assigned an individual home exercise program (HEP) 5 times a week; the experimental group II was assigned a treatment program which included the same exercise in addition to phonophoresis with 10% hydrocortisone gel (mixed ultrasound gel), duration - 10 minutes, frequency - 1.0 MHz, duty cycle - 50% (Pulsed),  $1.0 \text{ W/cm}^2$  high intensity ultrasound (HEP+PWHi); the experimental group III was assigned an almost identical program to the group II with the difference being 100% (Constant) duty cycle of the ultrasound (HEP+CWHi). As for groups IV and V - these groups were assigned the same home exercise programs alongside 10 minutes of low intensity  $0.5 \text{ W/cm}^2$ , 1.0 MHz, 50% (HEP+PWL<sub>i</sub>) and 100% (HEP+CWL<sub>i</sub>) ultrasound accordingly with 10% hydrocortisone gel, 15 procedures total. (Table 1)

Functional assessment of the knee and the measurement of flexion using a questionnaire (MCSc) was performed twice, once at the initial stage of research and again in 3 weeks, after the conclusion of the rehabilitation program.

The resulting data was statistically analyzed at two stages using the *Real Statistics Using Excel* program: I - At the first stage, a repeated measures ANOVA was conducted with the differences between groups being assessed according to the F - criteria, where the calculated probability value or P was  $<0.05$  in every measurement; II - During the second stage, a paired sample t-test was conducted with the aim to reveal the groups where the differences resulting from the experiment were deemed significant ( $p < 0.05$ ).

Every participant consented to the study in written form after being informed fully about the content and possible complications of the experiment.

**Results and discussion.** Table N1 showcases the changes in knee flexion (in degrees) according to groups before the research and after the completion of the rehabilitation program as well as the difference between the first and second tests in percentages. In comparison to the initial data, the improvement of ROM in the injured knee is equal to 50% in the II and III groups where hydrocortisone acetate (HA) phonophoresis with high intensity ultrasound was utilized in combination with the home exercise



Table 1. Rehabilitation programs according to different groups

|     | n=25 | HEP* | HiUS**      |             | LiUS***    |            |
|-----|------|------|-------------|-------------|------------|------------|
|     |      |      | PPWHi (50%) | CWHi (100%) | PWLi (50%) | CWLi(100%) |
| I   | 5    | +    |             |             |            |            |
| II  | 5    | +    | +           |             |            |            |
| III | 5    | +    |             | +           |            |            |
| IV  | 5    | +    |             |             | +          |            |
| V   | 5    | +    |             |             |            | +          |

\* Home exercise program; \*\* High intensity ultrasound; \*\*\* Low intensity ultrasound.

Table 2. Knee flexion (PF-K.Flex.) prior to the start of the research (Test 1) and after its completion (Test 2)

|        | Group I   | Group II   | Group III  | Group IV  | Group V   |
|--------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|
| Test 1 | 78.6±1.34 | 82.4±3.36  | 78.8±6.30  | 71.8±6.30 | 71.7±1.82 |
| Test 2 | 88.8±2.77 | 124.6±7.63 | 119.6±6.87 | 91.2±1.3  | 99.0±2.92 |
| df %   | 12        | 51         | 52         | 28        | 29        |

Table 3. Assessment of knee functioning according to the modified Cincinnati rating system questionnaire (MCSc) before the start of the study (Test 1) and after completion (Test 2)

|        | Group I   | Group II  | Group III | Group IV  | Group V   |
|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Test 1 | 46.8±2.39 | 50.2±2.68 | 53.2±1.92 | 47.0±2.92 | 45.4±2.61 |
| Test 2 | 53.8±3.56 | 77.6±0.89 | 76.0±3.46 | 50.8±1.92 | 52.2±1.48 |
| df %   | 15        | 54        | 43        | 6         | 15        |

Table 4. The results of the repeated measures ANOVA (RM-ANOVA)

| Parameters | Within Groups |          | Between Groups |          |
|------------|---------------|----------|----------------|----------|
|            | F             | PP       | F              | P        |
| K.flex.    | 12.94         | 6.85E-09 | 15.47          | 1.88E-07 |
| MCSc.      | 6.43          | 2.12E-05 | 19.09          | 1.65E-08 |

Table 5. The differences between groups according to the t-criteria

| Groups |     | P      |
|--------|-----|--------|
| I      | II  | 0.0040 |
| I      | III | 0.0007 |
| I      | IV  | 0.1376 |
| I      | V   | 0.0908 |
| II     | III | 0.6288 |
| II     | IV  | 0.0045 |
| II     | V   | 0.0020 |
| III    | IV  | 0.0011 |
| III    | V   | 0.0003 |
| IV     | V   | 0.9059 |

program while in the IV and V groups, where HA phonophoresis was used with low intensity ultrasound, the improvement of flexion was around 28%. At the same time, the control group (group I) only achieved a 12% improvement in PF-ROM using solely a home exercise program. (Table 2)

After the completion of rehabilitation programs, according to the data provided by the Cincinnati modified scale, significant improvement of knee function was found in groups II and III,

54% and 43% respectively in comparison to groups I (control group), IV and V (experimental groups) where the improvement didn't exceed 15% (Table 3).

The dispersion analysis of data acquired through the experiment has shown significant difference with regards to pain free flexion between groups (P=1.88E-07) as well as within the groups (P=6.85E-09) where the difference between the F-criteria was less than 20%, moreover, the functioning of the injured

knee joint was improving reliably in both cases according to the Cincinnati scale ( $P<0.05$ ). However, the size of the F-criteria was almost 3 times larger (200%↑) between the groups than within the groups. (Table 4)

At the final stage of the statistical analysis, after repeated measurements, the comparison of groups according to the t-criteria revealed significant differences ( $p<0.05$ ) only with regards to groups II and III, where hydrocortisone phonophoresis with high intensity ultrasound was included in the rehabilitation program alongside with therapeutic exercise. In addition to this, it should be noted that the difference between the II and III groups was not significant ( $p=0.6288$ ). (Table 5)

The graphical representation of the data acquired through the experiment clearly demonstrates a significant improvement with regards to both of the parameters (Functional assessment scale and flexion of the knee) in groups II and III, where phonophoresis with high intensity ultrasound combined with rehabilitation exercise program was utilized (Diagram 1).

The analysis of these results has shown that the methods of rehabilitation were effective in all 5 groups. The comparison of data before and after the aforementioned interventions has demonstrated a significant increase ( $P<0.05$ ) in pain-free knee flexion and knee functional status (according to MCSc), however the improvement of knee ROM and its function was more apparent in experimental groups II and III, where alongside therapeutic exercise, hydrocortisone phonophoresis with high intensity ultrasound was used. Dispersion analysis of the data showed significant differences ( $P<0.05$ ) between groups according to the F-statistical criteria. The difference is most noticeable when comparing the functional assessment scale of the knee of the groups, which must be associated with the decrease of pain and inflammation processes caused by the influence of ultrasound, the improvement of usual activities through exercise and therefore facilitation of the activities of daily life.

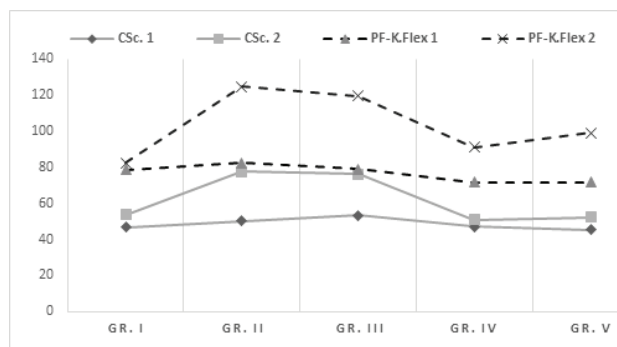


Diagram 1. Dynamics of the changes in the results following Test 1 and Test 2

According to Terri Hoppenrath et al. 2006, it was suggested that the advantage of the effect of phonophoresis compared to ultrasound alone was not backed up by hard evidence [4], however in several new studies by Saime AY [1], Kaya K. [7], Toopchizadeh V. [11], have shown notable superiority of phonophoresis with corticosteroids over ultrasound when used during symptomatic osteoarthritis of temporomandibular and knee joints as well as myofascial pain. In recent studies, including our own research, the active substance (medication) for phonophoresis is mixed with the gel that is intended for ultrasound which in turn enables the chemical components of the gel to overcome the skin barrier in accordance to their properties (Ex: Propylene glycol, Carbopol 940, etc.)and increases their rate of penetra-

tion [9]. It has been suggested that transdermal penetration rate of medications (especially hydrophobic ones) is higher in the form of emulgel applications [12], however there's insufficient practical experience and research on the effect of ultrasound in this case.

The goal of the research above never was to determine and study the isolated effects of phonophoresis or ultrasound on arthrofibrosis. Since the inception of this study our aim was to assess the possibilities of positive impact of high concentration hydrocortisone gel phonophoresis in combination with therapeutic exercise with regards to hindering fibrous connective tissue formation inside or around the knee joint. The paired up comparison of groups at the final stage of statistical analysis of the results while taking into account each possible variant according to the t-criteria (paired t-test) has shown significant ( $P<0.05$ ) differences only within the pairs of groups where II and III experimental groups had participated, additionally, the difference between these 2 groups itself was not found significant ( $P=0.6288$ ). We have to assume that high concentration hydrocortisone phonophoresis with high intensity ultrasound alongside therapeutic exercises still had positive impact on decreasing the limitations of knee functioning caused by arthrofibrosis which, in our opinion, should be attributed to the ability of glucocorticoids to hinder the formation of scar, fibrous connective tissue within damaged soft tissues, to decrease pain and inflammation in cooperation with ultrasound and also to assist in improving the effect of therapeutic exercises with the aim to increase the elasticity of soft tissues as well as to extenuate contractures.

According to the results of the aforementioned study, the intensity of ultrasound is a decisive factor while the waveform has no notable impact on the processes mentioned above when utilizing hydrocortisone phonophoresis. However, if we also take into consideration the fact that this method of therapy is conducted using high intensity ultrasound, it would be better to make use of pulsed ultrasound waves to achieve the desired effect without the threat of skin damage or decreasing the time of exposure.

**Conclusion.** Our research has shown that using phonophoresis with high concentration hydrocortisone acetate that's mixed with ultrasound gel alongside therapeutic exercise in the treatment and rehabilitation of moderate post-traumatic or post-operative extension contracture of the knee caused by arthrofibrosis can be successful, which could enable us to achieve 40-50% of progress regarding knee flexion and functioning in 3 weeks in case 1.0 MHz, 1 W/cm<sup>2</sup>, 50% pulsed ultrasound is utilized during 10 minutes, 5 times per week.

## REFERENCES

1. Ay S, Doğan SK, Evcik D, Başer OC. Comparison the efficacy of phonophoresis and ultrasound therapy in myofascial pain syndrome. // Rheumatol Int. 2011 Sep;31(9):1203-8. doi: 10.1007/s00296-010-1419-0. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20354859.
2. Brian Berman B., M Elston, D.M. What is the role of corticosteroids in the treatment of keloids and hypertrophic scars. May 29, 2020 Medscape.
3. Goraj-Szczybiorowska B, Zajac L, Skalska-Izdebska R. Evaluation of factors influencing the quality and efficacy of ultrasound and phonophoresis treatment. // OrtopTraumatolRehabil. 2007 Sep-Oct;9(5):449-58. PMID: 18026065.
4. Hoppenrath T, Ciccone CD. Is there evidence that phonophoresis is more effective than ultrasound in treating pain associated with lateral epicondylitis? // Phys Ther. 2006 Jan;86(1):136-40. PMID: 16386068.

5. Hydrocortisone Gel for Phonophoresis. <https://www.spectrumrx.com/hydrocortisone-acetate-micronized-usp-co138>
6. Kalson NS, Borthwick LA, Mann DA, Deehan DJ, Lewis P, Mann C, Mont MA, Morgan-Jones R, Oussedik S, Williams FM, Toms A, Argenson JN, Bellemans J, Bhave A, Furnes O, Gollwitzer H, Haddad FS, Hofmann S, Krenn V. International consensus on the definition and classification of fibrosis of the knee joint. // *Bone Joint J.* 2016 Nov;98-B(11):1479-1488. doi: 10.1302/0301-620X.98B10.37957. PMID: 27803223.
7. Kaya K, Delialouglu S, Babadag M, Duleroglu D, Ozel S, Culha C, Gorgun S. Combined Physiotherapy in Patients with Arthrogenous Pain of Temporomandibular Joint. // *J PMR Sci.* 2010; 13: 6–14.
8. Levine D, Adair HS, Marcellin-Little DJ, Jaffe M, Kaneps AJ. Editorial: Veterinary Sports Medicine and Physical Rehabilitation. // *Front Vet Sci.* 2020;7:240. Published 2020 Apr 28. doi:10.3389/fvets.2020.00240
9. Modified Cincinnati Knee Rating System Calculator – OrthoToolKit /2021 <https://orthotoolkit.com/cincinnati/>
10. Patel S., Aundhia C., Seth A., Nirmal Shah and Kartik Pandya; Emulgel: A novel approach for topical drug delivery system. // *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* ejbps, 2016, Volume 3, Issue 9, 501-506
11. Toopchizadeh V, Javadi R, Sadat BE. Therapeutic Efficacy of Dexamethasone Phonophoresis on Symptomatic Knee Osteoarthritis in Elderly Women. // *Int J Women's Health & Reproduction Sci* 2014; 2(3): 168-177.
12. Usher KM, Zhu S, Mavropalias G, Carrino JA, Zhao J, Xu J. Pathological mechanisms and therapeutic outlooks for arthrofibrosis. // *Bone Res.* 2019 Mar 26;7:9. doi: 10.1038/s41413-019-0047-x. PMID: 30937213; PMCID: PMC6433953.

## SUMMARY

### UTILIZATION OF HYDROCORTISONE ACETATE PHONOPHORESIS IN COMBINATION WITH THERAPEUTIC EXERCISE IN THE REHABILITATION MANAGEMENT OF FUNCTIONAL LIMITATIONS CAUSED BY KNEE ARTHROFIBROSIS

<sup>1,2</sup>Akhalkatsi V., <sup>1,2</sup>Matiashvili M., <sup>1,2</sup>Maskhulia L.,  
<sup>3</sup>Obgaidze G., <sup>3</sup>Chikvatia L.

*Tbilisi State Medical University, <sup>1</sup>Physical Medicine Department; <sup>2</sup>Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation; <sup>3</sup>First University Clinic, Tbilisi, Georgia*

Arthrofibrosis is a joint pathology during which excess collagen is produced resulting in movement limitation, inflammation and pain. It is caused by repeated injuries or surgical interventions, which is frequently managed by using certain medications such as glucocorticosteroids.

The goal of our research was to study the effect of therapeutic exercise and hydrocortisone acetate (HA) phonophoresis combination therapy on the management of the rehabilitation process of knee joint functional limitations caused by arthrofibrosis and to establish the optimal parameters of ultrasound needed to achieve therapeutic effect.

25 male patients between the ages of 18 and 50 (mean age 39±3.4 years) with moderate contracture of the knee and limitation of knee flexion, which varied between 70° and 90° participated in the randomized controlled experimental research. In addition, modified Cincinnati questionnaire scale (MCSc) was

used. The following 3-week rehabilitation programs were developed: I - the control group was assigned an individual home exercise program (HEP) 5 times a week; the experimental group II was assigned a treatment program which included the same exercise in addition to phonophoresis with 10% hydrocortisone gel (mixed ultrasound gel), duration - 10 minutes, frequency - 1.0 MHz, duty cycle - 50% (Pulsed), 1.0 W/cm<sup>2</sup> high intensity ultrasound (HEP+PWHi); the experimental group III was assigned an almost identical program to the group II with the difference being 100% (Constant) duty cycle of the ultrasound (HEP+CWHi). As for groups IV and V - these groups were assigned the same home exercise programs alongside 10 minutes of low intensity 0.5 W/cm<sup>2</sup>, 1.0MHz, 50% (HEP+PWL) and 100% (HEP+CWL) ultrasound accordingly with 10% hydrocortisone gel, 15 procedures total.

The results of the study revealed that using phonophoresis with high concentration hydrocortisone acetate that's mixed with ultrasound gel alongside therapeutic exercise in the treatment and rehabilitation of moderate post-traumatic or post-operative extension contracture of the knee caused by arthrofibrosis can be successful, which could enable us to achieve 40-50% of progress regarding knee flexion and functioning in 3 weeks in case 1.0 Mhz, 1 W/cm<sup>2</sup>, 50% pulsed ultrasound is utilized during 10 minutes, 5 times per week.

**Keywords:** arthrofibrosis; hydrocortisone acetate; phonophoresis; ultrasound; contracture.

## РЕЗЮМЕ

### ПРИМЕНЕНИЕ ФОНОФОРЕЗА С АЦЕТАТОМ ГИДРОКОРТИЗОНА В СОЧЕТАНИИ С ЛЕЧЕБНЫМИ УПРАЖНЕНИЯМИ В РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ АРТРОФИБРОЗОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА

<sup>1,2</sup>Ахалкаци В.Ю., <sup>1,2</sup>Матиашвили М.К.,  
<sup>1,2</sup>Масхулия Л.М., <sup>3</sup>Обгаидзе Г.О., <sup>3</sup>Чикватия Л.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, <sup>1</sup>Департамент физической медицины; <sup>2</sup>Клинический центр спортивной медицины и реабилитации; <sup>3</sup>Первая университетская клиника, Тбилиси, Грузия*

Артрофиброз является патологией суставов, во время которой образуется избыток коллагена, что приводит к ограничению движения, воспалению и боли. Это состояние вызвано повторными травмами или хирургическими вмешательствами, при которых часто используются определенные лекарственные средства, такие как глюкокортикостероиды.

Целью исследования явилось определение влияния комбинированной терапии с использованием лечебных упражнений и фонофореза с ацетатом гидрокортизона на управление процессом реабилитации функциональных ограничений коленного сустава, вызванных артрофиброзом, и установление оптимальных параметров ультразвука, необходимых для достижения терапевтического эффекта.

В рандомизированных контролируемых экспериментальных исследованиях участвовали 25 пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст 39±3,4 лет) с умеренной контрактурой колена и ограничением сгибания в коленном суставе, которое колебалось от 70° до 90°. Использовалась также модифицированная шкала анкет Цин-

ცინნატი (MCSc). Разработаны трех-недельные программы реабилитации: I - контрольной группе назначалась индивидуальная программа домашних упражнений (HEP) 5 раз в неделю; II экспериментальной группе назначена программа лечения, которая включала вышеуказанные лечебные упражнения, в сочетании с фонофорезом с 10% гелем гидрокортизона, смешанного с ультразвуковым гелем, продолжительность сеанса - 10 минут, частота - 1,0 МГц, рабочий цикл - 50% (импульсный), 1,0 Вт/см<sup>2</sup> ультразвук высокой интенсивности (HEP+PWHi); III экспериментальной группе назначена практически идентичная со второй группой программа, однако с добавлением 100% (постоянный) рабочего цикла ультразвука (HEP+CWHi). Что касается IV и V групп, этим группам назначены одни и те же домашние программы упражнений, в сочетании с процедурами ультразвука низкой интенсивности - 0,5 Вт/см<sup>2</sup>, с 10% гелем гидрокортизона, 1,0 МГц, 50% (HEP+PWLi) и 100% (HEP+CWLi), соответственно, в течение 10 минут, всего 15 процедур.

Результаты исследования показали, что использование фонофореза с ацетатом гидрокортизона высокой концентрации, смешанного с ультразвуковым гелем, в сочетании с лечебными упражнениями, во время реабилитации умеренной тяжести посттравматической или послеоперационной контрактуры коленного сустава, вызванного артрофиброзом, может быть успешным и позволит достичь 40-50% прогресса в отношении сгибания коленного сустава и улучшения его функции за 3 недели в случае применения 1,0 МГц, 1 Вт/см<sup>2</sup>, 50% импульсного ультразвука в течение 10 минут, 5 раз в неделю.

#### რეზიუმე

ჰიდროკორტიზონის აცეტატით ფონოფორეზისა და სამკურნალო ვარჯიშის კომბინირებული მოქმედება მუხლის ართროფიბროზით გამოწვეული ფუნქციური შეზღუდვების სარეაბილიტაციო მართვაში

<sup>1</sup>გ. ახალკაცი, <sup>2</sup>მ.მათიაშვილი, <sup>3</sup>ლ.მასხუღია,

<sup>3</sup>გ. ობგაიძე, <sup>3</sup>ლ.ჩიკვატია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, <sup>1</sup>ფიზიკური მედიცინის დეპარტამენტი, <sup>2</sup>სპორტული მედიცინის და რეაბილიტაციის კლინიკური ცენტრი; <sup>3</sup>პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

ართროფიბროზი წარმოადგენს სახსრის პათოლოგიას, რომლის დროსაც ხდება კოლაგენის მოჭარბებული გამოთქმა, რის შედეგადაც ვითარდება მოძრაობის შეზღუდვა, ანთება და ტკივილი, გამოწვეულია

განმეორებითი ტრავმებით ან ქირურგიული ჩარევით. აღნიშნული პროცესების მართვაში ხშირად გამოიყენება ისეთი მედიკამენტოზური საშუალებები, როგორც არის გლუკოკორტიკოსტეროიდები.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფიზიკური ვარჯიშისა და ჰიდროკორტიზონის აცეტატით (HA) ფონოფორეზის კომბინირებული მოქმედების შესწავლა ართროფიბროზით გამოწვეული მუხლის სახსრის ფუნქციური შეზღუდვების რეაბილიტაციის პროცესში და თერაპიული ეფექტის მისაღწევად გამოყენებული ულტრაბგერის ოპტიმალური პარამეტრების დადგენა.

რანდომიზირებულ კონტროლირებულ ექსპერიმენტულ კვლევაში მონაწილეობდა 18-50 წლის 25 მამაკაცი საშუალო ასაკით 39±3.4 წ. და მუხლის სახსრის საშუალო სიძიშის კონტრაქტურით, სადაც შეზღუდული იყო მხოლოდ მოხრა, რომელიც მერყეობდა 70°-დან 90°-მდე. მუხლის ფუნქციის შეფასების მიზნით დამატებით გამოყენებული იყო ცინცინატის მოლიფიცირებული (MCSc) კითხვარის სკალა. დიაგნოზმა 3-კვირიანი შემდეგი შინაარსის სარეაბილიტაციო პროგრამები: I - საკონტროლო ჯგუფს კვირაში 5-ჯერ დაენიშნა დამოუკიდებელი სავარჯიშო პროგრამა (HEP), II საკვლევ ჯგუფს იმავე პერიოდში სავარჯიშო პროგრამასთან ერთად, კვირაში 5-ჯერ 10%-იანი ჰიდროკორტიზონის გელით (Ultrasound Gel) ფონოფორეზის გამოყენება 10 წთ-ის განმავლობაში, 1.0 მჰც სიხშირის, 50%-იანი, მაღალი ინტენსივობის 1.0 ვტ/სმ<sup>2</sup> ულტრაბგერით (HEP+PWHi), III საკვლევ ჯგუფს - ვარჯიშებთან ერთად იდენტურ პირობებში ჩაუტარდა ფონოფორეზი მხოლოდ 100%-იანი ულტრაბგერით (HEP+CWHi). რაც შეეხება IV და V საკვლევი ჯგუფების პაციენტებს, სავარჯიშო პროგრამასთან ერთად, 10 წუთის განმავლობაში გამოყენებული იყო დაბალი ინტენსივობის 0.5 ვტ/სმ<sup>2</sup> სიმძლავრის, 1.0 მჰც, 50%-იანი (HEP+PWLi) და 100%-იანი (HEP+CWLi), შესაბამისად, ულტრაფონოფორეზი 10% ჰიდროკორტიზონის გელით, სულ 15 პროცედურა.

კვლევის შედეგებით გამოვლინდა, რომ მუხლის პოსტტრავმული ან პოსტოპერაციული ართროფიბროზის მკურნალობასა და რეაბილიტაციაში წარმატებით შეიძლება გამოყენებული იყოს ფონოფორეზი, ულტრაბგერის გელთან შერეული მაღალი კონცენტრაციის ჰიდროკორტიზონის აცეტატით, სამკურნალო ვარჯიშთან კომბინაციაში, რომელიც 3 კვირაში უზრუნველყოფს მუხლის მოხრის კუთხის 40-დან 50%-მდე გაუმჯობესებას და დაზიანებული სახსრის ფუნქციონირებას იმ შემთხვევაში, თუ თერაპიისათვის გამოყენებული იქნება 1.0 მჰც, 1 ვტ/სმ<sup>2</sup>, იმპულსური 50%-იანი ულტრაბგერა 10 წთ-ის განმავლობაში კვირაში 5-ჯერ.



## MORBIDITY ASSESSMENT ACCORDING TO GENDER IN GEORGIAN STUDENTS

<sup>1</sup>Sultanishvili T., <sup>2</sup>Khetsuriani R., <sup>3</sup>Sakvarelidze I., <sup>2</sup>Arabuli M., <sup>4</sup>Petriashvili Sh.

<sup>1</sup>David Aghmashenebeli University of Georgia; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University;  
<sup>3</sup>Tbilisi Humanitarian Teaching University; <sup>4</sup>East-West Teaching University, Georgia

Students belong to a high risk group due to a number of environmental factors which, in terms of modern life, negatively affect their physical, mental and reproductive health condition during their university years. Among these factors, a significant role is played by the permanent mental and psycho-emotional stress, informational stress, material problems and frequent violation of working, rest and nutrition regimes. Decrease in general level of culture, including sanitary and hygienic means, promotes the prevalence of self-destructive behavior such as: smoking, alcohol, narcotic and psychoactive substances [4,9]. The impact of health behavior and indicators over students' academic achievements is proved. For example, alcohol abuse, sleep deprivation and poor condition of psychological health is detrimental for academic achievements [6,18].

By Ruthig JC et al., significant gender differences were noted according to initial symptoms, stress perception, exercise and nutrition. If compared with previous achievements, increase in alcohol consumption negatively affected the female students' perception of their academic performance and success; Increase in tobacco consumption had negative impact on male students' performance. Male and female college students vary by how their healths change during the academic year and how such changes affect their further academic performance [8,17]. Female students experience more academic stress compared to male students [4].

The healthy behavior in Georgian students is not very stable [1]. The majority of respondents do not see the doctor for the purpose of prevention [20].

Females and males are significantly different in terms of assessments of general health conditions, frequency of alcohol consumption, amount of alcohol, consumed at session, the number of sexual partners and the daily intake of food. The physical exertion, frequency of annual check-ups by a doctor, screening of infective diseases and screening of hypertension are various. In general, males are characterized by more risky behavior than females [10].

Until now, students' physiologic status and negative impact of harmful habits on health, during the educational activities, are poorly studied. Analysis of scientific works on students' problems and their defining factors, confirms the inevitability of thorough investigation of students' health conditions. Taking all the above into consideration, it will be reasonable to perform research on studying health conditions of students - as a specific social group, integrated by certain age, working and living conditions. It causes interest, to study students' morbidity and academic performance according to gender differences [7].

Purpose: Distribution of the structure of students' morbidity and behavioral factors according to gender.

**Material and methods.** 766 Georgian students, aged 15 to 35 (20.7±2.4) have been interviewed from universities of Georgia, among them 347 men and 419 women. The cross-sectional study was performed, using the questionnaire form, created by us, the validity of which has been proved by previously performed studies, using Chronbach alpha.

The following groups of factors were studied: academic performance, additional work, sport activities, nutrition type and

regime, sleep hygiene, skills, seeing doctors. Universities and students were randomly selected.

Inclusion criteria: A student of Georgian universities, a citizen of Georgia, Consent on participation in the trial. Exclusion criteria: pregnant women, refusal to the inclusion in the trial.

Students, whose average score was A or B were included in a good group, average level - C, D or E, and bad - those, who had Fx or F assessment in at least one subject. The study design was agreed with the ethics committee of David Aghmashenebeli University of Georgia. The form of informed consent was attached to the questionnaire. Full information about the study goals (purposes) and challenges (tasks) was provided to students. Data were collected only for research. The data are coded by numbers and are kept at investigator. They are available only for research purposes.

Instruments: We used structured interviews and self-assessment questionnaires as the main methodology instruments.

Continuous variables are expressed as mean ± SD, and categorical variables as frequencies and %. Categorical variables were compared with the use of the Fisher's Exact Test. Correlation analysis - by means of Spearman's ranking correlation, p value <0.05 was considered as statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS version 23.

**Results and discussion.** Students' distribution by gender and academic performance is demonstrated in Fig. 1.

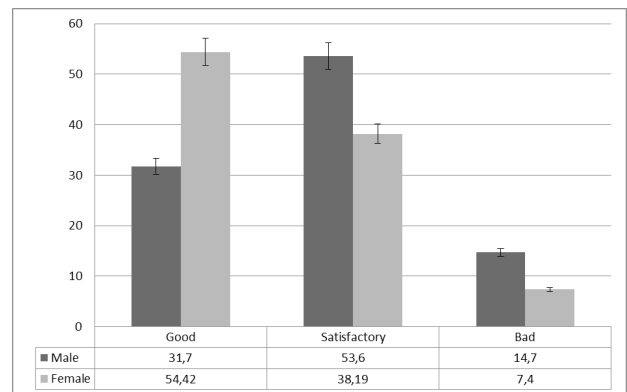


Fig. 1. Distribution by gender and academic performance

As it is seen from the diagram, academic performance is significantly higher in female students than in male students ( $F=41.79$ ,  $p<0.0001$ ) and average and poor academic performance is significantly lower - respectively  $F=18.61$ ,  $p<0.0001$  and  $F=10.70$ ,  $p=0.0011$ ).

Furthermore, correlation analysis showed that female gender demonstrated convincing positive correlation with good academic performance  $r=0.228$ ,  $p<0.0001$ .

The health self-assessment is given in the Fig. 2.

As we can see, the majority of respondents point out the good and very good health. Moreover, in terms of general health perception, no convincing difference by gender is observed.

The part of students describes new diseases, revealed during university years, the distribution of which by gender is shown in the table 1.

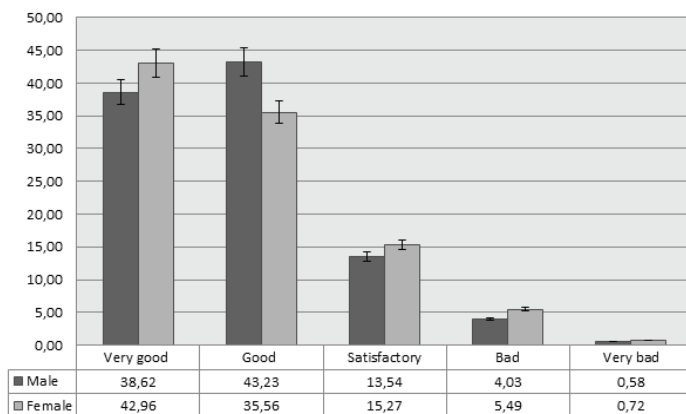


Fig. 2. Distribution by health self-assessment and gender

Table 1. Distribution of diseases, revealed in students, by gender

| Factors                                  | Male (n=347) | Female (n=419) | P        |
|--|--------------|----------------|----------|
|  | n(%)         | n(%)           |          |
| Respiratory diseases, more than 4 a year | 34(9.80)     | 100(23.87)     | <0.00001 |
| Diabetes                                 | 9(2.59)      | 6(1.43)        | 0.2486   |
| Significant weight gain                  | 71(20.46)    | 55(13.13)      | 0.0064   |
| Significant weight loss                  | 30(8.65)     | 83(19.81)      | <0.00001 |
| GI tract pathologies                     | 47(13.54)    | 52(12.41)      | 0.6419   |
| Cardiovascular diseases                  | 20(5.76)     | 19(4.53)       | 0.4418   |
| Nervous system disorders                 | 53(15.27)    | 53(12.65)      | 0.2956   |
| Vitamin deficiency                       | 11(3.17)     | 21(5.01)       | 0.2052   |
| Hypothyroidism                           | 3(0.86)      | 2(0.48)        | 0.5083   |
| Hyperthyroidism                          | 1(0.29)      | 0(0.00)        | 0.2721   |
| Hepatitis A                              | 1(0.29)      | 0(0.00)        | 0.2721   |
| Sexually transmitted diseases            | 8(2.31)      | 1(0.24)        | 0.0082   |
| Impaired vision                          | 7(2.02)      | 15(3.58)       | 0.1979   |

Table 2. Assessing the Odds Ratio of morbidity in male students compared to female

| Factors                                  | OR   | 95%CI(OR) |       |
|--|------|-----------|-------|
| Respiratory diseases, more than 4 a year | 0.35 | 0.23      | 0.53  |
| Diabetes                                 | 1.83 | 0.65      | 5.20  |
| Significant weight gain                  | 1.70 | 1.16      | 2.50  |
| Significant weight loss                  | 0.38 | 0.25      | 0.60  |
| GI tract pathologies                     | 1.11 | 0.72      | 1.69  |
| Cardiovascular diseases                  | 1.29 | 0.68      | 2.45  |
| Nervous system disorders                 | 1.24 | 0.83      | 1.88  |
| Vitamin deficiency                       | 0.62 | 0.29      | 1.31  |
| Hypothyroidism                           | 1.82 | 0.30      | 10.94 |
| Sexually transmitted diseases            | 9.86 | 1.23      | 79.26 |
| Impaired vision                          | 0.55 | 0.22      | 1.38  |

Table 3. Distribution of exam-related complaints by gender

| Factors                     | Male (n=347)<br>n (%) | Female (n=419)<br>n (%) | P      |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|--------|
| Headache                    | 57 (16.43)            | 96 (22.91)              | 0.0254 |
| Insomnia                    | 97 (27.95)            | 128 (30.55)             | 0.4331 |
| Appetite loss               | 62 (17.87)            | 103 (24.58)             | 0.0244 |
| Appetite enhancement        | 34 (9.80)             | 47 (11.22)              | 0.5256 |
| Violation of general regime | 130 (37.46)           | 153 (36.52)             | 0.7869 |
| Hair loss                   | 2 (0.58)              | 1 (0.24)                | 0.4570 |
| Depression                  | 9 (2.59)              | 15 (3.58)               | 0.7242 |

Table 4. Distribution characteristics of health and behavior by gender and Risk assesment

| Factors                       |                            | Male (n=347)<br>n (%) | Female (n=419)<br>n (%) | P        |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------|----------|
| Sport                         | Professional               | 83 (23.92)            | 64 (15.27)              | 0.0025   |
|                               | Amateur                    | 140 (40.35)           | 149 (35.56)             | 0.1743   |
|                               | Hypodynamia                | 26 (7.49)             | 38 (9.07)               | 0.4332   |
| Intake of harmful substances  | Marijuana                  | 17 (4.90)             | 14 (3.34)               | 0.2767   |
|                               | Other heavy narcotics      | 9 (2.59)              | 4 (0.95)                | 0.0806   |
|                               | Alcohol                    | 50 (14.41)            | 27 (6.44)               | 0.0003   |
|                               | Tobacco                    | 151 (43.52)           | 102 (24.34)             | <0.00001 |
| Work                          | Additional paid job        | 129 (37.18)           | 97 (23.15)              | <0.00001 |
|                               | Working without pay        | 28 (8.07)             | 53 (12.65)              | 0.0402   |
| Sleep disturbance             | Drowsiness                 | 88 (25.36)            | 99 (23.63)              | 0.5790   |
|                               | Insomnia                   | 73 (21.04)            | 120 (28.64)             | 0.0158   |
|                               | Intermittent sleep         | 85 (24.50)            | 125 (29.83)             | 0.0995   |
| Learning                      | In the morning             | 52 (14.99)            | 57 (13.60)              | 0.5864   |
|                               | During the day             | 93 (26.80)            | 150 (35.80)             | 0.0077   |
|                               | At night                   | 174 (50.14)           | 203 (48.45)             | 0.6409   |
| Living                        | With the family (parents)  | 198 (57.06)           | 301 (71.84)             | <0.00001 |
|                               | With relatives or friends  | 72 (20.75)            | 49 (11.69)              | 0.0367   |
|                               | Alone                      | 76 (21.90)            | 68 (16.23)              | 0.0580   |
| Seeing a doctor               | Prophylaxis                | 58 (16.71)            | 92 (21.96)              | 0.0689   |
|                               | If required                | 247 (71.18)           | 289 (68.97)             | 0.5076   |
|                               | No                         | 42 (12.10)            | 38 (9.07)               | 0.1721   |
| Type and content of nutrition | Mostly fatty               | 70 (20.17)            | 40 (9.55)               | <0.00001 |
|                               | Mostly proteins            | 67 (19.31)            | 79 (18.85)              | 0.8737   |
|                               | Mostly carbohydrates       | 57 (16.43)            | 88 (21.00)              | 0.1078   |
|                               | Fast food                  | 103 (29.68)           | 152 (36.28)             | 0.0540   |
|                               | Balanced nutrition         | 153 (44.09)           | 212 (50.60)             | 0.0729   |
|                               | Overeating                 | 26 (7.49)             | 24 (5.73)               | 0.3256   |
|                               | Fruit and vegetable intake | 294 (84.73)           | 358 (85.44)             | 0.9116   |

Respiratory diseases more than 4 per year significantly often found in men. The part of students describes notable weight gain during studentship. Besides, male students convincingly more frequently describe weight gain while female students describe weight loss.

In both groups, the gastrointestinal tract pathologies and nervous system disorders were the most frequent among diseases. However, no difference was found between genders.

Sexually transmitted diseases were significantly higher in men. Only one case was described in women.

We assessed the relative chance of morbidity in male students compared to female (Table 2).

Males increase the odds ratio of weight gain and sexually transmitted diseases and decrease the relative chance of weight loss and respiratory disease

A part of students links the health problems with the stress

associated with exams. Complaints, associated with exams are shown in the table 3.

During the period of exams, more than 1/3 of the interviewed describe the violation of general regime, but no gender differences were found by this factor. Significantly higher frequency of headache and appetite loss was found in women.

Health problems are linked with characteristics of behavior.

Characteristics of health and distribution by behavior are given in table 4.

The majority of students go in for sport - 436(56.9%) students. Among professional sportsmen, males make up significant majority. However, among amateur sportsmen no difference was observed between genders. Among harmful habits, tobacco and alcohol consumption showed high rate, the prevalence of which is significantly higher in males. Some part of students work as well. Besides this, significantly more men are paid for their work than women and more women don't get paid for their work, than men. Much more women report insomnia, than men while there is no difference by gender in terms of drowsiness and insufficient sleep. Almost half of students prefer learning at night. However, among those who learn at day time, girls make up a significant majority. Seeing a doctor is mainly associated with the need of medical assistance. Preventive visits are insignificantly more frequent in women.

10.4% of students never see a doctor. Frequent intake of fruits and vegetables was reported by the majority of both genders. Intake of mostly fatty food is described by significantly more males, but balanced nutrition and fast food were reported by insignificantly more women.

This can be linked with the fact that much more girls live with their parents, than boys, but much more males live with their friends, relatives or alone.

According to the literature, university students lead unhealthy lifestyle and have risky behavior, which can affect their future health [2]. Female population has significantly better values of self-assessed health, than male population [13]. Besides this, statistically significant differences by gender were found in terms of general health as well as infections of GI tract and upper respiratory ways[11]. With our data, in terms of general health perception, no significant difference by gender was found. Majority of students report good and very good health. As regards the diseases, revealed in university years, in both groups the GI tract pathologies showed the highest prevalence, nervous system disorders, but difference by gender was not found significant.

Sexually transmitted diseases were significantly prevalent in males. Only one case was described in a female.

The investigation revealed gender differences in lifestyle [21]. The research, performed in university students, showed that although damaging for health behaviors were very prevalent both in men and in women, risky for health behavior is more characteristic for males than for females[12].

Results of students' investigation of 27 universities and from 26 countries showed that in general, male students of universities reported significantly high risk behavior in comparison with female students [15].

Unhealthy diet is known as the risk factor of extra weight and obesity[16]. The study, performed in India, among students, showed that risky for health factors mainly consisted of: incorrect nutrition, extra weight, insufficient oral care and bad habits of sleeping. Habits of nutrition and physical activity significantly determine the academic performance. According to literature, female students have better habits for health than males. Preventive habits for heart and coronary diseases proved to be better

for female students than for male students[14]. Women, compared to men, show a higher risk of nightmares related to sleep disorders. Women need more time to reach a state of alertness after getting up, women show worse quality of sleep and more frequency and propensity to suffer nightmares [19].

By our data, the balanced nutrition is reported by more than the half of female students while significantly more males receive extra fat. In university years, mostly male students report weight gain. During the day, more women study than men. Hence, sleep disturbances are reported by significantly more men.

Thus, studying of the gender predictors will promote to perform the arrangement of students' health improvement.

#### Conclusions.

- The female gender shows convincing positive correlation with good academic performance.
- The gender difference is reported in habits, associated with students' health and health characteristics.
- Better habits, associated with health, are reported in female students than in male students.

*Limitations.* Despite this strength, there are a number of limitations that must be considered when interpreting the results of this study. The study was performed among Georgian students. Hence, its generalization on other populations is not recommended. The study was performed on the basis of questionnaires. Hence, mistakes or bias in self-assessment cannot be excluded.

*Ethics statement.* Research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and informed. Ethical approval was obtained from the Human Research Ethics Committee at the SDASU for all aspects of the current research.

#### REFERENCES

1. Abaishvili N, Morchadze L, Sakvarelidze I, Taboridze I. Correlation between periodontal inflammatory diseases and somatic disorders of the georgian student population. Black Sea Scientific Journal of Academic Research. 2019;45(2):10-5.
2. Aceijas, C., Waldhäusl, S., Lambert, N., Cassar, S., & Bello-Corassa, R. Determinants of health-related lifestyles among university students. Perspectives in public health. 2017; 137(4): 227-236.
3. An, B. P., Loes, C. N., & Trolan, T.L. The relation between binge drinking and academic performance: Considering the mediating effects of academic involvement. Journal of College Student Development. 2017; 58(4): 492-508.
4. Banu, P., Deb, S., Vardhan, V., & Rao, T. Perceived academic stress of university students across gender, academic streams, semesters, and academic performance. Indian Journal of Health and Wellbeing. 2015; 6(3): 231-235.
5. Begdache L, Kianmehr H, Sabounchi N, Marszalek A, Dolma N. Principal component regression of academic performance, substance use and sleep quality in relation to risk of anxiety and depression in young adults. Trends in neuroscience and education. 2019; 15:29-37.
6. Chacón-Cuberos, R., Zurita-Ortega, F., Olmedo-Moreno, E. M., Padial-Ruz, R., & Castro-Sánchez, M. An exploratory model of psychosocial factors and healthy habits in university students of physical education depending on gender. International journal of environmental research and public health. 2018; 15(11): 2430.
7. Chiang YC, Arendt S, Sapp S. Academic Performance, Employment, and Sleep Health: A Comparison between Working



and Nonworking Students. International Journal of Higher Education. 2020;9(3):202-13.

8. Deliens, T., Clarys, P, De Bourdeaudhuij, I., & Deforche, B. (). Weight, socio-demographics, and health behaviour related correlates of academic performance in first year university students. Nutrition journal. 2013; 12(1): 1-9.

9. Foster RG. Sleep, circadian rhythms and health. Interface Focus. 2020 Jun 6;10(3):20190098

10. Griban, G., Dikhtiarenko, Z., Yeromenko, E., Lytvynenko, A., Koval, A., Ramsey, I., & Muzhychok, V. Influence of positive and negative factors on the university students' health. Wiadomości Lekarskie. 2020; 73(8): 1735-1746.

11. Janse van Rensburg, C., & Surujlal, J. Gender differences related to the health and lifestyle patterns of university students. Health SA Gesondheid. 2013; 18(1): 1-8.

12. Kritsotakis G, Psarrou M, Vassilaki M, Androulaki Z, Philalithis AE. Gender differences in the prevalence and clustering of multiple health risk behaviours in young adults. J Adv Nurs. 2016; 72(9): 2098-113.

13. Lilić, A., Stanković, M., & Bjelaković, L. Health status and life satisfaction of self-assessment of students at the University of Nis (with a focus on different fields of study, physical activity and gender differences). Prev Ped, 2021; 6(1-2): 31 – 36.

14. Ilow R, Różańska D, Regulska-Ilow B. Prevalence of car-

diovascular disease risk factors among pharmacy students from Wrocław Medical University (Poland). Advances in clinical and experimental medicine. 2017; 26(5):843-50.

15. Pengpida S, Peltzera K. Gender differences in health risk behaviour among university students: an international study. Gender and Behaviour 2015; 13(1): 6576-83.

16. NCD Risk Factor Collaboration. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. Nature. 2019; 569(7755):260.

17. Ruthig, J. C., Hladkyj, S., & Robinson-Epp, N. Changes in college student health: Implications for academic performance. Journal of College Student Development. 2011; 52(3): 307-320.

18. Sogari, G., Velez-Argumedo, C., Gómez, M. I., & Mora, C. College students and eating habits: A study using an ecological model for healthy behavior. Nutrients. 2018; 10(12): 1823.

19. Toscano-Hermoso, M.D., Arbinaga, F. Fernández-Ozcorta, E. J., Gómez-Salgado, J., & Ruiz-Frutos, C. (). Influence of sleeping patterns in health and academic performance among university students. International journal of environmental research and public health. 2020; 17(8): 2760.

20. ი. ლაცაბიძე, ს. სხირტლაძე, ღ. ფარჯიანი, თ. ვერულავა. ჯანმრთელი ქცევა სტუდენტებში. // ჯანდაცვის პოლიტიკა, ეკონომიკა და სოციოლოგია 2017; №3: 119-129.

## SUMMARY

### MORBIDITY ASSESSMENT ACCORDING TO GENDER IN GEORGIAN STUDENTS

<sup>1</sup>Sultanishvili T., <sup>2</sup>Khetsuriani R., <sup>3</sup>Sakvarelidze I., <sup>2</sup>Arabuli M., <sup>4</sup>Petriashvili Sh.

<sup>1</sup>David Aghmashenebeli University of Georgia; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>3</sup>Tbilisi Humanitarian Teaching University; <sup>4</sup>East-West Teaching University, Georgia

Significant gender differences were noted according to initial symptoms, stress perception, exercise and nutrition.

Purpose - distribution of the structure of students' morbidity and behavioral risk factors for health according to gender.

766 Georgian students, aged 15 to 35 (20.7±2.4) have been interviewed from universities of Georgia, among them 347 men and 419 women. The cross-sectional study was performed.

Female gender demonstrated convincing positive correlation with good academic performance -  $r=0.228$ ,  $p<0.0001$ .

Male gender increase the odds ratio of weight gain-OR=1.70(95%CI: 1.16-2.50) and sexually transmitted diseases

OR=9.86(95%CI:1.23-79.26) and decrease the relative chance of weight loss - OR=0.38(95%CI:0.25-0.60) and respiratory disease OR=0.35(95%CI:0.23-0.53) in students.

During the period of exams, significantly higher frequency was found in women than man of headache - 57 (16.43%) and 96 (22.91%) Respectively ( $p=0.0254$ ) and appetite loss - 62 (17.87) and 103 (24.58) Respectively -  $p=0.0244$ .

The gender difference is reported in habits, associated with students' health and health characteristics. Better habits, associated with health, are reported in female students than in male students.

**Keywords:** gender, students' morbidity, behavioral factors.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПО ГЕНДЕРНОМУ ПРИЗНАКУ СРЕДИ ГРУЗИНСКИХ СТУДЕНТОВ

<sup>1</sup>Султанишвили Т.Г., <sup>2</sup>Хецურიანი Р.Г., <sup>3</sup>Сакварелидзе И.В., <sup>2</sup>Арабули М.Б., <sup>4</sup>Петриашвили Ш.Г.

<sup>1</sup>Грузинский университет им. Давида Агмашенебели; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет; <sup>3</sup>Учебный университет Восток-Запад; <sup>4</sup>Тбилисский гуманитарный университет, Грузия

Цель исследования - распределение структуры заболеваемости и поведенческих факторов риска для здоровья среди студентов с учетом пола.

Опрошены 766 грузинских студентов в возрасте от 15 до 35 лет (средний возраст 20,7±2,4 лет), среди них 347 мужчин и 419 женщин. Проведено поперечное исследование.

Установлено, что мужской пол повышает отношение шансов увеличения веса - OR=1,70 (95% ДИ: 1,16–2,50) и за-

болеваний, передающихся половым путем - OR=9,86 (95% OR: 1,23-79,26), снижает относительную вероятность потери веса - OR=0,38 (95%OR: 0,25–0,60) и респираторных заболеваний OR=0,35 (95% OR: 0,23–0,53) у студентов. В период экзаменов у женщин выявлена значительно более высокая частота головных болей, чем у мужчин - 96 (22,91%) и 57 (16,43%), соответственно, ( $p=0,0254$ ) и потеря аппетита - 103 (24,58) и 62 (17,87), соответственно, ( $p=0,0244$ ).

Гендерные различия проявляются также в привычках, связанных с риском для здоровья. Сообщается о лучших привычках, связанных со здоровьем, у студенток, в сравнении со студентами.

რეზიუმე

ავადობის შეფასება ქართველ სტუდენტებში გენდერული ნიშნის გათვალისწინებით

<sup>1</sup>თ. სულთანაშვილი, <sup>2</sup>რ. ხეცურიანი, <sup>3</sup>ი. საყვარელიძე, <sup>4</sup>მ. არაბული, <sup>5</sup>შ. პეტრიაშვილი

<sup>1</sup>საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახ. უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>3</sup>ადმოსავლეთ-დასავლეთის სასწავლო უნივერსიტეტი; <sup>4</sup>თბილისის ჰუმანიტარული სასწავლო უნივერსიტეტი, საქართველო

სტუდენტებში აღინიშნება მნიშვნელოვანი გენდერული განსხვავებები ავადობის, სტრესის აღქმის, ფიზიკური აქტივობისა და კვების მიხედვით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სტუდენტების ავა-

დობისა და ჯანმთელობისათვის სარისკო ქცევითი ფაქტორების სტრუქტურის განაწილება სქესის გათვალისწინებით.

გამოიკითხა 15-დან 35 წლამდე (საშუალო ასაკი 20,7±2,4 წ.) 766 ქართველი სტუდენტი, მათ შორის 347 მამაკაცი და 419 ქალი. ჩატარდა ჯვარედინი კვლევა.

კვლევამ აჩვენა, რომ მამრობითი სქესის სტუდენტებს აქვთ წონის მომატების და სქესობრივი გზით გადაამდები დაავადებების უფრო მაღალი ფარდობითი შანსი, ვიდრე გოგონებს - OR=1.70 (95%CI: 1.16-2.50) და OR=9.86(95%CI:1.23-79.26), ასევე რესპირატორული ავადობის და წონის მნიშვნელოვანი კლების ფარდობითი შანსი - OR=0.35(95%CI:0.23-0.53) და OR=0.38 (95%CI:0.25-0.60), შესაბამისად. გამოცდების პერიოდში ქალებში სარწმუნოდ უფრო მაღალი იყო თავის ტკივილი, ვიდრე მამაკაცებში - 96 (22.91%) და 57 (16.43%), (p=0.0254) და მადის დაქვეითება - 103 (24.58%) და 62 (17.87%), შესაბამისად, (p=0.0244).

ქართველ სტუდენტთა შორის აღინიშნება გენდერული განსხვავება ავადობისა და ჯანმთელობისთან დაკავშირებულ სარისკო ქცევებში. ვაჟ სტუდენტებთან შედარებით, ჯანმრთელობისთან დაკავშირებული უკეთესი ჩვევები დაფიქსირდა გოგონებში.

## THE ROLE OF BURSTS IN SENSORY DISCRIMINATION AND RETENTION OF FAVORED INPUTS IN THE CULTURED NEURAL NETWORKS

<sup>1</sup>Goletiani C., <sup>1</sup>Nebieridze N., <sup>1</sup>Kukhianidze O., <sup>2</sup>Songulashvili D., <sup>2</sup>Gigineishvili A.

<sup>1</sup>Free University of Tbilisi, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Georgian Technical University, Tbilisi, Georgia

The ability of neural tissue to distinguish sensory impulses dictates how we identify world diversity. Burst responses are widely accepted as an additional synaptic tool in the brain tissue for successful information coding mechanisms. Different nature, origin and functions are discovered in burst discharges. In spite of the variety of views researchers of the computational neuroscience agree that single spikes and bursts create the parallel mechanisms for synaptic transmission, but bursts have even more effectiveness to strengthen weak synapses compared to single action potentials [10,16]. One of the most significant goals of neuroscience nowadays is to determine the mechanisms underpinning information coding in brain tissues on the one hand, and to decode information encoded in neural circuits on the other [9]. In humans and higher vertebrates, sophisticated nervous system functions like memory, sensory processing and perception necessitate the engagement of the high order brain structures. However, whether sensory processing and memory, characteristic feature of high order nervous system functions are present and interrelated at the level of local neural circuits and how bursting mechanisms help to realize these complicated processes is a fascinating question in neuroscience.

Dissociated cortical culture (DCC) homed in a multielectrode array (MEA60) allows mimicking neural networks of the brain and use it for investigation of neural computation processes [7].

This system becomes an effective scientific tool for modeling brain to body feedback systems [12,14] and even prototyping neuro-prosthetic or brain to machine cyborg systems using complicated algorithms, advancing a topic of great medical significance [3,13]. As a result, they're frequently referred to as *in vivo like in vitro* system [1,6,15,]. Suitable arrangement of multiple electrodes capable of both stimulation and recording allows to simulate a variety of sensory inputs and to investigate the processing of sensory information in the developing neural circuits of DCC.

In this work we were interested in whether the neural networks of DCC was capable of sensory discrimination and especially, to determine the particular role of bursts in the information processing needed for that. By this reason, we attempted to register newly established bursts in DCCs and investigate its role in the "sensory acquisition" processes when preferred stimuli were perceived. Our previous work helped us in approaching the topic and provided a more conducive environment for research. Over time, the population of about 100000 neuronal and glial cells in our experimental setting formed a simplified but realistic brain structure and could live on MEA for two months. This allowed us to track and assess the structural and functional refinement of freshly formed neural circuits, as well as their capacity for information collection, processing and coding.

Our electrophysiological data revealed that tiny neural networks of DCC have high selectivity to physical nature and spatial position of the sensory inputs and produces prolonged memorised responses after training that facilitate future perception. The disposition of burst elements in sensory discrimination and learning processes could indicate their true meaning for information coding.

**Material and methods.** Experiments were carried out in accordance with the guidelines of the International Animal Care and Use Committee (IACUC) and the Free University of Tbilisi's bioethics committee.

**Preparation of DCC.** Our experimental procedures were largely based on Potter and colleagues' [7] protocols for DCC preparation, care, and electrophysiological registration on a multielectrode array, with considerable modifications to match our experimental objectives. In short, embryos were removed from pregnant rats after 18 days of gestation under the influence of ether. Cortical slices were derived from a fetus brain (total number 15 from the 6 litters). The usage of a biosafety cabinet class 2 and 70% alcohol provided sterility. Cortical tissue pieces were transferred to cold Hank's balanced salt solution (HBSS), where blood and arachnoid remnants were removed. AP5 (0.025 mM final concentration), a selective antagonist of NMDA receptors, and Kynurenic acid (final concentration 1 mM), an antagonist of ionotropic excitatory amino acids, were added to solution to reduce the risk of seizures, excitotoxicity, and apoptosis in neural tissue. Enzymatic digestion of tissue was performed for 20 minutes using a mixture of active papain (15 units) and DNase (50 M). The digested tissue fragments were washed away using Thermofisher's CO<sub>2</sub> independent hibernation medium with B27 plus supplement (2%) and fetal bovine serum (10%). The suspension was passed through a 40 µm Cell Strainer to form a colony of dissociated cells (neurons and glial cells combined). Bovine serum albumin was added to the solution and following that, it was centrifuged at 200x speed and washed with a final medium to remove toxins produced during the tissue digesting process. A hemocytometer and microscope were used to determine the cell concentration, which was approximately 5000-6000 cells per 1 µL. To avoid deviations from estimated concentration, Dilution or centrifugation were used. Because glial cells help neurons survive, there was no attempt to separate them. For 30 seconds, 15-20 µl of cell suspension was kept poured over the surface of MEA electrodes that had been pre-coated with polyethilen imine (0.05%) and laminin (0.001%). After 30 minutes of incubation, the cells adhered to the surface, and the final medium was added to the MEA basin. HEPES (hydroxy-ethyl-hyperazin-ethan-solphonic acid) solution (0.01 M final concentration) was added to the media as a buffering agent. The incubator's temperature was 36°C, with a humidity level of 65%. Half of the medium was usually refreshed twice a week. The other half was left to ensure a sufficient level of intrinsic cell survival factors. To maintain sterile conditions with the ability to transfer surrounding CO<sub>2</sub> (5 %) in the incubator, a suitable cover with teflon milliphore membrane (from multichannelsystems Co.) was enclosed to the ring of MEA (Fig. 1 A). DCC was kept alive in those conditions for two months to ensure that the tissue was healthy and capable of generating action potentials.

**Morphological control.** An inverted digital microscope with a magnification of 200-400X was used to observe the morphological state of DCC cells for electrophysiological study. The first morphological control was carried out during the cytometric adjustment of the cell concentration on the day of preparation of the culture and then, twice a week before sessions of

electrophysiological recording. The photos were captured using the AMCAP software that comes with the digital camera. Cell concentration, region cleanliness, cell distance from electrodes, and neural fiber growth degree were all determined using microscopy. Pictures from the same two places were taken during the whole experiments for better juxtaposition. The length of neural fibers was determined by comparing it to the diameter of electrodes (30 µm) using fundamental geometric approaches.

**Electrophysiological recording.** Setup of 60 channel electrophysiological systems The MEA1060-UP-BC preamplifier is developed for 60 electrode MEA recordings and has incorporated blanking circuitry that allows the stimulating electrodes to be registered with the rest of the electrodes. To ensure the system's coordinated operation, the preamplifier, stimulator STG4002, and computer (with the supplied cardboard) were all synced. Registration, stimulation, and selection of the sets of stimulating and grounding electrodes were accomplished using the free software MC\_Rack, MC\_Stimulus, and MEA\_Select (Multichannelsystems Co., Germany).

Proper electric stimuli protocols were designed in the MC\_Stimulus program, which is meant to give synchronized electric stimulations for MC\_Rack recordings, before beginning experimental recordings. Various types of electric stimuli were employed to replicate distinct sensory inputs to DCC and to train the particular neural networks. Two-phase rectangular pulses with a duration of 100 µs and a voltage of 300 mV were used for single, paired pulses (PP, with an ISI of 20 ms) and various stimulation frequencies of 1, 5, 10, 20 and 100 Hz. stimuli lasting for 1 sec. A pair of electrodes delivered certain types of stimulations at random time interval (>10 sec). The length of the stimulation sessions, which were eventually divided into training and testing phases, varied depending on the experimental settings and responses.

A baseline level of spontaneous multi-neuronal activity was observed before stimulation sessions. A Butterworth 2nd order high-pass filter was used to filter the signals, which were captured at a sample rate of 25 kHz (>200). After that, stimulation sessions were carried out, followed by registration for the appropriate amount of time. The multichannel structure of the registering software, as well as the electrode array, allowed for dimensional dispersion of signal processing.

**Data analyzes.** For neural data analyses, MC\_Rack, the data collecting software, offers limited capabilities. The Python programming language was used to create a data analysis application pack (NeuroSpace) that allowed to move data to appropriate graphical and numerical datafiles before being analyzed in the SPSS statistical program. The presentation of real-time signals from a single channel, the separation of stimulus-induced evoked frequencies, the processing of specified partitions, the separation of single-units, the detection of neuronal and network bursts, and the generation of appropriate datafiles were all possible with NeuroSpace. For burst detection, standard methods were employed, with four spikes occurring in 20 msec and a minimum gap between bursts up to 10 msec. This approaches were used to investigate up to 27 MC\_Rack electrophysiological recordings in total.

Electrophysiological data was obtained from matured DCCs aged 30 to 50 days in vitro (DIV). The key categorization criteria related to the stimuli used for certain training session were: 300 mV single, PP, and varied frequencies of 1, 5, 10, 20 and 100 Hz for 1 sec. Each of them was used for a prolonged period and the recorded data was examined at three different levels: 1. the baseline level of activity obtained from the phase of recording be-



fore stimulations began, 2. the training phase during stimulation when neuronal activity was gradually increasing, and 3. the testing phase after stimulus evoked activity reached its maximum level. Spike frequencies of multi-unit and single-unit activity, which were determined before and after the applied stimulus paradigms, were the parameters of interest for evaluation. Three distinct methods were used to make these comparisons: Instant response (up to 300 ms) intervals; longer-term (up to 2000 ms) periods; and general activity levels elicited by specific stimuli. For analyzing the effect of specific stimuli patterns the percentage of probability of evoked responses were used as well.

**Statistics.** IBM SPSS statistics software was used to conduct the statistical analyses. Univariate ANOVA analysis with Bonferroni post-hoc tests were used to assess activity at different phases within the different stimulation groups. For phase and pre- vs. post-stimulus (for 2 sec) comparisons, the same two-factor test was used; two-way ANOVA analyses were required to assess the impact of stimuli on the phases within the groups; multi-factorial ANOVA tests with the same Bonferroni post-hoc analysis were used to investigate the impact of different stimuli types on pre- vs. post-stimulus conditions (for 2 sec) in different phases.

**Results and discussion. Morphology.** After adjusting the cell concentration to the appropriate range of 5000-6000 cells in 1  $\mu$ l, morphological monitoring of neuronal culture began on 0 DIV. Cells were bare oval/round-shaped white bodies with no fiber descendants at the time. This demonstrated that enzymatic digestion of neural tissue resulted in the loss of the characteristics that bind cells together to form neural tissue, and we acquired dissociated healthy cells (Fig. 1, A). Morphological control was done twice a week before electrophysiological sessions during the experiments. At 3-4 DIV, differentiated cell bodies were visible, and axo-dendritic fibers reached about  $40 \pm 15$   $\mu$ m after 7 DIV (n=30). Following weeks of cultivation, there was a gradual increase in cell fibers:  $65 \pm 13$  at 14 DIV,  $75 \pm 25$  at 21 DIV, which did not change significantly later (Fig. 1, B, C). Although some cells demonstrated fiber expansion after 3-4 weeks, there was a consistent reduction in cell number across the counted region.

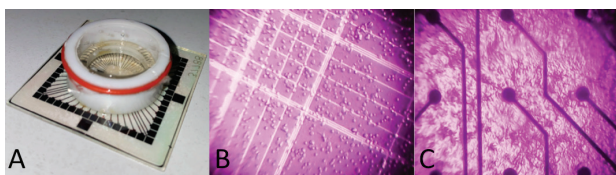


Fig. 1. A, Multielectrode array (MEA) with Teflon Millipore cover; B, DCC on the hemocytometer at 0 DIV, exhibiting adequate dispersion of healthy cells; C, DCC attached to the MEA surface at the day 30 DIV, revealing developed neuronal network with axonal and dendritic fibers

**Electrophysiology.** We were interested to determine the par1n-sory processing due to their reduced but realistic structure.

Before each session of stimulation, spontaneous responses were recorded for roughly 10 minutes to establish a baseline level of activity. This activity was characterized by a wide spectrum of responses, ranging from rare spikes to intense bursts that became stronger with age implying that the network structure is essential for bursting. The channel had to be active for long enough to register for both spontaneous and stimulation sessions, which was a necessary prerequisite for registration (at least 30 min). Random pair of electrodes were utilized to induce

a range of electric shock sessions using random time intervals (>10 sec) after a spontaneous activity registration sessions.

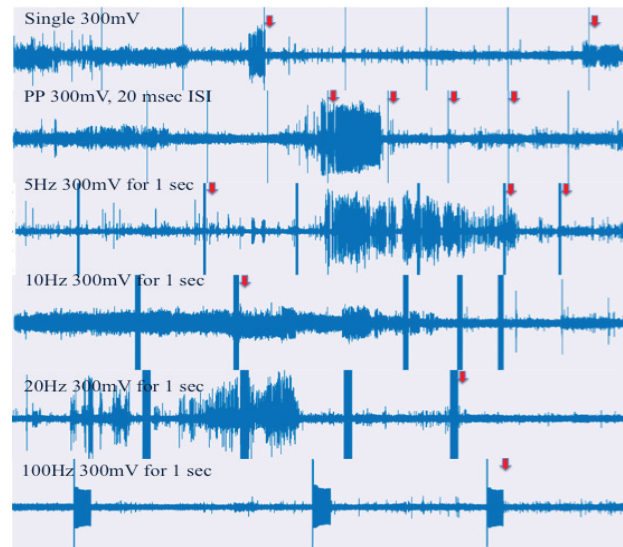


Fig. 2. Discrimination of multi-unit neuronal evoked responses to a variety of electric stimuli. Above the recordings applied paradigms are indicated. Red arrows show location of evoked responses generated in a short duration ( $\leq 300$  ms) of applied stimulation. There is a high probability of evoked responses and change of quantity of activity in response to low frequency stimuli and especially to PP stimuli

For this research, we applied the previously used protocol: 300 mV single, PP with 20 ms ISI, and varied frequencies of 1, 5, 10, 20 and 100 Hz for 1 s. Stimulation sessions revealed that a variety of electric stimuli elicited particular tonic and burst responses in DCC and that in most cases they displayed preferred responsiveness to low frequency and specifically, to PP stimuli, when other forms of electric stimuli were neglected or decreased level of activity (Fig. 2). However, in rarely occurring conditions, greater responsiveness to other types of stimuli, even with higher frequencies was also observed. Many of our recordings revealed that a specific DCC's preference for certain stimuli types was strongly dependent on the stimuli utilized in training sessions. Despite a few prior discoveries [2,5,10] indicating that neural networks in DCC prefer low frequency stimuli, our work was the first to offer a clear proof of the discriminate ability of these tiny networks.

In independent studies, DCCs have been demonstrated to be responsive to some generated low frequency stimuli and blocked by high frequency stimuli [2,10]. High frequency bursts, such as 20 Hz, were employed in certain studies to induce neuronal plasticity in DCC networks [5]. The most plasticity changes in our experimental setup were caused by PP activation. In our case, 20 Hz training did not yield the best results for increasing plasticity, whereas PP stimuli did. There is no disagreement in our perspective, however it depends on the specificity of the neural network employed in the study. We noticed a difference in the nature of DCCs in our situation, which we thought was useful to this investigation.

Despite a clear preference for low frequency and PP stimuli in our research, several versions of our findings indicate that neural networks of individual DCCs or even within the same culture have the specific structural and functional basics that determine preference to certain types of sensory stimuli. Surely, specific



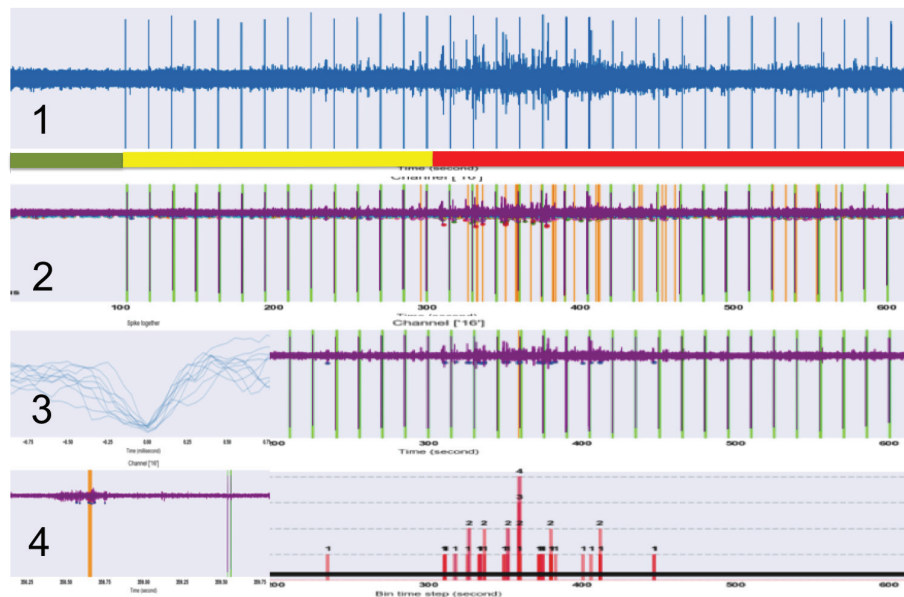


Fig. 3. Neural plasticity-dependent modifications in multi-unit neuronal responses to the favored PP continuous electric stimulation. Green, yellow, and red colored underlines show the background, training, and testing phases of the recorded activity. 1 – Spontaneous activity followed by 34 PP stimuli, which elicited steadily rising responses during training and stable evoked responses during testing. 2 – The same recording with vertical orange lines showing network-bursting responses. 3 – The incidence of a single-neuronal burst was demonstrated by separated neuronal responses; the location of the bursting response is shown on the recording. 4. A close view of the burst response. On the right, a frequency diagram of a same single neuron's activity is depicted

selectivity to various electric stimuli can reveal information about the given neural network's individual features. Despite the current trend in cortical culture research to regard them as a homogeneous structures [6,7,15], the results of our study reveal their more complex and brain-like features, in our opinion. The reason for this could be due to the less synchronized network in our case, which was observed in general activity across the entire DCC surface.

In most cases, a rise in activity did not occur immediately, and training sessions were required before the network was engaged. Unexpectedly, network activity started before occurrence of evoked responses, which only became prevalent after training sessions (Fig. 3, A, B). As a result, trained networks still showed different probability of the evoked responses with the spiking and bursting components that reached approximately 60 % of cases for PP stimuli ( $P < 0.001$ ,  $n=14$ ), 35-40 % for single or 5 Hz stimuli ( $P < 0.01$ ,  $n=12$  and 14), about 15-20 % for 10 Hz stimuli, up to 10 % for 20 Hz and as low as 5 % for 100 Hz stimuli ( $P < 0.05$ ,  $n=12$ , 12, 10, 9 correspondingly). Also, significant difference was found in between the groups analyses, showing a significantly higher effect with PP stimuli compared to all others ( $P < 0.05$ , 0.05, 0.01, 0.01, 0.001, 0.001; correspondingly for single, 5 Hz, 10 Hz, 20 Hz and 100 Hz stimuli).

We suggest that the structural and physical nature of the neural networks in DCC, which clearly determines preference for distinct types of stimuli [2,5,10] should be the source of this processes. There should be a mutually supportive relationship between two related phenomena: Because the physical nature of specific neuronal circuits gives them a selective preference for certain electric patterns, different patterns of persistent electric stimulation might improve their efficiency.

During the PP stimulations, which was the most effective paradigm to elicit responses, the probability of evoked responses was around 42 % at the training phase, from which as few as 20% of subsequent activation of the network followed. As a re-

sult, the comparison of pre-stimulus vs post-stimulus frequencies rarely reached significant difference in particular cases, when general comparison of 12 recordings showed significant difference ( $P < 0.001$ ). However, probability of evoked responses with the dominance of bursts reached about 60% during the testing phase, from which 85% showed subsequent increase of activity level showing significant difference ( $P < 0.01$ ) at individual recordings and showing absolute effect in general comparisons ( $P < 0.0001$ ,  $n=12$ ). At the same time, around 20 % did not change activity level. significant difference was found in comparisons between the training and testing phases ( $P < 0.001$ , in single recordings;  $P < 0.0001$ , in summarized comparisons) (Fig. 3, E, F). Interestingly, responses that were seldom created during training were delayed and occurred at later stimulus timepoints ( $> 300$  ms), but after attaining the maximum level of bursting, both bursting and tonic responses became steady and often generated after stimulus at shorter timepoints. This clearly demonstrate that training with favored stimuli leads to changes in DCC neural plasticity and, as a result, changes in related responses.

Close observation of bursting elements revealed that most of them originated from the network population of neurons (Fig. 3. 1, 2) and a few percent (up to 5%) belonged to the single-units (Fig. 3. 3, 4) that may correspond to the well-known pacemakers of bursts [16]. In cases, bursts occurred mostly in the later stages of responses after the stimulus was applied, but appeared in evoked responses after training stage was executed. Generation of bursting activity mostly associated with the network activation to the preferred stimuli and dominated while many circuits of neurons were involved in responses. That corresponds well to the supposed role of bursts in the coding processing of information [9].

Many of our recordings revealed progressively increasing spiking and especially bursting responses to the favored stimuli, indicating gradual degrees of neural circuit involvement in information processing. Training aids the formation of synapses

[8], which is an important part of the proper development of brain tissue. Simultaneously, as established in our study, it enhances the likelihood of evoked responses in the presence of favorable stimuli.

Instant and delayed evoked responses should reflect immediate and delayed information processing, with the likelihood of rapid responses increasing at training sessions with preferred stimuli. It shows how synaptic plasticity affects memory formation in response to positive sensory input. At the same time, it emphasizes how information is processed in a sequential manner in order to be memorized. Our findings suggest that subsequent responses, specifically bursts, are important for stimulus discrimination, which could be a reflection of the long-term neuroplasticity processes that could aid information coding, particularly in developing neural circuits. The generation of later responses is likewise dependent on stimulus specificity, and they are not existent before they are administered, according to the data. There are few findings in the literature for those reactions, with the focus being on evoked responses with a short latency. However, few studies have highlighted the importance of delayed reactions in brain plasticity processes [4].

Furthermore, our findings support Nieuwenhuis and colleagues' recent findings in hippocampal neural cultures [11] regarding state-dependent representation of stimulus-evoked activity. In our recordings, it was frequently noted that when stimulus occurrence corresponded with elevated activity levels, particularly bursts, subsequent evoked responses were blocked. These cases certainly needed to be looked at independently from the cases of evoked responses in order to make sense of them and avoid losing their meaning. From a medical aspect, it could play a significant role in seizure disorder care in the near future.

The study's main finding is that DCC's tiny neural networks are capable of retaining knowledge from discriminating sensory stimuli that served as a training element, allowing them to retain that information and respond more efficiently the following time the same stimuli are presented, and the bursting responses strengthen at the critical stage when these alterations occur. Typically, that function is linked to high nervous system capabilities in terms of how memory affects sensory processing and perception. Simple DCC neural networks, on the other hand, offer a large potential for achieving essentially the same functional mechanisms, where stored information can impact the acquisition of the same inputs. This also demonstrates that despite the well-known fact that the entire brain is often engaged in the realization of cognitive processes, some local circuits may provide a rather complicated support for those mechanisms and bursts play a crucial role in these alterations.

#### Conclusions.

1. Neural networks of DCC are equipped with enough mechanisms for the "first steps" of sensory discrimination.

2. Both population and neuronal bursts play crucial role in generation of the particular responses to the preferred stimuli.

3. The presence of bursting elements in responses to favored stimuli shows that bursts play a critical role in the learning of perceived information.

*This work was supported by the Shota Rustaveli National Grant Foundation (FR17-506).*

#### REFERENCES

1. Bakkum D., Obien M., Radivojevic M., Jäckel D., Frey U., Takahashi H., Hierlemann A. The Axon Initial Segment

is the Dominant Contributor to the Neuron's Extracellular Electrical Potential Landscape. // *Adv Biosyst.* 2019, Volume 3(2):e1800308. doi: 10.1002/adbi.201800308.

2. Bologna L., Nieuwenhuis T., Tedesco M., Chiapalone M., Benfenati F., Martinoia S. Low-frequency stimulation enhances burst activity in cortical cultures during development. // *Neuroscience*, 2010, Volume 165, pp. 692–704.

3. Bonifazi P., Difato F., Massobrio P., Breschi GL., Pasquale V., Levi T., Goldin M., Bornat Y., Tedesco M., Bisio M., Kanner S., Galron R., Tessadori J., Taverna S., Chiapalone M. In vitro large-scale experimental and theoretical studies for the realization of bi-directional brain-prostheses. // *Front Neural Circuits*, 2013, Volume 14, pp. 7–40.

4. Chen I-W., Helmchen F., Lütcke H. Specific Early and Late Oddball-Evoked Responses in Excitatory and Inhibitory Neurons of Mouse Auditory Cortex. // *The Journal of Neuroscience*, 2015, Volume 35(36), pp. 12560–12573.

5. Chiapalone M., Massobrio P., Martinoia S. Network plasticity in cortical assemblies. // *European Journal of Neuroscience*, 2008, Volume 28, pp. 221–237.

6. Habenschuss S., Jonke Z., Maass W. Stochastic Computations in Cortical Microcircuit Models. // *PLOS Computational Biology*, 2013, Volume 9 (11) e1003311. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003311.

7. Hales C., Zeller-Townson R., Newman J., Shoemaker J., Killian N., Potter S. Stimulus-evoked high frequency oscillations are present in neuronal networks on microelectrode arrays. // *Front Neural Circuits*. 2012, Volume 6:29. doi: 10.3389/fncir.2012.00029.

8. Hartley C., Farmer S., Berthouze L. Temporal ordering of input modulates connectivity formation in a developmental neuronal network model of the cortex. // *PLoS ONE*, 2020, Volume 15(1): e0226772. doi:10.1371.

9. Hebart M., Schuck N. Current topics in computational cognitive neuroscience. // *Neuropsychologia*. 2020. Volume 147:107621. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2020.107621.

10. Kim J., Lee H., Choi W., Lee K. Encoding information into autonomously bursting neural network with pairs of time-delayed pulses, // *Scientific Reports*, 2019, Volume 9, 1394. doi: 10.1038/s41598-018-37915-7.

11. Nieuwenhuis T., D'Andrea V., Amin H., Di Marco S., Safaai H., Maccione A., Berdondini L., Panzeri S. State-dependent representation of stimulus-evoked activity in high-density recordings of neural cultures. // *Scientific Reports*, 2018, Volume 8(1):5578. doi: 10.1038/s41598-018-23853-x

12. Potter S., El Hady A, Fetz E. Closed-loop neuroscience and neuroengineering. // *Front Neural Circuits*. 2014, Volume 23:8:115. doi: 10.3389/fncir.2014.00115.

13. Soekadar S., Birbaumer N., Slutzky M., Cohen L. Brain-machine interfaces in neurorehabilitation of stroke. // *Neurobiology of Disease*, 2015, Volume 83, Pages 172–179.

14. Wagenaar D., Madhavan R., Pine J., Potter S. Controlling bursting in cortical cultures with closed-loop multi-electrode stimulation. // *J Neurosci.*, 2005, Volume 19:25(3), pp. 680–688.

15. Warwick K. Neuroengineering and neuroprosthetics. // *Brain Neurosci Adv.* 2018, Volume 2:2398212818817499. doi: 10.1177/2398212818817499.

16. Zeldenrust F., Wadman W., Englitz B. Neural Coding With Bursts—Current State and Future Perspectives. // *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2018. Volume 12; 48. doi: 10.3389/fncom.2018.00048.

## SUMMARY

### THE ROLE OF BURSTS IN SENSORY DISCRIMINATION AND RETENTION OF FAVORED INPUTS IN THE CULTURED NEURAL NETWORKS

<sup>1</sup>Goletiani C., <sup>1</sup>Nebieridze N., <sup>1</sup>Kukhianidze O.,  
<sup>2</sup>Songulashvili D., <sup>2</sup>Gigineishvili A.

<sup>1</sup>Free University of Tbilisi, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Georgian Technical University, Tbilisi, Georgia

The capacity of neural tissue to discriminate the sensory signals determines how we recognise the world diversity. Dissociated cortical culture (DCC) homed in a multielectrode array allows mimicking neural networks of the brain and using it for investigation of neural computation processes. This *in vivo-like in vitro* system allows tracking and assessing structural and functional refinement, as well as the ability for information acquisition, processing, and coding in neural networks. We had an increased interest to the burst phenomenon as it represents one of the strongest tools for information coding. We were interested in whether the neural circuitry of DCC was capable of sensory discrimination and memorization of the preferred electric stimuli and to determine the role of bursts in these processes.

Matured DCC from the 30th to 50th day of *in vitro* cultivation were used for the study. In order to simulate a variety of sensory inputs, 300 mV of single, paired-pulse (20 ms interstimulus interval), 1, 5, 10, 20 and 100 Hz stimuli for 1 sec were repeated at random time interval (>10 secs) from effective pairs of electrodes; Activity was registered from all active channels.

The data revealed that during the variety of electric stimulations neurons increased activity in response to one of the stimulus types while responding less effectively to others. Single, 5Hz, and notably PP stimuli were the favored paradigms. The training phase frequently showed a progressive increase in activity level, with short burst prevalence. However, repetition of the preferred stimuli enhanced the occurrence of both tonic and burst evoked responses with prolonged duration throughout the testing phase.

Data shows that neural circuits of DCC have high selectivity to physical properties and spatial position of the sensory inputs and produces early and late responses that include burst elements that may serve as the robust mechanism for reinforcement of the coding information needed for sensory discrimination and learning.

**Keywords:** *in vivo-like in vitro*, dissociated cortical culture, multielectrode array, neural plasticity, sensory discrimination, neural network.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ВСПЫШЕК В СЕНСОРНОЙ ДИСКРИМИНАЦИИ И РЕТЕНЦИИ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВХОДОВ В КУЛЬТУРНЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЯХ

<sup>1</sup>Голетиани Ц.Дж., <sup>1</sup>Небиеридзе Н.Ш., <sup>1</sup>Кухианидзе О.Т.,  
<sup>2</sup>Сонгулашвили Д.П., <sup>2</sup>Гигинеишвили А.В.

<sup>1</sup>Свободный университет Тбилиси; <sup>2</sup>Грузинский технический университет, Тбилиси, Грузия

Способность нервной ткани дискриминировать сенсорные сигналы определяет разнообразие распознавания мира. Диссоциированная кортикальная культура (ДКК),

расположенная в многоэлектродной матрице, позволяет имитировать нейронные сети мозга и использовать их для исследования процессов нейронных вычислений. Эта *in vivo*-подобная *in vitro* система позволяет отслеживать и оценивать структурное и функциональное развитие, а также возможность перцепции, обработки и кодирования информации в нейронных сетях. Особый интерес вызывает феномен вспышки нейронов, поскольку он является одним из самых сильных инструментов кодирования информации.

Целью исследования явилось определить возможность осуществления дискриминации сенсорных стимулов в нервных сетях диссоциированной кортикальной культуры, а также механизм кодирования информации и роль вспышек в этих процессах.

Для исследования использовались зрелые ДКК с 30 по 50 день культивирования *in vitro*. Для имитации различных сенсорных входов 300 мВ одиночных, парно-импульсных (ПИ, межстимульный интервал 20 мс), 1, 5, 10, 20 и 100 Гц стимулы в течение 1 сек воспроизводили в случайном временном интервале (>10 сек) от эффективных пар электродов. Активность регистрировалась со всех активных каналов. Результаты показали, что при различных электрических стимуляциях нейроны повышали активность в ответ на один из типов стимулов, в то время как менее эффективно реагировали на другие стимулы. Одиночные, 5 Гц и особенно ПИ стимулы были предпочтительными парадигмами. Фаза обучения часто демонстрировала прогрессивное повышение уровня активности с доминирующими короткими вспышками. Однако, повторение предпочтительных стимулов усиливало возникновение как тонических, так и вызванных вспышками реакций с продолжительностью на протяжении всей фазы тестирования.

Результаты показали, что нейронные сети ДКК обладают высокой селективностью к физическим свойствам и пространственному положению сенсорных входов и производят ранние и поздние ответы, включающие в себя элементы вспышек, которые могут служить надежным механизмом для подкрепления кодирующей информации, необходимой для сенсорной дискриминации и обучения.

## რეზიუმე

ფეთქებადი აქტიურობის როლი სენსორულ დისკრიმინაციასა და შერჩეული ინფორმაციის შენახვაში ნერვული კულტურის ქსელებში

<sup>1</sup>ც. გოლეტიანი, <sup>1</sup>ნ. ნებიერძე, <sup>1</sup>ო. კუხიანიძე,  
<sup>2</sup>დ. სონღულაშვილი, <sup>2</sup>ა. გიგინეიშვილი

<sup>1</sup>თბილისის თავისუფალი უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ნერვული ქსოვილის უნარი - მოახდინოს სენსორული სიგნალების დისკრიმინაცია, განსაზღვრავს ბუნების მრავალფეროვნების აღქმის შესაძლებლობას. მულტიელექტროდულ მესურზე გაზრდილი დისოცირებული ქერქული კულტურა წარმოადგენს ტვინის ნერვული ქსელების იმიტაციას, რომელიც შესაძლებელია გამოყენებული იყოს ნერვულ სისტემაში გამოთვლითი პროცესების საკვლევადად. ეს *in vivo*-ს მსგავსი *in vitro* სისტემა საშუალებას იძლევა აღირიცხოს და განისაზღვროს ნერვული ქსელების სტრუქტურული

და ფუნქციური ცვლილებები, ინფორმაციის მიღების, დამუშავებისა და კოდირების მექანიზმები.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გაგვეჩვენა, თუ რამდენად შესაძლებელია სენსორული სტიმულების დისკრიმინაციის განხორციელება დისოცირებული ქერქული კულტურის ნერვულ წრეებში, რა სახით ხორციელდება ამ ინფორმაციის კოდირება და რა როლი აკისრია ფეთქებად აქტიურობას ამ პროცესებში.

კვლევა ჩატარდა 30-50 დღის მომწიფებულ *in vitro* დისოცირებულ ქერქულ კულტურაზე. სხვადასხვა სენსორული შესავლის სტიმულაციისთვის გამოყენებული იყო 300 მკ ერთეული, წყვილადი (20 მს სტიმულთაშორისი ინტერვალით), 1, 5, 10, 20 და 100 ჰც-იანი 1 წმ ხანგრძლივობის სტიმულები, რომლებიც მეორედებოდა შემთხვევითი დროის ინტერვალით (>10 წმ). ნეირონული განმუხტვები აღირიცხებოდა ყველა აქტიური არხიდან.

მიღებულმა მონაცემებმა აჩვენა, რომ სხვადასხვა ელექტრული სტიმულის გამოყენების დროს ნეირო-

ნული აქტიურობა იზრდებოდა გარკვეული სტიმულის პასუხად, მაშინ როდესაც სხვა სტიმულებზე პასუხი უმნიშვნელო იყო. ეფექტური აღმოჩნდა ერთეული, 5 ჰც და, განსაკუთრებით, წყვილადი სტიმულები. ტრენირების ფაზა ხშირად პროგრესულად ზრდიდა აქტიურობის დონეს ხანმოკლე ფეთქებადი აქტიურობის სიჭარბით. თუმცა, შერჩეული სტიმულების განმეორება აძლიერებდა როგორც ტონურ, ასევე ფეთქებად გამოწვეულ პასუხებს, რაც გამოვლინდა სტიმულებზე განხორციელებულ პასუხებში მთელი სატესტო პერიოდის განმავლობაში.

შედეგებმა აჩვენა, რომ დისოცირებულ ქერქულ კულტურას აქვს სენსორული შესავლების ფიზიკური თვისებებისა და სივრცითი განაწილების მიმართ მაღალი სელექტიურობა და ვლინდება ადრეულ და მოგვიანო პასუხებში ფეთქებადი აქტიურობის ელემენტებით, რაც, თავის მხრივ, შესაძლოა წარმოადგენდეს მძლავრ მექანიზმს ინფორმაციის კოდირებისთვის სენსორული დისკრიმინაციისა და დასწავლის პროცესში.

## ВЛИЯНИЕ ВАРУСНОЙ ДЕФОРМАЦИИ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ БЕДРА НА СИЛУ МЫШЦ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

<sup>1</sup>Романенко К.К., <sup>2</sup>Карпинская Е.Д., <sup>2</sup>Прозоровский Д.В.

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования;

<sup>2</sup>ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», Харьков, Украина

Современные технологии остеосинтеза, при условии их адекватного применения и бережного отношения к мягким тканям, обеспечивают, в большинстве случаев, оптимальные биомеханические и биологические условия как для сращения диафизарных переломов бедра и голени, так и для восстановления функциональных характеристик поврежденной конечности. Однако, в ряде случаев результатом лечения этих переломов происходит сращение перелома с остаточным смещением фрагментов, иными словами, формируется посттравматическая деформация.

Лечение посттравматических деформаций является самостоятельной (отдельной) задачей ортопедии и травматологии, поскольку не может быть сведено только к нормализации взаимоотношений между фрагментами кости и их стабильной фиксации, как это делается при острой травме. Причиной этого отличия является функционирование поврежденного сегмента в измененных условиях, в результате чего развивается ряд вторичных изменений, часть которых носит адаптивный характер. Необходимость учета этого функционального влияния подчёркивалась еще в 1985 году G. Heirholzer, и К.Н. Müller [10].

При анализе посттравматических деформаций большое внимание уделяется их влиянию на суставы. В частности, показано развитие изменений артрозного характера в прилегающих суставах после внесуставных переломов бедра и голени [7,15-17,23,25].

Нами на математической модели [1], и в эксперименте на животных [2], также оценено влияние посттравматических деформаций, и изучены изменения не только в суставах поврежденной, но контрлатеральной конечности.

Ортопедия-травматология, как отрасль медицины, имеет дело с опорно-двигательным аппаратом, иными словами, костно-мышечной системой. Следовательно, логично оценивать влияние деформации на весь опорно-двигательный аппарат. Но на текущий момент, недостаточно изучено влияние внесуставных деформаций нижних конечностей на работу мышц и всего пояса нижних конечностей. Кроме того, принятие решения о необходимости выполнения корригирующей операции основывается, большей частью, на детальном анализе рентгенограмм [9,10,14,20,22].

Функциональное состояние мышц поврежденного сегмента и конечности, в целом, чаще всего не анализируется и не учитывается при планировании лечебных мероприятий.

Цель исследования - определить влияние варусной деформации бедренной кости на уровне средней трети на силу мышц нижней конечности и минимально необходимую силу мышц для осуществления нормального шага.

**Материал и методы.** Анализ походки проводили в программе OpenSim 4.0 [5]. В основу моделирования взята модель gait2394 [3,6], позволяющей изучать 76 мышц нижних конечностей и туловища. Не масштабированная модель представляет собой объект ростом 1,8 м, массой 75,16 кг.



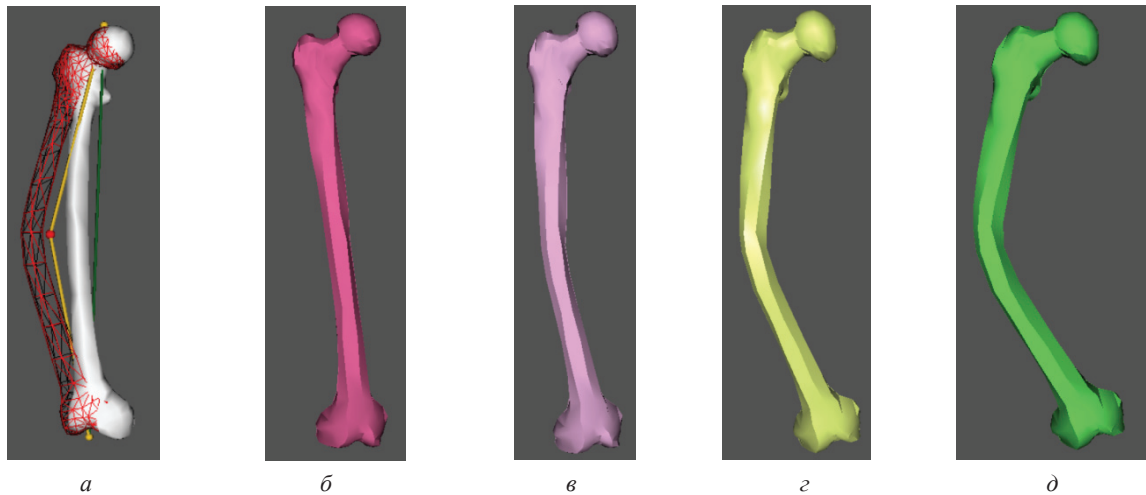


Рис. 1. Деформация базовой модели бедренной кости:  
а) направление деформации базовой изолинии; б) норма (базовая модель);  
в-д) деформация на 15°, 30° и 45°, соответственно

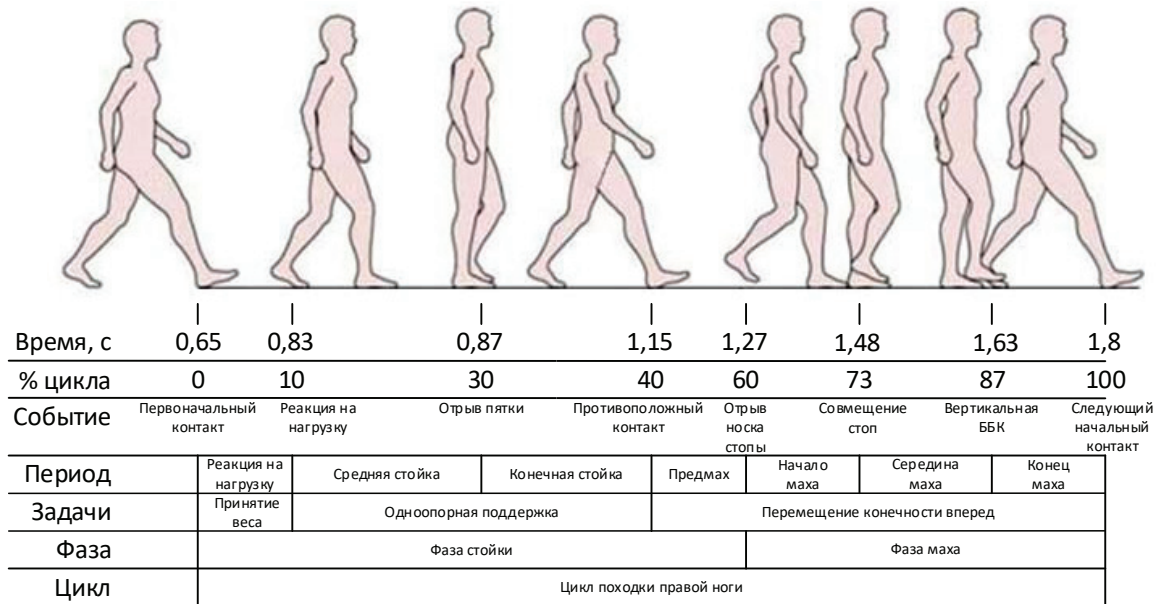


Рис. 2. Диаграмма цикла шага правой ноги (время шага для модели, процент длительности фаз, события цикла, длительность периодов, их задачи, фазы шага)

Для моделирования деформации средней части бедра использовали программу nmsBuilder v2.1 [24]. Исходную модель деформировали искажением основной изометрической оси на 15°, 30° и 45° в латеральном направлении (рис. 1).

Анализ изменения силы мышц нижней конечности проводили относительно времени шага [21].

Рассмотрим цикл походки на примере правой ноги. Шаг состоит из двух фаз: фазы стойки, которая составляет 60 % цикла походки и фазы маха, его длительность составляет 40%. (рис. 2).

Цикл походки описывают 8 событиями [13]:

Первоначальный контакт (0% цикла походки) соответствует началу опоры, когда пятка впервые касается поверхности.

Реакция на нагрузку (10% цикла походки) возникает, когда контралатеральная стопа отрывается от поверхности.

Отрыв пятки (30% цикла походки) соответствует отрыву пятки от поверхности.

Противоположный начальный контакт (50% цикла походки) соответствует контакту стопы противоположной конечности с поверхностью.

Отрыв носка стопы (60% цикла походки), происходит, когда носок правой стопы отрывается от поверхности.

Совмещение стоп (73% цикла походки) - период, когда стопа маховой ноги находится на одной осевой линии со стопой опорной.

Вертикальная большеберцовая кость (87% цикла походки), соответствует моменту, когда большеберцовая кость маховой ноги ориентирована вертикально.

Последним событием является, опять же, начальный контакт, который фактически является началом следующего цикла походки.

Эти восемь событий делят цикл походки на семь периодов.

1. Реакция на нагрузку - период между первоначальным

контактом и отрывом носка стопы противоположной ноги, вес тела принимается опорной конечностью (от 0 % до 10% цикла походки).

2. Средняя стойка - от отрыва носка стопы противоположной конечности до начала подъема пятки (от 10% до 30% цикла походки).

3. Конечная стойка начинается с момента подъема пятки и заканчивается, когда противоположная нижняя конечность касается поверхности (от 30% до 50% цикла походки).

4. Предмах - от контакта стопы контралатеральной конечности до отрыва носка ипсилатеральной стопы, что является временем, соответствующим второму периоду двухопорной поддержки (от 50% до 60% цикла походки).

5. Начало маха - от отрыва носка стопы до момента «смежных стоп» (от 60% до 73% цикла походки).

6. Средина маха - от «смежных стоп» до позиции вертикального положения большеберцовой кости маховой ноги (от 73% до 87% цикла походки).

7. Окончание маха - от вертикального положения большеберцовой кости до непосредственного контакта пятки (от 87% до 100% цикла походки).

Задачи, выполняемые во время циклов

Первые 10% цикла походки соответствуют задаче принятия веса - когда масса тела передается с одной нижней конечности на другую.

Одноопорная поддержка (от 10% до 50% цикла походки) - нагружаемая конечность принимает на себя вес тела, а противоположная - выполняет мах.

Особый интерес представляет период конечной стойки, в котором стопа от полного контакта с поверхностью перека- том переходит на опору на носок стопы.

**Результаты и обсуждение.** *M. gluteus medius* (средняя ягодичная мышца) расположена на латеральной стороне верхней части ягодиц, ниже гребня подвздошной кости. Средние ягодичные мышцы делятся на три порции: волокна задней порции проходят вперед и вниз, средней - вниз, передней - назад и вниз. Все волокна объединяются, образуя уплощенное сухожилие, которое прикрепляется к задней и боковой частям верхней поверхности большого вертела [19]. Основная функция мышцы состоит в отведении тазобедренного сустава: передняя порция отводит, помогает сгибанию и медиальному вращению бедра. Задняя часть отводит и помогает в наружной и боковой ротации бедра. При сгибании бедра все части вращают бедро во внутрь. Средняя ягодичная мышца обеспечивают стабильность таза во фронтальной плоскости. Средняя ягодичная мышца является важной мышцей при ходьбе, беге и нагрузке на одну ногу, поскольку она предотвращает опускание противоположной стороны таза. При отрыве конечности от земли, таз на противоположной стороне имеет тенденцию к опусканию из-за потери опоры снизу, средняя ягодичная мышца поддерживает опускающуюся сторону таза, позволяя другой конечности двигаться вперед для следующего шага. Мышца также поддерживает таз во время ходьбы. Рассмотрим изменение работы мышцы, а именно изменение необходимого усилия для осуществления шага при различных углах деформации (рис. 3).

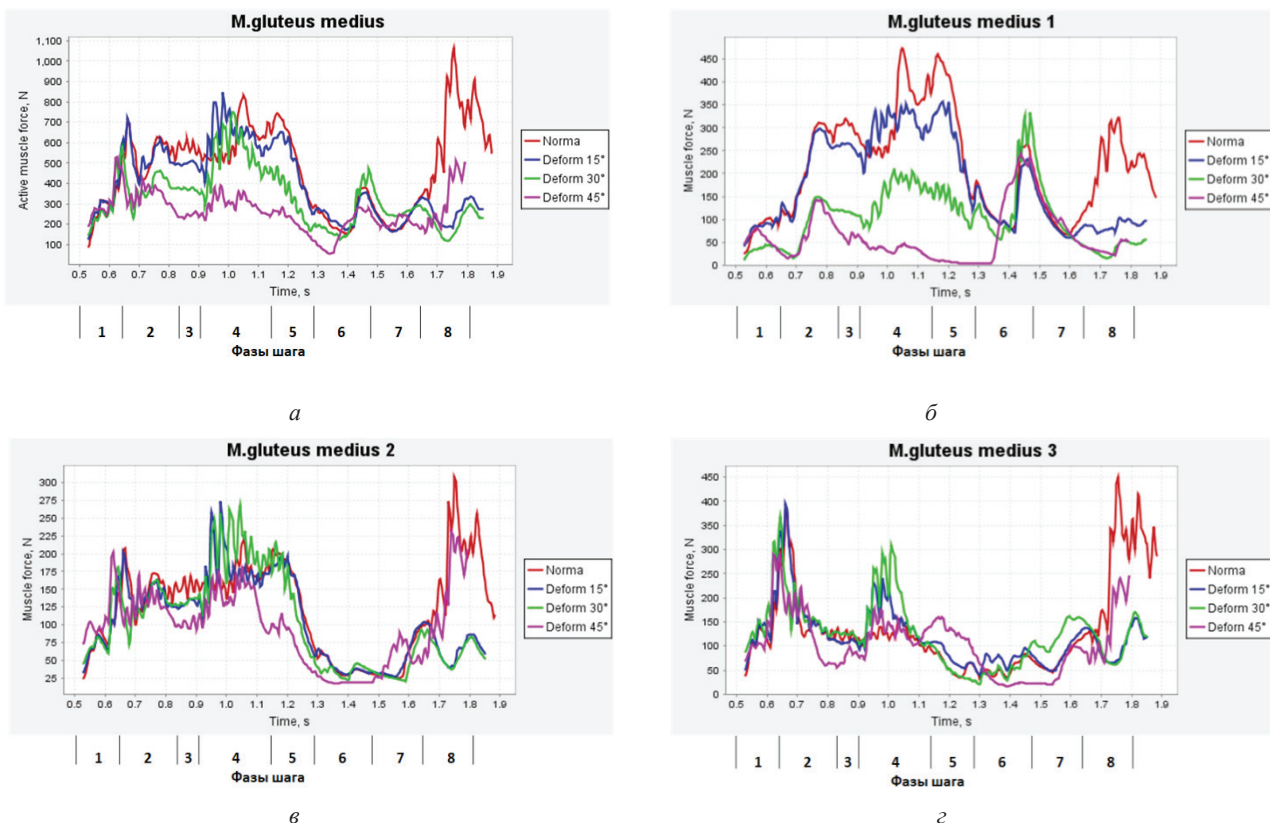


Рис. 3. Сила, которую развивает *M. gluteus medius* (а) и ее порции (б-г) во время ходьбы при разных углах деформации бедренной кости

Максимальное сокращение ягодичной мышцы происходит от первичного контакта до конца периода конечной стойки (от 0,7 до 1,2 с) и фазы маха (от 1,6 с), в момент максимального сгибания бедра. При деформации бедра наблюдается смещение времени сокращения мышцы, а именно при деформации в 15° и 30° суммарный уровень сокращения остается на том же уровне, но начинается раньше, при деформации в 45° - наблюдается снижение общего уровня сокращения мышцы. Очень показателен график *m.gluteus*

*medius 1* (рис. 2, б), на котором видно постепенное снижение уровня необходимой силы мышцы с увеличением степени деформации, и при 45° - практически полное выключение мышцы из процесса. Работа остальных ветвей *m.gluteus medius* мало зависит от степени деформации с исключением периода отрыва пятки и переката стопы на передний отдел (0,9 – 1,2 с).

Рассмотри работу группы мышц подколенных сухожилий (*hamstrings*) (рис. 4, а)

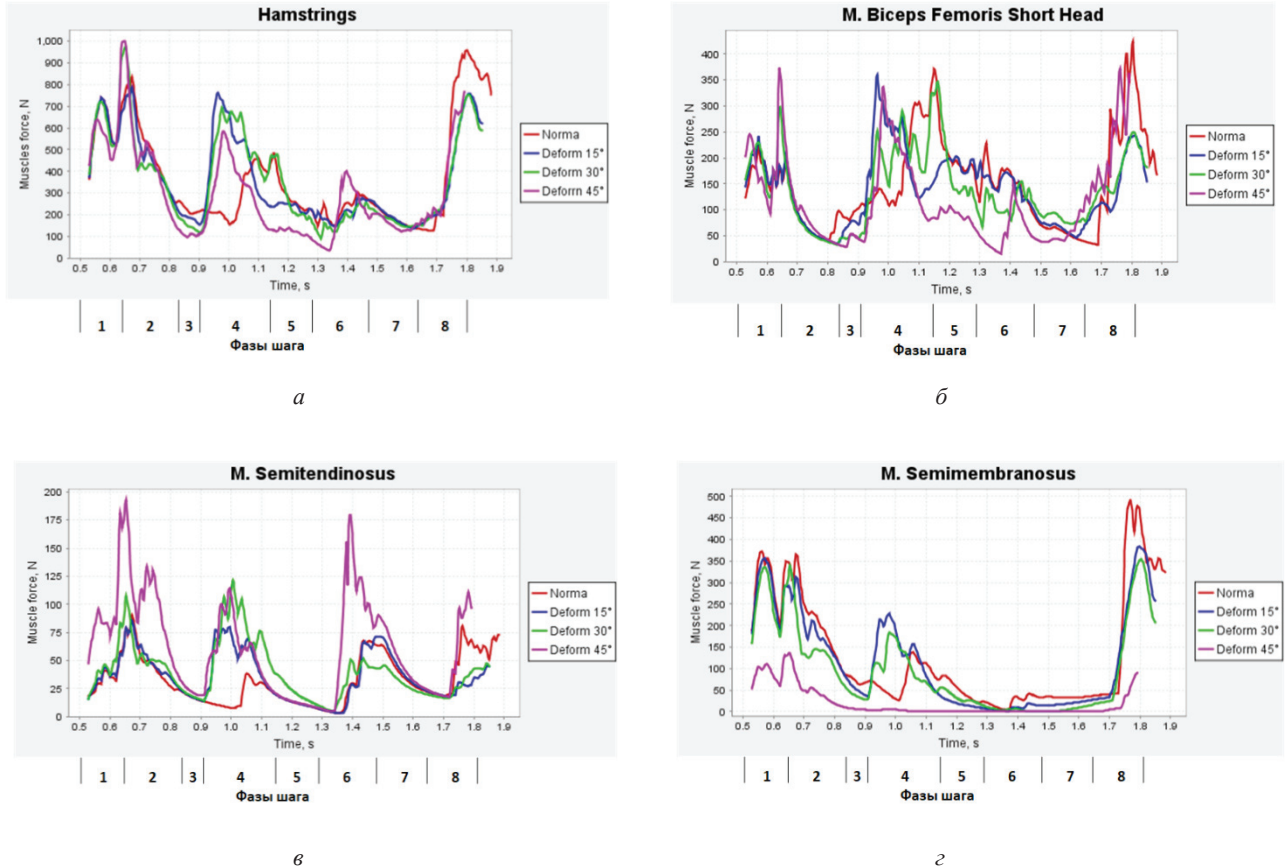


Рис. 4. Сила, которую развивают группы мышц подколенных сухожилий (а): *m.gluteus medius short head* (б), *m.semitendinosus* (в) и *m.semimembranosus* (г)

*M. semitendinosus* (полусухожильная мышца) расположена на задней и медиальной стороне бедра. Участвует в разгибание бедра в тазобедренном суставе, сгибании ноги в колене, внутреннем вращение колена при его сгибании.

*M. semimembranosus* расположен на заднемедиальной стороне бедра в глубине *m.semitendinosus*. Основная функция - сгибание колена, разгибание бедра и внутреннее вращение колена.

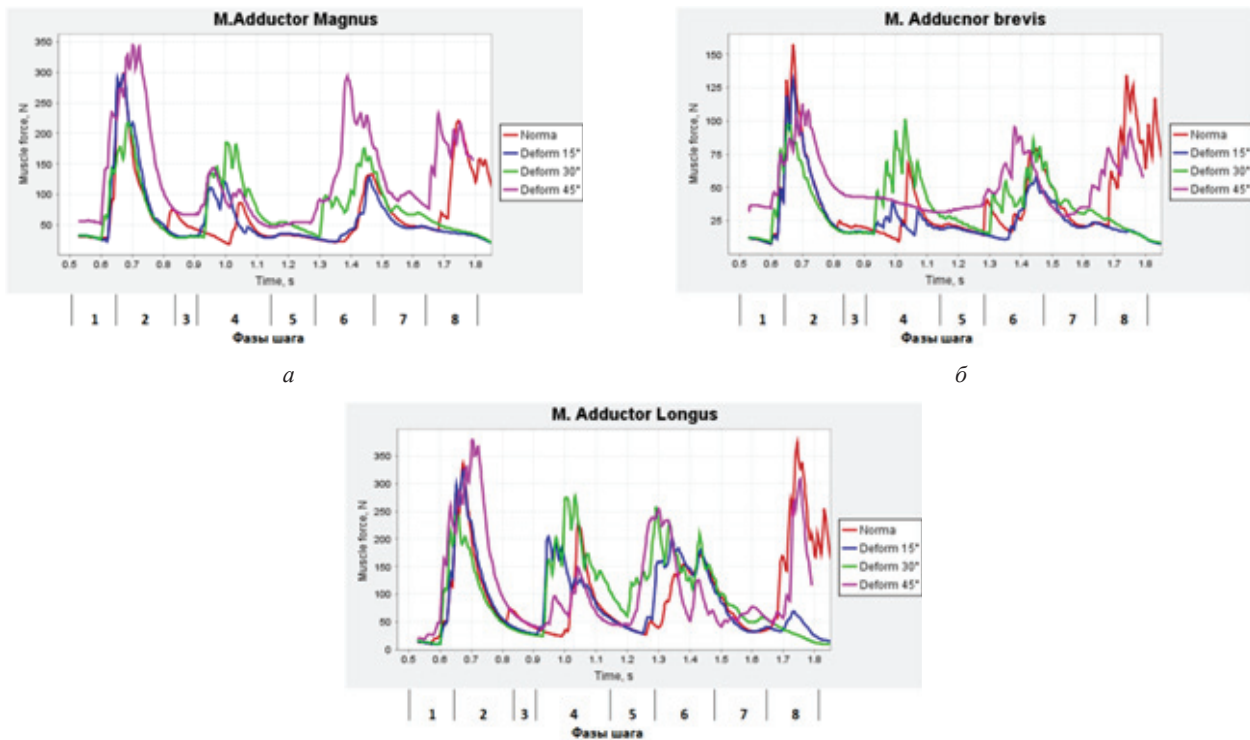
*M. biceps femoris* (двуглавая мышца бедра) - мышца заднего отдела бедра, расположенная в заднебоковой части, состоит из двух «головок»: длинной – *m. biceps femoris long head* и короткой – *m. biceps femoris short head*. Учитывая, что *m. biceps femoris long head* при ходьбе участвует мало, в моделировании будем учитывать только длинную головку мышцы.

Изучение мышц подколенных сухожилий показало, что варусная деформация бедра, изменяющая угол действия мышц, приводит к искажению их работы, а именно значительному увеличению необходимой силы в период конечной стойки (0,9 - 1,1 с) и к раннему смещению сокращения мышцы на 0,2 с – ближе к периоду средней стойки. Если *m.semimembranosus* как более слабая мышца мало влияет на работу подколенных

мышц, то *m.biceps femoris* влияет на более раннее сокращение этой группы мышц, а *m.semitendinosus* – на уровень сокращения, который растет с увеличением угла деформации.

Рассмотрим приводящие мышцы бедра (рис. 5), которые представлены шестью мышцами медиального отдела. Самая большая из них *m.adductor magnus* (приводящая большая мышца), лежит глубоко в короткой (*m.adductor brevis*) и длинной (*m.adductor longus*) приводящих мышцах, состоит из трех пучков. Ее функция состоит в аддукции тазобедренного сустава; передние пучки, способствуют сгибанию, а задние растяжению (разгибанию) бедра. Имея длинное и сильное плечо действия силы, она является основным разгибателем бедра. При одноопорной поддержке *m.add. magnus* контролирует внутреннее вращение бедренной кости, а в конце двухопорной фазы шага (при отрыве пальцев стопы производить внешнее вращение бедренной кости в области бедра. Является главным стабилизатором таза, ограничивая излишнее внутреннее вращение при ходьбе [13]. Все ветви *m.add. magnus* при ходьбе активируются одновременно и синхронно, поэтому следует рассматривать работу мышцы как сумму ее пучков.





6

Рис. 5. Сила, которую развивают приводящие мышцы бедра: *m.add.magnus* (а), *m.add.brevis* (б), *m.add.longus* (в)

*M. Adductor Brevis* (короткая приводящая мышца), основная функция - аддукция и сгибание бедра.

*M. adductor longus* (длинная приводящая мышца) - большая веерообразная мышца расположена в переднемедиальной части бедра, покрывает среднюю часть большой приводящей мышцы и переднюю часть короткой приводящей мышцы, ее основная функция – приведение бедра.

Все приводящие мышцы бедра при ходьбе тянут ноги к середине для сохранения равновесия. Они играют значимую роль в уравнивании таза при стоянии и ходьбе.

Моделирование показало, что все аддукторы изменяют свою работу при деформации бедра, и чем больше деформация, тем сильнее сокращение мышц. Например, *m.add.brevis* при деформации 45° находится в постоянном сокращении. И если деформация в 15° мало влияет на работу мышц, то уже при деформации в 30°, и тем более 45°, наблюдаются резкие периоды сокращения *m.add.magnus* и *m.add.longus* на всем протяжении фазы одноопорной поддержки. В этот период бедро максимально разогнуто.

*Tensor fasciae latae* (TFL) - веерообразная мышца, заключенная между двумя слоями широкой фасции, покрывающая малую ягодичную мышцу и некоторую часть средней ягодичной мышцы. TFL является основным ротатором и слабым абдуктором бедра. Вместе с большой ягодичной мышцей стабилизирует тазобедренный сустав, удерживая головку бедренной кости в вертлужной впадине. TFL вместе с большой ягодичной мышцей способствует стабильности колена во время разгибания, а также при частичном сгибании [8,11,19]. Работа TFL рассмотрена на рис. 6.

TFL уже при 15° деформации бедра показывает изменения в работе увеличением уровня сокращения, начиная с отрыва пятки (0,9 с) до совмещения стоп (1,48 с), при деформации в 30° необходимая сила возрастает. При деформации

45° TFL усиливает сокращение только в период реакции на нагрузку (0,7 – 0,83 с).

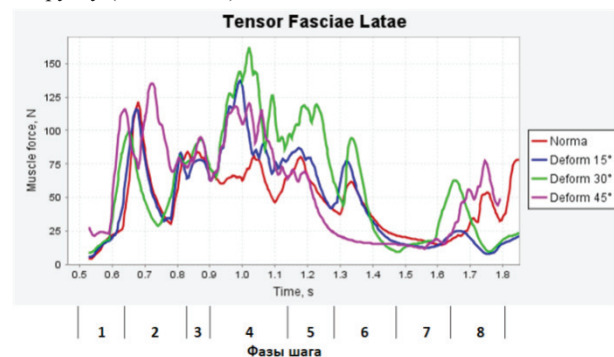


Рис. 6. Сила, которую развивает *Tensor Fasciae Latae* при различных углах деформации

При всех видах деформации в разной степени происходит латеральное отведение бедра и мышца находится в несколько контрактном состоянии, что нарушает условия поддержания равновесия при опоре на конечность, а при ее переносе мышце необходимо совершить работу по подъему и удержанию таза, именно поэтому на графике наблюдаются волны сокращения на всем протяжении шага, кроме периода конца маха.

*M. Quadratus femoris* (квадратная мышца бедра) – мышца наружной группы мышц таза. Обеспечивает внешнее вращение бедра, помогает в приведении бедра и стабилизирует головку бедра в вертлужной впадине [18].

Ввиду своего расположения (практически горизонтально) *m.Quadratus Femoris* очень сильно реагирует на изменение угла отведения бедра, что хорошо показано на рис. 7. С увеличением угла деформации мышца сокращается (вынуж-



денное удлинение) все больше и усилий для приведения бедра требуется больше. Если при деформации в  $15^\circ$  усиление сокращения мышцы происходит только в период конечной стойки, то при деформациях в  $30^\circ$  и более градусов мышца находится в контрактильном состоянии постоянно, причем в момент отрыва носка и фазе маха сокращение мышцы возрастает в 3 и более раза.

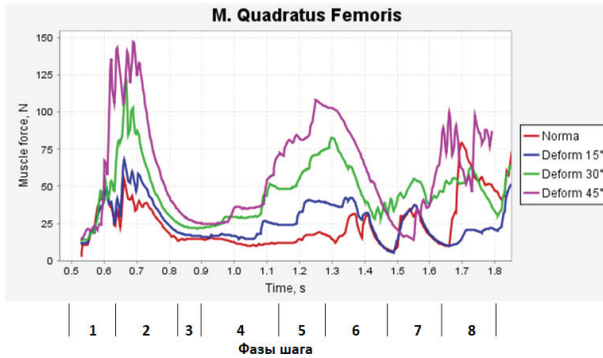
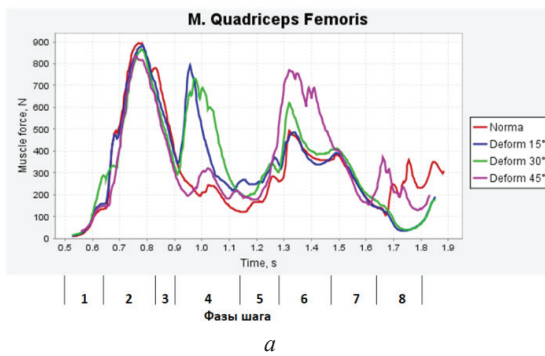
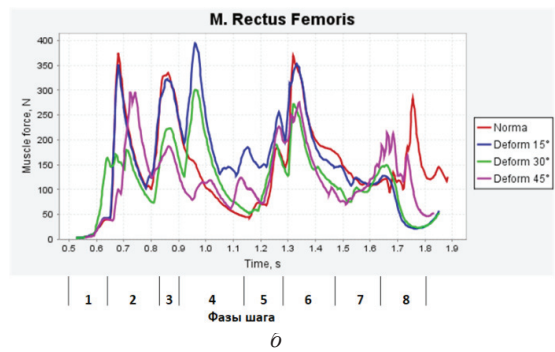


Рис. 7. Сила, которую развивает *m. Quadratus Femoris* при различных углах деформации

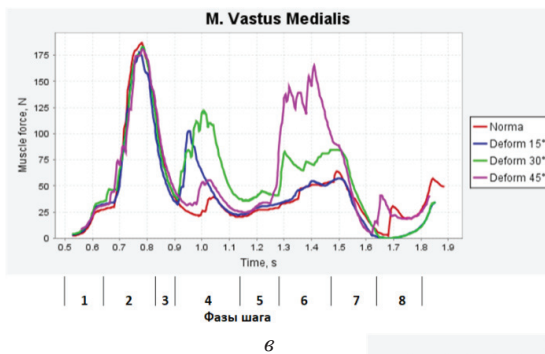
Рассмотрим группу *mm. quadriceps femoris* (четырёхглавая мышца бедра) - самая объёмная мышца человеческого тела [4], является сгибателем бедра и разгибателем колена. Состоит из четырех отдельных мышц: три широкие мышцы бедра *m. Vastus lateralis* (большая латеральная мышца), *m. Vastus medialis* (медиальная широкая мышца бедра), *m. Vastus intermedius* (промежуточная широкая мышца бедра) и *m. Rectus femoris* (прямая мышца бедра), которые расположены в переднем отделе бедра. Мышцы, образующие четырёхглавую мышцу бедра, соединяются проксимальнее колена и прикрепляются к надколеннику через сухожилие четырёхглавой мышцы. Надколенник прикрепляется к большеберцовой кости связкой надколенника. Все квадрицепсы работают над разгибанием (выпрямлением) колена. *M. Rectus femoris* также принимает участие в сгибании бедра, *m. Vastus medialis* приводит бедро и стабилизирует надколенник. Квадрицепсы в основном активны при ударах ногами, прыжках, езде на велосипеде и беге [11], в повседневной жизни они помогают вставать со стула, ходить, подниматься по лестнице и приседать.



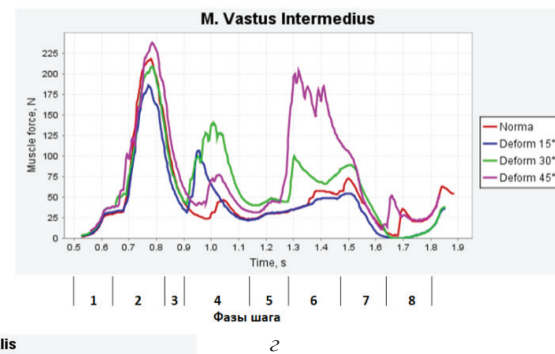
а



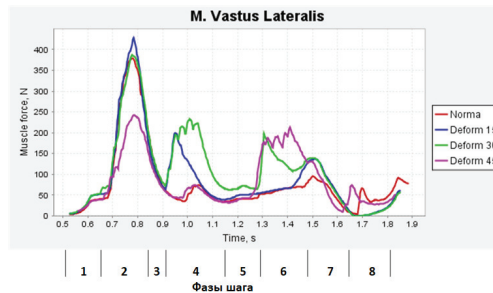
б



в



г



д

Рис. 8. Сила, которую развивает *m. Quadriceps femoris* (а) и ее части - *m. rectus femoris* (а), *m. vastus medialis* (в), *m. vastus intermedius* (г) *m. vastus lateralis* (д) при различных углах деформации

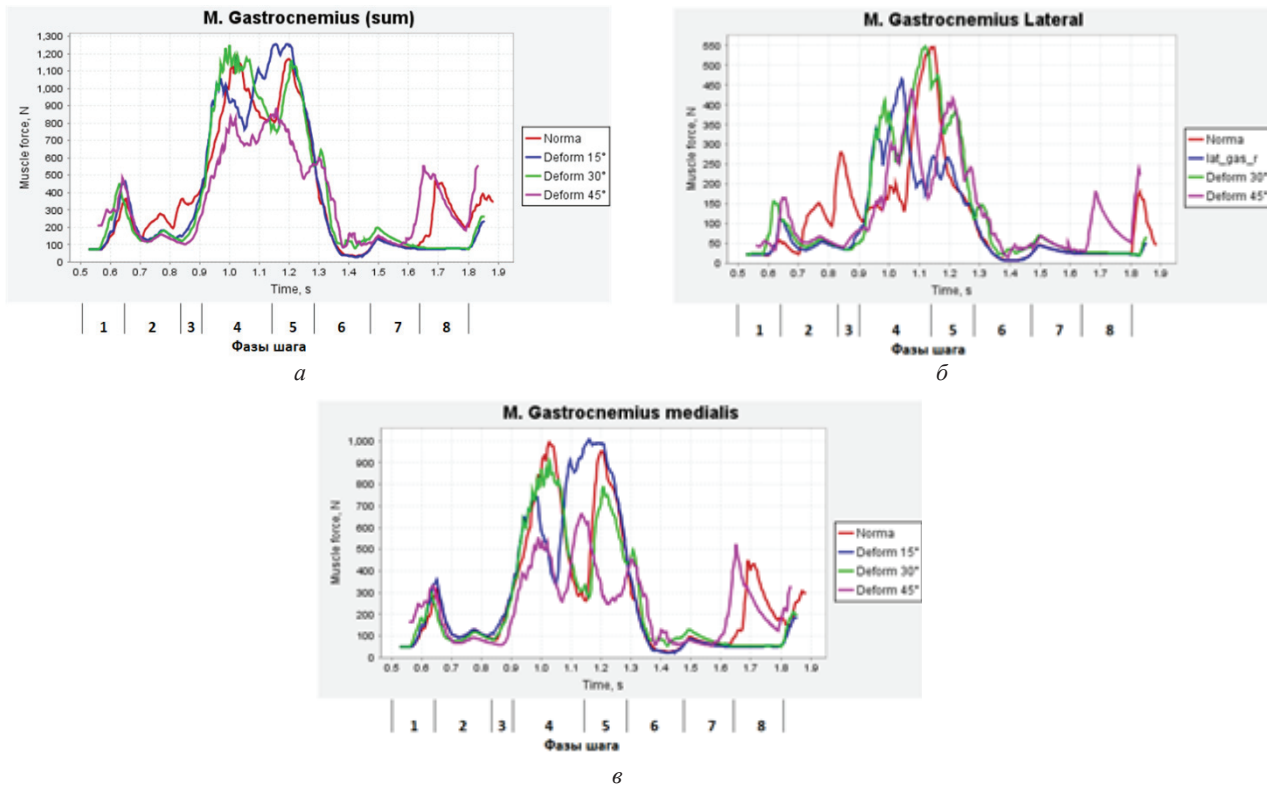


Рис. 9. Сила, которую развивает *m. gastrocnemius* (а) и ее части *m.gastrocnemius lateral* (б), *m.gastrocnemius medial* (в) при различных углах деформации

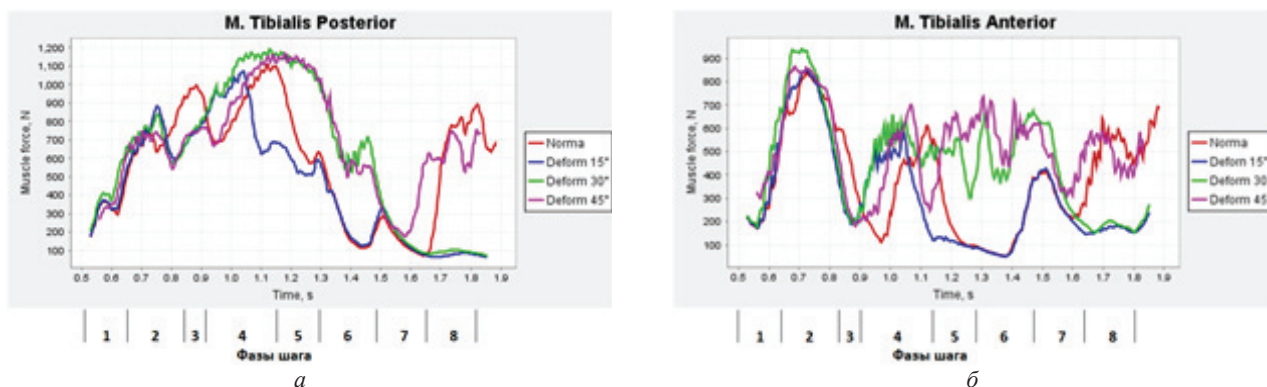


Рис. 10. Сила, которую развивает *m. Tibialis Posterior* (а) и *m. Tibialis Anterior* (б) при различных углах деформации

Суммарное изменение сокращения *mm. quadriceps femoris* (8а) показывает его рост при увеличении деформации более 30° в фазе маха, ответственны за это, в основном, *m.vastus medialis* (рис. 8в), *m. vastus intermedius* (рис. 8г) и *m. vastus lateralis* (рис. 8г). Именно в этой фазе шага происходит активное сгибание, а потом разгибание колена, эти мышцы обеспечивают приведение бедра, которое при деформациях находится в отведенном состоянии. Работа *m. Rectus femoris* (рис. 8, б) представляет собой цепь периодов сокращения и расслабления, показывающих перенапряжение мышцы при любых степенях деформации.

К мышцам задней поверхности голени относят икроножную мышцу (*mm. gastrocnemius*), которая составляет основную массу задней части голени. Это двухсуставная мышца, состоит из медиальной (*m. medial gastrocnemius*) и латеральной (*m. lateral gastrocnemius*) головок, расположенных в задней, верхней половине голени. Икронож-

ная мышца является основным подошвенным сгибателем голеностопного и коленного суставов. При беге, ходьбе или прыжках икроножная мышца обеспечивает значительную движущую силу [19].

График работы *m. gastrocnemius* (9а) в норме показывает два периода сокращения - на 1,0 с (отрыв пятки) и 1,2 с (отрыв носка), что осуществляется поочередным сокращением медиальной (9б) – латеральной (9в) – медиальной (9б) частями мышцы. Деформация вызывает сглаживание сокращения мышцы, т.е. наблюдается на протяжении всей фазы стойки без расслабления. Однако при деформации 45° наблюдается резкое уменьшение уровня сокращения мышц, скорее всего, по причине вынужденно частично разогнутого голеностопного сустава из-за укорочения конечности.

Задняя большеберцовая мышца (*m. Tibialis Posterior*) расположена по задней поверхности голени, глубже *m. Soleus*

и между длинным сгибателем пальцев (*m. Flexor Digitorum Longus*) и длинным сгибателем большого пальца стопы (*m. Flexor Hallucis Longus*). Это ключевая стабилизирующая мышца, поддерживающая медиальный свод стопы.

Средняя большеберцовая мышца (*m. Tibialis Anterior*) расположена на боковой стороне большеберцовой кости, является первичным тыльным сгибателем голеностопного сустава, осуществляет разворот стопы и ее приведение, поддерживает медиальный свод стопы [8].

Мышцы, ответственные за работу стопы *m. Tibialis Posterior* и *m. Tibialis Anterior* довольно сильно изменяют свою работу при деформации бедра. Если при деформации в 15° при работе этих мышц происходит только более раннее их сокращение без изменения уровня сокращения, то при деформации больше 30° *m. Tibialis Posterior* находится в контрактильном состоянии на всем протяжении периода от отрыва пятки до конца шага, а *m. Tibialis Anterior* находится в сокращении постоянно.

В результате моделирования выяснено, что при деформации бедра на уровне средней трети происходит сбой в работе практически всех мышц поврежденной конечности. Особенно отрицательно деформация влияет на группу медиальных мышц бедра (приводящая группа мышц). Вынужденное отведение бедра, увеличивающееся с ростом угла деформации, приводит к тому, что приводящие мышцы бедра находятся в постоянном сокращенном состоянии, что ограничивает возможность их полноценной работы. И если при малых степенях деформации нарушения наблюдаются только при одноопорной поддержке и в период предмаха, то с увеличением деформации нарушения наблюдаются на протяжении всего шага.

Деформация приводит к варусной установке коленного сустава, что также отражается на работе мышц, ответственных за стабилизацию колена и приведение бедра при ходьбе. Поэтому, наблюдаются нарушения в работе мышц голени, которые усугубляются с увеличением выраженности деформации. Стопа при варусной установке коленного сустава, наоборот, принимает вальгусную установку, что приводит к дисбалансу в работе стабилизаторов стопы, а функциональное укорочение конечности при больших деформациях еще больше усугубляет состояние этих мышц, заставляя их быть в сокращении постоянно.

**Выводы.** В заключении следует констатировать, что варусная деформация бедренной кости обуславливает изменение в работе мышц всей нижней конечности. Данный эффект проявляется при минимальной деформации (15°) и напрямую зависит от увеличения ее угла. Очевидно, что чем больше деформация, тем более выражены разнообразными вторичными изменениями, а выполнение корректирующего оперативного вмешательства имеет большое значение для восстановления функциональных возможностей поврежденного сегмента и конечности.

Предметом дальнейших исследований планируется проведение анализа влияния на работу мышц деформации бедра и голени на различных уровнях и различного вида (анте/рекурвация, варус/вальгус). Результаты этих исследований, по всей вероятности, обеспечат разработку тактики ведения больных с различными деформациями бедренной кости, включая хирургическое лечение и реабилитационные мероприятия с учетом характера изменений работы мышц нижних конечностей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Корж МО, Романенко КК, Карпінський МЮ, Прозоровський ДВ, Яресько ОВ. Математичне моделювання впливу деформації стегнової кістки на навантаження суглобів нижньої кінцівки. Ортопедія, травматологія і протезування. 2015; 4: 25-30.
2. Романенко КК, Ашукіна НО, Батура ІО, Прозоровський ДВ. Морфологія суглобового хряща колінного суглоба щурів за умов позасуглобової деформації стегнової кістки. Ортопедія, травматологія і протезування. 2017; 1: 63-71
3. Anderson FC, Pandy MG. Dynamic optimization of human walking. *Journal of Biomechanical Engineering*; 2001; 123: 381-390
4. Bordoni B, Varacallo M. Anatomy, Bony Pelvis and Lower Limb, Thigh Quadriceps Muscle. InStatPearls [Internet] 2018. Stat Pearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513334>
5. Delp SL, Anderson FC, Arnold AS, Loan P, Habib A, John CT, Guendelman E, Thelen DG. OpenSim: Open-Source Software to Create and Analyze Dynamic Simulations of Movement. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*; 2007; 54 (11).
6. Delp SL, Loan JP, Hoy MG, Zajac FE, Topp EL, Rosen JM. An interactive graphics-based model of the lower extremity to study orthopaedic surgical procedures. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*; 1990; 37: 757-767.
7. Ding K, Yang W, Wang H, Zhan S, Hu P, Bai J, Ren C, Zhang Q, Zhu Y, Chen W. Finite element analysis of biomechanical effects of residual varus/valgus malunion after femoral fracture on knee joint. *Int Orthop*. 2021. doi: 10.1007/s00264-021-05039-9.
8. Drake RL, Vogl W, Mitchell AW, Gray H. Gray's anatomy for Students 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier, 2010
9. Engsborg J, Leduc S, Ricci W, Borrelli J. Improved function and joint kinematics after correction of tibial malalignment. *Am. J. Orthop*; 2014; 43 (12): 313-318.
10. Hierholzer G, Müller KH. Corrective Osteotomies of the Lower Extremity after Trauma. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 1985. doi: 10.1007/978-3-642-70774-2
11. Hislop HJ, Montgomery J. Daniels and Worthingham's Muscle Testing: Techniques of Manual Examination. 8th ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2007; p. 201-204;
12. Kary JM. Diagnosis and management of quadriceps strains and contusions. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2010 Oct 1;3(1-4):26-31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2941577/> (last accessed 7.2.2020),
13. Kendall FP, McCreary EK, Provance PG, et al. Muscles: Testing and Function With Posture and Pain, ed 5. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 512 p. ISBN: 0-7817-4780-5
14. Loudon JK, Swift M, Bells S. The clinical orthopedic assessment guide. 2nd ed. Kansas: Human Kinetics; 2008. p.395-408;
15. Marti R (ed), van Heerwaarden RJ (ed.) Osteotomies for Post-traumatic Deformities. Stuttgart-New York-Delhi-Rio: Thieme Verlags gruppe; 2008. 704 p. DOI: 10.1055/b-002-79369
16. McKellop HA, Llinás A, Sarmiento A. Effects of tibial malalignment on the knee and ankle. *Orthop Clin North Am*. 1994; 25(3): 415-23. PMID: 8028885
17. McKellop HA, Sigholm G, Redfern FC, Doyle B, Sarmiento A, Luck JV. The effect of simulated fracture-angulations of the tibia on cartilage pressures in the knee joint. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1991; 73(9): 1382-1391. doi: 10.2106/00004623-199173090-00014
18. Milner SA, Davis TR, Muir KR, Greenwood DC, Doherty M. Long-term outcome after tibial shaft fracture: is malunion



important? J Bone Joint Surg Am. 2002; 84(6): 971-80. doi: 10.2106/00004623-200206000-00011.

19. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Clinically oriented anatomy. 7th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2014;

20. Palastanga N, Soames R. Anatomy and Human Movement: Structure and Function. 6th ed. London, United Kingdom: Churchill Livingstone; 2012.

21. Paley D. Principles of deformity correction. Springer; 2002. 806 p. doi: 10.1007/978-3-642-59373-4

22. Physiopedia: <https://www.physio-pedia.com/Gait>

23. Probe RA. Lower Extremity Angular Malunion: Evaluation and Surgical Correction. J Am Acad Orthop Surg. 2003; 11: 302-31. doi: 10.5435/00124635-200309000-00003.

24. TarrRR, ResnickCT, WagnerKS, Sarmiento A. Changes in tibiotalar joint contact areas following experimentally induced tibial angular deformities Clin Orthop Relat Res. 1985 Oct;(199):72-80.

25. Valente G, Crimi G, Vanella N, Schileo E, Taddei F. NmsBuilder: freeware to create subject-specific musculoskeletal models for OpenSim. Comput Methods Programs Biomed. 2018.

26. van der Schoot DK, Den Outer AJ, Bode PJ, Obermann WR, van Vugt AB. Degenerative changes at the knee and ankle related to malunion of tibial fractures. 15-year follow-up of 88 patients. J Bone Joint Surg Br. 1996; 78(5): 722-5. PMID: 8836057

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF VARUS DEFORMITY AT MIDDLE THIRD OF FEMUR ON THE STRENGTH OF THE LOWER LIMB MUSCLES

<sup>1</sup>Romanenko K., <sup>2</sup>Karpinska O., <sup>1</sup>Prozorovsky D.

*<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; <sup>2</sup>SU "Institute of Pathology of the Spine and Joints named. prof. M.I. Sitenko NAMS of Ukraine", Kharkov, Ukraine*

Treatment of post-traumatic deformities is a separate task of orthopedics and traumatology, because for the normalization of injured limb function requires more than realignment of bone fragments followed with their stable fixation. The analysis of post-traumatic deformities pays attention mostly to their influence on the joints. The functional state of the muscles of the damaged segment and limb, in general, is analyzed very seldom and not taken into consideration in the planning of treatment.

Purpose - to study the effect of varus deformity of the femur at the level of the middle third on the strength of the muscles of the lower limb and to determine the minimal muscle strength required to perform a normal step.

Gait analysis was performed in OpenSim 4.0. The modeling is based on the gait 2394 model. The original model was deformed by distorting the main isometric axis by 15°, 30° and 45° in the lateral direction.

The deformity of femur at middle third initiates the failure of almost all muscles on the injured extremity. The most severe changes were revealed in the adductor muscles. Femur deformity creates varus position of knee joint, that also affects the work of the muscles responsible for knee stabilization and femur adduction while walking. The disorders in lower leg muscles are also noticed, these changes are exacerbated by the increasing of deformity severity. Foot takes a valgus stance when knee joint takes a varus stance, that creates an imbalance in the work of the

foot stabilizers. Moreover, functional shortening of the limb in the conditions of severe deformities further worsens the condition of these muscles and force them to be constantly tense.

The varus deformity of the femur provokes some changes in the muscles of the entire lower limb. This effect is manifested at its minimum severity (15°) and directly depends on the severity of the deformity.

**Keywords:** posttraumatic femur deformity, modeling, muscle strength, femoral varus deformity.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ВАРУСНОЙ ДЕФОРМАЦИИ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ БЕДРА НА СИЛУ МЫШЦ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

<sup>1</sup>Романенко К.К., <sup>2</sup>Карпинская Е.Д., <sup>1</sup>Прозоровский Д.В.

*<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования; <sup>2</sup>ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», Харьков, Украина*

Цель исследования - определить влияние варусной деформации бедренной кости на уровне средней трети на силу мышц нижней конечности и минимально необходимую силу мышц для осуществления нормального шага.

Анализ походки проводили в программе OpenSim 4.0. В основу моделирования использована модель gait2394. Исходную модель деформировали искажением основной изометрической оси на 15°, 30° и 45° в латеральном направлении.

При деформации бедра на уровне средней трети происходит сбой в работе практически всех мышц поврежденной конечности. Особенно страдает приводящая группа мышц. Деформация приводит к варусной установке коленного сустава, что также отражается на работе мышц, ответственных за стабилизацию колена и приведения бедра при ходьбе, наблюдаются нарушения в работе мышц голени, которые усугубляются с увеличением выраженности деформации. Стопа при варусной установке коленного сустава принимает вальгусную установку, что приводит к дисбалансу в работе стабилизаторов стопы, а функциональное укорочение конечности при больших деформациях еще больше усугубляет состояние этих мышц, заставляя их находиться в напряжении постоянно.

Варусная деформация бедренной кости обуславливает изменение в работе мышц всей нижней конечности. Данный эффект проявляется при минимальной деформации (15°) и напрямую зависит от увеличения ее угла.

## რეზიუმე

ბარძაყის ძვლის შუა მესამედის ვარუსული დეფორმაციის გავლენა ქვედა კიდურების კუნთების ძალაზე

<sup>1</sup>კ.რომანენკო, <sup>2</sup>ე.კარპინსკაია, <sup>1</sup>დ.პროზოროვსკი

*<sup>1</sup>ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; <sup>2</sup>პროფ. მ.სიტენკოს სახ. ხერხემლის და სახსრების პათოლოგიის ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა*

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბარძაყის ძვლის შუა მესამედის ვარუსული დეფორმაციის გავლენის



შეფასება ქვედა კიდურების კუნთების ძალასა და კუნთების მინიმალურად აუცილებელ ძალაზე ნორმალური ნაბიჯის შესრულებისათვის.

სიარულის ანალიზი ჩატარდა პროგრამით Open-Sim 4.0. მოდელირების საფუძველად გამოყენებული იყო მოდელი gait2394. საწყისი მოდელის დეფორმაცია განხორციელდა ძირითადი იზომეტრული ღერძის გადახრით ლატერალური მიმართულებით 15°, 30° და 45°-ით.

ბარძაყის ძვლის ქვედა მესამედის დონეზე დეფორმაციის დროს ირღვევა დაზიანებული კიდურის პრაქტიკულად ყველა კუნთის მუშაობა; განსაკუთრებით ზიანდება მომზიდავი კუნთების ჯგუფი. დეფორმაცია იწვევს მუხლის სახსრის ვარუსულ გაჩერებას, რაც ასევე აისახება მუხლის სტაბილიზაციაზე პასუხის-

მგებელ და სიარულის დროს ბარძაყის მომზიდავი კუნთებზე; აღინიშნება წვივის კუნთების მუშაობის დარღვევები, რაც ღრმავდება დეფორმაციის გამოხატვის ხარისხის ზრდასთან ერთად. მუხლის სახსრის ვარუსული გაჩერების დროს ტერფი იღებს ვალგუსურ დეფორმაციას, რაც იწვევს დისბალანსს ტერფის მასტაბილიზებელი კუნთების მუშაობაში, ხოლო კიდურის ფუნქციური დამოკლება დიდი დეფორმაციების დროს უფრო მეტად აუარესებს ამ კუნთების მდგომარეობას, განსაზღვრავს რა მათ მუდმივად დაძაბულ მდგომარეობაში ყოფნას. ბარძაყის ძვლის ვარუსული დეფორმაცია განაპირობებს მთლიანად ქვედა კიდურის კუნთების მუშაობის ცვლილებებს. ეს ევკქტი ვლინდება მინიმალური დეფორმაციის დროს (15°) და პირდაპირ არის დამოკიდებული მისი კუთხის გაზრდაზე.

---

## DEPENDENCE OF PROSTATE TISSUE PERMEABILITY ON THE WAVELENGTH OF RADIATION IN THE INFRARED RANGE OF THE SPECTRUM

Abazadze S., Khuskivadze A., Kochiashvili D., Partsvania B.

Tbilisi State Medical University, Department of Urology, Georgia

Among oncological diseases, prostate cancer (PC) ranks second in mortality among men after lung cancer [1]. Therefore, there is a lot of research on this disease by the leading scientists in the world. An important role in the recovery of the patient is given to the early diagnosis of prostate cancer, which allows timely, effective and adequate treatment.

A pivotal role in the diagnosis of prostate cancer has been the discovery of prostate-specific antigen, an enzyme that is produced directly by the prostate gland and is part of the prostate secretion [2,6,8]. There is an insurmountable barrier for this enzyme between the stroma of the prostate gland and the blood vessels, which is violated in the development of prostate cancer and its level rises in the blood serum (norm <4 ng/ml) [4].

Determination of prostate-specific antigen and the digital-rectal examination of prostate the are the studies that allow us to suspect the prostate cancer. Suspicion is substantiated by transrectal biopsy of the prostate gland, during biopsy 12 to 24 specimens of the prostate gland should be taken and their histomorphological and immunohistochemical examination should be performed. However, prostate biopsy is not a complete study either, as in 30-34% of cases patients need to have a repeated biopsy to confirm the diagnosis [3,9,10], which, as you know, is a very invasive method. In addition, after the diagnosis of prostate cancer, it is necessary to conduct imaging studies to study the spread of the tumor, these studies are: magnetic resonance imaging, radioisotope scan of the bones, etc. [5,6].

**Objective:** The objectives of our research are:

1. Develop a more accurate imaging method of prostate cancer using infrared radiation;
2. Using this method, determine the localization of the tumor area on the prostate gland
3. Develop a computer program that will be able to process the received image and detect prostate cancer tissue at 95% confidence intervals
4. Scan the prostate cancer tissue with different degrees of aggressiveness through a computer program
5. The obtained data should be processed statistically.

**Material and methods.** In order to achieve this goal, the following tasks were set, to study the dependence of the permeability of prostate tissue on the wavelength of radiation in the infrared range of the spectrum.

Experiments have shown that visible light does not pass through the prostate tissue; This tissue is permeable to infrared rays. Studies have shown that the permeability of infrared rays depends on the wavelength. It was experimentally determined that the highest permeability was found in the wavelength range 840-860 nm. It has also been found that benign prostatic hyperplasia and prostate cancer tissue are characterized by varying permeability to infrared radiation. Healthy tissue has been shown to have the highest permeability to infrared radiation. Tumor tissue permeability is much lower than that of healthy tissue. Prostate tissue permeability with benign hyperplasia is between the permeability of healthy and tumor tissues. The first figure shows the results of this study.

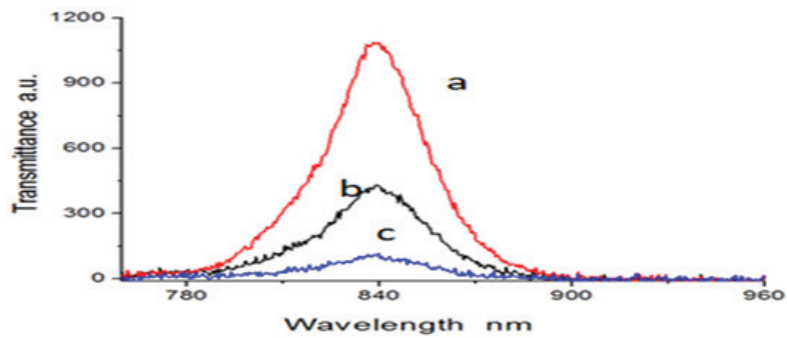


Fig. 1. The dependence of the permeability of prostate tissues of the same thickness on the wavelength of radiation. Graph A- is a graph of the dependence of healthy tissue on the wavelength of permeability. The maximum value of penetration is 1100 conditional units (C.U). Graph C - The graph corresponds to the permeability of the cancerous tissue - the maximum value is 140 C.U. Graph B- corresponds to benign hyperplastic tissue. Maximum permeability 480 C.U. The wavelength of the radiation is measured on the abscissa, the permeability to the ordinate in "conditional units (C.U)

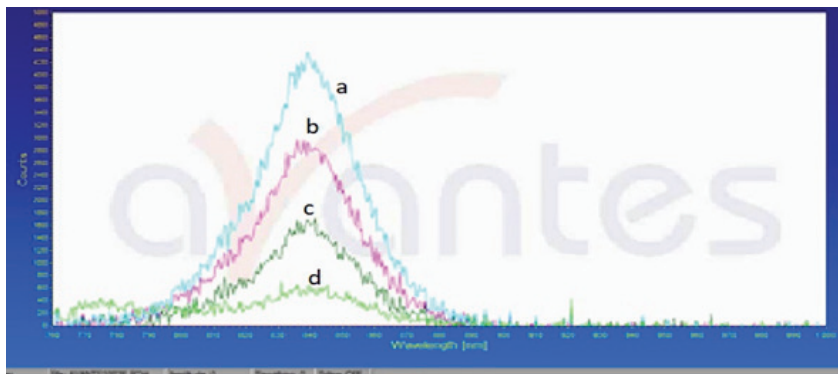


Fig. 2. Permeability coding with tissue thickness for healthy prostate tissue. A - Graph corresponds to 2 mm thick tissue, B - Graph corresponds to 6 mm thick tissue, C - Graph corresponds to 8 mm thick tissue, D - 15 mm thick tissue. The corresponding maximum permeabilities are 435 C.U, 300 C.U, 160 C.U and 50 C.U

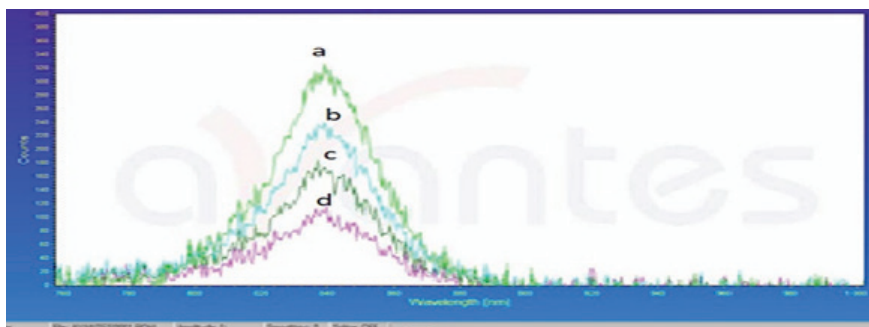


Fig. 3. Correlation of permeability with tissue thickness. Following tissues are non-cancerous (benign hyperplasia). A - The graph corresponds to a 5 mm thick tissue, with a maximum penetration value of 320 C.U. B - corresponds to 10 mm thick tissue, maximum penetration value 220 C.U, C - corresponds to 15 mm thick tissue, maximum penetration value 170 C.U. In all cases the maximum permeability will be set at 840 nm. On the axis of the abscisses is given the wavelength of the radiation nm, on the axis of the ordinates - permeability C.U

Thus, the maximum permeability for all three weaves is observed at the same wavelength, namely 840 nm.

The dependence of the permeability of infrared radiation on prostate tissue to tissue thickness was studied. Experiments have shown that the permeability of infrared rays depends on the thickness of the prostate tissue. The greater is the thickness, the less is permeability and vice versa. Figure 2 shows the thickness-dependent infrared radiation for healthy prostate tissue.

It has been experimentally found that in the case of non-cancerous prostate tissue, the dependence of the maximum value of permeability on the thickness of the tissue is linear. Figure 3 shows this relationship for benign prostatic hyperplasia tissues.

The dependence of the maximum value of permeability on the tissue in this case is approximately linear, similar to that of healthy tissue.

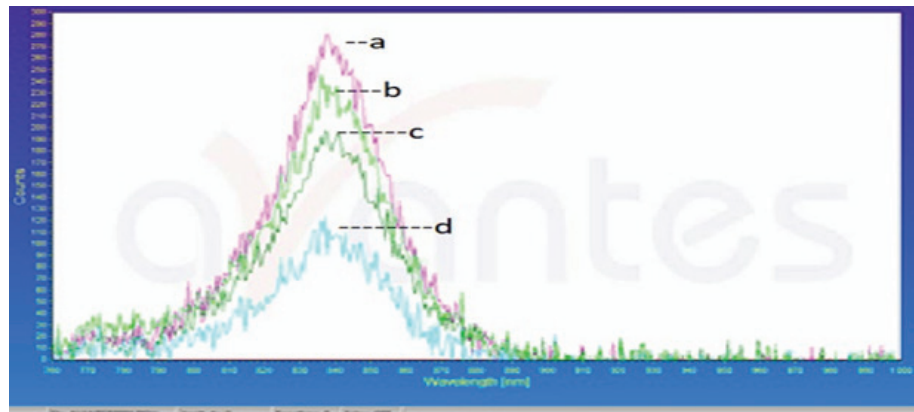


Fig. 4. Permeability dependence of tissue thickness for prostate cancer tissues. A - corresponds to 2 mm thick tissue permeability, B - corresponds to 4 mm thick tissue, Ch - corresponds to 6 mm thick tissue, D - corresponds to 10 mm thick tissue. The corresponding maximum permeability for each schedule is 280 C.U., 240 C.U., 185 C.U. and 90 C.U. respectively

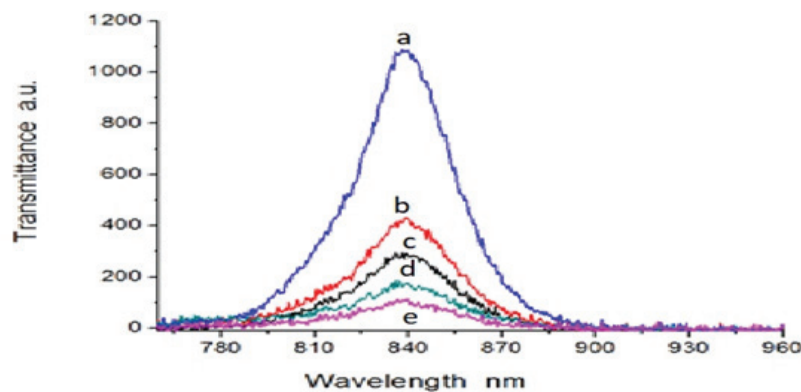


Fig. 5. The dependence of permeability on the intensity and wavelength of radiation emitted by a source. In all cases the maximum transmittance was observed at a wavelength of 840 nm. A - corresponds to the case of a source when the maximum radiation intensity is equal to 160 MW / steradian. B - corresponds to the source intensity at 35 MW / steradian. C - corresponds to the source power at 25 MW / steradian, D - corresponds to the source power at 10 MW / steradian, E - corresponds to the source power at 4 MW / steradian

For prostate cancer tissue, the above relationship is not linear. Figure 4 shows the dependence of tumor tissue permeability on tissue thickness.

The dependence of permeability on the intensity of infrared source radiation was studied. For this purpose, emitters of different power were used in the experiments, While the emitted infrared wavelength and the tissue thickness were constant. Figure 5 shows one example of this relationship.

**Conclusion.** Thus, experiments have shown that infrared radiation penetrates well into the prostate tissue. Maximum permeability will be observed in the range of 840-860 nm wavelengths. The permeability of cancerous, noncancerous and healthy prostate tissues is different: the highest permeability is characterized by healthy tissue. Cancerous tissue permeability is minimal. Permeability management can be performed by adjusting the radiation intensity of the radiation source. Dependence of permeability on tissue thickness is linear for healthy tissue and sharply non-linear for tumor tissue.

## REFERENCES

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
2. Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *New England Journal of*

*Medicine* 2014; 344(18):1373–1377.

3. Faraz A. Baig, Amna Hamid, Talat Mirza, and Serajuddaula Syed. Ductal and Acinar Adenocarcinoma of Prostate: Morphological and Immunohistochemical Characterization, *Oman Med J.* 2015 May; 30(3): 162– 166. doi: 10.5001/omj.2015.36
4. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 2017; 123(4):592–599.
5. Luechinger, R.; Duru, F.; Candinas, R.; Boesiger, P. (2014). "Safety considerations for magnetic resonance imaging of pacemaker and ICD patients". *Herzschrittmacher-therapie und Elektrophysiologie* 15: 73.
6. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, et al. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology.* 1997;50:710–714.
7. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine* 2016; 350(22):2239–2246.
8. Twilt J, Van Leeuwen K.G, Huisman H.J, Fütterer J. J, M. Artificial intelligence based algorithms for prostate cancer classification and detection on magnetic resonance imaging: a narrative review *Diagnostics (Basel)*, 11 (2021), p. 959
9. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, Van den Bergh R.C.N, Bar-

entsz J.O., Roobol M.J. A European Model for an Organised Risk-stratified Early Detection Programme for Prostate Cancer Eur Urol Oncol. (2021), 10.1016/j.euo.2021.06.006 Google Scholar [48]

10. Wynants L, Van Smeden M, McLernon D. J., Timmerman D., Steyerberg E.W, Van Calster B. Three myths about risk thresholds for prediction models BMC Med, 17 (2019), 192.

### SUMMARY

#### DEPENDENCE OF PROSTATE TISSUE PERMEABILITY ON THE WAVELENGTH OF RADIATION IN THE INFRARED RANGE OF THE SPECTRUM

Abazadze S., Khuskivadze A., Kochiashvili D., Partsvania B.

*Tbilisi State Medical University, Department of Urology, Georgia*

Prostate biopsy is considered to be one of the most aggressive and invasive methods in the diagnosis of prostate cancer. The researchers' efforts are aimed at using alternative and less invasive methods to manifest this disease at an early stage.

The authors propose infrared radiation as a method of such research, which, as studies have shown, is characterized by different permeability to tumorous, healthy and hyperplastic prostate tissue, in particular, the more damaged the prostate tissue, the lower its degree of permeability.

Experimentally determined that the highest permeability was found in the wavelength range 840-860 nm. It has been found that cancerous, non-cancerous and healthy prostate tissues are charac-

terized by different permeability to infrared radiation. Healthy tissue has been shown to have the highest permeability to infrared radiation. Cancerous tissue permeability is much lower than that of healthy tissue. Prostate tissue permeability with benign hyperplasia is between the permeability of healthy and tumor tissues.

Infrared beam transmittance control can be performed by adjusting the radiation intensity of the emitting source. Dependence of permeability on tissue thickness is linear for healthy tissue and sharply non-linear for tumor tissue.

**Keywords:** infrared beam transmittance control, permeability of the infrared beam in the prostate gland, tissue thickness, prostate cancer.

### РЕЗЮМЕ

#### ЗАВИСИМОСТЬ ПРОНИЦАЕМОСТИ ТКАНЕЙ ПРОСТАТЫ ОТ ДЛИНЫ ВОЛНЫ ИЗЛУЧЕНИЯ В ИНФРАКРАСНОМ ДИАПАЗОНЕ СПЕКТРА

Абазадзе С.Г., Хускивадзе А.А., Кочиашвили Д.К., Парцвания Б.С.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра урологии, Грузия*

Биопсия простаты считается одним из самых агрессивных и инвазивных методов диагностики рака простаты. Усилия исследователей направлены на использование альтернативных и менее инвазивных методов для выявления этого заболевания на ранней стадии.

В качестве метода такого исследования авторы предлагают инфракрасное излучение, которое, как показали исследования, характеризуется различной проницаемостью для опухолевой, здоровой и гиперплазированной ткани простаты, в частности, чем больше повреждена ткань простаты, тем ниже степень ее проницаемости.

Экспериментально определено, что самая высокая проницаемость обнаружена в диапазоне длин волн

840-860 нм. Выявлено, что раковые, незлокачественные и здоровые ткани простаты характеризуются различной проницаемостью для инфракрасного излучения. Доказано, что здоровые ткани имеют самую высокую проницаемость для инфракрасного излучения.

Проницаемость раковой ткани намного ниже, чем здоровой. Проницаемость ткани простаты при доброкачественной гиперплазии находится между проницаемостью здоровой и опухолевой тканей. Контроль проницаемости инфракрасного луча может осуществляться путем регулировки интенсивности излучения источника. Зависимость проницаемости от толщины ткани является линейной для здоровой ткани и резко нелинейной - для опухолевой ткани.

რეზიუმე

პროსტატის ქსოვილის განჭოლვადობის დამოკიდებულება გამოსხივების ტალღის სიგრძისაგან სპექტრის ინფრაწითელ დიაპაზონში

ს.აბაზადე, ა.ხუსკივაძე, დ.კოჩიაშვილი, ბ.ფარცვანია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უროლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

პროსტატის კიბოს დიაგნოსტიკაში პროსტატის ბიოფსია ერთ-ერთ აგრესიულ და ინვაზიურ მეთოდად ითვლება. მკვლევართა ძალისხმევა მიმართულია ალტერნატიული და ნაკლებად ინვაზიური მეთოდების გამოყენებით ადრეულ ეტაპზე მოხდეს აღნიშნული დაავადების მანიფესტირება.

ავტორები ასეთი კვლევის მეთოდად გეთავაზობენ ინფრაწითელ გამოსხივებას, რომელსაც, როგორც

კვლევებით დადგინდა, ახასიათებს სხვადასხვა განჭოლვადობა სიმსივნური, ჯანმრთელი და ჰიპერპლაზირებული პროსტატის ქსოვილის მიმართ, კერძოდ, რაც უფრო მეტად არის დაზიანებული პროსტატის ქსოვილი, მით ნაკლებია მისი განჭოლვადობის ხარისხი.

კვლევები ტარდება ოპერაციულ მასალაზე. შექმნილია მოდელი და კომპიუტერული პროგრამა, რომელიც



მელიც საშუალებას იძლევა მომავალში მეტოდიკა გამოყენებული იყოს პაციენტებში. ინფრაწითელი სხივის განჭოლვადობის მართვა შესაძლებელია შესრულდეს გამომსხივებელი წყაროს გამოსხივების ინ-

ტენსიობის რეგულირებით. განჭოლვის დამოკიდებულება ქსოვილის სისქისაგან წრფივია ჯანმრთელი ქსოვილისათვის და მკვეთრად არაწრფივი - სიმსივნური ქსოვილისათვის.

## TRACKING PREGNANCY OUTCOMES: DATA FROM BIRTH REGISTER OF GEORGIA

Goksadze E., Pitskhelauri N., Chikhladze N., Kereselidze M.

*Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Georgia  
National Center of Disease Control and Public Health, Georgia*

Reliable and high quality data are critical to identify issues related to maternal health and factors affecting the reproductive health as well as to measure progress towards the Sustainable Development Goals [1-3].

In high-income countries there is a practice of comprehensive national vital statistics and health register systems [4-6]. While demands for reliable and timely data are growing, information systems in most low- and middle-income countries (LMICs) are currently not adequate to the task [7,8]. They couldn't provide countries with reliable and timely data on all factors, affecting fertility and reproductive health needed for assessing the impact of some health programs for female population.

In LMICs nationwide surveys have been the main source for reproductive health policies and planning. Three rounds of nationwide Reproductive Health Surveys (RHS), developed by the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and financed by UN, were conducted in Georgia, the last one in 2010. Set within the context of overall social and economic development in Georgia, the aim of the 2010 survey was to obtain the national and regional estimates of basic demographic and reproductive health indicators. Since 2010, there was a lack comprehensive information on reproductive health status and utilization of reproductive and maternal health care [9].

In 2016, an electronic case-based system for antenatal and obstetric services, so called "Georgian Birth Registry" (GBR), which provides continuous monitoring of pregnant women from the first antenatal visit until childbirth, was introduced throughout the country. GBR was established in collaboration with Norwegian partner (The Arctic University of Norway) having a rich experience of working on registry systems. DIKU founded Project „Georgian-Norwegian Collaborative in Public Health" aimed to enhance the knowledge transfer in register-based epidemiology for using large database of BR as an evidence for identification of emerging issues of maternal and child health in the antenatal and perinatal phases and for improving maternal and child health in the country [10]. It was an innovative approach and important step forward, as it gave the possibility to describe maternal and child health, as well as reproductive health issues in correlation with different social factors, which influenced the fertility and pregnancy outcomes [11].

The correlation between women's education and reproductive health is strongly observed across the regions and time, but differs by countries [12,13]. There is also a growing literature on the relationship between female employment and fertility. Some studies ar-

gue that the causal effect travels from female labor participation to fertility and other studies argue the opposite [14]. It would be useful for policymakers in Georgia to understand the mechanisms through which female education or socioeconomic factors such as an employment status and place of residence affect fertility in the contexts in which these outcomes are observed. In Georgia there is a lack of study addressing pregnancy outcomes. The aim of the research is to study influence of education, employment status and place of residence on pregnancy outcomes among women in Georgia.

**Material and methods.** Georgian Birth Registry (GBR) data from 2018 has been used for this study. The majority of variables of the database contain empty values for some records. Thus, only valid values were taken for the analysis (empty values were skipped).

**Results and discussion.** The total number of all pregnancies with the outcome (delivery or abortive outcome) in 2018 was 73726, among them the share of deliveries was 68%, abortions - 31%. More than half (52%) of all pregnancies with the outcome in 2018 were indicated as unplanned. Higher percent of unplanned pregnancies was indicated among rural women (51%), less educated (67%) and temporally unemployed (87%) women.

The total number of deliveries in Georgia significantly decreased from 61928 in 2010 to 50468 in 2018. Lower share of deliveries revealed in employed women. 38% of deliveries with the outcome in 2018 were indicated as unplanned, among them 58% was indicated in women with low educational level, 83% - in temporally unemployed and 57% in urban women.

Eight antenatal visits are financed by the government of Georgia in the frame of state program (Ministry of Labor, Health and Social Care of Georgia 2017). Out of the total number of deliveries, deliveries with the timely initiated first visit (<12 weeks) was 73%. Timely initiation of first visit was more common in urban areas than in rural areas (76% vs. 71%), among women with university education (79%) and employed women (82%).

The share of all caesarean section out of total number of deliveries has been carried out by 42% in Georgia. Since 2000, the number of caesarean sections has been increased almost 5 times and the rate of C-Sections in Georgia is one of the highest among all countries of WHO European Region (15). The share of C-Sections performed without indication in all age groups didn't exceed 14%, although it was the much higher in the age group under 20 years - 25%. Share of C-Sections performed without indication was more common in less educated (52%) and temporally unemployed women (79%), in urban areas (60%).

Table 1. Deliveries, Georgia, 2018\*

| Variables                 | Deliveries     |       | Deliveries with the first visit <12 weeks |       | C-Sections, without indication |       |
|---------------------------|----------------|-------|---|-------|--------------------------------|-------|
|                           | Number         | %     | Number                                    | %     | Number                         | %     |
| <b>Education</b>          | <b>N 44761</b> |       | <b>N 33256</b>                            |       | <b>N 2717</b>                  |       |
| Preschool                 | 322            | 0.7%  | 227                                       | 70.5% | 12                             | 0.4%  |
| Secondary                 | 23665          | 52.9% | 16487                                     | 69.7% | 1410                           | 51.9% |
| Technical/Professional    | 2765           | 6.2%  | 2253                                      | 81.5% | 184                            | 6.8%  |
| University                | 18009          | 40.2% | 14289                                     | 79.3% | 1111                           | 40.9% |
| <b>Place of residence</b> | <b>N 50468</b> |       | <b>N 37037</b>                            |       | <b>N 3030</b>                  |       |
| Urban                     | 25152          | 49.8% | 19055                                     | 75.8% | 1828                           | 60.3% |
| Rural                     | 25316          | 50.2% | 17982                                     | 71.0% | 1202                           | 39.7% |
| <b>Workplace</b>          | <b>N 34080</b> |       | <b>N 25231</b>                            |       | <b>N 2070</b>                  |       |
| Temporarily unemployed    | 27543          | 80.8% | 19840                                     | 72.0% | 1641                           | 79.3% |
| Employed                  | 6537           | 19.2% | 5391                                      | 82.5% | 429                            | 20.7% |

\* Data do not contain empty values

Table 2. Distribution of cases by place of residence, <20 age group, Georgia, 2018

| Variables   | Place of residence |       |
|---|--------------------|-------|
|   | Urban              | Rural |
| <b>Pregnancies</b>  |                    |       |
| Number of pregnancies                                     | 1120               | 1534  |
| Share of pregnancies                                      | 42.3%              | 57.7% |
| Number of unplanned pregnancies                           | 532                | 805   |
| Share of unplanned pregnancies                            | 47.5%              | 52.5% |
| <b>Deliveries</b>   |                    |       |
| Number of Deliveries                                      | 689                | 1640  |
| Share of deliveries                                       | 29.6               | 70.4% |
| Share of deliveries with the timely first visit <12 weeks | 69%                | 69%   |
| Number of C-Sections                                      | 201                | 433   |
| Number of C-Sections without indication                   | 74                 | 86    |
| Share of C-Sections without indication                    | 36.8%              | 19.9% |
| <b>Abortions</b>  |                    |       |
| Number of Abortions                                       | 226                | 285   |
| Share of Abortions  | 44.2%              | 55.8% |
| Number of Induced Abortions                               | 92                 | 157   |
| Share of Induced Abortions                                | 40.7%              | 55.1% |

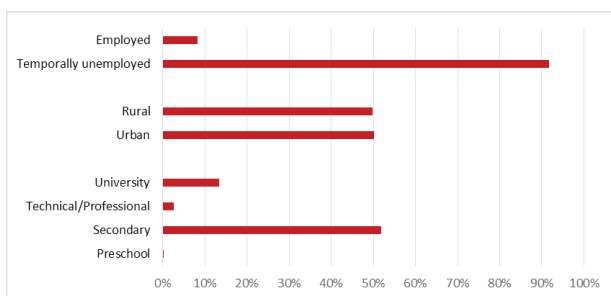


Fig. 1. Distribution (%) of Induced abortions, all age groups, Georgia, 2018

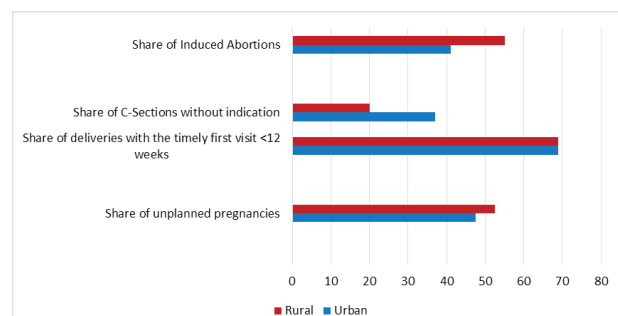


Fig. 2. Distribution of cases by place of residence, <20 age group, Georgia, 2018

Despite the decreasing tendency, induced abortion ratio per 1000 live births in Georgia is one of the highest among all countries of WHO European Region. In 2018, 22733 abortions were registered (487.6 per 1000 live births), of which, induced abortions constituted 62%. The share of abortions was distributed equally in urban and rural areas and it was significantly high in temporally unemployed (92%) women with low educational level (52%), Fig. 1.

Adolescent pregnancy is a global problem that occurs in high, middle, and low income countries. Around the world, adolescent pregnancies are commonly driven by poverty and lack of education and employment opportunities (UNFPA 2015; WHO 2018). Adolescent's pregnancy in Georgia had a decreasing tendency during recent years (NCDC 2016).

The total number of pregnancies with the outcome in 2018 in the age group <20 years was 2654 (4% of all pregnancies), among them 58% were registered in women living in rural areas.

47% of all pregnancies in the age group <20 were indicated as unplanned; the share of unplanned pregnancies was higher in urban women (53%). Deliveries in the age group <20 constituted 5% of all deliveries, among them 70% were registered in women living in rural areas.

Share of deliveries with the timely first visit (<12 weeks) in the age group under 20 was distributed equally in urban and rural areas (Fig. 2). The share of C-Sections, performed without indication in this age group (25%), which is likely to mean that all further deliveries in this age group will be performed by C-Section, was higher in women, living in in urban areas. The share of abortions in women aged under 20 equals 2% of the total number of abortions. More than 55% of all abortions, including induced abortions in this age group was registered in rural women.

**Conclusions.** The study revealed some differences in data according to several aspects, such as education, employment or place of residence of women. This is a first study of the influence of education, employment status and place of residence on pregnancy outcomes among women in Georgia based on Georgian Birth Registry data. The most important overall findings are: pros – high percent of timely initiation of first visit (from 70% to 80% and more) for all observed women, cons - the high rates of unplanned pregnancies, particularly in adolescents, high rates of abortions, high percent of C-Sections, without indication in adolescents. Distribution of cases according to educational levels revealed, that better-educated women are more likely to have lower share of unplanned pregnancies and lower rates of induced abortions and caesarean sections without indication. Distribution of cases according to employment status revealed more significant differences: unemployed women had very high rates almost in all observed options: unplanned pregnancies, abortions and C-Sections (from 83% to 92%). Differences in urban and rural women has been mostly revealed in the age group under 20 years: share of pregnancies, including unplanned pregnancies, 70% of deliveries and more than half abortions were registered in young women living in rural areas.

We conclude that tracking pregnancies and their outcomes through GBR, which is an innovative approach for LMICs, gives an opportunity to correlate some social-economic and behavioral characteristics in female population that can help in determining the preventive interventions aimed to reduce maternal and perinatal morbidity and mortality in LMICs.

**Acknowledgment.** Publication of the article is funded by the project „Georgian-Norwegian Collaborative in Public Health“ (Diku).

## REFERENCES

1. Health and well-being and the 2030 Agenda for Sustainable Development in the WHO European Region: an analysis of policy development and implementation. Report of the first survey to assess Member States' activities in relation to the WHO European Region Roadmap to Implement the 2030 Agenda for Sustainable Development. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021.
2. Measuring and Monitoring Progress towards the Sustainable Development Goals. UN, Geneva, 2020.
3. Bose CL, Bauserman M, Goldenberg RL, Goudar SS, McClure EM, Pasha O, Carlo WA, Garces A, Moore JL, Miodovnik M, Koso-Thomas M. The Global Network Maternal Newborn Health Registry: a multi-national, community-based registry of pregnancy outcomes. *Reprod Health*, 12 Suppl 2:S1, 2015.
4. Irgens LM. The Medical Birth Registry of Norway. Epidemiological research and surveillance throughout 30 years. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000; 79: 435– 9.
5. Langhoff-Roos J, Krebs L, Klungsoyr K, Bjarnadottir RI, Kallen K, Tapper AM, et al. The Nordic medical birth registers – a potential goldmine for clinical research. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014; 93: 132– 7.
6. Bakken IJ, Ariansen AMS, Knudsen GP, Johansen KI, Vollset SE. The Norwegian Patient Registry and the Norwegian Registry for Primary Health Care: Research potential of two nationwide health-care registries. *Scand J Public Health*. 48(1):49-55, 2020.
7. Akhlaq, A., McKinstry, B., Muhammad, K. B., & Sheikh, A. Barriers and facilitators to health information exchange in low- and middle-income country settings: a systematic review. *Health Policy and Planning*, 31(9), 1310-1325, 2016.
8. Andermann, A., Pang, T., Newton, J. N., Davis, A., & Panisset, U. Evidence for Health II: Overcoming barriers to using evidence in policy and practice. *Health Research Policy and Systems*, 14, 17, 2016.
9. National Centre for Disease Control and Public Health . Reproductive health survey Georgia 2010. Tbilisi: National Centre for Disease Control and Public Health; pp. 1–349, 2012.
10. N Chikhladze, G Lobzhanidze, N Pitshkelauri, Implementation of competence-based Georgian-Norwegian master program in public health: Nino Chikhladze, *European Journal of Public Health*, Volume 27, Issue suppl\_3, cxx186.133, November 2017.
11. NCDC. Health Care, Statistical Yearbook, Georgia, 2020.
12. Junggho Kim. Female education and its impact on fertility. *IZA World of Labor*, 228:1-10, 2016.
13. Anna Matysiak and Daniele Vignoli (2013). Diverse Effects of Women's Employment on Fertility: Insights from Italy and Poland. *Eur J Popul*, 29(3): 273–302
14. Noha Emara. Fertility and Female Employment: A Panel Study on Developing Countries. MPRA Paper No. 68697, 2015.
15. WHO, European Health for all database, 2020. <https://gateway.euro.who.int/en/datasets/european-health-for-all-database/#reproductive-maternal-and-child-health> (Accessed 21 September 2021).
16. United Nations Population Fund. GIRLHOOD, NOT MOTHERHOOD, Preventing Adolescent Pregnancy, 2015.
17. WHO (2018). Adolescent Pregnancy, 2018.

## SUMMARY

### TRACKING PREGNANCY OUTCOMES: DATA FROM BIRTH REGISTER OF GEORGIA

Goksadze E., Pitskhelauri N., Chikhladze N., Kereselidze M.

*Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, National Center of Disease Control and Public Health, Georgia*

Reliable and high quality data are critical to identify issues related to maternal health and factors affecting the reproductive health as well as to measure progress towards the Sustainable Development Goals. In 2016, an electronic case-based system for antenatal and obstetric services, so called “Georgian Birth Registry” (GBR), which provides continuous monitoring of pregnant women from the first antenatal visit until childbirth, was introduced in Georgia. GBR gave the possibility to describe maternal and child health, as well as reproductive health issues in correlation with different social factors, which influenced the fertility and pregnancy outcomes. In Georgia there is a lack of study addressing pregnancy outcomes.

The aim of the research is to study influence of education, employment status and place of residence on pregnancy outcomes among women in Georgia. Methods. GBR data from 2018 has been used for this study. Results. The most important overall findings are: pros – high percent of timely initiation of first visit (from 70% to 80% and more) for all observed women, cons – the high rates of unplanned pregnancies (52%), particularly in adolescents (47%), high rates of abortions (31%), high percent of C-Sections, without indication in adolescents (25%).

Tracking pregnancies and their outcomes through registry system is an innovative approach for LMICs, which gives an opportunity to correlate some social-economic and behavioral characteristics in female population that can help in determining the preventive interventions aimed to reduce maternal and perinatal morbidity and mortality in LMICs.

**Keywords:** Maternal Health, Birth Registry, pregnancy outcomes, Adolescent pregnancy, LMICs.

## РЕЗЮМЕ

### ОТСЛЕЖИВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ БЕРЕМЕННОСТИ: ДАННЫЕ ГРУЗИНСКОГО РЕГИСТРА РОЖДЕНИЙ

Гоксадзе Е.Л., Пичхелаури Н.В., Чихладзе Н.Н., Кереселидзе М.Т.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет; Национальный центр контроля заболеваний и общественного здравоохранения, Грузия*

Надежные и высококачественные данные имеют решающее значение для выявления проблем, связанных со здоровьем матери, и факторов, влияющих на репродуктивное здоровье, а также для измерения прогресса в достижении Целей Устойчивого Развития. В 2016 году в Грузии внедрена электронная система дородовых и акушерских услуг по каждому конкретному случаю, называемая Грузинским регистром рождений (GBR), которая обеспечивает непрерывный мониторинг беременных женщин с первого дородового

визита до родов. GBR дает возможность описать здоровье матери и ребенка, а также вопросы репродуктивного здоровья во взаимосвязи с различными социальными факторами, которые влияют на фертильность и исходы беременности.

Целью исследования является определение влияния образования, занятости и места жительства на исходы беременности у женщин в Грузии. Для этого исследования использовались данные GBR за 2018 год.

Наиболее значимые общие выводы: высокий процент своевременного начала первого посещения (от 70% до 80% и более) для всех наблюдаемых женщин, высокий уровень незапланированных беременностей (52%), особенно у подростков (47%), высокий процент аборт (31%), высокий процент кесарева сечения без показаний у подростков (25%).

Отслеживание беременностей и их результатов с помощью системы регистрации является инновационным подходом для стран с низким и средним доходом, который дает возможность сопоставить некоторые социально-экономические и поведенческие характеристики женского населения, позволяющие определить профилактические меры, направленные на снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в странах с низким и средним доходом.

## რეზიუმე

ორსულობის შედეგების მეთვალყურეობა: მონაცემები საქართველოს დაბადების რეგისტრიდან

ე.გოქსაძე, ნ.ფიცხელაური, ნ.ჩიხლაძე, მ.კერესელიძე

*ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი; დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, საქართველო*

სანდო და მაღალი ხარისხის მონაცემები გადამწყვეტია დედის ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული საკითხების და რეპროდუქციულ ჯანმრთელობაზე მოქმედი ფაქტორების იდენტიფიცირებისთვის, ასევე მდგრადი განვითარების მიზნებისკენ მიმავალი პროგრესის შესაფასებლად. 2016 წელს საქართველოში დაინერგა ანტენატალური და სამეანო მომსახურების ელექტრონული სისტემა, ე.წ. „საქართველოს დაბადების რეგისტრი“ (GBR), რომელიც უზრუნველყოფს ორსულთა მუდმივ მონიტორინგს პირველი ანტენატალური ვიზიტიდან მშობიარობამდე. დაბადების რეგისტრი საშუალებას იძლევა შევისწავლოთ დედათა და ბავშვთა ჯანმრთელობის, ასევე რეპროდუქციული ჯანმრთელობის საკითხების კორელაციური დამოკიდებულებები სხვადასხვა სოციალურ ფაქტორებთან, რომლებიც გავლენას ახდენდნენ ნაყოფიერებაზე და ორსულობის შედეგებზე.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში ქალების განათლების, დასაქმების სტატუსისა და საცხოვრებელი ადგილის გავლენის შესწავლა ორსულობის შედეგებზე. ამ კვლევისთვის გამოყენებულია 2018 წლის GBR მონაცემები.

ყველაზე მნიშვნელოვანი საერთო დასკვნებია: დადებითი - პირველი ვიზიტის დროული დაწყების მაღალი პროცენტი (70%-დან 80%-მდე და მეტი) ყველა ქალისთვის; უარყოფითი - დაუბეგბავი ორსუ-



ლობის მაღალი მაჩვენებლები (52%), განსაკუთრებით მოზარდებში (47%), აბორტების მაღალი მაჩვენებელი (31%), ჩვენების გარეშე საკეისრო კვეთების მაღალი პროცენტი მოზარდებში (25%).

ორსულობაზე და ორსულობის შედეგებზე ზედამხედველობა რეგისტრის ტიპის სისტემების მეშვეობით არის ინოვაციური მიდგომა დაბალი და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებისათვის, რაც იძლევა

საშუალებას ქალთა პოპულაციაში გამოავლინოს ზოგიერთი სოციალურ-ეკონომიკური და ქცევითი მახასიათებლების გავლენა დედათა და ბავშვთა ჯანმრთელობაზე. მონაცემებზე დაფუძნებით შესაძლებელია პრევენციული ინტერვენციების დაგეგმვა, რომლებიც მიზნად დაისახავს დაბალი და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებში დედის და პერინატალური ავადობისა და სიკვდილიანობის შემცირებას.

---

## THE INFLUENCE OF CHRONIC HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON PHAGOCYTTIC AND METABOLIC ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHILS IN CASE OF LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED PERIODONTITIS

<sup>1</sup>Khudan R., <sup>1</sup>Bandas I., <sup>1</sup>Mykolenko A., <sup>2</sup>Svanishvili N., <sup>1</sup>Krynytska I.

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Georgia

Periodontal disease, which is usually defined as an inflammatory disorder, which involves both soft and hard periodontal structures (ie, gingivitis and periodontitis), is the second most common oral health problem after caries and has serious health and economic consequences, which significantly impairs quality of life for those affected [18,27]. It should be noted that the prevalence of periodontal disease differs in both developed and developing countries [8]. So, in Europe severe periodontal disease is found in 5-20% of 35-44 years adults, and up to 40% of older people [20]. At the same time in Ukraine, the prevalence of periodontal disease among the population over the age of 35 reaches 85-95% [24].

In the pathogenesis of periodontitis, as well as any other inflammatory processes that accompany tissue damage, an important role belongs to cellular defense mechanisms and especially phagocytic cells – neutrophils and macrophages. The first to enter the site of inflammation are neutrophils, which participate in the neutralization of pathogens, absorbing them through phagocytosis (although less effective as monocytes/macrophages) [28] and releasing a large number of free radicals (respiratory burst), which have a pronounced bactericidal effect [9]. Moreover, neutrophilic granules contain a spectrum of substances intended to destroy the bacterial cell wall (lysozyme, lactoferrin) and hydrolytic enzymes (proteases, peptidases, oxidases, deoxyribonucleases and lipases) [25]. In recent years, a new antibacterial defense mechanism has been discovered – formation of neutrophil extracellular traps, which main function appears to be evacuation of dental plaque pathogen-associated molecular patterns [29]. According to Andryukov B.H. and co-authors neutrophils are not only modulators of inflammation, but also active effectors of immune responses [3]. At the same time excessive activation of neutrophils and hyperproduction of reactive oxygen species (ROS) in response to periodontal pathogens can induce tissue damage and lead to periodontitis persistence [13]. So, determining the functional state of neutrophils is important in understanding the periodontitis pathogenesis.

It should be noted that the progression of destructive phenomena in periodontal tissues depends on a number of adverse exogenous and endogenous factors, one of which may be high level of homocysteine (Hcys) – hyperhomocysteinemia (HHcy).

Therefore, the aim of our study was to investigate the phagocytic and metabolic activity of peripheral blood neutrophils in rats with lipopolysaccharide-induced periodontitis combined with chronic thiolactone HHcy.

**Material and methods.** The study included mature inbred white male rats (n=48) with a body weight of 180-200 g. During the period of the experiment, animals were kept in controlled-temperature (22±2°C) room with an adjustable light cycle (12/12) and unrestricted access to water and food at the animal facility of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil. Animal treatment and all experimental procedures were performed in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes 1986). The Bioethics Commission of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine approved the protocol of the experiment.

The animals were randomly divided into the following groups: group 1: control (n=12); group 2: animals with a model of periodontitis (n=12). For two weeks, the rats in this group were injected 40 µL (1 mg/mL) of E. coli lipopolysaccharide (LPS) (manufactured by Sigma-Aldrich, USA) into gingival tissues every other day [25]; group 3 – rats with chronic thiolactone HHcy (n=12). Homocysteine thiolactone was administered intragastrically (100 mg/kg of body weight in 1 % solution of starch) once a day for 42 days [26]; group 4 – animals with a model of periodontitis combined with HHcy (n=12). In animals of this group chronic thiolactone HHcy was caused as described above. From the 29th day after the start of HHcy induction, animals were injected into the gum tissue with LPS for 14 days in parallel with thiolactone homocysteine in accordance to the above scheme.

The rats were euthanized under deep thiopental-sodium anesthesia by cardiac puncture the day after the last LPS injection (group 2 and 4) or the day after the last homocysteine thiolactone administration (group 3). Blood samples were used for further investigations. The population of peripheral blood neutrophils was obtained by blood centrifugation at double density gradient 1.077 and 1.093 of ficoll-urografin [21].

As a test system for studying phagocytic activity of neutrophils were used standard latex particles for phagocytosis (10% polystyrene suspension) with a diameter of 1.5  $\mu\text{m}$  («Diaem», Russia). The neutrophil cell suspension was added to test tube in an amount of 0.1 ml and incubated at 37 ° C for 60 min with 0.1 ml of latex suspension. Then smears were prepared on slides, dried, fixed and stained with 1% solution of methylene blue. 100 neutrophils were counted in each smear [10].

As indices of phagocytosis were determined: phagocytic activity (PA) by the number of phagocytic cells out of 100 counted (%); phagocytic index (PI) – the number of phagocytosed latex particles that are captured by a single cell; phagocytic number (PN) – the number of phagocytic latex particles per 100 counted cells.

PN and PI were calculated by the formulas: PI = number of phagocytosed latex particles/ PA; PN = number of phagocytosed latex particles/100.

Oxygen-dependent bactericidal activity of peripheral blood neutrophils was studied using nitroblue tetrazolium test (NBT-test). This assay is based on the use of NBT, a yellow, water-soluble, nitro-substituted aromatic tetrazolium salt (2,20-bis(4-nitrophenyl)-5,50-diphenyl-3,30-(3,30-dimethoxy-4,40-diphenylene)ditetrazolium chloride), with the ability to interact with intracellular superoxide to create formazan. Neutrophils are in-

cubated in the presence of the tetrazolium salt and subsequently take up NBT into their cytoplasm where it is transformed by superoxide radicals to purple-blue and water insoluble formazan crystals. While formazan is trapped intracellularly, it may be observed within the cells using an optical microscope [11].

During the spontaneous NBT-test (ST), the cell suspension of neutrophils was introduced into a test tube in an amount of 0.1 ml, added 0.1 ml of 0.1% aqueous solution of nitroblue tetrazolium and incubated at 37 ° C for 40 min with 0.1 ml of saline. During the activated NBT-test (AT), the cell suspension of neutrophils was introduced to a test tube in an amount of 0.1 ml, added 0.1 ml of 0.1% aqueous solution of nitroblue tetrazolium and incubated at 37 ° C for 40 min with 0.1 ml of latex suspension.

The reaction was evaluated by counting 100 neutrophils for the presence of formazan crystals in the cytoplasm. In the cytoplasm of cells that react positively with NBT, the precipitation of purple-blue formazan crystals was recorded. In the cytoplasm of cells that react negatively with NBT, formazan crystals were absent. The percentage of formazan-positive cells (dye granules occupy at least ¼ part of the cytoplasm) was calculated in a spontaneous test and in an activated test.

Reserve ratio (RR) and metabolic activation coefficient (MAC) were determined to characterize the reserve capacity of oxygen-dependent metabolism. RR and MAC were calculated by the formulas: RR=AT/ST; MAC=AT – ST/AT, where AT – % of formazan-positive cells in activated NBT-test; ST – % of formazan-positive cells in spontaneous NBT-test.

The experimental data were processed and analyzed using MS Office 2016 EXCEL (Microsoft Corp., USA) and Statistica 7.0 software (StatSoft Inc., USA). The distribution of data was analyzed in

Table 1. The indices of functional state of peripheral blood neutrophils in rats with LPS-induced periodontitis without comorbid pathology and combined with chronic thiolactone HHcy (Me [Q25–Q75])

| Parameter                                  | Experimental group  |                                      |                         |                         |
|--|---|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|  | Control   | Periodontitis                        | HHcy                    | Periodontitis + HHcy    |
|  | 1   | 2                                    | 3                       | 4                       |
| Suspension of peripheral blood neutrophils |   |                                      |                         |                         |
| Phagocytic activity (PA), %                | 69.50<br>(64.00; 71.00)                                   | 86.00<br>(84.00; 95.50)              | 79.00<br>(76.00; 81.00) | 60.00<br>(57.00; 64.00) |
|  | Kruskal-Wallis criterion H=38.29; p<0.001*                |                                      |                         |                         |
|  | $p_{1-2}<0.001^*$<br>$p_{1-3}=0.360$<br>$p_{1-4}=0.512$   | $p_{2-3}=0.138$<br>$p_{2-4}<0.001^*$ | $p_{3-4}<0.002^*$       | –                       |
| Phagocytic number (PN)                     | 4.73<br>(4.40; 4.98)                                      | 4.10<br>(3.89; 4.45)                 | 4.63<br>(4.35; 4.93)    | 2.01<br>(1.73; 2.37)    |
|  | Kruskal-Wallis criterion H=31.35; p<0.001*                |                                      |                         |                         |
|  | $p_{1-2}=0.256$<br>$p_{1-3}=0.999$<br>$p_{1-4}<0.001^*$   | $p_{2-3}=0.452$<br>$p_{2-4}=0.020^*$ | $p_{3-4}<0.001^*$       | –                       |
| Phagocytic index (PI)                      | 6.97<br>(6.44; 7.42)                                      | 4.64<br>(4.37; 5.02)                 | 6.05<br>(5.69; 6.25)    | 3.40<br>(2.74; 3.79)    |
|  | Kruskal-Wallis criterion H=40.72; p<0.001*                |                                      |                         |                         |
|  | $p_{1-2}<0.001^*$<br>$p_{1-3}=0.528$<br>$p_{1-4}<0.001^*$ | $p_{2-3}=0.127$<br>$p_{2-4}=0.315$   | $p_{3-4}<0.001^*$       | –                       |

Note 1.  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-4}$  - the probability of differences between control and experimental groups;  $p_{2-3}$  - the probability of differences between the group with periodontitis and group with HHcy;  $p_{2-4}$  - the probability of differences between the group with periodontitis and group with periodontitis combined with HHcy;  $p_{3-4}$  - the probability of differences between the group with HHcy and group with periodontitis combined with HHcy. Note 2. \* - statistically significant results

accordance with the assessment of normality by the Kolmogorov-Smirnov test. The obtained values had not a normal distribution, so comparison of three or more groups on a quantitative basis was carried out using Kruskal-Wallis test followed by the Mann-Whitney test for pairwise comparison of groups, taking into account the Bonferroni correction. All data were presented as a median and quartiles (lower and upper) – Me (Lq; Uq). A probability level (p-value) of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

**Results and discussion.** The results of our studies showed an increase of neutrophils' PA in rats with only LPS-induced periodontitis by 23.7% (p<0.001) vs. control group (table 1).

In rats with LPS-induced periodontitis combined with chronic thiolactone HHcy, a decrease of this index by 13.7% relative to control was found, but these changes were not significant (p=0.512). It should be noted that the PA of neutrophils in this group of animals was significantly lower by 30.2% relative to rats with only LPS-induced periodontitis.

Regarding PN, this index in rats with only LPS-induced periodontitis significantly did not change vs. control group. In rats with LPS-induced periodontitis combined with chronic thiolactone HHcy, this index was decreased by 2.4 times vs. control (p<0.001), which was 2.0 times lower than in rats with only LPS-induced periodontitis.

PI in rats with LPS-induced periodontitis without comorbid pathology significantly decreased by 33.4% vs. control group. In rats with LPS-induced periodontitis combined with chronic thiolactone HHcy, this index was decreased by 51.2% (p<0.001) vs. control and by 26.7% vs. rats with only LPS-induced periodontitis, but these changes were not significant (p=0.315).

The number of formazan-positive neutrophils in the spontaneous NBT-test in rats with LPS-induced periodontitis increased by 25.8% (p=0.003), and in the activated – by 42.9% (p= 0.001) vs. control group (table 2). The MAC of peripheral blood neutrophils significantly increased by 44.2%, and RR did not change significantly vs. control group.

In animals with LPS-induced periodontitis combined with chronic thiolactone HHcy, the number of formazan-positive neutrophils in the spontaneous NBT-test increased more markedly – by 80.6% (p=0.001) vs control, which is 43.6% significantly higher than the data of rats with only LPS-induced periodontitis. Regarding the number of formazan-positive neutrophils in the activated NBT-test, this index significantly increased by 58.9% vs. control, but did not differ significantly from the data of animals with only LPS-induced periodontitis. A similar trend was observed with regard to the MAC of peripheral blood neutrophils. This index increased

Table 2 .The indices of peripheral blood neutrophils NBT-test in rats with LPS-induced periodontitis without comorbid pathology and combined with chronic thiolactone HHcy (Me [Q25–Q75])

| Parameter   | Experimental group   |  |                          |                         |
|---|--|--|--------------------------|-------------------------|
|   | Control  | Periodontitis  | HHcy                     | Periodontitis + HHcy    |
|   | 1  | 2  | 3                        | 4                       |
| Suspension of peripheral blood neutrophils              |  |  |                          |                         |
| Formazan-positive cells in activated NBT-test (AT), %   | 28.00<br>(25.00; 32.50)  | 40.00<br>(36.50; 46.00)                              | 30.00<br>(29.00; 32.50)  | 44.50<br>(40.00; 49.00) |
|   | Kruskal-Wallis criterion H=33.34; p<0.001*                                       |  |                          |                         |
|   | p <sub>1-2</sub> =0.001*<br>p <sub>1-3</sub> =0.999<br>p <sub>1-4</sub> <0.001*  | p <sub>2-3</sub> =0.006*<br>p <sub>2-4</sub> =0.999  | p <sub>3-4</sub> <0.001* | –                       |
| Formazan-positive cells in spontaneous NBT-test (ST), % | 15.50<br>(15.00; 16.00)  | 19.50<br>(18.50; 22.00)                              | 19.00<br>(18.00; 20.00)  | 28.00<br>(26.50; 29.50) |
|   | Kruskal-Wallis criterion H=36.67; p<0.001*                                       |  |                          |                         |
|   | p <sub>1-2</sub> =0.003*<br>p <sub>1-3</sub> =0.034*<br>p <sub>1-4</sub> <0.001* | p <sub>2-3</sub> =0.999<br>p <sub>2-4</sub> =0.007*  | p <sub>3-4</sub> =0.003* | –                       |
| Metabolic activation coefficient (MAC)                  | 27.41<br>(24.42; 32.03)  | 39.53<br>(35.97; 45.58)                              | 29.43<br>(28.38; 31.92)  | 43.95<br>(39.29; 48.42) |
|   | Kruskal-Wallis criterion H=32.36; p<0.001*                                       |  |                          |                         |
|   | p <sub>1-2</sub> =0.001*<br>p <sub>1-3</sub> =0.999<br>p <sub>1-4</sub> <0.001*  | p <sub>2-3</sub> =0.003*<br>p <sub>2-4</sub> =0.999  | p <sub>3-4</sub> <0.001* | –                       |
| Reserve ratio (RR)                                      | 1.84<br>(1.68; 2.10)   | 2.02<br>(1.80; 2.19)                                 | 1.61<br>(1.53; 1.74)     | 1.58<br>(1.45; 1.68)    |
|   | Kruskal-Wallis criterion H=14.00; p=0.003*                                       |  |                          |                         |
|   | p <sub>1-2</sub> =0.999<br>p <sub>1-3</sub> =0.138<br>p <sub>1-4</sub> =0.129    | p <sub>2-3</sub> =0.003*<br>p <sub>2-4</sub> =0.003* | p <sub>3-4</sub> =0.999  | –                       |

Note 1. p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>1-4</sub> - the probability of differences between control and experimental groups; p<sub>2-3</sub> - the probability of differences between the group with periodontitis and group with HHcy; p<sub>2-4</sub> - the probability of differences between the group with periodontitis and group with periodontitis combined with HHcy; p<sub>3-4</sub> - the probability of differences between the group with HHcy and group with periodontitis combined with HHcy. Note 2. \* – statistically significant results

by 60.3% ( $p < 0.001$ ) vs. control group, which is 11.2% higher than the data of animals with only LPS-induced periodontitis, but these changes were not significant. The RR of peripheral blood neutrophils in rats with LPS-induced periodontitis combined with chronic thiolactone HHcy decreased by 14.1% vs. control group, but these changes were not significant. At the same time, the RR in this group of animals was significantly lower by 21.8% compared to animals with only LPS-induced periodontitis.

Thus, the study of the functional state of peripheral blood neutrophils in case of LPS-induced periodontitis showed an increase in their phagocytic activity with a simultaneous decrease of absorption capacity. Regarding the NBT-test, in animals of this group the number of formazan-positive neutrophils significantly increased in both spontaneous and activated NBT-test vs. control group, which indicates the activation of oxygen-dependent microbicidal mechanisms.

It is known that the destruction of absorbed microbes and viruses by phagocytes occurs with the involvement of oxygen-dependent microbicidal mechanisms, which are realized by generating of a number of ROS, such as superoxide radicals, hydrogen peroxide, hypochlorous acid, hydroxyl radicals, and chloramines, by an enzyme complex known as nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase/Nox2 (NADPH) oxidase [15,19] and their effects on the absorbed object. Reducing of the bactericidal activity of phagocytes can contribute to the survival of bacteria, their reproduction and chronicity of the inflammatory process [23].

The results we received are consistent with the results of E.V. Mokrenko and P.D. Shabanov, who simulated inflammatory-degenerative lesions of the soft tissues of the periodontium in rats and found a significant increase of PN (by 26%) and the index of phagocytosis' completion (by 22%) on the background of a decrease (by 31%) of the count of neutrophils involved in phagocytosis [16]. Along with this, the indices of the spontaneous NBT-test increased by 63%, and the activated – by 35%. At the same time data on phagocytosis by neutrophils from peripheral blood in individuals with periodontitis are controversial. There are data both of reduction [4] and increase of phagocytosis by neutrophils [17]. V. M. A. Carneiro et al. evaluated the phagocytic function of peripheral blood neutrophils in periodontal disease (30 subjects), in comparison with 27 control individuals without periodontal disease [6]. A significant reduction in phagocyte functions was observed in individuals with periodontitis. Other researchers, examining the indices of spontaneous NBT-test in patients with chronic generalized periodontitis, found that in all individuals they were significantly higher than in healthy controls, although they decreased with the increasing of the severity of the disease [1]. There are data that in case of moderate and severe generalized periodontitis, the number of neutrophils with incomplete phagocytosis in the oral fluid increases. In addition, the decrease of the absorption capacity of phagocytic polymorphonuclear leukocytes of blood and gums occurs on the background of high activation of cells to phagocytosis [22].

Chronic thiolactone HHcy adversely affects the functional and metabolic activity of peripheral blood neutrophils in case of LPS-induced periodontitis in rats, which is confirmed by a violation of the process of phagocytosis, a more pronounced decrease of absorption capacity and depletion of reserves of these cells. Influence of Hcys on neutrophils is less understood. In rat neutrophils, Bryushkova and co-authors [5], showed expression of N-methyl D-aspartate (NMDA) receptors and subsequent

oxidative burst in response to Hcys. Researchers concluded that expression of NMDA receptors on neutrophil membrane makes neutrophils sensitive to Hcys. Thus, HHcy may induce additional stimulation of immune competent cells. Álvarez-Maqueda M. and co-authors [2] demonstrated that Hcys increased superoxide anion release by neutrophils to the extracellular medium, and that this effect was inhibited by superoxide dismutase and diphenyleneiodonium, an inhibitor of NADPH oxidase activity. They also showed that Hcys increased intracellular hydrogen peroxide production by neutrophils, that Hcys enhanced the activation and phosphorylation of mitogen-activated protein kinases (MAPKs), specifically p38-MAPK and extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) cascade, and that the migration of neutrophils was increased by Hcys. Requirement of protein kinase B (a set of three serine/threonine-specific protein kinases - Akt) and Erk1/2 signaling in inducing neutrophil extracellular traps have been demonstrated by different researchers [7, 12], but Joshi MB and co-authors showed an induction of Erk1/2 and Akt phosphorylation in response to Hcys in neutrophils [14].

**Conclusion.** LPS-induced periodontitis in rats is accompanied by dysfunction of phagocytosis (increased phagocytic activity with a simultaneous decrease of absorption capacity) and activation of oxygen-dependent microbicidal mechanisms of peripheral blood neutrophils, as indicated by an increase of indices of spontaneous and activated NBT-test. Chronic thiolactone HHcy adversely affects the functional and metabolic activity of peripheral blood neutrophils in case of periodontitis, which is confirmed by a violation of the process of phagocytosis, a more pronounced decrease in absorption capacity and depletion of metabolic reserves of these cells in rats with comorbid course of LPS-induced periodontitis vs. animals with only LPS-induced periodontitis. The observed disorders in the process of phagocytosis in rats with comorbid course of periodontitis are an important factor in reducing the non-specific organism resistance which contributes to the progression of periodontitis. The obtained results reveal new aspects of the high Hcys plasma level influence on the course of inflammatory process in periodontal tissues, which opens opportunities for improving pathogenetic therapy in patients with periodontal disease combined with chronic HHcy.

## REFERENCES

1. Ahkamova TM, Bulgakova AI, Medvedev JuA, Valeev IV. The local immunity state of oral cavity in condition to complex therapy of chronic generalize parodontitis. // Bashkir Medical Bulletin. 2007;2:83-6. Русский
2. Alvarez-Maqueda M, El Bekay R, Monteseirín J, Alba G, Chacón P, Vega A, Santa María C, Tejado JR, Martín-Nieto J, Bedoya FJ, Pintado E, Sobrino F. Homocysteine enhances superoxide anion release and NADPH oxidase assembly by human neutrophils. Effects on MAPK activation and neutrophil migration. // Atherosclerosis. 2004;172(2):229-38.
3. Andryukov BG, Bogdanova VD, Lyapun IN. Phenotypic heterogeneity of neutrophils: new antimicrobial characteristics and diagnostic technologies. Hematology and Transfusiology. 2019;64(2):211-21. in Russian.
4. Asif K, Kothiwale SV. Phagocytic activity of peripheral blood and crevicular phagocytes in health and periodontal disease. // J Indian Soc Periodontol. 2010;14:8-11.
5. Bryushkova EA, Vladychenskaya EA, Stepanova MS, Boldyrev AA. Effect of homocysteine on properties of neutrophils activated in vivo. Biochemistry Mosc. 2011;76:467-72. in Russian.



6. Carneiro VM, Bezerra AC, Guimarães Mdo C, Muniz-Junqueira ML. Decreased phagocytic function in neutrophils and monocytes from peripheral blood in periodontal disease. // *J Appl Oral Sci.* 2012;20(5):503-9.
7. Douda DN, Yip L, Khan MA, Grasemann H, Palaniyar N. Akt is essential to induce NADPH-dependent NETosis and to switch the neutrophil death to apoptosis. // *Blood.* 2014;123(4):597-600.
8. Germen M, Baser U, Lacin CC, Firatlı E, İşsever H, Yalcin F. Periodontitis Prevalence, Severity, and Risk Factors: A Comparison of the AAP/CDC Case Definition and the EFP/AAP Classification. // *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7):3459.
9. Gooty JR, Shashirekha A, Guntakala VR, Palaparathi R. Estimation of phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes in chronic and aggressive periodontitis patients with nitroblue tetrazolium test. // *J Indian Soc Periodontol.* 2019;23(4):316-21.
10. Gordiyenko GI, Borodina TM, Dudina TA, Samsygina GA. Study of the absorptive and metabolic activity of peripheral blood neutrophils in young children. *Pediatrics.* 2003;5:1-11.
11. Gosalvez J, Tvrda E, Agarwal A. Free radical and superoxide reactivity detection in semen quality assessment: past, present, and future. // *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(6):697-707.
12. Hakkim A, Fuchs TA, Martinez NE, Hess S, Prinz H, Zychlinsky A, Waldmann H. Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation. // *Nat Chem Biol.* 2011;7(2):75-7.
13. Jiang Q, Zhao Y, Shui Y, Zhou X, Cheng L, Ren B, Chen Z, Li M. Interactions Between Neutrophils and Periodontal Pathogens in Late-Onset Periodontitis. // *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:627328.
14. Joshi MB, Baipadithaya G, Balakrishnan A, Hegde M, Vohra M, Ahamed R, Nagri SK, Ramachandra L, Satyamoorthy K. Elevated homocysteine levels in type 2 diabetes induce constitutive neutrophil extracellular traps. // *Sci Rep.* 2016;6:36362.
15. Kobayashi SD, Malachowa N, DeLeo FR. Neutrophils and Bacterial Immune Evasion. // *J Innate Immun.* 2018;10(5-6):432-41.
16. Mokrenko EV, Shabanov PD. Treatment of inflammatory and degenerative damages of the smooth parodont tissue with immune modulating drugs. *Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlov.* 2015;4:21-9. in Russian.
17. Nibali L, O'Dea M, Bouma G, Parkar M, Thrasher AJ, Burns S. Genetic variants associated with neutrophil function in aggressive periodontitis and healthy controls. // *J Periodontol.* 2010;81:527-34.
18. Nocini R, Lippi G, Mattiuzzi C. Periodontal disease: the portrait of an epidemic. // *Journal of Public Health and Emergency.* 2020;4:10.
19. Obratsov IV, Godkov MA, Polimova AM, Dyomin EM, Proskurnina EV, Vladimirov YuA. An evaluation of neutrophil function in whole blood samples with two-step stimulation: a new approach to the chemiluminescence analysis. // *Russian Immunological Journal.* 2015;9(18):418-25. in Russian.
20. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, Listl S, Celeste RK, Guarnizo-Herreño CC, Kearns C, Benzian H, Allison P, Watt RG. Oral diseases: a global public health challenge. // *Lancet.* 2019;394(10194):249-60.
21. Roth JA, Kaeberle ML. Isolation of neutrophils and eosinophils from the peripheral blood of cattle and comparison of their functional activities. // *J Immunol Methods* 1981;45(2): 153-64.
22. Savel'eva NM, Sokolova II, German SI, Tomilina TV. Immunological aspects of generalized periodontitis (literature review). *Bulletin of scientific research.* 2018;2:110-15. in Ukrainian.
23. Savelyeva NN. The phagocytic activity of blood neutrophils

- in patients with chronic generalized periodontitis of the 1st-2nd degree severity on the background of parasitoses. *Vestnik VGMU.* 2016;15(4):80-7. in Russian.
24. Shcherba V, Krynytska I, Marushchak M, Korda M. Does thyroid dysfunction influence inflammatory mediators in experimental periodontitis? *Endocr regul.* 2021;55(3):101-11.
25. Shcherba V, Vydoynk O, Posolenyk L, Korda M. The influence of thyroid hormones on mitochondrial mechanisms of blood neutrophils' apoptosis in case of experimental periodontitis. // *Arch Balk Med Union.* 2019;54(1):64-71.
26. Stangl GI. Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats. // *Exp. Biol. Med.* 2007;232(1):81-7.
27. Tefera A, Bekele B. Periodontal Disease Status and Associated Risk Factors in Patients Attending a Tertiary Hospital in Northwest Ethiopia. // *Clin Cosmet Investig Dent.* 2020;12:485-92.
28. Vasylevskiy VS, Dychko VV. Reactive response of neutrophils of peripheral blood of children of midchildhood (7–10 years old) with vision pathology. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports.* 2017;1(3):158-62. in Ukrainian.
29. Vitkov L, Hartl D, Minnich B, Hannig M. Janus-Faced Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis. // *Front Immunol.* 2017;8:1404.

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF CHRONIC HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON PHAGOCYtic AND METABOLIC ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHILS IN CASE OF LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED PERIODONTITIS

<sup>1</sup>Khudan R., <sup>1</sup>Bandas I., <sup>1</sup>Mykolenko A., <sup>2</sup>Svanishvili N., <sup>1</sup>Krynytska I.

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the study was to investigate the phagocytic and metabolic activity of peripheral blood neutrophils in rats with lipopolysaccharide (LPS)-induced periodontitis combined with chronic thiolactone hyperhomocysteinemia (HHcy).

The experiment included non-linear mature male rats (n=48), which were divided into 4 groups: control; animals with a periodontitis model; animals with a model of chronic thiolactone HHcy; animals with a model of periodontitis in combination with chronic thiolactone HHcy. Phagocytic activity, phagocytic index and phagocytic number were determined as indicators of phagocytosis of peripheral blood neutrophils. The oxygen-dependent bactericidal activity of peripheral blood neutrophils was studied using nitroblue tetrazolium test (NBT-test).

Our research has found that LPS-induced periodontitis in rats is accompanied by dysfunction of phagocytosis process (increased phagocytic activity with a simultaneous decrease of absorption capacity) and activation of oxygen-dependent microbicidal mechanisms of peripheral blood neutrophils, as indicated by an increase of indices of spontaneous and activated NBT-test. Chronic thiolactone HHcy adversely affects the functional and metabolic activity of peripheral blood neutrophils in case of periodontitis, which is confirmed by a violation of the process of phagocytosis, a more pronounced decrease in absorption capacity and depletion of metabolic reserves of these cells in rats

with comorbid course of LPS-induced periodontitis vs. animals with only LPS-induced periodontitis. The observed disorders in the process of phagocytosis in rats with comorbid course of periodontitis are an important factor in reducing the non-specific organism resistance which contributes to the progression of periodontitis. The obtained results reveal new aspects of the high Hcys plasma level influence on the course of inflammatory process in periodontal tissues, which opens opportunities for improving pathogenetic therapy in patients with periodontal disease combined with chronic HHcy.

**Keywords:** periodontitis, hyperhomocysteinemia, phagocytosis, peripheral blood neutrophils.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ФАГОЦИТАРНУЮ И МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ЛИПОПОЛИСАХАРИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

<sup>1</sup>Худан Р.И., <sup>1</sup>Бандас И.А., <sup>1</sup>Миколенко А.З.,  
<sup>2</sup>Сванишвили Н.З., <sup>1</sup>Криницкая И.Я.

<sup>1</sup>Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилось определить фагоцитарную и метаболическую активность нейтрофилов периферической крови у крыс с липополисахарид-индуцированным пародонтитом в сочетании с хронической тиолактоновой гипергомоцистеинемией.

В эксперимент включены нелинейные половозрелые крысы-самцы (n=48), которые разделены на 4 группы: контроль; животные с моделью пародонтита; животные с моделью хронической тиолактоновой гипергомоцистеинемии (ГГЦ); животные с моделью пародонтита в сочетании с хронической тиолактоновой ГГЦ. Определяли фагоцитарную активность, фагоцитарный индекс и фагоцитарное число. Оксиген-зависимую бактерицидную активность нейтрофилов крови изучали с помощью теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест).

Проведенное исследование у крыс с липополисахарид (ЛПС)-индуцированным пародонтитом выявило нарушение процесса фагоцитоза (повышение фагоцитарной активности с одновременным снижением нейтрофилов поглощающей способности) и повышение оксиген-зависимой бактерицидной активности нейтрофилов крови, на что указывает увеличение показателей спонтанного и активированного НСТ-теста. Хроническая тиолактоновая ГГЦ негативно влияет на функциональную и метаболическую активность нейтрофилов крови, что подтверждается нарушением процесса фагоцитоза, более выраженным уменьшением поглощающей способности и истощением метаболических резервов этих клеток у крыс с коморбидным течением ЛПС-индуцированного пародонтита относительно животных с изолированным ЛПС-индуцированным пародонтитом. Наблюдаемые расстройства процесса фагоцитоза у крыс с коморбидным течением пародонтита являются значимым фактором снижения неспецифической резистентности организма, что способствует прогрессированию пародонтита. Полученные результаты раскрывают новые аспекты

влияния высокого уровня гомоцистеина в плазме крови на течение воспалительного процесса в тканях пародонта, открывая возможности улучшения патогенетической терапии пациентов с пародонтитом в сочетании с хронической гипергомоцистеинемией.

## რეზიუმე

ქრონიკული ჰიპერჰომოციტემიის გაგვინა ნეიტროფილების ფაგოციტურ და მეტაბოლურ აქტივობაზე, ლიპოპოლისაქარიდებით ინდუცირებული პაროდონტიტის დროს

<sup>1</sup>რ. ხუდანი, <sup>1</sup>ი. ბანდასი, <sup>1</sup>ა. მიკოლენკო, <sup>2</sup>ნ. სვანიშვილი, <sup>1</sup>ი. კრინიციკაია

<sup>1</sup>ტერნოპოლის ი. გორბაჩევსკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნეიტროფილების ფაგოციტური და მეტაბოლური აქტივობის განსაზღვრა ლიპოპოლისაქარიდებით ინდუცირებული პაროდონტიტით და ქრონიკული თიოლაქტონური ჰიპერჰომოციტემიით დაავადებული ვირთაგვების პერიფერიულ სისხლში.

ექსპერიმენტი ჩატარდა კვლევის ოთხ ჯგუფად დაყოფილ მამრ ვირთაგვებზე (n=48): საკონტროლო ჯგუფი, ვირთაგვები ექსპერიმენტული პაროდონტიტის მოდელით, ვირთაგვები ექსპერიმენტული ჰიპერჰომოციტემიის მოდელით, ვირთაგვები პაროდონტიტთან შეუღლებული ქრონიკული თიოლაქტონური ჰიპერჰომოციტემიის მოდელით.

განისაზღვრა ფაგოციტური აქტივობა, ფაგოციტური ინდექსი და ფაგოციტური რიცხვი. სისხლის ნეიტროფილების ჟანგბადდამოკიდებულ ბაქტერიციდული აქტივობა განისაზღვრა ნიტრო-ლურჯი ტეტრაზოლიუმის ტესტით.

ჩატარებული კვლევით ვირთაგვებში ლიპოპოლისაქარიდ-ინდუცირებული პაროდონტიტით გამოვლინდა ფაგოციტოზის პროცესის დარღვევა (ფაგოციტური აქტივობის ზრდა, ამავდროულად ნეიტროფილების შთანთქმითი უნარის დაქვეითებით) და სისხლის ნეიტროფილების ჟანგბადდამოკიდებულ ბაქტერიციდული აქტივობის ზრდა, რაზეც მიუთითებს სპონტანური და აქტივირებული ნიტრო-ლურჯი ტეტრაზოლიუმის ტესტის მაჩვენებლები მატება.

ქრონიკული თიოლაქტონური ჰიპერჰომოციტემია უარყოფითად მოქმედებს სისხლის ნეიტროფილების ფუნქციურ და მეტაბოლურ აქტივობაზე, რაც დასტურდება ფაგოციტოზის პროცესის დარღვევით, შთანთქმითი უნარის დაქვეითებით და ამ უჯრედების მეტაბოლური რეზერვების ამოწურვით ვირთაგვებში ლიპოპოლისაქარიდ-ინდუცირებული პაროდონტიტის კომორბიდული მიმდინარეობით, იზოლირებულ ლიპოპოლისაქარიდ-ინდუცირებულ პაროდონტიტთან შედარებით.

ფაგოციტოზის პროცესის აღწერილი დარღვევები ვირთაგვებში პაროდონტიტის კომორბიდული მიმდინარეობით წარმოადგენს ორგანიზმის არასპეციფიკური რეზისტენტობის დაქვეითების მნიშვნელოვან ფაქტორს, რაც ხელს უწყობს პაროდონტიტის პროგრესირებას. მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა სისხლის

პლაზმაში ჰომოცისტეინის მაღალი დონის გავლენის ახალი ასპექტები ანთებითი პროცესის მიმდინარეობაზე პაროდონტის ქსოვილებში, რაც უზრუნველყოფს

პათოგენეზური თერაპიის გაუმჯობესებას პაციენტებში პაროდონტიტით ქრონიკულ ჰიპერჰომოცისტეინემიასთან კომბინაციაში.

---

## EARLY POSTNATAL DYSFUNCTIONING OF THE BRAIN MUSCARINIC CHOLINERGIC SYSTEM AND THE DISORDERS OF FEAR-MOTIVATED LEARNING AND MEMORY

Shavgulidze M., Babilodze M., Rogava N., Chijavadze E., Nachkebia N.

*Ivane Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia*

The aim of the study was to investigate the early postnatal dysfunctioning of the brain muscarinic cholinergic system as a major factor in the development of cognitive disorders similar with somewhat is noted in animal models of depression and in patients with Major Depressive Disease (MDD). The problem is highly topical because MDD is one of the most common diseases in the world and is a serious cause of human death. The appropriate strategy for treating of MDD is not fully understood yet. This is complicated by the fact that MDD is a complex, multidimensional, heterogeneous disease accompanied by a range of changes, including cognitive impairment, depressed mood, anhedonia, decreased appetite and libido and so on [12,13].

Therefore, it is very topical and important to search for new research approaches to elucidate the pathophysiology of MDD, for which we consider it necessary to thoroughly study the pathophysiological mechanisms of individual symptoms of MDD on adequate, valid, animal models of this disease. Such studies are of great importance in terms of both basic science and clinical medicine.

Such a minding of scientific thinking is very important since it is considered that the above-listed range of symptoms, accompanying MDD, should develop with the participation of various factors, particular specific symptoms may be served by dysfunctions of different neurotransmitters.

In the present study, special attention has been paid to the muscarinic cholinergic system of the brain, as this system is involved in the learning and memory mechanisms. In the central nervous system, acetylcholine promotes many functions such as learning, memory, attention, and motor control [7,14,16]. Muscarinic acetylcholine receptors (MAChRs) have recently been shown repeatedly to play a role in learning and memory [1,3,5]. Therefore, there is a suggestion and we also share this view that dysfunction of the cholinergic system may contribute to the development of cognitive disorders during MDD [2,8].

We hypothesize that for the investigation of the role of dysfunctioning the brain muscarinic cholinergic system as the main factor of cognitive impairment, accompanying various psychoneurological disorders, it is necessary to conduct experiments on animal models where the dysfunctioning of the brain muscarinic cholinergic system will be achieved without any specific (electrolytic, cytotoxic and so on) damaging of nervous cells by exogenous factors. Such a way is a completely new methodologi-

cal approach, worked out by Nachkebia et.al. [11], which was also used in our study. The method involves dysfunctioning of the brain muscarinic cholinergic system during the early postnatal development (P7-P28) of rat pups and investigation of the long-term effects of this procedure after achieving the adult ages them. In general, the use of such a methodical approach allows obtaining a relatively pure effect of dysfunctioning of the brain muscarinic cholinergic system on the learning and memory in various separate tasks of declarative and non-declarative learning and memory. Studies conducted on such animal models are very important in terms of extrapolation to humans.

The present study examines the processes of learning and long-term retention of information obtained in the two important tasks of non-declarative memory - active avoidance, motivated by foot shock-induced fear, and the elevated plus-maze, based on the natural fear. We thought that the results obtained will answer the important question of whether the tasks of learning and memory motivated by the natural and/or procedural fear, are disturbed in animals that have been subjected, during early postnatal development, to the dysfunctioning of muscarinic cholinergic system.

The urgency of the issue is very high, as the lasting effects of early postnatal dysfunctioning of the brain muscarinic cholinergic system on learning and memory of the non-declarative fear-motivated tasks have been studied by us for the first time.

**Material and methods.** Experiments were carried out on male white wild rats (n=40). Four groups of animals were used with special procedures for each one.

Experimental group I - rat pups (n=15) received subcutaneously Scopolamine (Scop. n=10) 30 mg/kg two times daily during from postnatal day 7 (P7) to P28; Afterwards they were maintained in home cages under special care. After adult age (2.5-3 month) 5 rats were included in the experiments aimed to investigate the changes of learning and memory in the two-way active avoidance test. The second 5 rats received systemic injection of Scop (15 mg/kg) and 30 min after were included in the experiments aimed to investigate the changes of learning and memory in the two-way active avoidance test. The third 5 rats received systemic injection of Melipramin [(Mel) 15 mg/kg] and 30 min after were included in the experiments aimed to investigate the changes of learning and memory in the two-way active avoidance test.

Experimental group II – rat pups (n=15) received subcutaneously Scop with the same procedure as in group I. In adult age (2.5-3 month) 5 rats were included in the experiments aimed to investigate the level of anxiety and changes of fear-motivated learning and memory in the elevated plus maze test. The second 5 rats received systemic injection of Scop (15 mg/kg) and 30 min after were included in the experiments aimed to investigate the level of anxiety and changes of fear-motivated learning and memory in the elevated plus maze test. The third 5 rats received systemic injection of Melipramin [(Mel) 15 mg/kg] and 30 min after were included in the experiments aimed to investigate the level of anxiety and changes of fear-motivated learning and memory in the elevated plus maze test.

Group III/Control - Rat pups (n=15) received distilled water with the same volume and procedure as the rat pups from experimental groups I and II. After adult age (2.5-3 month) the first 5 rats were included in the experiments aimed to investigate the changes of learning and memory in the two-way active avoidance test. The second 5 rats received systemic injection of Scop (15 mg/kg) and 30 min after were included in the experiments aimed to investigate the changes of learning and memory in the two-way active avoidance test. The third 5 rats received systemic injection of Mel (15 mg/kg) and 30 min after were included in the experiments aimed to investigate the changes of learning and memory in the two-way active avoidance test.

Group IV/Control - Rat pups (n=15) received distilled water with the same volume and procedure as the rat pups from experimental groups I and II. In adult age (2.5-3 month) 5 rats were included in the experiments aimed to investigate the level of anxiety and changes of fear-motivated learning and memory in the elevated plus maze test. The second 5 rats received systemic injection of Scop (15 mg/kg) and 30 min after were included in the experiments aimed to investigate the level of anxiety and changes of fear-motivated learning and memory in the elevated plus maze test. The third 5 rats received systemic injection of Mel (15 mg/kg) and 30 min after were included in the experiments aimed to investigate the level of anxiety and changes of fear-motivated learning and memory in the elevated plus maze test.

*Shuttle box for Two-way active avoidance.* A shuttle box is an apparatus used in animal learning experiments. Shuttle box is divided by a hurdle into two equally sized compartments, over which a subject can jump to shuttle from one compartment to the other. Each compartment has the independent grid floor. Foot shocks are delivered through the metal bars that form the floor of the box and the animal must move from one compartment to the other in order to avoid an aversive stimulus. The cage contains a general sound generator and light for each compartment.

*Two-way shuttle box avoidance procedure.* The subject is placed in one of the two compartments. After 3 min has passed, a stimulus (a tone in our experiments) occurs. After the tone has been sounding for 10 seconds the shock is turned on and the subject begins to run in response to the shock. Eventually it shuttles over the hurdle into the other compartment, an act that has two immediate consequences: (1) the shock ends, and (2) the tone ends. After 40 sec the second learning trial starts and the tone again sounds, and 10 seconds later the shock again begins, producing more running and, eventually, a second shuttle, returning the subject to the first compartment. Daily learning session continued until rat's 10 consecutive correct responses (to shuttle into the other compartment in response to tone, without foot shock). Procedure was repeated during the second, third and fourth days, that is until rat's 10 consecutive correct responses from the beginning of daily learning session.

Notice that the subject can avoid shock by shuttling either way - from the left to the right compartment or vice versa. For this reason procedure is called "two-way active avoidance".

The measures recorded, number of trials needed for achievement of daily learning criteria, percentage of correct responses and response latency (latency to avoid or escape), serve as an index of learning and allow memory to be assessed.

*Elevated plus maze.* The elevated plus maze (EPM) consists of a "+"-shaped maze elevated above the floor by means of four (50 cm height) legs. The maze consists of two open arms (25 x 8 x 0.5 cm) and two closed arms (25x8x12 cm) that extend from a central platform (8x8 cm). Closed arms are surrounded by transparent walls 12 cm high and open arms are surrounded by 0.5-cm ledges and are equipped by 650 light lux centered over the open arms. Each rat was placed in the center platform, facing a closed arm. During the 5-min test, cameras above the maze recorded the mice's movements, the time mice spent in open or closed arms, the time needed for the transfer from the closed to open arms of the maze.

Results were treated statistically by means of Student's t test. \* = p<0.05, \*\*=p<0.01 were taken as the levels of significance.

**Results and discussion.** The study of the changes in learning and memory of fear-motivated two-way active avoidance task in animal models that underwent functional dysregulation of the muscarinic cholinergic system during early ontogenesis revealed significant results. In the active avoidance test, the animals learn to avoid an aversive stimulus by changing locations. At the start of the first session, a rat is placed in one of two compartments. After habituation, a stimulus (tone in our case) is resented for a fixed period of time (10 sec) and 3 sec later it is followed by electrical stimulation of foots.

Learning and memory processes in the active avoidance task were assessed by the following indicators: the number of trials required to achieve the learning criterion (10 consecutive correct responses) in each session; the percentage of correct responses in each session. The data obtained in the first session allows to characterize the processes of information acquisition, while the data obtained in subsequent sessions provide us with information on the progress of the consolidation process.

The data presented in Fig. 1A show that both, control animals (models with saline) and animals, which were subjected during early ontogenesis to the functional dysregulation of the muscarinic cholinergic system, studied the task of two-way active avoidance in two sessions.

The number of trials required to achieve the daily learning criterion is significantly reduced in experimental models in the course of the first learning session [first day of experiment (Fig. 1A)]. Reduction is noted also in the second session (second day of experiments), but difference between control and experimental groups is insignificant.

Against the background of this data, the question naturally arises - is there any stable difference between these two groups in the acquisition and consolidation of the information obtained in the two-way active avoidance task? Comparisons between data sets showed that animals, that underwent functional inhibition of the muscarinic cholinergic system during early ontogenesis, required much fewer trials for achieving the criterion in the both learning session (Fig. 1A), indicating that acquisition of the information found to be easier in experimental models compared with control rats.

Analysis of the number of correct responses (jump to another section of the active avoidance chamber in response to the tone, without electric shock) in the course of learning sessions showed



that during the first session, the number of correct responses is much higher in animals that were subjected during the period of early ontogenesis to the functional dysregulation of the muscarinic cholinergic system. The difference in the number of correct responses between the two groups, in the second learning session, becomes even higher (Fig. 1B). Thus, based on the data obtained we can conclude that the acquisition and consolidation of the information obtained in the two-way active avoidance reaction is accelerated in experimental models.

In the next series of experiments we explored the effects of anticholinergic drugs and antidepressants on non-declarative learning and memory, in the active avoidance test, motivated by foot shock-induced fear. It appears that intraperitoneal injection of Scop (Fig.2A) delays the learning processes of active avoidance in experimental models, in the first and second session, compared to control models. It is manifested in an increase in the number of trials required to achieve the daily learning criterion. In the third session, the difference in the measures of learning and memory disappears and stable memory in the active avoidance test is formed with the same speed as in controls. Therefore the data indicate that the process of perception and acquisition of the new information is being complicated but the processes of consolidation are not affected in the course of the subsequent learning sessions. The fact

that the changes occur only in the initial session and the process is normalized during subsequent ones should indicate that the cause is an increase in foot-shock-induced anxiety, as an acute effect of Scop systemic injection. Our results are supportive of the data by other authors which have shown that unbalanced ACh levels lead to abnormal emotional behaviors [10]. Increased ACh levels by inhibiting acetylcholinesterase (AChE) in the hippocampus of mice cause anxiety and depressive-like behavior ([10].

Previous studies demonstrate that Scop, a nonselective MACHRs antagonist, can produce rapid antidepressant actions (within hours) and is effective even in treatment-resistant major depressive disorder (MDD) patients [4,6,17].

It is possible that mAChRs may be involved in stress-induced anxiety behavior, providing a new indication of the pathophysiological mechanism of anxiety disorders and the potential pharmacological target [9].

Opposite results were obtained in the study of the effects of intraperitoneal injection of the antidepressant Mel on the learning and memory in the active avoidance test. Namely, the number trials sufficient for the achieving of daily learning criteria were diminished significantly in the first learning session and tendency of diminution was retained in the second learning session too (Fig. 2B).

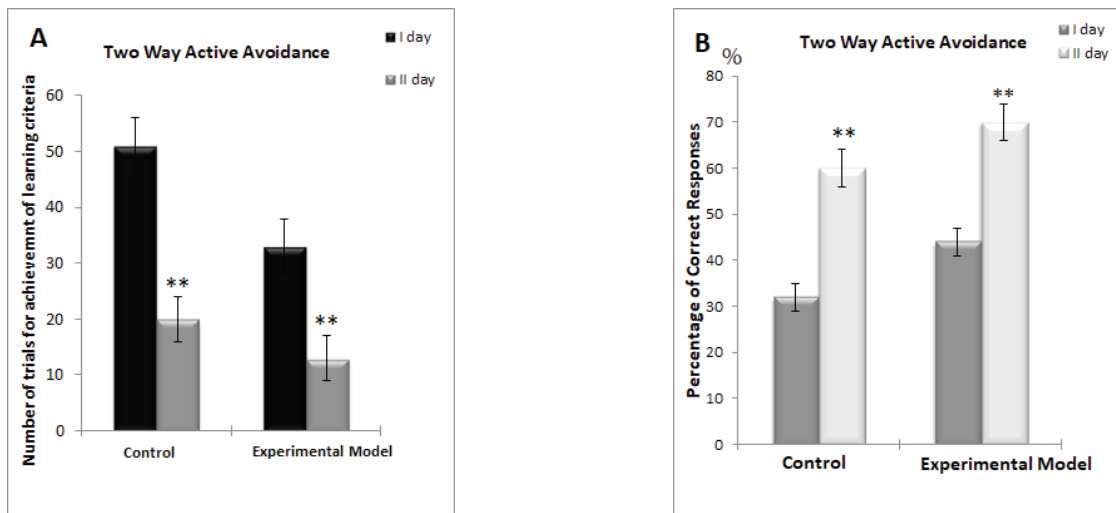


Fig. 1. Changes in the number of the trials (A) needed for the achievement of learning criterion and percentage of the correct responses (B) in the two-way active avoidance test. \*\* =  $p < 0.01$

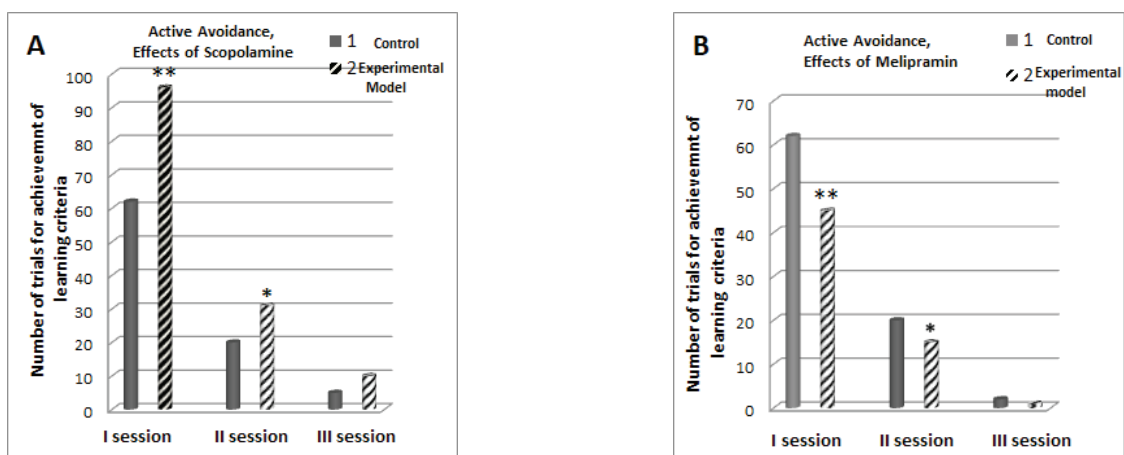


Fig. 2. Changes in the number of the trials needed for the achievement of learning criteria under the systemic Scopolamine (A) and Melipramin (B) in the two-way active avoidance test in animals subjected to functional dysregulation of the muscarinic cholinergic system during early ontogenesis. \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$

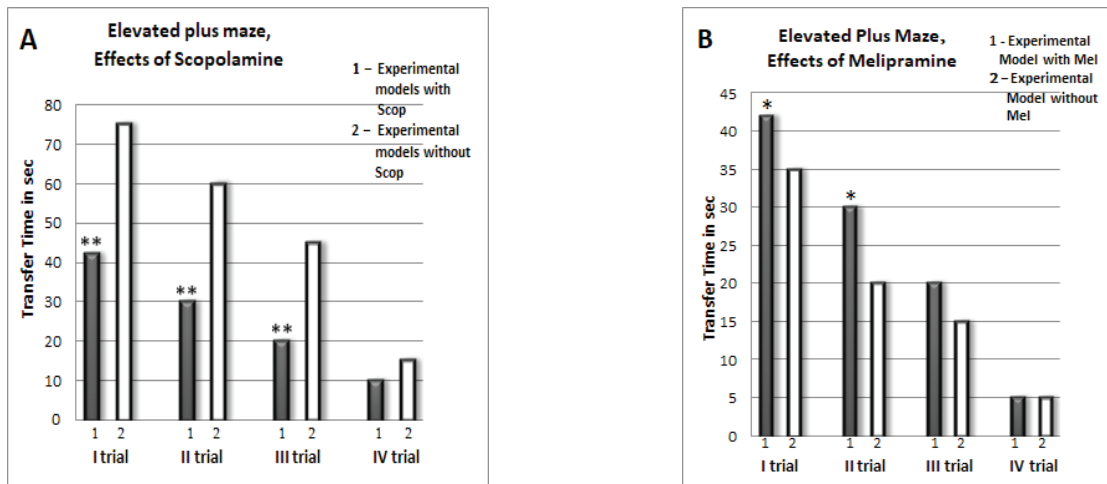


Fig. 3. Changes in the transfer time from dark to open arms of elevated plus maze, number of the trials needed for the achievement of learning criteria under the systemic Scopolamine (A) and Melipramine (B) in the two-way active avoidance test in animals subjected to functional dysregulation of the muscarinic cholinergic system during early ontogenesis.  $*=p<0.05$ ;  $**=p<0.01$

Despite the facilitation in the acquisition of information about the fear-based threat, at the onset of learning trials with foot shock, fool value fear-motivated memory is formed in three learning sessions in this case too. Systemic injection of Mel, whose acute effect is manifested by an increase of monoamine levels in the brain, stabilizes the active state and suppresses the fear and anxiety response.

To find out if the dysfunctioning of the muscarinic cholinergic system, during the period of early ontogenesis, really have lasting effects on the anxiety in rats special series of experiments was carried out in the elevated plus-maze that is based on the natural fear.

The elevated plus maze is a widely used behavioral test that has been validated to assess the anxiety and anti-anxiety effects in response to the various experimental procedures, and to define brain regions and mechanisms underlying anxiety-related behavior [14]. This test relies on the rodents' natural propensity and comfortability in the dark, narrow areas (closed arms of the maze for example). The longer the time spent by the rodent in the open arms and the shorter is the transfer time to open arms, the lower the level of animal's anxiety.

We studied the level of anxiety and changes of fear-motivated learning and memory in the elevated plus maze test and the effects of systemic injection of Scop and/or Mel in adult rats subjected in early postnatal development to the dysfunction of brain muscarinic cholinergic system.

Experimental models, subjected in early postnatal development to the dysfunction of brain muscarinic cholinergic system, received a systemic injection of Scop and 20 min after were placed in the center of an elevated plus maze. It was found that the transfer latency, or transition time from the closed to the open arm of the elevated plus-maze, was significantly decreased compared to the data of experimental models without Scop (Fig. 3A). That is, the transfer from the dark to the open arms was not complicated compared to the background data of experimental models. The effect was statistically significant and was maintained across all experimental trials but was expressed most highly during the first and second experimental trials.

Systemic injection of Mel increased the transfer latency or transition time from the closed to the open arms of the elevated plus-maze in the rats, subjected in the early period of postnatal

development to the dysfunctioning of the muscarinic cholinergic system. It was noted in the first and second trials and then differences disappeared and both groups of animals learn the task by the same speed.

Therefore, lasting effects of early postnatal dysfunctioning of the brain muscarinic cholinergic system were studied for the first time in the present work. Following new facts deserve special attention: 1) This procedure produce in adult age initial impairment of learning in non-declarative memory test that is based on the enhancement of the level of anxiety in both active avoidance and elevated plus maze tests; 2) Dysfunctioning of the brain muscarinic cholinergic system, in the period of early ontogenesis, does not change in adult animals the consolidation and long-term retention of information obtained in the two important tasks of non-declarative memory, active avoidance, motivated by foot shock-induced fear, and the elevated plus-maze, based on the natural fear; 3) Intraperitoneal injection of Scop in adult animals, subjected during early ontogenesis to the dysfunctioning of the muscarinic cholinergic system, reduce the level of anxiety and facilitates by this way learning and memory of natural fear-motivated non-declarative test.

In conclusion, early postnatal dysfunctioning of the brain muscarinic cholinergic system enhances the level of anxiety in adult age and complicates acquisition of information in fear-motivated non-declarative learning and memory tests, but does not change its consolidation and long-term retention.

## REFERENCES

1. Bartko SJ, Winters BD, Saksida LM, Bussey TJ. Different roles for M1 and M2 receptors within perirhinal cortex in object recognition and discrimination. *Neurobiol Learn Mem.* 2014 Apr;110:16-26. doi: 10.1016/j.nlm.2014.01.002. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24462721.
2. Dągtyć G, Den Boer JA, Trentani A. The cholinergic system and depression. *Behav Brain Res.* 2011 Aug 10;221(2):574-82. doi: 10.1016/j.bbr.2010.02.023. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20170685.
3. Dasgupta R, Seibt F, Beierlein M. Synaptic Release of Acetylcholine Rapidly Suppresses Cortical Activity by Recruiting Muscarinic Receptors in Layer 4. *J Neurosci.* 2018 Jun

- 6;38(23):5338-5350. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0566-18.2018. Epub 2018 May 8. PMID: 29739869; PMCID: PMC5990982.
4. Drevets WC, Zarate CA Jr, Furey ML. Antidepressant effects of the muscarinic cholinergic receptor antagonist scopolamine: a review. *Biol Psychiatry*. 2013 Jun 15;73(12):1156-63. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.09.031. Epub 2012 Nov 28. PMID: 23200525; PMCID: PMC4131859.
5. Felder CC, Goldsmith PJ, Jackson K, Sanger HE, Evans DA, Mogg AJ, Broad LM. Current status of muscarinic M1 and M4 receptors as drug targets for neurodegenerative diseases. *Neuropharmacology*. 2018 Jul 1;136(Pt C):449-458. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.028. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29374561.
6. Furey ML, Khanna A, Hoffman EM, Drevets WC. Scopolamine produces larger antidepressant and antianxiety effects in women than in men. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Nov;35(12):2479-88. doi: 10.1038/npp.2010.131. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20736989; PMCID: PMC3055321.
7. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol*. 2006 Dec;16(6):710-5. doi: 10.1016/j.conb.2006.09.002. Epub 2006 Sep 29. PMID: 17011181; PMCID: PMC2659740.
8. Maurer SV, Williams CL. The Cholinergic System Modulates Memory and Hippocampal Plasticity *via* Its Interactions with Non-Neuronal Cells. *Front Immunol*. 2017 Nov 8;8:1489. doi: 10.3389/fimmu.2017.01489. PMID: 29167670; PMCID: PMC5682336.
9. Mei L, Zhou Y, Sun Y, Liu H, Zhang D, Liu P, Shu H. Acetylcholine Muscarinic Receptors in Ventral Hippocampus Modulate Stress-Induced Anxiety-Like Behaviors in Mice. *Front Mol Neurosci*. 2020 Dec 15;13:598811. doi: 10.3389/fnmol.2020.598811. PMID: 33384583; PMCID: PMC7769836.
10. Mineur YS, Obayemi A, Wigstrand MB, Fote GM, Carlarco CA, Li AM, Picciotto MR. Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 26;110(9):3573-8. doi: 10.1073/pnas.1219731110. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23401542; PMCID: PMC3587265.
11. Nachkebia N., Chkhartishvili E., Mchedlidze O., Dzadzamia Sh., Maglakelidze N., Chijavadze E. Malfunctioning of Brain Muscarinic Cholinergic System in the Period of Early Postnatal Development Leads to Behavioral and Sleep Disturbances in Adult Age Rats and Changes in Density of M2/M4 Muscarinic Receptors. // *J. Sleep Medicine*, 2013. - suppl. 14 S, e216
12. Nestler E.J., Moneggia L., Esch E. J. Neurobiology of depression // *Neuron*, 2002. - 34: 13-25, 13-25 DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00653-0
13. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*. 2005 Nov;8(11):1445-9. doi: 10.1038/nn1578. PMID: 16251986.
14. Thomsen M, Wörtwein G, Fink-Jensen A, Woldbye DP, Wess J, Caine SB. Decreased prepulse inhibition and increased sensitivity to muscarinic, but not dopaminergic drugs in M5 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 May;192(1):97-110. doi: 10.1007/s00213-006-0682-y. Epub 2007 Feb 20. PMID: 17310388.
15. Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc*. 2007;2(2):322-8. doi: 10.1038/nprot.2007.44. PMID: 17406592; PMCID: PMC3623971.
16. Wess J, Eglen RM, Gautam D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2007 Sep;6(9):721-33. doi: 10.1038/nrd2379. PMID: 17762886.

17. Wohleb ES, Wu M, Gerhard DM, Taylor SR, Picciotto MR, Alreja M, Duman RS. GABA interneurons mediate the rapid antidepressant-like effects of scopolamine. *J Clin Invest*. 2016 Jul 1;126(7):2482-94. doi: 10.1172/JCI85033. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27270172; PMCID: PMC4922686.

## SUMMARY

### EARLY POSTNATAL DYSFUNCTIONING OF THE BRAIN MUSCARINIC CHOLINERGIC SYSTEM AND THE DISORDERS OF FEAR-MOTIVATED LEARNING AND MEMORY

Shavgulidze M., Babilodze M., Rogava N., Chijavadze E., Nachkebia N.

*Ivane Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia*

The aim of the study was to investigate the early postnatal dysfunctioning of the brain muscarinic cholinergic system as a major factor in the development of cognitive disorders similar with somewhat is noted in animal models of depression and in patients with Major Depressive Disease. The present study examined the processes of learning and long-term retention of information obtained in the two important tasks of non-declarative memory - active avoidance, motivated by foot shock-induced fear, and the elevated plus-maze, based on the natural fear.

Experiments were carried out on male white wild rats (n=60). Four groups of animals (15 rats in each) were used with special procedures for each one. Early postnatal dysfunctioning of the brain muscarinic cholinergic system was produced by the new method worked out by Nachkebia and co-authors. Two-way shuttle-box and elevated plus maze devices were used for the investigation of fear-motivated non-declarative memory and anxiety.

The lasting effects of early postnatal dysfunctioning of the brain muscarinic cholinergic system on non-declarative learning and memory and anxiety were studied for the first time in the present work. Following new facts were obtained: 1) This procedure produces in adult age initial impairment of learning in a non-declarative memory test that is based on the enhancement of the level of anxiety in both active avoidance and elevated plus maze tests; 2) Dysfunctioning of the brain muscarinic cholinergic system, in the period of early ontogenesis, does not change in adult animals the consolidation and long-term retention of information obtained in the two important tasks of non-declarative memory, active avoidance, motivated by foot shock-induced fear, and the elevated plus-maze, based on the natural fear; 3) Intraperitoneal injection of Scope in adult animals, subjected during early ontogenesis to the dysfunctioning of the muscarinic cholinergic system, reduce the level of anxiety and facilitates by this way learning and memory of natural fear-motivated non-declarative test.

Early postnatal dysfunctioning of the brain muscarinic cholinergic system enhances the level of anxiety in adult age and complicates acquisition of information in fear-motivated non-declarative learning and memory tests, but does not change its consolidation and long-term retention.

**Keywords:** muscarinic cholinergic system, early ontogenesis, non-declarative memory, anxiety.

## РЕЗЮМЕ

### РАННЯЯ ПОСТНАТАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ МУСКАРИНОВОЙ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И НАРУШЕНИЯ ОБУЧЕНИЯ И ПАМЯТИ, МОТИВИРОВАННЫЕ СТРАХОМ

Шавгулидзе М.А., Бабилодзе М.Р., Рогова Н.О.,  
Чиджавадзе Э.О., Начкебия Н.Г.

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Берташвили, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явился анализ ранней постнатальной дисфункции мускариновой холинергической системы головного мозга как основного фактора развития когнитивных расстройств, которые отмечаются при большом депрессивном расстройстве.

Изучены процессы обучения и долговременного сохранения информации, полученной при выполнении двух значимых задач недекларативной памяти - активного избегания, мотивированного страхом, вызванного ударом по стопам, и приподнятого крестообразного лабиринта, основанного на естественном страхе.

Эксперименты проведены на белых диких крысах-самцах (n=60), которые распределены в четыре группы (по 15 крыс в каждой) со специальными процедурами. Ранняя постнатальная дисфункция мускариновой холинергической системы головного мозга вызвана применением нового метода, разработанного проф. Н. Начкебия и соавторами. Камера двустороннего активного избегания и приподнятый крестообразный лабиринт использовались для исследования недекларативной памяти, мотивированной страхом и тревогой.

Впервые изучены длительные эффекты ранней постнатальной дисфункции мускариновой холинергической системы мозга на недекларативное обучение, память и тревогу. Выявлены следующие факты: 1) данная процедура во взрослом возрасте вызывает начальное нарушение обучения в недекларативном тесте памяти, которое основано на повышении уровня тревожности как в тесте активного избегания, так и в приподнятом крестообразном лабиринте; 2) дисфункция мускариновой холинергической системы головного мозга у взрослых животных в период раннего онтогенеза не меняет консолидацию и длительное сохранение информации, полученной в двух значимых задачах недекларативной памяти - активное избегание, мотивированное страхом, вызванным ударом электрошока по стопам, и приподнятый крестообразный лабиринт, основанный на естественном страхе; 3) внутрибрюшинное введение скополамина взрослым животным, подвергшимся в раннем онтогенезе дисфункции мускариновой холинергической системы, снижает уровень тревожности и способствует обучению и запоминанию недекларативного теста, мотивированного естественным страхом.

Ранняя постнатальная дисфункция мускариновой холинергической системы головного мозга повышает уровень тревожности в зрелом возрасте и затрудняет получение информации в недекларативных тестах обучения и памяти, мотивированных страхом, однако не меняет ее консолидации и длительного сохранения.

## რეზიუმე

თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ადრეული პოსტნატალური დისფუნქცია და შიშით მოტივირებული დასწავლისა და მესხიერების დარღვევები

მ. შავგულიძე, მ. ბაბილოძე, ნ. როგავა, ე. ჩიჯავაძე,  
ნ. ნაჭყებია

ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ადრეული პოსტნატალური დისფუნქციის, როგორც ძირითადი ფაქტორის, კვლევა ზრდასრულ ცხოველებში, იმ ტიპის კოგნიტური დარღვევების განვითარებაში, რომლებიც აღინიშნება ძირითადი დეპრესიული დაავადების დროს.

შესწავლილია არადეკლარაციული მესხიერების ორ მნიშვნელოვან ამოცანაში მიღებული ინფორმაციის დასწავლისა და გრძელვადიანი შენარჩუნების პროცესები - აქტიური განრიდების ტესტში, რომელიც თავებზე მიყენებული ელექტროშოკისგან გამოწვეულ შიშზეა დამყარებული და აწვეულ ჯვარედინ ლაბირინთში, რომელიც ბუნებრივ შიშს ეფუძნება.

ექსპერიმენტები ჩატარდა თეთრ, კვლეურ, მამრ ვირთაგებზე (n=60). ცხოველები დაყოფილი იყო ოთხ ჯგუფად (15 ვირთაგვა თითოეულში), სპეციფიკური დიზაინით. თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ადრეული პოსტნატალური დისფუნქცია განხორციელდა პროფ. ნ. ნაჭყებიასა და კოლეგების მიერ შემუშავებული ახალი მეთოდური მიდგომით. შიშით მოტივირებული არადეკლარაციული დასწავლისა და მესხიერების და შფოთვის ემოციური ქცევის კვლევა განხორციელდა ორმხრივი აქტიური განრიდების კამერაში და აწვეულ ჯვარედინ ლაბირინთში.

წარმოდგინდა ნაშრომში პირველად არის შესწავლილი თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ადრეული პოსტნატალური დისფუნქციის შორეული ეფექტები არადეკლარაციულ დასწავლასა და მესხიერებაზე და შფოთვის ემოციურ ქცევაზე. პირველად იქნა ნაჩვენები, რომ 1) აღნიშნული პროცედურა ზრდასრული ასაკის ცხოველებში იწვევს არადეკლარაციული ამოცანების დასწავლის საწყის გაუარესებას, რაც გამოწვეულია შფოთვის დონის მატებით, როგორც აქტიური განრიდების, ისე აწვეულ ჯვარედინ ლაბირინთის ტესტში; 2) თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის ადრეული პოსტნატალური დისფუნქცია არ ცვლის შექმნილი ინფორმაციის კონსოლიდაციას და გრძელვადიან შენარჩუნებას ზრდასრულ ცხოველებში არადეკლარაციული მესხიერების ორ მნიშვნელოვან ამოცანაში - ექსპერიმენტულად გამოწვეულ შიშზე დაფუძნებულ აქტიური განრიდების ტესტში და ბუნებრივ შიშზე დაფუძნებულ აწვეულ ჯვარედინ ლაბირინთში; 3) სკოპოლამინის ინტრაპერიტონეალური ინექცია ზრდასრულ ცხოველებში, რომლებიც ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის დისფუნქციას ექვემდებარებოდნენ, ამცირებს შფოთვის დონეს და ამ გზით ხელს უწყობს ბუნებრივ შიშზე დაფუძნებულ არადეკლარაციული ტესტის დასწავლას და მესხიერებას.



ადრეული ონტოგენეზის პერიოდში თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინერგული სისტემის დისფუნქცია ზრდასრულ ცხოველებში იწვევს შფოთვის გაძლიერებას და ართულებს ინფორმაციის შექმნას

შიშით მოტივირებული არადეკლარაციული დასწავლისა და მესხიერების ტესტებში. ზრდასრულ ცხოველებში შექმნილი ინფორმაციის კონსოლიდაცია და გრძელვადიანი შენახვა უცვლელი რჩება.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Абуладзе К.З., Хвичия Н.В., Папава М.Б., Павлиашвили Н.С.,  
Турабелидзе-Робакидзе С.Д., Саникидзе Т.В.

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

Сахарный диабет (СД) - многофакторное заболевание, характеризующееся гипергликемией [14,17], нарушениями липидного обмена, усилением окислительного стресса, вызванным образованием высокоактивных свободных радикалов, усилением перекисного окисления липидов и нарушением активности ферментативной антиоксидантной системы [8]. Недостаточная детоксикация свободных радикалов может привести к окислительному повреждению мембран, морфологическим изменениям в тканях и, соответственно, нарушению функций многих органов [5,11]. При длительном сахарном диабете наблюдаются изменения в различных органах - гломерулярная нефропатия с тубулярными и интерстициальными аномалиями, патологоанатомические изменения в печени, сердце, легких, тканях нервной системе, гистоморфологические изменения в кишечнике, развитие атеросклероза [9], которые в значительной мере обусловлены интенсификацией некомпенсируемого окислительного стресса в условиях гипергликемии и истощения системы антиоксидантной защиты.

Моделирование диабета на животных является полезным инструментом для получения информации об интимных механизмах патогенеза диабета в организме человека. Экспериментальное моделирование диабета возможно такими химическими веществами, которые избирательно разрушают инсулин-продуцирующие  $\beta$ -клетки в поджелудочной железе посредством редокс-зависимых механизмов [16]. Одним из наиболее часто используемых химических веществ является аллоксан. Этот препарат вызывает диабет за счет внутриклеточной генерации активных форм кислорода (АФК), образующихся в циклической реакции с участием аллоксана и его восстановленного продукта, называемого диалуровой кислотой [2], которая подвергается самоокислению с образованием перекиси водорода, супероксид-аниона и гидроксильных свободных радикалов; последние образуются по реакции Габера – Вейсса, катализируемой металлами. Считается, что эти восстановленные формы кислорода, в частности чрезвычайно реактивный гидроксил-радикал, инициируют атаку на бета-клетки с последующим ингибированием синтеза и секреции инсулина. Быстрое поглощение инсулин-секретирующими клетками является одной из важных характеристик, определяющих диабетогенность аллоксана.

Целью нашего исследования является оценка морфологических изменений внутренних органов при моделировании редокс-индуцированного сахарного диабета с использованием аллоксана на крысах.

**Материал и методы.** Исследования проводились на двадцати пяти крысах-самцов линии Wistar (280-350 г). Уход за животными осуществлялся в соответствии с руководящими принципами лабораторных исследований на животных, используемых в экспериментальных исследованиях. Животные были размещены в хорошо вентилируемом помещении в стандартных лабораторных условиях (цикл темнота/свет 12:12 ч). Им позволяли акклиматизироваться в течение 3 недель, когда они имели свободный доступ к стандартному корму и воде *ad libitum*. Все процедуры с животными были одобрены Комитетом по уходу и использованию животных Тбилисского Государственного Медицинского Университета.

После периода акклиматизации диабет у крыс вызывали однократным внутривенным введением свежеприготовленного 12% водного раствора аллоксана (в дозе 200 мг/кг массы тела) внутривенно. Контрольные крысы (5 крыс) получали аналогичный объем физиологического раствора. Уровень глюкозы измеряли через 1, 2, 3, 10, 15, 20, 25, 30 день после введения аллоксана. Крысы с уровнем глюкозы в крови выше 250 мг / дл на 2-й день после введения аллоксана включались в исследование.

На исследуемых животных изучали аллоксан-индуцированные морфологические изменения сердца, печени, почек и аорты, и содержание малонового диальдегида (МДА) в крови.

**Морфологические исследования.** Образцы аорты предварительно промывались водой, затем подвергались дегидратации этанолом и ксилолом. Ткани органов (аорта, сердце, печень, почки) крыс помещали в 10% раствор формалина. После изготовления парафиновых блоков, срезы толщиной до 5 мкм, окрашивались гематоксилином и эозином. Препараты исследовали под световым микроскопом (модель Leica DM 1000 LED), увеличение 10×0,25.

**Определение MDA.** MDA в плазме крови определяли с помощью анализа тиобарбитуровой кислоты (ТБА) [6].

Статистический анализ полученных результатов прово-

дился с использованием пакета программ статистического анализа SPSS (версия 10.0). Проанализированы средние параметры и их статистические значения. Разницу между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Во всех случаях статистическая значимость была получена при  $P < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Согласно результатам нашего исследования, через 24 часа после введения аллоксана уровень глюкозы в крови крыс увеличился на 39%, в последующие дни уровень глюкозы продолжал повышаться и на 3-й день наблюдения превышал исходные значения на 160%. В дальнейшем уровень глюкозы в крови крыс продолжал повышаться и на 3 сутки наблюдения достигал максимального уровня - на 285% превышал исходный уровень; затем уровень глюкозы начинал снижаться, и на 30-ый день достигал уровня, составляющего 133% от контрольных значений (рис. 1).

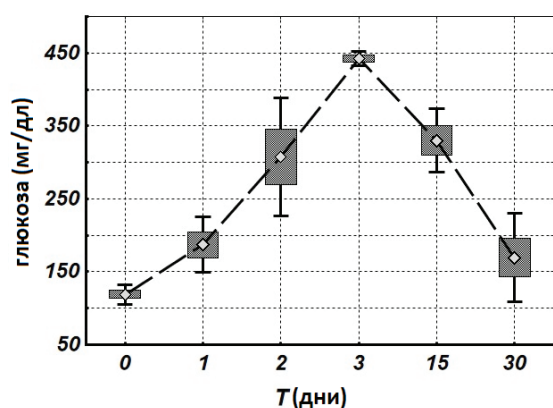


Рис. 1. Динамика показателей глюкозы в крови крыс на модели аллоксан-индуцированного диабета

Результаты исследования содержания МДА в сыворотке крови экспериментальных крыс с аллоксановым диабетом свидетельствуют об усилении процессов перекисного окисления липидов на 3 сутки наблюдения; затем содержание МДА в крови монотонно снижалось (рис. 2).

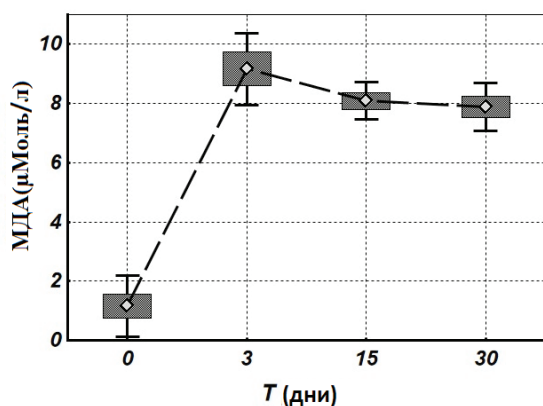


Рис. 2. Динамика показателей МДА в сыворотке крови крыс на модели аллоксан-индуцированного диабета

В препаратах почек и печени морфологически была выявлена выраженная гиперемия, отек, очаговые фиброзные изменения, лимфоцитарно-клеточная инфильтрация, дегенеративные изменения (дистрофия), обнаружены небольшие участки некроза (рис. 3, 4). В ткани миокарда наблюдался отек (рис. 5). Степень морфологических изменений

увеличивалась с увеличением продолжительности процесс наблюдения и, соответственно, повышением уровня глюкозы и МДА в крови.

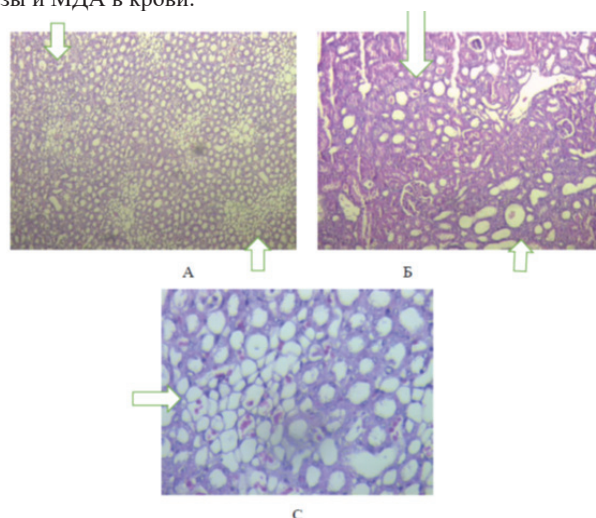


Рис. 3. Изменения в почках при аллоксановом диабете. Отек, очаговые фиброзные изменения (4 день) (А), почечный отек, канальцы расширены локально (5 день) (Б), дистрофические изменения (С), (15 день). (Окраска гематоксилин-эозином,  $10 \times 0,25$ )

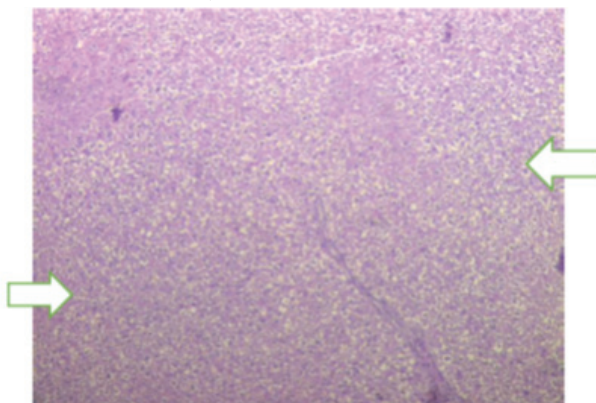
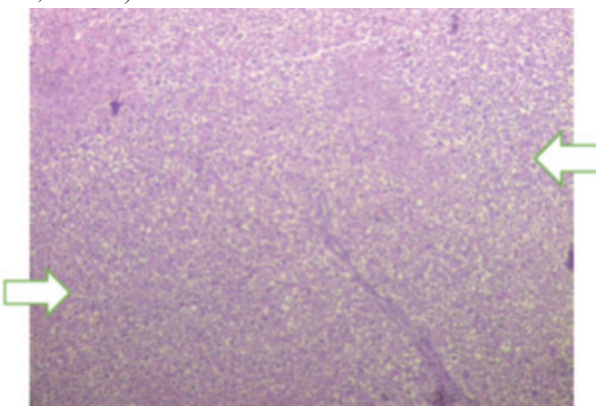


Рис. 4. Изменения в печени при аллоксановом диабете. Отек, дистрофия (5 день). (Окраска гематоксилин-эозином,  $10 \times 0,25$ )



гематоксилин-эозином,  $10 \times 0,25$ )

В срезах аорты крыс с аллоксановым диабетом на 30-ый день наблюдения выявилось некоторое уменьшение толщины интима-медиальной (рис. 6).

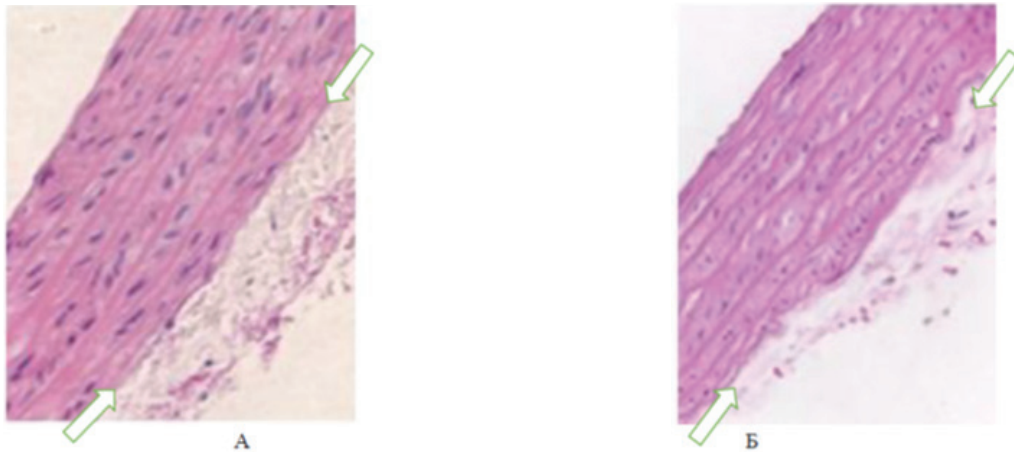


Рис. 6. Срезы аорты контрольных (А) крыс и крыс с аллоксановым диабетом. (Окраска гематоксилин-эозином, 10×0.25).

При анализе различных диабетических осложнений, следует отметить, что примерно у 85% пациентов развивается ретинопатия, у 25–50% - заболевания почек и печени, а у 60–70% - повреждения нервов, артерий (атеросклероз) и мелких кровеносных сосудах. У пациентов с диабетом статистически достоверно выявлена более высокая распространенность и тяжесть атеросклероза по сравнению с населением, не страдающим диабетом [12]. У больных диабетом гипергликемия, инсулинорезистентность, аномальный липидный профиль, окислительная модификация липопротеинов, повышение артериального давления и изменение скорости фибринолиза ускоряют развитие патофизиологических процессов в организме [1, 4].

Гистопатологические изменения в кровеносных сосудах, сердце и почках могут быть обусловлены последующими эффектами гипергликемии, которая вызывает дегенеративные изменения в тканях наряду с кардиомиопатией и нефропатией в результате интенсивного образования свободных радикалов кислорода [10]. Механизмы, которые способствуют образованию свободных радикалов при сахарном диабете, включают не только повышенное неферментативное и аутоокислительное гликозилирование, но также метаболический стресс, возникающий в результате изменений энергетического обмена, уровня медиаторов воспаления и состояния систем антиоксидантной защиты [15], и, следовательно являются следствием нарушения баланса редокс-системы организма. Окислительный стресс считается основным фактором, способствующим развитию хронических диабетических осложнений [3].

Печень, инсулинозависимая ткань, играющая ключевую роль в гомеостазе глюкозы и липидов, серьезно страдает во время диабета [6] вследствие изменения метаболизма глюкозы (снижение гликолиза, затруднение гликогенеза и усиление глюконеогенеза в печени). Глубокие изменения липидного обмена в свою очередь, обуславливает повреждение кровеносных сосудов, уменьшение интенсивности кровоснабжения и развитие нарушений других органов и систем.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии зависимости между морфологическими изменениями органов и уровнем глюкозы в крови (тяжестью диабета). При этом, на основании полученных нами результатов можно предположить, что поражения тканей почек, сердца, печени и кровеносных сосудов при диабете в значительной степени обусловлены интенсификацией окислительного стресса в организме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin.* 2014 Aug;32(3):439-55
2. Behr G. A., E. G. Da Silva, A. R. Ferreira, C. T. S. Cerski, F. Dal-Pizzol. Pancreas  $\beta$ -cells morphology, liver antioxidant enzymes and liver oxidative parameters in alloxan-resistant and alloxan-susceptible Wistar rats: a viable model system for the study of concepts into reactive oxygen species. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, vol. 22, no.6, pp. 657–666, 2008
3. Bicu M, Moța M, Panduru NM, Grăunțeanu C, Moța E. Oxidative stress in diabetic kidney disease. *Rom J Intern Med.* 2010;48(4):307-12.
4. Buleishvili M, Lobjanidze N, Ormotsadze G, Enukidze M, Machavariani M, Sanikidze T. Estrogen related mechanisms of hypertension in menopausal women. *Georgian Med News.* 2016 Jun;(255):45-51.
5. Davitashvili, DT, DP Museridze, IK Svanidze, NS Pavliashvili, TV Sanikidze. Correction of oxidative stress in the rat brain cortical cellular culture with vitamins E and C. *Georgian medical news*, 2010, 31, 180, 56-60
6. Hydes TJ, Summers N, Brown E, Alam U, Thomaidis-Brears H, Wilding JPH, Cuthbertson DJ. Mechanisms, screening modalities and treatment options for individuals with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2020 Nov;37(11):1793-1806.
7. Khoubnasabjafari M., Khalil A., Abolghasem J. (2015) Reliability of malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in psychological disorders. *Bioimpacts*, 5(3), 123–127
8. Kostić N, Caparević Z, Ilić S. [Antioxidant status in type II diabetes mellitus patients with or without microvascular complications]. *SrpArhCelok Lek.* 2007 Mar-Apr;135(3-4):143-6.
9. MirHussain Sajad\* and Mohd Maqbool Darzi. Histopathological abnormalities of prolonged alloxan-induced diabetes mellitus in rabbits. *Int J Exp Pathol.* 2009 Feb; 90(1): 66–73
10. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic. Biol. Med.* 1988;5:113–124
11. Owu DU, Antai AB, Udofia KH, Obembe AO, Obasi KO, Eteng MU. Vitamin C improves basal metabolic rate and lipid profile in alloxan-induced diabetes mellitus in rats. *Journal of Biosciences* 2006; 31(5):575-9.
12. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018 May;34(5):575-584.



13. Seifter S, England S. Energy metabolism. In: Arias I, Popper H, Schacter D, et al., editors. The Liver: Biology and Pathobiology. New York: Raven Press; 1982. pp. 219–249.
14. Sharma VK, Kumar S, Patel HJ, Hugar S. Hypoglycemic activity of Ficusglomerata in alloxan induced diabetic rats. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research 2010; 1(2):18-22.
15. Strom A, Kaul K, Rokitta I, Püttgen S, Szendroedi J, Müssig K, Roden M, Ziegler D. Lower serum extracellular superoxide

- dismutase levels are associated with polyneuropathy in recent-onset diabetes. Exp Mol Med. 2017 Nov 17;49(11).
16. Szkudelski T., “The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas,” Physiological Research, vol. 50, no. 6, pp. 537–546, 2001
17. Ugochukwu NH, Babady NE, Cobourne M, Gasset SR. The effect of Gangronemalatifolium extracts on serum lipid profile and oxidative stress in hepatocytes of diabetic rats. Journal of Biosciences 2003; 28(1):1-5.

## SUMMARY

### MORPHOLOGICAL ALTERATIONS IN THE INTERNAL ORGANS OF RATS WITH ALLOXAN DIABETES

Abuladze K., Khvichia N., Papava M.B., Pavliashvili N. Turabelidze-Robakidze S., Sanikidze T.

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

The aim of our study was to assess morphological changes in internal organs in a redox-induced model of alloxan diabetes in rats.

According to the results of the study, the blood glucose level in rats began to increase 24 hours after the of alloxan administration, reached the maximum level on the 15th day of observation, and decreased on the 25-35 day, to the control level. In parallel with the increase in blood glucose level, an increase in the malondialdehyde (MDA) content in the blood serum was observed.

Severe hyperemia, edema, and focal fibrotic changes were re-

vealed morphologically in the kidneys, liver and myocardium. The degree of morphological changes was increased (lymphocytic-cell infiltration, degenerative changes (dystrophy), small necrotic areas) with an increase in the level of glucose and MDA in the blood. It can be assumed that the damage to the tissues of the kidneys, heart, liver and blood vessels in diabetes is largely due to the intensification of oxidative stress in the body.

**Keywords:** redox-induced model of alloxan diabetes, morphological changes, oxidative stress.

## РЕЗЮМЕ

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Абуладзе К.З., Хвичия Н.В., Папава М.Б., Павлиашвили Н.С., Турабелидзе-Робакидзе С.Д., Саникидзе Т.В.

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

Целью исследования явилась оценка морфологических изменений внутренних органов при моделировании редокс-индуцированного сахарного диабета с использованием аллоксана в эксперименте.

Согласно результатам исследования, уровень глюкозы в крови крыс увеличивался спустя 24 часа после введения аллоксана, достигал максимального уровня на 15 сутки наблюдения, а на 25-35 день снижался до контрольного уровня. Параллельно с увеличением уровня глюкозы в крови наблюдалось увеличение уровня малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови животных.

В ткани почек, печени и миокарда морфологически выявлены выраженная гиперемия, отек, очаговые фиброзные изменения. Степень морфологических изменений - лимфоцитарно-клеточная инфильтрация, дегенеративные изменения (дистрофия), небольшие некротические участки, увеличивалась с повышением уровня глюкозы и МДА в крови.

Следует предположить, что поражение тканей почек, сердца, печени и кровеносных сосудов при диабете в значительной степени обусловлено интенсификацией окислительного стресса в организме.

## რეზიუმე

ვირთაგვების შინაგანი ორგანოების მორფოლოგიური ცვლილებები ალოქსანური დიაბეტის დროს

კ.აბულაძე, ნ.ხვიჩია, მ.პაპავა, ნ.პავლიაშვილი, ს.ტურაბელიძე-რობაკიძე, თ.სანიკიძე

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

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვირთაგვების შინაგანი ორგანოების მორფოლოგიური ცვლილებების შეფასება რედოქს-ინდუცირებული (ალოქსანური)

ექსპერიმენტული დიაბეტის დროს. კვლევის შედეგების თანახმად, ვირთაგვების სისხლში გლუკოზის დონის მატება იწყება ალოქსანის მიღებიდან 24 სა-



ათის შემდეგ, მაქსიმალურ დონეს აღწევს დაკვირვების მე-15 დღეს და 25-35 დღისთვის მცირდება საკონტროლო დონემდე. სისხლში გლუკოზის დონის ზრდის პარალელურად დაფიქსირდა მალონდიალდეჰიდის (MDA) შემცველობის ზრდა. მწვავე ჰიპერემია, შეშუპება და ფოკალური ფიბროზული ცვლილებები მორფოლოგიურად გამოვლინდა თირკმელებში, ღვიძლში და მიოკარდიუმში. მორფოლოგიური ცვლილებების

ხარისხი (ლიმფოციტო-უჯრედული ინფილტრაცია, დეგენერაციული ცვლილებები - დისტროფია, მცირე ნეკროზული კერები) იზრდებოდა სისხლში გლუკოზისა და MDA-ს დონის მატებასთან ერთად. სავარაუდოა, რომ დიაბეტის დროს თირკმელების, გულის, ღვიძლისა და სისხლძარღვების ქსოვილების დაზიანება მეტწილად გამოწვეულია ორგანიზმში ოქსიდაციური სტრესის გაძლიერებით.

## AIR POLLUTION EMISSIONS ARE ASSOCIATED WITH INCIDENCE AND PREVALENCE OF BREAST CANCER IN THE AKTOBE REGION OF WESTERN KAZAKHSTAN

Batyrova G., Umarova G., Kononets V., Salmagambetova G., Zinalieva A., Saparbayev S.

*West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan*

Breast cancer (BC) remains a global public health problem and is currently the most common tumor in the world [12].

According to the International Agency for Research on Cancer in 2018 there were 18.1 million cases of malignant tumors and 9.6 million deaths from cancer in the world. Cancer develops in one in five people before they reach the age of 75. New cases and deaths continue to rise due to increased life expectancy and epidemiological and demographic changes [27]. Among women, breast cancer is the most commonly diagnosed cancer (24.2%) and the leading cause of cancer death. Breast cancer is in second place (11.6%) in terms of cancer incidence among the general population. In 2018, an estimated 2,088,849 new cases of breast cancer and 626,679 deaths from breast cancer were identified globally [8].

Breast cancer is the most common cancer in women in Kazakhstan, accounting for 23.1% of all cancers. In 2018, there were 4,211 new breast cancer cases and 1,727 deaths from the disease. The age-standardized incidence rate among women in Kazakhstan was 37.2 per 100,000 people. The death rate from breast cancer was 14.8 per 100,000 people, ranking second after lung cancer [11].

The morbidity and mortality rate from breast cancer in Kazakhstan continues to grow steadily. Although the incidence rate appears to be increasing across the country at around 1.9% per year and the death rate is decreasing by 0.8%, there are significant regional differences across the country [1].

When assessing risk factors for breast cancer in Kazakhstan, social and behavioral factors associated with an increased risk of developing breast cancer were identified. They include unfavorable living conditions, chronic stress, unilateral breastfeeding, breastfeeding for less than 3 months and more than 2 years, abortion and hereditary predisposition [25].

Modern research confirms the association of various pollutants in the environment with a high prevalence of breast cancer [26, 10]. Exposures to chemical pollutants during the early stages of development from pregnancy to adolescence and early old age are of particular concern, as they alter the genetic, epigenetic and physiological processes in the developing mammary system, which leads to an increased risk of breast cancer [13]. Research on genetic vari-

ants or periods of breast susceptibility is proving a link between environmental chemicals and breast cancer [23].

The environment in the cities of Kazakhstan is polluted due to the extraction and processing of minerals, oil and gas production, gasoline and diesel fuel, industrial enterprises. Unacceptable levels of carcinogenic risk have been determined for occupational groups and the general population for cadmium, lead, arsenic, chromium in the air [16]. Previous studies in the Western Kazakhstan confirm the negative impact of unfavorable environmental factors, including an imbalance of elements, on the health of the child and adult population [17, 18].

Purpose: to establish a relationship between the incidence and the prevalence of breast cancer and air emissions of pollutants in the Aktobe region of the Republic of Kazakhstan.

**Material and methods.** A retrospective research of database was conducted on the territory of the Aktobe region of Western Kazakhstan (the Republic of Kazakhstan). The study was carried out in accordance with the principles of Helsinki Declaration and subsequent amendments. Study was approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 57 dated January 17, 2020).

The study used statistical data on the registration of cases of breast cancer among women in Aktobe region. Cancer incidence rates were studied for 2014-2019. All cases first diagnosed with breast cancer from 2014 to 2019 were included in adult women aged 18 years and older, registered for breast cancer. The data were obtained from the Register of Oncological Diseases of the Aktobe Regional Cancer Center. Statistical data form No. 7 "Report on patients and diseases with malignant neoplasms" were used for the calculation. The incidence rates were calculated per 100,000 population.

Data on the total adult female population (over 18 years old) from 2014 to 2019 (418,690 in 2014 and 448,426 in January 2018) were obtained from the statistics committee of Aktobe city National Statistics Agency.

Data on air emissions in the Aktobe region for 2014-2019 were obtained from the annual statistical bulletin "Environmental statistics. On the state of protection of atmospheric air in the Republic of Kazakhstan" of the Committee on Statistics of the

Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan.

The obtained data were processed using software Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Distribution of data was assessed using the Shapiro-Wilk test. For the descriptive statistics median and interquartile range -25 and -75 percentile (median (25-75)) were used. Correlation analysis was performed on a basis of Spearman's rank correlation coefficient. The level of significance was set as  $P < 0.05$  for all analyzes.

Frequencies (in %) with 95% confidence intervals were used to describe qualitative data. To compare qualitative variables, the Pearson  $\chi^2$  test was used.

The dynamics of indicators, growth rate, forecast were calculated using linear regression analysis.

In order to calculate the incidence forecast for 2021-2022, we used the data on the incidence of women in the Aktobe region for 2014-2019. The forecasting method was used based on finding the analytical expression of the trend.

**Results and discussion.** BC ranks is first among the malignant oncological pathology of women in the Aktobe region in 2019 and is 20.5% (95% CI 19.6-21.4) of all cancer cases. The analysis shows that the incidence of breast cancer in 2014-2019 in the Aktobe region continues to grow. According to the results obtained for the study period, there is a gradual increase in the incidence rate from 37.3 (2014) to 56.0 (2019) per 100,000 population, while the growth rate was 8.3% (Table 1, Fig. 1).

When forecasting, the indicator in 2020 will be 54.5 and in 2021 - 60.0 per 100,000 population (Fig. 1).

At the same time, the prevalence of breast cancer increases. In 2014, the indicator was 274.2, and in 2019 this indicator has already reached 344.8 per 100,000 population. The growth rate was 4.7% (Table 1, Fig. 2). When forecasting, the indicator in 2020 will be 349.8 and in 2021 - 369.2 per 100,000 population (Fig. 2).

Table 1. Dynamics of breast cancer incidence rates among women in the Aktobe region for 2014-2020, per 100,000 population

| Year | Incidence rate per 100,000 population | Prevalence rate per 100,000 population | Mortality rate per 1,000 population |
|------|---------------------------------------|--|-------------------------------------|
| 2014 | 37.3                                  | 274.2                                  | 0.11                                |
| 2015 | 37.9                                  | 277.4                                  | 0.12                                |
| 2016 | 36.4                                  | 284.0                                  | 0.13                                |
| 2017 | 38.5                                  | 300.0                                  | 0.14                                |
| 2018 | 47.0                                  | 320.2                                  | 0.09                                |
| 2019 | 56.0                                  | 344.8                                  | 0.11                                |

Table 2. Statistics of newly diagnosed breast cancer among women in the Aktobe region for 2014-2019

| Year | Women (n) | Registered breast diseases (n) | Urban population n /%(95% CI) | Rural population n /%(95% CI) |
|------|-----------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 2014 | 418690    | 156                            | 98/62.8(55.2-70.4)            | 58/37.2 (29.6-44.8)           |
| 2015 | 425311    | 161                            | 99/61.5(54.0-69.0)            | 62/38.5 (31.0-46.0)           |
| 2016 | 431264    | 157                            | 99/63.1(55.5-70.6)            | 58/36.9 (29.4-44.5)           |
| 2017 | 436643    | 168                            | 103/61.3(53.9-68.7)           | 65/38.7 (31.3-46.1)           |
| 2018 | 442524    | 208                            | 136/65.4(58.9-71.9)           | 72/34.6 (28.2-41.1)           |
| 2019 | 448426    | 251                            | 170/67.7(61.9-73.5)           | 81/32.3 (26.5-38.1)           |

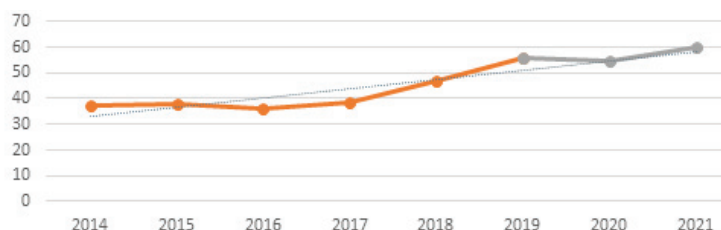


Fig. 1. Dynamics of Breast Cancer Incidence in Aktobe, Kazakhstan, 2014-2019 and forecast for 2021

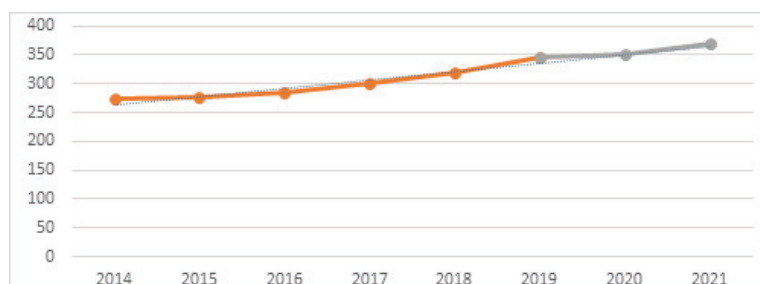


Fig. 2. Dynamics of Breast Cancer Prevalence in Aktobe, Kazakhstan, 2014-2019 and forecast for 2021.

Table 3. The relationship between the incidence and prevalence of breast cancer (per 100,000 population) and air emissions of pollutants in the Aktobe region of the Republic of Kazakhstan

| Air pollution emissions                                       | Incidence of breast cancer |       | Prevalence of breast cancer |       |
|---|----------------------------|-------|-----------------------------|-------|
|   | r                          | P     | r                           | P     |
| Total   | 0.600                      | 0.285 | 0.800                       | 0.027 |
| Sulfurous anhydride (SO <sub>2</sub> )                        | 0.000                      | 1.000 | 0.700                       | 0.188 |
| Hydrogen sulfide (H <sub>2</sub> S)                           | -0.300                     | 0.624 | -0.300                      | 0.624 |
| Carbon monoxide (CO)  | 0.600                      | 0.285 | 0.900                       | 0.037 |
| Nitrogen oxides (in terms of NO <sub>2</sub> )                | 0.600                      | 0.285 | 0.900                       | 0.037 |
| Ammonia (NH <sub>3</sub> )                                    | 0.200                      | 0.747 | 0.700                       | 0.188 |
| Vanadium Pentoxide (dust)                                     | 0.700                      | 0.188 | 0.800                       | 0.285 |
| Manganese and its compounds (in terms of manganese dioxide)   | 0.100                      | 0.873 | 0.000                       | 1.000 |
| Copper oxide (in terms of copper)                             | 0.200                      | 0.747 | 0.300                       | 0.624 |
| Lead and its inorganic compounds (in terms of lead)           | 0.821                      | 0.089 | 0.80                        | 0.021 |
| Hexavalent chromium (in terms of chromium trioxide)           | 0.500                      | 0.873 | 0.600                       | 0.048 |
| Gaseous fluoride compounds (in terms of fluorine)             | 0.600                      | 0.285 | 0.100                       | 0.873 |
| Inorganic fluorides   | 0.500                      | 0.391 | 0.600                       | 0.285 |
| Benzene (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )                      | 0.800                      | 0.027 | 0.600                       | 0.285 |
| Xylene  | 0.400                      | 0.505 | 0.700                       | 0.047 |
| Vinylbenzene  | -0.700                     | 0.188 | 0.730                       | 0.197 |
| Toluene (C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> )                      | 0.600                      | 0.285 | 0.800                       | 0.034 |
| Ethylbenzene (C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> )                | 0.200                      | 0.747 | 0.700                       | 0.188 |
| Benz/a/pyrene (3,4-benzpyrene)                                | -0.200                     | 0.747 | -0.300                      | 0.624 |
| Methanol (Methyl alcohol) (CH <sub>4</sub> O)                 | 0.600                      | 0.285 | 0.800                       | 0.040 |
| Phenol  | -0.200                     | 0.747 | -0.700                      | 0.188 |
| Butyl Acetate (Acetic Acid Butyl Ether)                       | 0.400                      | 0.505 | 0.700                       | 0.046 |
| Ethyl acetate (C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> ) | -0.800                     | 0.104 | -0.500                      | 0.391 |
| Prop-2-en-1-al (Acrolein, Acrylaldehyde)                      | 0.000                      | 1.000 | 0.700                       | 0.188 |
| Formaldehyde (Methanal)                                       | -0.800                     | 0.104 | -0.700                      | 0.188 |
| Propane-2-one (Acetone)                                       | 0.700                      | 0.188 | 1.000                       |       |
| Inorganic dust containing 70-20% silicon dioxide              | 0.800                      | 0.104 | 0.700                       | 0.188 |

Spearman's rank correlation

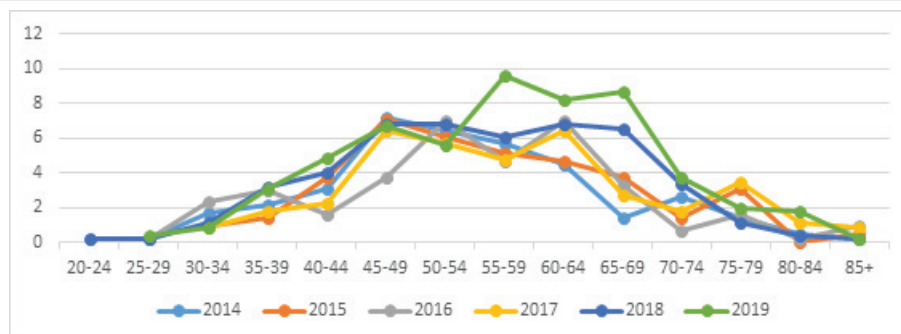


Fig. 3. Distribution due to Breast Cancer by age of patients for 2014-2019

The mortality rate in the general dynamics did not change, but from 2014 to 2017 it increased from 0.11 to 0.14 per 1,000 population. In 2018, it slightly decreased to 0.09 and again increased to 0.11 per 1,000 population. When analyzing the incidence for 2014-2019, women living in the city have more cases of diseases compared to rural women (Table 2).

When analyzing by age (Fig. 3), the highest incidence rate was revealed at the age of 45 to 69 years ( $\chi^2 = 69.6$  df = 1;  $p > 0.00$ ). In 2015, the maximum number of women with breast cancer was registered at the age of 45-49 years ( $\chi^2 = 3.6$  df = 1;  $p > 0.05$ ). In 2016-2018, the maximum number of women with breast cancer was registered at the age of 45-49 and 60-64 years.

In 2019, the largest number of women with breast cancer was identified at the age of 55-69 years.

We carried out a correlation assessment of the amount of emissions of various chemical elements into the atmosphere and the primary and general incidence of breast cancer. Spearman's rank correlation analysis showed a strong direct relationship between benzene emissions and the incidence ( $r=0.8$ ,  $p=0.027$ ). A direct strong relationship was found between the prevalence of breast cancer and the total amount of air emissions ( $r=0.8$ ,  $p=0.027$ ). Associations of prevalence with air emissions were revealed: carbon monoxide (CO) ( $r=0.9$ ,  $p=0.037$ ), nitrogen oxides ( $r=0.9$ ,  $p=0.037$ ), lead and its inorganic compounds ( $r=0.8$ ,  $p=0.021$ ), hexavalent chromium ( $r=0.6$ ,  $p=0.048$ ), xylene ( $r=0.7$ ,  $p=0.047$ ), toluene ( $r=0.8$ ,  $p=0.034$ ), methanol ( $r=0.8$ ,  $p=0.040$ ), butyl acetate ( $r=0.7$ ,  $p=0.046$ ) (Table 3).

The results of our analysis showed that among the malignant oncological pathology of women in the Aktobe region in 2019, breast cancer takes first place and is 20.5 (95% CI 19.6-21.4)% of all cancer cases.

The data indicate that the incidence of breast cancer in 2014-2019 in the Aktobe region continues to grow. The upward trend in the number of breast cancer remains, as shown in previous studies. According to data from 2004-2013, when ranking by pathology, the highest rates among women were recorded for breast cancer in the Aktobe region [4]. In Kazakhstan, for the period 1999-2013, the average morbidity and mortality from breast cancer was 37.9±1.10 and 105 and 16.7±0.20 per 100,000 population. The incidence tended to increase ( $T=+2.3\%$ ). When analyzing age-standardized data on morbidity and mortality, there were peaks in morbidity at 60-74 years and mortality at the age of 75-84 years [6]. In the region of ecological disadvantage, the most pronounced increase in breast cancer was found ( $T=+6.7\%$ ) [15].

Various risk factors can be associated with the development of breast cancer. In addition to social determinants, such as low quality of life and poor lifestyle, low physical activity, environmental exposure and occupational hazards can be associated with breast cancer [22].

When analyzing by age, the highest incidence rate was found at the age of 45 to 69 years, and in 2019 the largest number of women with breast cancer was identified at 55-69 years. This age of sick women in the Aktobe region can be attributed to the period of premenopause and menopause. Women during prenatal development, puberty, pregnancy and menopausal transition are susceptible to breast cancer risk factors such as environmental pollutants [24]. Since during this period, significant structural and functional changes occur in the mammary gland, as well as changes in the microenvironment of the mammary gland and hormonal signaling, which can affect the risk of developing breast cancer.

Our study is consistent with the results of Bilyalova et al., who revealed a direct strong correlation between the level of air emissions from stationary sources and the incidence of breast cancer ( $r=0.77\pm 0.15$ ;  $p=0.026$ ) and considers the possibility of air pollution as an etiological factor in breast cancer in Kazakhstan [7].

We decided to clarify this information and conduct an in-depth study of the epidemiology of breast cancer in the Aktobe region and find out the relationship with environmental pollutants.

As is known, the Aktobe region is a region with a developed oil and gas industry, ferrous and non-ferrous metallurgy. The region is experiencing problems with environmental pollution by compounds of chromium, boron, oil and gas industry waste [14].

Research shows that environmental factors in the Aktobe re-

gion have a great impact on public health. In this case, chromium and boron compounds play a negative role [5].

Indeed, in Aktobe, according to data for 2000-2010, the main air pollutants in the city were sulfur dioxide, carbon monoxide, nitrogen oxide and dust containing trivalent and hexavalent chromium, as well as compounds of magnesium, manganese and iron. In the city of Aktobe there are chrome processing plants, which are stationary sources of air pollution. Factories represent one powerful core of multi-component urban air pollution. Urban air contains a significant variety of chemical pollutants, including a number of inorganic compounds such as heavy metals [3].

Correlation analysis established a direct strong relationship between the prevalence of breast cancer and the total amount of emissions into the atmosphere, carbon monoxide, nitrogen oxides and other organic substances. According to the data obtained by Aitmaganbet et al. [2], in the Aktobe region, correlations were also established between air pollutants: carbon monoxide, nitrogen oxide, benzopyrene, dust and phenol and diseases of the population identified as a result of a medical examination.

Attention is drawn to the revealed relationship between breast cancer prevalence and emissions of lead ( $r=0.8$ ,  $p=0.021$ ) and hexavalent chromium ( $r=0.6$ ,  $p=0.048$ ) in the air. It is known that lead and chromium are metalloestrogens and may increase the risk of breast cancer through activation of estrogen receptors [9]. When comparing the content of elements in the hair of patients with breast cancer with the control group, it shows a significant increase in the content of chromium and lead ( $p<0.05$ ) [21]. It has been reported that chromium in the topsoil in Spain is associated with breast cancer mortality in women. Spanish results suggest that chronic exposure to arsenic and chromium may be a potential risk factor for cancer [20].

An earlier study in the ecological disaster zone of the Aral Sea found that overall cancer incidence depended on the overall hazard index associated with nickel inhalation and combined cadmium consumption ( $r=0.8$ ). The prevalence of breast cancer was associated with mercury ( $r=0.6$ ) [19].

**Conclusion:** The unfavorable environmental situation in the Aktobe region of Western Kazakhstan associated with the release of chemical pollutants and heavy metals can contribute to the development of cancer. The revealed correlation between the prevalence of breast cancer and the release of chemical elements into the atmosphere requires further study to determine risk factors for breast cancer in the region of Western Kazakhstan.

**Acknowledgments.** The research was funded by the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University.

## REFERENCES

1. Abiltayeva A., Moore M.A., Myssayev A., et al. Clinical, histopathological and molecular characteristics of metastatic breast cancer in North-Eastern Kazakhstan: a 10 year retrospective study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17:4797-4802.
2. Aitmaganbet P., Umarova G., Sabyrakhmetova V., et al. Influence of Atmospheric Air Quality on the Morbidity of the Population Living in the Region of Oil and Gas Production in the Republic of Kazakhstan. *Journal Of Environmental Management And Tourism.* 2020; 11: 563-70.
3. Bekmukhambetov Y., Imangazina Z., Jarkenov T., et al. Cancer incidence and mortality data in Aktobe, west Kazakhstan, 2000-2010. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16: 2379-83.
4. Bekmukhambetov Y., Mamyrbayev A., Jarkenov T., Makeno-



- va A., Imangazina Z. Malignant Neoplasm Prevalence in the Aktobe Region of Kazakhstan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 16:8149–53.
5. Bekmukhambetov Y., Mamyrbayev A., Jarkenov T., et al. Interdisciplinary Approaches to Assessing the Health of People Living in Environmentally Adverse Conditions. *Iran J Public Health.* 2019; 48:1627-35.
6. Beysebayev E., Bilyalova Z., Kozhakeeva L., Baissalbayeva A., Abiltayeva A. Spatial and temporal epidemiological assessment of breast cancer incidence and mortality in Kazakhstan, 1999-2013. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16: 6795-8.
7. Bilyalova Z., Igissinov N., Moore M., et al. Epidemiological evaluation of breast cancer in ecological areas of Kazakhstan-association with pollution emissions. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13: 2341-4.
8. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
9. Byrne C., Divekar S.D., Storchan G.B., Parodi D.A., Martin M.B. Metals and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013; 18: 63-73.
10. Cheng I., Tseng C., Wu J., et al. Association between ambient air pollution and breast cancer risk: The multiethnic cohort study. *Int J Cancer.* 2020; 146: 699-711.
11. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al (2018). *Global Cancer Observatory: Cancer Today.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [20.06.2020]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheets.pdf>
12. Ganz P.A., Goodwin P.J. Breast Cancer Survivorship: Where Are We Today? *Adv Exp Med Biol.* 2015; 862: 1-8.
13. Gray J.M., Rasanayagam S., Engel C., Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health.* 2017; 16: 94.
14. Idrissova G.Z., Akhmedenov K.M., Sergeeva I.V., Ponomareva A.L., Sergeeva E.S. Monitoring studies of the ecological state of springs in the Aktobe region in Western Kazakhstan. *J Pharm Sci & Res.* 2017; 9:1122-7.
15. Igissinov N., Igissinov S., Moore M.A., et al. Trends of prevalent cancer incidences in the AralSyr Darya ecological area of Kazakhstan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12: 2299-303.
16. Kenessary D., Kenessary A., Adilgireiuly Z., et al. Air Pollution in Kazakhstan and Its Health Risk Assessment. *Ann Glob Health.* 2019; 85(1):133. Published 2019 Nov 8. doi:10.5334/aogh.2535.
17. Kudabayeva K., Batyrova G., Bazargaliyev Y., Agzamova R., Nuftieva A. Microelement status in children with enlarged thyroid gland in West Kazakhstan region. *Georgian Med News.* 2017; 263: 64-71.
18. Kudabayeva K.I., Batyrova G.A., Bazargaliyev Y.Sh., Baspakova A.M., Sakhanova S.K. Hair trace element composition in 6- to 12-year-old children with goiter in West Kazakhstan, a province of the Republic of Kazakhstan. *J Elem.* 2018; 23: 647-57.
19. Mamyrbayev A., Djarkenov T., Dosbayev A., et al. The Incidence of Malignant Tumors in Environmentally Disadvantaged Regions of Kazakhstan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17: 5203-9.
20. Núñez O., Fernández-Navarro P., Martín-Méndez I., et al. Arsenic and chromium topsoil levels and cancer mortality in Spain. *Environ Sci Pollut Res.* 2016; 23: 17664–75.
21. Pasha Q., Malik S.A., Shaheen N., et al. Comparison of Trace Elements in the Scalp Hair of Malignant and Benign Breast Lesions Versus Healthy Women. *Biol Trace Elem Res.* 2010; 134: 160–73.
22. Pranjić N., Gledo I., Maleš-Bilić L. The Most Common New Cases of Breast Cancer among the Housewives: The Some Carcinogenic Determinants. *Open Access Maced J Med Sci.* 2014; 2: 344-9.
23. Rodgers K.M., Udesky J.O., Rudel R.A., Brody J.G. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ Res.* 2018; 160: 152-82.
24. Terry M.B., Michels K.B., Brody J.G., et al. Environmental exposures during windows of susceptibility for breast cancer: a framework for prevention research. *Breast Cancer Res.* 2019; 21: 96.
25. Toleutay U., Reznik V., Kalmatayeva Z., et al. Risk factors of breast cancer in Kyzylorda oblast of Kazakhstan: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14: 5961-4.
26. White A.J., Bradshaw P.T., Hamra G.B. Air Pollution and Breast Cancer: a Review. *Curr Epidemiol Rep.* 2018; 5: 92–100.
27. World Health Organization (2020). WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330745>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

## SUMMARY

### AIR POLLUTION EMISSIONS ARE ASSOCIATED WITH INCIDENCE AND PREVALENCE OF BREAST CANCER IN THE AKTOBE REGION OF WESTERN KAZAKHSTAN

**Batyrova G., Umarova G., Kononets V., Salmagambetova G., Zinalieva A., Saparbayev S.**

*West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan*

Purpose - to establish a relationship between the incidence and the prevalence of breast cancer and air emissions of pollutants in the Aktobe region of the Republic of Kazakhstan.

A retrospective study of the database was carried out on the territory of the Aktobe region of Western Kazakhstan. The data were obtained from the Register of Oncological Diseases of the Aktobe Regional Cancer Center. Data on air emissions for 2014-2019 were obtained from the Annual Statistical Bulletin "Environmental statistics. On the state of protection of atmospheric air in Kazakhstan" of the Committee on Statistics of the Republic of Kazakhstan.

Breast cancer ranks is first among the malignant oncological pathology of women in the Aktobe region in 2019 and is 20.5% (95% CI 19.6-21.4) of all cancer cases. The analysis shows that the incidence and prevalence of breast cancer in 2014-2019 continues to grow: incidents from 37.3 (2014) to 56.0 (2019) per 100,000 population, the growth rate is 8.3%; prevalence: from 274.0 (2014) to 344.8 (2019) per 100,000 population, the growth rate is 4.7%. Spearman's rank correlation analysis showed a strong direct relationship between benzene emissions and the incidence ( $r=0.8$ ,  $p=0.027$ ). A direct strong relationship was found between the prevalence of breast cancer and the amount of emissions into the atmosphere ( $r=0.8$ ,  $p=0.027$ ), carbon monoxide ( $r=0.9$ ,  $p=0.037$ ), nitrogen oxides ( $r=0.9$ ,  $p=0.037$ ), lead ( $r=0.8$ ,  $p=0.021$ ), hexavalent chromium ( $r=0.6$ ,  $p=0.048$ ), xylene ( $r=0.7$ ,

$p=0.047$ ), toluene ( $r=0.8$ ,  $p=0.034$ ), methanol ( $r=0.8$ ,  $p=0.040$ ), butyl acetate ( $r=0.7$ ,  $p=0.046$ ).

The unfavorable environmental situation in the Aktobe region associated with the release of chemical pollutants and heavy metals can contribute to the development of cancer. The revealed correlation between the prevalence of breast cancer and the release of chemical elements into the atmosphere requires further study to determine risk factors for breast cancer in the region of Western Kazakhstan.

**Keywords:** breast cancer, air emissions, chromium, Western Kazakhstan.

## РЕЗЮМЕ

### ЧАСТОТА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗАПАДНОГО КАЗАХСТАНА, СВЯЗАННАЯ С ВЫБРОСАМИ ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРУ

Батырова Г.А., Умарова Г.А., Кононец В.И., Салмагамбетова Г.С., Зиналиева А.Н., Сапарбаев С.С.

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

Цель исследования - определить взаимосвязь между распространенностью рака молочной железы и выбросами в атмосферу загрязняющих веществ в Актыбинской области Республики Казахстан.

Ретроспективное исследование базы данных проведено на территории Актыбинской области Западного Казахстана. Данные получены из Регистра онкологических заболеваний Актыбинского областного онкологического центра. Расчет показателей заболеваемости проводился на 100 000 населения. Динамика показателей, темп прироста, прогноз рассчитывались с помощью линейного регрессионного анализа. Данные о выбросах в атмосферу в Актыбинской области за 2014-2019 гг. получены из ежегодного статистического бюллетеня «Статистика окружающей среды. О состоянии охраны атмосферного воздуха в Республике Казахстан» Комитета по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан.

Среди злокачественной онкологической патологии женщин в Актыбинской области в 2019 году рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место, составляя 20,5% (95% CI 19,6-21,4) от всех случаев онкологических заболеваний. Анализ показал, что показатели заболеваемости РМЖ за 2014-2019 гг. в Актыбинской области увеличились с 37,3 (2014 г.) до 56 (2019 г.) на 100 тыс. населения, темп прироста составил 8,3%; показатели общей заболеваемости (преваленс): с 274,0 в 2014 г. до 344,8 в 2019 г. на 100 тыс. населения, темп прироста - 4,7%. Анализ ранговой корреляции по Спирмену выявил сильную прямую связь между выбросами бензола и первичной заболеваемостью ( $r=0.8$ ,  $p=0.027$ ). Обнаружена прямая сильная связь между распространенностью РМЖ и общим количеством выбросов в атмосферу ( $r=0.8$ ,  $p=0.027$ ), окисью углерода (CO) ( $r=0.9$ ,  $p=0.037$ ), окислами азота ( $r=0.9$ ,  $p=0.037$ ), свинцом и его неорганическими соединениями ( $r=0.8$ ,  $p=0.021$ ), хромом шестивалентным ( $r=0.6$ ,  $p=0.048$ ), ксилолом ( $r=0.7$ ,  $p=0.047$ ), толуолом ( $r=0.8$ ,  $p=0.034$ ), метанолом ( $r=0.8$ ,  $p=0.040$ ), бутилацетатом ( $r=0.7$ ,  $p=0.046$ ).

Неблагоприятная экологическая ситуация в Актыбинской

области Западного Казахстана, связанная с выбросами химических загрязнителей и тяжелых металлов, способствует развитию онкологических заболеваний.

## რეზიუმე

სარძევე ჯირკვლის კიბოთი ავადობის სიხშირე და გავრცელებადობა, დაკავშირებული ატმოსფეროს დაბინძურებასთან დასავლეთ ყაზახეთის აქტიუბინსკის ოლქში

გ.ბატროვა, გ.უმაროვა, ვ.კონონეცი, გ.სალმაგამბეტოვა, ა.ზინალიევა, ს.საპარბაევი

დასავლეთ ყაზახეთის მარაბ ოსპანოვის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, აქტობე, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ურთიერთკავშირის განსაზღვრა სარძევე ჯირკვლის კიბოს გავრცელებადობასა და დამაბინძურებელი ნივთიერებების ატმოსფეროში გამოყოფას შორის ყაზახეთის რესპუბლიკის აქტიუბინსკის ოლქში.

ჩატარდა მონაცემთა ბაზების რეტროსპექტული კვლევა დასავლეთ ყაზახეთის აქტიუბინსკის ოლქის ტერიტორიაზე. მონაცემები აღებულია აქტიუბინსკის საოლქო ონკოლოგიური ცენტრის ონკოლოგიური დაავადებების რეგისტრიდან. ავადობის მაჩვენებლები გამოთვლილია 100 000 მოსახლეზე, ნამატის ზრდა და პროგნოზი კი - ხაზოვანი რეგრესიული ანალიზის გამოყენებით. 2014-2019 წწ. მონაცემები ატმოსფეროს დაბინძურების შესახებ აქტიუბინსკის ოლქში მიღებულია ყაზახეთის რესპუბლიკის ეროვნული ეკონომიკის სამინისტროს სტატისტიკის კომიტეტის ყოველწლიური სტატისტიკური ბიულეტენიდან "გარემოს სტატისტიკა. ატმოსფერული ჰაერის მდგომარეობის შესახებ ყაზახეთის რესპუბლიკაში".

ქალების ავთვისებიანი ონკოლოგიურ პათოლოგიებს შორის აქტიუბინსკის ოლქში 2019 წელს სარძევე ჯირკვლის კიბოს პირველი ადგილი უკავია, შეადგენს რა ყველა ონკოლოგიური დაავადების შემთავების 20,5% (95% CI 19,6-21,4). ანალიზმა აჩვენა, რომ სარძევე ჯირკვლის კიბოთი ავადობის მაჩვენებელი 2014-2019 წწ. აქტიუბინსკის ოლქში გაიზარდა 37,3-დან (2014 წ.) 56-მდე (2019 წ.) 100 000 მოსახლეზე, მატების ტემპმა შეადგინა 8,3%; საერთო ავადობის მაჩვენებლები (პრევალენსი) - 274,0-დან (2014 წ.) 344,8-მდე (2019 წ.) 100 000 მოსახლეზე, მატების ტემპი - 4,7%. სპირმანის კორელაციის ანალიზით გამოვლინდა პირდაპირი კავშირი გარემოში ბენზოლის გადმოსროლასა და პირველად ავადობას შორის ( $r=0.8$ ,  $p=0.027$ ). დადგენილია ძლიერი პირდაპირი კავშირი სარძევე ჯირკვლის კიბოს გავრცელებადობასა და ატმოსფეროში გამონაყოფების საერთო რაოდენობას ( $r=0.8$ ,  $p=0.027$ ), ნახშირჟანგს (CO) ( $r=0.9$ ,  $p=0.037$ ), აზოტის მარილებს ( $r=0.9$ ,  $p=0.037$ ), თუთიას და მის არაორგანულ შენაერთებს ( $r=0.8$ ,  $p=0.021$ ), ექსევალენტთან ქრომს ( $r=0.6$ ,  $p=0.048$ ), ქსილოლს ( $r=0.7$ ,  $p=0.047$ ), ტოლუოლს ( $r=0.8$ ,  $p=0.034$ ), მეთანოლს ( $r=0.8$ ,  $p=0.040$ ) და ბუტილაცეტატს ( $r=0.7$ ,  $p=0.046$ ) შორის.

ქიმიური დამაბინძურებელი ნივთიერებების და მძიმე ლითონების გამოყოფასთან დაკავშირებული არაკეთილსამედო ეკოლოგიური სიტუაცია დასავლეთ ყაზახეთის აქტიუბინსკის ოლქში ხელს უწყობს ონკოლოგიური დაავადებების განვითარებას.

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДОПРОВОДНОЙ ВОДЫ ПО СТЕПЕНИ КОНТАМИНАЦИИ МИКРОСКОПИЧЕСКИМИ ГРИБАМИ

<sup>1</sup>Скрыпка Г.А., <sup>1</sup>Найдич, О.В., <sup>2</sup>Тимченко О.В., <sup>1</sup>Химич М.С.,  
<sup>3</sup>Козишкурт Е.В., <sup>1</sup>Коренева Ж.Б.

<sup>1</sup>Одесский государственный аграрный университет; <sup>2</sup>Одесская региональная государственная лаборатория  
Государственной службы Украины по вопросам безопасности пищевых продуктов и защиты потребителей;  
<sup>3</sup>Одесский национальный медицинский университет, Украина

Микромицеты (ММц) широко распространены в окружающей среде, являясь неотъемлемой частью среды обитания человека и животных. По данным П. Чекриги, при исследовании продуктов пчеловодства различные виды ММц встречались, в среднем, в 10,1% проб (1,7-41,7%). Изучение влияния водных растворов эдафитных штаммов: *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Alternaria alternata*, *Penicillium lanosogriseum*, *Penicillium puberulum*, *Penicillium clavigerum*, *Penicillium roqueforti* и *Penicillium martensii*, выделенных из продуктов медоносных пчел, на выживание культуры простейших *Stylonychia mytilus*, показало высокий уровень токсического действия (в среднем, в 57,9% случаев отмечена их гибель), что свидетельствует о высоких патогенных свойствах этих микроорганизмов [15].

Кроме непосредственного потребителя водопроводной воды – человека, от патогенных микроорганизмов, в том числе ММц, опасности подвергаются различные животноводческие и рыболовческие предприятия. В рыболовческих хозяйствах часто наблюдаются грибковые (микозные) заболевания, возбудители которых относятся к наземным, почвенным, дрожжеподобным и другим грибам. Заболеваниям подвержены различные виды рыб при их выращивании в индустриальных хозяйствах и кормлении кормами, высоко обсемененными дрожжами, грибковые заболевания описаны для икры во время ее инкубации. У молоди лосося заболевания вызывают грибы рода *Candida*. Поражения плавательного пузыря микозной природы часто регистрируют у рыб. Эта группа заболеваний изучена недостаточно и на сегодняшний день не разработаны методы контроля над ними [13].

Способность образовывать токсины свойственна многим группам ММц, (*Aspergillus flavus*, *Fusarium sporotrichoides*). Большинство микотоксинов относят к второстепенным метаболитам, биосинтез которых происходит при участии ферментов первичных метаболитов [7,11,13,18].

При употреблении пищевых продуктов, загрязненных такими ядами, или в случаях заметного обсеменения продуктов токсигенными грибами возможны отравления (микотоксикозы), которые могут приводить к летальному исходу. По данным Food Agriculture Organisation (FAO) ежегодно до 25% урожая зерновых культур загрязняется микотоксинами. Токсигенные грибы наносят масштабный ущерб сельскому хозяйству и здоровью людей в различных регионах земного шара [3,17].

Известно более 250 микроскопических грибов, способных производить до 500 низкомолекулярных метаболитов различной химической природы, объединенных общим названием «микотоксины» [13].

Д.И. Емерин, О.Н. Попова, М.Н. Сапрыкина сообщают, что грибы поражают кожу, большинство органов и систем человека. По их мнению, учитывая развитие вторичного иммунодефицита у населения Земли вследствие многофакторного негативного влияния, воздействие микотоксинов

становится серьезной угрозой для жизни человека. Д.И. Заболотный с соавторами отмечает, что микотоксины оказывают негативное влияние на организм человека, приводя к избыточному образованию свободных радикалов, что стимулирует развитие окислительного стресса, вследствие чего нарушается функция антиоксидантной системы организма: выработка прооксидатных ферментов в клетках печени, иммунокомпетентных органах и желудочно-кишечном тракте. Как следствие, усиливаются процессы апоптоза, иммуносупрессии [7,10,11].

По данным М.Н. Сапрыкиной – употребление пищи и воды, загрязненных микотоксинами, сопровождается патологическими изменениями в организме человека и животных - микотоксикозами. В частности, микотоксины обладают канцерогенным, мутагенным, тератогенным, эмбриотоксичным, аллергенным, иммуносупрессивным действием [12].

Многие авторы предоставляют данные по выявлению широкого спектра микроскопических грибов в воде источников водоснабжения на территории Украины, среди которых доминируют представители родов *Penicillium*, *Aspergillus*, *Trichoderma*, а также выявление их в виде высокостойких спорных форм в воде распределительных систем [2,7], что вызывает необходимость проведения мониторинга наличия оппортунистических грибов в поверхностных источниках водоснабжения и водопроводной воде, подаваемой населению Украины [1,14,16,19].

Учитывая вышеизложенное, необходимы исследования качества питьевой воды, используемой населением для хозяйственно-питьевых нужд относительно микроскопических грибов в соответствии с ГСанПиН 2.2.4-171-10, ДСТУ 4808-2007 и Директивы Совета ЕС 98/83/ЕС [4-6].

Цель исследования – изучение качественного состава питьевой водопроводной воды, используемой населением Одесской области, с выявлением микроскопических грибов, сравнительная характеристика в соответствии с действующими законодательными документами в Украине, регламентирующими ее качество.

**Материал и методы.** Материалом для исследования послужили 160 образцов питьевой воды, забранной из распределительной сети водопровода нескольких населенных пунктов Одесской области в течение мая-декабря 2019 года (по 20 проб ежемесячно). Лабораторные исследования проводили на базе лаборатории Одесского государственного аграрного университета согласно методическим рекомендациям «Санитарно-микологические исследования питьевой воды» (приказ №266 от 13.03.2010) [9]. Согласно этому документу, метод определения ММц в питьевой воде основывается на выявлении и идентификации наиболее опасных для здоровья человека грибов - *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium expansum*, *Cladosporium cladosporioides*, *Alternaria alternata*.



Определение микроскопических грибов произведено путем посева проб воды на специфическую агаризованную питательную среду Сабуро с последующей инкубацией, подсчетом и идентификацией выросших колоний. Пробы воды для исследования отбирали общепринятым методом в стерильные емкости объемом 500 см<sup>3</sup> с плотно закрытыми колпачками, в соответствии с требованиями МВ 10.2.1-113-2005 (Приказ МЗ Украины от 03.02.2005 №60) [8], с предварительной стерилизацией кранов путем фламбирования и последующего спуска воды в течение 10-15 минут при полностью открытом кране. Отобранные пробы маркировали, доставку осуществляли в продезинфицированных термоконтейнерах при температуре 6±2 С°, в течение 4-5 часов с момента отбора.

Перед исследованием пробу воды тщательно перемешивали. Край емкости фламбировали для предотвращения возможного вторичного загрязнения во время транспортировки. Воду фильтровали с помощью прибора вакуумной фильтрации ПФВ-45 (ЗАО «БМТ», Россия, г. Владимир) через стерильные нитратцеллюлозные мембранные фильтры размером 47 мм с диаметром пор 0,45 мкм согласно ISO 7704. Объем пробы составлял не менее 100 см<sup>3</sup>. Воронку и столик фильтровального аппарата протирали ватным тампоном, смоченным спиртом и стерилизовали фламбированием. После охлаждения на столик фильтровального аппарата стерильным пинцетом накладывали подготовленный мембранный фильтр, прижимая его воронкой, которую закрепляли устройством, предусмотренным конструкцией прибора.

После фильтрования воронку снимали, стерильным пинцетом фильтр переносили в чашки Петри, не переворачивая, укладывали на поверхность питательной среды Сабуро с добавлением хлорамфеникола. На одной чашке размещали один фильтр. Чашки маркировали на дне с указанием даты посева и номера пробы, затем инкубировали в термостате при 25±2°С в течение 7 суток, ежедневно подсчитывая колонии.

Спустя 7 суток проводили окончательный подсчет колоний, выросших на поверхности фильтров. Количество колоний ММц в образцах исследованной воды пересчитывали на литр. Результат выражали в колониеобразующих единицах (КОЕ) в 1 дм<sup>3</sup> исследуемой пробы воды. Идентификацию ММц проводили макроскопически по морфологическим признакам колоний и при помощи светового микроскопа по микроскопической структуре.

**Результаты и обсуждение.** Проведенный в течение мая-декабря 2019 г. микологический мониторинг питьевой водопроводной воды, забранной в населенных пунктах Одесской области, показал, что в 50,0% исследованных проб (80 образцов из 160) выявлены микромицеты (таблица 1).

Из данных таблицы явствует, что выявлены широко распространенные мицелиальные грибы, принадлежащие к пяти родам: *Penicillium*, *Rhodotorula*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Aspergillus*. Максимальная контаминация водопроводной воды всеми видами микромицет отмечена в июне и июле - по 80,0% проб, соответственно, в августе и сентябре частота выявления постепенно уменьшается - 65,0 и 55,0%, соответственно, и реже всего ММц были выявлены в декабре - 15,0% позитивных проб.

Микромицеты рода *Penicillium* чаще всего выявлялись в июне, июле - 5 и 6 образцов, соответственно; и августе - 7. *Aspergillus* чаще выявлялись в мае-июне - в 4 и 6 пробах, соответственно, и *Rhodotorula* - в июне-июле - в 3 и 4 образцах; при снижении температуры внешней среды частота их выявления закономерно уменьшалась. Выявление *Fusarium* в теплое время года было выше: в июле - в 2 образцах, сентябре - в 3 образцах *Cladosporium* выявляли в июне-августе.

Установлена прямая сильная корреляция между среднемесячной температурой воздуха и суммарной частотой выявления в питьевой водопроводной воде всех видов ММц ( $r=0,88$ ;  $p<0,01$ ). Проанализировано наличие взаимосвязи между среднемесячной температурой воздуха и частотой выявления отдельно взятых представителей родов. Установлена прямая сильная корреляция с частотой выявления *Penicillium* ( $r=0,85$ ;  $p<0,01$ ), *Rhodotorula* ( $r=0,79$ ;  $p<0,01$ ); и *Cladosporium* ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ), прямая средней силы корреляция с частотой выявления *Aspergillus* ( $r=0,54$ ;  $p<0,01$ ) и *Fusarium* ( $r=0,41$ ;  $p<0,01$ ), рис. 1.

Таким образом, получены предварительные данные о зависимости частоты выявления плесневых микромицет в питьевой воде от температуры внешней среды, что требует дальнейшего изучения.

Микромицеты рода *Penicillium* обнаружены в 32 (20,0%) из 160 исследованных образцов (фото 1, 2), *Aspergillus* - в 23 (14,4%); 14 (8,8%) образцов были загрязнены дрожжеподобными грибами *Rhodotorula spp.*; в 8 (5,0%) обнаружены грибы рода *Fusarium* и в 3 (1,9%) - микромицеты рода *Cladosporium*. Полученные результаты свидетельствуют о широкой контаминации питьевой воды микромицетами различных видов.

Таблица 1. Родовой состав микромицет, выявленных в питьевой воде в отдельные месяцы

| Месяцы отбора проб воды, n=20 | Родовой состав микромицет, количество позитивных проб (%) |                    |                 |                     |                    |           |
|-------------------------------|---|--------------------|-----------------|---------------------|--------------------|-----------|
|                               | <i>Penicillium</i>  | <i>Rhodotorula</i> | <i>Fusarium</i> | <i>Cladosporium</i> | <i>Aspergillus</i> | Всего     |
| Май                           | 3 (15,0)  | 2 (10,0)           | 0               | 0                   | 4 (20,0)           | 9 (45,0)  |
| Июнь                          | 5 (25,0)  | 3 (15,0)           | 1 (5,0)         | 1 (5,0)             | 6 (30,0)           | 16 (80,0) |
| Июль                          | 6 (30,0)  | 4 (20,0)           | 2 (10,0)        | 1 (5,0)             | 3 (15,0)           | 16 (80,0) |
| Август                        | 7 (35,0)  | 2 (10,0)           | 1 (5,0)         | 1 (5,0)             | 2 (10,0)           | 13 (65,0) |
| Сентябрь                      | 4 (20,0)  | 1 (5,0)            | 3 (15,0)        | 0                   | 3 (15,0)           | 11 (55,0) |
| Октябрь                       | 2 (10,0)  | 1 (5,0)            | 0               | 0                   | 2 (10,0)           | 5 (25,0)  |
| Ноябрь                        | 3 (15,0)  | 1 (5,0)            | 1 (5,0)         | 0                   | 2 (10,0)           | 7 (35,0)  |
| Декабрь                       | 2 (10,0)  | 0                  | 0               | 0                   | 1 (5,0)            | 3 (15,0)  |
| Всего (n=160)                 | 32 (20,0)   | 14 (8,8)           | 8 (5,00)        | 3 (1,9)             | 23 (14,4)          | 80 (50,0) |



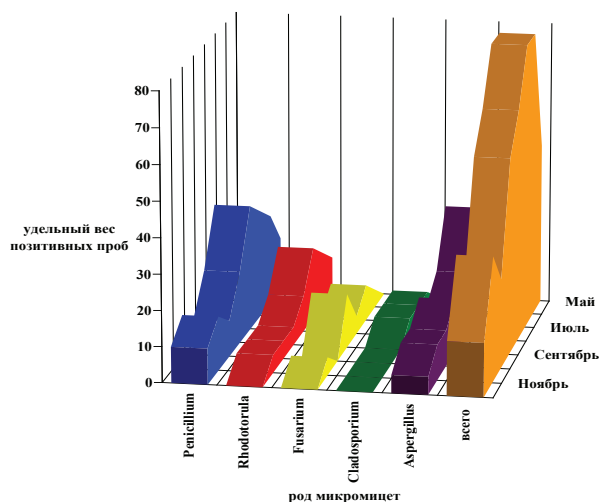


Рис. 1. Частота выявления микромикет из питьевой воды по месяцам

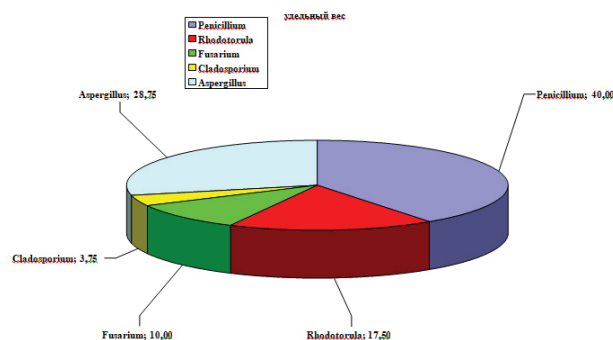


Рис.2. Удельный вес микроскопических грибов, изолированных из водопроводной воды (по родам)

Таблица 2. Количественная характеристика загрязнения питьевой водопроводной воды, забранной в июне по общему числу колоний микромикет

| № образца | КОЕ/дм <sup>3</sup> , М±m | № образца | КОЕ/дм <sup>3</sup> , М±m |
|-----------|---------------------------|-----------|---------------------------|
| 1         | 11,7±0,3                  | 11        | 266,7±7,2                 |
| 2         | 303,3±19,8                | 12        | 21,0±0,8                  |
| 3         | 33,3±2,7                  | 13        | 85,0±18,0                 |
| 4         | 50,0±4,2                  | 14        | 0±0                       |
| 5         | 96,0±12,3                 | 15        | 60,0±4,7                  |
| 6         | 24,0 ±7,2                 | 16        | 90,0 ±4,8                 |
| 7         | 10,0 ±1,2                 | 17        | 20,0 ±1,4                 |
| 8         | 189,2 ±20,3               | 18        | 0 ±0                      |
| 9         | 66,7 ±2,7                 | 19        | 0 ±0                      |
| 10        | 127,0 ±19,0               | 20        | 0±0                       |
| М±m       |                           |           | 72,7±24,3                 |

Следует подчеркнуть, что в 56 (70,0%) из 80 позитивных образцов исследованной воды обнаружен рост одновременно нескольких видов ММц, доминантными по частоте были микромикеты рода *Penicillium*, которые обнаружены в 40,0% случаев.

Среди выявленных в водопроводной воде микроскопических грибов удельный вес согласно родовой принадлежности был представлен: *Penicillium* (40,0%), *Aspergillus* (28,75%), *Rhodotorula* (17,5%), *Fusarium* (10,0%), *Cladosporium* (3,75%), таблица 1, рис. 2.

Проанализирована количественная характеристика контаминации питьевой воды микромикетами в пробах, забранных в июне 2019 г., когда отмечалось максимальное количество контаминированных образцов (80,0%). При расчете количества колоний, выявленных и давших рост на питательной среде, в исследованных образцах определены широкие количественные вариации: от 10,0±1,2 до 303,3±19,8 КОЕ/дм<sup>3</sup> (таблица 2). Среднее число колоний микромикетов в единице объема воды составило 72,7±24,3 КОЕ/дм<sup>3</sup>.

В зависимости от рода микроскопических грибов степень контаминации питьевой воды варьировала. По количественным признакам доминировали микромикеты рода *Rhodotorula*, среднее количество которых составило 150,0±23,3 КОЕ/дм<sup>3</sup>, грибы рода *Penicillium*, в среднем, вы-

явлены в количестве 87,0±7,7 КОЕ/дм<sup>3</sup>, *Fusarium* – 60,0±6,4 КОЕ/дм<sup>3</sup>, *Aspergillus* – 22,0±4,9 КОЕ/дм<sup>3</sup> и *Cladosporium* – 10,0±3,3 КОЕ/дм<sup>3</sup>.

В большинстве образцов отмечали разнообразие микроскопических грибов, что характеризует высокую степень обсеменения питьевой водопроводной воды (фото 1, 2).

Результаты исследований питьевой водопроводной воды свидетельствуют о несоответствии с требованиями ДСТУ 4808-2007 «Источники централизованного питьевого водоснабжения», где указано, что их наличие не допускается в пробах любого класса воды. В тоже время в основных нормативных государственных документах, регламентирующих качество питьевой воды, вообще не предусматривается выявление этих биологических агентов.

Ряд авторов [11, 12, 16-18] свидетельствуют о наличии микроскопических грибов рода *Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium* и *Fusarium* в водопроводной воде г. Киева, где количественный показатель колебался в пределах от 8,0 до 18,0 КОЕ/1000 см<sup>3</sup>. Авторами доказано, что в весенне-летний период в воде доминируют дрожжеподобные виды микроскопических грибов *Candida* и *Rhodotorula*. В осенне-зимний период доминируют мицелиальные формы - *Penicillium*, *Fusarium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*. Авторы отмечают отсутствие корреляции между содержанием са-

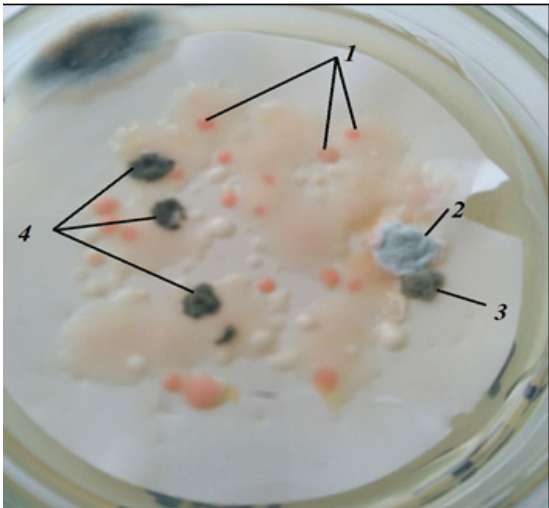


Фото 1. 1. *Rhodotorula* spp., 2. *Penicillium* spp., 3. *Fusarium* spp., 4. *Cladosporium* spp

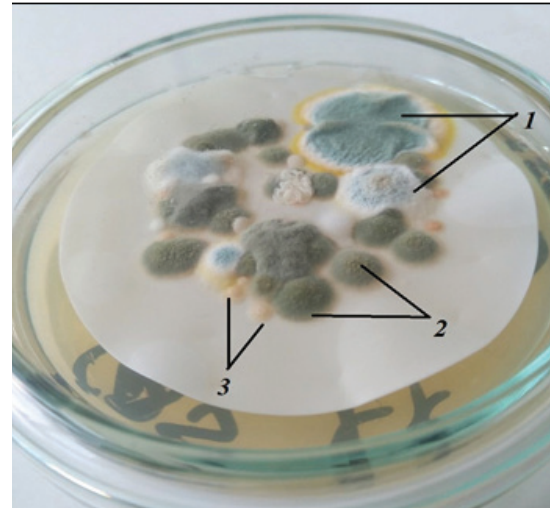


Фото 2. 1. Под *Penicillium*, 2. *Aspergillus*, 3. *Rhodotorula*

нитарно-показательных микроорганизмов (МАФАНМ - мезофильные аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы, БГКП-бактерии группы кишечной палочки, энтерококки) и наличием микромицет в питьевой воде, что свидетельствует о необходимости проведения отдельных микологических исследований для оценки ее качества.

Учитывая данные литературы, к доминантным представителям ММц в воде, используемой для хозяйственно-питьевых целей, следует отнести: *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Candida*, *Rhodotorula*, и вырабатываемые ими микотоксины. Наиболее изучены являются микотоксины, продуцируемые плесенью родов *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium* и *Claviceps*.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения подобных исследований питьевой водопроводной воды в большем объеме для получения полноценной информации о реальной картине распространенности микромицет в открытых водоемах и возможности их проникновения в распределительную сеть водопровода. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости внесения дополнений в разделы существующей нормативной документации о проведении постоянного количественного мониторинга микромицетов в питьевой воде. Необходимо подчеркнуть рассмотрение положения о включении показателя микологической обсемененности питьевой воды в перечень показателей ее микробиологической безопасности. Дальнейшие исследования позволят усовершенствовать контроль качества питьевой воды в отношении микромицет; разработать технологии ее эффективного обеззараживания непосредственно в местах забора и водоподготовки; а также разработки сезонных схем проведения мониторинговых исследований.

**Выводы.** 1. Санитарно-микологическая оценка качества питьевой водопроводной воды, используемой населением Одесской области, свидетельствует о ее широкой контаминации одновременно несколькими (70,0%) видами плесневых грибов, что не соответствует нормам качества для источников централизованного питьевого водоснабжения.

2. Питьевая вода в 50,0% случаев контаминирована патогенными микромицетами, структура которых представлена: *Penicillium* spp. (40,0%), *Aspergillus* (28,75%), *Rhodotorula* spp. (17,5%), *Fusarium* (10,0%), *Cladosporium* spp. (3,75%).

3. По количественным признакам в питьевой воде доминировали микромицеты рода *Rhodotorula* -  $150,0 \pm 23,3$  КОЕ/дм<sup>3</sup>, *Penicillium*, в среднем, выявляли в количестве  $87,0 \pm 7,7$  КОЕ/дм<sup>3</sup>, *Fusarium* -  $60,0 \pm 6,4$  КОЕ/дм<sup>3</sup>, *Aspergillus* -  $22,0 \pm 4,9$  КОЕ/дм<sup>3</sup>, и *Cladosporium* -  $10,0 \pm 3,3$  КОЕ/дм<sup>3</sup>.

4. Установлена прямая сильная корреляция между среднемесячной температурой воздуха и суммарной частотой выявления в питьевой водопроводной воде всех видов ММц ( $r=0,88$ ;  $p<0,01$ ), и отдельных возбудителей: *Penicillium* ( $r=0,85$ ;  $p<0,01$ ), *Rhodotorula* ( $r=0,79$ ;  $p<0,01$ ); и *Cladosporium* ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ), прямая средней силы корреляция с частотой выявления *Aspergillus* ( $r=0,54$ ;  $p<0,01$ ) и *Fusarium* ( $r=0,41$ ;  $p<0,01$ ).

5. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего проведения в большем объеме подобных исследований питьевой водопроводной воды для получения полноценной информации о реальной картине распространенности микромицет в открытых водоемах и возможности их проникновения в распределительную сеть водопровода и на сельскохозяйственные предприятия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко О.А., Григорюк І.П. Патологічні зміни у грибів Basidiomycetes за різних умов їх росту і розвитку. Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Біологія, біотехнологія, екологія, 2016, вип. 234, С. 46 – 52.
2. Білкей М.В. Кривцова М.В. Просторово-часова характеристика мікробіологічних та гідрохімічних показників якості поверхневих вод річки Уж (Україна) Біоресурси і природокористування. 2018. Т. 10. № 5-6. С. 24-37. <https://doi.org/10.31548/bio2018.05.004>
3. Свистова І.Д., Назаренко Н.Н., Потапова О.П. Влияние городской нагрузки на комплекс почвенных микромицетов (на примере левобережной части г. Воронежа). Экология в промышленной России. 2016. Т. 20. №. 9. С. 46-50. <https://doi.org/10.18412/1816-0395-2016-9-46-50>
4. Директива Ради 98/83/ЕС від 3 листопада 1998 року про якість води, призначеної для споживання людиною.
5. ДСанПіН 2.2.4-171-10. Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною, затв. наказом

Міністерства охорони здоров'я України від 12.05.2010. № 400. Зареєстровано в МЮУ 01.07.2010 за №452/17747.  
6. ДСТУ 4808-2007. Джерела централізованого питного водопостачання. Гігієнічні та екологічні вимоги щодо якості води і правила вибирання: надано чинності наказом Держспоживстандарту України від 05.07.07 р. №144. Офіц. вид. К. : Держспоживстандарт України. 2007. 39 с.  
7. Еремін Д.И. Попова О.Н. Агроэкологическая характеристика микромицетов, обитающих в почве. Вестник государственного аграрного университета Северного Зауралья. 2016. №. 1(32). С. 12-18.  
8. Методичні вказівки. МВ 10.2.1-113-2005. Санітарно-мікробіологічний контроль якості питної води, затверджені наказом МОЗ від 03.02.2005 N 60.  
9. Наказ МОЗ №226 від 13.03.2010. Про затвердження методичних рекомендацій "Санітарно-мікологічні дослідження питної води".  
10. Питна вода. Мікроскопічні гриби. Мікотоксини / Заболотний Д.І. та ін. Журнал НАМН України, 2019. Т. 25. № 3. 253 – 259.  
11. Сапрыкина М.Н. Оценка качества питьевой воды: микологические аспекты. Хімія і технологія води, 2019. Т. 41. №. 4(270). С. 466-473.  
12. Сапрыкина М.Н. Водопроводная вода – новая угроза здоровью людей. Водоочистка, 2016. №. 8. С. 9-14.

13. Скогорева А.М. Диагностика заразных болезней рыб: учебное пособие. Воронеж: ФГБОУ ВО ВГАУ, 2016. с. 108  
14. Сухомлін М., Джаган В. Мікроскопічні гриби як об'єкт багатовекторних досліджень (до 60-річчя Кондратюк Тетяни Олексіївни). Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія. 2019. №. 3 (79). С. 6-7.  
15. Чекрыга Г.П. Токсикообразующая способность микромицетов, выделенных с пчелопродуктов. Пища. Экология. Качество: зб. материалов XVI Междун. науч.-практ. конф. Барнаул, 2019. С. 345-348.  
16. Biotesting of Water Contaminated by Microorganisms / Goncharuk V.V. et al. Journal of Water Chemistry Technology. 2019. Т. 41. №. 1. с. 63-66.  
17. Diversity, spatial distribution and activity of fungi in freshwater ecosystems / Lepère C. et al. PeerJ. 2019. Т. 7. DOI 10.7717/peerj.6247  
18. Fungal contaminants in drinking water regulation? A tale of ecology, exposure, purification and clinical relevance / Babic M.N. et al. International journal of environmental research and public health. 2017. Т. 14. №. 6. С. 636.  
19. Genetically safe drinking water. Requirements and methods of its quality control / Goncharuk, V.V. et.al. Journal of Water Chemistry and Technology. 2018. Т. 40. №. 1. С. 16-20.

#### SUMMARY

### ESTIMATION OF THE QUALITY OF DRINKING PIPELINED WATER BY THE DEGREE OF CONTAMINATION WITH MICROSCOPIC FUNGI

<sup>1</sup>Skrypka H., <sup>1</sup>Naidich O., <sup>2</sup>Timchenko O., <sup>1</sup>Khimych M., <sup>3</sup>Kozishkurt O., <sup>1</sup>Koreneva Z.

<sup>1</sup>Odessa State Agrarian University, Ukraine; <sup>2</sup>Odessa Regional State Laboratory of the State Service of Ukraine for Food Safety and Consumer Protection, Ukraine; <sup>3</sup>Odessa National Medical University, Ukraine

The analysis of literature and water data on the presence of microbiological safety indicators of micromycetes was conducted, that are able to exist and reproduce in tap water entering the consumer. Microscopic fungi (Penicillium, Rhodotorula, Fusarium, Cladosporium, Aspergillus) in the amount of 10 to 303,3 CFU/dm<sup>3</sup> were detected in the samples of tap drinking water studied. At the same time, tap water in 50.0% of cases is contaminated with pathogenic micromycetes, the structure of which is represented by: Penicillium spp. (40.0%), Aspergillus (28.75%), Rhodotorula spp. (17.5%), Fusarium (10.0%), Cladosporium spp. (3.75%). In terms of quantitative traits, micromycetes of the genus Rhodotorula dominated in drinking water - 150.0±23.3 CFU/dm<sup>3</sup>, Penicillium, on average, was detected in the amount of 87.0±7.7 CFU/m<sup>3</sup>, Fusarium - 60.0±6.4 CFU/dm<sup>3</sup>, Aspergillus - 22.0±4.9 CFU/dm<sup>3</sup>, and Cladosporium - 10.0±3.3 CFU/dm<sup>3</sup>. The

presence of micromycetes in water was monitored depending on the season of the year. A direct strong correlation was established between the average monthly air temperature and the total frequency of detection in drinking tap water of all types of micromycetes. The results indicate that the water samples do not meet the requirements of DSTU 4808-2007 for the presence of micromycetes. At the same time, according to the requirements of DSanPiN 2.2.4-171-10 and Council Directive 98/83/EC, microscopic fungi are not regulated at all in tap water. Therefore, we propose to revise the standards, namely, to include micromycetes in the indicators of microbiological safety, which will make it possible to improve water quality control.

**Keywords:** contamination, drinking tap water, microscopic fungi, micromycetes, colony-forming units (CFU).

#### РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДОПРОВОДНОЙ ВОДЫ ПО СТЕПЕНИ КОНТАМИНАЦИИ МИКРОСКОПИЧЕСКИМИ ГРИБАМИ

<sup>1</sup>Скрыпка Г.А., <sup>1</sup>Найдич О.В., <sup>2</sup>Тимченко О.В., <sup>1</sup>Химич М.С., <sup>3</sup>Козишкурт Е.В., <sup>1</sup>Коренева Ж.Б.

<sup>1</sup>Одесский государственный аграрный университет; <sup>2</sup>Одесская региональная государственная лаборатория Государственной службы Украины по вопросам безопасности пищевых продуктов и защиты потребителей; <sup>3</sup>Одесский национальный медицинский университет, Украина

Проведен анализ данных литературы и лабораторных исследований воды на наличие показателей микробиологической

безопасности, в частности микромицетов, которые способны существовать и размножаться в водопроводной

воде, поступающей к потребителю и сельскохозяйственным предприятиям. Установлено, что в образцах исследованной водопроводной питьевой воды обнаружены микроскопические грибы (*Penicillium*, *Rhodotorula*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Aspergillus*) в количестве от 10 до 303,3 КОЕ/дм<sup>3</sup>. Водопроводная вода в 50,0% случаев контаминирована патогенными микромицетами, структура которых представлена: *Penicillium spp.* (40,0%), *Aspergillus* (28,75%), *Rhodotorula spp.* (17,5%), *Fusarium* (10,0%), *Cladosporium spp.* (3,75%). По количественным признакам в питьевой воде доминировали микромицеты рода *Rhodotorula* - 150,0±23,3 КОЕ/дм<sup>3</sup>, *Penicillium* выявлен, в среднем, в количестве 87,0±7,7 КОЕ/дм<sup>3</sup>, *Fusarium* - 60,0±6,4 КОЕ/дм<sup>3</sup>, *Aspergillus* - 22,0±4,9 КОЕ/дм<sup>3</sup>, *Cladosporium* -

10,0±3,3 КОЕ/дм<sup>3</sup>. Проведен мониторинг наличия микромицетов в воде в зависимости от сезона года. Установлена прямая сильная корреляция между среднемесячной температурой воздуха и суммарной частотой выявления в питьевой водопроводной воде всех видов микромицетов. Результаты свидетельствуют, что образцы воды не соответствуют требованиям ДСТУ 4808-2007 по наличию микромицетов. Согласно требованиям ГСанПиН 2.2.4-171-10 и Директивы Совета 98/83/ЕС, микроскопические грибы вообще не регламентируются в водопроводной воде. Авторы предлагают пересмотреть нормативы, в частности включить в показатели микробиологической безопасности микромицеты, что позволит усовершенствовать контроль качества воды.

### რეზიუმე

სასმელი წყლის ხარისხის შეფასება მიკროსკოპიული სოკოებით კონტამინაციის ხარისხის თვალსაზრისით

<sup>1</sup>გ.სკრიპკა, <sup>1</sup>ო.ნაიდიჩი, <sup>2</sup>ო.ტიმჩენკო, <sup>1</sup>მ.ხიმინი, <sup>3</sup>ე.კოზიშკურტი, <sup>1</sup>ე.კორენევა

<sup>1</sup>ოდესის სახელმწიფო აგრარული უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>უკრაინის საკვები პროდუქტების უსაფრთხოების და მომხმარებელთა დაცვის სახელმწიფო სამსახურის ოდესის რეგიონული სახელმწიფო ლაბორატორია; <sup>3</sup>ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

გაანალიზებულია ლიტერატურისა და წყლის ლაბორატორიული კვლევების მონაცემები მიკრობიოლოგიური უსაფრთხოების მაჩვენებლების, კერძოდ - მიკრომიცეტების, არსებობაზე, რომელთაც შეუძლიათ არსებობა და გამრავლება მომხმარებლებისა და სოფლის მეურნეობის საწარმოებისათვის მიწოდებულ წყალსადენის წყალში. წყალსადენის სასმელი წყლის გამოკვლეულ ნიმუშებში აღმოჩენილია მიკროსკოპიული სოკოები (*Penicillium*, *Rhodotorula*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Aspergillus*). ამასთან, სასმელი წყალი შემთხვევათა 50%-ში კონტამინირებული იყო პათოგენური მიკრომიცეტებით, რომელთა სტრუქტურა ასეთია: *Penicillium spp.* (40,0%), *Aspergillus* (28,75%), *Rhodotorula spp.* (17,5%), *Fusarium* (10,0%), *Cladosporium spp.* (3,75%). რაოდენობრივი ნიშნების მიხედვით, სასმელ წყალში დომინირებდა *Rhodotorula*-ს სახეობის მიკრომიცეტები - 150,0±23,3 კოე/დმ<sup>3</sup>; *Penicillium*, საშუალოდ,

გამოვლინდა რაოდენობით - 87,0±7,7 კოე/დმ<sup>3</sup>; *Fusarium* - 60,0±6,4 კოე/დმ<sup>3</sup>; *Aspergillus* - 22,0±4,9 კოე/დმ<sup>3</sup>; *Cladosporium* - 10,0±3,3 კოე/დმ<sup>3</sup>. წყალში მიკრომიცეტების არსებობის კვლევა ჩატარებულია წლის სეზონისგან დამოუკიდებლად. დადგენილია ძლიერი პირდაპირი კორელაცია ჰაერის საშუალო თვიურ ტემპერატურასა და წყალსადენის სასმელ წყალში ყველა სახეობის მიკრომიცეტების გამოვლენის ჯამურ მაჩვენებელს შორის. შედეგები ადასტურებს, რომ გამოკვლეული ნიმუშები არ შეესაბამება დადგენილ მოთხოვნებს მიკრომიცეტების არსებობის თვალსაზრისით. ავტორები გამოთქვამენ წინადადებას ნორმატივების გადახედვისათვის, კერძოდ, მიკრომიცეტების არსებობის მაჩვენებლების ჩართვის შესახებ მიკრობიოლოგიური უსაფრთხოების მაჩვენებელთა შორის, რაც განსაზღვრავს წყლის ხარისხის კონტროლის სრულყოფის შესაძლებლობას.



## ПРАВО ПАЦИЕНТА НА КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<sup>1</sup>Балинская О.М., <sup>2</sup>Теремецкий В.И., <sup>3</sup>Жаровская И.М., <sup>4</sup>Щирба М.Ю., <sup>5</sup>Новицкая Н.Б.

<sup>1</sup>Львовский государственный университет внутренних дел; <sup>2</sup>Западноукраинский национальный университет; <sup>3</sup>Национальный университет «Львовская политехника»; <sup>4</sup>Волынский национальный университет имени Леси Украинки; <sup>5</sup>Университет государственной фискальной службы Украины, Ирпень, Украина

Право на приватность (неприкосновенность частной жизни) является одним из самых «чувствительных» прав современности. Правовая политика демократических государств характеризуется уважением к приватности, поскольку права и свободы личности признаются важной ценностью человека. Это касается «права на разумный контроль над собственной самопрезентацией» [19]. Как указывает Б. Лундгрэн [26], право на приватность защищает как саму информацию, так и сохранение уровня конфиденциальности информации об определенном лице.

В то же время право на приватность выступает масштабной категорией, которая реализуется в различных сферах общественной жизни. Конфиденциальность в сфере здравоохранения является особенно актуальной проблемой. Защищать пациента нужно не только в рамках оказания врачебной помощи или реализации медицинской услуги, а также с позиции права. Проблема ненадлежащего реального практического обеспечения прав пациентов обусловлена в первую очередь отсутствием общественного понимания ценности информации в сфере здравоохранения и независимостью национальных правовых политик относительно четкого регулирования конфиденциальности информации в сфере здравоохранения на законодательном уровне.

Довольно часто проблему конфиденциальности как права пациента на уважение своей приватности рассматривают также в контексте общественной морали, этических норм, которые иногда вступают в коллизионность с юридическими постулатами. Особенно это свойственно постсоветским государствам, которые пытаются преодолеть патерналистский подход, распространенный в тогдашней системе здравоохранения, когда врач имел доминирующее влияние на пациента при оказании медицинской помощи.

В современном правовом измерении права пациента сопровождаются человекоцентристским пониманием. И хотя порой коллизии проявляются, но уже не в контексте устаревших правил, а из-за отсутствия образованности относительно новейших направлений развития науки и биомедицины. Одним из таких направлений, которым активно отводятся исследовательские проекты и которые сопровождаются возрастающим интересом общественности, является генетическая диагностика и лечение. Раскрытие генетической информации другим лицам (например, родственникам) приобрело особый социальный и правовой «привкус». Теперь это означает нарушение конфиденциальности пациента, защищаемое правовой нормой. Несмотря на это, ведя юридические и биоэтические дискуссии в этом контексте, ученые указывают на опосредованное значение для них требований законодательства, к тому же они все активнее настаивают на том, что «семейная» информация должна поступать к родственникам, даже если пациент не хочет сам передать эту информацию [22].

Актуальность вопроса конфиденциальности информации о состоянии здоровья пациента и связанной медицинской информации обусловлена также личным характером данных, которые для человека являются особо значимыми, их

разглашение может привести к моральным страданиям не только пациента, но и его близкого окружения.

Цель исследования – рассмотреть вопросы обеспечения конфиденциальности в сфере здравоохранения и предложить пути решения проблем реального практического обеспечения прав пациентов на приватность. Основная задача статьи – определить максимально полное и правильное понимание категории «конфиденциальность», чтобы в дальнейшем использовать его в процессе обеспечения, гарантирования и реализации прав пациента на приватность (конфиденциальность) в сфере здравоохранения. При этом делается опора на систематизацию основных признаков принципа конфиденциальности в контексте сохранения пациентом собственного достоинства, обеспечения общественных интересов, спасения жизни и здоровья других лиц или непосредственно пациента.

**Материал и методы.** Материалами исследования стали политико-правовая публицистика, труды украинских и зарубежных ученых, аналитические материалы, Интернет-ресурсы и украинское законодательство, регулирующее вопросы конфиденциальности в сфере здравоохранения.

Методологической основой исследования стали: *феноменологический подход* для изучения особенностей возникновения правоотношений по поводу сохранения права на приватность и механизма его реализации; *деятельностный подход* для исследования специфики действия норм права на приватность; *функциональный подход*, позволяющий рассматривать закономерности функционирования права на приватность именно в сфере здравоохранения; *системный подход*, предусматривающий выделение права на приватность как структурной единицы в системе правовой действительности и его конституирования. Кроме этого, использованы такие *общенаучные методы*, как логический (в частности, приемы анализа и синтеза, сравнения и аналогии, абстрагирования и моделирования); *специальные методы* – социологический, лингвистический, психологический, а также методы медицинских наук, адаптированные к изучению проблем здравоохранения и установлению юридической ответственности за нарушение конфиденциальности информации о пациенте; *частные методы* – специально-юридический, юридико-технический, сравнительно-правовой. Причем вся методологическая основа применена с соблюдением принципов всесторонности, комплексности, соответствия, системности, целостности, что позволило обеспечить достоверность полученных результатов и выводов.

**Результаты и их обсуждение.** *Международно-правовое регулирование конфиденциальности информации о пациенте*

Принцип конфиденциальности широко урегулирован нормами международного права. Исследование их имеет большое значение, так как устанавливает стандарты для национального правового регулирования, поскольку «герменевтика международного права выступает общим языком, который охватывает сферы власти и, следовательно, может

служить инструментом управления конфликтами» [21].

Прежде всего следует акцентировать внимание на *общих нормах*, определяющих право на приватность, которое следует понимать, как право на неприкосновенность личной и семейной жизни. Это право закрепляется на международном уровне в таких документах, как Всеобщая декларация прав человека (ст. 12), Международный пакт о гражданских и политических правах (ст. 17). Европейские нормы также декларируют это право, в частности о нем упомянуто в Конвенции о защите прав человека и основных свобод (ст. 8-1).

На современном этапе развития правовой науки и практики право на приватность обеспечивается через защиту персональных данных, поэтому важно вспомнить Международную конвенцию об охране лиц при автоматизированной обработке личных данных, Дополнительный протокол к Конвенции о защите лиц в связи с автоматизированной обработкой персональных данных относительно органов надзора и трансграничных потоков данных (ETS № 181) и Директиву 95/46 / ЕС об охране физических лиц в связи с обработкой персональных данных и о свободном движении таких данных.

Отдельно надо выделить *специальные нормы*, которые определяют конфиденциальность в сфере здравоохранения. Так, исторически считается, что принцип конфиденциальности определялся еще «клятвой Гиппократова» как «обещания сообщества, которое мы определяем как медицинскую профессию» [28]. На международном уровне этот принцип (как особый в сфере здравоохранения) закреплён в Женевской декларации, где изложены положения клятвы будущих врачей: например, обязанность беречь «тайну, которую мне доверили, даже после смерти пациента» [8]. Международный кодекс медицинской этики [11] подтвердил обязанность уважать пациента и соблюдать конфиденциальность в отношении него.

Шестой из Двенадцати принципов организации здравоохранения для любой национальной системы здравоохранения [4] также указывает на необходимость соблюдения конфиденциальности взаимоотношений врача и пациента. Лиссабонская декларация о правах пациента [10] повторяет такое право пациента, которое субординируется с обязанностью врача обеспечить конфиденциальность. Примечательно, что этот (второй) документ расширяет понимание информации, не подлежащей огласке, указывая о конфиденциальности медицинской и личной информации о пациенте.

Положение об использовании компьютеров в медицине устанавливает нормы по защите информации о пациенте в условиях развития технического прогресса и информационной компьютерной сети. Также отмечается, что национальные медицинские ассоциации должны использовать все возможные меры для обеспечения тайны, защищенности и конфиденциальности информации, касающейся их пациентов [12].

Такая международно-правовая позиция устанавливает весомый критерий для оценки конфиденциальности, поскольку исключает «гиперболизацию» этого права, предоставляет обществу возможность развивать медицинскую сферу, проводить медико-биологические опыты, аналитическую и мониторинговую деятельность, определять пути борьбы с эпидемиями и другими массовыми заболеваниями, пользоваться данными для развития мировой медицины.

Высший руководящий орган Всемирной Организации Здравоохранения, понимая значимость принципа конфиденциальности, принял Положение о защите прав и конфи-

денциальности пациента [13]. Декларация о политике в области обеспечения прав пациента в Европе (1994) является общеевропейской программой действий и рассматривается как пособие (инструкция) для граждан и пациентов по совершенствованию отношений с производителями медицинских услуг и руководителями в сфере здравоохранения. Этот документ указывает, что каждый человек имеет право на уважение своих тайн. Весомость этой декларации заключается в том, что она: а) наиболее полно определяет перечень информации, которая является конфиденциальной, – «вся информация о состоянии здоровья пациента, диагнозе, прогнозах и лечении его заболевания, а также любая другая информация личного характера должна сохраняться в секрете, даже после смерти пациента» (п. 4.1); б) содержит указание на обязательность согласия пациента на раскрытие информации о нем; в) устанавливает возможность принятия на национальном законодательном уровне исключений разглашения информации без согласия пациента (п. 4.2); г) защищает личные данные пациента (п. 4.3) [5].

Комитет министров Совета Европы в 1981 году принял документ – Предложение Комитета министров государствам-участникам о правилах, касающихся автоматизированных банков медицинских данных № R (81) 1, что расширяет сферу субъектов, на которых должны распространяться правила конфиденциальности.

Отдельного внимания заслуживают акты, касающиеся *вопроса конфиденциальности пациентов со специальным правовым статусом*, что зависит от состояния здоровья человека, его болезни или назначенных ему медицинских процедур. Речь идет о таких сферах, как: *научные медицинские исследования* (предложение Комитета министров Совета Европы государствам-участникам о медицинских исследованиях на человеке № R (90) 3 от 1990 года; документ Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины – Конвенция о правах человека и биомедицине [9]); *лечение или уход за лицами определенной возрастной группы* (Положение ВОЗ о плохом обращении и запущенности детей [14], Гонконгская декларация относительно плохого обращения с пожилыми людьми [3], Декларация о проекте «Геном человека» [6], предложение Комитета министров Совета Европы государствам-участникам по пренатальному генетическому скринингу, пренатальной генетической диагностике и связанному с этим генетическому консультированию № R (90) 13 от 1990 года); *медицинские услуги с учетом вида заболевания* (Декларация Всемирной медицинской ассоциации о принципах врачебной помощи в спортивной медицине; Резолюция Совета Европы о приведении в соответствие законодательств государств-участников по вопросам изъятия, пересадки и трансплантации материалов организма человека № (78) [15], Временное положение о СПИДе [16], Гавайская декларация II, выданная Всемирной психиатрической ассоциацией [2]).

*Признаки конфиденциальности в сфере здравоохранения*

Для понимания сущности права на конфиденциальность пациента выделим правовую природу, указывающую именно на это явление.

В первую очередь сущность явления сводится к режиму конфиденциальности информации о пациенте, что заключается в ее неразглашении любому третьему лицу. Требования не разглашать информацию не соблюдают большинство медицинских работников. Согласно последним исследова-

ниями специалистов в сфере медицины обнаружена высокая степень потенциальных нарушений конфиденциальности в Интернете. Результаты анализа таковы: к медицинским работникам (n=656), которые раскрывали информацию о других, относились 486 врачей (74,1%) и 98 медсестер (14,9%). Медицинские работники, которые делились историями об уходе за пациентами, раскрыли временные рамки в 95 твитах (95/754, что составляет 12,6%) и включили имена пациентов в 15 твитов (15/754, что соответствует 2,0%) [20].

Информация, касающаяся любых личных данных о личности, состоянии ее здоровья, даже факте обращения в медицинское учреждение, генетических особенностях и многом другом, является важной для пациента. Разглашение такой информации медицинскому работнику происходит при добровольном согласии пациента и в известной степени обусловлено необходимостью максимального всестороннего информирования для установления правильного диагноза. Указанное предусматривает также доверчивые, особые моральные отношения между сторонами. В то же время правовой статус принципа конфиденциальности состоит в том, что правовые нормы защищают пациента от неправомерных действий со стороны медицинских работников, запрещая им распространять в любой форме данные о пациенте без его разрешения. Здесь важно отметить, что единственным первичным субъектом, обладающим правом на указанную информацию, является сам пациент.

Объектом конфиденциальности является персонализированно значимая для пациента информация, разглашение которой приведет к его значительным моральным страданиям.

Важно предотвратить случаи возможного ущерба пациенту, его родственникам, третьим лицам в результате разглашения сведений о состоянии здоровья человека, его обследовании или лечении. «Медицинская стигма (подробно описана совокупность признаков болезни, что позволяет опытному врачу установить диагноз до проведения детального обследования – *Аем.*) иногда воспринимается людьми как дискриминация, направленная на них или других, и связана с ухудшением качества жизни, действием получаемых лекарств, неадекватной самооценкой и ухудшением депрессии» [25].

Ученые обращают также внимание на необходимость разделения конфиденциальной информации на отдельные категории, как это сделано в европейском законодательстве по критерию «чувствительности». Это, в частности: а) данные общего характера (фамилия, имя, дата и место рождения, гражданство, место жительства) и б) личные (значимые) персональные данные (данные о состоянии физического и психического здоровья, этническая принадлежность, расовая принадлежность, отношение к религии, политические взгляды, идентификационные коды или банковские номера, отпечатки пальцев, налоговый статус, данные о судимости, кредитная история, сексуальная жизнь и т.п.)» [1, с. 58]. Запрещается сбор, хранение, использование и передача без согласия субъекта данных именно значимых, а не всех персональных данных. Поэтому только вторая категория, которая является особенно «чувствительной» для пациента, подлежит усиленной защите и определяется конфиденциальной. Такой подход считаем уместным и достойным имплементации в действующее национальное законодательство. К примеру, в решении ЕСПЧ «Z против Финляндии» указано, что разглашение таких данных может значительно повлиять на частную и семейную жизнь лица, его социальный статус и

занятость, подвергая такое лицо позору и риску быть изгоем в обществе. Также из-за этого лицо может не желать узнать о своем диагнозе и получить своевременную и качественную медицинскую помощь, в результате чего могут, скажем, нивелироваться все те профилактические меры, которые принимает общество, чтобы предотвратить пандемию.

Кроме этого, разглашение информации о пациенте может привести к социальной стигматизации лица (что в современной науке означает процесс социального выделения человека на основе безосновательного ассоциирования факта его принадлежности к конкретной социальной группе с наличием у нее определенной (обычно отрицательной) характеристики). Стигматизация в социуме происходит не только в отношении больных, но и членов их семей. Итак, разглашение конфиденциальности вызывает моральные страдания не только пациента, но и близких ему людей.

Следует акцентировать внимание на значительном круге субъектов, которые должны соблюдать правила конфиденциальности. Понятно, что корреспондирующая обязанность сохранения тайны касается медицинских работников. Но современное право расширяет такое толкование. Это обусловлено возможностью доступа многих субъектов к информации в сфере здравоохранения.

Исследователи выделяют такие группы субъектов, которые могут получить конфиденциальную информацию и должны соблюдать принцип ее неразглашения: «1) медицинские работники, выполняющие только лечебные функции; 2) медицинские работники, которые соединяют лечебные функции с административными; 3) медицинские работники, выполняющие только административные функции; 4) представители вспомогательных служб лечебных учреждений; 5) студенты медицинских учебных заведений; 6) работники системы обязательного и добровольного медицинского страхования; 7) работники правоохранительных, контролирующих и надзорных органов» [18].

В целом соглашаясь с приведенным перечнем, считаем нужным его расширить, обратив внимание на следующие моменты:

- право на занятие медицинской деятельностью имеют такие категории лиц, как специалисты в области медицины и целители, которые в установленном порядке получили «специальное разрешение» на право занятия деятельностью в области народной медицины. В приведенном выше перечне последние не упоминаются, хотя пациент также прямо доверяет им тайны своей жизни и другую дополнительную информацию;

- фармацевтические работники также могут получить сведения о пациенте, его диагнозе и способах лечения. Это может быть передано прямо (непосредственное сообщение) или косвенно (путем приобретения необходимых лекарственных средств). Поэтому считаем, что такие категории лиц также являются субъектами конфиденциальности;

- на законодательном уровне определен перечень специальностей, которые должны иметь личные медицинские книжки, хранящиеся по месту работы в соответствии с санитарным законодательством, если работа сотрудников связана с обслуживанием населения. Они подаются работодателю, который не имеет обязанности соблюдения конфиденциальности указанной информации;

- относительно страхователей можно применить указанные замечания. По договору страхования здоровья на случай болезни, страхователь должен сообщить информацию о состоянии своего здоровья страховщику, при этом речь

идет обо всех известных страхователю обстоятельствах, имеющих существенное значение для оценки страхового риска. А. Чабан считает, и с ней следует согласиться, что такая формулировка является слишком широкой и может нарушать право лица. Так, генетические данные лица могут быть известны страхователю; такие сведения, конечно, облегчают оценку страховщиком страхового риска, ведь технический и медицинский прогресс сегодня позволяет, используя информацию о генетических данных пациента, делать определенное моделирование и прогнозирование заболевания пациента. Однако на законодательном уровне должно быть установлено эксплицитное ограничение по сбору такой информации страховщиками, ведь генетические данные человека имеют особый статус [17]. Важно и то, что страховщики, проверяя информацию, могут обращаться к медицинским работникам, которые законодательно не имеют права предоставлять информацию о состоянии здоровья пациента без его разрешения. Большое значение играет уровень правовых знаний врачей о конфиденциальности для того, чтобы со стороны страховщиков или третьих сторон они не были введены в заблуждение.

Нарушение конфиденциальности информации может быть связано с особым правовым положением пациента. Вопросы о праве на приватность и конфиденциальность пациентов, находящихся под стражей миграционной службы, касаются также задержанных, находящихся под стражей по другим вопросам. Присутствие миграционных служащих или лиц, содержащихся под стражей во время медицинского осмотра задержанных, является нарушением права на частную жизнь задержанных, при условии, что пациент не является очевидной угрозой для общественности [23]. Однако, если есть необходимость охраны общественного порядка, жизни медицинского персонала и т.д., участие таких должностных лиц органов публичной власти является необходимым. На законодательном уровне наряду с этим необходимо определить их обязанность сохранения значимой (чувствительной) медицинской информации о пациенте.

Обратим внимание еще на одну проблему секретности – сохранение конфиденциальной информации на электронных носителях. Электронный реестр пациентов – это единая государственная информационная система сбора, регистрации, накопления сведений о пациенте и полученной медицинской помощи. Использование технических средств может вызвать проблемы в сфере конфиденциальности. Правовая политика в сфере персонализированных информационных данных должна учесть различные вызовы.

Как указывают исследователи, критическая инфраструктура больницы имеет четкий вектор угрозы из-за зависимости от устаревшего программного обеспечения; огромного уровня взаимосвязанных медицинских изделий; использования нескольких заказных программ и электронных устройств (например, ноутбуки и персональные компьютеры), что часто используется многими пользователями. В Великобритании в настоящее время больницы модернизируют в направлении использования электронных систем учета пациентов. Эта система трансформирует традиционные бумажные записи, обеспечивая более эффективный доступ к результатам тестирования пациентов и деталям общей медицинской помощи. Бумажные записи больше не хранятся у кроватей пациентов, а доступны через электронные устройства для непосредственного ввода данных. Крайне важно, чтобы больницы поддерживали доверие пациентов и обеспечивали соблюдение принципов целостности, доступно-

сти и конфиденциальности информационной безопасности при внедрении систем [24].

В современной зарубежной литературе также делается акцент на этой проблеме. Так, Е. Ваена и Дж. Тасеулас указывают, что ведение электронных медицинских записей становится стандартной практикой в сфере здравоохранения. Это неоспоримый источник данных, которые можно легко находить для различных научных целей. Сегодня эти данные недостаточно используются в исследованиях и практике здравоохранения по сравнению с тем, что они способны получить. Для этого предлагаются различные оправдания, но наиболее цитируемым является конфиденциальность. В зависимости от запроса, который относится к данным, ответы могут содержать закономерности, поведение, риски для здоровья в отношении конкретных лиц или групп. Сделать эту информацию доступной для третьих сторон необходимо: для научных достижений, других законных интересов людей, для общей пользы [29]. Но возможны и злоупотребления, которые будут иметь острые и продолжительные последствия.

Для решения такой коллизии некоторые ученые (Mann S. Porsdam, Julian Savulescu, Barbara J. Sahakian) по запросу комитетов по научно-исследовательской этике предложили по умолчанию предоставлять доступ к минимально рискованному использованию данных о пациентах без необходимости их согласия и длительных механизмов авторизации, поскольку от задержек, связанных с этическим просмотром, порой зависит жизнь пациента [27].

При определении объема информации одним из критериев является ее необходимость (ценность) для лечебного процесса. Для эффективного лечения медицинский работник, по нашему мнению, должен быть проинформирован о следующем: а) персональные данные пациента, особенно возраст, пол и т.д.; б) медицинские данные, охватывающие жалобы, диагнозы и другую информацию о состоянии здоровья; в) данные о наследственности, болезнях членов семьи и близких людей; г) сведения о социальном окружении, образе жизни, переживаниях, эмоциональном состоянии и многом другом, касаемом частной жизни лица.

Предметом конфиденциальности должны быть сведения о: факте обращения в медицинское учреждение; болезни и диагнозе; методах лечения и их результатах; интимных аспектах ( пороки, склонности, привычки, предпочтения, верования, отношения), а также о семье, близком окружении. Такой перечень может варьироваться в зависимости от особенностей отношений, возникающих между пациентом и медицинским работником.

Специализированное национальное законодательство в сфере здравоохранения не определяет срока, в течение которого медицинский работник или иное лицо, которое владеет конфиденциальной информацией, должны хранить эти данные. Международное законодательство в этом вопросе более четкое. В нем указывается, что такие данные имеют характер секретности даже после смерти пациента (Женевская декларация (1948), Декларация о политике в области обеспечения прав пациента в Европе (1994)).

Этический кодекс врача Украины от 2009 года указывает, что «врач и другие лица, участвующие в оказании медицинской помощи, обязаны хранить врачебную тайну даже после смерти пациента, как и факт обращения за медицинской помощью, при отсутствии иного распоряжения больного, или если это заболевание не угрожает его близким и обществу» [7].



Такой подход считаем наиболее приемлемым ввиду нескольких аспектов. Во-первых, указанное обеспечит возможность наладить особое доверие между врачом и пациентом, если последний будет понимать, что даже после его смерти частную информацию о нем не разгласят. Во-вторых, это даст шанс «сохранить добрую память» об умершем. В-третьих, конфиденциальные данные о пациенте не смогут негативно повлиять на наследников, семью или близкое окружение.

**Вывод.** Для обеспечения, гарантирования и реализации права пациента на конфиденциальность в сфере здравоохранения очень важно правильно трактовать само понятие «конфиденциальность». Этому способствует четкая систематизация основных отличительных признаков принципа конфиденциальности, к которым предлагаем отнести следующие: а) конфиденциальная информация имеет большое значение для пациента в контексте сохранения им собственного достоинства; б) конфиденциальная информация содержит данные не только медицинского, но и иного личного характера; в) ограничение принципа конфиденциальности возможно только с разрешения самого пациента или в исключительных случаях – для обеспечения общественных интересов, сохранения и спасения жизни и здоровья других лиц или непосредственно пациента; г) национальные государства должны придерживаться условий и правил конфиденциальности, которые должны быть установлены на законодательном уровне; г) обязанность сохранения конфиденциальной информации должна применяться к широкой категории субъектов (не только относительно медицинского персонала).

В частности, список субъектов, на которых должно быть распространено требование соблюдения конфиденциальности, целесообразно дополнить такими категориями, как целители (в т.ч. из сферы народной / нетрадиционной медицины), фармацевтические работники, работодатели (касается учреждений, где личные медицинские книжки работников хранятся по месту работы), страховщики, служащие органов обеспечения правопорядка, исполнения наказаний и миграционной службы, работники компьютерных служб, имеющих доступ к конфиденциально чувствительной информации о пациенте.

При этом определяющими факторами конфиденциальности в сфере здравоохранения следует считать то, что, во-первых, этот принцип реализуется в режиме нераспространения информации любому третьему лицу, а информация разглашается только при добровольном согласии пациента; во-вторых, объектом конфиденциальности является персонализировано-чувствительная информация для пациента, разглашение которой может привести к значительным моральным страданиям (непосредственно его или родных или близких лиц); в-третьих, правил конфиденциальности должен придерживаться значительно более широкий круг субъектов, чем закреплено законодательно (не только медицинские работники); в-четвертых, предмет конфиденциальной информации структурно является многокомпонентным; в-пятых, срок сохранения конфиденциальности информации о пациенте не должен иметь временных границ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Булеца С.Б. Персональные данные пациента. Научный вестник Ужгородского национального университета. Сер.: Право. 2014. Вып. 25. С. 56–61.

2. Гавайська декларація II: міжнар. док. від 10.07.1983 / Всесвітня психіатрична асоціація. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/995\\_872](http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/995_872)
3. Гонконгська декларація стосовно поганого поводження з людьми похилого віку: Міжнародний документ Всесвітньої медичної асоціації від 01.09.1989. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/990\\_043](http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/990_043)
4. Дванадцять принципів організації охорони здоров'я для будь-якої національної системи охорони здоров'я: міжнар. док. від 01.10.1963 / Всесвітня медична асоціація. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: [http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/990\\_004](http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/990_004)
5. Декларація о політике в области обеспечения прав пациента в Европе, март 1994 г. URL: [http://samlib.ru/s/stonogin\\_s\\_w/europe.shtml](http://samlib.ru/s/stonogin_s_w/europe.shtml)
6. Декларація про проект «Геном людини»: міжнар. док. Всесвітньої медичної асоціації від 01.09.1992. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990\\_047](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_047)
7. Етичний кодекс лікаря України, прийнятий та підписаний на Всеукраїнському з'їзді лікарських організацій та X З'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ) (Сьваторія, АР Крим, 27.09.2009 р.). Медичне право. 2010. № 5 (I). С. 115–123.
8. Женевська декларація: міжнар. док. від 01.09.1948 / Всесвітня медична асоціація. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/990\\_001](http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/990_001)
9. Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину: міжнар. док. від 04.04.1997 / Рада Європи. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/994\\_334](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/994_334)
10. Лісабонська декларація стосовно прав пацієнта: міжнар. док. від 01.10.1981 / Всесвітня медична асоціація. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/990\\_016](http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/990_016)
11. Міжнародний кодекс медичної етики: міжнар. док. від 01.10.1949 / Всесвітня медична асоціація. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990\\_002](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_002)
12. Положення про використання комп'ютерів в медицині: міжнар. док. від 01.10.1973 / Всесвітня медична асоціація. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: [http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/990\\_010](http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/990_010)
13. Положення про захист прав та конфіденційність пацієнта: міжнар. док. від 01.10.1993 / Всесвітня медична асоціація. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990\\_056](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_056)
14. Положення про погане поводження та занедбаність дітей: міжнар. док. від 01.10.1984 / Всесвітня медична асоціація. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990\\_021](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_021)
15. Резолюція щодо приведення у відповідність законодавств держав-учасниць з питань улучення, пересадки та трансплантації матеріалів організму людини № (78) 296: міжнар. док. від 11.05.1978 / Рада Європи. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/994\\_071](http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/994_071)
16. Тимчасове положення про СНІД: міжнар. док. від 30.10.1987 / Всесвітня медична асоціація. База даних «За-

конодавство України» / ВР України. URL: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/995\\_331](http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/995_331)

17. Чабан О. Уважение к праву физического лица на тайну о состоянии здоровья в отношениях между врачом, пациентом и страховщиком. Теория и практика интеллектуальной собственности. 2015. № 2. С. 85–86.

18. Шатковская И.В. Административно-правовое обеспечение врачебной тайны в Украине: автореф. дис. ... канд. юрид. наук: 12.00.07 / Нац. ун-т биоресурсов и природопользования Украины. Киев, 2010. 18 с.

19. Aastrup Munch L. The Right to Privacy, Control Over Self-Presentation, and Subsequent Harm. *Jornal Applied Philosophie*. 2020. V. 38. 1 P. 141-154 <https://doi.org/10.1111/japp.12384>

20. Ahmed W., Jagsi R., Gutheil T.G., Katz M.S. Public Disclosure on Social Media of Identifiable Patient Information by Health Professionals: Content Analysis of Twitter Data. *J Med Internet Res*. 2020 Sep 1; V. 22(9):e19746

21. Birkenkotter H. International law as a common language across spheres of authority? *Global Constitutionalism*, 2020. Vol. 9(2). P. 318-342. doi:10.1017/S2045381720000155

22. Gilbar R., Barnoy S. Facing legal barriers regarding disclosure of genetic information to relatives. *New Genetics and Society* 2020. Vol. 39:4. P. 483-501. doi: 10.1080/14636778.2020.1755639

23. Gutierrez A.M., Hofstetter J.D., Dishner E.L., Chiao E., Rai D., McGuire A.L. A Right to Privacy and Confidentiality: Ethical Medical Care for Patients in United States Immigration De-

tion. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*. 2020. Vol. 48, Is. 1 doi.org/10.1177/1073110520917004

24. Hurst W., Boddy A., Merabti M., Shone N. Patient Privacy Violation Detection in Healthcare Critical Infrastructures: An Investigation Using Density-Based Benchmarking. *Future Internet*. 2020, Vol. 12(6). P. 100. <https://doi.org/10.3390/fi12060100>

25. Ling G., Rohde J.A., Xinyi W, Senada P., Green M., Farraye F.A. Disease Disclosure Preferences and Stigma Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Gastroenterology*: October 2020. Vol. 115. Is. P. S423. doi: 10.14309/01.ajg.0000705340.56555.3e

26. Lundgren B. Confusion and the Role of Intuitions in the Debate on the Conception of the Right to Privacy. *Res Publica*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s11158-020-09495-9>

27. Porsdam Mann S., Savulescu J., Sahakian B.J. Facilitating the ethical use of health data for the benefit of society: electronic health records, consent and the duty of easy rescue. *Philosophical transactions of the royal society: a mathematical, physical and engineering sciences*. 2016. Vol. 374 Is. 2083

28. Tollefsen C. Hippocrates' Oath: Commitment and Community. *Philosophia*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11406-020-00271-w>

29. Vayena E., Tasioulas J. The dynamics of big data and human rights: the case of scientific research. *Philosophical transactions of the royal society: a mathematical, physical and engineering sciences*. 2016. Vol. 374. Is. 2083. <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsta.2016.0129>

## SUMMARY

### PATIENT'S RIGHT TO PRIVACY IN THE HEALTH CARE SECTOR

<sup>1</sup>Balynska O., <sup>2</sup>Teremetskyi V., <sup>3</sup>Zharovska I., <sup>4</sup>Shchyrba M., <sup>5</sup>Novytska N.

<sup>1</sup>Lviv State University of Internal Affairs; <sup>2</sup>West Ukrainian National University, Ternopil; <sup>3</sup>National University "Lviv Polytechnic"; <sup>4</sup>Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk; <sup>5</sup>University of State Fiscal Service of Ukraine, Irpin, Ukraine

The purpose of the article is to consider the issues of ensuring confidentiality in the field of healthcare and to propose ways to solve the problems of real practical ensuring of the rights of patients to privacy. It is indicated that the right to privacy is implemented in various spheres of public life, and confidentiality in the health sector is an actual problem. It is necessary to protect the patient not only within the range of the provision of medical care or the implementation of medical services, but also from a legal perspective.

To ensure, guarantee and implement the patient's right to con-

fidentiality in the healthcare sector, it is proposed: to increase the list of subjects to which confidentiality requirements should be extended by adding categories such as healers, pharmaceutical workers, employers, insurers, law enforcement officials, employees of the penitentiary bodies and the migration service, and employees of computer services who have access to sensitive information about patient. The factors that determine confidentiality in the healthcare sector are identified.

**Keywords:** confidentiality, medical worker, patient, right to privacy, healthcare.

## РЕЗЮМЕ

### ПРАВО ПАЦИЕНТА НА КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<sup>1</sup>Балинская О.М., <sup>2</sup>Теремецкий В.И., <sup>3</sup>Жаровская И.М., <sup>4</sup>Щирба М.Ю., <sup>5</sup>Новицкая Н.Б.

<sup>1</sup>Львовский государственный университет внутренних дел; <sup>2</sup>Западноукраинский национальный университет; <sup>3</sup>Национальный университет «Львовская политехника»; <sup>4</sup>Волынский национальный университет им. Леси Украинки; <sup>5</sup>Университет государственной фискальной службы Украины, Ирпень, Украина

Цель исследования – проанализировать вопросы обеспечения конфиденциальности в сфере здравоохранения и предложить пути решения проблем реального практического обеспечения прав пациентов на приватность.

Материалом исследования явились политико-правовая

публицистика, труды украинских и зарубежных ученых, аналитические материалы, Интернет-ресурсы и украинское законодательство, регулирующие вопросы конфиденциальности в сфере здравоохранения.

Анализ показал, что право на приватность реализуется в

различных сферах общественной жизни, конфиденциальность в сфере здравоохранения по сей день является актуальной проблемой. Защищать пациента следует не только в рамках оказания врачебной помощи или реализации медицинской услуги, но и с позиции права.

Для обеспечения, гарантии и реализации права пациента на конфиденциальность в сфере здравоохранения предложено: увеличить перечень субъектов, на которых должно быть

распространено требование соблюдения конфиденциальности, дополнив такими категориями, как целители, фармацевтические работники, работодатели, страховщики, служащие органов обеспечения правопорядка, исполнения наказаний и миграционной службы, работники компьютерных служб, имеющие доступ к конфиденциально чувствительной информации о пациенте. Рассматриваются факторы, определяющие конфиденциальность в сфере здравоохранения.

## რეზიუმე

პაციენტის უფლება კონფიდენციურობაზე ჯანდაცვის სფეროში

<sup>1</sup>ო.ბალინსკაია, <sup>2</sup>ე.ტერემიციკი, <sup>3</sup>ი.უაროესკაია, <sup>4</sup>მ.შირბა, <sup>5</sup>ნ.ნოვიცკაია

<sup>1</sup>ლვოვის შინაგან საქმეთა სახელმწიფო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>დასავლეთ უკრაინის ეროვნული უნივერსიტეტი; <sup>3</sup>ეროვნული უნივერსიტეტი “ლვოვის პოლიტექნიკა”; <sup>4</sup>ვოლინის ლესია უკრაინკას სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი; <sup>5</sup>უკრაინის სახელმწიფო ფისკალური სამსახურის უნივერსიტეტი, ირპენი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კონფიდენციურობის უზრუნველყოფის საკითხების ანალიზი ჯანდაცვის სფეროში და გზების შეთავაზება პრივატულობაზე პაციენტების უფლების რეალური პრაქტიკული უზრუნველყოფის პრობლემის გადაწყვეტისათვის.

კვლევის მასალას შეადგენდა პოლიტიკურ-სამართლებრივი პუბლიცისტიკა, უკრაინელი და უცხოელი მეცნიერების პუბლიკაციები, ინტერნეტ-რესურსები და უკრაინის კანონმდებლობა, კონფიდენციურობის მარეგულირებელი საკითხები ჯანდაცვის სფეროში.

ანალიზმა აჩვენა, რომ პრივატულობის უფლება რეალიზდება საზოგადოებრივი ცხოვრების სხვადასხვა სფეროში, კონფიდენციურობა ჯანდაცვის სფეროში კი დღემდე რჩება აქტუალურ პრობლემად. პაციენტის დაცვა აუცილებელია არამარტო საქმით დახმარების აღმოჩენის ან სამედიცინო მომსახურების

რეალიზების ფარგლებში, არამედ უფლების პოზიციონირებაში.

კონფიდენციურობაზე პაციენტის უფლების უზრუნველყოფის, გარანტიისა და რეალიზებისათვის ჯანდაცვის სფეროში მოწოდებულია: იმ სუბიექტების ჩამონათვალის გაზრდა, ვიზედაც უნდა გავრცელდეს მოთხოვნა კონფიდენციურობის დაცვაზე და ეს სია უნდა შეიცვოს ისეთი კატეგორებით, როგორცაა ექიმბაშები, ფარმაცევტული მუშაკები, დამსაქმებლები, დაზღვევის მუშაკები, სამართალდამცველები, სასჯელაღსრულების და მიგრაციული სამსახურების წარმომადგენლები, კომპიუტერული სამსახურების მუშაკები, რომელთაც წვდომა აქვთ კონფიდენციური თვალსაზრისით სენსიტიურ ინფორმაციაზე პაციენტის შესახებ. განხილულია კონფიდენციურობის განმსაზღვრელი ფაქტორები ჯანდაცვის სფეროში.

## PROBLEMATIC ISSUES OF EXERCISE OF THE RIGHT TO EUTHANASIA THROUGH THE PRISM OF INHERITANCE LAW

Zaborovskyy V., Bysaha Y., Fridmanskyy R., Manzyuk V., Peresh I.

State Higher Education Institution «Uzhhorod National University», Ukraine

The death of a person as a legal fact, on the one hand, entails the termination of those legal relations that had a close, direct relationship with the deceased, and on the other – on the contrary, is the basis of civil relations (in particular, inheritance). In addition to actual and legal death (legal presumption of death as a result of declaring a natural person dead), it is necessary to distinguish such a special «type» of death as euthanasia, taking into account its peculiar legal regulation, including the legal consequences of euthanasia. In this case, the statement of A. Shilina is correct: when there are discussions about the death of an adult,

you always have to take into account the slippery slope argument of inheritance [35]. All this indicates that the legal institutions of «euthanasia» and «inheritance law» have a fairly close interrelation that requires detailed study.

**Material and methods.** The study used a systematic approach to the disclosure of problematic issues of the right to euthanasia in the context of inheritance, which includes both formal-logical and comparative-legal methods. This study used scientific developments in the field of inheritance law and euthanasia, as well as the legislation of a number of foreign countries

on these issues (including the United States, Germany, Israel, the Netherlands, Canada).

**Results and discussion.** The legal institutions of «euthanasia» and «inheritance law» are quite closely related. The term «euthanasia» comes from the Greek euthanasia (eu – good, thanatos – death), and in the work «Life of the Twelve Caesars» by the ancient Roman writer Guy Seutonius Tranquill, good death is perceived as quick death without torment [26]. This term was introduced by F. Bacon (his – outer euthanasia), indicating that the duty of the doctor is not only to restore health, but also to alleviate the suffering and anguish caused by disease, even in the case, when there is absolutely no hope of salvation and it is only possible to make death easier and calmer) [24]. This definition had a decisive influence on the further perception of the concept of «euthanasia», which in most cases is associated with easy and peaceful death.

Prohibition of euthanasia is characteristic primarily of countries where religion, in particular, the Christian religion, plays an important role in society. The negative attitude towards euthanasia in such countries has a significant historical basis. As it was rightly noted by M.M. Antonenko, the dominance of the Christian religious worldview in the Middle Ages led to a negative attitude towards the ideas of euthanasia, and suicide was regarded as the most condemned act. She cites the examples of medieval England and France, which equated suicide to thieves and robbers, respectively, and considered suicide as «aggravated self-murder» and any assistance to the suicide as complicity (canons of Edward, King of England in the XI<sup>th</sup> century), or proceeded from the fact that the suicides had to be subjected to a posthumous trial (to read the sentence over them, hang or send to the skin mill), and all their property was subject to mandatory confiscation, bypassing the direct heirs (property passed to the baron, and later, under the centralization of power, it was inherited by the crown) (the laws of St. Louis in the XIII<sup>th</sup> century) [21].

Regarding the interrelation between the concepts of «suicide» and «euthanasia», the position of E.I. Fursa and E.E. Fursa is noteworthy, according to which suicide can include voluntary euthanasia, in particular, its variety as active, which is perceived by scientists primarily as physician-assisted suicide, namely the provision of life-saving drugs at the request of the patient. They rightly point to the possible case when a person voluntarily agrees to euthanasia, wanting to freely and consciously express his last wish, in such a way as to make a notarized will [33].

*The legal nature of a «living will» in the context of foreign law*

Legislation in a number of foreign countries provides for the possibility of drawing up a «living will» («testament for life»). The Parliamentary Assembly of the Council of Europe has also analyzed this issue, and in its Resolution [14] it points to the prohibition of euthanasia as premeditated murder by the act or omission of a dependent person for the intended benefit, recommends that national parliaments adhere to the following principles when adopting legislation in this area, in particular: promote the self-determination of able-bodied adults in case of their future incapacity through prior orders, wills and/ or permanent powers of attorney (complex forms or costly formalities should be avoided) and give them priority over other protection measures; the instructions therein must not contradict the law or good practice; these persons should be encouraged to review such documents regularly (for example, once a year), with the possibility of revoking and/ or amending them at any time.

One of the countries that regulates such a person's right at the legislative level is Israel, where the Law «On Dying Patients» [36] was adopted in 2005, and whose Art. 31 enshrines the rule

that every healthy and sane person has the right to pre-order a ban on the continuation of his life by medical means (artificial life support), if in the future he becomes an incurable patient. At its disposal, a patient who falls under the criteria of the law has the right to prohibit physicians from taking resuscitation actions. If the patient is unable to express his wish independently, doctors can be guided by a pre-made will or act on the decision of guardians and close relatives, who had received the appropriate authority from the patient [23].

This right is also regulated in detail by the Dutch legislator, who legalized the medical practice of euthanasia for the first time in the world in 2002. Thus, Art. 2 of the Law «On Termination of Life on Request and Assisted Suicide» [16] regulates the right of a person who has reached 16 years of age and is in a state capable of substantiating the assessment of his interests to submit a written application for termination of life if he is in a state, when he will no longer be able to express his wish, which can be performed by a doctor (for persons aged 12 to 16, the consent of the parents or guardians of such a person must be required).

In 2009, Germany passed a law giving the right to sign an early termination order in case of a serious disease, and what kind of assistance or lack thereof a person wishes to receive if the disease or injury does not allow him to express the wish on his own. According to this law, treatment should be discontinued, even if there are no irreversible changes in the patient's condition [25]. However, in 2015, the German Bundestag declared organizations that promote euthanasia on a commercial basis (covering not only «material interest» in euthanasia, but also repeated gratuitous assistance in the death of terminally ill people) illegal, but in 2020 the German Federal Constitutional Court has ruled that the right to die voluntarily belongs to personal human rights and provides for the freedom to seek the assistance of a third party for voluntary withdrawal, while the prohibition of euthanasia violates the rights of seriously ill people [29].

The practice of prior consent to voluntary euthanasia in the United States is quite common (for example, enshrining one's wish on passive euthanasia in an official document, in particular, in case of an irreversible coma). Investigating the issue of euthanasia in the United States, M.M. Antonenko states that the first non-governmental organization to support the idea of euthanasia was the American Society of Euthanasia (1938), and in 1967 Louis Katner's lawyer, in collaboration with this organization, first developed the form of living wills. This form is also called «advance instructions (directives) for physicians», which is formed in case when a person loses the ability to realize himself and determines in what ways it is possible or on the contrary it is impossible to struggle for prolongation of life of the patient, as well as may include the data of the authorized person whom the right to make decisions on the need to carry out or terminate the relevant medical measures is delegated to. Currently, this form is recognized and operates throughout the United States with certain features, subject to the laws of individual states [21]. In fact, California became the first in the world to adopt the Health and Safety Code in 1977, which provided for the possibility of prior authorization to disable resuscitation devices if a person becomes terminally ill [2].

*A living will and a request for euthanasia: for and against the possibility of their application*

Granting a person, the right to make the so-called «living will» indicates the possibility of using the so-called passive euthanasia in this case. The main difference between passive and active euthanasia is primarily the fact that the active is the commission of a positive act which causes or accelerates death (e.g.,



lethal injection), while the passive is, on the contrary, in the deliberate refrain from interference, which can prevent or delay the death of a person (in particular, the choice not to resuscitate a patient who has stopped breathing) [15]. It should be noted that passive euthanasia is allowed in many countries, while active in only some of them. Passive euthanasia should be preceded by a conscious request of the patient, and this procedure is applied to hopelessly ill patients who are in a terminal, autonomic state, when medical treatment is no longer effective and the person experiences physical pain [32].

Those who have decided to use passive euthanasia may provide for this in the above-mentioned «living will» (for example, if a person is in a vegetative state) or in a written request from a terminally ill patient for euthanasia (request for euthanasia). All this points to the voluntary, conscious nature of such expression of wish, which is used by proponents of euthanasia as one of the factors in favor of its existence. Proponents of euthanasia point out that although euthanasia can be severely abused, the freedom it provides in deciding one's own destiny puts it on a positive list (euthanasia can be a personal choice because one no longer wants to suffer and therefore has to have the right to a dignified death) [11, 17].

At the same time, if an individual has not made such a will in person, and if he is unconscious and diagnosed with an incurable disease, in many countries, euthanasia decisions may be made by close relatives of that person. It is noted in the legal literature that making such a decision is more painful for the patient's loved ones and the family may abuse the fact that it denies the patient the right to a dignified death (usually because family members cannot release the patient and believe that it is unethical) [11].

However, these are far not all and not the main abuses that may occur on the part of relatives in relation to the person against whom the decision on euthanasia is made. Thus, opponents of euthanasia who oppose its legalization (can cause large-scale harm), along with many other factors, argue that it is impossible to create appropriate mechanisms to protect vulnerable people, as well as to anticipate the special interests of relatives who want to inherit [7]. This factor refers to the utilitarian-economic aspect, which is considered by opponents of euthanasia as one in which its legalization is likely to contribute to the abuse of medical procedures in the name of inheritance, insurance, government, transplantation bodies, etc. [21]. A similar view is held by S.S. Gargun, who states that euthanasia can be a means of committing crimes, killing the elderly, the disabled, terminally ill patients, treating them for lack of money, bribing medical staff, forcible donations, inheritance fraud, etc. [27]. Along with possible abuses by medical workers (including those for preserving their reputation or in general for organ transplantation), Yu.A. Khudyakov draws attention to the abuse of relatives of the patient, wanting to inherit his possessions or based on other considerations [34]. Unfortunately, money is sometimes more important to someone than family.

Studying this issue, J. Pring points out that one of the strongest arguments against legalizing euthanasia is the risk that it will lead to some family members putting pressure on terminally ill relatives to quicker end their lives and benefit from heritage. He points to cases where family members, under the guise of reducing the suffering of a close relative, on the contrary, think not to «suffer» a bank account and inherit fraudulently and cites statistics from the British accounting giant KPMG on a significant increase in such fraud in families in order to accelerate the acquisition of inheritance in recent years [13].

Psychological pressure, in particular, from family members of a terminally ill person, in many cases, forces the latter to decide on voluntary euthanasia, as it begins to feel a burden for the family, because the cost of its care begins to «consume» family heritage (it is common among the elderly, especially in Northern Europe and North America) [1]; yet, under such conditions there is no free wish of such a person. In case of the disease, as R.E. Akhmetshin and E.V. Kim rightly noted, the person is the least capable of making strong-willed, conscious decisions, and his wish, as a rule, depends on relatives, proxies, the doctor (unfortunately, not always the recommendations of close relatives to make a «lifelong will» contain only mercy and compassion, and can have a completely different basis) [22].

*Problematic issues of establishing a proper mechanism for making and implementing a decision on euthanasia*

Given the possible cases of psychological pressure on individuals, in order to encourage them to resort to euthanasia, in particular to obtain an inheritance, it is necessary to develop an appropriate mechanism (procedure) that would defend the interests of such persons and minimize the impact of potential heirs and medical staff to exercise conscious and voluntary expression of wish regarding euthanasia (or in the absence of a «living will» – regarding the decision to euthanize an terminally ill person who is unconscious). The existence of such a mechanism should minimize the ability of relatives or friends (including heirs) to pressure, deceive, or even force someone to accept euthanasia. This is especially true, as R. Wiebe and E. Hasbrouck noted, of the most vulnerable people, namely the older generation and the disabled, who are treated much more severely than other categories of society [19].

A number of elements of such a mechanism have been formed both at the legislative level and by scientists. According to A. Mirsina, in the countries where euthanasia is allowed, a person who agrees in advance to euthanasia in case of a catastrophe or coincidence of life raises the issue of premature death by intervening in his life, should do so in the presence of two witnesses who are automatically deprived of the right to inherit [30], i.e. should be disinterested in his death. Thus, in Israel, an order prohibiting the extension of life by medical means must be made in the presence of two witnesses deprived of the right to inherit the patient's property, as well as a lawyer, judge or director of the hospital (Article 33 of the Law «On Dying Patients») [36].

American law is based on the need to involve witnesses. According to R. Konsdorf and S.O. Prulhiere, every American law concerning a «living will» requires their certification in the presence of witnesses, who cannot be persons who expect an inheritance from the applicant. This provision, in their view, reflects a legal concern that someone who benefits from the death of another will be tempted to pressure him to sign such a will [10]. As the Michigan Commission on Death and Dying notes in its report, state law usually pays special attention to the consequences of close family ties (witnesses to a «living will» should not be related to the patient to prevent false confirmation by a family member that the patient demanded death in order to subsequently inherit [12]. In the vast majority of cases, the law requires the presence of at least two disinterested witnesses when a person signs a «living will» or a written request for euthanasia (witnesses sign them if they agree that such a person knowingly makes such a decision and/or voluntarily asks for help). At the same time, some states (for example, California) assume that at least one of the witnesses should not be related to the patient or not have the right to inherit part of his property. In addition, it is further stated that at least one of the witnesses must not work in

an institution where the patient receives medical care, and the attending physician under no circumstances can be such a witness or have the right to inherit from such a patient [18].

The above mechanism also requires a lack of interest not only from these witnesses, but also from medical staff. According to A. Mirsina, the behavior of medical staff who may be interested in the patient's death «of their own volition» (for example, the staff may be influenced by his relatives; or, conversely, doctors may be interested in hiding their medical error, in conducting illegal organ transplants). In general, she points to the need to introduce a presumption of guilt of the doctor: it is he who must prove that the death occurred at the wish of the person, and not by force [30]. In many cases, the proper implementation of this mechanism (in terms of disinterest of medical staff) is not only the inability of a doctor to witness the signing of a «living will» or a written request for euthanasia, but also detailed regulation of the decision on euthanasia. Such a procedure may consist of: the need to obtain approval for euthanasia from another doctor who has nothing to do with the medical institution where the patient is being treated [19]; establishing the sanity of a person wishing to make a «living will» (it is forbidden to conduct euthanasia for people with mental illness) or a clear diagnosis of an incurable disease (usually a request for euthanasia can be submitted by a person over 18 and has a terminal illness – will lead to death within no more than 6 months [5]). In the vast majority of cases, such a procedure is regulated in detail, indicating a clear sequence of actions [18].

One of the arguments of proponents of euthanasia in favour of their position is that the possibility of drawing up a «living will» or a request for euthanasia makes it possible to effectively eliminate cases where a person suffering from an incurable disease cannot use euthanasia due to lack of legislation and encourages another person to stop his suffering (the so-called «latent euthanasia»), in particular, the opportunity to inherit (such cases have been repeatedly cited in the legal literature [21]).

A problematic issue in the aspect of this study is the possibility of inheritance by the person who killed the testator at the request of the latter. According to Ukrainian law, persons who intentionally took the life of the testator or any of the possible heirs (Part 1 of Article 1224 of the Civil Code of Ukraine) have no right to inherit. A similar position is reproduced in American law (the rule of «killers»), but many scholars take it quite critically. Thus, some scholars point out that there should be an exception to the «killer» rule when the murder was committed to end the suffering of a terminally ill person (at his request), but under no circumstances should it be committed by fraud, coercion or intentional use of physical force, which caused excessive pain to the victim. Some scholars state that such an expression of the wish of the testator must be witnessed by at least three disinterested witnesses [10].

A similar rule is reproduced in English law, which provides for the impossibility of obtaining material benefits (including inheritance) from the killer of another person (withdrawal rule). At the same time, in anticipation of the above cases, English Law on Confiscation of Rights [6] gives the court the right to change or not apply this rule and provide flexibility in cases where circumstances so require, in cases other than killing (such cases have been repeatedly described in the legal literature [4]). Of note is the Swiss legislation, which allows «assistance in committing suicide» in cases where the helping person has no selfish motives and condemns cases where the patient is persuaded to die, for example, to get rid of the burden of caring for him, not pay for care and treatment or rather inherit (if none of the above

cannot be proved, then the criminal case is not initiated) [31].

In this case, one of the most difficult questions is to find out what prompted the person to commit such a killing (act or omission), namely the desire to inherit or alleviate the suffering of a terminally ill person, which in many life situations is quite difficult to do [8].

In general, a «living will» or a request for euthanasia should be made voluntarily, without any influence, not because of any economic difficulties or family problems. Therefore, a certain way of detecting possible excessive pressure on the person should be developed. They may not require a person to receive (or interfere with) euthanasia assistance, or compel another person to provide it, [18] as well as contain provisions that are contrary to law or morality (a study on the possibility of euthanasia of domestic animals after the death of the owner, if such a condition is contained in the will [3]). Instead, a «living will» (a request for euthanasia) may include elements of a person's exercise of the right to dispose of his tissues and organs in case of death.

It should be borne in mind that patients who choose to use euthanasia and follow all formal procedures are not considered suicidal. This is important, including insurance issues. Thus, a number of insurance policies cover, including the death of the insured person in case of euthanasia due to a serious and incurable health disorder that is a direct consequence of the insured event (for example, an accident). In this case, insurance payments are received by the heirs of the insured person [9].

**Conclusions.** Those who have decided on the possibility of using euthanasia may provide for this in the «living will» (for example, in case of his being in a vegetative state), or in a written request of a terminally ill patient for euthanasia (request for euthanasia), indicating voluntary conscious nature of such expression of wish. A «living will» and a request for euthanasia must be made without any influence, not because of any economic difficulties or family problems, and cannot require the person to receive help in euthanasia (or interfere with its receipt), or force another person to provision, as well as contain provisions that are contrary to law or moral principles.

It is argued that an appropriate mechanism (procedure) should be developed to defend the interests of such persons and minimize the influence of potential heirs and medical staff on the implementation of conscious and voluntary expression of euthanasia (or in the absence of a «will» regarding the decision to euthanize a terminally ill person who is unconscious). The existence of such a mechanism should minimize the ability of relatives or friends (including heirs) to pressure, deceive, or even force someone to decide to euthanize.

Such a mechanism requires a lack of interest on the part of both witnesses (involved in drawing up a will or a request for euthanasia) and medical staff (given their possible personal interest or influence primarily from relatives) and the need for detailed regulation of the euthanasia decision-making process should include a clear sequence of appropriate actions.

## REFERENCE

1. Assisted Dying for the Terminally Ill Committee. Session 2004-2005. Published by the Authority of the House of Lords London: The Stationery Office Limited. URL: <https://publications.parliament.uk/pa/ld200405/ldselect/ldasdy/86/86i.pdf>
2. California Health and Safety Code (HSC). URL: <https://leginfo.ca.gov/faces/codesTOCSelected.xhtml?tocCode=HSC&tocTitle=+Health+and+Safety+Code+-+HSC>
3. Can a Will Require Pets to be Euthanized After the Owner

- Dies? Estate Law in PA. URL: <https://www.wwdlaw.com/can-a-will-require-pets-to-be-euthanized-after-the-owner-dies-estate-law-in-pa/>
4. D'Arcy Ph. Unlawful Killing, Assisted Suicide and Inheritance. The Forfeiture Rule. 04 June 2019. URL: <https://www.blandy.co.uk/about/news-and-insights/insights/unlawful-killing-assisted-suicide-and-inheritance-the-forfeiture-rule>
5. Dore M. Assisted Suicide Laws Are a Recipe for Elder Abuse. The New York Times. April 10, 2012. URL: <https://www.nytimes.com/roomfordebate>
6. Forfeiture Act from 13th July 1982. URL: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/1982/34/contents>
7. Hawthorn A., Submission Against Legalisation of Physician-Assisted Suicide and Euthanasia, Submission. 787. 1. URL: [https://www.parliament.vic.gov.au/images/stories/committees/lsc/Submissions/Submission\\_787\\_-\\_Alison\\_Hawthorn.pdf](https://www.parliament.vic.gov.au/images/stories/committees/lsc/Submissions/Submission_787_-_Alison_Hawthorn.pdf)
8. Iftikhar A. Euthanasia: protecting 'right to die' by denying 'right to live'. *Anaesth, Pain & Intensive Care*. 2012. Vol 16(3). 305-310.
9. ING Inheritance Insurance General terms and conditions. Insurance Belgium SA/NV. 2020 A. URL: <https://www.ing.be/static/legacy/SiteCollectionDocuments/ING-inheritance-insurance-EN.pdf>
10. Konsdorf R., Alden S. Prulhiere killing your chances of inheriting: the problem with the application of the slayer statute to cases of assisted suicide. URL: <https://actecfoundation.org/wp-content/uploads/Killing-Your-Chances-of-Inheriting-The-Problem-With-the-Applcation-of-the-Slayer-Statute-to-Cases-of-Assisted-Suicide.pdf>
11. Luna S. Abou El Mona. Opinion Euthanasia – A Right to Death? The Stork. March 18, 2021. URL: <https://www.iestork.org/euthanasia-a-right-to-death/>
12. Lansing MI. Michigan Commission on Death and Dying (June 1994). Final Report of the Michigan Commission on Death and Dying.
13. Pring J. Family fraud 'explosion' highlights fears of assisted suicide opponents. UK Disability News Service August. 7, 2015. URL: <https://www.disabilitynewsservice.com/family-fraud-explosion-highlights-fears-of-assisted-suicide-opponents/>
14. Protecting human rights and dignity by taking into account previously expressed wishes of patients. Resolution Parliamentary Assembly 1859 (2012). URL: [assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=18064&lang=en](https://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=18064&lang=en)
15. Sherman J.G. Mercy killing and the right to inherit. *University of Cincinnati Law Review*. 1993. Vol. 61. P. 803-876.
16. Wet toetsing levensbeëindiging op verzoek en hulp bij zelfdoding, wet van 12 april 2001. URL: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0012410/2020-03-19>
17. What Is a Living Will? 2021. URL: [https://www.alllaw.com/articles/wills\\_and\\_trusts/article7.asp](https://www.alllaw.com/articles/wills_and_trusts/article7.asp)
18. What is the End of Life Option Act? (Understanding California's). URL: <https://health.ucdavis.edu/huntingtons/files/CA-End-of-Life-Options-Act-UCHastings-summary.pdf>
19. Wiebe R.E. Hasbrouck. Frequently Asked Questions about Assisted Suicide and Euthanasia. Council of Canadians with Disabilities. URL: [www.ccdonline.ca/en/humanrights/endoflife/FAQ-18March2013](http://www.ccdonline.ca/en/humanrights/endoflife/FAQ-18March2013)
20. WMA Declaration on euthanasia, adopted by the 39th World Medical Assembly, October 1987. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-on-euthanasia/>
21. Антоненко М.М. Эвтаназия как разновидность убийства в уголовном праве России: дис. ... канд. юрид. наук: спец. 12.00.08. Калининград, 2018. 253 с.
22. Ахметшин Р.Э., Ким Е.В. Зарубежный опыт легализации эвтаназии. Электронное научное издание «Ученые заметки ТОГУ». 2013. Т. 4. № 4. С. 2069-2075 URL: [https://pnu.edu.ru/media/ejournal/articles-2014/TGU\\_4\\_368.pdf](https://pnu.edu.ru/media/ejournal/articles-2014/TGU_4_368.pdf)
23. «Благая смерть». Практика применения эвтаназии в мире. 2012. URL: [gia.ru/20120330/603582364.html](http://gia.ru/20120330/603582364.html)
24. Бэкон Ф. Сочинения: в 2 т. Т. 1. 2-е изд. испр. и доп. М.: Мысль, 1977. 567 с.
25. В Германии принят закон о пассивной эвтаназии. Независимая газета. URL: [https://www.ng.ru/health/2009-06-23/7\\_evtanaziya.html](https://www.ng.ru/health/2009-06-23/7_evtanaziya.html)
26. Гай Светоний Транквилл. Жизнь двенадцати цезарей / пер. М.Л. Гаспарова; отв. ред. С.Л. Утченко. М.: Наука, 1993. URL: <http://ancientrome.ru/antlittr/t.htm?a=1354637629>
27. Гаргун С.С. Эвтаназия: порушення конституційного права на життя чи реалізація можливості їм розпоряджатися? Наукові розвідки з актуальних проблем публічного та приватного права: матеріали I Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Київ, 15 листопада 2017 р.) Київ: Київський університет імені Бориса Грінченка, 2017. С.37-42.
28. Конвенція про захист прав людини і основоположних свобод 1950 р. Офіційний вісник України. 1998. № 13. Ст. 270.
29. Конституційний суд Німеччини дозволив евтаназію. 2020. URL: [https://lb.ua/world/2020/02/26/451033\\_konstitutsionniy\\_sud\\_germanii.html](https://lb.ua/world/2020/02/26/451033_konstitutsionniy_sud_germanii.html)
30. Мырзина А. Как легализовать эвтаназію в России? 2017. URL: [https://zakon.ru/blog/2017/10/15/kak\\_legalizovat\\_evtanaziyu\\_v\\_rossii](https://zakon.ru/blog/2017/10/15/kak_legalizovat_evtanaziyu_v_rossii)
31. Перассо В. Помочь умереть: где эвтаназия законна. Всемирная служба Би-би-си. 11 сентября 2015. URL: [https://www.bbc.com/russian/society/2015/09/150911\\_euthanasia\\_countries\\_legal](https://www.bbc.com/russian/society/2015/09/150911_euthanasia_countries_legal)
32. Турянський Ю. І. Соматичні права людини в сучасній доктрині конституціоналізму: теоретико-правове дослідження: дис. ... докт. юрид. наук: спец. 12.00.01. Львів, 2020. 482 с.
33. Фурса Є.І., Фурса Є.Є. Заповіти самогубців – привід для дискусії. Цивілістична процесуальна думка. 2016| 3: 19-23.
34. Худяков Ю.А. Эвтаназия – правовые и моральные аспекты. Современная юриспруденция: актуальные вопросы, достижения и инновации: сборник статей IV Международной научно-практической конференции. В 2 ч. Ч. 2. Пенза: МПЦ «Наука и Просвещение». 2017. С.83-86.
35. Шилина А. Вопрос о детской эвтаназии в Беларуси нельзя даже поднимать. URL: <https://interfax.by/news/zdorove/raznoe/1148336/>

## SUMMARY

### PROBLEMATIC ISSUES OF EXERCISE OF THE RIGHT TO EUTHANASIA THROUGH THE PRISM OF INHERITANCE LAW

Zaborovskyy V., Bysaha Y., Fridmanskyy R., Manzyuk V., Peresh I.

State Higher Education Institution «Uzhhorod National University», Ukraine

The article highlights the problematic issues of the right to euthanasia in the context of inheritance. The legislation of foreign

countries (in particular, the USA, Germany, Israel, the Netherlands, Canada) on the possibility of drawing up a «living will» and/ or a request for euthanasia is analyzed. Attention is drawn to the opposing positions of scientists, who argue both «for» and «against» the possibility of expressing the wish of a person to make a «living will» and a request for euthanasia.

Practical aspects that are obstacles to the realization of a person's right to euthanasia are studied. The need for the existence of an appropriate mechanism (procedure) that would defend the interests of such a person and minimize the influence of potential heirs and medical staff on the implementation of his conscious and voluntary expression of wish regarding euthanasia is pointed out. Attention is drawn to the fact that such a mechanism requires a lack of interest on the part of both witnesses (involved in drawing up a will or a request for euthanasia) and medical staff (taking into account their possible personal interest or influence primarily from relatives) and the need for detailed and consistent regulation of the euthanasia decision-making procedure.

**Keywords:** euthanasia, inheritance law, inheritance, «living will», request for euthanasia.

## РЕЗЮМЕ

### ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ПРАВА НА ЭВТАНАЗИЮ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ЗАКОНА О НАСЛЕДОВАНИИ

Заборовский В.В., Бисага Ю.М., Фридманский Р.М., Манзюк В.В., Переш И.Е.

*Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», Украина*

В статье исследованы проблемные вопросы реализации права на эвтаназию в контексте осуществления наследования. Анализируется законодательство зарубежных стран (США, Германия, Израиль, Нидерланды, Канада) о возможности составления «завещания жизни» и/или запроса на эвтаназию. Обращается внимание на противоположные позиции ученых, которые приводят аргументы как «за», так и «против» возможности выражения воли лица на составление «завещания жизни» и запроса на эвтаназию.

Исследуются практические аспекты, которые являются препятствиями в реализации права человека на эвтаназию. Обсуждается необходимость создания механизма (процедуры), минимизирующего влияние потенциальных наследников и медицинского персонала на осуществление сознатель-

ного и добровольного волеизъявления лица по отношению к эвтаназии и отстаивающего его интересы. Обращается внимание, что такой механизм требует отсутствия заинтересованности со стороны свидетелей (привлекаются при составлении «завещания жизни» или запроса на эвтаназию) и медицинского персонала, включая возможный их личный интерес или влияние со стороны родственников лица, так и необходимость детальной и последовательной регламентации процедуры принятия решения об эвтаназии.

## რეზიუმე

ევთანაზიის უფლების განხორციელების პრობლემური საკითხები მემკვიდრეობის კანონის პრიზმით

ვ. ზაბოროვსკი, იუ. ბისაგა, რ. ფრიდმანსკი, ვ. მანზიუკი, ი. პერეში

სახელმწიფო უმაღლესი საგანმანათლებლო დაწესებულება «უკოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი», უკრაინა

სტატიაში განხილულია ევთანაზიის უფლების რეალიზაციის პრობლემური საკითხები მემკვიდრეობის განხორციელების კონტექსტში. გაანალიზებულია უცხო ქვეყნების (აშშ, გერმანია, ისრაელი, ნიდერლანდები, კანადა) კანონმდებლობა «სიცოცხლის ნების» შედგენის ან/და ევთანაზიის მოთხოვნის შესაძლებლობის შესახებ. ყურადღებას იქცევს მეცნიერთა საპირისპირო პოზიციები, რომლებიც წარმოადგენენ არგუმენტებს, როგორც "მომხრე", ისე "საწინააღმდეგოდ" ადამიანის ნების გამოხატვის "სიცოცხლის ნების" და ევთანაზიის მოთხოვნის შესაძლებლობის შესახებ.

სტატიაში განხილულია პრაქტიკული ასპექტები, რომლებიც ხელს უშლის ევთანაზიაზე ადამიანის უფლების რეალიზაციას. აღნიშნულია, რომ საჭიროა შესაბამისი მექანიზმი (პროცედურა), რომელიც დაიცავს ამგვარი ადამიანის ინტერესებს და მინიმუმამდე შეამცირებს პოტენციური მემკვიდრეებისა და სამედიცინო პერსონალის გავლენას მისი შეგნებული და ნებაყოფლობითი გამოხატვის განხორციელებაზე. ამგვარი მექანიზმი მოითხოვს როგორც მოწმის, ასევე სამედიცინო პერსონალის მხრიდან დაინტერესების არ არსებობას და დეტალური რეგულირების აუცილებლობას. ევთანაზიის გადაწყვეტილების მიღების პროცესი უნდა მოიცავდეს შესაბამისი ქმედებების მკაფიო თანმიმდევრობას.



## THE INFLUENCE OF FINISHING PROCESSING FEATURES ON THE POLYMERIZED COMPOSITE SURFACE STRUCTURE

Khabadze Z., Ivanov S., Kotelnikova A., Protsky M., Dashtieva M.

*Peoples Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russian Federation*

The inhibited layer, being a by-product of the composite curing process, creates conditions for a high-quality connection of a new portion of the material with a previously polymerized one. However, it has a low conversion, therefore, less strength and color fastness, increased abrasive wear, so it can not be left on the surface undone [1,2]. The literature describes various methods of processing the final portion of the composite material. Some authors suggest removing the oxygen-inhibited layer during the finishing process, others use means that prevent its formation, and then carry out the finishing treatment of the surface [3-5].

To increase the efficiency of restoration with composite materials, to improve the functional, mechanical and aesthetic characteristics, it is necessary to find the most effective protocol for polymerization of the final portion of the composite material [6-8].

The final polymerization processes can be inhibited during light-curing procedures due to the presence of oxygen in the atmosphere. It converts highly reactive radicals into relatively stable hydroperoxides. The presence of hydroperoxide components can alter the quality of the polymerization of the outer layer of resin composites [9]. This results in an oxygen inhibited layer: sticky superficial layer on the outer surface of resin composites, which is rich in unreacted monomers [10]. Different techniques have been suggested to reduce or eliminate the oxygen-inhibition layer, such as the application of glycerin jelly followed by an additional light cure [11].

The purpose of this work is to assess the influence, feasibility and effectiveness of glycerin as one of the means that prevent the formation of an oxygen-inhibited layer, to search for the most effective polymerization protocol for the final portion of the composite material.

**Material and methods.** The prepared carious cavities of the first class were sealed with a composite, then the samples were degreased and dried.

Since the dental material is a dielectric material and is highly susceptible to charging under the influence of an electron beam, it was decided to apply a thin (30 nm) layer of platinum to the surface of the objects under study.

Studies of the surface of the teeth and the applied composite were carried out using a scanning electron microscope (SEM) Tescan Vega 3 SBH. The choice of this SEM is due to the wide possibilities for conducting research:

1) The variation of the energy of the primary electron beam in the range from 200 eV to 30 keV in increments of 100 eV.

2) The variation of the primary beam current in the range from 10 pA to 100 nA.

3) A separate output of the contact from the slide table outside the SEM chamber, the possibility of connecting external devices for measurements.

4) The movement of the table along five independent axes: X, Y, Z, rotation and rotation with high accuracy.

5) A typical true-secondary electron detector for visualizing regions with different secondary emission coefficients.

6) The possibility of changing the sample temperature from 77 to 400 K (only for FEI Quanta 200).



*Pic. 1. The process of examining the surface of the teeth*

Based on the essence of the mechanism of formation of the oxygen-inhibited composite layer, polymerization protocols were selected. The samples were divided into 4 groups according to each protocol:

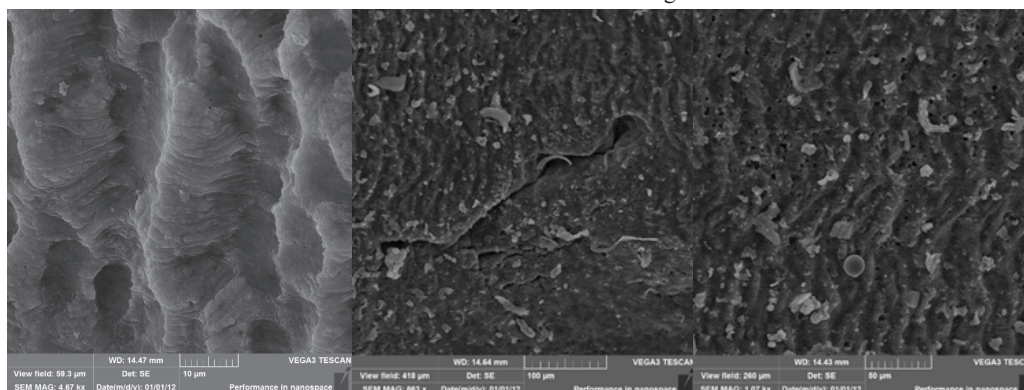
1. A glycerin solution was applied to the surface of the cured finishing portion of the composite and finishing was not carried out after polymerization.

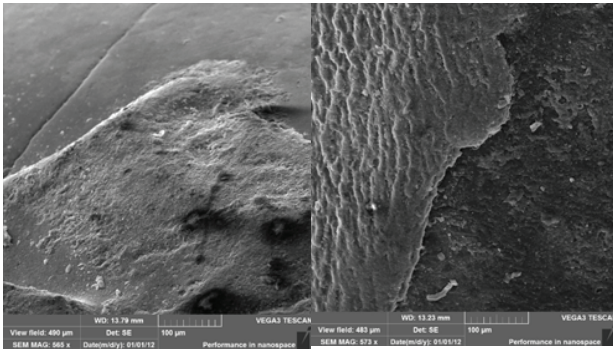
2. The cured surface of the composite was subjected to a traditional finishing treatment.

3. The final portion of the composite was polymerized without the using of additional techniques of finishing.

4. The processing of the final portion of the composite after polymerization through glycerin was completed by polishing with a brush.

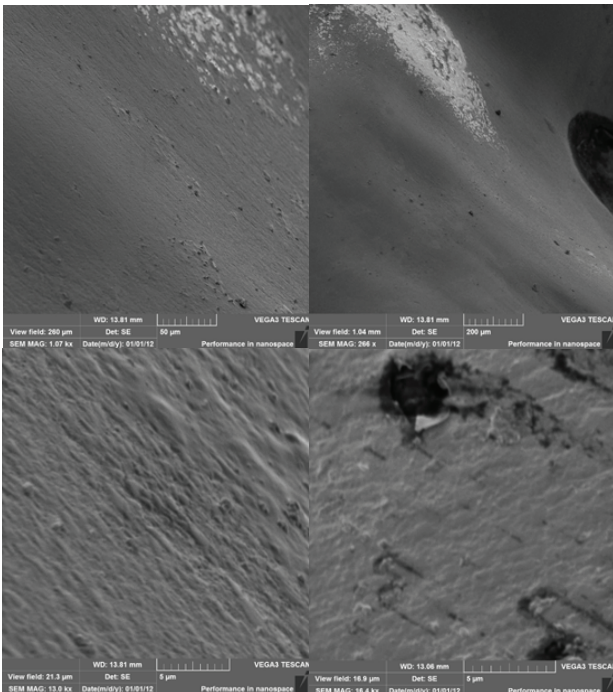
**Results and discussion.** As a result, images of the surface of the teeth of different groups of samples were obtained under different magnifications.





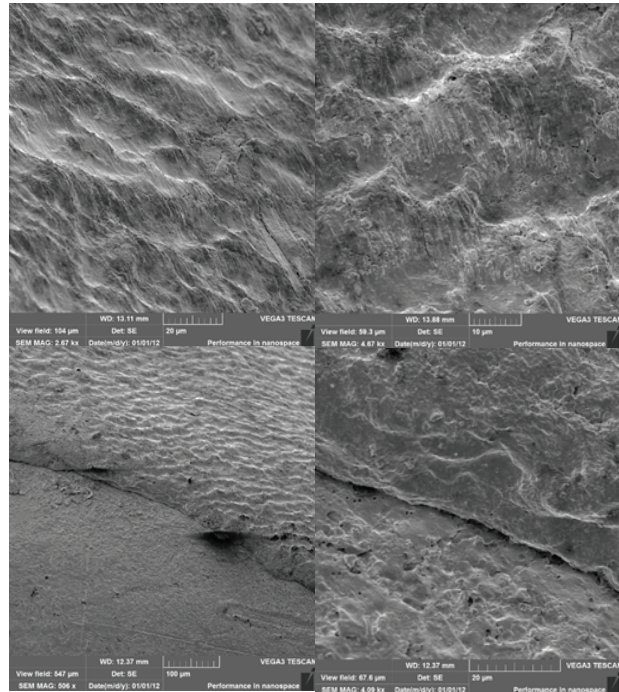
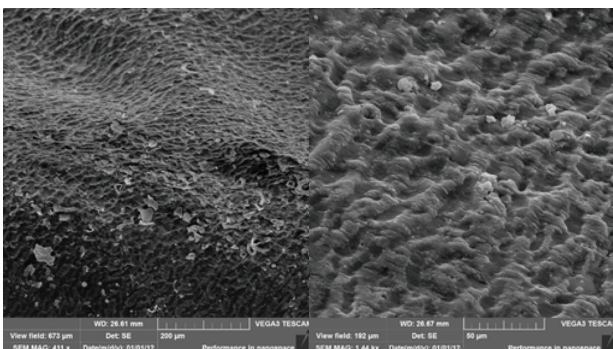
Pics 2-6. Sam - images of the restoration of 1 sample

In pictures 2-6, the SEM images of the sample of group 1 were presented. The surface of the restoration is rough, bumpy, there are micropores and cracks in the composite material. At the filling-tooth border, we see overhanging edges.



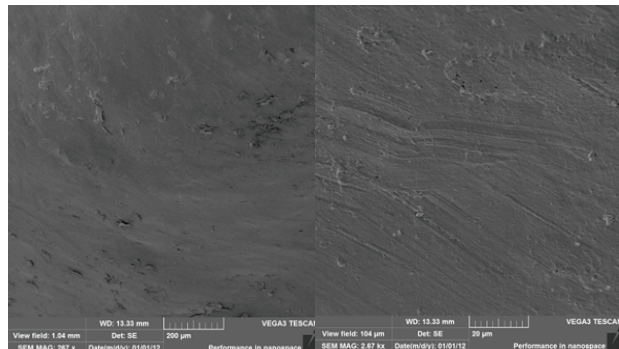
Pics 7-10. Sem-images of the restoration of 2 samples

In pictures 7-10, SEM images of the sample of group 2 were presented. The surface of the restoration is smooth, there are no pores and cracks in the composite material. The SEM images also show that the oxygen-inhibited layer has not been completely removed.



Pics 11-16. SEM images of the restoration of 3 samples

In pictures 11-16, SEM images of the sample of group 3 were presented. The bumpy, uneven surface of the restoration is covered with an oxygen-inhibited layer. The SEM images also show overhanging edges on the border with the tooth.



Pics 17-18. SEM images of the restoration of 4 samples

In pictures 17-18, the SEM images of the sample of group 4 were presented.

The surface of the restoration is smooth, there are no pores in the material.

**Conclusion.** Based on the study of the surface of composite restoration using a scanning electron microscope (SEM) Tescan Vega 3 SBH, it is concluded that the most optimal protocol for finishing the restoration is polymerization using means that prevent the formation of an oxygen-inhibited layer, and subsequent finishing treatment. This method allows you to achieve a smooth surface of the composite, the absence of pores and microcracks, high-quality edge fit.

## REFERENCES

1. Kim CG, Moon HJ, Shin DH. Optimal combination of 3-component photoinitiation system to increase the degree



- of conversion of resin monomers. // J Kor Acad Cons Dent 2011;36:313-323
2. Ueta H., Tsujimoto A., Barkmeier W.W. Influence of an oxygen-inhibited layer on enamel bonding of dental adhesive system: surface free-energy perspectives. // Eur. J. Oral. Sci. 2016; 124: 82-88.
  3. Bijelic-Donova J., Garoushi S., Lassila L.V.J. Oxygen inhibited layer of composite resins: effects of layer thickness and surface layer treatment on the interlayer bond strength. // Eur. J. Oral. Sci. 2015; 123: 53-60.
  4. Адамчик А.А. Влияние типа фотополимеризатора и предварительного нагревания фотоотверждаемых материалов на глубину полимеризации. // Маэстро стоматологии. 2013; 50(2): 46-48.
  5. Адамчик А.А. Оценка полимеризации композита. // Кубанский научный медицинский вестник. 2015; 1(150): 7-11.
  6. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. // BMJ. 2011 Oct 18;343:d5928
  7. Robertson L., Phaneuf M., Haimeur A. Degree of conversion and oxygen-inhibited layer effect of three dental adhesives. // Dent. J. 2016; 4(4): 37.
  8. Xue J, Yang BN. [Effect of preheating on the properties of resin composite]. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2019 Dec 1;37(6):571-6.
  9. Bergmann P, Noack MJ, Roulet JF. Marginal adaptation with glass-ceramic inlays adhesively luted with glycerine gel. // Quintessence Int. 1991 Sep; 22(9): 739-44.
  10. Marigo L, Nocca G, Fiorenzano G, et al. Influences of Different Air-Inhibition Coatings on Monomer Release, Microhardness, and Color Stability of Two Composite Materials. // Biomed Res Int. 2019; 2019: 4240264.
  11. Magne P, Kim TH, Cascione D, Donovan TE. Immediate dentin sealing improves bond strength of indirect restorations. // J Prosthet Dent. 2005; 94: 511-9.

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF FINISHING PROCESSING FEATURES ON THE POLYMERIZED COMPOSITE SURFACE STRUCTURE

**Khabadze Z., Ivanov S., Kotelnikova A., Protsky M., Dashtieva M.**

*Peoples Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russian Federation*

The purpose of this work is to assess the influence, feasibility and effectiveness of glycerin as one of the means that prevent the formation of an oxygen-inhibited layer, to search for the most effective polymerization protocol for the final portion of the composite material

The prepared carious cavities of the first class were sealed with a composite, then the samples were degreased and dried.

Since the dental material is a dielectric material and is highly susceptible to charging under the influence of an electron beam, it was decided to apply a thin (30 nm) layer of platinum to the surface of the objects under study.

Studies of the surface of the teeth and the applied composite were carried out using a scanning electron microscope (SEM) Tescan Vega 3 SBH.

Based on the essence of the mechanism of formation of the oxygen-inhibited composite layer, polymerization protocols were selected. The samples were divided into 4 groups according to each protocol of finishing processing.

Based on the study of the surface of composite restoration using a scanning electron microscope (SEM) Tescan Vega 3 SBH, it is concluded that the most optimal protocol for finishing the restoration is polymerization using means that prevent the formation of an oxygen-inhibited layer, and subsequent finishing treatment. This method allows you to achieve a smooth surface of the composite, the absence of pores and microcracks, high-quality edge fit.

**Keywords:** oxygen-inhibited layer, composite, light-curing composite, glycerin, polymerization, finishing treatment, polishing.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ФИНИШНОЙ ОБРАБОТКИ ЗУБОВ НА СТРУКТУРУ ПОВЕРХНОСТИ ПОЛИМЕРИЗОВАННОГО КОМПОЗИТА

**Хабадзе З.С., Иванов С.Ю., Котельникова А.П., Протский М.В., Даштиева М.Ю.**

*Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация*

Целью исследования явилось определение влияния, целесообразности и эффективности глицерина, как одного из средств, препятствующих образованию ингибированного кислородом слоя и поиск наиболее эффективного протокола полимеризации финишной порции композиционного материала.

Отпрепарированные по первому классу кариозные полости зубов запломбированы композитом, затем образцы обезжирены и высушены. Данный материал твердых тканей является диэлектрическим и сильно подвержен зарядке под воздействием электронного пучка, было принято решение о нанесении тонкого (30 нм) слоя платины на поверхность исследуемых объектов.

Исследования поверхности зубов и нанесенного композита проводились с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ) Tescan Vega 3 SBH.

Исходя из сущности механизма образования ингибированного кислородом слоя композита, выбраны протоколы полимеризации. Образцы разделены на 4 группы в соответствии с особенностями финишной обработки композитной реставрации.

На основании проведенного исследования поверхности композитной реставрации с использованием РЭМ Tescan Vega 3 SBH делается вывод, что самым оптимальным протоколом финишной обработки реставрации является полимеризация с использованием средств, препятствующих образованию ингибированного кислородом слоя с последующей финишной обработкой. Данный метод позволяет достичь гладкой поверхности композита, отсутствия пор и микротрещин, качественного краевого прилегания.

## რეზიუმე

კბილების საბოლოო დამუშავების თავისებურებების გაველენა პოლიმერიზებული კომპოზიტის ზედაპირის სტრუქტურაზე

ზ.ხაბაძე, ს.ივანოვი, ა.კოტელნიკოვა, მ.პროცკი, მ.დაშტიყვა

რუსეთის ხალხთა მეგობრობის უნივერსიტეტი, მოსკოვი, რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გლიცერინის, როგორც უანგბადით ინჰიბირებული ფენის წარმოქმნის ხელშემშლელი ერთ-ერთი საშუალების ზეგავლენის, მიზანშეწონილების და ეფექტურობის შეფასება და კომპოზიტური მასალის საბოლოო უღუფის პოლიმერიზაციის ყველაზე ეფექტური პროტოკოლის ძიება. კბილების პრეპარირებული კარიესული ღრუები დაბუნეილი იყო კომპოზიტით, რის შემდეგაც ნიმუშები იყო ცხიმგამოცლილი და გამშრალი. მყარი ქსო-

ვილების ასეთი მასალა წარმოადგენს დიელექტრიკს და ძლიერად ექვემდებარება ელექტრული ნაკადის ზემოქმედებას; ამიტომ გამოსაკვლევი ობიექტების ზედაპირზე მოთავსდა პლატინის თხელი (30 ნმ) ფენა.

კბილების ზედაპირის კვლევა და კომპოზიტის განთავსება ჩატარდა ელექტრონული მიკროსკოპის Tescan Vega 3 SBH გამოყენებით.

კომპოზიტის უანგბადით ინჰიბირებული ფენის წარმოქმნის მექანიზმის არსიდან გამომდინარე, შერჩეულ იქნა პოლიმერიზაციის პროტოკოლები. კომპოზიტური რესტავრაციის საბოლოო დამუშავების თავისებურებების გათვალისწინებით, ნიმუშები დაიყო 4 ჯგუფად.

კომპოზიტური რესტავრაციის ზედაპირის Tescan Vega 3 SBH-ით ჩატარებული კვლევის საფუძველზე ავტორები დაასკვნინან, რომ რესტავრაციის საბოლოო დამუშავების ყველაზე ოპტიმალურ პროტოკოლს წარმოადგენს პოლიმერიზაცია უანგბადით ინჰიბირებული ფენის წარმოქმნის ხელშემშლელი საშუალებების გამოყენებით. ეს მეთოდი იძლევა კომპოზიტის გლუვი, ფორების და მიკროზარების გარეშე ზედაპირის მიღების და კიდების ხარისხიანი მიკერის მიღწევის საშუალებას.

## УРОВЕНЬ S100β В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ИСХОДА ПРИ ВТОРИЧНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Саркулова Ж.Н., Токшилыкова А.Б., Саркулов М.Н., Калиева Б.М., Тлеуова А.С., Даниярова К.Р.

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

Травматические и сосудистые поражения головного мозга вызывают ненормальное функционирование мозга вследствие нарушений в сосудистой системе. Ежегодно миллионы людей госпитализируются в отделения неотложной помощи по причине повреждений головного мозга, из них 1,5 миллиона летальных случаев [1,2]. Множество из них происходят до прибытия пациента в больницу или в период лечения [3]. Однако продолжающиеся воспалительные процессы при вторичных повреждениях мозга вызывают повреждение клеток, изменения метаболизма и церебрального кровотока, нарушение аксонов и апоптоз, которые влияют на развитие неблагоприятного исхода в отдаленном периоде церебральных повреждений [4,5]. По данным некоторых авторов [6,7], у этих больных понижены показатели оценочной шкалы Глазго в оценке тяжести, динамики и прогнозировании исходов неврологического статуса. Что касается компьютерной томографии головного мозга, ее диагностическая ценность невелика, ввиду низкой чувствительности и недостаточной специфичности [8,9]. Магнитно-резонансное исследование позволяет оценить тяжесть нейроаксональных повреждений, однако его недоступность некоторым лечебным стационарам, продолжительное время исследования, зачастую тяжелые пациенты, нуждающиеся в продолжении ИВЛ значительно ограничивают его применение [8,10]. В ежедневной клинической практике из-за

инвазивности и наличия определенных показаний, ограничен контроль внутричерепного давления [10]. Поэтому все больше клинических и экспериментальных исследований направлено на изучение роли нейроспецифических белков крови в диагностике и прогнозировании исходов острых церебральных нейропатологий [7,11].

Среди потенциальных новых биомаркеров S100β обладает высокой специфичностью для нейронных сетей, связанных со смертностью и неблагоприятным прогнозом [8]. S100β высвобождается после повреждений головного мозга, в более высоких концентрациях - в качестве структурного фактора и в низких концентрациях при восстановлении, поэтому белок весьма информативен в диагностике и прогнозе исхода травматических и сосудистых поражений головного мозга [9,10-13]. В некоторых работах [10-12] исследована роль S100β как предиктора неблагоприятного исхода заболевания. Однако некоторые авторы опровергают эти результаты [13].

Целью исследования явилось определение прогностической значимости S100β как предиктора смертности при сосудистых и травматических поражениях мозга.

**Материал и методы.** Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Declaration of Helsinki и в соответствии с принципами этической комис-



сии Западно-Казахстанского медицинского университета им. Марата Оспанова за №12 от 30.01.2018 г [11]. Обследованы 219 больных сосудистыми и травматическими заболеваниями головного мозга, находившиеся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии инсультных центров г. Актобе (Республика Казахстан) с 2018 по 2020 гг, из них с геморрагическим инсультом (ГИ) - 146 (66,60%) больных, ишемическим инсультом (ИИ) - 43 (19,90%), с острыми закрытыми черепно-мозговыми травмами легкой и средней степени тяжести - 30 (13,70%). Критериями включения в исследование больных с геморрагическим инсультом явились внутримозговые кровоизлияния с объемом гематомы более 30 см<sup>3</sup> (преимущественно полушарные кровоизлияния); больных с ишемическим инсультом – наличие инфаркта головного мозга, подтвержденного клиническими и КТ-данными; больных с тяжелыми черепно-мозговыми травмами - ушибы головного мозга средней и тяжелой степени. Из основной группы исключены пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями с объемом гематомы более 80 см<sup>3</sup>, с тяжелыми декомпенсированными соматическими заболеваниями, доброкачественными и злокачественными опухолями головного мозга, легких и кожи. По исходу заболевания, независимо от диагноза, больные разделены на группы: выжившие - 130 (59,3%) и умершие – 89 (40,6%). Содержание белка S100β и нейронспецифической энolahзы (NSE) в сыворотке крови определялось при поступлении и в динамике. Супернатант отделяли и хранили при -80°C до анализа. Для определения S100β и NSE все образцы анализировали в двух экземплярах, используя иммунолюминетрический анализ с использованием набора ELISA для человека. Для измерения газов крови, лактата и глюкозы образцы анализировали с помощью анализатора ABL 735 (Radiometer; Дания). С целью оценки тяжести повреждения мозга и прогноза исхода клинического течения заболевания использовались оценочные неврологические шкалы GCS (Glasgow Coma Scale).

Пациенты в группах исследования были сопоставимы по полу ( $\chi^2=0,0184$ ,  $p=0,8922$ ) и возрасту ( $\chi^2=0,0183$ ,  $p=0,4288$ ). Для определения возможности использования белка S100β в прогнозировании исхода вторичных повреждений головного мозга при сосудистом и травматическом поражении проведен дисперсионный анализ. Оценивался максимальный, минимальный и средний уровень белка S100β для каждой группы исходов.

Исследование статистической взаимосвязи между качественным признаком и клиническим исходом осуществлялось при помощи анализа таблиц сопряженности, с вычислением критерия  $\chi^2$  Пирсона. В случае невыполнения условия применимости критерия  $\chi^2$  (более 25% ячеек в таблице сопряженности имеют ожидаемую частоту менее 5), анализ проводился попарно по двустороннему точному критерию Фишера [2p(F)]. В случае недостаточной статистической значимости связи двух номинальных признаков в многопольной таблице сопряженности, проводили объединение нескольких сходных по смыслу градаций признака в одну, с последующим вычислением критерия  $\chi^2$  Пирсона с достигнутым уровнем статистической значимости (p) и отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Исследование взаимосвязи между количественным и качественным признаком осуществлялось при помощи однофакторного логистического регрессионного анализа с вычислением статистики  $\chi^2$  Вальда с достигнутым уровнем статистической значимости и ОШ с 95% ДИ.

Проведен анализ множественной линейной регрессии для выявления переменных, независимо связанных с уровнями S100β в сыворотке. Использовалась пошаговая техника вперед. Данные представлены в виде среднего значения±стандартное отклонение или медианы и процентов, р-значения менее 0,05 считались значимыми.

Построение математических моделей прогноза риска неблагоприятного исхода осуществлялось при помощи метода многофакторного бинарного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением независимых переменных. Влияние независимой переменной на вероятность исхода определяли при помощи ОШ и 95% ДИ. Для оценки качества математической модели вычисляли коэффициент детерминации Найджелкерка (R<sup>2</sup>), показывающий долю влияния всех переменных, включенных в модель, на дисперсию зависимой переменной, а также критерий согласия Хосмера-Лемешова, позволяющий установить, насколько модель согласуется с исходными данными. Оценка дискриминирующей способности математической модели выполнялась на основе анализа таблицы классификаций. Оценку прогностической эффективности модели осуществляли при помощи анализа ROC-кривых, с вычислением показателя площади под ROC-кривой - AUC (Area Under Curve). В ходе статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень статистической значимости (p) и число степеней свободы (df). Критическое значение уровня статистической значимости в исследовании составило  $p<0.05$ . Результаты исследования подвергнуты статистическому анализу и математической обработке данных с использованием пакета прикладных программ Statistics (SPSS v.25).

**Результаты и обсуждение.** В исследуемой в группе пациентов с церебральными повреждениями с первых же дней наблюдались изменения в уровне нейронспецифических белков сыворотки крови, которые отражали нарушения проницаемости гематоэнцефального барьера в виде повышения концентрации нейронспецифических белков, а также изменения в метаболизме мозга и клинических данных. Для выявления различий при повреждении мозга в начальном периоде травматической болезни проведены сопоставления полученных данных. Исследования показали, что пороговое значение или точкой отсечения сывороточной S100β для формального разделения на группу выживших и группу умерших больных составило 0,2 мкг/л (удвоенная норма), рис. 1.

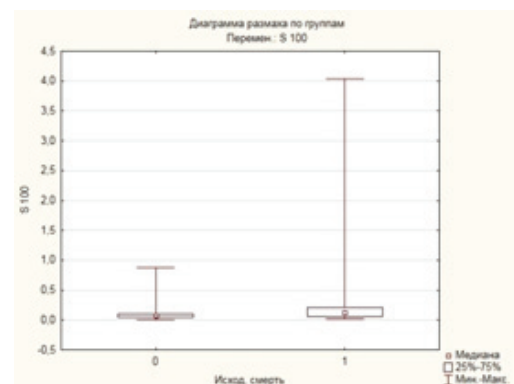


Рис. 1. Диаграмма размаха по группам исхода S100β

Проведен дисперсионный анализ для определения статистически значимой разницы значений белка S100β. Оценивался максимальный, минимальный и средний уровень бел-

ка S100β для каждой группы исходов. Различия в среднем значении белка S100β в сыворотке крови больных в «группе с благоприятным исходом» и «группе с неблагоприятным исходом» достоверно отличаются по среднему и максимальному значению уровня белка S100β (p=0,05). Кривые выживаемости Kaplan-Meier для S100β <0,2 мкг/л и S100β >0,2 мкг/л представлены на рис. 2.

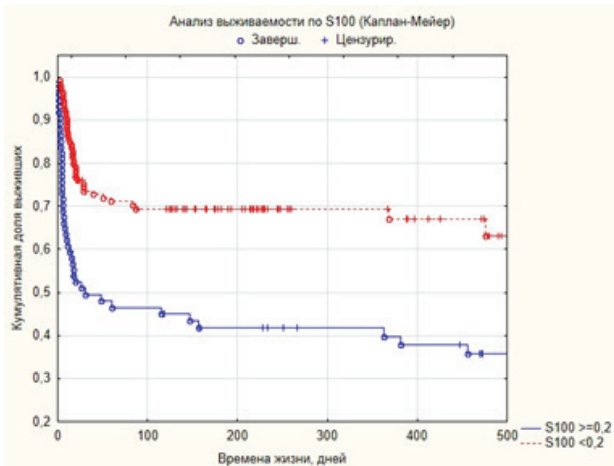


Рис. 2. Кривые выживаемости Kaplan-Meier для S100β <0,2 мкг/л и S100β >0,2 мкг/л

Из рис. 2 следует, что кумулятивный показатель случаев наступления неблагоприятного исхода (уровень S100β <0,2 мкг/л) расходится с показателем наступления неблагоприятного исхода (уровень S100β >0,2 мкг/л) с первых же дней наблюдения. Достигнутый уровень значимости по критерию log Rank (Mantel Cox) <0,0001 указывает на значимость результатов исследования. Таким образом, уровень белка S100β может служить предиктором летального исхода на ранних сроках заболевания.

Установлено, что уровни нейронспецифических белков, газы крови и предикторы нарушения метаболизма мозга дифференцировались между собой в зависимости от исхода заболевания. Выявленные различия объясняются биохимическими особенностями церебральных повреждений, что, в свою очередь, определяется их морфо-функциональными особенностями. Сущностью доминирующих повреждений

мозга является развитие патологического процесса в направлении нарастания цитотоксического отека (отек-набухание) головного мозга, повышения внутричерепного давления с возможной дислокацией и вклиниванием мозга. В целом, результаты сопоставления показателей сыворотки крови имели положительный результат и показали, что величина отдельных нейромаркеров может служить в качестве критериев доминирования вторичных повреждений головного мозга. Выявленные различия в характере ответной реакции организма на повреждение головного мозга, явились основанием для последующей разработки дифференциально-диагностического алгоритма. На этапе множественного логистического регрессионного анализа (ЛРА) изучена связь риска повышения уровня целевого зависимого переменного S100β > 0,2 мкг/л с другими независимыми переменными, полученными в ходе лабораторно-инструментальных методов обследования. Результаты анализов представлены в таблице 1.

Результаты анализа указывают на наличие статистически значимой прямой связи между S100β >0,2 мкг/л и NSE ≥18,9 нг/мл в сравнении с другими переменными, при этом ОШ составляет 11,9 (95%ДИ: 3,2927-1,6693). При повышении сахара крови выше 7,4 ммоль/л ОШ составляет 3,82 (95%ДИ: 2,1289- 0,5539); при шкале Глазго ниже 13 баллов ОШ составляет 3,69 (95%ДИ: 2,1316-0,4819); при повышении рСО<sub>2</sub> <43,5 мм рт.ст. документировано ОШ 3,15 (95%ДИ: 1,8916- 0,4062). Мера определенности полученной модели по критерию псевдо R<sup>2</sup> Nagelkerke - 263,5; logLikelihood - 47,87.

На основании проведенного ЛРА уравнение модели имело следующий вид:

$$p = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-4,051 + 2,481 * \text{NSE} \geq 18 + 1,341 * \text{Глюкоза} \geq 7 + 1,307 * \text{GCS} < 13 + 1,149 * \text{PCO}_2 < 43 + 0,738 * \text{Hb} < 128)))$$

где p - вероятность риска повышения S100β >0,2 мкг/л; e - основание натурального логарифма (e=2,72); -4,0511 - константа.

Наилучшую прогностическую ценность модели имела точка отсечения 88,89%, AUC - 0,873; Se-91,30%; Sp-72,09%; NPV-93,94%; PPV-63,64%, как показано в рис. 3.

При формировании многофакторного дисперсионного анализа с прогнозированием риска S100β > 0,2 мкг/л получены регрессии из нескольких предикторов неблагоприятного исхода и соответствующая бальная шкала.

Таблица 1. Прогнозирование риска повышения S100β >0,2 мкг/л

| Фактор                          | AuROC | Станд. ошибка | Exp (B) | 95%ДИ для Exp (B) |         | χ <sup>2</sup> (W) | Коэф. регрессии | p       |
|---------------------------------|-------|---------------|---------|-------------------|---------|--------------------|-----------------|---------|
|                                 |       |               |         | верхний           | нижний  |                    |                 |         |
| Константа                       |       | 0,5745        |         | -5,1772           | -2,9250 | 49,7161            | -4,0511         | <0,0001 |
| NSE ≥18,9 , нг/мл               | 0,721 | 0,4141        | 11,95   | 3,2927            | 1,6693  | 35,8875            | 2,4810          | <0,0001 |
| Глюкоза ≥7,4, ммоль/л           | 0,858 | 0,4018        | 3,82    | 2,1289            | 0,5539  | 11,1451            | 1,3414          | 0,0008  |
| GCS <13                         | 0,862 | 0,4208        | 3,69    | 2,1316            | 0,4819  | 9,6419             | 1,3068          | 0,0019  |
| PCO <sub>2</sub> <43,5 мм.рт.ст | 0,866 | 0,3789        | 3,15    | 1,8916            | 0,4062  | 9,1924             | 1,1489          | 0,0024  |
| Hb <128 г/л                     | 0,873 | 0,3915        | 2,09    | 1,5050            | -0,0295 | 3,5518             | 0,7377          | 0,0595  |

примечания: <sup>1</sup>NSE - нейронспецифическая энлаза, нг/мл; GCS - Шкала ком Глазго; рСО<sub>2</sub> - парциальное давление углекислого газа, мм.рт.ст; Hb - гемоглобин

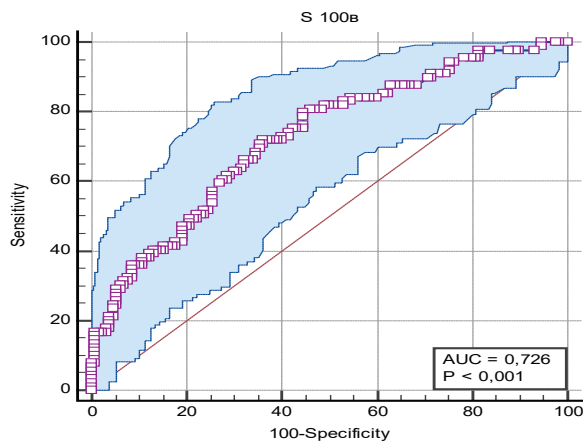


Рис. 3. Анализ площади под кривыми (AUC) рабочих данных модели

На основании регрессии из пяти факторов выстроена прогнозирующая бальная шкала (ПБШ). Как видно, относительный риск неблагоприятного исхода составил 9,35 (95%ДИ: 4,24 - 20,63); Se-91,89%, Sp-64,14%,  $\chi^2$ -62,0963, AUC-0,88. Калькулятор расчёта прогноза исхода отражает следующее: если уровень NSE  $\geq 18,9$  нг/мл, то прогностический балл =35; глюкоза  $\geq 7,4$  ммоль/л, то балл =19; если по GCS <13 то балл =19;  $pCO_2 < 43,5$ , то балл=16; Hb <128 г/л то балл =11. Итого=100 баллов. Достижение по ПБШ значения 100 баллов соответствует уровню содержания белка S100 $\beta > 0,2$  мкг/л, что указывает на повышение риска летального исхода в 9,35 раза.

Показатели смертности от травматических и сосудистых поражений различаются по данным нескольких исследований. В некоторых исследованиях используются разные временные методы и параметры для анализа смертности. Летальность колеблется в пределах от 13 до 22% [14]. Установлено, что после первичного повреждения с первых минут развивается вторичное повреждение мозга, которое может продолжаться на протяжении нескольких лет из-за избыточной метаболической, клеточной и молекулярной активности воспаления [15]. При травматических и сосудистых поражениях S100 $\beta$  может секретироваться в системный кровоток через поврежденный гематоэнцефалический барьер [16]. В начальной фазе повреждений S100 $\beta$  секретируется как компенсатор с действием нейротрофических агентов, которые обладают нейромодулирующим действием и поддерживают процесс памяти и мышления [17]. На последней стадии, при прогрессировании воспалительного процесса и увеличении дисфункции гематоэнцефалического барьера, S100 $\beta$  действует как деструктор нейронов из-за стимуляции провоспалительных цитокинов и активности свободных радикалов, что часто встречается в патофизиологии нейродегенеративных расстройств [18]. Исследователи обнаружили, что этот биомаркер отражает степень тяжести травмы на основе GCS [19]. Показано, что уровень S100 $\beta$  значительно отличался у выживших или умерших субъектов с травмами головы. Повреждение мозга, которое вызывает высокий уровень S100 $\beta$ , по всей вероятности связано с вазоспазмом и ишемией. По данным некоторых авторов [20], постишемический вазоспазм обычно развивается в течение 3 дней после травматических и сосудистых поражений. В исследовании Unden [21] показано, что у 33 (13%) пациентов S100 $\beta$

предсказывал неблагоприятные исходы ( $p=0,03$ ), однако не смертность ( $p=0,182$ ). Shakeri et al. [22] отрицают результаты, согласно которым уровень S100 $\beta$  не может быть предиктором смертности. Указанные исследования проводились неоднородно по времени и методологии, следовательно результаты также различаются.

В статье описана разработка прогностической модели возрастающей сложности, основанной на предикторах для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов. Модель адекватно различала пациентов с плохими и хорошими исходами. Наибольший объем прогностической информации содержался в основном наборе предикторов - NSE, GCS,  $pCO_2$ , глюкоза и гемоглобин крови при поступлении [23,24]. Необходима дальнейшая проверка этой модели, однако требуемые данные недоступны в большинстве исследований. Авторами [25] показано, что глюкоза и гемоглобин вносят вклад в прогнозирование исхода, хотя их влияние меньше, чем у других предикторов, например возраста. В отделениях интенсивной терапии было показано, что интенсивное лечение гипергликемии снижает смертность [26]. Раннее прогнозирование исхода позволяет установить базовый профиль риска для отдельных пациентов, тем самым обеспечивая справочную информацию для оценки качества оказания медицинской помощи. Прогностические модели особенно значимы для эффективного планирования и анализа рандомизированных контролируемых исследований, так как можно исключить пациентов с очень хорошим или очень плохим прогнозом [27], выполнить ковариативную корректировку эффекта лечения [28,29] и рассмотреть другие анализы, которые приводят к увеличению статистической мощности [30].

Предлагаемая модель поможет врачам в первоначальной оценке тяжести и прогноза повреждений головного мозга [31].

Модели могут быть полезны для предоставления реалистичной информации об ожидаемых результатах, количественной оценки и классификации тяжести травмы головного мозга, стратификации и корректировки ковариаций в клинических испытаниях и в качестве справочного материала для оценки качества медицинской помощи.

В заключение следует отметить, что существует значительная разница в средних уровнях S100 $\beta$  в сыворотке крови между пациентами, которые выжили и умерли после травматических и сосудистых поражений.

#### Выводы.

1. Уровни зависимой переменной (белок S100 $\beta$ ) и независимых переменных (NSE, глюкоза крови, GCS и Hb) могут быть использованы в качестве мультимодальных предикторов прогнозирования неврологического исхода у больных с острой церебральной патологией.

2. Предложенная математическая модель, включающая в качестве предикторов плохого исхода зависимую переменную (S100 $\beta$ ) и независимые переменные (NSE, глюкоза крови, GCS и Hb) имела точка отсечения 88,89%, AUC-0,873; Se-91,30%; Sp-72,09%; прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) составила 93,94%; а положительного результата (PPV) - 63,64%, что соответствует отличному качеству прогностической способности математической модели. Модель может быть использована в повседневной практике для выявления и снижения вероятности высокого риска неблагоприятного клинического исхода у больных с острой церебральной патологией.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, Peeters W, Feigin V, Theadom A, Holkovic L, Synnot A. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2021 May 15;38(10):1411-1440. doi: 10.1089/neu.2015.4126. Epub 2018 Dec 19. PMID: 26537996; PMCID: PMC8082737.
2. Boursin P, Paternotte S, Dercy B, Sabben C, Maïer B. Semantics, epidemiology and semiology of stroke. *Soins*. 2018 Sep; 63 (828):24-27. French. doi: 10.1016/j.soins.2018.06.008.
3. Faiz KW, Rønning OM. Hjerneslag [Stroke]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2018 Feb 5;138(3). Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.17.0677.
4. David A, Mari C, Vignaud F, Masson D, Planche L, Bord E, et al. Evaluation of S100B blood level as a biomarker to avoid computed tomography in patients with mild head trauma under antithrombotic medication. 2017; 98: 551–556.
5. Wijanarko F, Alifianto U, Setyono H, Arsika Ramadhana G, Sungkar AA, Saadhi I, Setiawati DA. S100 $\beta$  protein levels as a parameter to assess the clinical development of adult patients with mild traumatic brain injury in Dr. Moewardi Public Hospital, Surakarta. *Surg Neurol Int*. 2021 Jul 12;12:342. doi: 10.25259/SNI\_294\_2021.
6. Adrian H., Martin K., Salla N., Lasse V. Biomarkers of traumatic brain injury: temporary changes in body fluids. *eNeuro*. 2016; 3 (6): 294-9. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0294-16.2016> PMID: 28032118 PMCID: PMC5175263.
7. Mercier E., Butin A., Lauzier F., Fergusson D.A., Simard J. F., Zarychansky R. et al. Prognostic value of S-100beta protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346: 1757-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1757> PMID: 23558282.
8. Pfortmueller CA, Drexel C, Krahenmann-Muller S, Leichtle AB, Fiedler GM, Lindner G, et al. Concentrations of S-100 B are a prognostic factor of reduced survival in patients with serious trauma, regardless of traumatic brain injury. *PLoS One*. 2016; 11 (3): 1–5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152822> PMID: 27031106 PMCID: PMC4816449.
9. Murillo-Cabezas F., Mu-oz-sAnchez M.A., Rincon-Ferrari M.D., etc. Prognostic value of the time course of the S100B eta protein in severe post-acute brain injury: a prospective and observational study. *Brain Inj*. 2010; 24 : 609–19. <https://doi.org/10.3109/02699051003652823> PMID: 20235763.
10. Tokshilykova, A.B., Sarkulova, Z.N., Kabdrakhmanova, G.B. et al. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies. *Journal of molecular Neuroscience* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01536-5>.
11. Rainey T., Lesko M., Sachko R., Lecky F., Childs S. Predicting the outcome after severe traumatic brain injury using the S100B serum biomarker: results using a single time point (24 hours). *Resuscitation*. 2009; 80 : 341–5. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.11.021> PMID: 19150161.
12. Goyal A., Falla M.D., Niyonkuru S., Amin K., Fabio A., Birger R.P., Wagner A.K. S100b as a prognostic biomarker in predicting outcomes for patients with severe brain injury. *J Neurotrauma*. 2013; 30 (11): 946–57. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2579> PMID: 23190274 PMCID: PMC3684103
13. Kellermann I, Kleindienst A, Horan, Buchfelder M, Bronner S. Concentrations of early CSF and S100B serum for predicting outcomes in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016; 145:79–83. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.04.005> PMID: 27101088.
14. Olivecrona M, Rodling-Wahlström M, Naredi S, Koskinen LO. S-100B и нейронспецифическая эналаза являются плохими предикторами исхода при тяжелой черепно-мозговой травме, леченной таргетной терапией внутричерепным давлением. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80 (11): 1241–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.158196> PMID: 19602473.
15. Ballesteros MA, Rubio-Lopez MI, San Martín M, Padilla A, López-Hoyos M., Llorca J, Mi-ambres E. S100B levels from the jugular vein bulb as a biomarker of poor prognosis in patients with severe acute brain injury . *J Neurol Sci*. 2018; 385 : 109–14. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.12.017> PMID: 29406887.
16. Kellermann I, Kleindienst A, Hore N, Buchfelder M, Brandner S. Concentrations of early CSF and S100B serum for predicting outcomes in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016; 145 : 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.04.005>
17. Telin E.P., Jeppsson E., Frostell A., Svensson M., Mondello S., Bellander B.M., Nelson D.V. Usefulness of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relationship with S100B levels, outcome and severity of extracranial injury. *Crit Care*. 2016; 20 : 285. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1450-y> PMID: 27604350
18. Shotar E, Amouyal C, Jacquens A, Mathon B, Boulouis G, Monneret D, Premat K, Lenck S, Sourour NA, Clarençon F, Degos V. S100B Serum Elevation Predicts In-Hospital Mortality After Brain Arteriovenous Malformation Rupture. *Stroke*. 2019 May;50(5):1250-1253. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025033.
19. Golden N, Mahadewa TGB, Aryanti C, Widyadharna IPE. S100B Serum Level as a Mortality Predictor for Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Nov 15;6(11):2239-2244. doi: 10.3889/oamjms.2018.432. PMID: 30559895; PMCID: PMC6290435.
20. Gradisek P, Osredkar J, Korsika M, Kremzar B. A model with multiple indicators of long-term mortality in traumatic brain injury. *Brain Ini*. 2012; 26 (12): 1472–81. <https://doi.org/10.3109/02699052.2012.694567> PMID: 22721420
21. Tum I., Kshih L., Yendzheyevskaya-Shpulka H., Levin-Kovalik Y.L. Serum levels of S100B protein and neuron-specific enolase are associated with mortality in critically ill patients. *Biochimica Polonica*. 2017; 64 : 16–9. [https://doi.org/10.18388/abp.2017\\_1619](https://doi.org/10.18388/abp.2017_1619).
22. Shakeri M, Mahdkhah A, Panahi F. S100B Protein as a Post-traumatic Biomarker for Prediction of Brain Death in Association With Patient Outcomes. *Arch Trauma Res*. 2013 Aug;2(2):76-80. doi: 10.5812/atr.8549. Epub 2013 Aug 1. PMID:24396798; PMCID: PMC3876553
23. Kang C, Jeong W, Park JS, You Y, Min JH, Cho YC, Ahn HJ. Comparison of Prognostic Performance between Neuron-Specific Enolase and S100 Calcium-Binding Protein B Obtained from the Cerebrospinal Fluid of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survivors Who Underwent Targeted Temperature Management. *J Clin Med*. 2021 Apr 6;10(7):1531. doi: 10.3390/jcm10071531.
24. Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2006 Nov;6:38. DOI: 10.1186/1472-6947-6-38.
25. Nino A. Mushkudiani, Chantal W.P.M. Hukkelhoven, Adrián V. Hernández, Gordon D. Murray, Sung C. Choi, Andrew I.R. Maas, Ewout W. Steyerberg, A systematic review finds methodological improvements necessary for prognostic models in determining traumatic brain injury outcomes, *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 61, Issue 4, 2008, Pages 331-343 <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.06.011>.



26. Rodriguez-rOdriguez A., Higuera-gUerrero J. J., Gordillo-Escobar E., Enamorado-Enamorado J., Hernandez-Garcia S., Ruiz de Azua-Lopez Z., Vilchez-Arenas A., Guerrero J. M., Murillo-100-Cabezas and Ne urllo 100-Cabezas and -specific enolase as predictors of mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Neurol Res.* 2016; 38 (2): 130–7. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1144410> PMID: 27078699.
27. Dulf D, Coman MA, Tadevosyan A, Chikhladze N, Cebanu S, Peek-Asa C. A 3-Country Assessment of Traumatic Brain Injury Practices and Capacity. *World Neurosurg.* 2021 Feb;146:e517-e526. doi: 10.1016/j.wneu.2020.10.115. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33127569; PMCID: PMC7897235.
28. Chalos V, A van de Graaf R, Roozenbeek B, C G M van Es A, M den Hertog H, Staals J, van Dijk L, F M Jenniskens S, J van Oostenbrugge R, H van Zwam W, B W E M Roos Y, B L M Majoie C, F Lingsma H, van der Lugt A, W J Dippel D; MR CLEAN-MED investigators. Multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke. The effect of periprocedural medication: acetylsalicylic acid, unfractionated heparin, both, or neither (MR CLEAN-MED). Rationale and study design. *Trials.* 2020 Jul 14;21(1):644. doi: 10.1186/s13063-020-04514-9.
29. Alcock S, Batoo D, Ande SR, Grierson R, Essig M, Martin D, Trivedi A, Sinha N, Leeies M, Zeiler FA, Shankar JJS. Early diagnosis of mortality using admission CT perfusion in severe traumatic brain injury patients (ACT-TBI): protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2021 Jun 9;11(6):e047305. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047305. PMID: 34108167; PMCID: PMC8191612.
30. Nelson LD, Brett BL, Magnus BE, Balsis S, McCrema MA, Manley GT, Temkin N, Dikmen S. Functional Status Examination Yields Higher Measurement Precision of Functional Limitations after Traumatic Injury than the Glasgow Outcome Scale-Extended: A Preliminary Study. *J Neurotrauma.* 2020 Feb 15;37(4):675-679. doi: 10.1089/neu.2019.6719. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31663425; PMCID: PMC7045351.
31. Zampieri FG, Granholm A, Møller MH, Scotti AV, Alves A, Cabral MM, Sousa MF, Balieiro HM, Hortala CC Jr, Filho EMR, Perecmanis E, de Magalhães Menezes MA, Moreira CEN, Moralez GM, Bafi AT, de Carvalho CB, Salluh JIF, Bozza FA, Perner A, Soares M. Customization and external validation of the Simplified Mortality Score for the Intensive Care Unit (SMS-ICU) in Brazilian critically ill patients. *J Crit Care.* 2020 Oct;59:94-100. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.05.016. Epub 2020 May 29. PMID: 32585439.

## SUMMARY

### THE LEVEL OF S100 $\beta$ IN BLOOD SERUM AS A PROGNOSTIC FACTOR OF OUTCOME IN SECONDARY BRAIN LESIONS

Sarkulova Zh., Tokshilykova A., Sarkulov M., Kalieva B., Tleuova A., Daniyarova K.

*West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Kazakhstan*

This study is devoted to the study of the prognostic value of neuron-specific markers of the brain and indicators of the outcome of brain damage.

The purpose of the study. To study the prognostic role of se-

rum S100 as a predictor of mortality in vascular and traumatic brain injuries.

A prospective cohort study involving 219 patients. In the blood serum, neuron-specific markers (S100, NSE) and glucose, acid-base state and gas composition of arterial blood were obtained during follow-up periods: at admission, on the 3rd, 5th and 7th days of patients' stay in the intensive care unit.

The most significant risk factor for an unfavorable outcome is the marker S100 with a cut-off point of 0.2 mcg/l. The results of the analysis indicate the presence of a statistically significant direct relationship between S100>0.2 mcg/l and NSE  $\geq$ 18.9 ng/ml compared to other variables, while the chance ratio (OR) is 11.9 (95%CI:3.2927-1.6693;). With an increase in blood sugar above 7.4 mmol/l, the OR is 3.82 (95% CI: 2.1289- 0.5539;); with a Glasgow scale below 13 points, the OR is 3.69 (95% CI: 2.1316-0.4819;); with an increase in pCO<sub>2</sub> <43.5 mm Hg, the OR was 3.15 (95% CI: 1.8916- 0.4062;). The measure of certainty of the obtained model according to the criterion of pseudo R<sup>2</sup> Nagelkerke is 263.5, which corresponds to the excellent quality of the predictive ability of the mathematical model. The developed prognostic model, including the dependent variable S100 and independent variables as predictors of a poor outcome of NSE, pCO<sub>2</sub>, GCS and Hb, reached a cut-off point of 84.51%, AUC - 0.88 with high levels of sensitivity and specificity: 91.89% and 64.14%, respectively. This model can be used to predict the outcome in patients with acute cerebral pathology.

**Keywords:** strokes, traumatic brain injuries, neuron-specific markers, diagnostic and prognostic criteria, stroke outcome.

## РЕЗЮМЕ

### УРОВЕНЬ S100 $\beta$ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ИСХОДА ПРИ ВТОРИЧНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Саркулова Ж.Н., Токшилыкова А.Б., Саркулов М.Н., Калиева Б.М., Тлеуова А.С., Даниярова К.Р.

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

Исследование посвящено изучению прогностической ценности нейроспецифических маркеров головного мозга и показателей исхода его повреждений.

Целью исследования явилось определение прогностической значимости S100 $\beta$  как предиктора смертности при сосудистых и травматических поражениях мозга.

Проведено проспективное когортное исследование 219 пациентов. В сыворотке крови нейроспецифические маркеры (S100 $\beta$ , NSE) и глюкоза, кислотно-основное состояние и газовый состав артериальной крови проанализированы при поступлении, на 3, 5 и 7 сутки пребывания больных в отделении реанимации.

Наиболее значимым фактором риска неблагоприятного исхода служит маркер S100 $\beta$  с точкой отсечения 0,2 мкг/л. Результаты анализа указывают на наличие статистически значимой прямой связи между S100 $\beta$  >0,2 мкг/л и NSE  $\geq$ 18,9 нг/мл в сравнении с другими переменными, отношения шансов (ОШ) составили 11,9 (95%ДИ:3,2927-1,6693). При повышении сахара в крови выше 7,4 ммоль/л ОШ составило 3,82 (95%ДИ: 2,1289- 0,5539); при шкале Глазго ниже 13 баллов - 3,69 (95%ДИ: 2,1316-0,4819); при по-

вышении  $pCO_2 > 43,5$  мм рт ст. документировано ОШ 3,15 (95%ДИ: 1,8916- 0,4062). Мера определенности полученной модели по критерию псевдо  $R^2$  Nagelkerke - 263,5 соответствует отличному качеству прогностической способности математической модели. Разработанная прогностическая модель, включающая переменный S100 $\beta$  и независимые переменные в качестве предикторов плохого исхода NSE,  $pCO_2$ , GCS и Hb, достигла точки отсечения 84,51%, AUC - 0,88 с высокими уровнями чувствительности и специфичности: 91,89% и 64,14%, соответственно. Созданная авторами модель может быть использована для прогнозирования исхода у больных с острой церебральной патологией.

#### რეზიუმე

S100 $\beta$ -ს დონე სისხლის შრატში, როგორც გამოსავლის პროგნოზული ფაქტორი თავის ტვინის მეორადი დაზიანებების დროს

ქ.სარკულოვა, ა.ტოკშილიკოვა, მ.სარკულოვი, ბ.კალიევა, ა.ტლეულოვა, კ.დანიაროვა

დასავლეთ ყაზახეთის მარატ ოსპანოვის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

კვლევა ეძღვნება თავის ტვინის ნეიროსპეციფიკური მარკერების პროგნოზული ღირებულების და მისი დაზიანების გამოსავლის მაჩვენებლების შეფასებას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა S100 $\beta$ -ს პროგნოზული მნიშვნელობის განსაზღვრა, როგორც სიკვდილო-

ბის პრედიქტორისა თავის ტვინის სისხლძარღვოვანი და ტრავმული დაზიანებების დროს.

ჩატარებულია 219 პაციენტის პროსპექტული კოორტირებული კვლევა. სისხლის შრატში ნეიროსპეციფიკური მარკერები (S100 $\beta$ , NSE) და გლუკოზა, მჟავა-ტეტოვანი წონასწორობა და არტერიული სისხლის გაზოვანი შემადგენლობა გაანალიზებულია პაციენტის შემოსვლისას, რეანიმაციის განყოფილებაში ყოფნის მე-3, მე-5 და მე-7 დღეს.

არაკეთილსაიმედო გამოსავლის ყველაზე მნიშვნელოვან რისკის ფაქტორს წარმოადგენს მარკერი S100 $\beta$  კვეთის წერტილით 0,2 მკგ/ლ. ანალიზის შედეგები მიუთითებს სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი პირდაპირი კავშირის შესახებ S100 $\beta > 0,2$  მკგ/ლ და NSE  $\geq 18,9$  ნგ/მლ დროს, სხვა ცვლადებთან შედარებით, შანსების თანაფარდობამ შეადგინა 11,9 (95% დასაშვები ინტერვალი: 3,2927-1,6693). სისხლში გლუკოზის მომატებისას 7,4 მმოლ/ლ-ზე მეტად შანსების თანაფარდობამ შეადგინა 3,82 (95% დასაშვები ინტერვალი: 2,1289- 0,5539); გლაზგოს სკალის მიხედვით 13 ქულაზე ნაკლები - 3,69 (95% დასაშვები ინტერვალი: 2,1316- 0,4819);  $pCO_2 > 43,5$  mmHg - შანსების თანაფარდობა 3,15 (95% დასაშვები ინტერვალი: 1,8916- 0,4062). მიღებული მოდელების განსაზღვრულობა ფსევდო  $R^2$  Nagelkerke - 263,5 კრიტერიუმის მიხედვით შეესაბამება მათემატიკური მოდელების პროგნოზული შესაძლებლობის უმაღლეს ხარისხს.

აღნიშნული მოდელები შეიძლება გამოყენებული იყოს გამოსავლის პროგნოზირებისათვის მწვავე ცერებრული პათოლოგიის მქონე პაციენტებში.

## DOMINANT AEROALLERGENS AND DEMOGRAPHIC FACTORS ASSOCIATED WITH ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS

Telia A.

Tbilisi State Medical University, Department of Allergology and Clinical Immunology, Georgia

Allergic diseases are caused by hyperactivity of the Th2 profile of the adaptive immune system. This hyperreactivity is formed by the overproduction of IgE antibodies [1,2]. IgE antibody-induced diseases have increased significantly in recent years [3] and are related to many factors. Bronchial asthma and allergic rhinitis are among such multifactorial disorders. Therefore, special attention is paid to studying these factors, especially since the results of studies conducted in this direction are quite different. That, in turn, complicates the decision to diagnose these diseases and conduct immunotherapy [7]. Georgia's geographical and climatic peculiarities indicate the importance of studying the clinically significant factors associated with asthma and allergic rhinitis [18]. Thus, our study aimed to identify the dominant allergens in children and adults with asthma and allergic rhinitis and investigate the influence of demographic factors on sensitization to these allergens. The study was conducted using

the “cross-sectional” protocol. Nine hundred sixty-four patients aged 6-60 years with asthma and allergic rhinitis were studied. The study was conducted using the “cross-sectional” protocol. It included 964 patients with asthma and allergic rhinitis. Specific IgE antibodies were detected by semi-quantitative immunoblotting using standard 30 respiratory allergens.

**Material and methods.** The study was conducted using the “cross-sectional” protocol. It included 964 patients registered with the clinical databases of the Department of Allergology and Clinical Immunology of TSMU (Tbilisi Medical State University) in 2015-2018, 501 of whom had bronchial asthma (51.9%) and allergic rhinitis 463 (48%). Their ages ranged from 6 to 69 years (mean age 22.7 years). Of these, 531-male, 433-female (ratio 1.2) most common age 17-28 years. The GINA (Asthma) and ARIA (Rhinitis) guidelines were used to diagnose asthma and allergic rhinitis.

The probable dominant factors (sex, age, residence, geographical region, genetic predisposition) responsible for allergy sensitization were also identified through a patient survey. Specific IgE antibodies were detected by semi-quantitative immunoblotting using standard 30 respiratory allergens (panel-REF-N-A1125). With quantitative and qualitative sensitivity assessments, antibody titers were determined using a special scanner Improvio-C (MEDIWISS-Analytic GmbH). The diagnostic panel used during the test (“Panel 30 Resp -A”) contained 30 “major” standard respiratory allergens (D1-D. pteronyssinus, D2-D. pharinae, D70-Acarus siro, I1-Honey bee venom, I3-Common wasp, I6-Cocroach German, T2-Alder, T3- Birch, T4-Hazel, T7-Oak white, Gx-Mixed grass, G12-Rye(pollen), W1-Ragweed, W2-Ragweed short, W6-Mugwort, W7-Oxey daisy, W9-Plantain, W20-Nettle, W206-Camomile, K82-Latex, M1-Penicillium notatum, M2-Cladosporium herbatum, M3-Aspergillus fumigatus, M6-Alternaria alternata, E1-Cat epithel, E3-Horse epithel, E5-Dog epithel, E6-Guinea pig epithel, E82-Rabbit epithel, E84-Golden hamster epithel). IgE antibody concentrations were assessed in IU / ml units, and the degree of sensitization was assessed by a seven-point system, respectively: negative, class-0 (0.00-0.34 IU / ml); Marginal, Class-1 (0.35-0.69 IU / ml); Slight increase, class-2 (0.70-3.49 IU / ml); Sharp increase, class-3 (3.50-17.49 IU / ml); High, Class-4 (17.5-49.9 IU / ml); Very high, class-5 (50-100 IU / ml); Extremely high, class-6 (> 100 IU / ml).

Database creation, sorting and statistical analysis were performed by Microsoft Excel 2010, SPSS 21. These “packages” were applied to perform descriptive statistics, compare variables with the T-test, Forest plot analysis, and calculate the Odds Ratio using a random effect model with a 95% confidence interval.

**Results and discussion.** 964 patients with bronchial asthma and allergic rhinitis underwent 28,920 tests using a standard panel (“Panel 30 Resp-A”) with 30 major respiratory

allergens. Of these, 19830 (70.7%) were negative, and 8200 (29.3%) were positive. Analysis of positive tests revealed ten main allergens associated with asthma and rhinitis (D1, D2, D70, GX, W20, M2, M6, E3, E5, E6), with the most positive results. The following trends were revealed by the intensity, numerical and class evaluation of susceptibility to these allergens (Fig. 1).

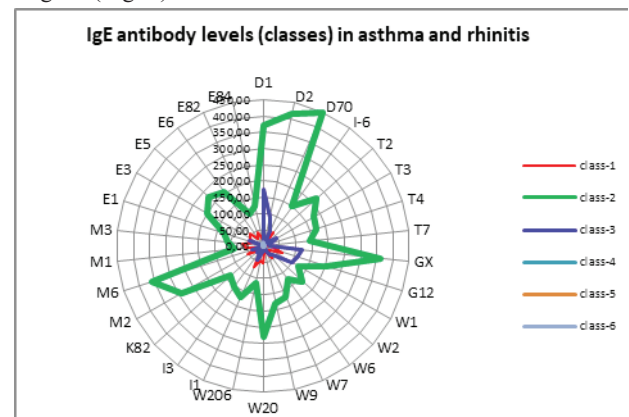


Fig. 1. Boundaries of IgE antibodies to respiratory allergens

In particular, from a total of 8200 positive tests, a clinically significant (marginal and higher) increase in specific IgE antibodies was observed in the following decreasing sequence: slight increase - (Class-2) 6114 (74.6%); Significant increase (Class-3), 1035 (12.6%); Marginal increase (Class-1), 1035 (12.6%); Extreme Increase (Class-6), 17 (0.21%); Very strong increase (Class-5), 2 (0.02%); Strong increase (Class-4), 0%. Figure 1. Figure shows the concentrations of specific IgE antibodies (UI / ml) to the airborne allergens in the Panel 30 Resp -A by classes.

| Study or Subgroup | Mean | SD   | Total | Mean | SD   | Total | Weight | Mean Difference    |                    |
|-------------------|------|------|-------|------|------|-------|--------|--------------------|--------------------|
|                   |      |      |       |      |      |       |        | IV, Random, 95% CI | IV, Random, 95% CI |
| D70 vs Gx         | 1.28 | 1.32 | 964   | 1.41 | 1.6  | 964   | 3.6%   | -0.13              | [-0.26, 0.00]      |
| E3 vs E5          | 0.39 | 0.74 | 964   | 0.39 | 0.65 | 964   | 3.6%   | 0.00               | [-0.06, 0.06]      |
| E5 vs E6          | 0.39 | 0.65 | 964   | 0.35 | 0.62 | 964   | 3.6%   | 0.04               | [-0.02, 0.10]      |
| D2 vs Gx          | 1.48 | 1.65 | 964   | 1.41 | 1.6  | 964   | 3.5%   | 0.07               | [-0.08, 0.22]      |
| W20 vs E5         | 0.57 | 0.91 | 964   | 0.39 | 0.74 | 964   | 3.6%   | 0.18               | [0.11, 0.25]       |
| W20 vs E3         | 0.57 | 0.91 | 964   | 0.39 | 0.74 | 964   | 3.6%   | 0.18               | [0.11, 0.25]       |
| W20 vs E6         | 0.57 | 0.91 | 964   | 0.35 | 0.62 | 964   | 3.6%   | 0.22               | [0.15, 0.29]       |
| D1 vs D2          | 1.87 | 1.87 | 964   | 1.48 | 1.65 | 964   | 3.5%   | 0.39               | [0.23, 0.55]       |
| D1 vs Dx          | 1.87 | 1.87 | 964   | 1.41 | 1.6  | 964   | 3.5%   | 0.46               | [0.30, 0.62]       |
| E3 vs E6          | 0.96 | 0.74 | 964   | 0.35 | 0.62 | 964   | 3.6%   | 0.61               | [0.55, 0.67]       |
| D1 vs D70         | 1.87 | 1.87 | 964   | 1.23 | 1.32 | 964   | 3.5%   | 0.64               | [0.50, 0.78]       |
| D70 vs W20        | 1.28 | 1.32 | 964   | 0.57 | 0.91 | 964   | 3.6%   | 0.71               | [0.61, 0.81]       |
| Gx vs W20         | 1.41 | 1.6  | 964   | 0.57 | 0.91 | 964   | 3.6%   | 0.84               | [0.72, 0.96]       |
| D70 vs E3         | 1.28 | 1.32 | 964   | 0.39 | 0.74 | 964   | 3.6%   | 0.89               | [0.79, 0.99]       |
| D70 vs E5         | 1.28 | 1.32 | 964   | 0.39 | 0.65 | 964   | 3.6%   | 0.89               | [0.80, 0.98]       |
| D2 vs D70         | 1.48 | 1.65 | 964   | 0.57 | 0.91 | 964   | 3.6%   | 0.91               | [0.79, 1.03]       |
| D2 vs W20         | 1.48 | 1.65 | 964   | 0.57 | 0.91 | 964   | 3.6%   | 0.91               | [0.79, 1.03]       |
| D70 vs E6         | 1.28 | 1.32 | 964   | 0.35 | 0.62 | 964   | 3.6%   | 0.93               | [0.84, 1.02]       |
| Gx vs E3          | 1.41 | 1.6  | 964   | 0.39 | 0.74 | 964   | 3.6%   | 1.02               | [0.91, 1.13]       |
| Gx vs E5          | 1.41 | 1.6  | 964   | 0.39 | 0.74 | 964   | 3.6%   | 1.02               | [0.91, 1.13]       |
| Dx vs E6          | 1.41 | 1.6  | 964   | 0.35 | 0.62 | 964   | 3.6%   | 1.06               | [0.95, 1.17]       |
| D2 vs E3          | 1.48 | 1.65 | 964   | 0.39 | 0.74 | 964   | 3.6%   | 1.09               | [0.98, 1.20]       |
| D2 vs E5          | 1.48 | 1.65 | 964   | 0.39 | 0.65 | 964   | 3.6%   | 1.09               | [0.98, 1.20]       |
| D2 vs E6          | 1.48 | 1.65 | 964   | 0.35 | 0.62 | 964   | 3.6%   | 1.13               | [1.02, 1.24]       |
| D1 vs W20         | 1.87 | 1.87 | 964   | 0.57 | 0.91 | 964   | 3.6%   | 1.30               | [1.17, 1.43]       |
| D1 vs E3          | 1.87 | 1.87 | 964   | 0.39 | 0.74 | 964   | 3.6%   | 1.40               | [1.35, 1.61]       |
| D1 vs E5          | 1.87 | 1.87 | 964   | 0.39 | 0.65 | 964   | 3.6%   | 1.48               | [1.36, 1.60]       |
| D1 vs E6          | 1.87 | 1.87 | 964   | 0.35 | 0.62 | 964   | 3.6%   | 1.52               | [1.40, 1.64]       |

Fig. 2. Comparison of mean concentrations of allergen-specific IgE antibodies (UI/ml)



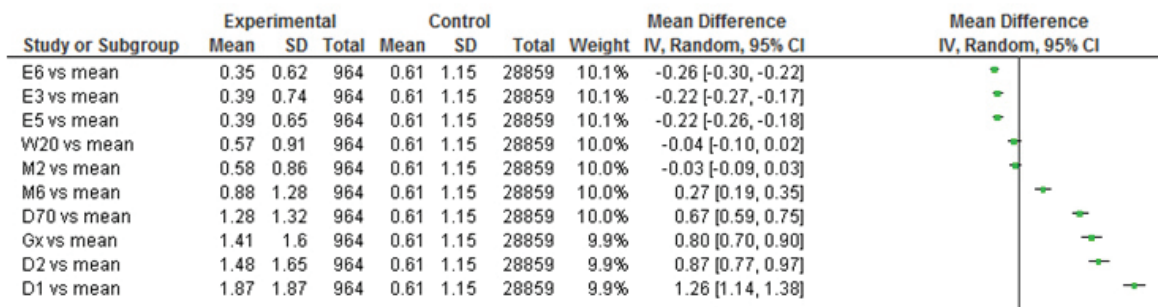


Fig. 3. Comparison of mean IgE antibodies (UI/ml) of each allergen with mean of all dominant allergens

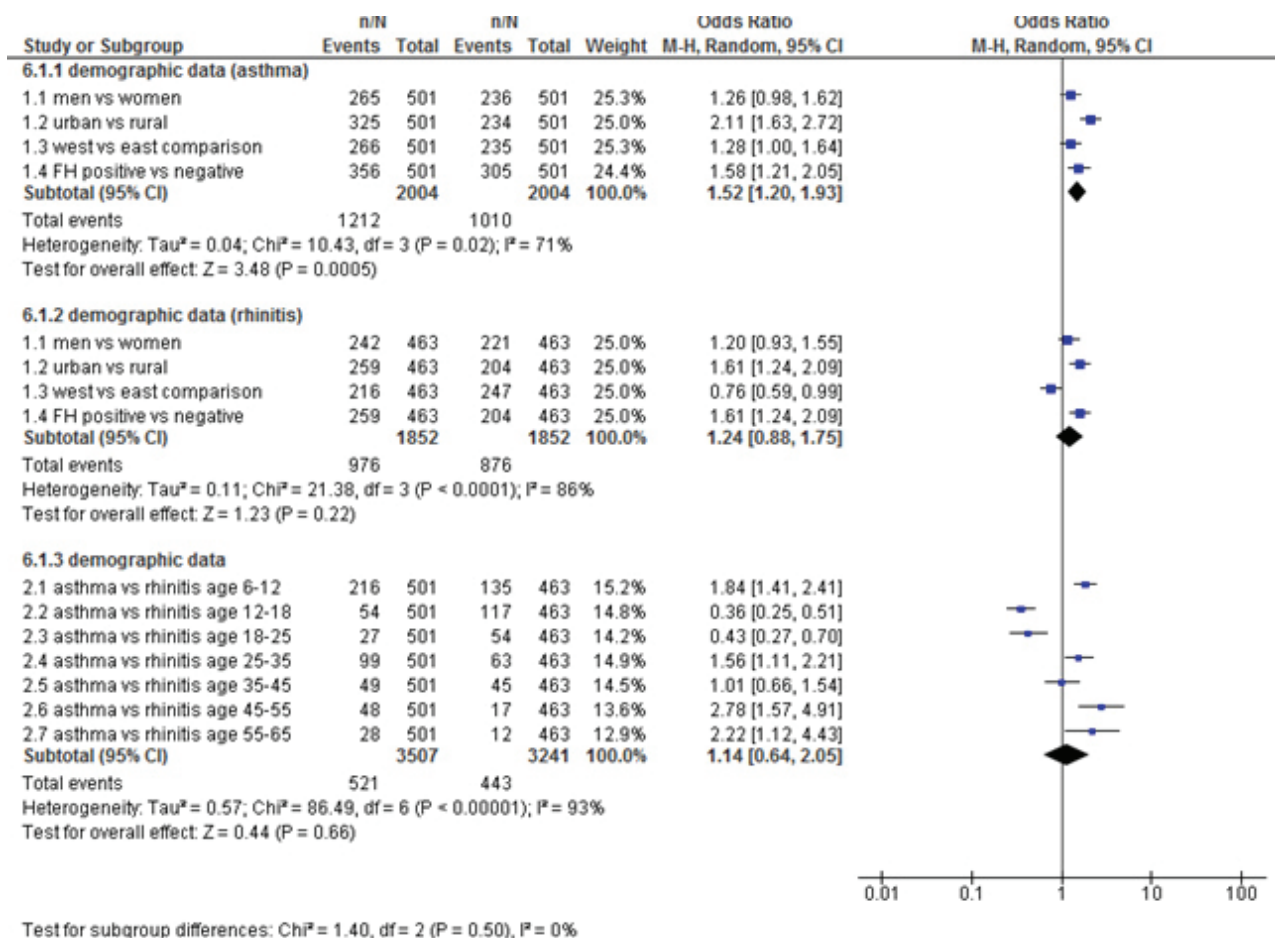


Fig. 4. Frequency of demographic risk factors in patients with asthma and allergic rhinitis

Statistical verification of the results obtained from the presented graphic data (comparison with each other) was performed using blobbograms, calculation of mean differences in IgE antibody concentrations (MD-Mean Difference) and correlation (random effect model, 95% confidence interval). On the first blobbogram (Fig. 2), a statistically significant increase in the mean concentrations of IgE antibodies (UI/ml) to each dominant allergen was observed in only six allergens (in descending order: D1, D2, Gx, D70, E3, and W20).

Comparison of the mean data of each allergen with the mean values of all allergens also revealed 5 (D1, D2, Gx, D70, M6) dominant allergens, for which the level of IgE antibodies was exceptionally high (Fig. 3).

Thus, individuals with allergic rhinitis and bronchial asthma were found to be predominantly sensitized to allergens of house dust mites (D1, D2, D70), mixed grasses (Gx), fungi (M2, M6, E3),

and nettle (W20). A particular increase in specific IgE antibodies from these allergens was observed against the mite and herb allergen (D1, D2, D70, Gx). Analysis of demographic data of patients sensitized to these dominant allergens (sex, age, place of residence, geographical location, genetic predisposition) also revealed an association of dominant demographic factors with both diseases (asthma and allergic rhinitis) and individual allergens.

Most people with asthma were genetically predisposed to atopic diseases, and they are women living in cities in western Georgia. Most of the patients with allergic rhinitis were genetically predisposed to atopic states and living in east Georgia. Depending on age, asthma was more common in people aged 6-12, 25-35, 45-55, and 55-65, but allergic rhinitis - between the ages of 12-18 and 18-25 (Fig. 4). This data reveals that these dominant factors may affect the qualitative and quantitative indicators of allergen sensitization.



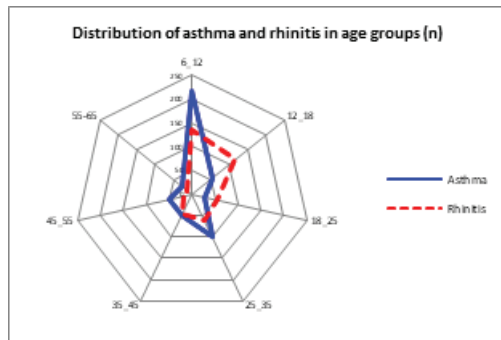


Fig. 5. Incidence of asthma and allergic rhinitis in age groups

This tendency was especially pronounced in patients sensitized to mites and fungi (D1, D2, D70, M2, M6). Even in individuals sensitized to mixed herbs and nettles, no tendency was detected according to demographic factors. In addition, patients sensitive to nettle (W20) were predominantly rural villagers in western Georgia. This tendency was especially pronounced in patients sensitized to mites and fungi (D1, D2, D70, M2, M6). Even in individuals sensitized to mixed herbs and nettles, no tendency was detected according to demographic factors. In addition, patients sensitive to nettle (W20) were predominantly rural villagers in western Georgia (Fig. 3 and Fig. 4).

The results of our study were consistent with other studies that confirmed that patients with bronchial asthma and allergic rhinitis are sensitive to indoor and outdoor allergens, of which house dust mites and fungi are particularly relevant [21–24]. That is allergens whose growth and development depend on air humidity, ventilation, and the presence of carpets and plants in the home [8, 9] and the geographical location and time spent by the patient in the home environment [18]. As in our neighbouring countries Turkey and Iran [28], and seven multicenter studies conducted in 16 European countries, these allergens predominated among the allergens causing asthma and allergic rhinitis [26,27].

Perhaps that is why sensitization against mites and fungi has been detected more often in western Georgia. (This is a humid subtropical region of the sea, where the average annual relative humidity reaches 80-82%. [10] (Best humidity is 75-80%). Similar results have been observed in Iran (Bushehr Province) [12, 17], Japan [13], Singapore, Malaysia and Thailand [14-16], where the relative humidity fluctuates between 80-90%. As for plant dust (mixed grasses and nettle) allergens, which ranked third (after mites) among the dominant allergens in our study, sensitization to them was more common in people living in eastern Georgia. In a region characterized by a transition from a subtropical continental climate to a sea climate, the average annual relative humidity is relatively low, reaching 65-70%. These data more or less agree with the opinion of other authors, according to which the concentration of allergic plant dust increases in specific bioclimatic regions [25].

The relationship between sensitization to dominant allergens and demographic factors has been studied in numerous studies. Due to different research designs and study populations, these results are quite different [30]. For example, in China, Taipei, Indonesia, and Korea, the incidence of tick-borne sensitization is much higher in urbanized areas (80–90%) than in non-urbanized regions (60–80%) [29]. Age-related tendencies of sensitization to dominant allergens have not been identified in our study, which is in complete agreement with the data of other authors who have also obtained inconsistent results. For example, in Taiwan (China), dust

mite sensitization was more common in people over the age of 70 (compared to 40 years of age [31], and in Korea, conversely, in those aged 10–20 years compared to 60 years of age [32].

According to various studies, genetic predisposition to atopic diseases is one of the most essential factors in sensitization to aeroallergens (85%) [33,34]. This data entirely agrees with the results of our study, which showed that high sensitivity to all dominant allergens was associated with hereditary.

Thus, airborne allergens are the essential allergens causing allergic diseases of the upper and lower respiratory tract (asthma and rhinitis). Among them, house dust mites, fungal and grass dust allergens are especially prominent. That is allergens whose concentration depends on climatic factors (humidity and temperature). The study confirmed that sensitization towards these dominant allergens is facilitated by such dominant demographic characteristics as a genetic predisposition to atopic diseases, living in urban areas, peculiarities of geographical regions. Consideration of dominant etiological and demographic factors is essential for the successful diagnosis and treatment of respiratory allergies. Since most of the studies in the literature are based on different methodologies and are characterized by relatively high heterogeneity, it is advisable to conduct additional studies in this area to clarify some of the findings further.

## REFERENCES

1. Assarehzadegan MA, Shakurnia A, Amini A. The most common aeroallergens in a tropical region in Southwestern Iran. // World Allergy Organ J 2013; 6(1):7.
2. Kay AB. Overview of allergy and allergic diseases: with a view to the future.// Br Med Bull 2000; 56(4):843-64.
3. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. Ann Allergy // Asthma Immunol 1999; 82(3):233-48.
4. Kashef S, Kashef MA, Eghtedari F. Prevalence of aeroallergens in allergic rhinitis in Shiraz. // Iran J Allergy Asthma Immunol 2003; 2(4):185-8.
5. Civelek E, Soyer OU, Gemicioglu B, Sekerel BE. Turkish physicians' perception of allergic rhinitis and its impact on asthma. // Allergy 2006; 61(12):1454-8.
6. Singh AB, Kumar P. Aeroallergens in clinical practice of allergy in India. An overview. // Ann Agric Environ Med 2003; 10(2):131-6.
7. Fereidouni M, Hossini RF, Azad FJ, Assarehzadegan MA, Varasteh A. Skin prick test reactivity to common aeroallergens among allergic rhinitis patients in Iran. // Allergol Immunopathol (Madr) 2009; 37(2):73-9.
8. Kurup VP, Shen HD, Banerjee B. Respiratory fungal allergy. // Microbes Infect 2000; 2: 1101–1110.
9. Twaroch TE, Curin M, Valenta R, Swoboda I. Mold allergens in respiratory allergy: From structure to therapy. // Allergy Asthma Immunol Res 2015; 7: 205–220.
10. ე. ელიზბარაშვილი. საქართველოს ჰავა. თბ.: 2017; 318 გვ.
11. Kashef S, Kashef MA, Eghtedari F. Prevalence of aeroallergens in allergic rhinitis in Shiraz. // Iran J Allergy Asthma Immunol 2003; 2(4):185-8.
12. Farhoudi A, Razavi A, Chavoshzadeh Z, Heidarzadeh M, Bemanian MH, Nabavi M. Descriptive study of 226 patients with allergic rhinitis and asthma in karaj city.// Iran J Allergy Asthma Immunol 2005; 4(2):99-101.
13. Watanabe M, Yamasaki A, Burioka N, Kurai J, Yoneda K, Yoshida A, et al. Correlation between Asian dust storms and worsening asthma in Western Japan. // Allergol Int 2011; 60(3):267-75.

14. Chew FT, Lim SH, Goh DY, Lee BW. Sensitization to local dust-mite fauna in Singapore. // *Allergy* 1999; 54(11):1150-9.

15. Liam CK, Loo KL, Wong CM, Lim KH, Lee TC. Skin prick test reactivity to common aeroallergens in asthmatic patients with and without rhinitis. // *Respirology* 2002; 7(4):345-50.

16. Choi IS, Lee SS, Myeong E, Lee JW, Kim WJ, Jin J. Seasonal variation in skin sensitivity to aeroallergens. // *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5(5):301-8.

17. Ghaffari J, Khademloo M, Saffar MJ, Rafiei A, Masiha F. Hypersensitivity to house dust mite and cockroach is the most common allergy in north of Iran. // *Iran J Immunol* 2010; 7(4):234-9.

18. Nathalie Acevedo, Josefina Zakzuk, Luis Caraballo. House Dust Mite Allergy under Changing Environments. // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 Jul; 11(4):450-469.

19. Patella V, Florio G, Magliacane D, Giuliano A, Crivellaro MA, Di Bartolomeo D, et al. Urban air pollution and climate change: "The Decalogue: Allergy Safe Tree" for allergic and respiratory diseases care. // *Clin Mol Allergy* 2018; 16:20.

20. Katelaris CH, Beggs PJ. Climate change: allergens and allergic diseases. // *Intern Med J* 2018; 48:129-34.

21. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. // *N Engl J Med* 1990; 323:502-7.

22. Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. // *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:541-549.

23. Caraballo L. Mite allergens. // *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13:297-9.

24. Andiappan AK, Puan KJ, Lee B, Nardin A, Poidinger M, Connolly J, et al. Allergic airway diseases in a tropical urban environment are driven by dominant mono-specific sensitization against house dust mites. // *Allergy* 2014; 69:501-9.

25. Ziello C, Sparks TH, Estrella N et al (2012) Changes to airborne pollen counts across Europe. // *PLoS One* 7:e34076.

26. D'Amato G, Chatzigeorgiou G, Corsico R, Gioulekas D, Jäger L, Jäger S, et al. Evaluation of the prevalence of skin prick test positivity to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with suspected respiratory allergy. A European multicenter study promoted by the Subcommittee on Aerobiology and Environmental Aspects of Inhalant Allergens of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. // *Allergy* 1997; 52:711-6.

27. Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe--a survey from the GALEN network. // *Allergy* 2005; 60:1287-300.

28. Teresa E Twaroch, Mirela Curin, Rudolf Valenta, Ines Swoboda. Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy. // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015 May; 7(3):205-220.

29. Tham EH, Lee AJ, Bever HV. Aeroallergen sensitization and allergic disease phenotypes in Asia. // *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34:181-9.

30. Alimuddin S, Rengganis I, Setiati S. Comparison of specific immunoglobulin E with the skin prick test in the diagnosis of house dust mites and cockroach sensitization in patients with asthma and/or allergic rhinitis. // *Acta Med Indones* 2018; 50:125-31.

31. Liao EC, Ho CM, Tsai JJ. Prevalence of *Tyrophagus putrescentiae* hypersensitivity in subjects over 70 years of age in a veterans' nursing home in Taiwan. // *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152:368-77.

32. Park HJ, Lim HS, Park KH, Lee JH, Park JW, Hong CS. Changes in allergen sensitization over the last 30 years in Korea respiratory allergic patients: a single-center. // *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6:434-43.

33. Kashef S, Kashef MA, Eghtedari F. Prevalence of aeroallergens in allergic rhinitis in Shiraz. // *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2003; 2(4):185-8.

34. Ezeamuzie CI, Thomson MS, Al-Ali S, Dowaisan A, Khan M, Hijazi Z. Asthma in the desert: spectrum of the sensitizing aeroallergens. // *Allergy* 2000; 55(2):157-62.

## SUMMARY

### DOMINANT AEROALLERGENS AND DEMOGRAPHIC FACTORS ASSOCIATED WITH ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS

Telia A.

*Tbilisi State Medical Universit, Department of Allergology and Clinical Immunology, Georgia*

Allergic diseases are caused by hyperactivity of the Th2 profile of the adaptive immune system. The overproduction of IgE antibodies forms this hyperreactivity. Asthma and allergic rhinitis belong to this type of multifactorial hypersensitivity disease. The study of the factors contributing to the formation and development of these diseases is of great clinical importance. Different studies interpret the influence of these factors on allergic diseases differently. Our study aimed to identify the dominant allergens in children and adults with asthma and allergic rhinitis and investigate the influence of demographic factors on sensitization to these allergens. 964 patients with bronchial asthma and allergic rhinitis were tested for the presence of sensitization to respiratory allergens. Of these, 203 patients showed positive tests. Most often, positive results were observed against house dust mites, fungi and mixed-grass allergens. Such outcomes were prevalent in patients living in eastern, compared to western Georgia. The study confirmed that sensitization towards these dominant allergens is facilitated by such leading demographic characteristics as a genetic predisposition to atopic diseases, living in urban areas, peculiarities of geographical regions. Successful diagnosis of respiratory allergies and treatment and prevention is impossible without considering the dominant etiological and demographic factors. The heterogeneity of replication studies in the literature suggests that it is advisable to continue them further.

**Keywords:** demographic factors, respiratory allergies, asthma, allergic rhinitis.

## РЕЗЮМЕ

### ДОМИНИРУЮЩИЕ АЭРОАЛЛЕРГЕНЫ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Телия А.Д.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра аллергологии и клинической иммунологии, Грузия*

Аллергические заболевания вызваны гиперактивностью профиля Th2 адаптивной иммунной системы. Избыточное

производство антител IgE формирует гиперреактивность. Астма и аллергический ринит относятся к типу заболевания многофакторной гиперчувствительности. Изучение факторов, способствующих формированию и развитию указанных заболеваний, имеет большое клиническое значение. Различные исследования по-разному интерпретируют влияние этих факторов на аллергические заболевания.

Проведенное исследование направлено на выявление доминирующих аллергенов у детей и взрослых с астмой и аллергическим ринитом, а также на изучение влияния демографических факторов на сенсibilизацию к этим аллергенам. 964 пациента с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом протестированы на наличие сенсibilизации к респираторным аллергенам. Из них 203 пациента показали

положительные тесты. Положительные результаты чаще наблюдались в отношении клещей домашней пыли, грибов и аллергенов смешанных трав. Такие исходы преобладали у пациентов, живущих в восточной Грузии в сравнении с западной Грузией. Исследование подтвердило, что сенсibilизации к этим доминирующим аллергенам способствуют такие ведущие демографические характеристики, как генетическая предрасположенность к атопическим заболеваниям, проживание в городских районах, особенности географических регионов. Успешная диагностика респираторной аллергии, ее лечение и профилактика невозможны без учета доминирующих этиологических и демографических факторов. Разнородность исследований репликации в литературе позволяет предположить, что их целесообразно продолжить.

## რეზიუმე

ასთმასთან და ალერგიულ რინიტთან დაკავშირებული დომინანტური აეროალერგენები და დემოგრაფიული ფაქტორები

ა. თელია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,  
ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

ალერგიული დაავადებები გამოწვეულია ადაპტაციური იმუნური სისტემის Th2 პროფილის ჰიპერაქტიურობით. ამ ტიპის ჰიპერრეაქტიულობაზე პასუხისმგებელია ადაპტაციური იმუნური სისტემა. ასთმა და ალერგიული რინიტი მიეკუთვნება სწორედ ასეთი ტიპის ზემოქმედებას. ამ დაავადებების ჩამოყალიბებასა და განვითარებაში ხელშემწყობი ფაქტორების შესწავლას დიდი კლინიკური მნიშვნელობა ენიჭება. სხვადასხვა კვლევა განსხვავებულად ხსნის ამ ფაქტორების გავლენას აღნიშნული დაავადებების განვითარებაზე.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ასთმით და ალერგიული რინიტით ბავშვებსა და მოზრდილებში დომინანტური ალერგენების იდენტიფიცირებას და დემოგრაფიული ფაქტორების გავლენის გამოკვლევას ამ ალერგენების მიმართ სენსibilიზაციაზე.

ბრონქული ასთმითა და ალერგიული რინიტით 964 პაციენტს ჩატარდა ტესტირება რესპირაციული

ალერგენების მიმართ სენსibilიზაციის არსებობაზე. მათგან 203 პაციენტს გამოუვლინდა დადებითი შედეგები და ყველაზე ხშირად დაფიქსირდა ოთახის მტვრის ტიპების, სოკოვანი და შერეული ბალახების ალერგენების მიმართ სენსibilიზაცია. ასეთი მონაცემები დასავლეთ საქართველოსთან შედარებით უფრო მეტად გამოვლინდა აღმოსავლეთ საქართველოში მცხოვრებ პაციენტებში. კვლევამ დაადასტურა, რომ ამ დომინანტური ალერგენების მიმართ სენსibilიზაციას ხელს უწყობს ისეთი წამყვანი დემოგრაფიული მახასიათებლები, როგორცაა გენეტიკური მიდრეკილება ატოპიური დაავადებების მიმართ, ურბანულ გარემოში ცხოვრება, გეოგრაფიული რეგიონების თავისებურებები. რესპირაციული ალერგიის წარმატებული დიაგნოზი, მკურნალობა და პრევენცია შეუძლებელია დომინანტური ეტიოლოგიური და დემოგრაფიული ფაქტორების გათვალისწინების გარეშე.

## ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНОМА ПО ТРИМЕСТРАМ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup>Джохадзе Т.А., <sup>1</sup>Буадзе Т.Ж., <sup>1</sup>Гаиозишвили М.Н., <sup>2</sup>Мосидзе С.Р., <sup>1</sup>Сигуа Т.Г., <sup>1</sup>Лежава Т.А.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, кафедра генетики;

<sup>2</sup>Клиника Чачава, Центр репродуктивного здоровья, Тбилиси, Грузия

Беременность женщин протекает на фоне изменений функций всего организма. Находясь под воздействием со стороны плаценты и плода, в организме женщины перестраивается работа ряда систем, включая нейроэндокринную и иммунную системы, изменяется также кровообращение, дыхание, работа почек; происходят своеобразные сдвиги в психике. При этом понятно, что функциональная система мать-плацента-плод находится под генетическом контролем, обеспечивающим своевременное перестраивание функций организма и нормальное течение беременности. Привлекает внимание существование обратной связи, имеющей место быть между управляемыми геномом функциональными сдвигами организма с одной стороны, и тем фактом, что изменение любых физиологических параметров, в свою очередь, отражается на изменчивости функциональных параметров генома.

Период беременности принято делить на три триместра, что связано с изменчивостью событий, характерных для каждого из них, имеется в виду как общее физиологическое состояние, так и картина, отражающая изменчивость показателей периферической крови женщины в течение каждого триместра, белков сыворотки беременных и ряда биохимических показателей [1]. Наблюдаемые по триместрам беременности изменения по указанным параметрам свидетельствуют о различиях в уровне интенсивности синтетических процессов в клетках, что, по всей вероятности, имеет свое отражение в изменчивости тех функциональных параметров генома, которые непосредственно указывают на состояние синтетического аппарата клеток, в частности, речь идет о степени активации рибосомных цистронов, ответственных за синтез рибосомной РНК и, следовательно, за синтез рибосом, обеспечивающих процесс синтеза белков. Известно, что у человека гены, кодирующие рибосомную РНК, локализованы кластерами на спутничных нитях пяти пар акроцентрических хромосом (13,14,15 -D группа и 21,22 -G группа), в интерфазе на их основе происходит формирование ядрышек, поэтому, места их локализации названы ядрышкообразующими районами (ЯОР) хромосом. ЯОР участвуют в протекающих в клетках важнейших молекулярно-генетических процессах, их функциональная активность проявляет зависимость от пола, возраста, от имеющихся патологий. Нестабильность генома (абerrации, фрагильные сайты хромосом) в триместрах беременности, вызывая физиологические изменения в организме, также может способствовать развитию патологий.

Исходя из вышеизложенного, несомненный интерес представляет изучение изменчивости как активации рибосомных цистронов, так и изменчивости состояния общей геномной стабильности (частота хромосомных абerrаций и фрагильных сайтов хромосом) по отдельным триместрам беременности для пополнения информации, касающейся специфических для каждого триместра функциональных сдвигов в работе генома, что и является целью данной работы.

**Материал и методы.** Материалом для исследований послужили клетки митогенстимулированных лимфоцитарных культур периферической крови 15 беременных в возрасте

20-40 лет на разных триместрах беременности с подтвержденным нормальным течением. Изучались изменчивость таких функциональных параметров генома, как общая хромосомная нестабильность с учетом абerrаций и фрагильности хромосом и частота ассоциативной активности акроцентрических хромосом человека, позволяющие судить как об уровне стабильности генома, так и о характере его эпигенетической изменчивости при разных триместрах беременности.

Культивирование лимфоцитов и процедура фиксации проводились по стандартной методике с незначительными модификациями [2], без добавления антибиотиков. Учет частоты структурных мутаций хромосом вели по Международной системе цитогенетической номенклатуры [3]. Для выявления фрагильных сайтов хромосом применяли 5-бромдезоксисуридин, который в концентрации 200 мкг/мл добавляли при культивации лимфоцитов. Определяли фрагильные сайты, в частности – хроматидные и изохроматидные гены, незавершенные хроматидные разрывы, участки вторичных перетяжек [4].

Для идентификации отдельных акроцентрических хромосом проводили дифференциальную окраску по методике G-бендирования. Для этого хромосомы подвергались краткосрочной обработке трипсином с целью удаления белкового компонента, окрашивались красителем Гимза и подвергались кариотипированию с применением системы Ikaros [5].

Статистическая обработка данных включала определение стандартной ошибки к проценту клеток со структурными абerrациями хромосом и клеток с фрагильными сайтами по формуле:

$$m = \pm \frac{\sqrt{n(100-n)}}{N},$$

где – n количество клеток с хромосомными нарушениями, N - количество проанализированных клеток.

Сравнение двух величин проводилось с использованием критерия Стьюдента:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Для выявления активных ЯОР акроцентрических хромосом и оценки их активности применяли методику серебрения по Bloom и Goodpasture [6]. Ядрышкообразующие участки только тех акроцентрических хромосом, которые активно функционировали в предыдущей интерфазе, выявляются в виде окрашенных серебром (Ag-положительных) сегментов. При анализе вели учет частоты посеребренных сегментов по их размерам. Размеры посеребренных сегментов оценивались по 3-бальной системе: 0 – отсутствие сегмента; 1 – мелкие сегменты (меньше ширины хроматиды); 2 – крупные сегменты (соответствующие или больше ширины хроматиды) [6].

Об ассоциативной активности акроцентрических хромосом судили по количеству клеток с ассоциациями, среднему числу ассоциаций на клетку, частоте участвующих в ассоциациях акроцентрических хромосом D и G групп. При срав-



нении участия в ассоциациях акроцентрических хромосом D и G групп, учитывая нормальную разницу в количестве их наличия, применяли формулу:

$$\frac{P_D - P_G}{\sqrt{\frac{P_D(1-P_D)}{6n} + \frac{P_G(1-P_G)}{4n}}}$$

где  $P_D$  и  $P_G$  - показатели вероятности встречаемости  $Ag^+$ -положительных акроцентрических хромосом, которые вычисляются по формулам:

$$P_D = \frac{m_D}{6n}, \quad P_G = \frac{m_G}{4n},$$

где, m -  $Ag^+$ -позитивные акроцентрические хромосомы; n - количество проанализированных клеток.

Достоверность разницы между показателями исследуемой группы и контролем вычислялась по критерию Стьюдента (t).

**Результаты и обсуждение.** При изучении функциональных характеристик генома, в первую очередь, проведена оценка состояния его стабильности путем сравнительного учета частоты хромосомных aberrаций как по триместрам беременности, так и в сравнении с контрольной группой клинически здоровых небеременных женщин (рис. 1). По результатам анализа по данному параметру оказалось, что стабильность хромосомного аппарата у беременных сохраняется в течение всех трех триместров беременности – статистически достоверная разница в сравнении с контролем по показателю частоты клеток с хромосомными aberrациями не наблюдалась.

Как уже отмечалось выше, нами изучалась также частота экспрессии фрагильных сайтов хромосом. Фрагильные или ломкие сайты являются участками локализации микросателлитных повторностей в хромосомах и разбросаны

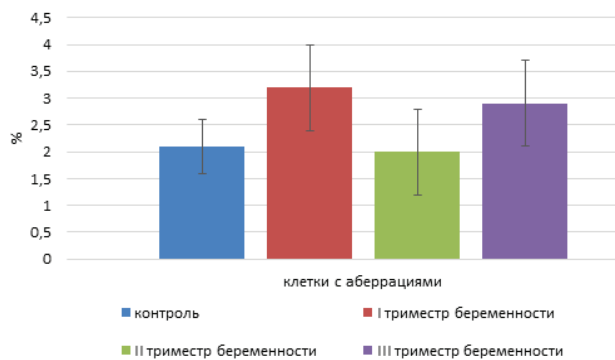


Рис. 1. Частота структурных aberrаций хромосом в клетках культур лимфоцитов беременных женщин на I, II и III триместрах беременности

по всему геному. Их принято делить на общие, присущие геному вообще, и редкие – ассоциированные с разными патологиями. Места их локализации в хромосомах являются наиболее уязвимыми и считаются горячими точками мутагенеза, приводящего, в конечном счете, к мутациям. Тест по изучению фрагильных участков хромосом выбран по причине его информативности, т.к. фрагильные участки проявляются преимущественно в эухроматине хромосом, изменчивость их распределения по хромосомам позволяет судить о перераспределении гетеро- и эухроматиновых участков при разных физиологических сдвигах. Результаты анализа частоты клеток с фрагильными сайтами хромосом отражены на рис. 2.

Оказалось, что частота выявляемости фрагильных сайтов достоверно превышала контрольный уровень только в первом триместре беременности. Изучено распределение фрагильных сайтов по длине хромосом (таблица 1).

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что при всех триместрах беременности фрагильные сайты хромосом с наибольшей частотой выявляются в прицентромерных участках (в контроле – в медиальных), разница между показателями изучаемых групп беременных и контрольной группы высоко достоверна. Возрастание частоты прицентромерных сайтов происходит параллельно достоверно понижению показателей медиальных и теломерных фрагильных сайтов. Как уже отмечалось выше, фрагильные сайты преимущественно выявляются в эухроматиновых участках хромосом, следовательно, выявленная закономерность может свидетельствовать в пользу того, что при всех триместрах беременности наблюдается модификационная изменчивость гетерохроматина, в частности, происходит дегетерохроматинизация прицентромерного и гетерохроматинизация медиальной области и прителомерного гетерохроматина, что, очевидно, является специфическим признаком беременности.

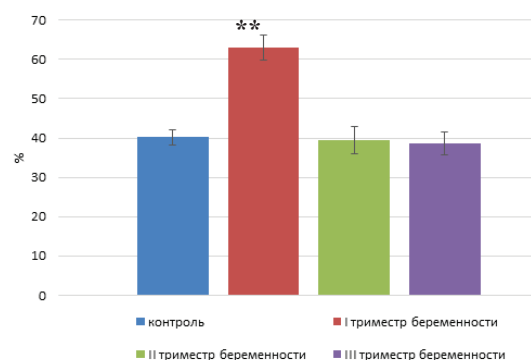


Рис. 2. Частота клеток с фрагильными сайтами хромосом (% от общего количества проанализированных клеток) в клетках культур лимфоцитов на I, II и III триместрах беременности (\*\* -  $p < 0,01$ )

Таблица 1. Частота выявляемости фрагильных сайтов различной локализации (% от общего числа учтенных сайтов) на I, II и III триместрах беременности

| Сроки беременности | Локализация фрагильных сайтов на хромосоме |                    |                       |                    |                     |
|--------------------|--|--------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|
|                    | Прицентромерная область                    | Медиальная область | Прителомерная область | На одной хроматиде | На обеих хроматидах |
| Контроль           | 20 ± 1,2                                   | 75,1 ± 3,4         | 4,9 ± 0,8             | 25,8 ± 1,9         | 74,2 ± 3,2          |
| I триместр         | 75,6 ± 2,4***                              | 23,3 ± 2,3***      | 1,1 ± 0,5*            | 31 ± 3,1           | 69 ± 3,1            |
| II триместр        | 65 ± 5**                                   | 34 ± 4,8**         | 1 ± 0,8*              | 5,8 ± 2,3**        | 94,2 ± 2,3*         |
| III триместр       | 71,6 ± 3,3***                              | 27,8 ± 3,3**       | 0,6 ± 0,4*            | 14,3 ± 2,6*        | 85,7 ± 2,6*         |

\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*  $p < 0,0001$

Таблица 2. Интенсивность вступления отдельных акроцентрических хромосом в ассоциации в клетках беременных при I, II и III триместрах беременности

| Триместр беременности | Акроцентрические хромосомы |           |            |           |           |
|-----------------------|----------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|
|                       | 13                         | 14        | 15         | 21        | 22        |
| Контроль              | 0,39±0,02                  | 0,44±0,02 | 0,28±0,02  | 0,45±0,02 | 0,40±0,02 |
| I триместр            | 0,39±0,04                  | 0,38±0,04 | 0,31±0,04  | 0,49±0,05 | 0,41±0,04 |
| II триместр           | 0,35±0,05                  | 0,34±0,05 | 0,39±0,05  | 0,53±0,05 | 0,38±0,05 |
| III триместр          | 0,39±0,06                  | 0,30±0,05 | 0,40±0,06* | 0,55±0,07 | 0,34±0,05 |

\* - разница с контролем достоверна  $p < 0,05$

Для получения информации об интенсивности протекающих синтетических процессов в клетках беременных по триместрам проведено изучение частоты ассоциаций акроцентрических хромосом, а также интенсивности вступления акроцентриков в ассоциации. Акроцентрические хромосомы обладают способностью сближаться друг с другом областью спутничных нитей и вступать в т.н. спутничные ассоциации, что также является признаком активации содержащихся в них рибосомных генов. Частота активных ЯОР и спутничных ассоциаций – два взаимозависимых параметра, позволяющих судить об активации рибосомных генов, следовательно, об уровне синтетических процессов [5,6].

Результаты анализа частоты ассоциации на клетку обобщены на рис. 3. Оказалось, что суммарная частота ассоциации акроцентрических хромосом на всех триместрах достоверно значимо превышала контрольный показатель ( $p < 0.001$ ), что происходило за счет возрастания частоты одно-балльных Ag-положительных ЯОР, их частота пропорционально увеличилась на хромосомах D и G групп. Что касается частоты 2-балльных Ag-положительных ЯОР, достоверная разница между контролем и показателями, полученными по триместрам беременности, не зафиксирована.

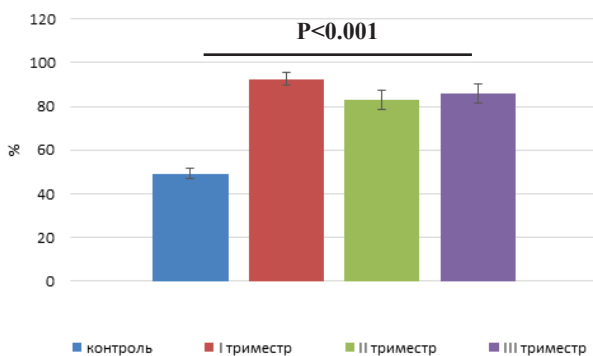


Рис. 3. Частота метафаз с ассоциациями хромосом (% от общего количества метафаз) на I, II и III триместрах беременности ( $p < 0.001$ )

О дегетерохроматинизации спутничных нитей акроцентрических хромосом при всех триместрах беременности свидетельствуют и данные анализа ассоциативной активности акроцентрических хромосом, в частности частота клеток с ассоциациями акроцентриков достоверно значимо возрастает по всем триместрам беременности, однако, между триместрами фактически не различается (рис. 3).

Выявленная в ходе исследования повышенная частота как активных ЯОР акроцентрических хромосом, так и возрастание их ассоциативной активности при всех триместрах беременности свидетельствует о более высоком

уровне протекания синтетических процессов в клетках беременных.

Интересная картина выявилась при изучении ассоциативной активности отдельных акроцентрических хромосом по триместрам.

Следует отметить, что достоверная разница по показателям ассоциативности всех 5 пар акроцентрических хромосом между триместрами не выявлена. Не проявилась разница и в сравнении с контрольным показателем ассоциативности для 13, 14, 21 и 22 пар хромосом. Однако для 15 хромосомы наблюдалось статистически значимое в сравнении с контролем возрастание интенсивности вступления в ассоциации ( $p < 0,05$ ), что отмечалось только на третьем триместре беременности и, по всей вероятности, может считаться специфическим для данного триместра геномным параметром (таблица 2). Интересно, что 15 хромосома в норме характеризуется наименьшей ассоциативной активностью в сравнении с другими акроцентриками, однако, как свидетельствуют данные литературы, ее активность может специфически возрастать при некоторых патологических процессах [5].

В заключение следует отметить, что при всех трех триместрах нормально протекающей беременности стабильность генома сохраняется, о чем свидетельствуют данные учета хромосомных нарушений, частота которых не увеличивается. Вместе с тем, наблюдается и некоторая модификационная изменчивость геномных параметров, в частности происходит специфическая изменчивость генома – дегетерохроматинизация прицентромерного и гетерохроматинизация медиальной области и прителомерного гетерохроматина.

Суммарная частота выявляемости одно-балльных Ag-положительных ЯОР при всех триместрах беременности достоверно превышала контрольный показатель ( $p < 0.001$ ), что указывает на возрастание уровня протекающих в клетках синтетических процессов при беременности. Однако достоверные различия между триместрами по данному показателю не отмечаются. Следует отметить, что значимая разница по показателям ассоциативности для 13,14, 21 и 22 пар хромосом также не выявлена. Однако, на III триместре беременности для 15 хромосомы наблюдалось статистически значимое в сравнении с контролем возрастание интенсивности вступления в ассоциации ( $p < 0,05$ ), что, очевидно, может считаться специфическим геномным параметром для данного триместра. Полученные результаты могут быть индикатором нормального течения беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Pardoan A. Laboratory Tests to Monitoring Physiological Pregnancy. J Lab Precis Med. 2020,5,7,1-9.

2. Lezhava, T. Human Chromosomes and Aging: from 80 to 114 Years. Nova Science Publisher, New York, 2006, -177.
3. ISCN. As International System for Human Cytogenetics Nomenclature 1985, Karger, Basel.
4. Jokhadze T., Monaselidze J., Nemsadze G., et al. The Study of Genomic Variability in Patients with Ductal form of Breast Cancer and the Possibility of Correction the Peptide Bioregulator and Metal Ions. Georgian Medical News, 2017, 1, (262), 88-92.
5. Lezhava, T., Buadze T., Mikaiia N., et al. Epigenetics Activation of Ribosomal Cistrons in Chromatids of Acrocentric Chromosome 15 in Lung Cancer. Cytology and Genetics 2021, 41(9), 491-497.
6. Lezhava, T., Buadze T., Monaselidze J., et al. Epigenetic Changes of Activity of the Ribosomal Cistrons of Human Acrocentric Chromatids in Fetuses, Middle-aged (22-45 years) and Old Individuals (80-106 years). Cytology and Genetics 2020, 54 :233-242.

## SUMMARY

### GENOMIC VARIABILITY DURING PREGNANCY TRIMESTERS

<sup>1</sup>Jokhadze T., <sup>1</sup>Buadze T., <sup>1</sup>Gaiozishvili M., <sup>2</sup>Mosidze S., <sup>1</sup>Sigua T., <sup>1</sup>Lezhava T.

<sup>1</sup>Iv. Javakishvili Tbilisi State University, Department of Genetics; <sup>2</sup>Chachava Clinic, Reproductive Health Center, Tbilisi, Georgia

The article presents data on the genome status of pregnant women in different trimesters of pregnancy, during the normal course of pregnancy. The variability of ribosomal cistron activation as well as the variability of genome stability (frequencies of chromosomal aberrations and fragile sites) in different trimesters of pregnancy have been studied to detect genome-specific functional variability for each trimester.

It was found that the level of genome stability determined by the frequency of chromosomal structural disorders and fragile sites in all three trimesters of pregnancy did not differ significantly from similar rates for non-pregnant healthy women. The exception was the frequency of fragile sites in the first trimester of pregnancy, which was statistically significantly higher than the control rate, which may be a specific feature (characteristic) for this trimester of pregnancy.

At the same time, specific variability in genomic parameters was identified. In particular, deheterochromatization of pericentromeric heterochromatin and heterochromatinization of the medial region and pretelomeric heterochromatin.

Based on data on the activation of Nucleolar organizing regions of acrocentric chromosomes and changes in the frequency of acrocentric chromosome associations, which are statistically significantly higher than the control level, a conclusion is made about increased activity of protein-synthesizing apparatus of the cell in all three trimesters of pregnancy.

A statistically significant increase in the associative activity of the 15 acrocentric chromosome in the third trimester of pregnancy has been identified, which may also indicate possible specific modification variability on this chromosome and be characteristic of a given trimester of pregnancy.

**Keywords:** pregnancy, chromosomal aberrations, trimester of pregnancy, heterochromatization, 15 acrocentric chromosome.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНОМА ПО ТРИМЕСТРАМ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup>Джохадзе Т.А., <sup>1</sup>Буадзе Т.Ж., <sup>1</sup>Гаиозишвили М.Н., <sup>2</sup>Мосидзе С.Р., <sup>1</sup>Сигуа Т.Г., <sup>1</sup>Лежава Т.А.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, кафедра генетики; <sup>2</sup>Клиника Чачава, Центр репродуктивного здоровья, Тбилиси, Грузия

В статье представлены данные о состоянии генома беременных на разных триместрах при нормальном течении беременности. Изучена вариабельность как активации рибосомных цистронов, так и вариабельность состояния геномной стабильности (частота хромосомных aberrаций и фрагильных сайтов) на отдельных триместрах беременности с целью выявления функциональных сдвигов в геноме, специфичных для каждого триместра.

Показано, что уровень стабильности генома, определяемый структурными aberrациями хромосом и частотой фрагильных сайтов, во всех трех триместрах беременности существенно не отличается от уровня аналогичного показателя у здоровых небеременных женщин. Единственным исключением является показатель частоты фрагильных сайтов в первом триместре беременности, который статистически значимо выше, чем контрольный показатель, что, по всей вероятности, является специфической особенностью этого триместра беременности.

Определена специфическая вариабельность генома, в частности дегетерохроматизация перичентромерного гетерохроматина и гетерохроматизация медиальной области и прителомерного гетерохроматина.

На основании данных об изменчивости активации ядрышкообразующих районов и частоты ассоциаций акроцентрических хромосом, статистически значимо превышающих контрольный уровень, делается вывод о повышенной активности белоксинтезирующего аппарата клеток при всех триместрах беременности.

Выявлена значительная ассоциативная активность 15 акроцентрической хромосомы в третьем триместре беременности, что указывает на возможную специфическую модификацию, характерную для данного триместра беременности.

Полученные результаты являются индикатором нормального течения беременности.

## რეზიუმე

გენომის ცვალებადობა ფეხმძიმობის ტრიმესტრების მიხედვით

<sup>1</sup>თ.ჯოხაძე, <sup>1</sup>თ.ბუაძე, <sup>1</sup>მ.გაიოზიშვილი, <sup>2</sup>ს.მოსიძე, <sup>1</sup>თ.სიგუა, <sup>1</sup>თ.ლეჟავა

<sup>1</sup>ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, გენეტიკის კათედრა; <sup>2</sup>ზაჩავას კლინიკა, რეპროდუქციული ჯანმრთელობის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

სტატიაში წარმოდგენილია მონაცემები ორსული ქალების გენომის მდგომარეობის შესახებ ორსულ

ბის სხვადასხვა ტრიმესტრში, ორსულობის ნორმალური მიმდინარეობისას. შესწავლილია როგორც რიბოსომული ცისტრონების აქტივაციის, ისე გენომის სტაბილურობის ვარიანტობა (ქრომოსომული აბერაციებისა და ფრაგილური საიტების სისშირეები) ორსულობის სხვადასხვა ტრიმესტრში, თითოეული ტრიმესტრისათვის გენომის სპეციფიკური ფუნქციური ცვალებადობის გამოვლენის მიზნით.

აღმოჩნდა, რომ ქრომოსომა სტრუქტურული დარღვევებისა და ფრაგილური საიტების სისშირის მიხედვით განსაზღვრული გენომის სტაბილურობის დონე ორსულობის სამივე ტრიმესტრში მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება არაორსული ჯანმრთელი ქალების ანალოგიური მაჩვენებლებისაგან. გამონაკლისს წარმოადგენს ფრაგილური საიტების სისშირის მაჩვენებელი ორსულობის პირველ ტრიმესტრში, რომელიც სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად უფრო მაღალია, ვიდრე საკონტროლო მაჩვენებელი, რაც ორსულობის ამ ტრიმესტრისათვის შეიძლება იყოს სპეციფიკური თავისებურება (მახასიათებელი).

ამავდროულად, გამოიკვეთა გენომური პარამეტრების სპეციფიკური ვარიანტობა. კერძოდ, პერიცენტრომერული ჰეტეროქრომატინის დეჰეტეროქრომატინიზაცია და მედიალური და ტელომერასთან მიმდებარის - ჰეტეროქრომატინიზაცია.

აკროცენტრულ ქრომოსომათა ბირთვაკარმომქმნელი რაიონების აქტივაციისა და აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციების სისშირის მონაცემების საფუძველზე, რომლებიც სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღემატებიან საკონტროლო დონეს, გამოტანილია დასკვნა ორსულობის სამივე ტრიმესტრში უჯრედების ცილამასინთეზირებელი აპარატის გაზრდილი აქტივობის შესახებ.

გამოვლენილია მე-15 აკროცენტრული ქრომოსომის ასოციაციური აქტივობის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა ორსულობის მესამე ტრიმესტრში, რაც, შესაძლოა მიუთითებდეს სპეციფიკურ მოდიფიკაციურ ცვალებადობაზე და დამახასიათებელია ორსულობის მოცემული ტრიმესტრისათვის. მიღებული შედეგები დასაშვებია წარმოადგენდეს ორსულობის ნორმალური მიმდინარეობის ინდიკატორს.

\* \* \*