

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 1 (262) Январь 2017

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 1 (262) 2017

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

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

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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:

Lysenko N., Sharmazanova Ye., Voronzhev I., Sorochan A., Kolomiychenko Yu. METAPHYSEAL CORTICAL DEFECT AND TUMOR-LIKE PROCESSES OF LONG BONES (A LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS).....	7
Tursynov N., Grigolashvili M., Kauynbekova Sh., Grigolashvili S. EVALUATING THE EFFICACY OF NEURONAVIGATION IN SURGICAL TREATMENT OF GLIAL TUMORS	14
Soroka Yu., Lisnychuk N., Demkiv I., Oleshchuk O. SORPTION CORRECTION OF NEPHRON SUBMICROSCOPIC CHANGES CAUSED BY NEOPLASTIC CHRONIC INTOXICATION WITH THE APPLICATION OF CYTOSTATIC THERAPY	20
Chincharadze S., Vadachkoria Z., Mchedlishvili I. PREVALENCE OF CLEFT LIP AND PALATE IN GEORGIA.....	24
Mamaladze M., Nizharadze N., Vadachkoria O. THE PECULIARITIES OF TREATMENT OF UNCOMPLICATED AND COMPLICATED DENTAL INJURIES CAUSED BY TRAUMA.....	28
Селезнева С.В., Синяченко О.В., Забара А.А. ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ	33
Khachidze N., Giorgadze E., Tsagareli M. ADJUVANT (HORMONAL) THERAPY AS A CAUSE OF BONE LOSS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER (REVIEW OF LITERATURE).....	39
Levitskaya E. RENAL FUNCTION MARKERS FOR LONG-TERM CARDIOVASCULAR PREDICTION IN INDIVIDUALS AFTER MYOCARDIAL REVASCULARIZATION	43
Цискаришвили Ц.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.И., Чигладзе В.А. РИСК-ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА	49
Nekhanevych O., Zhylyuk V., Logvinenko V., Kramareva Y. THE HEART LEFT VENTRICLE DIASTOLIC FUNCTION DURING EXERCISES OF DIFFERENT POWER IN ATHLETES	52
Фадеев Г.Д., Никифорова Я.В. ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ - ДВА ВЗАИМОСВЯЗАННЫХ ИНФОРМАТИВНЫХ МАРКЕРА ПРОГНОЗА НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО СТАТУСА И РИСКА РАЗВИТИЯ КОМОРБИДНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	58
Мершенова Г.Ж., Косыбаева М.Е., Чанчаров Б.К., Мирзаева Б.Н., Амангельдиева К.К. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА.....	65
Сотников Д.Д., Погапов А.А., Мудренко И.Г., Атаман Ю.А., Лях С.Б. СУПРУЖЕСКАЯ ДЕЗАДАПТАЦИЯ ПРИ МИГРЕНИ У ЖЕНЩИН	71

Chakhvadze B., Chakhvadze G. MEDICAL AND LEGAL ISSUES OF THE DECISIONS RENDERED BY THE EUROPEAN COURT OF HUMAN RIGHTS	77
Боягина О.Д. ОБЩИЙ ПРИНЦИП ВНУТРЕННЕЙ СТРУКТУРЫ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ	82
Джохадзе Т.А., Монаселидзе Дж.Р., Немсадзе Г.Г., Буадзе Т.Ж., Гаიოშიშვილი М.Н., Лежава Т.А. ГЕНОМНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ У БОЛЬНЫХ ДУКТАЛЬНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПЕПТИДНЫМ БИОРЕГУЛЯТОРОМ И ИОНАМИ МЕТАЛЛА	88
Gokadze S., Barbakadze V., Mulkijanyan K., Bakuridze L., Bakuridze A. DEVELOPMENT OF FORMULATION AND TECHNOLOGY FOR THE POLY[3-(3,4-DIHYDROXYPHENYL)GLYCERIC ACID] GEL	92
Savka I. MACROARCHITECTONIC PECULIARITIES OF LONG BONES IN THE LOWER EXTREMITY	98
Беляев И.А., Беляев А.М. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРОВЕДЕННОГО В ЦЕНТРАЛЬНОМ КАЗАХСТАНЕ	101
Matitaishvili T., Domianidze T., Burdjanadze G., Nadareishvili D., Khananashvili M. INFORMATIONAL STRESS AS A DEPRESSION INDUCING FACTOR (EXPERIMENTAL STUDY).....	106
Volkova O., Ryabokon E., Magda I., Shckorbatov Y. IMPACT OF SMOKING HABITS ON THE STATE OF CHROMATIN AND MORPHOLOGY OF BUCCAL EPITHELIAL CELLS AMONG MEDICAL STUDENTS	111
Verulava T., Jorbenadze R., Barkalaia T. INTRODUCTION OF UNIVERSAL HEALTH PROGRAM IN GEORGIA: PROBLEMS AND PERSPECTIVES.....	116
Bieliaieva O., Lysanets Yu., Melaschenko M. LATIN AS A LANGUAGE OF INTERNATIONAL COMMUNICATIVE STATUS: MEDICINE OF THE 16 TH -17 TH CENTURIES	120

METAPHYSEAL CORTICAL DEFECT AND TUMOR-LIKE PROCESSES OF LONG BONES (A LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS)

Lysenko N., Sharmazanova Ye., Voronzhev I., Sorochan A., Kolomiychenko Yu.

*Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Radiology and Paediatric Radiology,
Department of Radiologic Diagnostics, Ukraine*

Metaphyseal cortical defect (MCD) is a pathological process, which usually arises as formation of local destruction in long bone metaphyses or metadiaphyses, mainly in lower limbs and attachment points of the most active muscles. There are many different mentions about nature and features of MCD in the modern literature as well as in the last-years literature sources. Therefore, the aim of this article is to analyze a known literature data about metaphyseal cortical defects of long bones and similar to their tumor-like processes and present results of our own observations.

“Metaphyseal cortical defect” is a descriptive term and reflects no distinct position concerning the still contradictory issue of etiopathogenesis of this process. This contradiction explains different terminology for this type of pathology (metaphyseal, cortical defect, fibrous cortical defect, nidus of pathological bone remodeling, lacunar shadows, lacunar remodeling, fibrous fields of growth, etc.). D. Phemister [33] was the first to describe changes specific for non-osteogenic fibroma (local destruction area with bone bulging) and assumed it as a chronic fibrous osteomyelitis. In opinion of different authors [1,4,7], MCD is a focal pathological functional remodeling of bones resulted from overloading; S. Reinberg [6] called these processes “lacunar shadows” and considered them as well as a result of bone remodeling. Breakdown of bone tissue compensatory functions in mechanical stress application is considered to be MCD development trigger mechanism. The course is asymptomatic, diagnosed incidentally [5,14,29] or with moderate pain syndrome. As a rule, there is an evidence of intensive physical loading (physical training, dancing) in natural history; removal of load may produce spontaneous regression of changes and gradual restoration of normal bone structure [1,7]. MCD occurs in 15–36% children, commonly from 4 to 12 years of age, even from 2 to 15 years of age [2,16,30,40,45].

For a long time cortical defects were defined as “non-osteogenic fibroma” (NOF, “bone fibroma which doesn’t generate bone”) [1,11,15,18], that is a bone lesion histologically identic to MCD and is characterized with active growth, typically of considerable size and evident clinical picture. According to the international classification of bone tumors, NOF is referred to benign fibrohistiocytic tumors – Fibrohistiocytic tumors, Benign fibrous histiocytoma/

non-ossifying fibroma [46]. NOF makes about 2% of all biopsy-confirmed primary bone tumors. Metaphysis is the most typical NOF location; in 80% cases NOF is revealed in the patients under 20 years old and rarely in those older than 45, a bit more common in males (male/female ratio 1.4:1). As a rule, NOF is a solitary entity, but multiple lesions occur as well [8,9,15,31,39].

MCD and NOF origin has been studied long enough. In 1942 H.L. Jaffe and L. Lichtenstein used term “non-osteogenic fibroma” to nominate this process, thus considering it a tumor; in 1958 H.L. Jaffe replaced it with term “non-ossifying fibroma”, thus emphasizing tumor origin of the entity, herewith he distinguished these formations according to the dimensions: small (up to 1.5 cm long) were interpreted as fibrous cortical defect and were considered as a local developmental abnormality, and big (more 1.5 cm long) – as non-osteogenic fibroma, since these are histologically identic processes. Besides, H. B. Jaffe in 1958 described a rare clinical case: café-au-lait skin spots and freckles in axillary area present in patient with multiple NOF, but no signs of neurofibromatosis [21]. M. Campanacci in 1983 described 10 patients with multiple NOF, different abnormalities not linked to skeletal system (mental retardation, hypogonadism or cryptorchidism, ocular or cardiovascular abnormalities), and with skin spots – Jaffe-Campanacci syndrome [13,25,27,28].

H.J. Spjut [41] used terms “metaphyseal cortical defect” and “non-ossifying fibroma” as interchangeable, and J. Caffey [12] asserts that at their early stage all non-ossifying fibromas are cortical defects. At the same time S. Selby [38] mentioned that focal metaphyseal fibrous defect of bone is distinguished from non-osteogenic fibroma because with time it either increases or decreases its dimensions may disappear spontaneously, shows no protruding into the central bone (medullary) cavity.

M.V. Volkov considered that MCD had dysplastic nature: “fibrous metaphyseal cortical defect ... is of the same dysplastic origin and the same morphological picture that fibrous dysplasia is, but it could not be referred to it. We consider larger nodes as focal forms of fibrous dysplasia, since they cause the patients’ complaints, periosteal bulging, and pathological fractures may be present. If focal

increase started independently in central part of bone, it suggests possible non-osteogenic fibroma which is similar to metaphyseal cortical defect. Metaphyseal defects should... be referred to variants of bone tissue formation in period of growth” [3].

Morphological peculiarities of metaphyseal fibrous bone defect are studied in some works [20,35,37,42,44]. But the presented findings are also contradictory. Some authors consider MCD and NOF as two different formations by clinical and radiological symptoms and course [32,36], others don't distinguish them considering that both cortical defect and non-osteogenic fibroma are variants of benign fibrous histiocytoma, as its tissue is rich in fibroblasts and histiocytes which form “moiré” pattern, specific for benign bone fibrous histiocytomas, several cells with lipid inclusions are identified, hemosiderin deposits [19,22,41]. Other authors share this opinion [24,43], emphasizing that MCD, NOF and benign fibrous histiocytoma (BFH) are histologically identical entities, but with some differential signs which should be considered for differential diagnosis: MCD and NOF often have asymptomatic course and occur in children at first-second decade of life, locate in metaphyses of long bones, mainly in distal femur and proximal tibia. MCD, as a rule, has dimensions less than 2 cm, while NOF – more than 2 cm, spreading on medullary canal area, that practically coincides with opinion of H.B. Jaffe [21], who studied thoroughly various findings obtained about pathological processes. BFH is common in individuals older than 20 years old, localizes in long bone diaphysis and as well in flat bones (wing of ilium).

S.T. Zatsepin considers impossible to put the sign of equality between metaphyseal cortical defect and non-ossifying bone fibroma concerning the treatment tactics. NOF requires surgery as in cases of tumors, since recurrent tumors, and evidently even development of osteosarcoma are described [10,23]. Diagnosed MCD as focal pathological remodeling requires, as a rule, unloading, rest to the affected area of extremity, physiotherapy. The revealed new-formations (NOF/BFH), mostly, require active treatment tactics, connected with surgical intervention.

As opposed to metaphyseal cortical defect, the clinical picture at non-ossifying fibroma is more expressed. Local pain is a feature which increases at palpating of the affected extremity in the diseased area projection; dense swelling which is not joined with skin and hypoderm, sometimes gait disorder from inconsiderable limping to marked claudication [11]. On a number of occasions, pathological fracture is the first symptom of NOF [17,26].

Radiological methods of examination are important in diagnosis of MCD and NOF. Mostly, the conventional

radiography in standard projections is informative enough. Computed tomography (CT) and magnetic resonance tomography (MRT) are required at ambiguous clinical and radiological results, especially when benignity of formation is uncertain [10,17]. CT allows to define more exactly the structure and prevalence of diseased foci, MRT – the changes both of osseous and paraosseous structures adjacent to soft tissue [34,43].

X-ray pattern at MCD, NOF and BFH, considering the above mentioned differences in location and dimensions, has similar enough X-ray semiotic signs: presence of rounded or ovoid nidus or area of destruction, occupying border, subperiosteal or intracortical portion of bone at MCD, and protruding into intramedullary cavity with involving 1/2 and more diameter (NOF, BFH). Formations show no protrusion in growth area, may have distinct smooth or polycyclic outlines by rim of sclerosis, separating nidus and unaltered surrounding bone [1,4,7].

It is necessary to perform a differential diagnostics between MCD, NOF, BFH and similar bone injuries such as fibrous dysplasia, solitary bone cyst, giant cell tumor and others tumor and tumor-like diseases. To make a correct diagnosis is important for choosing appropriate treatment that may be different with use the expectant management as well as active radical treatment. Differential diagnostics is based on clinical and anamnesis data and radiologic features of injury's localization, shape and structure. A histologic verify is necessary in the most cases.

Until three years (from 2014 to 2016) we have observed 52 patients aged 5-16 years (average age 11.4±3.2). Radiography has been performed in all patients; computed tomography – in 28 patients and magnetic resonance imaging – in 6 persons. There have been determined different variants of bone lesions after performing complex examination: metaphyseal cortical defect as the type of pathological focus from overloading – in 38 (73.1%) children (Fig. 1), local form of fibrous dysplasia – in 1 (1.9%) patients (Fig. 2), benign fibrous histiocytoma – in 3 (5.8%) patients (Fig. 3), non-ossifying fibroma – in 4 (7.7%) children (Fig. 4), giant cell tumor – in 2 (3.8%) patients (Fig. 5), solitary bone cyst – in 4 (7.7%) patients (Fig. 6).

Results of radiologic investigation demonstrated areas of destruction in long bones' metaphysis or metadiaphysis with homogenous or trabecular structure, often with bone swelling and cortex thinning and intact periosteum and soft tissues. It is necessary to consider that MCD as the variant of pathological focus from overloading may be no solitary and appears in the typical attachment points of the active muscles (particularly, distal femur metaphysis, proximal and distal tibia metaphysis).

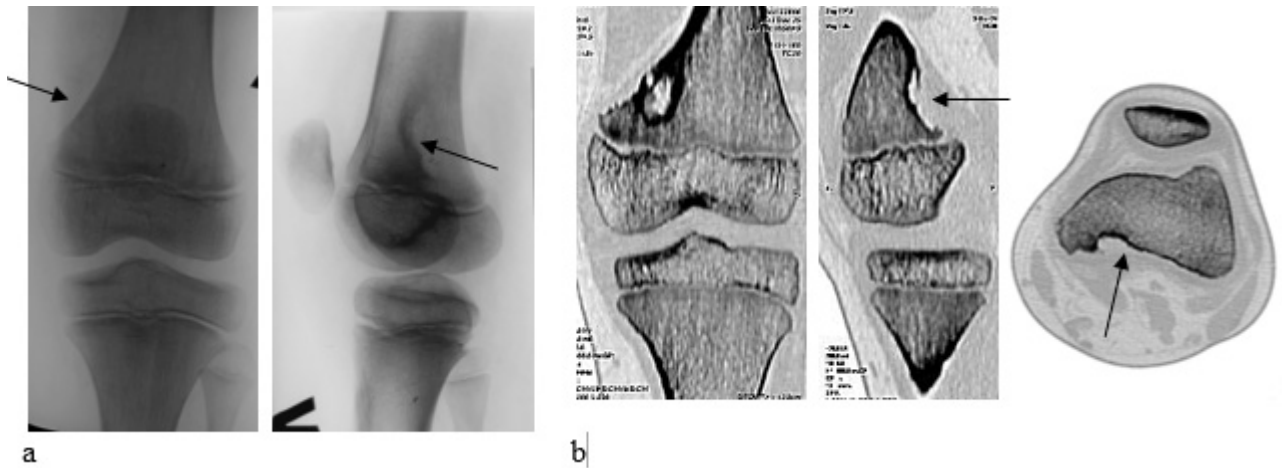


Fig. 1. Plain anteroposterior (AP) and lateral (a) radiographs of the knee demonstrate local pathological restructuring of femoral metaphysis in a 9-year-old male patient-footballer (arrow). Fragments of sagittal, coronal and axial reconstruction (b) CT images show local bone lesion with surrounding sclerosis (arrow)

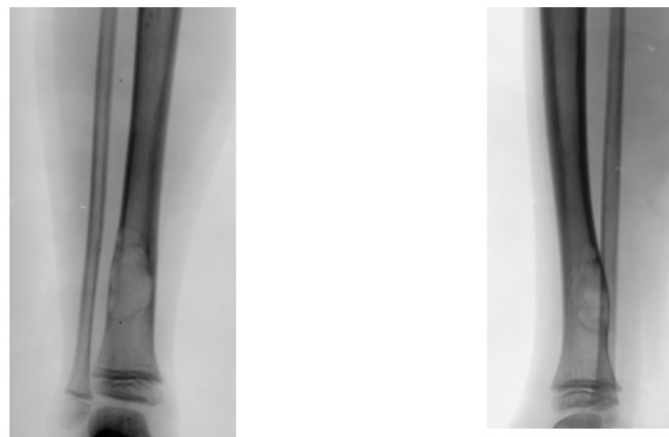


Fig. 2. Plain radiographs of shin. Verified fibrous dysplasia of tibia

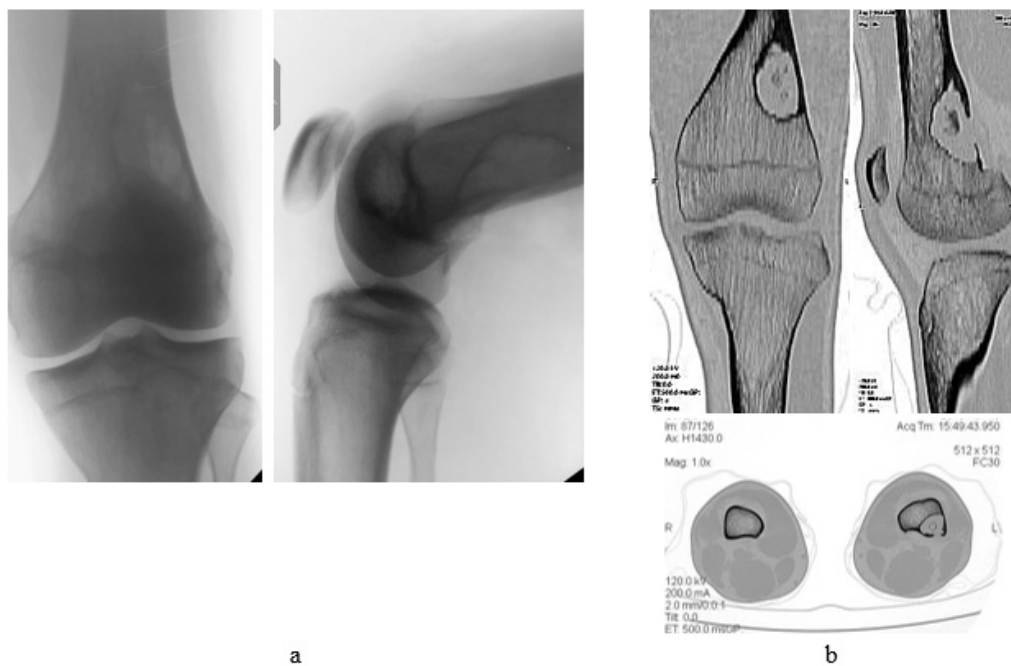


Fig. 3. Plain radiographs (a), CT-images (b) of 16-year old male patient with verified benign fibrous histiocytoma

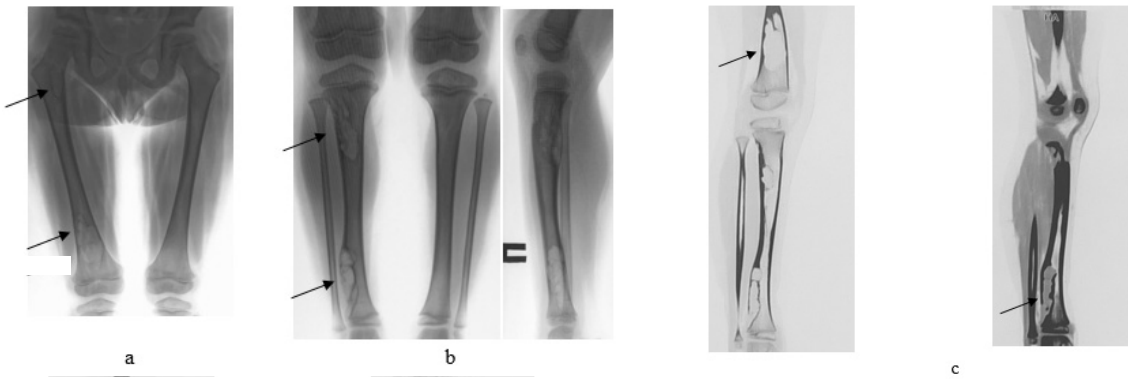


Fig. 4. Plain radiographs of the lower extremities (a, b) of a 5-year old male patient. Multiple metaphyseal lesions centered on the cortex and limited by sclerotic rim (multiple non-ossifying fibroma). There is a bone bulging and cortex thinning at the place of lesions. Sagittal CT images (c) of a well-defined expansive intracortical lesion show intramedullary extension (arrow)

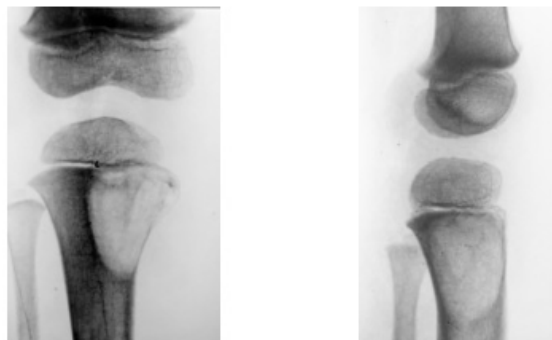
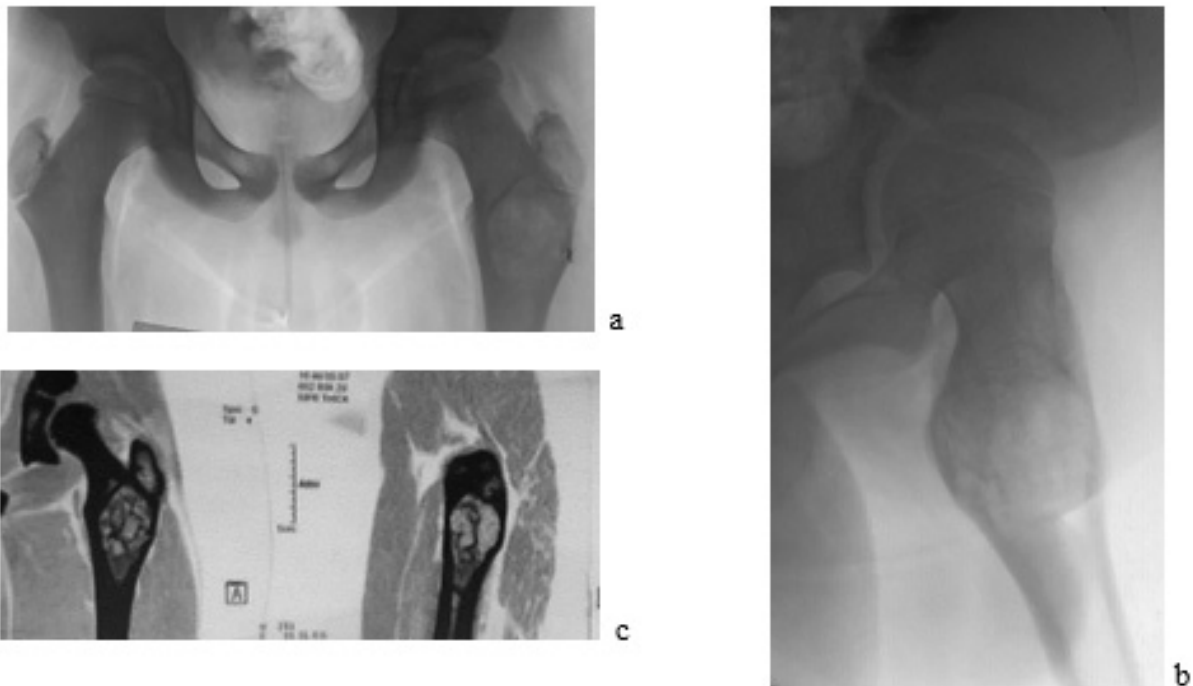


Fig. 5. Plain radiographs of the knee joint show a tibia metaphyseal lesion. The verified giant-cell tumor. 5-year old female patient



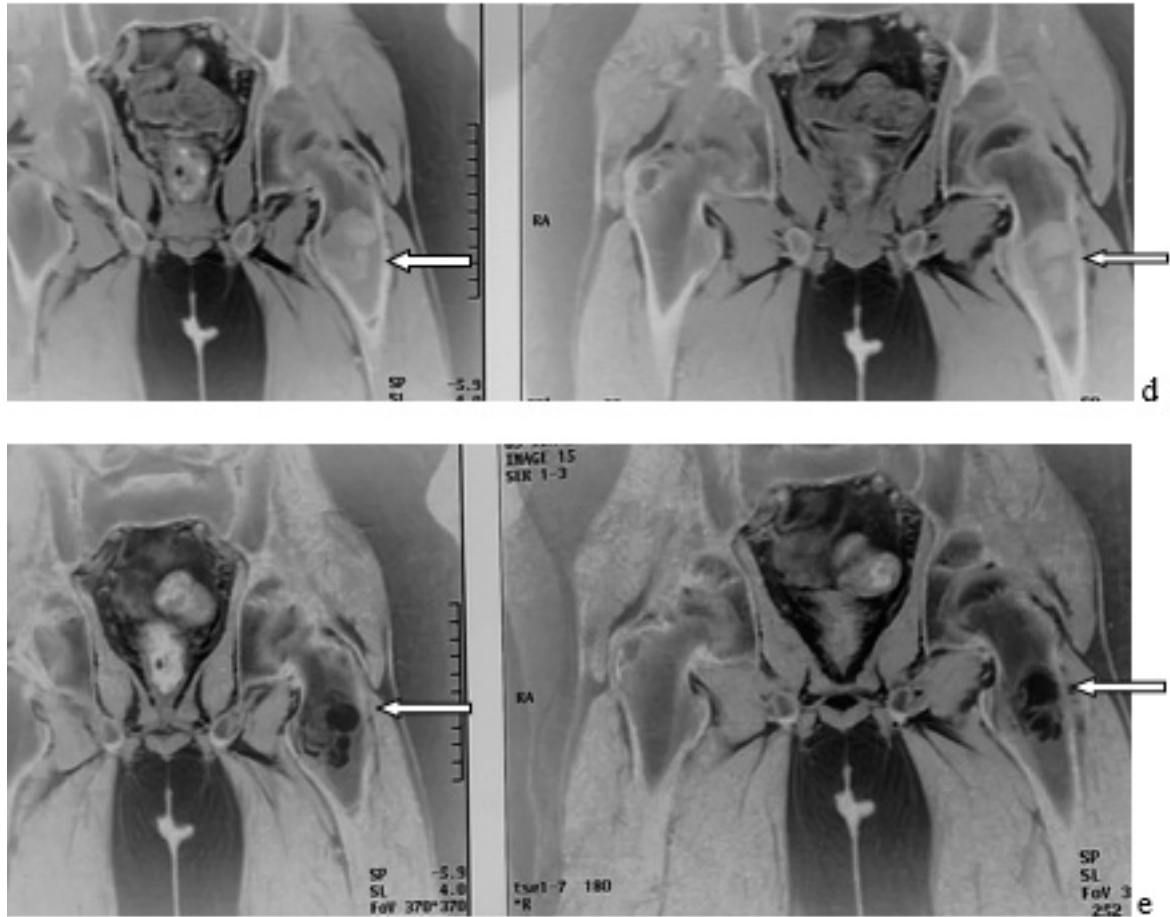


Fig. 6. Plain radiographs (a, b), fragment of CT images (c). Pelvis MRI: T1-weighted, coronal plane (d); T2-weighted, coronal plane (e). MRI study revealed the presence of multicystious area, sized 35x42x45 mm, hypointense in T1-weighted images and hyperintense signal with surrounding zone of hypointense signal in T2-weighted images. Solitary bone cyst (arrows)

In consequence, up to now the issue concerning etiology and pathogenesis of metaphyseal cortical defect has been studied for a long time however it is necessary to perform a differential diagnosis with similar pathological formations. Complex clinical and radiologic differential diagnosis is based on a thorough study of the history findings (age of the patient, physical exercises, presence of diseases influencing on structural condition of bones, extra-skeletal pathological processes, etc.), the degree of pain intensity and radiologic signs of pathological processes (location, sizes, number of destruction nodes, dynamics of changing). Revealed features along with histological verification undoubtedly influence on choice of medical tactics.

Conflict of interest. There is no conflict of interest concerning this manuscript.

REFERENCES

1. Богоявленский И.Ф. Патологическая функциональная перестройка костей скелета. М.: Медицина; 1976.
2. Виноградова Т.П. Метафизарный фиброзный дефект. Архив патологии. 1970; 8: 44-48.
3. Волков М.В. Болезни костей у детей. 2 изд. М.: Медицина; 1985.
4. Лагунова И.Г. Клинико-рентгенологическая диагностика дисплазий скелета. М.: Медицина; 1989.
5. Морковина О.Н. Очаги перестройки в костях коленного сустава у детей в различные периоды туберкулезной интоксикации. Проблема туберкулеза. 1961; 4: 64-68.
6. Рейнберг С.А. Так называемая патологическая перестройка костей как самостоятельная нозологическая форма. Ортоп., травмат. И протезирование. 1961; 7: 3-18.
7. Сулова О.Я. Рентгенодиагностика повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата. М.: Медицина; 1989.
8. Azouz EM, Kozlowski K. Osteoglyphonic dysplasia: appearance and progression of multiple nonossifying fibroma. *Pediatr. Radiol.* 1997; 27(1): 75-78.
9. Berttoni F, Unni KK, McLeod RA et al. Xantoma of bone. *Amer. J. Clin. Pathol.* 1988; 90: 377-384.
10. Biazzo A, Errani C, Gambarotti M et al. Spindle cell sarcoma of bone arising from a non-ossifying fibroma: A case report. *J. Clin. Orthop. Trauma.* 2013; 4(2): 80-84.
11. Blau RA, Zwick DL, Westphal RA. Multiple Non-

- Ossifying Fibromas. *J. Bone Surg.* 1988; 70-A: 299-304.
12. Caffey J. On Fibrous Defect in Cortical Walls of Growing Tubular Bones. Their Radiologic Appearance, Structure, Prevalence, Natural Course and Diagnostic Significance. *Advances in Pediatric.* 1955; 7: 13-51.
13. Campanacci M. Bone and soft tissue tumors: clinical features, imaging, pathology and treatment. 2nd ed. New York: Springer; 1999.
14. Cunningham JB, Ackerman LV. Metaphyseal fibrous defects. *J. Bone Joint Surg.* 1956; 38-A, 4: 797-808.
15. Dahlin DC. Fibroma (Nonosteogenic Fibroma of Bone, Metaphyseal Fibrous Defect), Myxoma, Cortical Desmoid, Fibromatosis and "Xanthoma". In: *Bone Tumors. General Aspects and Data on 6,221 Cases.* 3d ed. Springfield: Charles C Thomas; 1978. p. 122-136.
16. Dietlein M, Lorenz R. Fibrous metaphyseal defect a stage and age-dependent differential diagnosis. *R. of Fortschr. Geb. Röntgenstr. Neuen. Bildgeb. Verfahr.* 1990; 152(6): 682-686. German.
17. Easley ME, Kneisl JS. Pathologic fractures through non-ossifying fibromas: is prophylactic treatment warranted? *J. Pediatr. Orthop.* 1997; 17(6): 808-813.
18. Eugene E, Berg MD. Adolescent Tibia Vara, Nonossifying Fibroma and Dipartite Patella in a National Ranked Adolescent Karate Competitor. *J. South Orthop. Associat.* 1998; 7(3): 218-221.
19. Hoeffel C. Pathological fracture in non-ossifying fibroma with histological features simulating aneurismal bone cyst. *Eur. Radiol.* 1999; 9(4): 669-671.
20. Hudson TM, Stiles RG, Monson DK. Fibrous lesions of bone. *Radiol. Clin. North Am.* 1993; 31(2): 279-297.
21. Jaffe HL. Fibrous Cortical Defect and Non-Ossifying Fibroma. In: *Tumors and Tumorlike Conditions of the Bones and Joints.* Philadelphia: Lea and Febiger; 1958; 76-96.
22. Klein MH, Rosenberg ZS, Lehman WB. Nonossifying fibroma of bone: case report. *Bull. Hosp. It. Dis. Orthop. Inst.* 1999; 50(1): 64-69.
23. Kyriakos M, Murphy WA. Concurrence of metaphyseal fibrous defect and osteosarcoma: report of a case and review of the literature. *Skeletal Radiol.* 1981; 6: 179-186.
24. Levine SM, Lambiase RE, Petchprapa CN. Cortical lesions of the tibia: characteristic appearances at conventional radiography. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. North Am. Inc.* 2003; 23(1): 157-177.
25. Mankin HJ, Trahan CA, Fondren J, Mankin CJ. Non-ossifying fibroma, fibrous cortical defect and Jaffe-Campanacci syndrome: a biologic and clinical review. *Chir. Org. Mov.* 2009; 93(1): 1-7.
26. Matsuo M. Aggressive appearance of non-ossifying fibroma with pathologic fracture: a case report. *Pediat. Med.* 1997; 15(2): 113-115.
27. Michael A, Arata MA, Peterson HA et al. Pathological Fractures through Non-Ossifying Fibromas. *J. Bone Jt. Surg.* 1981; 63-A: 980-988.
28. Mirra JM, Gold RH, Rand F. Disseminated non-ossifying fibromas in association with cafe-au-lait spots (Jaffe-Campanacci syndrome). *Clin. Orthop.* 1982; 168: 192-205.
29. Moretti VM, Slotcavage RL, Eileen AC et al. Curettage and Graft Alleviates Athletic-Limiting Pain in Benign Lytic Bone Lesions. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2011; 469(1): 283-288.
30. Muzio B, Gaillard F. Fibrous cortical defect. Available from: <http://radiopaedia.org/articles/fibrous-cortical-defect>.
31. Peuchmaur M, Forest M, Tomeno B et al. Multifocal nonosteogenic fibroma: report of case with ultrastructural findings. *Hum. Pathol.* 1985; 16: 751-753.
32. Phelan JT. Fibrous cortical defect and nonosseous fibroma of bone. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1964; 119: 807-810.
33. Phemister D. Chronic fibrous osteomyelitis. *Ann. Surg.* 1929; 90: 756-764.
34. Ritschl P, Hajek PC, Pechmann U. Fibrous metaphyseal defect. Magnetic resonance imaging appearances. *Skeletal Radiol.* 1989; 18(4): 253-259.
35. Ritschl P, Lintner F, Pechmann U et al. Fibrous metaphyseal defect. *Int. Orthop. (SICOT)*, 1990; 14: 205-211.
36. Ritschl P, Wiesauer H, Krepler P. Fibrous metaphyseal defect. *Orthopad.* 1995; 24(1): 44-49.
37. Schajowicz F. Cartilage-forming tumors. In: Schajowicz F, ed. *Tumors and tumorlike conditions of bone.* New York: Springer-Verlag; 1994: 141-256.
38. Selby S. Metaphyseal Cortical Defect in the Tubular Bones of Growing Children. *J. Bone Jt. Surg.* 1961; 43-A: 395-400.
39. Smith SE. Imaging in Fibrous Cortical Defect and Non-ossifying Fibroma. [updated: 2016 Jan 22]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/389590-overview>.
40. Sontag L, Pyle S. The appearance and nature of cyst-like areas in the distal metaphyses of children. *Am. J. Roentgenol.* 1941; 46: 185-188.
41. Spjut HJ, Dorfman HD, Fechner RE et al. Tumors of bone and cartilage. In: *Atlas of tumor pathology.* 2nd series, Fascicle 5. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1979. p. 254.
42. Steiner G. Fibrous cortical defect and non-ossifying fibroma of bone: a study of the ultrastructure. *Arch. Pathol.* 1974; 97: 205-210.
43. Tyler PA, Mohaghegha P, Foley J et al. Tibial cortical lesions: A multimodality pictorial review. *European Journal of Radiology.* 2015; 84: 123-141.
44. Unni C. Benign chondroblastoma. *Dahlin's Bone Tumors. General Aspect and Data on 11,087 Cases.* 5th ed. New York: Philadelphia; 1996.
45. Vargas B. Fibrous Cortical Defect. [updated: 2015 Nov 02]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1255180-overview>.
46. WHO classification of tumors of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.

SUMMARY

METAPHYSEAL CORTICAL DEFECT AND TUMOR-LIKE PROCESSES OF LONG BONES (A LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS)

Lysenko N., Sharmazanova Ye., Voronzhev I., Sorochan A., Kolomiychenko Yu.

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Radiology and Paediatric Radiology, Department of Radiologic Diagnostics, Ukraine

Metaphyseal cortical defect (metaphyseal fibrous defect, cortical fibrous defect) of the long bones is a quite common variant of the bone structure's pathologic changes. The cortical defects and similar to their tumor-like processes (non-ossifying fibroma, benign fibrous histiocytoma etc.) are characterized by particular qualities of the clinical symptoms and radiologic signs. The aim of this article is to analyze a known literature data about cortical fibrous defects of long bones and similar to their tumor-like processes and present results of our own observations. We have observed 52 patients with different variants of bone lesions (metaphyseal cortical defect as the variant of pathological bone restructuring, local form of fibrous dysplasia, giant cell tumor, solitary done cyst, benign fibrous histiocytoma, non-ossifying fibroma). Complex clinical and radiologic differential diagnosis is based on a thorough study of the history findings, the degree of pain intensity and radiologic signs of pathological processes (location, sizes, number of destruction nodes as well as dynamics of changing). Revealed features along with histological verification undoubtedly influence on choice of medical tactics.

Keywords: metaphyseal cortical defect, tumor-like bones processes, long bones, radiologic diagnostics, children.

РЕЗЮМЕ

МЕТАФИЗАРНЫЙ КОРТИКАЛЬНЫЙ ДЕФЕКТ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Лысенко Н.С., Шармазанова Е.П., Вороньжев И.А., Сорочан А.П., Коломийченко Ю.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра рентгенологии и детской рентгенологии; кафедра лучевой диагностики, Украина

Метафизарный кортикальный дефект длинных костей конечностей является частым вариантом изменения костной структуры в детском возрасте. Кортикальный дефект и сходные с ним опухолепо-

добные заболевания костей скелета характеризуются особенностями клинической картины.

Цель работы – анализ данных литературы, касающихся вопросов клинической и лучевой диагностики метафизарных кортикальных дефектов длинных костей и сходных с ними опухолеподобных процессов, а также собственных наблюдений пациентов с подобными патологическими процессами. Проведено обследование 52 пациентов с различными вариантами изменений костной структуры (метафизарный кортикальный дефект, как вариант патологической перестройки структуры от нагрузки, доброкачественная фиброзная гистиоцитома, неоссифицирующая фиброма, очаговая форма фиброзной дисплазии). Дифференциальная клинико-лучевая диагностика указанных образований основывается на тщательном изучении данных анамнеза, степени выраженности болевого синдрома, а также рентгенологической картины поражения (локализация, размеры, количество очагов деструкции, динамика изменений), что, наряду с гистологическим заключением, несомненно, влияет на выбор тактики лечебных мероприятий.

რეზიუმე

გრძელი ძვლების მეტაფიზური კორტიკული დეფექტი და სიმსივნისმაგვარი წარმონაქმნები (ლიტერატურის მიმოხილვა და პირადი დაკვირვებები)

ნ. ლისენკო, ე. შარმაზანოვა, ი. ვორონჟევი, ა. სოროჩანი, იუ. კოლომიჩენკო

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, რენტგენოლოგიისა და ბავშვთა რენტგენოლოგიის კათედრა; სხივური დიაგნოსტიკის კათედრა, უკრაინა

კიდურების გრძელი ძვლების მეტაფიზური კორტიკული დეფექტი ძვლოვანი სტრუქტურის ცვლილების საკმაოდ ხშირი ვარიანტია, უპირატესად - ბავშვთა ასაკში. ჩონჩხის ძვლების კორტიკულ დეფექტს და მის მსგავს სიმსივნისმაგვარ დაავადებებს აქვს როგორც კლინიკური სურათის, აგრეთვე, გამოკვლევის სხივური მეთოდების შედეგების თავისებურებანი. ნაშრომის მიზანია გრძელი ძვლების მეტაფიზური კორტიკული დეფექტების და მისი მსგავსი სიმსივნისმაგვარი პროცესების კლინიკური და სხივური დიაგნოსტიკის საკითხების შესახებ ლიტერატურის მონაცემების, აგრეთვე, მსგავსი პათოლოგიის მქონე პაციენტების პირადი დაკვირვებების ანალიზი. ჩატარებულია ძვლოვანი სტრუქტურის ცვლილების სხვადასხვა ვარიანტის მქონე 52 პაციენტის გამოკვლევა. დიფერენცირებული კლინიკურ-სხივური დიაგნოსტიკა ემყარება ანამნეზის, ტკივილის სინდრომის გამოხატვის ხარისხის,

დაზიანების (ლოკალიზაცია, ზომა, დესტრუქციის კერების რაოდენობა, ცვლილებების დინამიკა) რენტგენოლოგიური სურათის საფუძვლიან შეს-

წავლას, რაც, პისტოლოგიურ დასკვნასთან ერთად, განსაზღვრავს სამკურნალო ღონისძიებების ტაქტიკის არჩევას.

EVALUATING THE EFFICACY OF NEURONAVIGATION IN SURGICAL TREATMENT OF GLIAL TUMORS

Tursynov N., Grigolashvili M., Kauynbekova Sh., Grigolashvili S.

Karaganda State Medical University, Republic of Kazakhstan

The modern approach to surgical treatment of brain tumors would increase the life expectancy of the operated patients and ensure its satisfactory quality [8,9,14,24,25].

The use of advanced technologies in the diagnosis and surgery of brain tumors significantly increased the possibility of performing radical surgery. At the same time, the desire for total removal of the tumor should be logically justified, taking into account the histological structure, the relationship of the tumor to important functional areas and vitally important parts of the brain, the main arteries and venous reservoirs. During the planning of surgery, choosing surgical access, determining the volume of tumor resection it is necessary to take into account the risk of postoperative neurological deficits caused by intraoperative damage to functional areas of the brain [8,9,14,24].

Based on these positions most researchers adhere to the tactics of total removal of extracerebral tumors and maximal possible resection of intracerebral tumors in functionally reasonable range [7,12,13].

Optimization of methods of brain tumors surgical removal is directly related to the possibilities of intracranial and intracerebral orientation, refined topography of tumor, relations between tumor and functionally important areas of brain, which is the condition of safety and efficiency of surgical intervention [12,21,25].

The use of intraoperative neuronavigation enables compliance with these conditions when you remove brain tumors. Modern neuronavigation systems allow spatial orientation to a certain extent because anatomical landmarks of the surface are compared with the contours of the relevant structures according to radiographic methods. Any physical point can be detected and displayed virtually by the neuronavigation system on two-dimensional and three-dimensional images through continuous dynamic monitoring system of the position of surgical instruments in space [3,23].

Innovations in neuroimaging and development of surgical navigation systems, which can carry out data processing and

comparison of different methods of imaging studies, allowed to form the concept of multimodal neuronavigation. Given anatomical and functional research methods, using neuronavigation systems we can carry out the planning of surgery and choose optimal tactics of intracranial tumor removal with high precision determination of anatomical landmarks and topographical relations in the operative field [3,12].

Using the navigation system allows a more efficient, safe and complete removal of the tumor, which ensures the quality of life for patients with tumors of the cerebral hemispheres [11].

Material and methods. The study included 280 patients with tumors of the cerebral hemispheres, operated with navigation technologies. Women were 128 (46.6%), men - 152 (53.4%). The patients' age varied from 17 to 70 years, average age was (45,5±12,5) years. Surgical treatment was planned taking into account the data of complex clinical and neurological examination and analysis of results of computer tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), computer electroencephalography (EEG) in various combinations.

Basic topical diagnosis was based on MRI data. For contrast enhancement we intravenously administered Tomovist drug. Ensuring the accuracy of the navigation process required a survey in accordance with a special protocol, which included scanning with a constant thickness of scans in the range of 1-3 mm, which did not overlap one another. Scanning area covered the whole brain skull (from the hard palate to the top of the convex) including skin. Scanned data was stored. CT scan before the operation was carried out in accordance with the protocol for navigation monitoring using spiral computed tomography.

Intracerebral tumors were diagnosed in 248 patients, extracerebral ones - in 32. Lesions of the dominant hemisphere of the brain were observed in 146 (52.1%) patients.

Intracerebral tumors were located in the frontal lobe in 90 patients, temporal lobe - 50, parietal lobe - 18, occipital lobe

- 2. Lesions of adjacent lobes localized in the fronto-parietal region were detected in 24 patients, in fronto-temporal - 18, in parieto-temporal - 30, in parieto-occipital - 8, temporo-occipital - 4, temporo-mandibular - 4. Dissemination in the median structures was found in 76 (30.6%) cases, localized effects or germination of intracerebral tumors in functionally important areas - in 158 (63.7%) cases.

Extracerebral tumors were located in the temporal region in 6 cases, frontoiparietal - 14, parietal - 6, frontal - 6.

For preoperative planning and intraoperative monitoring surgical neuronavigation Stealth Station S7 system (Medtronic, USA) was used.

These neuroimaging data was intended for navigation support and was allocated to basic and advanced. Basic data included MRI and CT and was intended for the calculation of stereotactic coordinates and intraoperative navigation. With the software of the Stealth Station Application Software Cranial 5" navigation station " according to the main study MRI or CT was performed spatial modeling and calculations were performed stereotactic. Sequential preoperative planning included segmentation and contouring of the tumor, definition of the perifocal edema zone, construction of a three-dimensional topographical image of the cerebral hemispheres surface relief, location of convexital vessels, lateral ventricles, optimal trajectory and borders of surgical access. Virtual image system on the monitor of neuronavigation station was supplemented with real-time video monitoring system [18].

When planning the tactics of surgical removal of the tumor, we took into account clinical, functional and anatomical features, the ratio of tumor to the surrounding anatomical structures.

Before placing the patient's head in the Mayfield type bracket of rigid fixation we modeled its optimum position on the navigation station screen, taking into account the requirements of visualization of the surgical field, the convenience and accessibility of subsequent surgical procedures, prevention of gravity dislocation of the brain. To eliminate gravitational force caused by the lateral shift of the brain surface we fixed the patient's head in a position such that the plane of the operative field was approximated to the horizontal.

At the stage of registration we used the "tracer"-mode that includes collection of "points" from the surface of the patient's scalp. To avoid errors arising from the displacement of the skin above the head convexital surface registration was carried out mainly on bone formation with a thin and less mobile skin (frontonasal, mastoid area) [12,14]. We registered 400-425"points" including convexital surface of the head. The registration accuracy was determined by matching the surface anatomical structures (corners of the

eye slits, the contours of the ear), the midline of the head and the coronary suture.

After registration we transferred critical contours of cranial structures onto the skull, whereby the selected skin incisions and the projection of the future bone window.

Before dissection of the dura mater of the brain we refined topography of venous sinuses and the projection of the cortical veins, thus avoiding damage.

After dissection of the dura mater of the brain shift of the cerebral cortex is an average of 4.6 mm. Displacement of the brain correlates with the size and depth of the tumor, the degree of swelling of the brain, it is more in the presence of intracranial tumors [2].

To reduce the vertical displacement craniotomy area was restricted to the projection of the tumor area. The area of the brain surface exposure was reduced to a minimum, but stayed sufficient for the identification of anatomical structures in the area of surgical access and was safe for the resection of the lesion. Received preoperative information about the location of the surface structures of the brain allowed us to use limited surgical approaches during the intervention.

The issue of tumor resectability was decided at the stage of pre-operative planning, it was predictable in all situations of tumor spread into functionally important areas and median structures of the brain.

The volume of tumor surgical resection was determined intraoperatively by comparing the neuronavigation data and information obtained in real time, images of video monitoring and the results of postoperative CT.

The functional status of the patients was evaluated dynamically before and after surgery using Karnovsky scale.

Results and their discussion. Comprehensive assessment of clinical examination of patients and the results of instrumental studies (MRI, CT) allowed to determine the topographical characteristics of the tumor, the degree of damage to functionally important areas and median structures of the brain, get an idea of gistobiological features of the tumor and degree of its vascularization.

The combination of MRI and CT scans in all cases was carried out with high accuracy using the software navigation station.

Intraoperative identification of the structures of the brain cortex, in particular the central sulcus, pre- and postcentral gyrus, superior temporal gyrus has been possible thanks to the combined use of neuronavigation system and video monitoring in real-time. Comparison of intraoperative

surveillance data with the results of neuroimaging is of particular importance when there appears dislocation of the brain as a result of the impact of tumor.

Subtotal and “total” removal of tumors was done for 256 patients, partial removal - for 24.

According to the results of histological examination of biopsy material gliomas of I and II degree of anaplasia (WHO) were diagnosed in 42 patients, anaplastic III degree gliomas - 88, IV degree glioma - 80, metastatic tumors - 38, meningiomas - at 32. During and after performing the operation all patients were alive.

Postoperative neurologic deficit appeared in 26 (9.3%) patients. Rehabilitation measures included massage, drug therapy, laser therapy, electrical stimulation. Reduced severity of neurologic deficit was observed in 36 (12.9%) patients, movement disorders persisted in 16 (5.7%). Before discharge the number of patients, whose Karnovsky index did not exceed 70 points, decreased from 56 (20%) to 16 (5.7%).

Strategy of surgical treatment for patients with tumors of the cerebral hemispheres should include optimization of the resection volume in order to increase the life expectancy of patients, taking into account the functional aspect to maintain a high quality of life [6,9,13].

It was found that the relapse-free period and survival rates of patients with brain tumors depend on the radicalism of the surgery. The complete removal of the tumor is of fundamental importance, provided the account of risk of possible postoperative neurological deficits. Postoperative neurological deficits and low performance status significantly influence the survival of patients with brain tumors of varying degrees of anaplasia [10,24,25].

The introduction of CT and MRI has opened up wide opportunities for the diagnosis of brain tumors. The development of computer software has enabled D.W.Roberts in 1986 to implement the concept of frameless triangular stereotaxy, which allowed to avoid the disadvantages of stereotactic frames associated with the limited action of the surgeon during surgery and discomfort to the patient [3]

In 1999 S. Nimsky and colleagues have developed a way to integrate MRI images for providing neuronavigation during intracranial surgical procedures. Methods of functional neuronavigation formed the basis for the concept of multimodal neuronavigation using combined data from various neuroimaging techniques. The next step in the progress of neuronavigation was the combination of anatomical, functional and metabolic data. V. Braun and colleagues in 2001 merged the results of MRI and PET studies for neuronavigation [3,8].

Modern neuronavigation systems, which are based on the use of passive wireless optical triangulation, include preoperative planning and intraoperative topographic orientation, and also calculate the trajectory of the surgical steps, combine data from different studies in one image to visualize “critical” structures and conduct video monitoring during surgery [12,14,18].

The neuronavigation system software supports universal registration of surgical tools used in the operation.

Application of neuronavigation is most effective when operation on small tumors, deep-seated tumors, skull base tumors, involvement of the functionally important areas of the brain, accompanied by endoscopic surgery and biopsy, forming of non-typical approaches for the conservation of certain anatomical structures. Application of neuronavigation is less significant with the surface tumors, expressed and visually determined changes of the cerebral cortex, tumors of considerable size with a dislocation of the brain after craniotomy [12,21,23].

Efficiency of neuronavigation technology in the surgical treatment of patients with brain tumors is largely determined by the quality of the preoperative imaging studies data. Dynamic dislocation of the brain structures that happens in the course of the operation should always be taken into account.

Based on MRI we can determine the location and size of the tumor. The proximity of the tumor to important functional areas, the involvement of the median structures of the brain and the severity of the volumic effects is taken into account when assessing the risk of surgical intervention to optimize the treatment strategy. Using MRI data obtained at different scanning modes provides information about the structure features and size of the tumor, identifies areas of necrosis, cystic component, determines the direction of tumor growth and severity of perifocal edema. Comprehensive assessment of MRI allows to determine the parameters of the safe internal decompression, the possibility of a radical removal of the tumor, to predict the risk of damage to critical structures in the brain, that is to judge indirectly the expected efficacy of surgical treatment.

The important part of navigation in neurooncology is using of contrast-enhanced MRI and PET in combination with the basic MRI or CT imaging not only at the planning stage, but also during the operation [11,21].

The MRI angiography give complementary ideas about the structural changes of the brain substance, reflecting the degree of vascularization and gistobiological characteristics of the tumor in identified pathological sites. “Overlay” SPECT data on MRI or CT images improves the information content of each method. Combined MRI and CT images allow to define the boundary between necrotic

component of the tumor tissue and unaffected areas, as well as to differentiate tumor tissue from a zone of perifocal edema, assess the degree of malignancy that optimizes the removal of the tumor [25].

The MRI results let us determine the relative position of the tumor and areas of activation, and also the degree of tumor destruction of functionally important areas. A comparative analysis of the results of different methods of mapping, conducted in patients with tumors adjacent to the functionally important areas of the cerebral cortex, revealed that the sensitivity of MRI for the detection of the motor cortex is 95%. When comparing the topographical activation zones of the upper limb, identified according to preoperative MRI, and intraoperative stimulation discrepancy was only 2.7 mm [17,22].

MRI angiography data on the location of the convexital veins in relation to the tumor predicts the risk and allows to optimize the projection trajectory for transcortical secure access. In addition, venous reservoirs are used as additional topographic reference points and the starting points of the navigation control during the operation.

Navigation planning of the surgery involves projecting the location and boundaries of the tumor, anatomical and functional definition of high-risk areas, their relationship with extra/intracranial landmarks and the trajectory of surgical approach.

To this end we can use three-dimensional reconstruction of MRI images of intracranial structures. Virtual image of the patient's head is complemented by volumetric reconstruction of the surface of the cerebral hemispheres, with a clear definition of their relief, location of the brain ventricles, convexital veins, pathological focus and its components (solid part, cystic component, necrotic zone, site of hemorrhage, region of perifocal edema), as well as areas of functional activity.

The cerebral cortex sulci are important reference points in identifying critical areas. Surround effects of subcortical tumors located in the central gyrus shows in smoothness of the central sulcus and flattening of the precentral and postcentral gyrus, while functional MRI shows a decrease in the activity of the points [24]. Identification of functionally important areas during surgery is usually difficult because of the dislocation caused by the influence of the tumor volume or functional reorganization, which leads discrepancies between functional areas of the cortex and their anatomical topography [7,25]. In this regard, the construction of solid models needs to pay attention to changes in the cortex in connection to the projection of the functional areas and the matching location of anatomical structures. Combining data from the surface morphology of the cortex with MRI data increases the effectiveness of the pre-operative mapping.

The resulting overall model with visualization of anatomical and functional structures is sufficient for planning his actions for the surgeon and the choice of a safe surgical approach in the subcortical location of the tumor.

The boundaries of the operational "corridor" in the virtual model are limited with lines, connecting contours of intracerebral focus to the surface of the cortex, which minimize surgical intervention [12,14]. Projecting the pathological focus on convexital surface of the skull according to the data of neuroimaging examinations and anatomical landmarks determines the optimal size and shape of the skin incision, craniotomy border.

The main cause of errors and inconsistencies of the real position of the anatomical structures and their image on the navigation station screen is intraoperative dislocation of median structures of the brain - the "brain shift". Brain dislocation depends on physical reasons: change in the intracranial pressure during craniotomy, gravitational influence when changing the position of the head, the outflow of the cerebrospinal fluid from cerebrospinal paths, compression of the ventricles, brain edema, retraction and reduced tumor volume during operation. Brain structures dislocation is a continuous dynamic process that occurs in different parts of the brain and cannot be clearly modeled. The quantity of the dislocation of the brain may reach 10-24 mm during surgery [2,15].

Intraoperative changes caused by the deformation and displacement of the brain, leading to errors in localization when using neuronavigation, can be taken into account on the pre-operative planning stage and eliminated without significantly affecting the course of the operation [23].

To overcome system errors of neuronavigation system we proposed to use intraoperative MRI, video monitoring, mathematical models, modifications of methods of preoperative radiological studies, adequate methods of tumor resection [2].

Neuronavigation systems due to the use of video monitoring allow to register intraoperative image of the surgical field from the screen station. If the exposed surface of the brain gyrus is swelling and doesn't allow to determine the topography of the tumor, we use neuronavigation probe for the detection of cortical landmarks. On the surface of the brain, with the advice of the preoperative planning we localize precentral and postcentral gyrus, the central sulcus and areas of functional activity. The combination of anatomical information and data on the functional areas of the visualized cortex that are integrated into neuronavigation system allow to choose an adequate area and secure transcortical access space [7,25].

In step for determining the allocation ratios of tumor to the surrounding anatomical structures may conduct automatic

computer solid model section in the axial and / or sagittal plane or in a plane perpendicular to the surgical trajectory.

Deep structures, subcortical nuclei, portions of the cerebral hemispheres situated along the base of the skull and skull sickle shift to a lesser extent than the surface structures. Therefore, during the removal of tumors characterized by the median spread with less pronounced displacement of brain structures it is possible to calculate the distance to the ventricle system, subcortical nuclei, internal capsule, and thus more accurately determine the extent of resection.

Dislocation of the removed tumor bed corresponds to its volume, dislocation of midline structures and the shift of the cortical surface, determined before the operation [2]

Throughout all stages of tumor removal to ensure the accuracy of navigation we need to re-check the conformity of the localization of real and virtual anatomical structures, fixed on video monitoring system.

During removal of the tumor we determine the “functional limit” of its resection, which allows to avoid trauma of functionally important areas. We should take into account the risk of intraoperative destruction not only of the sensorimotor cortex, but also of the associative areas and the corticospinal fibers, that is, the white matter adjacent to the tumor. Subcortical lesion is associated with a high risk of sustained postoperative neurological deficits [7,6,14,25].

In our study the combined use of neuroimaging techniques, CT, MRI, angiography of the cerebral hemispheres and neuronavigation control, video monitoring, and advanced surgical techniques allowed to commit resection of tumors in functionally important areas with ensuring a continuous high quality of life for patients.

Conclusions.

1. Neuronavigation installation Medtronic Stealth Station S7 allows to integrate data of preoperative neuroimaging studies (CT, MRI, angiography, EEG) and intraoperative information that optimizes the possibility of surgical treatment of patients with brain tumors.
2. Video monitoring of surgical operations in real time provides a qualitatively new level of navigational control of tumor removal and related dislocational changes.
3. Intraoperative use of neuronavigation requires active position of neurosurgeon in evaluating dynamically changing situation for surgical correction of the previously chosen surgical tactics.
4. The use of neuronavigation systems for preoperative planning of surgical access and intraoperative surgeon manipulation control in patients with tumors of the cerebral hemispheres ensures accuracy and security of the surgeon actions, minimizes the severity of surgical trauma, increases the radical removal of the tumor, reduces the risk of postoperative neurological deficit, improves quality of patients' life.

REFERENCES

1. Beez T, Sarikaya-Seiwert S, Steiger HJ, Hänggi D. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of brain tumors in children—a technical report. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014; 156(3): 597-604.
2. Dorward N., Alberti O., Velani B. et al. Postimaging brain distortion: magnitude, correlates, and impact on neuronavigation. *Neurosurg. Focus*. 1999; 6: Article 4.
3. Enchev Y. Neuronavigation: geneology, reality, and prospects. *Neurosurg. Focus*. 2009; 27: 11.
4. Ewelt C., Floeth F.W., Felsberg J., Steiger H.J., Sabel M., Langen KJ., Stoffels G., Stummer W. Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: the value of Gd-DTPA enhanced MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011; 113(7):541-7.
5. Eyüpoglu IY, Hore N, Fan Z, Buslei R, Merkel A, Buchfelder M, Savaskan NE. Intraoperative vascular DIVA surgery reveals angiogenic hotspots in tumor zones of malignant gliomas. *Sci Rep*. 2015; 5: 7958.
6. Gil-Robles S., Duffau H. Gil-Robles S. Surgical management of World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas: the necessity of preserving a margin around functional structures. *Neurosurg. Focus* 2010; 28(2): 8.
7. Gonailez-Darder J.M., Gonailez-lypez P., Talamantes F. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography. *Neurosurg. Focus*. 2010; 28: 5.
8. Ho S.A., Lui J.T., Huang C.C. et al. Treatment outcomes and prognostic factors in patients with supratentorial low-grade gliomas. *Br. J. Radiol*. 2005; 78: 230-235.
9. Keles G.E., Lamborn K.R., Berger M.S. Low-grade hemispheric gliomas in adults: A critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J. Neurosurg*. 2001; 95: 735-745.
10. Keles G.E., Anderson B., Berger M.S. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg. Neurol*. 1999; 52: 371-379.
11. Kurimoto M., Hayashi N., Kamiyama H. et al. Impact of neuronavigation and image-guided extensive resection for adult patients with supratentorial malignant astrocytomas: a single-institution retrospective study. *Minim. Invas. Neurosurg*. 2004; 47: 278-283.
12. McDermott M.W., Binder, et al. Surgical navigation systems for the resection of intracranial gliomas. *Computer-Assisted Neurosurgery*; eds. G.H. Barnett, R.J. Maciunas, D.W. Roberts. N.Y.: Taylor and Francis; 2006: 179-194.
13. McGirt M.J., Chaichana K.L., Gathinji M. et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *Neurosurgery* 2009; 110: 156-162.
14. Meyer F.B., Bates L.M., Goerss S.J. et al. Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain. *Mayo Clin. Proc*. 2001; 76: 677-687.
15. Nimsky C., Ganslandt O., Cerny S. et al. Quantification of, visualization of and compensation for brain shift using

intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2000; 47: 1070-1080.

16. Pastor J, Vega-Zelaya L, Pulido P, Garnés-Camarena O, Abreu A, Sola RG. Role of intraoperative neurophysiological monitoring during fluorescence-guided resection surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013; 155(12):2201-13.

17. Pirotte B., Neugroschl C., Metens T. Comparison of functional MR imaging guidance to electrical cortical mapping for targeting selective motor cortex areas in neuropathic pain: a study based on intraoperative stereotactic navigation. *Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26: 2256-2266.

18. Quantification of, visualization of and compensation for brain shift using intraoperative magnetic resonance imaging. Nimsky C., Ganslandt O., Cerny S. et al. *Neurosurgery* 2000; 47: 1070-1080.

19. Roder C, Bisdas S, Tatagiba M. Reply to the letter to the editor called: results expected in 5-ALA-guided resection of glioblastoma. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40(8):1023-4.

20. Savelieva T.A., Loshchenov V. B., Volkov V.V., Linkov K.G., Goryainov S.A., Potapov A.A. The method of intraoperative analysis of structural and metabolic changes in the area of tumor resection. *Proc. SPIE 9129// Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care IV, 91290T* 2014.

21. Scottlitofsky N., Bauer A.M., Kasper R.S. et. al. Image-guided resection of high-grade glioma: patient selection factors and outcome. *Neurosurg. Focus.* 2006; 20: 16.

22. Shinoura N., Yamada R., Suzuki Y. et al. Functional magnetic resonance imaging is more reliable than somatosensory evoked potential or mapping for the detection of the primary motor cortex in proximity to a tumor. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2007; 85: 99-105.

23. Wadley J., Dorward N., Kitchen N. et al. Preoperative planning and intraoperative guidance in modern neurosurgery: a review of 300 cases. *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* 1999; 81: 217-225.

24. Weir B. The relative significance of factors affecting postoperative survival in astrocytomas, grades 3 and 4. *J. Neurosurg.* 1973; 38: 448-452.

25. Wilkinson I.D., Romanowski C.A., Jellinek D.A. et al. Motor functional MRI for preoperative and intraoperative neurosurgical guidance. *Brit. J. Radiol.* 2003; 76: 98-103.

SUMMARY

EVALUATING THE EFFICACY OF NEURONAVIGATION IN SURGICAL TREATMENT OF GLIAL TUMORS

Tursynov N., Grigolashvili M., Kauynbekova Sh., Grigolashvili S.

Karaganda State Medical University, Republic of Kazakhstan

The experience of Medtronic Stealth Station S7 neuronavigation system in surgical treatment of patients with brain

tumors is presented in this article. The study included 280 patients in age from 17 to 70 years, 128 women (46.6%), 152 men (53.4%) with tumors of the cerebral hemispheres. Basic topical diagnosis was based on MRI data. Intracerebral tumors were diagnosed in 248 patients, extracerebral in 32. Lesions of the dominant hemisphere of the brain were observed in 146 (52.1%) patients. We operated with navigation technologies.

Medtronic Stealth Station S7 neuronavigation system allows to integrate data of preoperative neuroimaging studies and intraoperative information that optimizes the surgical treatment; video monitoring of surgical operations in real time provides control of tumor removal and related dislocational changes. The use of neuronavigation in neurooncology allows to improve tumor resection, to avoid damage of functionally important brain areas and to reduce the risk of postoperative neurological deficit.

Keywords: brain tumors, surgical treatment, neuronavigation.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОНАВИГАЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Турсынов Н.И., Григолашвили М.А., Кауынбекова Ш.М., Григолашвили С.Г.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Приведен опыт применения нейронавигационной установки Medtronic Stealth Station S7 в хирургическом лечении больных опухолями головного мозга. Исследовано 280 пациентов, из них 128 (46,6%) женщин и 152 (53,4%) мужчин в возрасте от 17 до 70 лет, у которых посредством магнитно-резонансной томографии выявлена опухоль головного мозга. Интрацеребральные опухоли диагностированы у 248 пациентов, экстрацеребральные - у 32. Мозговые повреждения в доминантной гемисфере обнаружены у 146 (52,1%) пациентов. Делается вывод, что нейронавигация позволяет одновременно использовать данные различных методов нейровизуализации для дооперационного планирования хирургического вмешательства и интраоперационной ориентации при удалении опухолей головного мозга. Применение нейронавигации в нейроонкологии способствует повышению радикальности хирургического вмешательства, позволяет избежать повреждения функционально важных структур головного мозга, обеспечивает снижение риска возникновения послеоперационного неврологического дефицита.

რეზიუმე

ნეირონავიგაციის მეთოდის გამოყენების ეფექტურობის შეფასება გლიური სიმსივნეების ქირურგიულ მკურნალობაში

ნ. ტურსინოვი, მ. გრიგოლაშვილი, შ. კაუინბეკოვა, ს. გრიგოლაშვილი

კარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

აღწერილია ნეირონავიგაციური დანადგარის Medtronic Stealth Station S7 გამოყენების შედეგები თა-

ვის ტვინის სიმსივნეების ქირურგიულ მკურნალობაში. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე, ნეირონავიგაცია საშუალებას იძლევა ნეიროვიზუალიზაციის სხვადასხვა მეთოდის მონაცემები გამოყენებული იყოს ერთ მომენტად თავის ტვინის ქირურგიული მკურნალობის წინასაოპერაციო პერიოდში ქირურგიული ჩარევის დაგეგმარებისა და ინტრაოპერაციული ორიენტაციისათვის. ნეირონავიგაციის გამოყენება ნეირონკოლოგიაში ხელს უწყობს ქირურგიული მკურნალობის რადიკალურობის ზრდას, ვინაიდან იძლევა თავის ტვინის ფუნქციურად მნიშვნელოვანი სტრუქტურების დაზიანების და პოსტოპერაციული ნევროლოგიური დეფიციტის განვითარების თავიდან აცილების საშუალებას.

SORPTION CORRECTION OF NEPHRON SUBMICROSCOPIC CHANGES CAUSED BY NEOPLASTIC CHRONIC INTOXICATION WITH THE APPLICATION OF CYTOSTATIC THERAPY

¹Soroka Yu., ²Lisnychuk N., ²Demkiv I., ³Oleshchuk O.

¹Ternopil State Medical University, Department of Anaesthesiology and Intensive-Care Medicine; ²Central Scientific Research Laboratory; ³Ternopil State Medical University, Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Ukraine

Malignant neoplasms have a leading position in the overall structure of morbidity and mortality around the world. Global morbidity rates from cancer are constantly growing.

According to the National Cancer Registry of Ukraine 173,052 new cases of cancer were registered in 2012; overall cancer rates have reached of 380,7 per 100,000 population, i.e. it has increased by 2.7 % since 2011. 1,090,147 patients with cancer (2402.7 per 100,000 population) were registered at the end of 2013. The number of new cases of colon cancer C18 was 10,418 in 2013 with mortality in 6109 cases (58.6 %). The number of new cases of rectal and anal cancer C19-C21 was 8995 with mortality in 5,462 cases (60.7 %).

Around 80 % of newly diagnosed cases of cancer pathology is colorectal cancer with mortality rate of 65-75 % [1, 2].

Malignant tumors lead to systemic intoxication by tumorous catabolites. Chemotherapy components increase toxic effects. Drug-induced nephrotoxicity as well as the involvement of the organ in pathological process under a wide range of diseases of the internal organs and systems are among the most important factors that enhance the high prevalence of drug kidney lesions. Endotoxemia, exsiccosis and electrolyte disorders play a leading role in the pathogenesis of renal disease [3-5].

Timely and adequate supportive therapy or as it may be called “maintenance therapy” plays an important role beside antineoplastic treatment in achieving and maintaining positive effects of cancer treatment [6]. Maintenance therapy aimed at preventing and reducing the severity of complications of anticancer therapy improves patients’ quality of life as well as their general state. Nowadays, however, there are virtually no effective preventive and therapeutic measures to reduce the endogenous cancer and exogenous chemotherapeutic intoxication [7-9].

The aim of the research is to evaluate the electron microscopic changes of the nephron structural components at dimethylhydrazine (DMH)-induced carcinogenesis with the development of colorectal adenocarcinoma in situ in the application of cytostatic medicine that is used in cancer treatment; to estimate the efficacy of correction of such changes in nephron by a method of active detoxification with the introduction of multifunctional carbon enterosorbent of IV generation “Carboline”.

Material and methods. Research was carried out on 50 white outbred male rats with body weight (190±5) grams. The animals were kept in standard vivarium conditions. All manipulations with experimental animals were carried out according to the “Scientific-based guidelines for the

care and use of laboratory animals”, and in compliance with the requirements of the “European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes” [10, 11]. The experimental animals were divided into the following groups: (1) intact group (10 rats); (2) animals with intoxication caused by modeled neoplasia and components of cytostatic therapy (20 rats); (3) animals with intoxication caused by modeled neoplasia and components of cytostatic therapy, receiving an enterosorbent “Carboline” corrective treatment (20 rats).

Chronic neoplastic intoxication was modeled by introducing 1.2-dimethylhydrazine hydrochloride (DMH) (Sigma-Aldrich Chemie, Japan, series D161802) dissolved in isotonic sodium chloride solution. The chemical carcinogen was injected subcutaneously into the interscapular region in a dose of 7.2 mg/kg (based on active substance) once a week during 30 weeks. The components used in cytostatic therapy were doxorubicin and methotrexate. Methotrexate was injected intragastrically twice a week in a dose of 15 mg/kg based on body weight, doxorubicin was injected intraperitoneally in a dose of 10 mg/kg at the first administration, then 5 mg/kg every week with the combination of DMH during the last 8 weeks of the experiment [12].

Carbon enterosorbent of IV generation “Carboline” was intragastrically administered to animals as a suspension in physiological solution daily during 2 weeks after the pathological process was modeled. The daily dose of sorbent was 0.2 g per 100 g of body weight [13]. Animals were withdrawn from the experiment under ketamine anesthesia.

For electron microscopic examination, small pieces of kidney were fixed in 2.5% glutaraldehyde solution, then post-fixed in 1% osmium tetroxide solution in phosphate buffer (pH 7,2-7,4). After dehydration in alcohols and propylene oxide, the fragments were embedded in an Araldite-Epon mixture. The ultrathin sections, prepared by ultramicrotome LKB-3 (Sweden), were contrasted with uranyl acetate and lead citrate by the Reynolds method and analyzed using electron microscope PEM-125K [14].

Results and their discussion. Submicroscopic studies on kidney revealed the significant changes in all nephron structural components under experimentally induced neoplastic chronic intoxication in the application of cytostatic medicine. Glomerular capillaries of renal corpuscles have both wide and narrow lumina, filled with erythrocytes. Endothelial cells revealed various electron density of cytoplasm, some cells are swollen with electron-transparent poles, others are osmiophilic, dense, with hardly visible fenestra. Organelles are significantly damaged, inextensional tubules of granular endoplasmic reticulum are fragmented, little mitochondria with enlightened matrix and partially destroyed cristae are observed. Endothelial cells contain pyknotic and fragmented nuclei and osmiophilic karyoplasm. Basal capillaries membrane is homogeneous, losing its three-layer structure.

The electron light cytoplasm of podocytes and cytotrabeculae contains few destructively changed organelles. Some of cytotrabeculae lose cytopodia and become smooth, densely adjoined to basal membrane. Some of cytopodia are elongated and thin in shape with extended lumina between them. Some cytopodia are thickened in shape and merge together.

The capillaries of peritubular web have irregular lumina. There are widened capillaries with erythrocytes and sludge-effects, slightly narrowed peritubular capillaries. Such morphological state displays congestive and dystrophic changes in epithelial cells of renal convoluted tubules.

Submicroscopic studies defined that a number of proximal tubular epithelial cells have swollen electron light cytoplasm with decreased density of organelles. Epithelial cells with osmiophil karyo- and cytoplasm are observed (Fig. 1). Such epitheliocytes have released ultrastructure of apical and basal poles of cytoplasm. Apical cytoplasm poles of epithelial cells distal tubules are electron and light, swollen, the organelles are practically absent. The basal cytoplasm poles have broken fold plasmolemma and damaged mitochondria. Significant degradation of plasmatic, nuclear and organoid membranes is observed in renal tubular podocytes and proximal and distal tubular epitheliocytes. Such structural disorders have adverse affect on the kidney function and urine formation stages.

Electron microscopic examination of renal cortex with the use of sorption correction caused by neoplastic chronic intoxication and nephrotoxic influence of chemotherapy components revealed that changes in the nephron components are noticeably smaller than in the group of experimental animals where active detoxification has not been applied.

Glomerular capillaries of renal corpuscles and peritubular capillaries are dilated and charged with blood. Endotheliocytes contain nuclei round to oval in shape with euchromatin in karyoplasm. The membranes of the nuclear capsule have distinct contours.

Endotheliocyte cytoplasm is partly swollen and enlightened. However, cytoplasmic poles fenestration has been kept. Basal membrane is focally thickened with three-layer structure and clear boundary. Perivascular edema is present, but it is not as significant as in the group of animals with chronic oncogenic intoxication and combined use of the cytostatics (Fig. 2).

Electron microscope examination of the nephron tubules revealed lower severity of structural changes and the evidence of reparative regeneration processes in comparison with the group of affected animals without the application of sorption correction.

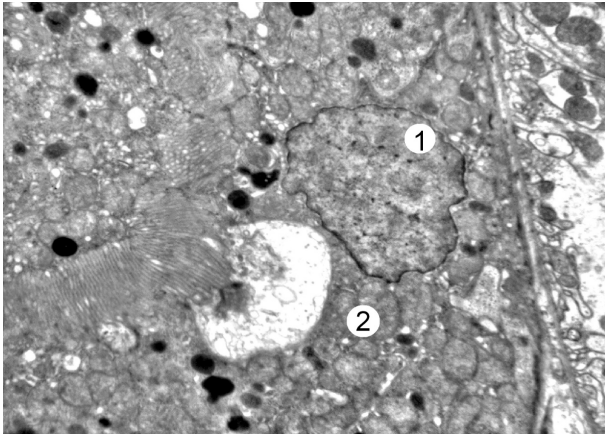


Fig. 1. The ultrastructure of kidney under conditions of DMH's chronic actions and chemotherapy components. The nucleus with intussusception karyolemma (1), osmiophilic cytoplasm (2). x 8 000

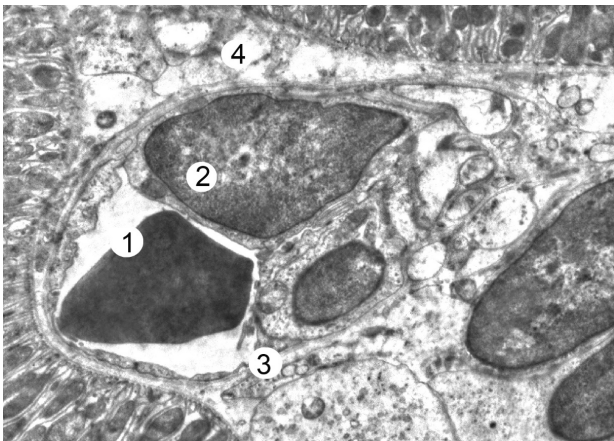


Fig. 2. Ultrastructure of renal hemocapillary at sorption correction of DMH's and cytostatics chronic exposure. Lumen with erythrocyte (1), endotheliocyte (2), basal membrane (3), perivascular space (4). x 12 000

The large majority of nuclei of proximal and distal tubular epithelial cells are round to oval in shape and with sharp contours of nuclear membrane with euchromatin in karyoplasm. Some nuclei include large nucleoli. Plasmolemma folds renew in basal cellular poles, they become more extended, prolong mitochondria are placed among them with distinct contours of cristae. Microvilli are present and well preserved in the apical parts of epitheliocytes of proximal tubules.

Conclusion. The application of carbon enterosorbent of IV generation «Carboline» for experimental neoplastic process correction in combination with chemotherapy components reduces the degree of submicroscopic disorders of structural components of renal cortex in experimental animals.

It is determined that vascular disorders and nephron components changes are significantly less marked than in the group of animals with DMH-induced carcinogenesis without sorption detoxification therapy.

Better condition of filtration barrier components and epitheliocytes of nephron tubules indicates the renewal in urine formation stages in kidneys of experimental animals.

REFERENCES

1. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ: Авіцена, 2002; 156.
2. Крячок І.А., Титоренко І.Б., Алексик О.М. та ін. Ускладнення хімотерапії у разі онкологічних і онкогематологічних захворювань. Електронний ресурс. Режим доступу: www.health-ua.com/articles/3706.html
3. Крячок І.А., Губарева Г.О., Тащів Р.К. та співавт. Терапія супроводу при поліхімотерапії злоякісних новоутворень. Вісник наукових досліджень. 2009; 4: 122-125.
4. Полищук Л.О., Козмин Л.Д., Строяковский Д.Л. и др. Гепатотоксичность химиотерапии колоректального рака: современное состояние проблемы. Русский журнал гепатологии, гастроэнтерологии и колопроктологии 2009; 5: 10–19.
5. Рак в Україні, 2012-2013. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 15. К.: 2014; <http://www.ncru.inf.ua>
6. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника. Саркисов Д.С., Перова Ю.Л. М.: Медицина; 1996: 362.
7. Davankov V.A., Pavlova L.A., Tsyurupa M.P. et al. Polymeric adsorbent for removing toxic proteins from blood of patients with kidney failure. Chromatography B 2000; 739: 73-80.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg; 1986: 56.
9. Galmarini D., Galmarini F. Cancer chemotherapy: A critical analysis of its 60 years of history. Oncology/Hematology 2012; 84: 181–199.
10. Gun'ko V.M., Turov V.V., Kozynchenko O.P. et al. Activation, structural and adsorption features of activated carbons with highly developed micro-, meso-, and macroporosity. Adsorption 2011; 17(3): 453–460.
11. Kaur A., Kaur M., Sharma R., Kumar S. Doxorubicin: a critical review of toxicity. Journal of Pharmacy Research 2012; 5(5): 2890-2894.
12. Nikolaev V.G., Sakhno L.A., Snezhkova E.A. et al. Carbon adsorbents: achievements and perspectives. Experimental Oncology 2011; 33(1): 2–8.
13. Novel Carbon Adsorbent: In Chapter 21. Biomedical Applications of Carbon Adsorbents. Mikhalovsky S.V., Sandeman S.R., Howell C.A. et al. A First Edition. 2012; 639–669.
14. Perše M., Cerar A. The dimethylhydrazine induced colorectal tumours in rat –experimental colorectal carcinogenesis. Radiol Oncol. 2005; 39(1): 61-70.

SUMMARY

SORPTION CORRECTION OF NEPHRON SUBMICROSCOPIC CHANGES CAUSED BY NEOPLASTIC CHRONIC INTOXICATION WITH THE APPLICATION OF CYTOSTATIC THERAPY

¹Soroka Yu., ²Lisnychuk N., ²Demkiv I., ³Oleshchuk O.

¹Ternopil State Medical University, Department of Anaesthesiology and Intensive-Care Medicine; ²Central Scientific Research Laboratory; ³Ternopil State Medical University, Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Ukraine

The electron microscopic changes of the nephron structural components under conditions of dimethylhydrazine (DMH)-induced carcinogenesis with the development of colorectal adenocarcinoma in situ were evaluated.

Destructive changes in epitheliocytes of proximal and distal tubules of the nephron, microcirculation disturbances in renal corpuscles and tubular structure are evidences of disorder in urine formation stages. Administration of cytostatics aggravates the degree of destructive changes in the kidney.

The application of carbon enterosorbent of IV generation "Carboline" for chronic neoplastic endotoxemia correction in combination with chemotherapy components significantly reduces the structural changes of the cortical substance of the kidneys, activates processes of reparative regeneration. The normalization of the morphological structure of the nephron components is an indication of the recovery of the test organ functions.

Keywords: experimental carcinogenesis, cytostatics, enterosorption, kidneys.

РЕЗЮМЕ

СОРБЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ СУБМИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НЕФРОНА, ВЫЗВАННЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ И ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

¹Сорока Ю.В., ²Лисничук Н.Е., ²Демкив И.Я.,
³Олещук А.М.

¹Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Горбачевского, департамент анестезиологии и интенсивной терапии; ²Центральная научно-исследовательская лаборатория, ³департамент клинической фармакологии и фармакологии, Украина

В условиях диметилгидразин-индуцированного канцерогенеза с развитием аденокарциномы толстой кишки

изучены субмикроскопические изменения структурных компонентов нефрона. Деструктивные изменения эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев нефрона, выраженные нарушения микроциркуляции в почечных тельцах и тубулярных структурах свидетельствуют о патологических нарушениях процесса мочеобразования.

Применение цитостатиков в условиях экспериментального канцерогенеза существенно усиливает степень гистологических изменений структурных компонентов нефрона.

Использование углеродного сорбента IV поколения карболайн для коррекции хронического неопластического эндотоксикоза в условиях применения цитостатиков заметно уменьшает структурные изменения коркового вещества почек, активизирует процессы репаративной регенерации. Нормализация морфологической структуры компонентов нефрона является свидетельством восстановления функции исследуемого органа.

რეზიუმე

ქრონიკული ნეოპლასტიური ინტოქსიკაციით და ციტოსტატიკური თერაპიით გამოწვეული ნეფრონის სუბმიკროსკოპული ცვლილებების სორბციული კორექცია

¹ი. სოროკა, ²ნ. ლისნიჩუკი, ²ი. დემკივი,
³ა. ოლეშჩუკი

¹ი. გორბაჩევსკის სახ. ტერნოპოლის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ინტენსიური თერაპიის და ანესთეზიოლოგიის დეპარტამენტი; ²ცენტრალური სამეცნიერო-კვლევითი ლაბორატორია; ³კლინიკური ფარმაცოლოგიის და ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი, უკრაინა

დიმეთილჰიდროზინით ინდუცირებული კანცეროგენეზისა და მსხვილი ნაწლავის ადენოკარცინომის განვითარების პირობებში შესწავლილია ნეფრონის სტრუქტურული კომპონენტების სუბმიკროსკოპული ცვლილებები. ნეფრონის პროქსიმალური და დისტალური მილაკების ეპითელიოციტებში დესტრუქციული ცვლილებები, თირკმლის სხეულაკებსა და ტუბულურ სტრუქტურებში მიკროცირკულაციის გამოსატული დარღვევები მიუთითებენ შარდწარმოქმნის პროცესის პათოლოგიაზე.

ექსპერიმენტული კანცეროგენეზის პირობებში ციტოსტატიკების გამოყენება მნიშვნელოვნად აძლიერებს ნეფრონის სტრუქტურული კომპონენტების ჰისტოლოგიური ცვლილებების ხარისხს. IV თაობის ნახშირბადის სორბენტის - კარბოლაინის გამოყენება ქრონიკული ნეოპლასტიური

ენდოტოქსიკოზის კორექციისათვის ციტოსტატიკების გამოყენების შემთხვევაში საგრძნობლად ამცირებს თირკმლის ქერქოვანი ნივთიერების სტრუქტურულ ცვლილებებს, ააქტიურებს რეპა-

რაციული რეგენერაციის პროცესებს. ნეფრონის კომპონენტების მორფოლოგიური სტრუქტურის ნორმალიზება კი მიუთითებს საკვლევი ორგანოს ფუნქციის აღდგენაზე.

PREVALENCE OF CLEFT LIP AND PALATE IN GEORGIA

^{1,2}Chincharadze S., ¹Vadachkoria Z., ²Mchedlishvili I.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Surgery Direction of Child and Adolescent Stomatology (Dentistry) and Prophylactics of Stomatological (Dental) Diseases, ²Department of Epidemiology and Biostatistics, Direction of Public Health, Georgia

The human congenital malformations are considered as the most serious and urgent medical and social issue, associated with impaired functional activities of different organs and/or the body systems. These defects have been shown to adversely affect social and psychological status of a child. Cleft lip and palate take one of the leading places in the congenial pathology.

Distribution of cleft lip and palate varies unevenly throughout the world. The average prevalence rate is 1.4 cases per 1000 live births, or 1 per 700 neonates [7,13,14], however the frequency varies considerably across different regions of the world. In Asian countries the prevalence was on average 1:500, in Europe - 1:1000, but on the African continent - 1:2500. In many countries, cleft lip and palate are characterized by a tendency toward increase, but in certain regions conversely, there is a tendency to decrease [2,4,10]. It should be noted that, even within a country, prevalence rate of the mentioned pathology varies widely depending on the race and ethnicity [5,9,15].

In general, congenital clefts can be divided into 3 main forms: cleft lip, cleft palate and cleft lip with palate. The ratio of the major forms of congenital clefts varies considerably in many countries of the world [3,12]. Therefore, revealing a leading cleft type is of great practical importance, especially when planning treatment and rehabilitation measures. This pathology is unevenly distributed among boys and girls [6,16]. Determination of the ratio between them also has a practical significance.

It should be noted that the current issues of cleft lip and palate epidemiology are among the most priority problems of medicine, since the knowledge of epidemiological condition of this pathology in the country makes it possible to organize proper prevention and develop multi-stage rehabilitation system.

The aim of our study was to assess epidemiological characteristics of cleft lip and palate in Georgia.

Material and methods. The statistical material for 2006-2015 were obtained from the National Center for Disease Control and Public Health (NCDC&PH) and from the Department of Surgery, Direction of Child and Adult Stomatology (Dentistry) and Prevention of Stomatological (Dental) Diseases of Tbilisi State Medical University, where the patients with this pathology are referred for appropriate medical assistance, to identify the epidemiologic peculiarities of cleft lip and palate in Georgia. The archive materials collected from Tbilisi maternity hospitals and regional centers of Georgia were also used. In order to determine the distribution of this anomaly in the country, the obtained data were compared with those of 1981-1990.

For data processing and statistical analysis the software SPSS v.16 was used.

Results and their discussions. The distribution of cleft lip and palate in Georgia in 2006-2015 is shown in Fig.

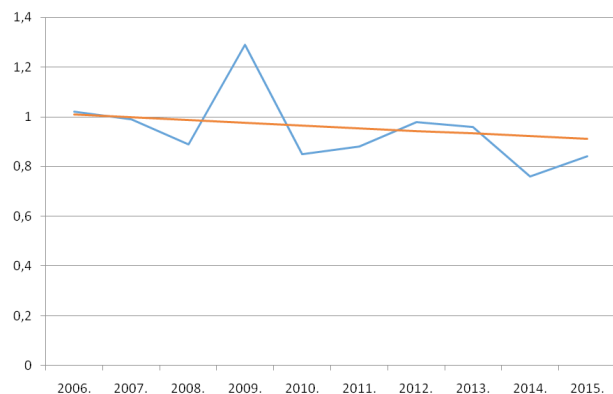


Fig. Distribution of cleft lip and palate in Georgia in 2006-2015(per 1000 live births)

As shown in the figure 1, the rate of births affected by cleft lip and palate in Georgia varied considerably. The average rate was 0.95 ± 0.04 per 1000 live births. The minimum rate has been recorded in 2014-0.76/1000, and the highest was reported in 2009 - 1.29/1000. It should also be emphasized that in 2006-2015 this pathology was characterized by a tendency toward decrease. While the average prevalence rate in 2006-2010 was 1.01/1000, it decreased to 0.88/1000 in 2012-2015, however the difference was statistically insignificant ($p > 0.05$).

The findings were compared with those of 1981-1990 [1]. In the 80's of the last century the rate of birth with a cleft lip and palate in Georgia was 1.05/1000. Currently the prevalence rate of these congenital defects in the country has declined to some extent in comparison to the previous period. It should be mentioned, that in the 80's this pathology had a tendency to increase. While the prevalence of clefts in 1981-1985 was 0.95 cases per 1000 live births, in 1986-1990 the rate increased up to 1.19.

It may be concluded that the prevalence of this pathology in Georgia has slightly decreased in comparison with the last century. This is consistent with available literature, provided by other authors, who also indicate that within the territories investigated by them, congenital cleft lip and palate revealed a tendency toward decrease [2,4,10].

Such a reduction of the prevalence of congenital clefts in the country is likely to be associated with relatively frequent use of vitamins and especially folic acid by women during the first trimester of pregnancy.

As it was previously mentioned, congenital cleft lip and palate were unevenly distributed not only across the world, but in some regions and ethnic groups within one and the same country. In this regard, the distribution of these malformations in different regions of Georgia has been studied (Table).

Congenital cleft is unevenly distributed within the territory of Georgia as well. Most frequently, this malformation was observed in the Mtskheta-Mtianeti region – the fact that, in our opinion, can be explained by the accumulation of a big number of refugees from the Tskhinvali region in this area. The refugees as well as the local population there are under stressful conditions apparently leading to the spread of the pathology. In other regions of the country, congenital clefts are relatively rare. Consequently, according to the distribution of the mentioned pathology, Kakheti was recognized as the second place -1.87/1000. The third place was occupied by Kvemo Kartli -1.56/1000, followed by Shida Kartli - 1.55/1000.

In the remaining regions, the prevalence rate of these defects is lower than the country average. Special accent should be made on Tbilisi, where the rate of cleft lip and palate was no more than 0.80/1000. One of the important reasons for the relatively low rate of congenital clefts in the capital of Georgia maybe related to the more frequent use of folic acid by women during the first trimester of pregnancy, than in the other regions of the country.

Congenital clefts can be divided into 3 basic forms: cleft lip, cleft palate and cleft lip with palate. Their ratio varies significantly across the countries. It presented an interest to know more about the situation in Georgia.

It should be noted that the ratio of these forms of congenital clefts vary considerably by years. But in general, currently, combined cleft lip with palate is the most frequently occurring anomaly in Georgia accounted for 39.8% of all diagnosed congenital clefts. It is known that in many countries, this form of congenital clefts is considered as the most common one. The isolated cleft lip is also very common in Georgia. Its specific share accounts for 36.1%, while cleft palate – for only 24.1%.

Table. Distribution of cleft lip and palate in the regions of Georgia in 2006-2015

Region	The rate of cleft lip and palate per 1000 live births
Tbilisi	0.80
Adjara	0.60
Imereti and Racha	0.79
Shida Kartli	1.55
Kakheti	1.87
Samegrelo and Zemo Svaneti	0.67
Guria	0.56
Samtskhe-Javakheti	0.89
Kvemo Kartli	1.56
Mtskheta-Mtianeti	2.28
In Georgia as a whole	0.95 ± 0.04

Cleft lip and palate were revealed in boys and girls with an unequal frequency. As a rule, cleft lip, as well as cleft lip with palate are more frequent in boys than in girls.

In Georgia cleft lip and palate is also more common among boys (60.3%) than in girls, comprising 39.7% ($p < 0.01$). Actually, boys more often suffer of cleft lip - 64.3%, as well as cleft lip with palate - 63.8%, than girls. The fact, that cleft palate prevails in males, is a matter of special interest. They accounted for 53.6% of all cases. The specific share of girls was 46.4%.

Thus, at present, cleft lip and palate are not very common in Georgia, especially in comparison with the data of the 80's of the last century. The prevalence rate of these malformations in our country is lower than in other countries of the world, however this figure is quite high in some regions of Georgia. This pathology in Georgia is characterized by some epidemiological peculiarities that should be considered for development and rationale of preventive and rehabilitation measures.

REFERENCES

1. ზ. ვადაჭკორია. სასის თანდაყოლილი ნაპრა-ლის მქონე ბავშვთა სამედიცინო რეაბილიტაციის ძირითადი ასპექტები. მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორის დისერტაციის ავტორეფერატი. თ.: 1996; 96.
2. Игнатъева О. В. Врожденные расщелины верхней губы и неба у детей в Чувашской Республике и оптимизация их лечения. Acta medica Eurasica 2015; 3; 16-18.
3. Ajike S.D., Adebala R.A., Efunkoya A. et al. Epidemiology of adult cleft patients in North-western Nigeria: our experience. Ann Afr. Med. 2013; 12(1): 11-15.
4. Antoszewski R., Fijalkowska M. The prevalence of cleft lip and/or palate in children from Lodz in year 2001-2010. Pol. Przegl. Chir. 2013; 85(6): 329-332.
5. Bell J.C., Raynes-Greenow C., Bower C. et al. Descriptive epidemiology of cleft lip and cleft palate in Western Australia. Birth. Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2013; 97(2): 101-108.
6. Burg M.L., Chai Y., Yao C.A., et al. Epidemiology, etiology and treatment of isolated cleft palate. Front Physiol. 2016; 1(7):67.
7. Dixon M.J., Marazita M.L., Beaty T.H., Murray J.C. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. Nat. Rev. Genet. 2011; 12(3):167-178.
8. Gundlach K.K., Maus C. Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and world-wide. J. Cranio-maxillofac. Surg. 2006; 34 (suppl.2): 1-2.
9. Jalilevard N., Jalaie S. Prevalence of cleft lip and palate among four provinces in the West and North-west of Iran. J. Res. Med. Sci. 2015; 20(6):548-553.
10. Lee C.W., Hwang S.M., Lee Y.S. et al. Prevalence of orofacial clefts in Korean live births. Obstet. Gynecol. Sci. 2015; 58(3):196-202.

11. Mai C.T., Cassell C.H., Meyer R.E. et al. Birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2007 to 2011: highlighting orofacial clefts. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2014; 100(11):895-904.
12. Matthews J.L., Oddone-Paolucci E., Harrop R.A. The epidemiology of cleft lip and palate in Canada, 1998 to 2007. Cleft Palate Craniofac. J. 2015; 52(4):417-424.
13. Mossey P.A., Little G., Munger R.G. et al. Cleft lip and palate. Lancet 2009; 374(9703):1773-1785.
14. Panamonta V., Pradubwong S., Panamonta M., Chowchuen B. Global birth prevalence of orofacial clefts: a systematic review. J. Med. Assoc. Thai. 2015; 98: Suppl. 7:11-21.
15. Tanaka S.A., Mahabir R.C., Jupiter D.C., Menezes J.M. Updating the epidemiology of cleft lip with or without cleft palate. Plast. Reconstr. Surg. 2012; 129(3):511-518.
16. Watkins S.E., Meyer R.E., Strauss R.P., Aylsworth A. S. Classification, epidemiology and genetics of orofacial clefts. Clinics in Plastic Surgery 2014; 41(2): 149-163.

SUMMARY

PREVALENCE OF CLEFT LIP AND PALATE IN GEORGIA

^{1,2}Chincharadze S., ¹Vadachkoria Z., ²Mchedlishvili I.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Surgery Direction of Child and Adolescent Stomatology (Dentistry) and Prophylactics of Stomatological (Dental) Diseases, ²Department of Epidemiology and Biostatistics, Direction of Public Health, Georgia

Cleft lip and palate take significant place in congenital malformations. We aimed to study epidemiological peculiarities of these pathologies in Georgia for 2006-2015. We compared magnitude of its distribution with the data from 1981-1990.

Prevalence of cleft lip and palate in Georgia in 2006-2015 was 0.95 ± 0.04 per 1000 live births, while in 1981-1990 it was 1.05, i.e. in contrast to 1980's frequency of these pathological conditions decreased to some extent.

Distribution of cleft lip and palate varies across the country regions. The most intensive spread has been observed in Mtskheta-Mtianeti region, where prevalence composed 2.28/1000. In the rest of the regions frequency of these pathologies is significantly lower. For instance, in Kakheti the rate is equal to 1,87/1000, in Kvemo Kartli - 1.56/1000, in Shida Kartli - 1.55/1000. In the rest of the regions prevalence rate is lower than the country average. It should be noted that in Tbilisi the rate is as low as 0.80/1000. The lowest level has been reported in Guria - 0.56/1000.

Currently cleft lip with palate is the most frequently occurring anomaly in Georgia accounting for 39.8% of all

congenital malformations. Cleft lip alone ranks the second - 36.1%, followed by cleft palate (24.1%). These pathologies are more frequent in boys than in girls. 60.3% of the cases are reported in males, in contrast to girls - 39.7% ($p < 0.01$). Usually, cleft palate is the most common among girls, but in our case, it had higher prevalence among boys, 53.6% vs. 46.4%.

Thus cleft lip and palate distribution in Georgia is characterized by epidemiological peculiarities, which should be considered in implementation of preventive measures.

Keywords: Cleft lip and palate, epidemiology, Georgia.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ РАСЩЕЛИНЫ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА В ГРУЗИИ

^{1,2}Чинчарадзе С.Д., ¹Вадачкорია З.О.,
²Мchedlishvili И.М.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии, направление стоматологии детей и подростков и профилактики стоматологических заболеваний; ²департамент эпидемиологии и биостатистики, направление общественного здоровья, Грузия

Среди врожденных пороков челюстно-лицевой области ведущее место занимают расщелины верхней губы и неба. Целью настоящего исследования явилось изучение эпидемиологических особенностей этой патологии в Грузии по данным 2006-2015 гг. в сравнении с данными 1981-1990 гг.

Частота рождения детей с расщелинами верхней губы и неба в Грузии за 2006-2015 гг. составила $0,95 \pm 0,04$ на 1000 живорожденных детей, за 1981-1990 гг. - 1,05, т.е. по сравнению с 80-ыми годами прошлого столетия частота данной патологии среди живорожденных детей несколько сократилась.

Врожденные расщелины верхней губы и неба в регионах Грузии распространены неравномерно. Интенсивнее они распространены в Мцхета-Мтианетском регионе - 2,28/1000. В других регионах страны этот порок встречается сравнительно реже: его частота в Кахети составляет 1,87/1000, в Квемо Картли - 1,56/1000, в Шида Картли - 1,55/1000. В остальных регионах показатель распространенности расщелин губы и неба ниже среднереспубликанского уровня. Следует отметить, что в Тбилиси частота этой патологии составляет 0,80/1000. Самый низкий показатель наблюдается в Гурии, где частота этой патологии всего 0,56/1000.

Самой распространенной формой врожденных расщелин в Грузии являются сочетанные расщелины верхней губы и неба - 39,8%. Второе место занимает расщелина верхней губы - 36,1%, на расщелины неба приходится всего 24,1%. Изучаемая патология в Грузии чаще распространена среди мальчиков. 60,3% всех случаев приходится именно на них, на девочек - 39,7% ($p < 0,01$). По данным литературы, расщелина неба чаще встречается у девочек, однако на нашем материале эта патология опять таки более часто отмечается у мальчиков. Удельный вес девочек при этой форме расщелины составляет 46,4%.

Таким образом, в Грузии врожденные расщелины верхней губы и неба характеризуются целым рядом особенностей, что следует учитывать при разработке и обосновании профилактических мероприятий.

რეზიუმე

ზედა ტუჩისა და სასის თანდაყოლილი ნაპრალის გავრცელება საქართველოში

^{1,2}ს. ჭინჭარაძე, ¹ზ. ვადაჭორია, ²ი. მჭედლიშვილი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა და მოზარდთა სტომატოლოგიისა და სტომატოლოგიურ დაავადებათა პროფილაქტიკის მიმართულება, ქირურგიის დეპარტამენტი; ²საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის მიმართულება, ეპიდემიოლოგიისა და ბიოსტატისტიკის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ყბა-სახის მანკების განვითარების ეპიდემიოლოგიური თავისებურებების შეფასება საქართველოში 2006-2015 წწ.

ზედა ტუჩისა და სასის თანდაყოლილი ნაპრალის გავრცელების მაჩვენებელი საქართველოში 2006-2015 წწ. შეადგენდა $0,95 \pm 0,04$ 1000 ცოცხლადშობილ ბავშვზე, ხოლო 1981-1990 წწ. - 1,05; ანუ მეოცე საუკუნის 80-იან წლებთან შედარებით მოცემული პათოლოგიის სიხშირე ახალშობილ ბავშვებში შემცირდა.

ზედა ტუჩისა და სასის თანდაყოლილი ნაპრალის სიხშირის მაჩვენებელი საქართველოს რეგიონებში განსხვავებულია: კახეთში - 1,87/1000, ქვემო ქართლში - 1,56/1000, შიდა ქართლში - 1,55/1000. სხვა რეგიონებში ამ მანკის სიხშირე ქვეყნის საშუალო მაჩვენებელზე დაბალია. ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი მცხეთა-მთიანეთის რეგიონშია - 2,28/1000. ყველაზე დაბალი მაჩვენებელი გურიაშია, სადაც ამ პათოლოგიის სიხშირე 0,56/1000. თბილისში ეს მაჩვენებელი 0,78/1000.

ზედა ტუჩისა და სასის კომბინირებული ნაპრა-
ლი საქართველოს მასშტაბით ყველაზე ხში-
რად აღინიშნება - 39,8%, შემდეგ - ზედა ტუჩის
იზოლირებული ნაპრალი - 36,1%, სასის ნაპრალი
- 24,1%. შესწავლილი პათოლოგია საქართველო-
ში ბიჭებში მეტადაა გავრცელებული - 60,3%;
გოგონების ხვედრითი წილი შეადგენს 39,7%
($p < 0,01$). ლიტერატურული მონაცემების მიხედ-
ვით, რომ სასის თანდაყოლილი ნაპრალი უფრო
ხშირია გოგონებში, ხოლო ჩვენი კვლევის მო-

ნაცემების მიხედვით კი - ბიჭებში; გოგონების
ხვედრითი წილი თანდაყოლილი ნაპრალის ამ
ფორმის დროს 46,4% შეადგენს.

ამრიგად, ზედა ტუჩისა და სასის თანდაყო-
ლილი ნაპრალის გავრცელება საქართველოში
გამოხატული თავისებურებებით ხასიათდება,
რაც აუცილებლად უნდა იქნას გათვალისწინე-
ბული პროფილაქტიკური ღონისძიებების დაგეგ-
მვის დროს.

THE PECULIARITIES OF TREATMENT OF UNCOMPLICATED AND COMPLICATED DENTAL INJURIES CAUSED BY TRAUMA

Mamaladze M., Nizharadze N., Vadachkoria O.

*Tbilisi State Medical University, Department of Odontology; Dental Clinic, Training and Research Center -
"UniDent"; Dr. Thomas Lehmanns Dental Clinic, Neumunster, Germany*

The odontology is a branch of therapeutic dentistry, which studies diseases, injuries of hard and soft tissues of the teeth as well as the principles and methods of their management. Dental injuries caused by trauma are considered under these pathologies as well. The injuries in both juvenile and adult ages might be seen as the second most common form of hard tissue pathologies, after caries. Of body injuries occurring in everyday life, during sports activities or accidents, dental trauma comprises 24.4%.

In different age groups the same type of trauma affects the teeth with different frequencies. For instance, accident related dental trauma in children and adults affected permanent teeth in 30% and deciduous teeth in 20%, respectively. It should also be noted that front teeth are more susceptible to traumatic injuries compared to the incisors. Upper front teeth were injured in 72% of cases, while lower central, upper lateral incisors, canines and premolars only in 6-8% [1,6,7].

It should be emphasized that the severity of dental traumas depends on the type and extent of the injury. Dental injury caused by trauma can result in complete (avulsion) and/or incomplete (exarticulation, extrusion) displacement of a tooth. Partial displacement of deciduous teeth has been reported in 81.4% of cases, and of permanent teeth - in 43%.

Dental injury can be result of either direct or indirect trauma. In the former, trauma occurs when the agent affects a tooth directly, while in the latter, jaws and/or face and cranial bones are affected. A strong, „fast as lightning“ impact most often affects dental crown. A weak and dull

impact (thump) extends toward the root apical direction resulting in avulsion of the tooth and root fracture [2].

If a dental trauma were caused by elastic blunt object, or trauma affected the lip, the risk of dental crown injury would be reduced, but the risk of root displacement and/or alveolar ridge injury would increased.

Dental injury caused by trauma has been always considered as an emergency condition. In case of crown injuries, the vitality of dental pulp is under threat. In fact, it is natural that damage to teeth and supporting structures requires prompt management of the given situation. The dental pulp condition and consequently, treatment manipulations or approaches differ in cases of extra- and intra-alveolar injuries (for both complicated cases: with pulp exposure and without pulp exposure). If the injury affects only enamel, a probability of pulp necrosis is 1%. An enamel-dentin fracture, that occurs simultaneously, enhances the risk up to 3%, root fracture - up to 20%, while different types of displacement - up to 50-80% [10].

Pulp necrosis was revealed in 53% of dental injuries (fractures and dislocations), 7% of which were lateral and/or apical root resorptions [9].

According to all the above-mentioned, different types of injuries require appropriate diagnostics and rational treatment.

Unlike dental carious and non-carious diseases, that might be successfully managed using the complex preventive

and treatment methods, dental injuries are difficult and often impossible to prevent and/or predict. It is worthy to note the fact that clinical diagnostics of visible and invisible dental injuries is not particularly difficult compared to X-ray-based diagnostics. Luxation, intrusion, extrusion and especially avulsion of the teeth are clinically visible injuries. They are often accompanied by the trauma of surrounding soft tissues. All this facilitates clinical identification of the type of dental injuries. As for the X-ray diagnostics the dental root fracture lines are clearly visible which complicates the process of diagnosis.

If the X-ray beam travels perpendicular to the fracture line (along the longitudinal axis of the tooth) it is difficult to identify the line by the X-ray, while mesio-distal or vestibular-oral fracture lines are better „read“ [4].

Due to all of the above, implementation of rational treatment for dental injuries caused by trauma, is the most pressing issue the dentists are facing today. Treatment plan/options always depend on the type and severity of the injury.

In all cases, the combined treatment includes: care of visible wound, fixation of teeth, performance of surgical manipulations, determining the need of endodontic treatment, restorations and orthodontic consultation [3,5,8].

The recorded clinical cases include descriptions of traumatic dental injuries of various types, as well as ongoing procedures.

Material and methods. *Clinical Case 1.*

A 13-year-old boy suffering from everyday life trauma (ELT). Together with injuries of face and oral mucosa, the tooth 2.1 trauma was also revealed. Clinically, vertical partial displacement of the tooth (extrusion) with root fracture in the apical third was observed (Figs. 1,2).

After conducting appropriate clinic diagnostic studies the dental treatment protocol was developed:

- Assessment of current condition of the tissues surrounding the affected tooth and appropriate medication treatment (therapy).
- Careful repositioning of the tooth back into the alveolar socket and fixation of gingival, vestibule-oral segment with the suture.
- Teeth splinting with adhesive splint for 10 days.
- Endodontic treatment and obturation using Thermoafil system.
- Restoration of 2.1 and 1.1. crowns and splinting the front teeth with oral retainer.
- Defining the rehabilitation period, disease monitoring at 6, 12 and 24 months and detecting the possible outcomes, risks and prognosis of the disease for patient and his parents.



Fig. 1. Tooth 2.1 root fracture in vestibule-oral direction in apical third

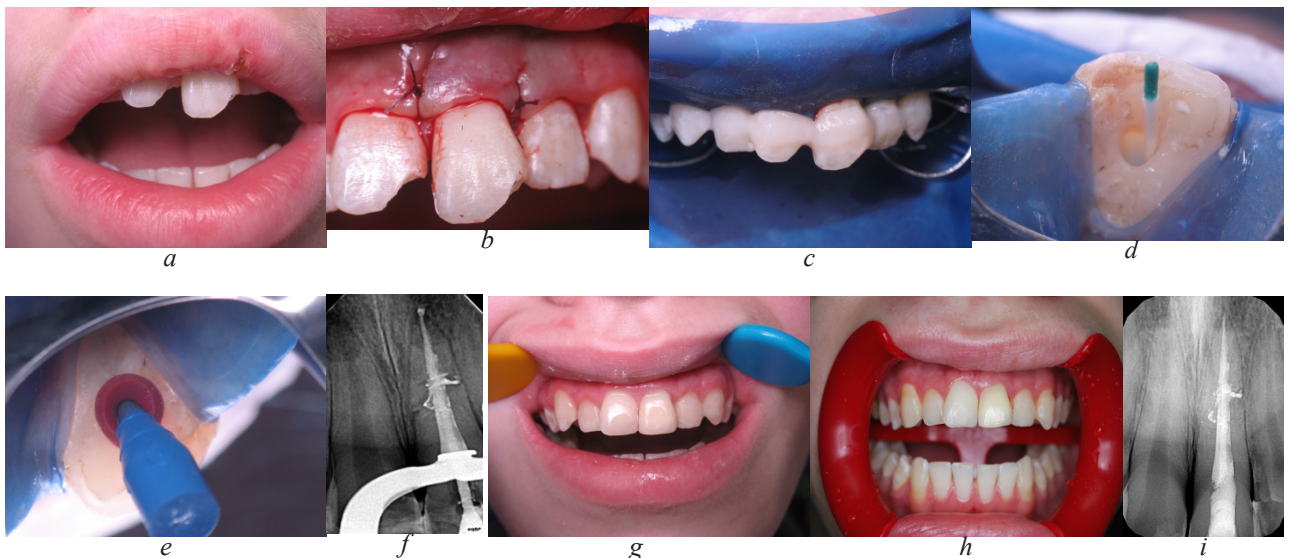


Fig. 2. Patient R.M. Clinical states at different stages of treatment

a - tooth 2.1 vertical extrusion; b - fixation of gingival, vestibulo-oral segments; c - tooth vestibular fixation with adhesive splint; d - fragment of endodontic treatment; e - dental root obturation by thermo obturation; f, g - tooth 2.1 after endodontic treatment and restoration; h, i - 3 years after treatment

Clinical Case 2.

An 8-year-old boy injured the teeth 1.1 and 2.1. As a result, upper lip and teeth surrounding mucosa have been damaged. Tooth 1.1 oral luxation and vertical extrusion with multiple cracks on dental crown have been observed. Tooth 2.1 luxation in the vestibular direction. Visiographic X-ray test revealed root fracture in its middle third. Pulp vitality was (9 mkA) fixed by determining electro-odontometric potential of the tooth. Decision was made to perform tooth splinting without endodontic intervention (Fig. 3).

The treatment protocol in this case was as follows:

- Assessment of clinical condition of oral cavity, damaged tooth (teeth) and mucose membrane.
- X-ray visiographic and electrometric examinations of the teeth.
- Determining the degrees of luxation and extrusion.
- Repositioning the tooth back into the socket.
- Front teeth splinting with adhesive splint.
- Monitoring course of the condition (at 6, 12, 24, 36 months).
- Consultation with the orthodontist.
- Detecting the possible outcomes, risks and prognosis of the disease for patient and his parents.



*Fig. 3. Patient – N.K. 1.1 luxation and extrusion 2.1 luxation
a - visiographic X-ray diagnostics of the teeth; b - 1.1; 2.1 position in oral cavity
(1.1 oral luxation with vertical extrusion, 2.1 luxation in vestibular direction);
c, d - vestibulo- oral splinting of the teeth;
e, f - clinical condition (status) at 6 months after treatment;
g, h - clinical condition of the teeth and X-ray examination at 12 months after treatment*

Conclusion. Physical and psycho-emotional development of the child, as well as the social environment has a great impact on overall health of the body including the oral cavity. The lifestyle of a child and age-specific, often miscalculated and underestimated frequency of their actions/ behaviors increases the risk of injuries to the body including the tissues of oral cavity and teeth.

Creating a safe environment for children, providing maximally possible care and attention by parents, teachers and the society in general are the conditions, the totality of which is considered to be the main factors for avoiding the injuries in juvenile age. Notwithstanding the foregoing, development of an absolute standard that can be used as a criterion for prevention of oral and dental injuries is impossible. The unexpected circumstances or unforeseen accidents are still considered as the real causes of injuries.

Consequently, timely use of modern diagnostic hardware/ approaches, selection of optimal, individual plans of treat-

ment and disease monitoring are considered necessary conditions to avoid further complications.

REFERENCES

1. Andreasen JO, Bakland LK, Flores MT, Andreasen FM, Andersson L. Traumatic Dental Injuries, A Manual. Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex. 3rd ed. 2011:1-11.
2. Andreasen JO, Ahrensburg SS, Tsilingaridis G. Root fractures: the influence of type of healing and location of fracture on tooth survival rates - an analysis of 492 cases. Dent Traumatol. 2012;28:404-409.
3. Alkhalifa JD, Alazemi AA. Intrusive luxation of permanent teeth: a systematic review of factors important for treatment decision-making. Dent Traumatol. 2014;30:169-175.
4. Cohenca M, Simon JH, Roges R, Moragy, Malfax JM. Clinical Indications for digital imaging in dento-alveolar trauma. Part 2: root resorption. Dental Traumatol. 2007;23:95-104.

5. Cvek M, Tsilingaridis G, Andreasen JO. Survival of 534 incisors after intra-alveolar root fracture in patients aged 7-17 years. *Dent Traumatol.* 2008; 24:379-387.
6. DiAngelis AJ, Andreasen JO, Ebeleseder KA, Kenny DJ, Trope M, Sigurdsson A, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 1. Fractures and luxations of permanent teeth. *Dent Traumatol.* 2012; 28:2-12.
7. Glendor U. Epidemiology of traumatic dental injuries – a 12 year review of the literature. *Dent Traumatol* 2008;24(6):603-11.
8. Hinckfuss S, Messer LB. Splinting duration and periodontal outcomes for replanted avulsed teeth, a systematic review. *Dent Traumatol.* 2009; 25(2):150-7.
9. Trope M. Treatment of the immature tooth with a non-vital pulp and apical periodontitis. *Dent Clin N Am* 2010; 54:313-324.
10. Wang C, Qin M, Guan Y. Analysis of pulp prognosis in 603 permanent teeth with uncomplicated crown fracture with or without luxation. *Dent Traumatol.* 2014:1-5.

SUMMARY

THE PECULIARITIES OF TREATMENT OF UNCOMPLICATED AND COMPLICATED DENTAL INJURIES CAUSED BY TRAUMA

Mamaladze M., Nizharadze N., Vadachkoria O.

Tbilisi State Medical University, Department of Odontology; Dental Clinic, Training and Research Center "UniDent"; Dr. Thomas Lehmanns Dental Clinic, Neumunster, Germany

Trauma related injuries of permanent teeth occur frequently and are the most pressing issue the dentists are facing today. In different age groups the same type of trauma affects the teeth with different frequencies. For instance, accident related dental trauma in children and adults affected permanent teeth in 30% and deciduous teeth in 20%, respectively. It should also be noted that front teeth are more susceptible to traumatic injuries compared to the incisors. Upper front teeth were injured in 72% of cases, while lower central, upper lateral incisors, canines and premolars only in 6-8%.

The severity of dental injury depends on the type and extent of the trauma. Dental injury can be result of either direct or indirect trauma. A strong, «fast as lightning» impact most often affects the dental crown. A weak and dull impact (thump) extends toward the root apical direction resulting in avulsion of the tooth and root fracture

Dental injury caused by trauma has been always considered as an emergency condition. It requires prompt complex treatment methods from maintaining pulp vitality to tooth extraction option.

Treatment plan always depends on the type and severity of the injury and on current clinical condition of tooth. In all cases, the combined treatment includes: care of visible wound, fixation of teeth, performance of surgical manipulations, determining of the need of endodontic treatment, restorations and orthodontic consultation.

The recorded clinical cases include descriptions of dental injuries of various types, as well as performed diagnostic and treatment procedures. In both cases root was fractured by impact. In Clinical Case 1 the tooth 2.1 vertical partial displacement of the tooth (extrusion) with root fracture in the apical third was observed; Clinical Case 2 - 1.1 dental root fracture in its middle third and vertical extrusion. Treatment strategy is dictated by pulp condition (Assessment of pulp vitality and status). In both cases, the complex treatment protocol included repositioning of the teeth back into the alveolar socket and their fixation. In tooth 2.1 treatment endodontic therapy was necessary treatment of choice, while in another case (tooth 1.1) endodontic intervention was not indicated. X-ray visiographic diagnostics and clinical examinations of the teeth (after 1 and 3 years monitoring) revealed positive outcomes. Patients are under monitoring of clinical condition.

Keywords: c

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕОСЛОЖНЕННЫХ И ОСЛОЖНЕННЫХ ТРАВМ ЗУБОВ

Мамаладзе М.Т., Нижарадзе Н.О., Вадачкория О.З.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент одонтологии; Стоматологическая клиника, Учебно-научный центр "UniDent"; Стоматологическая клиника доктора Томаса Лемана, Неумюнстер, Германия

Травматические повреждения постоянных зубов встречаются весьма часто и всегда создают проблему врачу. Однотипные травмы по-разному повреждают постоянные и молочные зубы. Постоянные зубы страдают в 30% случаев, молочные - в 20%. Чаще повреждаются фронтальные зубы, реже - жевательные. В 72% случаев подвержены травмам верхние центральные зубы, тогда как латеральные, нижние фронтальные, клыки и премоляры всего лишь в 6-8%. Степень повреждения зубов зависит от типа и силы травмы. Немаловажную роль играет и направление травматической силы, которая бывает прямой и непрямой. Сильный, «молниеносный» удар, в основном, повреждает коронковую часть зуба, а более слабый, тупой удар распространяется по направлению вертикальной оси зуба и часто вызывает вывих, а порой и перелом корня.

В целом травма зуба рассматривается как неотложное состояние, требующее немедленного вмешательства. Объем медицинских вмешательств включает комплекс мероприятий от сохранения жизнедеятельности пульпы до удаления зуба. Выбор тактики лечения зависит, с одной стороны, от типа и силы травмы, а с другой - от клинического состояния зуба. В любом случае целесообразно проведение таких процедур, как обработка поврежденных околозубных тканей, надежная фиксация зуба(ов), определение показаний к эндодонтическим и/или хирургическим вмешательствам, реставрация зуба и консультация ортодонта.

В представленной статье описаны клинические случаи травматических повреждений фронтальных зубов. В обоих случаях сила удара вызвала перелом корней зубов. В первом – в апикальной трети корня с экструзией зуба 2.1, во втором - в коронарной трети, также с частичным вывихом зуба 1.1. Оценка физиологических параметров пульпы позволила определить дальнейший курс лечения. В комплекс лечебных мероприятий в обоих случаях включено позиционирование зубов в альвеолярной лунке и дальнейшее их шинирование. Однако, если в зубе 2.1 проведено эндодонтическое лечение, то во втором случае (зуб 1.1) обошлись без вмешательства в интраденте. Оценка клинико-рентгенологического состояния зубов спустя 1 и 3 года наблюдений выявила положительные результаты. Пациенты находятся под диспансерным наблюдением для дальнейшего мониторинга клинического состояния.

რეზიუმე

კბილთა გაურთულებელი და გართულებული ტრავმების მკურნალობის თავისებურებები

მ. მამალაძე, ნ. ნიჟარაძე, ო. ვადაჭკორია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ოდონტოლოგიის დეპარტამენტი; სტომატოლოგიის კლინიკა და სასწავლო-კვლევითი ცენტრი „უნიდენტ“; დოქტორ ტომას ლემანის სტომატოლოგიური კლინიკა, ნეუმუნსტერი, გერმანია

მუდმივი კბილების ტრავმული დაზიანებები საკმაოდ ხშირია და ექიმს სერიოზული გამოწვევის წინაშე აყენებს. ერთი და იგივე ტიპის ტრავმა სხვადასხვა ასაკში კბილებს სხვადასხვაგვარი სისშირით აზიანებს. უბედური შემთხვევის დროს ბავშვთა და მოზარდთა ტრავმებისას მუდმივი კბილები 30% სისშირით ზიანდება, სარძევეები კი - 20%. ფრონტალური კბილები უფრო მეტად ექვემდებარება ტრავმას, ვიდრე სადენტო. ტრავმის დროს ზედა ფრონტალური კბილები 72%-ში ზი-

ანდება, ქვედა ცენტრალური, ზედა ლატერალური საჭრელები, ეშვები და პრემოლარები კი - 6-8%. კბილთა დაზიანების სიმძიმე ტრავმის ტიპსა და სიმძლავრეზეა დამოკიდებული, რომელიც შეიძლება იყოს პირდაპირი და არაპირდაპირი. ძლიერი, „ელვისებური“ დარტყმა უხშირესად კბილის გვირგვინს აზიანებს. სუსტი, ყრუ დარტყმის დროს კი დამაზიანებელი ძალა ფესვის აპიკალური მიმართულებით ვრცელდება, რაც შედეგად კბილის ამოვარდნილობას და ფესვის ფრაქტურას იწვევს.

კბილის ტრავმა ყოველთვის განიხილება, როგორც გადაუდებელი მდგომარეობა, როდესაც მწვავედ დგება საკითხი ტრავმით დაზიანებული კბილების რაციონალური მკურნალობის შესახებ. სამედიცინო ჩარევა მოიცავს კომპლექსურ ღონისძიებებს, რომლებიც მიმართულია პულპის ცხოველყოფილობის შენარჩუნებიდან კბილის ექსტრაქციამდე.

მკურნალობის სქემა ყოველთვის დამოკიდებულია ტრავმის ტიპზე, სიმძიმეზე და კბილის კლინიკურ მდგომარეობაზე. ყველა შემთხვევაში მკურნალობის კომპლექსი ხილული ჭრილობის მოვლას, კბილთა ფიქსირებას, ქირურგიული მანიპულაციების შესრულებას, კბილთა ენდოდონტური მკურნალობის საჭიროების განსაზღვრას, მათ რესტავრაციასა და ორთოდონტიან კონსულტაციას მოიცავს.

სტატიაში აღწერილია ფრონტალურ კბილთა სხვადასხვა ტიპის ტრავმისა და ჩატარებული მკურნალობის 2 შემთხვევა. ორივე შემთხვევაში აღინიშნებოდა კბილის ფესვის მოტეხილობა: პირველ შემთხვევაში 2.1 კბილის ვერტიკალური, ნაწილობრივი ამოვარდნილობა (ექსტრუზია) ფესვის მოტეხილობით მწვერვალოვან მესამედში; მეორე შემთხვევაში - ფესვის მოტეხილობა მის შუა მესამედში ნაწილობრივი ამოვარდნილობით (ექსტრუზია). მკურნალობის სქემას განსაზღვრავს პულპის მდგომარეობა (ფიზიოლოგიური პარამეტრების შეფასება). ორივე სიტუაციაში მკურნალობის კომპლექსი მოიცავდა კბილთა რეპოზიციას კბილბუდეში და ფიქსაციას: პირველ შემთხვევაში ჩატარდა 2.1 კბილის ენდოდონტური მკურნალობა, მეორე შემთხვევაში 1.1 კბილი ენდოდონტურ მკურნალობას არ დაექვემდებარა. სათანადო კლინიკურ-დიაგნოსტიკური გამოკვლევებმა (მონიტორინგი 1 და 3 წელიწადში) გამოვლინდა დადებითი შედეგები. პაციენტები იმყოფებიან დისპანსერულ დაკვირვებაზე კლინიკური მდგომარეობის შემდგომი მონიტორინგისთვის.

ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Селезнева С.В., Сняченко О.В., Забара А.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина;
Медицинский центр Ukrgeorgmedical, Батуми, Грузия

Ревматоидный артрит (РА) относится к наиболее частым воспалительным заболеваниям суставов, приводящим к стойкой инвалидизации и ранней смертности больных [1,5]. Одним из частых проявлений РА является поражение позвоночника [6], которое значительно ухудшает качество жизни пациентов [15]. Поражение межпозвоночных сочленений и дугоотростчатых суставов позвоночника при РА позволяют диагностировать обзорная рентгеноспондилография и сонография, компьютерная и магнитно-резонансная томография [9,12]. Для таких больных весьма характерна атланто-аксиальная вертебральная неустойчивость [13], диагностическим методом выбора которой является именно магнитно-резонансная томография [7].

В связи с частым развитием остеопороза позвонков, РА считается фактором риска спинальных переломов [2,8]. Описано развитие квадрипареза как осложнения ревматоидной спондилопатии [10], а также стенозирование шейной позвоночной артерии, которое зачастую протекает бессимптомно [14], однако может вызывать нарушения мозгового кровообращения [16]. Следует отметить, что сдавление спинного мозга вследствие ревматоидной спондилопатии часто сочетается с развитием периферической нейропатии (ПНП) [4].

Целью данного исследования явилась оценка поражения позвоночника у больных различными вариантами течения ревматоидного артрита и выявление факторов, его определяющих.

Материал и методы. Под наблюдением находился 131 больной РА в возрасте от 18 до 79 лет (в среднем, $45 \pm 1,0$ лет), среди которых было 18,3% мужчин и 81,7% женщин. Длительность заболевания составила $10 \pm 0,7$ лет. Рентгенологическая стадия артрита (RSA) установлена в 7,6% случаев заболевания, II – в 38,2%, III – в 35,1%, IV – в 19,1%. Серопозитивность по ревматоидному фактору (RF) отмечена у 77,1% от числа обследованных пациентов, а по наличию антител к цитруллиновому циклическому пептиду (АССР) – у $\frac{3}{4}$. Внеуставная (системная) форма болезни имела место в 42,8% наблюдений, системный остеопороз – в 67,2%, причем, параметры метакарпального индекса Барнетта-Нордина (MCI) и минеральной плотности кости (MDV) были соответственно равны $0,42 \pm 0,005$ о.е. и $-1,53 \pm 0,081$ SD. Дигитальный артериит диагностирован у 6,1% от числа пациентов, офтальмопатии (увеит, склерит, кератит) – у 5,3%, миозит или миалгии

– у 13,7%, лимфаденопатия – у 3,1%, поражение ССС (миокарда, эндокарда, клапанов) – у 37,4%, серозиты (плеврит, перикардит) – у 4,6%, пневмонит (интерстициальный, фиброзирующий альвеолит, ревматоидные узлы) – у 7,6%, поражение почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, амилоидоз) – у 15,3%, печени (криптогенный гепатит) – у 9,2%, синдром Шегрена – у 3,8%, гипотиреоз – у 8,4%, энцефалопатия (дисциркуляторная, астеновегетативный и кортиконуклеарный синдромы) – у 6,9%, ПНП – у 13,0% (в соотношении «поли- : моно-» как 5:1).

Пациентам выполняли рентгеновское (аппарат «Multix-Compact-Siemens», Германия) и ультразвуковое (сонографы «Envisor-Philips», Нидерланды и «ATL3500-Siemens», Германия) исследования периферических, крестцово-подвздошных и позвоночных суставов с подсчетом MCI, MDV посредством двух-энергетической рентгеновской остеоденситометрии проксимального отдела бедренной кости (денситометр «QDR-4500-Delphi-Hologic», США), проводили постоянно-волновую доплерографию экстракраниальных сосудов («Aplia-XG-Toshiba», Япония), компьютерную («Somatom-Emotion-6 Siemens», Германия) или магнитно-резонансную («Gygoscan-Intera-Philips», Нидерланды) томографию позвоночника.

Рассчитывали индексы Ричи и Лансбури (IL). Для оценки общей активности заболевания определяли показатель DAD в баллах, а при определении степени активности суставного синдрома использовали критерий DAS28. Интегральный индекс тяжести артрита (IWA) оценивали по формуле: $IWA = \frac{1}{2} \times AS$, где AS – аналоговая шкала интенсивности $\arcsin \sqrt{IL}$ лгий. Индекс прогрессирования артрита (IPA) высчитывали по формуле: $IPA = [(RSA)^2 + \Sigma] : DD$, где S – сумма рентгеносонографических признаков, DD – длительность клинической манифестации артрита. Параметры DAD оказались равны $2 \pm 0,1$ баллам (I степень констатирована в 25,2% наблюдений, II – в 35,9%, III – 38,9%), а DAS28 – $5 \pm 0,1$ о.е. Индекс тяжести ПНП определяли по формуле: $IWN = \ln[(3 \times a) + (3 \times b) + (2 \times c) + d + e + f + g + h]$, где «ln» – десятичный логарифм, «a» – полинейропатия, «b» – синдром Гийена-Барре, «c» – туннельный синдром, «d» – дистально-проксимальная распространенность нейропатии, «e» – мононейропатия, «f» – сенсорные расстройства, «g» – моторные расстройства, «h» – вегетативные расстройства. С помощью иммуноферментного анализа (ридер «PR2100

Sanofi diagnostic pasteur», Франция) изучали уровень в сыворотке крови АССР, а используя биохимический анализатор «Olympus-AU-640» (Япония), определяли концентрации RF, С-реактивного протеина (CRP), фибриногена (FG).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена посредством компьютерного вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали медианы (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии регрессии (R), дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона-Рао (WR) и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и их обсуждение. Клинически манифестное поражение позвоночника выявлено у 35,1% от числа больных РА, которые вошли в I (основную) группу обследованных, а остальные 64,9% пациентов составили II (контрольную) группу. Всего же при специальных методах исследования спондилопатия обнаружена в 51,9% наблюдений заболевания. Развитие вертебральной патологии было тесно прямо связано с возрастом больных, что демонстрирует корреляционный анализ ($r=+0,173$, $p=0,047$).

При поражении шейного отдела позвоночника наблюдались ограничение подвижности и боль при движениях головы, часто сочетающиеся с синдромом вертебробазилярной недостаточности. Согласно J.L. Gillick et al. [3], чаще при РА вовлекается в патологический процесс шейный отдел позвоночника, но спондилопатия может протекать в виде болей в нижней части спины. По нашим данным при вовлечении в процесс поясничного отдела наблюдались проявления люмбаго и люмбаго-кралгии в сочетании с миалгией и тугоподвижностью позвоночного столба; развивалась сегментарная ригидность позвоночника, иногда возникала атрофия мышц ягодиц. У 3 из 9 больных с поражением поясничного отдела позвоночника отмечался симптом «тетевы» (отсутствие расслабления прямых мышц спины на стороне сгибания при наклонах туловища во фронтальной плоскости), а в одном случае обнаруживалась гипотрофия седалищных мышц. Изменения грудного отдела позвоночника сопровождались дорсалгией с иррадиацией боли вдоль межреберных промежутков и ограничением экскурсии грудной клетки.

Соотношение частоты механического, дисфиксационного, дисгемического и воспалительного характеров боли в позвоночнике при РА составляло 1:2:6:14. Для механического варианта (4,4%) было характерно появление болевого синдрома при первой попытке движений, быстро уменьшающегося или исчезающего в покое. При дисфиксационном варианте (8,7%) болевой

синдром появлялся в результате двигательной активности или биомеханически невыгодной позы, носил тупой характер, сменяющийся чувством дискомфорта и исчезающий после принятия удобного положения тела. При дисгемическом варианте (28,3%) боли в позвоночнике носили характер метеозависимости, возникали и нарастали в период абсолютного покоя, однако уменьшались либо исчезали после разминки. Воспалительный вариант (58,7%) сопровождался нарастанием боли по мере пребывания в положении покоя и усиливался на холоде.

Спондиалгия всегда впервые появлялась исподволь и носила тупой преходящий характер. Болезненность при пальпации остистых отростков позвонков выявлена у 10,9% от числа больных, соответственно, положительные симптомы Ласега, Шобера и Томайера – у 13,0%, 15,2% и 17,4%, ограничение боковых наклонов – у 19,6%.

На рентгенограммах обнаруживались оссификация наружных слоев межпозвонковых дисков и формирование синдесмофитов (костных мостиков, которые огибают межпозвонковые диски и соединяют края поверхностей выше- и нижележащих тел позвонков), а также спондилосцит (воспаление межпозвонковых дисков). Вовлечение дугоотростчатых суставов характеризовалось нечеткостью суставных поверхностей и сужением щелей. Выпячивание межпозвонковых дисков вперед и образование при этом передних клювовидных остеофитов не вызывало болей, тогда как при смещении дисков назад происходило раздражение богатой болевыми рецепторами задней продольной связки. Особенно выраженные признаки ревматоидного спондилоартроза выявлялись на уровне шейного (С4-С6) позвонка.

По данным дисперсионного анализа, на вовлечение в процесс позвоночника влияют поражение лучезапястных ($D=4,51$, $p=0,036$), локтевых ($D=4,60$, $p=0,034$), тазобедренных ($D=9,81$, $p=0,001$) и крестцово-подвздошных ($D=9,77$, $p=0,002$) суставов. В свою очередь, от спондилопатии зависят изменения со стороны сердца ($D=8,06$, $p=0,005$), в частности нарушения электрической проводимости ($D=8,32$, $p=0,004$), размеры камер ($D=9,53$, $p=0,003$) и появление диастолической дисфункции левого желудочка ($D=7,93$, $p=0,006$). В целом, от состояния позвоночника дисперсионно и регрессионно зависят интегральные системные (экстраартикулярные) признаки РА, что продемонстрировали многофакторный анализ Уилкоксона-Рао ($WR=6,12$, $p<0,001$) и анализ множественной регрессии ($R=+3,29$, $p=0,001$).

Как видно из рис. 1, на развитие вертебральной патологии влияют наличие у больных системного остеопороза ($D=4,26$, $p=0,042$) и тендовагинитов ($D=3,96$, $p=0,049$), которые можно отнести к факторам риска

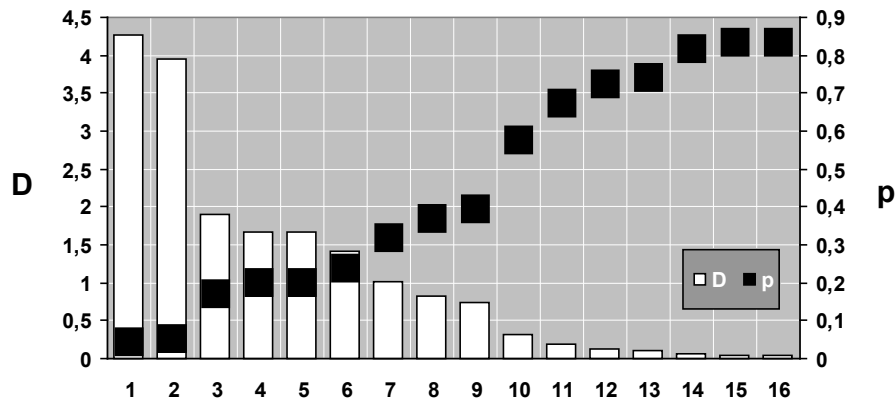


Рис. 1. Связь спондилопатии с клинико-рентгено-сонографическими признаками РА.

1 – системный остеопороз, 2 – тендовагиниты, 3 – тела Пеллогри-Штайди, 4 – субхондральный склероз, 5 – остеоузуры, 6 – лигаментоз, 7 – кисты Бейкера, 8 – хондромные тела, 9 – энтезопатии, 10 – артрокальцинаты, 11 – эпифизарный остеопороз, 12 – миозит, 13 – асептический остеонекроз, 14 – тела Гоффа, 15 – остеокистоз, 16 – изменения рогов менисков

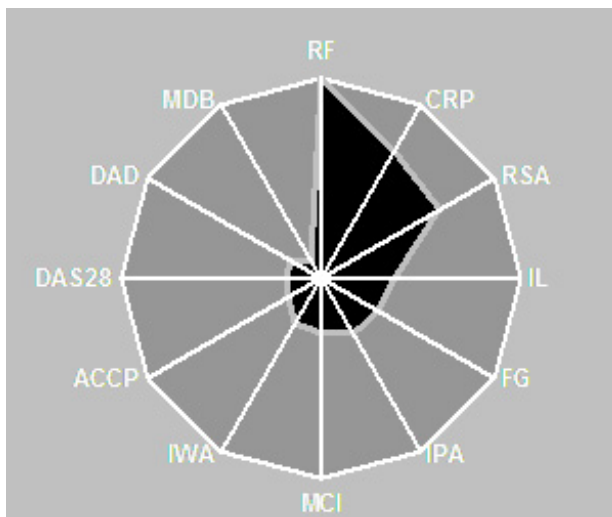


Рис. 2. Степень влияния спондилопатии на клинико-лабораторные и инструментальные признаки течения РА (D)

ревматоидного спондилита (спондилоартрита). Подобное клиническое проявление РА, по результатам ANOVA, оказывает воздействие на параметры RSA ($D=2,78$, $p=0,048$), RF ($D=4,01$, $p=0,039$) и CRP ($D=2,95$, $p=0,024$), что представлено на рис. 2. Если у больных II группы (без спондилопатии) показатели в крови RF и CRP составляют $12,2 \pm 1,42$ мг/л и $6,8 \pm 0,38$ мг/л, то в случаях поражения позвоночника (рис. 3) – соответственно больше на 72% ($t=2,11$, $p=0,037$) и 21% ($t=2,09$, $p=0,038$). С учетом полученных данных, считаем, что параметры в крови $RF > 55$ мг/л и $CRP > 12$ мг/л ($> M + SD$ больных РА со спондилопатией) являются прогностически неблагоприятными в отношении вертебральной патологии. Следует отметить, что с показателями в крови больных РА CRP и ACCP обратно коррелирует минеральная плотность позвонков [11], которая дисперсионно связана с сенсорными ($D=6,35$, $p=0,024$) и моторными ($D=4,61$, $p=0,049$) расстройствами, обусловленными ПНП, а та, в свою очередь, и вегетативные нарушения

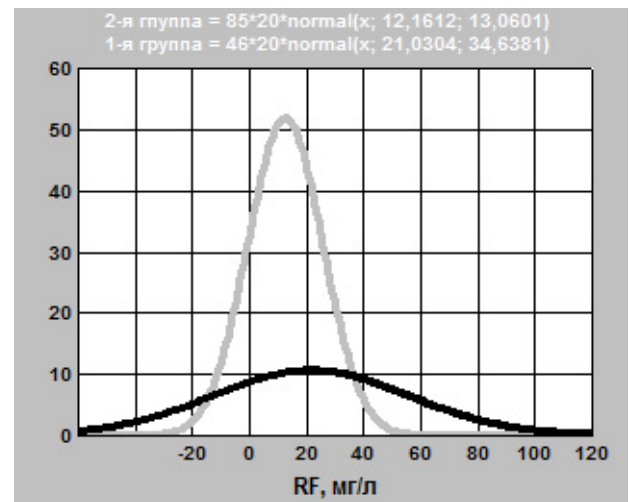


Рис. 3. Гистограммы показателя RF в крови больных РА основной (темная кривая) и контрольной (светлая кривая) групп

зависят от поражения позвоночника (соответственно, $D=3,98$, $p=0,049$ и $D=5,02$, $p=0,041$). Между тяжестью нейропатии и спондилопатии существует прямое корреляционное соотношение ($r=+0,486$, $p=0,048$).

Таким образом, так как на развитие вертебральной патологии влияет наличие системного остеопороза и тендовагинитов, которые можно отнести к факторам риска ревматоидного спондилита, предложена следующая схема лечения данной категории больных: у 5 пациентов применялся препарат актемра для подкожного введения (тоцилизумаб, Рош). Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Препарат актемра вводился подкожно в дозе 162 мг 1 раз в неделю в течение года. По достижении стойкого клинического эффекта и снижения активности заболевания рекомендовано перевести пациентов на режим введения препарата актемра

для подкожного введения в дозе 162 мг 1 раз в 2 недели. Во всех случаях тромбоцитопения не наблюдалась. В настоящее время продолжается наблюдение данной группы больных.

Дополнительно назначался орцерин - диацерин (Маклеодс Фармасьютикалс Лтд, Индия) 50 мг 1 раз в сутки 1 месяц, затем по 50 мг 2 раза в сутки в течение 5 месяцев. Такое лечение принимали 90 пациентов со всеми стадиями ревматоидного артрита и проявлениями вторичного остеоартроза. Орцерин относится к структурно-модифицирующим препаратам (SYSADOA-Symptomatic Slow Acting Drugs of Osteo Arthritis). Представители данной группы замедляют темпы прогрессирования дегенеративных процессов, одновременно влияя на симптомы воспаления и оказывая хондропротективное действие.

Применялся также препарат золедро-денк (Хамельн Фармасьютикалз ГмбХ, Германия) 4 мг/5 мл у 30 пациентов со II-IV стадиями ревматоидного артрита с выраженными проявлениями вторичного остеопороза, механизмом развития которого являлось течение заболевания, длительное применение глюкокортикостероидов и базисной терапии цитостатиками. Активным веществом золедро-денк 4мг/5 мл является золедроновая кислота, которая принадлежит к группе веществ, называемых бисфосфонатами, и считается мощным ингибитором остеокластической костной резорбции.

Поражение позвоночника в виде остеохондроза, спондилоартроза и вторичного остеопороза наблюдается у 1/2 от числа больных РА, причем, клинически манифестно протекает в 35% случаев, что прямо связано с возрастом пациентов, вовлечением в процесс лучезапястных, локтевых, тазобедренных и крестцовоподвздошных суставов, наличием системного остеопороза и тендовагинитов, сенсорных и моторных расстройств, обусловленных ПНП, влияет на признаки патологии сердца (электрическая проводимость, размеры камер, диастолическая функция левого желудочка), вегетативные изменения и тяжесть нейропатии, а прогностическими показателями являются уровни в крови RF и CRP. Для последующих своевременных реабилитационных мероприятий у больных РА целесообразно раннее выявление спондилопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Csokasi K, Hargitai R, Járαι R, Nagy L, Czirják L, Kiss EC. MMPI-2 profiles in groups of systemic autoimmune disease – rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Psychiatr Hung* 2015;30(4):409-17.
2. El Maghraoui A, Sadni S, Rezaqi A, Bezza A, Achemlal L, Mounach A. Does rheumatoid cachexia predispose patients with rheumatoid arthritis to osteoporosis and vertebral

fractures? *J Rheumatol* 2015;42(9):1556-62.

3. Gillick JL, Wainwright J, Das K. Rheumatoid arthritis and the cervical spine: A review on the role of surgery. *Int J Rheumatol* 2015;20(15):252456.
4. Joaquim AF, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2015;14(12):1116-22.
5. Kita Y. Rheumatoid arthritis. *Nihon Rinsho* 2015;73(7):649-54.
6. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Hiroshima R, Takaoka H, Kawakami K, Koenuma N, Ishibashi M, Shirahata T, Momohara S. Scoliosis-related factors in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Mod Rheumatol* 2015;3(11):1-6.
7. Narvaez JA, Hernandez-Ganan J, Isern J, Sanchez-Fernandez JJ. Rheumatic diseases of the spine: imaging diagnosis. *Radiologia* 2016;19(2):8338.
8. Ornbjerg LM, Ostergaard M, Jensen T, Hyldstrup L, Bach-Mortensen P, Bøyesen P, Thormann A, Tarp U, Bøhme WP, Lindegaard H, Poulsen UE, Schlemmer A, Graudal N. Establishment of age- and sex-adjusted reference data for hand bone mass and investigation of hand bone loss in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: an observational study from the DANBIO registry and the Copenhagen osteoarthritis study. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):53-63.
9. Patriarca L, Letteriello M, Di Cesare E, Barile A, Gallucci M, Splendiani A. Does evaluator experience have an impact on the diagnosis of lumbar spine instability in dynamic MRI? Interobserver agreement study. *Neuroradiol J* 2015;28(3):341-6.
10. Simonin A, Borsotti F, Chittur-Viswanathan G, Duff JM. Progressive quadriparesis caused by anterior odontoid screw upward migration in rheumatoid arthritis. *Spine J* 2015;23(11):1684-8.
11. Sun Y, Liu Q, Zhao Q, Zhang J, Li F, Zhang K. Risk factors for osteoporotic fractures of spine in RA patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015;95(35):2825-8.
12. Szkudlarek M, Terslev L, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint PV, Bruyn GA, Filippucci E, Gandjbakhch F, Iagnocco A, Mandl P, Möller I, Naredo E, Schmidt WA, d'Agostino MA. Summary findings of a systematic literature review of the ultrasound assessment of bone erosions in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2016;43(1):12-21.
13. Tanouchi T, Shimizu T, Fueki K, Ino M, Toda N, Manabe N, Itoh K. Distal junctional disease after occipitothoracic fusion for rheumatoid cervical disorders: correlation with cervical spine sagittal alignment. *Global Spine J* 2015;5(5):372-7.
14. Tateishi Y, Tagami A, Baba H, Osaki M, Kawakami A, Akira T. Duplex ultrasonography-detected positional vertebral artery occlusion in upper cervical rheumatoid arthritis. *Spine* 2016;41(1):26-31.
15. Thomsen T, Beyer N, Aadahl M, Hetland ML. Sedentary behaviour in patients with rheumatoid arthritis: A qualitative study. *Int J Qual Stud Health Well-being* 2015;12(10):28578.

16. Zha AM, Di Napoli M, Behrouz R. Prevention of stroke in rheumatoid arthritis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15(12):77-84.

SUMMARY

FEATURES OF THE TREATMENT OF THE SPINE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Selezneva S., Sinyachenko O., Zabara A.

M. Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine; Medical Centre Ukrgeorgmedical, Batumi, Georgia

Rheumatoid arthritis (RA) refers to the most common inflammatory joint disease, which can lead to persistent disability and early mortality of patients, and one of the manifestations of RA is a frequent lesion of the spine, which significantly affects the quality of life of these patients. Objective: To evaluate spine lesion in patients with different types of current RA and factors that determine it. Material and methods. Under the supervision of the RA patient 131 was aged 18 to 79 years (mean 45 years) among them was 18% male and 82% female. Duration of disease was 10 years, I radiographic arthritis stage is set to 8% of cases, II - 38%, III - 35%, IV - 19%, by rheumatoid factor seropositivity was observed in 77% of patients studied, and by the presence of antibodies against cyclic citrullin peptide - у ¾. Extra-articular (systemic) form of the disease occurred in 43% of cases, systemic osteoporosis - 67%. Results. lesions of the spine in the form of osteochondrosis and spondyloarthrosis observed at ½ of the number of RA patients, and clinically overt occurs in 35% of cases, which is directly related to patient age, involving in the process of wrist, elbow and hip joints, the presence of systemic osteoporosis and tendovaginitis, sensory and motor disorders due to peripheral neuropathy. Frequency ratio of mechanical, disfixtional, disgemic and inflammatory pain in the spine in RA is a 1: 2: 6: 14. Radiographs revealed ossification of the outer layers of the intervertebral discs and the formation sindesmofitov and spondylodiscitis. Involvement of joints is characterized by vagueness of the articular surfaces and narrowing gaps. Vertebral pathology affects heart disease symptoms (changes in electrical conductivity, the size of cameras, the left ventricular diastolic function), autonomic changes and severity of neuropathy and predictors are blood levels of rheumatoid factor and C-reactive protein. Due to the nature of spinal lesions in rheumatoid arthritis has been proposed a scheme of treatment with Actemra, Orcein, Zoledro-Denk. Conclusions. Spondylopathies is a frequent manifestation of RA, is interconnected with many clinical and laboratory signs of the disease, and in the future early detection of spondylopathies in the patients with active RA will be useful for timely rehabilitation.

Keywords: rheumatoid arthritis, spine.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Селезнева С.В., Синяченко О.В., Забара А.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина; Медицинский центр Ukrgeorgmedical, Батуми, Грузия

Ревматоидный артрит (РА) относится к наиболее частым воспалительным заболеваниям суставов, приводящим к стойкой инвалидизации и ранней смертности больных; одним из частых проявлений РА является поражение позвоночника, которое значительно ухудшает качество жизни пациентов.

Целью исследования явилось оценить поражение позвоночника у больных различными вариантами течения ревматоидного артрита и выявить факторы риска заболевания.

Под наблюдением находился 131 больной РА в возрасте от 18 до 79 лет (в среднем, 45 лет), среди которых было 18% мужчин и 82% женщин. Длительность заболевания составила 10 лет. I рентгенологическая стадия артрита установлена в 8% случаев заболевания, II – в 38%, III – в 35%, IV – в 19%, серопозитивность по ревматоидному фактору отмечена у 77% от числа обследованных пациентов, а по наличию антител к цитруллиновому циклическому пептиду – у ¾. Внеуставная (системная) форма болезни имела место в 43% наблюдений, системный остеопороз – в 67%.

Поражение позвоночника в виде остеохондроза и спондилоартроза наблюдается у ½ от числа больных РА, причем, клинически манифестно протекает в 35% случаев, что прямо связано с возрастом пациентов, вовлечением в процесс лучезапястных, локтевых, тазобедренных и крестцовоподвздошных суставов, наличием системного остеопороза и тендовагинитов, сенсорных и моторных расстройств, обусловленных периферической нейропатией. Соотношение частоты механического, дисфиксационного, дисгемического и воспалительного характера боли в позвоночнике при РА составляет как 1:2:6:14. На рентгенограммах обнаруживаются оссификация наружных слоев межпозвоночных дисков и формирование синдесмофитов, а также спондилодисцит. Вовлечение дугоотросчатых суставов характеризуется нечеткостью суставных поверхностей и сужением щелей. Вертебральная патология влияет на признаки патологии сердца (электрическая проводимость, размеры камер, диастолическая функция левого желудочка), вегетативные изменения и тяжесть нейропатии; прогностическими показателями являются уровни в крови ревматоидного фактора и С-реактивного

протеина. В связи с особенностями развития поражения позвоночника при ревматоидном артрите была предложена схема лечения препаратами актемра, орцерин, золедро-денк.

Спондилопатия является частым проявлением РА, взаимосвязана с многими клинико-лабораторными признаками заболевания, для последующих своевременных реабилитационных мероприятий у больных РА целесообразно раннее выявление спондилопатии.

რეზიუმე

რევმატოიდული ართრიტის დროს ხერხემლის დაზიანების მკურნალობა

ს. სელეზნოვა, ო. სინიაჩენკო, ა. ზაბარა

მ. გორკის სახ. დონეცკის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; სამედიცინო ცენტრი Ukrgeorgmedical, ბათუმი, საქართველო

რევმატოიდული ართრიტი მიეკუთვნება სახსრების ყველაზე ხშირ ანთებით პათოლოგიას, რომელიც ხშირად ინვალიდიზაციისა და ნაადრევი სიკვდილის მიზეზი ხდება. დაავადების ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი განმავლობა არის ხერხემლის დაზიანება, რომელიც მნიშვნელოვნად აუარესებს პაციენტის ცხოვრების ხარისხს.

გამოკვლევის მიზანია ხერხემლის დაზიანების შეფასება რევმატოიდული ართრიტის სხვადასხვა ფორმის დროს და ამ დაზიანებათა გამომწვევი ფაქტორების გამოვლენა.

კვლევაში ჩართული იყო 131 პაციენტი, რევმატოიდული ართრიტის დიაგნოზით, ასაკი ვარირებდა 18-დან 79 წლამდე (საშუალოდ 45 ± 1 წელი). მამაკაცები შეადგენდნენ დაავადებულთა 18%-ს, ქალები – 82%-ს. დაავადების ხანგრძლივობა – 10 ± 0.7 წ. ართრიტის I რენტგენოლოგიური სტადია გამოვლინდა პაციენტთა 7,6%-ს, II სტადია – 3,8%-ს, III – 35%-ს, IV – 19%-ს. რევმატოიდული ფაქტორი სეროპოზიტიური იყო გამოკვლეულ პაციენტთა 77%-ში. ანტისხეულები ციტრული-

ნური ციკლური პეპტიდის მიმართ გამოვლინდა შემთხვევათა 75%-ში. დაავადების არასასსროვანი (სისტემური ფორმა) აღინიშნა პაციენტთა 43%-ს, სისტემური ოსტეოპოროზი – 67%-ს, რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტთა 50%-ს გამოვლინდა ხერხემლის ოსტეოქონდროზი და სპონდილოართროზი. სიმპტომების კლინიკური მანიფესტაცია აღინიშნა შემთხვევათა 35%-ში. სიმპტომების გამოვლენა კორელირებდა პაციენტთა ასაკთან. პროცესში ჩართული იყო სხივ-მაჯის, იდაყვის, მენჯ-ბარძაყისა და გაგათედოს შესახსრება. აღინიშნებოდა ოსტეოპოროზი და ტენდოვაგინიტი, პერიფერიული ნერვების დაზიანება. რევმატოიდული ართრიტის დროს მექანიკურ და ფიქსაციის მოშლით გამოწვეული, დისკემიური და ხერხემალში ანთებითი ხასიათის ტკივილები გამოვლინდა შემდეგი თანაფარდობით: 1:2:6:14. რენტგენოგრაფებზე გამოვლინდა მალთა-შუა დისკების გარეთა შრეების ოსიფიკაცია. ჩამოყალიბდა სინდესმოფიტები და სპონდილოდისციტი. პათოლოგიურ პროცესში რკალ-მორჩის შესახსრების ჩართვა ხასიათდებოდა არასწორი სასახსრე ზედაპირის განვითარებით და სასახსრე ნაპრალის დავიწროვებით. ვერტებრული პათოლოგია იწვევს კარდიალურ ცვლილებებს (ელექტრული გამტარებლობის დარღვევა, გულის კამერის ზომების ცვლილება, მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური ფუნქციის დარღვევა), ვეგეტატიური და პერიფერიული ნერვული სისტემის დისფუნქციას. პროგნოზული მნიშვნელობა ენიჭება სისხლში რევმატოიდული ფაქტორისა და C-რეაქტიული ცილის მაჩვენებლებს. რევმატოიდული ართრიტის დროს ხერხემლის დაზიანებათა სამკურნალოდ შემუშავებულია მკურნალობის სქემა შემდეგი პრეპარატებით: აქტემრა, ორცერინი, ზოლედრო-დენკი.

სპონდილოპათია რევმატოიდული ართრიტის ხშირი გამოვლინებაა და დაკავშირებულია რევმატოიდული ართრიტის მრავალ ეტიოლოგიურ ფაქტორთან. აქტუალურია რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულთა შორის ხერხემლის პათოლოგიის ადრეული გამოვლენა ადეკვატური რეაბილიტაციის კურსის დროული დაწყების მიზნით, რაც მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს პაციენტთა ცხოვრების ხარისხს.

ADJUVANT (HORMONAL) THERAPY AS A CAUSE OF BONE LOSS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

¹Khachidze N., ²Giorgadze E., ²Tsagareli M.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State University; ²National Institute of Endocrinology, Tbilisi, Georgia

Breast cancer is the most common malignancy in women worldwide, with nearly 1.7 million new cases diagnosed in 2012 and the second most common cancer overall [15]. It represents about 12% of all new cancer cases and 25% of all cancers in women. This number is expected to increase to 24 million by 2035. It is also the second leading cause of cancer death among women after lung cancer [14].

The American Cancer Society estimated in 2014 that women under 45 years of age would account for approximately 11% of new invasive breast cancer cases and approximately 6% of deaths from the disease [4]. The incidence, particularly in younger women, has increased in the last decade. Approximately 60% of women aged under 50 years have the estrogen receptor-positive (ER+) disease.

Overall the age-standardized cancer rate (excluding non-melanoma skin cancer) is higher in more developed countries. There were 268 cases of cancer diagnosed per 100,000 in more developed regions, compared to 148 in less developed regions in 2012.

There are several approaches to breast cancer treatment, depending on its type and stage. One of them is adjuvant (hormone) therapy. This is an effective treatment for most tumors that test positive for either estrogen or progesterone receptors (called ER-positive or PR-positive); in both early-stage and metastatic breast cancer [11,16,17]. This type of tumor uses hormones to fuel its growth. Blocking the hormones can help prevent a cancer recurrence and death from breast cancer when used for early-stage disease, either as the only treatment or after adjuvant or neo-adjuvant chemotherapy. Hormonal therapy is also effective as treatment for metastatic breast cancer, shrinking the cancer and improving cancer-related symptoms [2].

Many therapies, particularly those that induce a therapeutic premature menopause or lower postmenopausal estrogen concentrations, may result in appreciable bone loss and increased skeletal morbidity. Since most women are likely to be long-term survivors after breast cancer diagnosis, it is of vital importance to maintain bone health during and after anticancer treatments that affect the skeleton.

Tamoxifen is a synthetic antiestrogen that, since its introduction for the treatment of patients with breast cancer in the early 1970s, has come to have a major role in the management of all stages of the disease. More recently, tamoxifen has been proven to have a favorable effect on

disease-free and overall survival when given as adjuvant therapy after primary treatment for invasive breast cancer.

With respect to bone, tamoxifen has a differential effect in pre- and postmenopausal women [22]. In premenopausal women with high levels of circulating estrogen from the ovaries, tamoxifen predominantly has an anti-estrogenic effect causing increased loss of bone mineral density (BMD) for 1–2 years.

In postmenopausal women, tamoxifen is known to increase BMD of the spine [23] and hip, but not the forearm or total body. It also reduces biochemical markers of bone resorption and bone formation [5] to an extent similar to raloxifene [13].

Tamoxifen is not a pure antiestrogen; it has some estrogen-agonist properties, such as the ability to decrease the serum concentrations of cholesterol and increase those of sex-hormone-binding globulin.

The beneficial effects of tamoxifen on BMD are most apparent at sites of trabecular bone, such as the lumbar spine; such protective effects are associated with decreased bone resorption and formation.

Aromatase inhibitors (AIs): Anastrozole, Letrozole, Exemestane - are hormone therapy drugs that can slow or stop the growth of hormone receptor-positive tumors. They lower estrogen levels in the body by blocking aromatase, an enzyme that converts other hormones into estrogen. This prevents the cancer cells from getting the hormones they need to grow.

Aromatase inhibitors (AI) have been established as the preferred hormonal treatment for postmenopausal women in the adjuvant setting due to small but significant benefits compared with tamoxifen in terms of reduced risk of recurrent disease, distant metastases and contralateral breast cancers, and prolonged Disease Free Survival and time to recurrence. In premenopausal women, AI's as monotherapy are ineffective due to ongoing ovarian estrogen production and are contra-indicated due to the suppression of peripheral aromatase that results in negative feedback to the hypothalamus, which increases the secretion of LHRH and consequently stimulates ovarian function.

Aromatase inhibitors cause a loss of bone density [3], which leads to higher rates of osteoporosis and bone fractures compared to tamoxifen.

Recent studies have shown that aromatase inhibitors cause significant bone loss in postmenopausal women.

The Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC) demonstrated a favorable adverse event profile for anastrozole, compared with tamoxifen, with the exception of effects on the musculoskeletal system.

Patients entering this part of the study had a Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) scan of the lumbar spine and hip, at baseline and after 12, 24 and 60 months in treatment. A small increase in BMD at the spine and hip was observed in patients treated with tamoxifen, whereas anastrozole therapy was associated with a decrease in BMD at these sites. This was obvious at 1 year and further increased during the second year of therapy, with approximately a 2% loss of bone density annually. Over the course of the 5-year treatment program, an average BMD loss of 7–8% was observed.

Letrozole has been shown to be superior to tamoxifen in advanced breast cancer, while in early breast cancer, The Breast International (BIG) 1-98 Collaborative Group showed superiority of letrozole over tamoxifen, with a risk reduction very similar to that observed with anastrozole in the ATAC trial. Additionally, a study investigating the role of letrozole after standard treatment with 5 years of adjuvant tamoxifen therapy has shown a highly significant improvement in disease-free survival with letrozole. Letrozole is known to increase bone turnover, and its effects have been investigated in healthy postmenopausal women; after 3 months of letrozole therapy, CTX, a marker of bone resorption, has increased by around 20% ($p < 0.005$). In the Breast International (BIG) 1-98 study [8], a 50% excess of fractures was observed with a median follow-up of 30 months in AI treated patients (8.6% vs. 5.8%).

In the MA-17 study, patients were randomised to letrozole or placebo after completing 5 years of adjuvant tamoxifen therapy. More diagnoses of osteoporosis were made in the letrozole group, compared with the placebo group, at 5.8% and 4.5% of patients, respectively ($p = 0.07$), and the fracture rate was also slightly increased [19]. Recently, the first data from 226 patients evaluated in the MA-17 bone sub-protocol were presented. Patients receiving letrozole had a significant decrease in BMD at 24 months at both the lumbar spine ($p = 0.008$) and hip ($p = 0.044$); these results strongly suggest that letrozole has similar effects on bone health to that of anastrozole.

Data from the bone sub-protocol of the IES study have recently become available [10]. This study measured BMD and bone markers of resorption and formation in 206 patients at baseline, 6, 12 and 24 months. Patients who remained on tamoxifen showed no significant change from baseline in BMD. In patients who switched to exemestane, the mean rates of bone loss 6 months after tamoxifen cessa-

tion were 2.7% and 1.2% at the spine and hip, respectively.

The study was also conducted in Georgia in Caucasian postmenopausal women with breast cancer. Georgian researchers (at the National Institute of Endocrinology, Tbilisi, Georgia) assessed the effect of non-steroidal AIs (anastrozole and Letrozole) and SERMs on bone mineral density (BMD) at baseline, after 1, 2 and 5 years of adjuvant therapy.

The final results and conclusion in Georgia was the same: Aromatase inhibitors are associated with accelerated bone loss over the 5-year treatment period. In postmenopausal women, treatment with tamoxifen is associated with preservation of the bone mineral density of the lumbar spine.

Some studies found the association between the BMD loss rate and postmenopausal period.

At 1, 2, and 5 years in the ATAC study researchers found that the rate of BMD loss at the lumbar spine for the anastrozole group was greater for women in the immediate postmenopausal period (within 4 years of their last menstrual period) than for patients, who indicated more than 4 years since their menopause.

Taking into account that aromatase inhibitors treatment in postmenopausal women leads to accelerated bone loss, it is highly recommended to use DXA scanning during the treatment period. For patients with pre-existing osteopenia or other risk factors (including age, family history, smoking, and concomitant use of drugs such as corticosteroids), regular monitoring of BMD and bone-protection strategies are likely to be required in women treated with AIs.

The management of osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer generally does not differ from that in women without breast cancer. Adequate dietary calcium and vitamin D intake, encouraging weight-bearing exercise, and counseling about the relationship between smoking and alcohol intake and bone loss are all prudent recommendations for overall health and may lessen bone loss and the risk of subsequent osteoporosis.

Clinical trial evidences indicate that intravenous [1,7,9,18,20] and oral bisphosphonates [6,12] are effective in maintaining BMD in breast cancer patients receiving hormonal (endocrine) therapy.

The ESCEO working group recommends that all AI-treated women should be evaluated for fracture risk. Besides general recommendations, zoledronic acid 4 mg i.v. every 6 months, denosumabs.c., or possibly oral bisphosphonates should be administered for the entire period of AI treatment to all osteoporotic women (T-score hip/spine < -2.5 or ≥ 1 prevalent fragility fracture), to women aged ≥ 75 irrespective of BMD, and to patients with T-score

$<-1.5+\geq 1$ clinical risk factor or T-score $<-1.0+\geq 2$ clinical risk factor. Alternatively, therapy could be considered in patients with a FRAX-determined 10-year hip fracture probability $\geq 3\%$ [21].

REFERENCES

1. Aapro M. Improving bone health in patients with early breast cancer by adding bisphosphonates to letrozole: The Z-ZO-E-ZO-FAST program. *Breast* 2006; 15:30-40.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2016.
3. Asma Taj, Sadik Khuder Iman Mohamed. *Cancer Res.* 2015. 75(9): 6-10-19.
4. Atlanta: American Cancer Society; 2014. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014.
5. Barni S, Lissoni P, Tancini G, Ardizzoia A, Cazzaniga M. Effects of one-year adjuvant treatment with tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal breast cancer women. *Tumori* 1996; 82:65-7.
6. Bosco D. Osteoporosis and aromatase inhibitors: experience and future prospects. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* 2012;9(2):89-91.
7. Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al: Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J ClinOncol.* 2007; 25:829-836.
8. Burrill P. BIG 1-98 study: tamoxifen vs letrozole in early breast cancer. *Prescriber* 2006; 17: 49-52.
9. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, Llombart A, Davidson N, Neven P, von Minckwitz G, Sleeboom HP, Forbes J, Barrios C, Frassoldati A, Campbell I, Pajja O, Martin N, Modi A, Bundred N. *Ann Oncol.* 2013; 24(2): 398-405.
10. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, 75. et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Onco.* 2007; 8:119-27.
11. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, Forbes JF. *Lancet Oncol.* 2010; 11(12): 1135-41.
12. Delmas PD, Balena R, Confravreux E, et al: Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: A double-blind, placebo-controlled study. *J ClinOncol.* 1997; 15:955-962.
13. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, 54. et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J ClinEndocrinolMetab.* 2002; 87:3609-17.
14. DeSantis C., Ma J., Bryan L., Jemal A. Breast cancer statistics 2013. *CAA. Cancer Journal for Clinicians* 2014; 64: 52-62.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11.
16. Forbes JF, Dowsett M, Bradley R, et al. Patient-level meta-analysis of randomized trials of aromatase inhibitors (ai) versus tamoxifen (Tam). *J ClinOncol.* 2014; 32.
17. Freedman O.C., Fletcher G.G., Gandhi S., Mates M., Dent S.F., Trudeau M.E., Eisen A. Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Current Oncology* 2015; 22(Suppl 1): 95-113.
18. Gnant M, Jakesz R, Mlineritsch B, et al: Zoledronic acid effectively counteracts cancer treatment induced bone loss (CTIBL) in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant endocrine treatment with goserelin plus anastrozole versus goserelin plus tamoxifen-bone density subprotocol results of a randomized multicenter trial (ABCSSG-12). *Breast Cancer Res Treat.* 2004; 88: 8.
19. Goss PE, Ingle JN, Martino S, 62. et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:1793-802.
20. Llombart A, Frassoldati A, Pajja O, et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer.* 2012; 12:40-48.
21. Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, Reginster JY, Piscitelli P, Brandi ML. European Society for Clinical and Economical aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Osteoporos Int.* 2012; 23(11): 2567-76.
22. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncology* 2006; 24:675-80.
23. Ward RL, Morgan G, Dalley D, Kelly PJ. Tamoxifen reduces bone turnover and prevents lumbar spine and proximal femoral bone loss in early postmenopausal women. *Bone Miner* 1993; 22:87-94.

SUMMARY

ADJUVANT (HORMONAL) THERAPY AS A CAUSE OF BONE LOSS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

¹Khachidze N., ²Giorgadze E., ²Tsagareli M.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State University; ²National Institute of Endocrinology, Tbilisi, Georgia

Adjuvant (hormonal) therapy is the main method of treatment after surgery in hormone (estrogen and/or progesterone) positive breast cancer patients. The goal of above mentioned treatment is to reduce or block the level of estrogen and progesterone.

Multiple clinical trials have revealed that hormonal therapy in breast cancer patients affect bone mineral density (BMD).

Authors have analyzed data obtained from several clinical trials conducted in several countries (including Georgia).

The final conclusion is that selective estrogen receptor modulators (SERMs) have negative effect on BMD in premenopausal women and aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, exemestane) are associated with significant bone loss in post-menopausal women.

It is recommended to assess BMD during the adjuvant (hormonal) therapy using Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA). Because of significant negative impact of aromatase inhibitors on BMD, it is suggested to involve antiresorbptive treatment in parallel with hormonal therapy.

Keywords: aromatase inhibitors, selective estrogen receptor modulators, bone mineral density, dual energy X-ray absorptiometry.

РЕЗЮМЕ

АДЬЮВАНТНАЯ (ЭНДОКРИННАЯ) ТЕРАПИЯ КАК ПРИЧИНА ПОТЕРИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Хачидзе Н.З., ²Гноргадзе Е.Р., ³Цагарели М.З.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; ²Национальный институт эндокринологии, Тбилиси, Грузия

Адювантная (гормональная) терапия - это основной метод лечения после хирургической операции для гормон-позитивных (эстроген и/или прогестерон) пациентов с раком грудной железы. Целью данного лечения является уменьшение или блокировка уровня эстрогена и прогестерона. Многочисленные клинические испытания показали, что гормональная терапия влияет на минеральную плотность костей больных раком грудной железы.

Авторы проанализировали результаты клинических исследований, которые были проведены в разных странах, в том числе в Грузии.

В результате, авторы пришли к выводу, что при проведении адьювантной терапии селективный модулятор рецепторов эстрогенов оказывает негативное воздействие на минеральную плотность костной ткани у женщин в пременопаузе, а группа ингибитора ароматазы (анастрозол, летрозол, эксеместан) приводят к резкому снижению минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе.

Исследователями рекомендуется оценивать минеральную плотность костной ткани посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в динамике во время адьювантной (гормональной) терапии.

Вследствие значительного негативного воздействия ингибиторов ароматазы на плотность костной ткани, наряду с гормональной терапией, предлагается назначать антирезорбтивную терапию.

რეზიუმე

ადიუვანტური (ჰორმონული) თერაპია, როგორც ძელოვანი მასის დანაკარგის მიზეზი ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში (ლიტერატურის მიმოხილვა)

¹ნ. ხაჩიძე, ²ე. გორგაძე, ³მ. ცაგარელი

¹ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ჰორმონ (ესტროგენ ან/და პროგესტერონ) დადებითი ძუძუს კიბოს შეთხვევაში ქირურგიის შემდგომ მკურნალობის ძირითად მეთოდს წარმოადგენს ადიუვანტური (ჰორმონული) თერაპია. აღნიშნული მკურნალობის მიზანია ესტროგენის და პროგესტერონის დონის შემცირება ან ბლოკირება.

მრავალი კლინიკური კვლევების საფუძველზე დადგინდა, რომ ჰორმონული თერაპია ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში ზეგავლენას ახდენს ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე (ძმს).

სტატის ავტორების მიერ გაანალიზებულია სხვადასხვა ქვეყანაში, მათ შორის საქართველოში, ჩატარებული კლინიკური კვლევების შედეგები.

გამოტანილია დასკვნა, რომ ადიუვანტური თერაპიის საშუალებებიდან ესტროგენის რეცეპტორის სელექტიური მოდულატორები (ტამოქსიფენი) პრედმენოპაუზაში მყოფ ქალებში უარყოფით გავლენას ახდენს ძმს-ზე, ხოლო პოსტმენოპაუზაში მყოფ ქალებში ძმს-ის მკვეთრ დაქვეითებას იწვევს არომატაზას ინჰიბიტორის ჯგუფი (ანასტროზოლი, ლეტროზოლი, ექსემესტანი).

ადიუვანტური (ჰორმონული) თერაპიის დროს, მრავალი მკვლევარის მიერ რეკომენდებულია ძმს-ის შეფასება დინამიკაში ორმაგენერაციული რენტგენოლოგიური აბსორბციული დენსიტომეტრიით. არომატაზას ინჰიბიტორების მკვეთრად უარყოფითი გავლენის გამო ჰორმონული თერაპიის პარალელურად მოწოდებულია ანტირეზორბციული მკურნალობის ჩართვა.

RENAL FUNCTION MARKERS FOR LONG-TERM CARDIOVASCULAR PREDICTION IN INDIVIDUALS AFTER MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Levitskaya E.

*Federal State Budget-Funded Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University
at the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Internal Medicine N2, Russia*

Implementation of cardiorenal continuum contributes significantly to the rate of mortality from cardiovascular diseases. Identification and dynamic control of the presence of renal dysfunction markers is one of the priority tasks of preventive medicine. The significance of renal dysfunction when assessing cardiovascular risk should be considered mostly from the perspective of endothelial dysfunction progression, neurohormonal systems hyperactivity and hemodynamic disorders of microvasal and systemic arterial bed.

Global researches on the predictive role of renal risk factors in the prediction of cardiovascular complications showed a highly significant importance of the presence of albuminuria in the range of urinary protein excretion of 30-300 mg/L [15] and reduction in glomerular filtration rate (GFR) [11]. However, the scientific research extending the understanding of the pathological cardiorenal relationship, is now being conducted.

The available data show a high predictive value of renal dysfunction markers influence on the pathological processes progression in cases of arterial hypertension, congestive heart failure, ischemic heart disease (IHD). IHD is one of the leading diseases among all the non-communicable pathologies, by its contribution in the highest morbidity, mortality and disability statistics. Understanding of the pathological processes that occur in IHD acute and chronic forms, emphasizes the role of neurohumoral hyperactivation and endothelial dysfunction reflected in the albuminuria determination and GFR reduction, and thus outlines a high risk of possible cardiovascular complications.

The importance of the study of new and refinement of the existing mechanisms of renal risk factors comes in response to the need to improve the stratification of cardiovascular risk systems, with a view to its timely leveling and improving the unfavorable epidemiological situation in the circulatory system diseases structure.

The aim of the study was to assess the renal dysfunction impact on the probability of cardiovascular complications development in the long-term period after myocardial revascularization.

Material and methods. 90 patients with IHD and myocardial revascularization indications were involved in the study. Among the patients involved in the study were 80 men and 10 women. The average age of the patients is $56,1 \pm 0,9$ years.

The criterion for involving the patients in the study were indications for surgical myocardial revascularization by coronary artery bypass grafting (CABG) or coronary artery stenting (CAS). The need to restore the coronary blood flow was determined by the results of coronary angiography (CAG). Upon completion of the patients' enrollment in the study group it was found that 64 patients needed CABG and 26 patients - CA stenting.

According to the design of the study, in all the patients, such traditional risk factors as smoking, overweight and obesity were determined, the patients' clinical status (IHD duration, arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM), myocardial infarction in the past medical history), biochemical markers (lipid profile indicators), cardiac remodeling indicators (left ventricular ejection fraction (LVEF), interventricular septum thickness (IVST), LV posterior wall thickness (PWT) was assessed.

The statistical analysis of the data allowed to establish a high incidence of traditional risk factors in the group of the patients studied.

Table 1 shows the clinical characteristics of the study group.

In addition, the presence of renal dysfunction markers such as albuminuria (Al) in the range of 30-300 mg/L and β_2 -microglobulinuria (β_2 -MG) controlled 6.3 \pm 0.1 months after the restoration of coronary blood flow, was revealed. The dynamics of Al semi-quantitative indicators and β_2 -MG values, calculated as the difference (Δ) of renal dysfunction indicators studied for the periods before myocardial revascularization and in the later period after the restoration of coronary blood flow, was taken into account. Al presence was detected by the semi-quantitative method using test strips in an early morning urine specimen. β_2 -MG values were defined by the urine enzyme immunoassay.

The calculated endophytic growth rate (V_{EG}) of atheromatous plaque (AP) was considered to assess the severity of the atherosclerotic process in coronary arteries (CA). V_{EG} AP calculation was made based on mathematical formulas, taking into account the data of coronary angiography (CAG) and IHD duration. To calculate AP area (AP S), CA area, determined from CA diameter known according to CAG data, was calculated. And thus, according to the calculated AP area its stenosis percentage, the plaque area was calculated.

Table 1. Clinical characteristics of the cardiovascular risk factors in IHD patients

Criterion	Mean Value
IHD duration, years	6.1±0.6
Overweight patients, abs (%)	34 (37.8)
Obesity, abs (%)	43 (47.8)
Smoking patients, abs (%)	32 (35.6)
TC, mmol/L	5.65±0.15
HDL, mmol/L	1.1±0.03
LDL, mmol/L	4.6±0.2
TAG, mmol/L	1.95±0.1
IVST, mm	12.53±0.17
LV PWT, mm	11.99±0.15
EF, %	53.0±0.7
Angina of effort FC II, abs (%)	5 (5.6)
Angina of effort FC III, abs (%)	73 (81.1)
Angina of effort FC IV, abs (%)	1 (1.1)
Unstable angina, abs (%)	8 (8.9)
Acute myocardial infarction, abs (%)	3 (3.3)
History of myocardial infarction, abs (%)	66 (73.3)
Arterial hypertension, abs (%)	77 (85.6)
Diabetes mellitus, abs (%)	19 (21.1)

note: TC - total cholesterol, HDL - high-density lipoprotein, LDL - low-density lipoprotein, TAG – triacylglycerol

$AP S = CA S \cdot x / 100 \% (mm^2),$

$V_{EG} AP = AP S / IHD L (mm^2/year),$ where L – length (year)

Patients' cardiovascular death and repeated myocardial revascularization in the long-term period after the restoration of coronary blood flow (5.8±0.05 years) was considered to be the endpoint of the study. Of the 81 patients who continued to participate in the study, 10 (12.3%) patients died, 4 (4.9%) patients underwent MR.

The statistical data analysis was carried out with the aid of Statistica 8.0 software, using determination of the mean value of the selected parameters and their errors, calculation

of Student's t-test (p), with the use of a non-linear estimation to determine the effect of the factors studied, by χ -test.

Results and their discussion. The statistical data analysis demonstrated the effect of cardiac remodeling indicators, such as IVST (χ -test - 4.03; p=0.04) and LV PWT (χ -test - 7.49; p=0.006) on the probability of a combined endpoint of the study. In Figure 1, there is a graphical representation of the increase in the risk of cardiovascular complications (CVC) in the long-term period after myocardial revascularization with the increase in LV myocardial thickness defined before the surgical myocardial reperfusion.

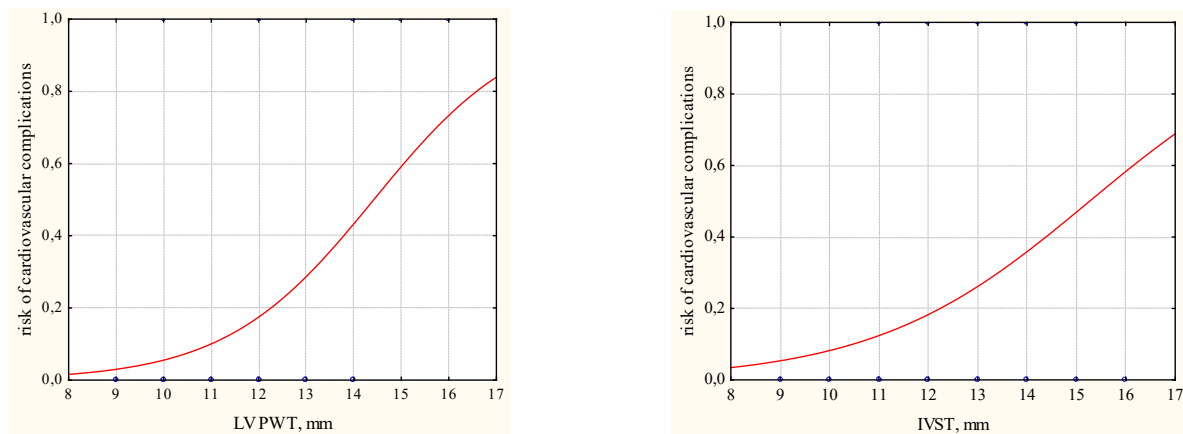


Fig. 1. Probability of CVC development with regard to LV hypertrophy indicators

This logistic regression curve demonstrates a significant increase in the cardiovascular risk after exceeding the normal parameters of LV wall thickness.

The statistical analysis of other traditional risk factors studied showed no significant effect on the cardiovascular prognosis (>0.05).

Characterizing the statistical data of renal dysfunction markers, it may be noted that AI mean value defined before myocardial revascularization was 120 ± 10 mg/L and 6.3 months ± 0.1 after it - 100 ± 10 mg/L. AI value Δ was in the range of $(-)$ 200 ± 30 mg/L. Mean values of β_2 -MG in urine were within 0.29 ± 0.13 ng/ml and 0.16 ± 0.01 ng/ml according to the monitored periods, β_2 -MG value Δ $(-)$ 0.13 ± 0.13 ng/ml.

The data characterizing a predictive value of renal dysfunction markers showed a significant impact of AI Δ on the probability of the patients' combined endpoint in the long-term period after myocardial revascularization (χ -test - 4.25; $p=0.04$). Thus, it was found that AI increase 6.3 ± 0.1 months after myocardial revascularization by 100 mg/L increased the risk of death or repeated myocardial revascularization by 18.9% as compared to the absence of AI dynamics for the periods studied. β_2 -MG Δ analysis did not show any statistical value in the prediction of the risk of cardiovascular complications ($p>0.05$). Independent impact of AI and β_2 -MG values in certain periods before myocardial revascularization and 6.3 ± 0.1 months after it, on the probability of reaching the endpoint could not be established ($p>0.05$).

However, it should be noted that a direct positive highly significant weak correlation dependency between β_2 -MG value in urine and V_{EGAP} ($r=0.41$, $p=0.0008$) was established using the correlation analysis method.

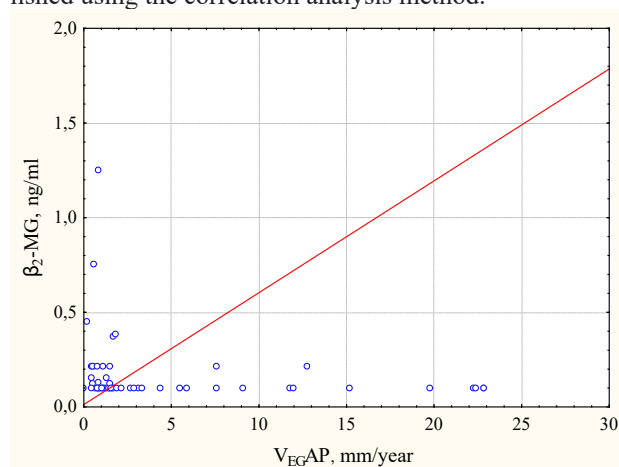


Fig. 2. Correlation dependency of V_{EGAP} rate and β_2 -MG level in IHD patients

The cardiovascular risk prediction is one of the main tasks of a successful treatment and maximum decrease in

the probability of developing fatal and nonfatal cardiac complications. Global scientific researches are conducted in cohorts of patients to establish significance of known risk factors, but clarifying their impact with regard to the pathological process of different severity, comorbid conditions, potentiation with other available new or existing risk factors, remoteness of the risk studied.

After conducting the most large-scale study EPIC-Norfolk ended in 1997, involving 20911 patients, a high predictive value of determination of urinary albumin excretion in the range of 30-300 mg/L was established; the value characterized primarily the presence of the endothelial dysfunction progression, and hence, the formation of the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus [15].

The studies conducted to examine the effect of albuminuria in the range of 30-300 mg/L in IHD patients, indicate a high predictive value of this renal dysfunction marker monitoring in the cardiovascular risk structure. Thus, Khan KN et al., showed that microalbuminuria detection is important not only for formation of a cardiovascular prognosis, but also as an indicator of the atherosclerotic process severity [9]. The authors found that microalbuminuria was present more frequently in patients with IHD and more severe coronary artery atherosclerosis, as compared to single AP or hemodynamically insignificant arterial stenosis.

A recent study completed in 2015, demonstrated the importance of determining the 24-hour urinary albumin excretion in IHD patients before and 7 days after coronary artery bypass grafting [14]. It was established that microalbuminuria presence significantly increased the risk of cardiovascular complications after direct myocardial revascularization.

The role of albuminuria excretion value in combination with other risk factors in IHD patients is being clarified. Srinivasan MP et al demonstrated an increased risk of cardiovascular complications in a comprehensive assessment of diabetes mellitus severity and albuminuria value [10].

The accumulated personal experience also proves the need for albuminuria detection in the range of 30-300 mg/L, not only to predict the risk of cardiovascular complications, but also to determine the atherosclerotic process severity [1]. In another analysis, a close connection of pathological cardiorenal relationships was shown; this connection indicates that the probability of albuminuria presence in the range of 30-300 mg/L increases in cases of severe IHD, and in combination of several risk factors, this risk greatly increases [3].

The results demonstrated in the present study show not only the predictive value of albuminuria determination in the range of 30-300 mg/L in IHD patients with indications for myocardial revascularization, but also the need to monitor

albuminuria value, an increase of which characterizes the increase in cardiovascular risk in the long-term period after restoration of coronary blood flow.

Choosing β_2 -MG determination in IHD patients' urine as a cardiovascular risk marker had several prerequisites. For a number of diseases and conditions, there is an increase in formation and excretion of β_2 -MG, as a protein associated with inflammation, endothelial dysfunction, immune-mediated conditions, renal tubular damage of any etiology. Noori NM, et al showed that an increase in the concentration of β_2 -MG in urine was observed in patients with congenital heart defect, especially of cyanotic form, as compared to a group of healthy volunteers [12]. The authors imputed the findings to hemodynamic disorders, as well as polycythemia, and vascular endothelium damage. Dimopoulos K et al showed an increased β_2 -MG concentration in IHD patients, as a marker of a threefold cardiovascular mortality increase, growing with a decrease in the renal filtration capacity [7]. Fung ET et al presented data indicating an increase in β_2 -MG level for IHD, especially for systemic atherosclerosis [8]. A number of authors demonstrated a predictive value of β_2 -MG determination in the cardiovascular risk structure for dilated cardiomyopathy [6], nephropathy of various origins [2], in a cohort of patients with asymptomatic carotid atherosclerosis [4].

The data of the study suggest an association between the atherosclerotic process and β_2 -MG urinary excretion value in IHD patients. Despite the fact that a statistically significant effect of β_2 -microglobulinuria on the long-term cardiovascular prediction could not be established, the data obtained can be prerequisites for further research, perhaps in a larger cohort of IHD patients.

Among all the traditional risk factors, a statistically significant impact on the probability of death or repeated myocardial revascularization was obtained only for indicators of LV myocardial hypertrophy. This cardiac remodeling marker is a well-known predictor of cardiovascular complications in different study cohorts [5,13]. The value of the reported results is to determine the cardiovascular prognosis in the group of the most severe IHD patients - with indications for myocardial revascularization, and a large number of traditional risk factors and renal dysfunction.

Conclusion. As a result of the analysis of the research conducted in the group of IHD patients with indications for myocardial revascularization the following conclusions can be drawn:

- a group of IHD patients with indications for the restoration of coronary blood flow has a large number of traditional risk factors and a high incidence of renal dysfunction;
- dynamic control of AI in the range of 30-300 mg/L in the period before myocardial revascularization and 6.3±0.1 months after it has a great value for prediction of death or repeated myocardial revascularization, in the form of an

increased concentration of albumin in urine; it is necessary not only to conduct the assessment of AI presence in the range of 30-300 mg/L, but also its quantitative analysis;

- β_2 -microglobulinuria indicator did not show an independent impact on the probability of death or repeated myocardial revascularization, however the data of a highly significant positive weak linear relationship between AP endothelial growth rate and β_2 -MG value were established.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батюшин М.М., Левицкая Е.С., Сависько А.А., Дюжиков А.А., Хрипун А.В., Закусиллов Д.И. Анализ почечных факторов риска и параметров коронарной бляшки у пациентов с ИБС, подвергшихся разным видам хирургической реваскуляризации миокарда. Сердце: журнал для практикующих врачей 2011: 3 (59); 141-145.
2. Батюшин М.М., Повилайтите П.Е. Клиническая нефрология. Элиста, ЗАОр НПП «Джангар»; 2009: 656.
3. Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Шавкута Г.В. Факториальный анализ прогнозирования развития микроальбуминурии у пациентов с ишемической болезнью сердца с учетом влияния параметров локальных коронарных факторов. Нефрология 2014: 18 (5); 35-43.
4. Amighi J, Hoke M, Mlekusch W, Schlager O, Exner M, Haumer M, Pernicka E, Koppensteiner R, Minar E, Rumpold H, Schillinger M, Wagner O. Beta 2 microglobulin and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. Stroke. 2011;42(7):1826-33.
5. Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, Álvarez-García N, Peteiro J, Mosquera VX, Castro-Beiras A. Association of Left Ventricular Mass with All-Cause Mortality, Myocardial Infarction and Stroke. PLOS ONE. 2012 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0045570>.
6. Bozkurt A, Demirtas M, San M, Özbek S, Usal A, Birand A, et al. Plasma levels of beta 2-microglobulin in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Journal of Islamic Academy of Sciences. 1995;8(4):197-9.
7. Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, Pijuan-Domenech A, Papadopoulou SA, Babu-Narayan SV, et al. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. Circulation. 2008;117(18):2320-8.
8. Fung E.T, Wilson A. M., Zhang F. et al. A biomarker panel for peripheral arterial disease. Vascular Medicine 2008; 13: 217-224.
9. Khan KN, Khan MH, Haque MZ. Correlation between microalbuminuria with complexity of coronary artery disease in diabetic patients. Mymensingh Med J. 2013;22(2):353-7.
10. Mukund P, Srinivasan, Padmanabh K, Kamath, Narayan M, Bhat, Narasimha D, Pai, Poornima A, Manjrekar, Chakrapani Mahabala. Factors associated with no apparent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes

mellitus for more than 10 years of duration: a case control study. *Cardiovascular Diabetology* 2015;14:146.

11. Nagai K, Sairenchi T, Irie F, Watanabe H, Ota H, Yamagata K. Relationship between Estimated Glomerular Filtration Rate and Cardiovascular Mortality in a Japanese Cohort with Long-Term Follow-Up. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156792.

12. Noori NM, Sadeghi S, Shahramian I, Keshavarz K. Urine β 2-Microglobulin in the Patients with Congenital Heart Disease. *Int Cardiovasc Res J*. 2013; 7(2): 62-66.

13. Okwuosa TMDO, Soliman EZ, Lopez F, Williams KA, Alonso A, Ferdinand KC. Left Ventricular Hypertrophy and Cardiovascular Disease Risk Prediction and Reclassification in Blacks and Whites: The ARIC Study. *Am Heart J*. 2015; 169(1): 155-161.

14. Shafranskaya KS, Kashtalov VV, Kutikhin AG, Barbarash OL, Barbarash LS. Microalbuminuria and prediction of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus after CABG surgery. *Heart Lung Circ*. 2015;24(10):951-9.

15. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, Wareham NJ. Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Int J Epidemiol*. 2004;33(1):189-98.

SUMMARY

RENAL FUNCTION MARKERS FOR LONG-TERM CARDIOVASCULAR PREDICTION IN INDIVIDUALS AFTER MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Levitskaya E.

Federal State Budget-Funded Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University at the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Internal Medicine N2, Russia

Goal - assessment of the renal dysfunction impact on the probability of cardiovascular complications development in the long-term period after myocardial revascularization.

90 patients with ischemic heart disease (IHD) and myocardial revascularization indications were involved in the study. All the patients underwent coronary angiography (CAG), by determining the method of myocardial revascularization (MR) - coronary artery bypass grafting or coronary artery stenting. Traditional risk factors and renal dysfunction markers (albuminuria in the range of 30-300 mg/L, β_2 -microglobulinuria) were revealed in all the patients examined. Renal risk factors were examined twice - before myocardial revascularization and 6.3±0.1 months after it. According to CAG results, the endophytic growth rate of atheromatous plaque was determined by the

calculation method. Death or need for repeated myocardial revascularization in 5.8±0.05 years was considered the endpoint of the study. Of the 81 patients who continued to participate in the study, 10 patients died (12.3%), 4 patients underwent MR (4.9%).

Statistical analysis of the data showed that increase in AI semi-quantitative value (χ -test - 4.25; p=0.04) has a significant effect on the probability of reaching the endpoint of the study. A significant effect on the studied prognosis of β_2 -microglobulin (β_2 -MG) (>0.05) could not be established. However, a direct linear relationship between β_2 -MG value in urine and V_{EG} AB (r=0.41, p=0.0008) was established. Among all the traditional risk factors studied, a significant impact of the left ventricle myocardial hypertrophy indicators on the death risk or repeated MR [thickness of interventricular septum (χ -test - 4.03; p=0.04) and left ventricular posterior wall (χ -test - 7.49; p=0.006)] was established.

According to the results of the study, implementation of the cardiorenal syndrome in the form of a predictive AI value and β_2 -MG determination in urine, was shown. An increased urinary albumin excretion in dynamics is a cardiovascular risk marker in the long-term period after MR. β_2 -MG indicator has a direct linear relationship with the atherosclerosis progression rate. Among all the traditional risk factors, the left ventricular hypertrophy indicators have a particular importance.

Keywords: myocardial revascularization, ischemia, albuminuria, β_2 -microglobulin, cardiovascular prognosis.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА С УЧЕТОМ МАРКЕРОВ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Левицкая Е.С.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, департамент внутренних болезней №2, Россия

Цель исследования - оценка влияния почечной дисфункции на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после реvascularизации миокарда.

В исследование включены 90 пациентов с ИБС и показаниями к реvascularизации миокарда. Всем больным выполнялась коронароангиография (КАГ) с определе-

нием метода реваскуляризации миокарда (РМ) – коронарного шунтирования или стентирования коронарных артерий. У всех обследованных пациентов выявляли традиционные факторы риска и маркеры почечной дисфункции (альбуминурия в диапазоне 30-300 мг/л, β_2 -микроглобулинурия). Почечные факторы риска исследовали дважды – до реваскуляризации миокарда и спустя 6,3±0,1 месяцев. По результатам КАГ расчетным методом определяли скорость эндифитного роста атеросклеротической бляшки. Конечной точкой исследования считали наступление смерти или необходимость в повторных реваскуляризациях миокарда спустя 5,8±0,05 лет. Из 81 пациента, продолживших участие в исследовании, смерть наступила у 10 (12,3%) больных, 4 (4,9%) пациентам была выполнена РМ.

Статистический анализ полученных данных показал, что достоверное влияние на вероятность достижения конечной точки исследования оказывает увеличение полуколичественной величины Ал (χ -критерий – 4,25; $p=0,04$). Достоверного влияния на изучаемый прогноз

β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) установить не удалось (>0.05). Однако, установлена прямая линейная связь между величиной β_2 -МГ в моче и $V_{ЭР}$ АБ ($r=0.41$, $p=0.0008$). Среди всех изучаемых традиционных факторов риска установлено достоверное влияние показателей гипертрофии миокарда левого желудочка на риск смерти или повторных РМ [толщина межжелудочковой перегородки (χ -критерий – 4,03; $p=0,04$) и задней стенки левого желудочка (χ -критерий – 7,49; $p=0,006$)].

По результатам проведенного исследования показана реализация кардио-ренального синдрома в виде предикторного значения Ал и определения β_2 -МГ в моче. Повышение экскреции альбумина с мочой в динамике является маркером сердечно-сосудистого риска в отдаленном периоде после РМ. Показатель β_2 -МГ имеет прямую линейную зависимость от скорости прогрессирования атеросклеротического процесса. Среди всех традиционных факторов риска особенное значение имеют показатели гипертрофии миокарда левого желудочка.

რეზიუმე

გულ-სისხლძარღვოვანი გართულების პროგნოზირება შორეულ პერიოდში მიოკარდიუმის რევასკულარიზაციის შემდეგ თირკმლის დისფუნქციის მარკერების გათვალისწინებით

ე. ლევიტსკაია

უმაღლესი პროფესიული განათლების სახელმწიფო ბიუჯეტური საგანმანათლებლო დაწესებულება - რუსეთის ფედერაციის ჯანდაცვის სამინისტროს “როსტოვის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი”, შინაგან სწავლებათა დეპარტამენტი №2, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თირკმლის დისფუნქციის სავარაუდო გააღენის შეფასება გულ-სისხლძარღვოვან გართულებებზე შორეულ პერიოდში მიოკარდიუმის რევასკულარიზაციის შემდეგ.

კვლევაში მონაწილეობდა 90 პაციენტი გულის იშემიური დაავადებით, ჩვენებით მიოკარდიუმის რევასკულარიზაციაზე. ყველა ავადმყოფს ჩაუტარდა კორონაროანგიოგრაფია (კაგ), მიოკარდიუმის რევასკულარიზაციის (მრ) მეთოდის განსაზღვრის მიზნით - კორონარული შუნტირება ან კორონარული არტერიების სტენტირება. ყველა შესწავლილ ავადმყოფს აღმოაჩნდა რისკის ტრადიციული ფაქტორები და თირკმლის დისფუნქციის მარკერები (ალბუმინურია 30-300 მგ/ლ დიაპაზონში, β_2 -მიკროგლობულინურია). თირკმლის რისკის ფაქტორები გამოკვლეული იყო ორჯერ - მიოკარდიუმის რევასკულარიზაციამდე და 6,3±0,1 თვის შემდეგ. კაგ-ის შედეგების მიხედვით, გათვლითი მეთოდით განისაზღვრა ათეროსკლეროზული

ბალთის ენდოფიტური ზრდის სიჩქარე. კვლევის უკიდურეს წერტილად ითვლებოდა სიკვდილი 5,8±0,05 წლის შემდეგ. 81 პაციენტს შორის, რომლებიც ბოლომდე დარჩნენ კვლევაში, 10 (12,3%) ავადმყოფი გარდაიცვალა, 4 (4,9%) - ჩაუტარდა მრ.

ჩატარებული კვლევის შედეგებმა გამოავლინა კარდიორენული სინდრომის რეალიზაცია ალბუმინის პრედიქტორული მნიშვნელობის და შარდში β_2 -მგ-ის განსაზღვრის სახით. მრ-ის შემდგომ შორეულ პერიოდში ალბუმინის ექსკრეციის მატება შარდში წარმოადგენს სისხლძარღვთა დაავადების რისკის მარკერს. β_2 -მგ სწორსაზოვან დამოკიდებულებაშია ათეროსკლეროზული პროცესის პროგრესირების სიჩქარესთან. ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ ყველა ტრადიციულ რისკ-ფაქტორებს შორის განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს მიოკარდიუმის მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის მაჩვენებელს.

РИСК-ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА

Цискаришвили Ц.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.И., Чигладзе В.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии, Грузия

Розацеа - полиэтиологическое заболевание, основным звеном патогенеза которого является патологическая реакция сосудов кожи лица. В настоящее время существует множество теорий, касающихся механизмов формирования дерматоза [1-5]. За последнее десятилетие существенно изменилась возрастная структура населения, что в определенной степени отразилось на особенностях возрастного распределения кожной патологии. В частности, увеличилось количество больных розацеа в возрасте от 50 до 65 лет. Среди пациентов этой возрастной группы все чаще наблюдаются женщины в перименопаузальном периоде. С биоритмологической позиции климактерический синдром представляет клинически выраженную дезадаптацию физиологических функций женского организма в условиях повышенной активности его адаптационных систем. Как известно, климактерический синдром отличается полиморфностью с возможными кожными проявлениями. С другой стороны, именно на эту возрастную категорию приходится нередкое проявление сердечно-сосудистой патологии. Появились данные, указывающие на возможность развития сердечно-сосудистой патологии у больных розацеа [6,8,9], более того, некоторые авторы розацеа рассматривают как самостоятельный риск фактор развития ишемической болезни сердца. В структуре патогенеза сердечно-сосудистой патологии не последнее место отводится состоянию свертывающей системы и липидного спектра сыворотки крови. В связи с высокой частотой дислипидемий, метаболического синдрома, обуславливающих развитие микро-, макроциркуляторных нарушений и патологии сердечно-сосудистой системы в последнее время большое внимание уделяется изучению роли липидного обмена у больных розацеа.

Дислипидемия считается существенным фактором риска развития макроваскулярных изменений, таких как инфаркт миокарда. Избыточный вес является интегральной составной метаболического синдрома, к которой, согласно определению ВОЗ, относятся также нарушение обмена глюкозы, артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение. Метаболический синдром повышает риск развития ишемической болезни сердца. Результаты многочисленных клинических исследований указывают на гораздо более высокую частоту метаболического синдрома у больных розацеа в перименопаузальном периоде в сравнении со здоровыми лицами. Свой вклад в развитие системного воспаления приносит избыточный вес, поскольку адипоциты, подобно воспалительным клеткам, секретируют провоспалительные цитокины. Как известно, существуют параметры, указывающие на системный характер дер-

матоза (провоспалительные цитокины и повышенный уровень С-реактивного белка) [7,10,11].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось изучение липидного профиля некоторых показателей системы гемостаза и цитокинового статуса больных розацеа с выраженным климактерическим синдромом.

Материал и методы. Обследовано 25 женщин с климактерическим синдромом в возрасте от 50 до 65 лет, страдающих различными клиническими формами розацеа с длительностью заболевания от 5 до 10 лет. Группа сравнения (однородная по полу, возрасту и клиническим проявлениям дерматоза) включала 25 женщин с розацеа без климактерического синдрома. Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц аналогичной возрастной категории. Степень тяжести розацеа (в пределах от 0 до 6 баллов) определяли с применением показателя IGA (Investigator's Global Assessment). У 7 больных обеих группах диагностирована тяжелая форма, у 6 - средне-тяжелая, у 2 - легкая форма.

Состояние системы гемостаза оценивали по показателям протромбинового, тромбинового времени. Определяли содержание фибриногена, изучали фибринолитическую активность, а также протромбиновый индекс. Липидный спектр сыворотки изучали по следующим показателям: общий холестерин, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды. Изучение липидного спектра проводилось на аппарате фирмы «ROSH» INTEGRAM+400. Концентрацию свободного VTGF (фактор роста сосудистого эндотелия) и ИЛ-8 определяли иммуноферментным методом. Среди наблюдаемых пациентов у 2 диагностирована фульминантная форма розацеа (rosacea fulminans), которая развивалась неожиданно на фоне общего благополучия. Возможной причиной ее развития являлись резко выраженные гормональные нарушения. Заболевание характеризовалось выраженным отеком, развитием крупных воспалительных узлов на фоне яркой синюшно-красной эритемы.

Статистическую обработку данных, полученных в результате клинических и лабораторных исследований, проводили стандартными методами описательной и вариационной статистики посредством простого и множественного линейного анализа с вычислением средней арифметической (M), средней ошибки (m), коэффициента статистической значимости (p) посредством критерия Стьюдента (t) для параметрических величин, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что в группе больных с выраженным климактерическим синдромом проявления гиперкоагуляции отмечены в 70% случаев, в группе сравнения с отсутствием климактерического синдрома изменения свертывающей системы отмечены у 40% наблюдаемых. Почти у половины больных в основной группе с тяжелым течением розацеа отмечен повышенный уровень фибриногена и снижение фибринолитической активности сыворотки крови (таблица 1).

Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют об увеличении концентрации общего холестерина в крови у больных обеих групп. Причем эти изменения больше проявляются в группе с выраженным климактерическим синдромом. Аналогичная тенденция прослеживается и в других показателях липидного обмена (увеличение содержания ЛПНП и триглицеридов). На фоне высоких концентраций общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП у больных обеих групп отмечается снижение содержания ЛПВП в сыворотке крови. В обеих группах отмечалось повышение концентрации общего холестерина, уровня триглицеридов, ЛПНП наряду с понижением содержания ЛПВП. Изучение состава основных классов липопротеидов у больных розацеа с выраженным климактерическим синдромом выявило повышение уровня ЛПНП.

Полученные данные показывают, что липидные нарушения, выявленные у больных розацеа с выраженным

климактерическим синдромом представлены всеми компонентами наиболее частого варианта атерогенной дислипидемии - «липидной триады»; гипертриглицеридемии, низким уровнем ЛПВП и повышенной фракцией ЛПНП.

Уровень свободного фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в сыворотке крови больных розацеа с выраженным климактерическим синдромом варьировал в широких пределах - от 112,2 до 1487,8 пг/мл, составляя, в среднем, 469,4 пг/мл; концентрация IL-8 - от 25,3 до 35,2 пг/мл. В контрольной группе уровень свободного VEGF и IL-8 находился в пределах 73-501 пг/мл и 12 пг/мл, соответственно. В группе больных розацеа без климактерического синдрома отмечалось менее выраженное повышение концентрации провоспалительных цитокинов - 350,5 пг/мл, от 20,5 до 27,5 пг/мл, соответственно.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют заключить, что явления гиперкоагуляции и нарушения липидного спектра сыворотки крови у больных розацеа с климактерическим синдромом могут быть рассмотрены как риск-факторы развития сердечно-сосудистой патологии. С другой стороны, являясь мощным провокатором повышения проницаемости, атонии и хрупкости стенок сосудов VEGF и ИЛ-8 могут иметь непосредственное отношение к механизму развития кардиоваскулярной патологии при розацеа.

Таблица 1. Показатели состояния системы гемостаза у больных розацеа с выраженным климактерическим синдромом и у здоровых лиц

Показатели системы гемостаза	Группа больных розацеа с выраж. климактерическим синдромом (n=25)	Группа больных с отсутствием климакт. синдрома (n=25)	Контрольная группа (n=50)
Протромбиновое время, сек	18,4±4,3*	16,4±4,2	15,4±3,1
Тромбиновое время, сек	25,4±5,1*	20,4±4,2	19,4±4,8
Фибриноген, mg/dl	296±26*	270±24	262±22
Протромбиновый индекс, %	116-118	100-110	70-100

примечание: *-p<0,05 достоверность различий относительно здоровых лиц

Таблица 2. Показатели липидного обмена у больных розацеа с климактерическим синдромом и в группе сравнения

Показатели	Группа больн. розацеа с выраженным климакт. синдрома (n=25)	Группа больных с отсутствием климакт. синдрома (n=25)	Контрольная группа (n=50)
ХС холестерин	300±25,5*	260±20,5*	190,6±10,4
ЛПНП	200±19,5*	160±15,5	135±12,4
ЛПВП	20±3,5 *	30±5,5*	45,7±8,9
триглицериды	260±26,5*	210±18,6*	170,5±11,5

*-p<0,05 достоверность различий относительно здоровых лиц

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильина И.В., Масюкова С.А., Санакоева Э.Г., Гладыко В.В. Современные аспекта патогенеза и принципы терапии розацеа Cons Med. 2011; 2; 24 -28.
2. Лоуэл А., Голдсмит Стивен И. и соавт. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Изд. «Панфилова». Розацеа 2015: 1019-1028.
3. Олисова О.Ю., Додина М.И., Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция. Клин дерматол и венерол. 2012; 1: 49-56.
4. Прохоренков В.И., Михель Д.В., Гузей Т.Н. Розацеа : современные аспекты этиологии и патогенеза. Клин дерматол и венерол 2015; 1: 4 -11.
5. Самоделкина К.А., Короткий Н.Г., Маяцкая Т.В. Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа. Клин дерматол и венерол. 2012; 3: 4-8.
6. Duman N., Ersoy Evans S., Atakan N Rosacea and cardiovascular risk factors JEADV 2014; 9:1165-1169.
7. Del Rosso JQ, Callo RI. Why is rosacea considered to be an inflammatory disorder? J Drugs Dermatol 2012; 11: 694-670.
8. Kimball AB, Wu Y Cardiovascular disease and classic cardiovascular risk factors in patient with psoriasis Int J Dermatol. 2009; 48: 1147-1156.
9. Mehta NN., Azfar RS., Shin DB. et al Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality. Eur Heart J 2010;31:1000-1006.
10. Sheinfeld N., Berk T. A review of the diagnosis and treatment of rosacea. Postgrad Med. 2010; 122; 139-43.
11. Shwab V.D., Salk M., Seelinger S et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. J Invest Dermatol Symp Proc 2011; 15(1): 53-62.

SUMMARY

RISK-FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH ROSACEA

Tsiskarishvili Ts., Katsitadze A., Tsiskarishvili N.I., Chigladze V.

Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venerology, Georgia

The purpose of the research was to study the lipid profile, some indices of hemostasis and cytokine status of rosacea patients with severe climacteric syndrome. Serum lipid profile was studied by means of the following parameters: total cholesterol, high density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL), triglycerides (the study of lipid profile was performed by the device "INTEGRAM+400" (Company "ROSH»). Haemostatic system was evaluated in terms of prothrombin, thrombin time. Content of fibrinogen, fibrinolytic activity, and prothrombin index were determined. The concentration of free VEGF (vascular endothelial growth factor) and IL-8 were measured by ELISA. The results of these studies suggest that the phenomenon of hyper coagulation and disorders in

lipid profile of blood serum in patients with rosacea with climacteric syndrome can be considered as risk factors of cardiovascular disease. From the other side, as a powerful provocateur of increased permeability, atony and fragility of vessel walls, VEGF, IL-2, IL-8 may be directly related to the mechanism of the development of cardiovascular disease in rosacea patients.

Keywords: rosacea, lipid profile, cardio-vascular disease.

РЕЗЮМЕ

РИСК-ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА

Цискаришвили Ц.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.И., Чигладзе В.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии, Грузия

Целью исследования явилось изучение липидного профиля, показателей гемостаза и цитокинового статуса больных розацеа с выраженным климактерическим синдромом. Липидный спектр сыворотки изучали по показателям общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности и триглицеридов на аппарате INTEGRAM+400 фирмы «ROSH». Состояние системы гемостаза оценивали по показателям протромбинового и тромбинового времени. Определяли фибриноген, фибринолитическую активность и индекс протромбина. Концентрацию свободного фактора роста сосудистого эндотелия (VTGF) и интерлейкина-8 (IL-8) определяли иммуноферментным методом. Результаты исследований указывают, что гиперкоагуляция и нарушения липидного спектра крови у больных розацеа с климактерическим синдромом рассматриваются как риск-факторы развития сердечно - сосудистой патологии. С другой стороны, являясь мощным провоцирующим фактором повышения проницаемости, атонии и хрупкости сосудов, VTGF и IL-8 могут быть непосредственно включены в механизм развития кардиоваскулярной патологии при розацеа.

რეზიუმე

კარდიოვასკულური პათოლოგიის განვითარების რისკ-ფაქტორები როზაცეათი ავადმყოფებში

ც. ცისკარიშვილი, ა. კაციტაძე,
ნ.ი. ცისკარიშვილი, ვ. ჭიგლაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დერმატოვენეროლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლიპიდური პროფილის, ჰემოსტაზის და ციტოკინური სტატუსის

შეფასება როზაცვათი ავადმყოფებში გამოხატული მძიმე კლიმაქსური სინდრომით. ლიპიდური სპექტრი შესწავლილია საერთო ქოლესტერინის, დაბალი და მაღალი სიმკერვის ლიპოპროტეიდების, ტრიგლიცერიდების მანვენებლებით "ROSH"-ის ფირმის INTEGRAM + 400 აპარატზე. ჰემოსტაზის სისტემის მდგომარეობა შეფასდა პროთრომბინის და თრომბინის დროით; განისაზღვრა ფიბრინოგენი, ფიბრინოლიზური აქტივობა, პროთრომბინის ინდექსი, ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VTGF) და ინტერლეიკინ-8-ის (IL-8) კონცენტრაცია - იმუნოფერმენტული მეთოდით.

კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ ჰიპერკოაგულემია და ლიპიდური სპექტრის დარღვევა გამოხატული კლიმაქსური სინდრომით თანხვედრილი როზაცვათი ავადმყოფებში შეიძლება განხილულ იქნას კარდიოვასკულური პათოლოგიის განვითარების რისკ-ფაქტორად. მეორე მხრივ, VTGF და IL-8, როგორც სისხლძარღვთა განვლადობის, ატონიის და მსხვრევალობის ზრდის მაპროვოცირებელი მძლავრი ფაქტორები, შესაძლოა უშუალოდ იყოს ჩართული კარდიოვასკულური პათოლოგიის განვითარების მექანიზმში.

THE HEART LEFT VENTRICLE DIASTOLIC FUNCTION DURING EXERCISES OF DIFFERENT POWER IN ATHLETES

Nekhanevych O., Zhylyuk V., Logvinenko V., Kramareva Y.

State Establishment „Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine”, Ukraine

Understanding the factors that affect capacity for physical work is the main scientific goal of modern sports medicine. The capacity of the cardiovascular system (especially reserve heart contractility) is an important determinant of the supply of oxygen and nutrients under maximal and submaximal strain. Reserve heart contractility is defined as the potential increase in contractility, which can be achieved in order to ensure blood flow is adequate to the strain [1]. Unfortunately, most of sports medicine physicians rarely take into account objective data about changes in the cardiovascular system related to the level of physical exertion. Their conclusions are often based on the Broemzer and Ranke formula and predictions derived from it.

There are now many new methods of estimating changes in blood flow [5]. The most commonly used technique is echocardiography, the main non-invasive visualisation method in cardiology. Echocardiography is mainly used for quantitative and qualitative estimation of heart cavities, valves, heart muscle and intracardiac flow [16]. However, investigations are performed whilst the subject is at rest and so they do not provide enough information about acute changes in cardiovascular work under intensive physical strain [5]. Stress echocardiography was introduced about 20 years ago to address this deficit [20]. In the period since then an evidence base has accumulated, making it possible to objectify data on global and regional systolic and diastolic function of the left ventricle (LV) of the heart during exercise [14,19].

Clinicians' experiences mostly explain the adaptive mechanisms during physical exertion in patients with ischaemic

heart disease, damaged valves, hypertrophic cardiomyopathy, pericarditis and heart failure [7,10,15]. Most studies in this field relate to changes in global systolic function in athletes as a result of long-term training and are based on target medical examinations [2,3].

The use of stress echocardiography in the practice of sports physician has certain limitations. First, the evidence base that reveals acute changes in the heart during exercise, is designed on patients with coronary artery disease and valve pathology, therefore it certainly cannot be applied to athletes in full. Furthermore, it is developed while performing submaximal exercise and mainly takes into account the parameters of regional left ventricular myocardium contractility [6,8,19]. Further work is needed to define protocols for using stress echocardiography to measure acute cardiohaemodynamic changes in athletes.

The purpose of our study was to evaluate changes in diastolic function during work of different intensities using echocardiography.

Material and methods. We examined 68 athletes from 12 to 27 years old (average age is 17,8±4,5 years). Athletes had sports experience of 10,1±4,4 years at the time of the test. The average duration of training sessions per week was 22,4±9,1 hours. The distribution of athletic skill level in our sample was as follows: masters of sports of international class (ICMS): 14,7% (n=10); masters of sports (MS): 38,2% (n=26); candidates for master of sports (CMS): 27,9% (n=19); first class sport: 19,1% (n=13). The majority (85,3%) participated in a cyclic sport (swimming) and 14,7% participated in a game (volleyball).

First, echocardiographic (echoCG) and electrocardiographic (ECG) data were obtained. according to standard procedures in a state of physiological rest [1]. Then Doppler echocardiography was carried out whilst the participant performed a symptom-interfaced bicycle exercise test in a semi-supine position on a tilting exercise table with a step increased load without rest periods. The initial workload was 1W/kg and this was maintained for 2 minutes, thereafter the workload was increased by 1W/kg every 2 minutes. The criteria for the termination of the test were clinical, functional, and electrocardiographic absolute indications for the cessation of the load according to the recommendations of the American Heart Association [13]. Of course these criteria were met at maximum heart rate (HR), which was calculated using the following formula: 220 minus age in years. The criterion for achieving the threshold level of testing was selected HR, which was calculated using the following formula: threshold HR = 85%*maximal HR. EchoCG and Doppler study was conducted at the end of each level of capacity: LV ejection fraction (EF) and LV systolic contraction in parasternal position, mitral inflow and septal mitral annulus velocity in the four-chamber, long-axis position. ECG and echoCG data were collected between the third and fifth minute of recovery time according to standard.

EchoCG data were collected using a Philips HDI 5000 imaging device (USA, 2004). We used 2-4 MHz phase transducer in 2D, M-, colour, pulse-wave, constant-wave and tissue Doppler modes. The dimensions and volumes of the heart chambers were measured according to the recommendations of the American Society of Echocardiography [12, 16]. Left ventricular diastolic function was assessed by transmitral flow values at the pulse-wave Doppler study and rate of movement of the mitral valve fibrous ring in the lateral part with Doppler visualization according to the recommendations of the European association of echocardiography [17]. The filter was set to exclude high frequency signals and the Nyquist limit was adjusted to a range of 15 20 cm/s. Gain and sample volume were minimised to allow for a clear tissue signal with minimal background noise. Indicators of maximum early diastolic speed of (E) were measured from the apical four-chamber view with a 1-3 mm sample volume from the septal corner of the mitral annulus. We measured indicators of the maximum speed (cm/s) of early diastolic (E) and late diastolic mitral valve streams (A), maximum speed (cm/s) of early diastolic and late diastolic mitral annulus velocity (e' and a' respectively), early diastolic inflow acceleration time (AT, ms) and deceleration time (DT, ms) and calculated the following ratios: E/A, e'/a', E/e' and DT/AT.

Statistical processing of the results was carried out with the use of the package of licensed applications STATISTICA (6.1, AGAR909E415822FA serial number) [4]. Type of

parameters distribution was analyzed by W-criteria of Shapiro-Wilk test. Significant differences between the indices, taking into account the type of distribution were determined by Student's t-test, U-Mann-Whitney formula and Pearson's chi-squared test. To determine the influence of factors (that were under investigation) on groups the ANOVA/MANOVA analysis was used. The threshold level of statistical significance of the results was $p < 0,05$. Results are presented as $M \pm SD$.

The work was conducted in compliance with the regulations of the medical ethics commission, designed on the base of provisions of the European Convention Council "Protection of human dignity in biomedical aspect" (1997) and the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008).

Results and their discussion. EchoCG is most commonly used to evaluate LV function. It is common to distinguish between ventricular systolic function or pump function (global and regional) and diastolic function. The latter connects indices of diastolic pressure and LV volume. The diastolic function describes the features of myocardial relaxation during diastole. The most widely recognised indicator of global LV systolic function is EF i.e. the percentage of difference between end-diastolic and end-systolic LV dimensions.

Recently there have been some reports of symptoms of myocardial relaxation, i.e. diastolic heart function as an early sign of cardiac overtraining [15,18]. In such patients EF may remain normal since the performance of the heart depends not only on its ability to eject blood into the aorta during systole, but also on its ability to fill with blood in diastole. The criterion for impaired diastolic function is an increase in LV filling pressure.

In our sample of athletes transmitral inflow was similar to the population averaged reported by [1], but detailed analysis of selected indices revealed differences between athletes of different skill levels (Table 1).

In ICSM athletes were increased peak early filling (E-wave) and it led to the E/A ratio increasing ($p < 0,05$). The e'/a' ratio in our sample was similar to the population average. The detailed analysis did not reveal any differences between above mentioned values (Table 1).

Due to physiological bradycardia the at-rest heart rate in our sample was $51,1 \pm 4,8$ beats per minute. Compared with the population average we also registered an increase in the time between early and late diastolic waves of transmitral flow in our athletes (Fig. 1).

The standard indicator of diastolic function is the E/e' ratio, the ratio of maximum early diastolic transmitral inflow to maximum early diastolic septal mitral annulus velocity.

Table 1. The diastolic function of left ventricle in athletes at rest, (M±SD)

Variable	ICMS (n=10)	MS (n=26)	CMS (n=19)	I class (n=13)	All (n=68)
E, cm/s	87,6±27,8*	78,2±19,0	69,0±8,3	65,6±9,5	74,6±18,1
A, cm/s	40,4±19,8	35,7±8,5	34,1±8,4	37,±7,2	36,2±10,6
E/A ratio, units	2,38±0,63*	2,18±0,43	2,16±0,73	1,83±0,50	2,14±0,58
DT, ms	133,8±44,7*	155,2±38,9	177,7±49,8	190,0±45,0	163,4±46,7
AT, ms	110,0±26,7*	110,3±27,0	123,2±42,6	138,6±33,6	118,6±33,9
e', cm/s	14,9±1,4*	14,9±3,7	11,0±2,9	11,3±3,3	13,1±3,7
a', cm/s	6,76±1,64*	6,36±1,97	4,77±1,25	5,04±1,54	5,72±1,82
e'/a' ratio, units	2,38±0,95	2,42±0,52	2,45±0,91	3,35±2,46	2,60±1,29
E/e' ratio, units	5,86±1,45	5,47±1,54	6,66±1,73	6,30±2,23	6,02±1,77

note: * - p<0,05

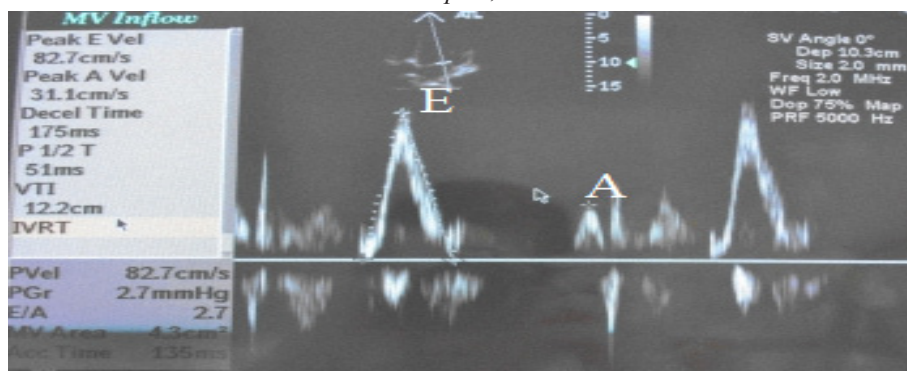


Fig. 1. Increase in the time between early and late diastolic waves of transmitral flow

Values of E/e' less than 8 exclude the possibility of acceleration in LV filling and values of E/e' greater than 15 are taken as an indication of accelerated filling. The age-related reduction in the elasticity of the myocardium leads to an increase in the E/e' ratio [17]. The mean E/e' ratio in our sample of athletes was similar to that for the general population (Table 1).

The research shows that under loads which require medium and submaximal power (from 50% to 75% of maximal heart rate (HR) E and e' increase proportionally,

confirming the international research data [14] and thus the E/e' ratio remained unchanged or slightly reduced (Table 2, Fig. 2).

We found that under increasing load at maximal level the increase in e' was less than the increase in E in people with impaired myocardial relaxation or people exercising above threshold load. This leads to an increase in the E/e' ratio (Table 2). These data suggest that stress echocardiography could be used to assess diastolic myocardial reserve.

Table 2. Doppler echocardiographic variables during exercise, (M±SD)

Variable	Rest	50% Maximal HR	75% Maximal HR	90% Maximal HR	Recovery period
E, cm/s	74,6±18,1	81,9±20,0	102,2±32,9	114,7±31,2*	94,89±22,6
A, cm/s	36,2±10,6	35,3±8,3	41,0±15,2	45,2±14,2*	41,7±9,7
E/A ratio, units	2,14±0,58	2,39±0,71	2,68±0,96	2,68±0,87*	2,36±0,55
DT, mc	163,4±46,7	184,1±48,2	153,2±44,4	132,5±69,0*	158,5±36,0
AT, mc	118,6±33,9	111,5±37,4	116,8±27,2	117,6±33,6	104,4±20,2
e', cm/s	13,1±3,7	15,3±4,3	16,6±5,7	19,6±6,92*	19,3±4,2
a', cm/s	5,72±1,82	6,75±2,91	6,71±2,28	7,34±2,23*	8,03±1,86
e'/a' ratio, units	2,60±1,29	2,54±0,92	2,59±0,88	2,88±0,97	2,47±0,57
E/e' ratio, units	6,02±1,77	5,72±1,85	6,73±2,83	7,33±3,69*	5,07±1,37

note: * - p<0,05

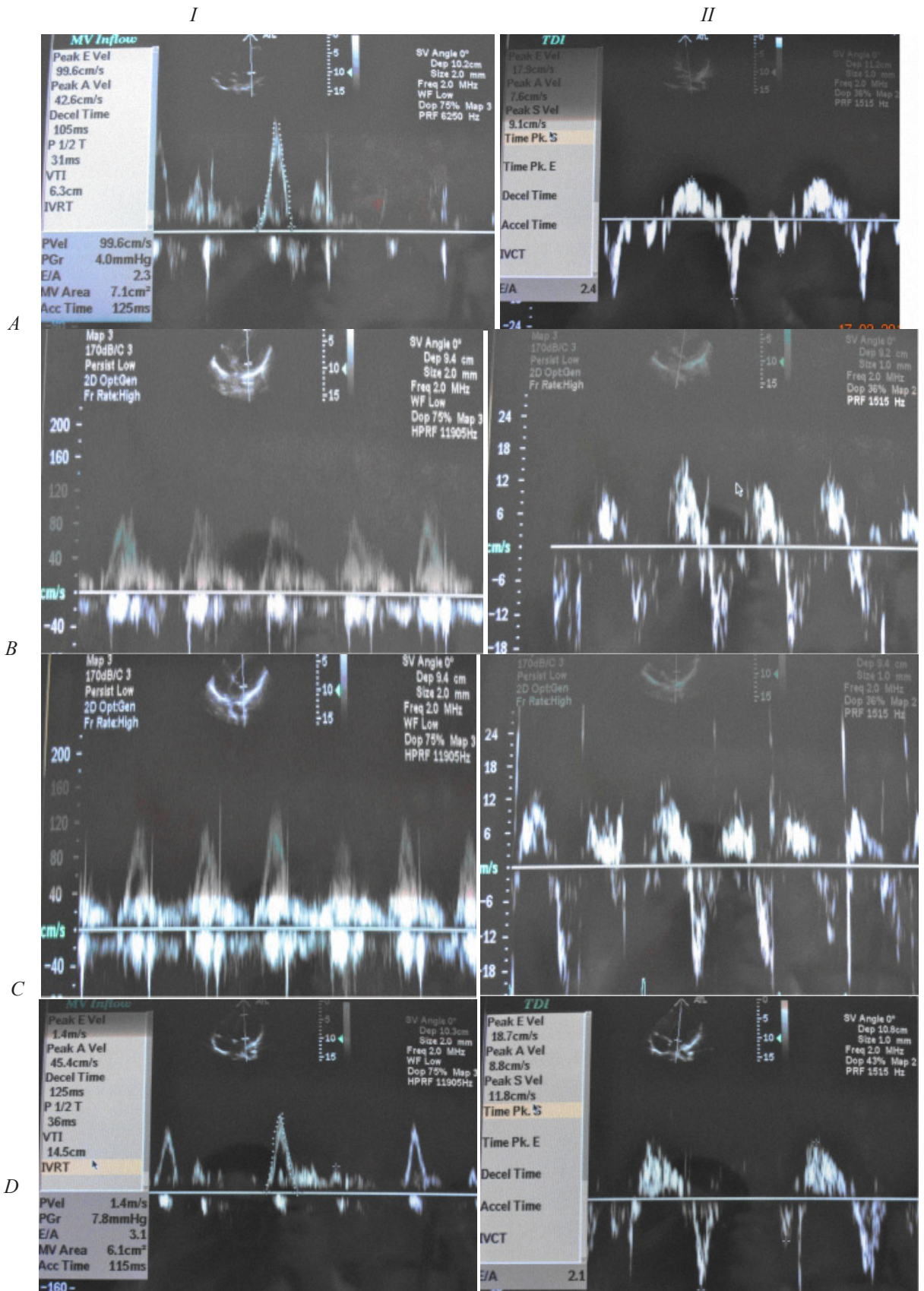


Fig. 2. Diastolic function of left ventricle variables during exercise in different intensity:
I – doppler mitral inflow, II – tissue doppler annular early and late diastolic velocities.
A – rest, B – 50 % of maximal HR, C – 75 % of maximal HR, D – recovery period

The DT interval is another potential indicator of threshold load. DT decreases slightly during submaximal exertion in individuals with a normal myocardium but under loads above threshold load DT decreases by more than 50 ms. These data are consistent with the results of a study that measured the pressure in the LV directly using heart catheterisation cells [9].

Our data on the changes of diastolic function during the recovery period are of particular interest. There is evidence that patients with impaired myocardial relaxation due to the coronary heart disease have constant elevation of wave E within 5-10 minutes, whereas e' reduces as soon as the load is removed; hence in this population there is an increase in the E/e' ratio when load is removed. In patients with normal diastolic function the decreases in E and e' occur in proportion [11]. In our sample of athletes E decreased more quickly than e' when the load was removed and thus the E/e' ratio dropped below the at-rest value (Table 2).

Conclusions. This study is first to demonstrate that medium and submaximal loads lead to proportional increases in indicators of diastolic function. The early symptoms of physical strain on the cardiovascular system are signs of impairment in myocardial relaxation during diastole, namely an increase in the ratio between maximum speed of early diastolic LV filling and maximum speed of early diastolic tissue mitral annulus activity. This ratio can be used as an early sign of physical strain on the cardiovascular system and as diagnostic indicator of diastolic myocardial function.

Unfortunately, there are several cases of wrong distribution of a load during prolonged effort. For example, runners who start long distance run with too high velocity, then at the end of a run they are exhausted [20] and may experience heart problems or even die.

REFERENCES

1. Коваленко В.М., Лутай М.И., Братусь В.В., Вікторов О.П., Воронков Л.Г., Гавриш О.С., Горбась І.М., Корнацький В.М., Мітченко О.І., Пархоменко О.М. Наставна з кардіології. Київ: МОРІОН, 2009:1368.
2. Криволап Н.В. Диспластична кардіопатія у футболістів: особливості прояву залежно від віку, статі та спортивного стажу. Спортивна медицина 2014;1:95-101.
3. Михалюк Е.Л., Сыволап В.В. Диагностическая чувствительность нагрузочного тестирования, эхокардиография и динамика тропонинов I у спортсменов высокого класса в верификации метаболической кардиомиопатии физического перенапряжения. Патология 2007;1:62-66.
4. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. Москва: ООО «Бином-Пресс»; 2007:512.
5. Шляхто Е.В., Ситникова М.Ю. Современные методы оценки прогноза при сердечной недостаточности.

Журнал сердечная недостаточность 2010;10(6):322-335.

6. Шуленин К.С., Хубулава Г.Г., Бобров А.Л., Манченко И.В., Уланова В.И. Диагностика сердечной недостаточности с помощью стресс-эхокардиографии. Вестник Российской военно-медицинской академии 2010; 3(31):21-25.
7. Юмалин С.Х. Яковлева Л.В. Кофман Р.М. Состояние миокарда у юных спортсменов по данным эхокардиографии. Современные проблемы науки и образования 2013;3:448.
8. Bombardini T., Gemignani V., Bianchini E., Venneri L., Petersen C., Pasanisi E., Pratali L., Alonso-Rodriguez D., Pianelli M., Fata F., Giannoni M., Arpesella G., Picano E. Diastolic time – frequency relation in the stress echo lab: filling timing and flow at different heart rates. Cardiovascular Ultrasound 2008;6:1-20.
9. Burgess M.I., Jenkins C., Sharman J.E., Marwick T.H. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 1891-900.
10. Cotrim C., João I., Fazendas P. Clinical applications of exercise stress echocardiography in the treadmill with upright evaluation during and after exercise. Cardiovascular Ultrasound 2013;11:26.
11. Duncan A.M., Lim E., Gibson D.G., Henein M.Y. Effect of dobutamine stress on left ventricular filling in ischemic dilated cardiomyopathy: pathophysiology and prognostic implications. J Am Coll Cardiol. 2005;46:488-96.
12. Evangelista A., Flachskampf F., Lancellotti P., Badano L., Aguilar R., Monaghan M., Zamorano J., Nihoyanopoulos P. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. Eur. J. Echocardiogr. 2008;9(4):438-448.
13. Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P., Arena R., Balady G.J., Bittner V.A., Coke L.A., Fleg J.L., Forman D.E., Gerber T.C. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2013;128:873-934.
14. Ha J.W., Oh J.K., Pellikka P.A., Ommen S.R., Stussy V.L., Bailey K.R., Seward J.B., Tajik A.J. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:63-8.
15. Knebel F., Spethmann S., Schatke S. Exercise-induced changes of left ventricular diastolic function in postmenopausal amateur marathon runners: assessment by echocardiography and cardiac biomarkers. Europ. J. Prevent. Card. 2014;21(6):782-790.
16. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006;7:79-108.
17. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A., Waggoner A.D., Flachskampf F.A., Pellikka P.A., Evangelisa A. Recommendations for

the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur. J. Echocardiogr. 2009;10:165-93.

18. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography. Eur Heart J. 2007;28:2539-2550.

19. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (a registered branch of the ESC). Eur. J. Echocardiogr. 2008;9(4):415-437.

20. Wann L.S., Faris J.V., Childress R.H. Exercise cross-sectional echocardiography in ischemic heart disease. Circulation 1979;60:1300-8.

SUMMARY

THE HEART LEFT VENTRICLE DIASTOLIC FUNCTION DURING EXERCISES OF DIFFERENT POWER IN ATHLETES

Nekhanevych O., Zhylyuk V., Logvinenko V., Kramareva Y.

State Establishment „Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine”, Ukraine

The aim of the research was to investigate diastolic left ventricle function in athletes performing exercises requiring varying power using echocardiography. We surveyed 68 athletes aged from 12 to 27 years who were involved in swimming and volleyball. Echocardiography was used to assess cardiohaemodynamic changes in athletes using a bicycle ergometer to exercise at varying intensities. Exercising at submaximal and average power produces a proportional increase in indices of diastolic function of the heart: maximum speed of early diastolic mitral inflow streams (E) to $81,9 \pm 20,0$ cm/s and maximum speed of early diastolic and mitral annulus velocity (e') to $16,6 \pm 5,7$ cm/s. It led to constant ratio E/e' $6,73 \pm 2,83$ units. The early symptoms of physical strain on the cardiovascular system were signs of myocardial relaxation violation during diastole. Symptoms appeared during the maximum power load and led to a large increase in E compared to e' , which was manifested in the E/e' increase to $7,33 \pm 3,69$ units ($p < 0,05$). Continued physical activity lowered the global systolic function of the left ventricle. Additional early indicator of physical strain is length of early diastolic inflow deceleration time, which at above-threshold load was reduced more than 50 ms.

Keywords: athletes, heart diastolic left ventricle function, stress-echocardiography.

РЕЗЮМЕ

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ВО ВРЕМЯ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Неханевич О.Б., Жилуок В.И., Логвиненко В.В., Крамарева Ю.С.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Украина

Целью исследования явилось изучение динамики показателей диастолической функции сердца спортсменов во время физических нагрузок различной мощности по данным эхокардиографии. Обследованы 68 спортсменов в возрасте от 12 до 27 лет, которые занимались плаванием и волейболом. Посредством эхокардиографического исследования установлены особенности кардиогемодинамических сдвигов у спортсменов во время физических нагрузок различной мощности. В работе доказано, что физические нагрузки средней и субмаксимальной мощности приводят к пропорциональному увеличению показателей диастолической функции сердца: скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (E) до $81,9 \pm 20,0$ см/с и скорости раннего диастолического движения створок митрального клапана (e') до $16,6 \pm 5,7$ см/с, что сохраняет их соотношение на уровне $6,73 \pm 2,83$ у.е. Ранними симптомами физического перенапряжения сердечно-сосудистой системы были признаки нарушения релаксации миокарда во время диастолы, симптомы которого проявлялись при выполнении нагрузок максимальной мощности и приводили к большему приросту E в сравнении с e' , что выражалось в увеличении E/e' до $7,33 \pm 3,69$ у.е. ($p < 0,05$). Продолжение выполнения физической нагрузки приводило к снижению глобальной систолической функции левого желудочка сердца. Дополнительным ранним показателем физического перенапряжения можно считать длительность нисходящей части раннего диастолического потока, которая при надпороговых нагрузках сокращалась более чем на 50 мс.

რეზიუმე

გულის მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური ფუნქცია სხვადასხვა სიმძლავრის ფიზიკური დატვირთვის დროს

ო. ნეხანევიჩი, ბ. ჟილიუკი, ბ. ლოგვინენკო, იუ. კრამარევა

სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს დნეპროპეტროვსკის სახელმწიფო აკადემია”, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სპორტსმენების გულის დიასტოლური ფუნქციის მანევრების

შესწავლა დინამიკაში ექოკარდიოგრაფიის მაჩვენებლების მიხედვით. შესწავლილია 12-17 წლის ასაკის ცურვით და ფრენბურთის სპორტით დაკავებული 68 სპორტსმენი. ექოდოპლეროკარდიოგრაფიული გამოკვლევის შედეგად სპორტსმენებში დადგენილია კარდიოინამიკური დარღვევების თავისებურებანი სხვადასხვა სიმძიმის ფიზიკური დატვირთვის დროს. გამოვლინდა, რომ საშუალო და სუბმაქსიმალური სიძლიერის ფიზიკური დატვირთვები იწვევენ გულის დიასტოლური ფუნქციის მაჩვენებლების პროპორციულ ზრდას, კერძოდ, მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური ავსების სიჩქარის (E) - $81,9 \pm 20,0$ სმ/წ და მიტრალური კლაპანის სარქველის ადრეული დიასტოლური მოძრაობის სიჩქარის (e') - $16,6 \pm 5,7$ სმ/წ, რაც უზრუნველყოფს მათი შეფარდების შენარჩუნე-

ბას $6,73 \pm 2,83$ ერთეულის დონეზე. გულსისხლძარღვთა სისტემის ფიზიკური გადატვირთვის ადრეულ სიმპტომებს წარმოადგენენ დიასტოლის დროს მიოკარდის რელაქსაციის დარღვევის ნიშნები, რომლებიც განსაკუთრებით გამოხატულია მაქსიმალური სიძლიერის დატვირთვის შესრულების დროს და იწვევდნენ E-ს განსაკუთრებულ მატებას e' -თან შედარებით, რაც გამომჟღავნდა E/e' მატებით $7,33 \pm 3,69$ საშუალო ერთეულებამდე ($p < 0,05$). ფიზიკური დატვირთვის გახანგრძლივება იწვევს გულის მარცხენა პარკუჭის სისტოლური ფუნქციის გლობალურ დაქვეითებას. ფიზიკური დატვირთვის დამატებით ადრეულ მაჩვენებლად შეიძლება ჩაითვალოს ადრეული დიასტოლური დინების ხანგრძლივობა, რომელიც ზედა ზღურბლის დატვირთვის დროს 50 მს-მდე შემცირდა.

ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ - ДВА ВЗАИМОСВЯЗАННЫХ ИНФОРМАТИВНЫХ МАРКЕРА ПРОГНОЗА НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО СТАТУСА И РИСКА РАЗВИТИЯ КОМОРБИДНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Фадеев Г.Д., Никифорова Я.В.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

Исследования последних лет доказали прямую связь характера и количества питания с развитием ряда хронических неинфекционных заболеваний (ХНЗ). Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), гипертонической болезни (ГБ), ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД-2), которые являются составляющими метаболического синдрома (МС), достигла масштабов пандемий [2,4,6,8]. Следует отметить «омоложение» и высокую частоту встречаемости коморбидных заболеваний, что можно объяснить единством их этиопатогенеза.

Значительную роль в развитии вышеперечисленных заболеваний играют динамические изменения особенностей пищевого поведения (ПП), максимальные изменения которых произошли в течение последних пятидесяти лет [1-4]. Легкодоступность пищи 24 часа в сутки и 7 дней в неделю, наличие «быстрых» сухих завтраков (большое количество «легких» углеводов, вкусовых усилителей), активная реклама пищи, наличие генномодифицированных продуктов питания, широкое применение в пищевой промышленности трансжиров, снижение пищевой ценности овощей

и фруктов, увеличение количества скрытой соли в продуктах питания, постоянное присутствие хронического информационного и эмоционального стресса повлияло на ПП, следствием чего стало увеличение массы висцеральной жировой ткани (ВЖТ) - активного эндокринного органа, который путем секреции ряда биологически активных веществ (адипокинов) влияет на развитие хронического воспалительного процесса в организме. Избыток ВЖТ чаще встречается у пациентов с абдоминальным ожирением, который признан фактором риска развития ХНЗ [2].

На сегодня абсолютно доказанным является высокий риск развития НАЖБП, ГБ, дислипидемии, инсулинорезистентности (ИР) и СД типа 2 у лиц с абдоминальным типом ожирения [6,8,9].

Патогенез НАЖБП - является сложным многофакторным процессом, основным звеном которого является инсулинорезистентность (ИР) и изменение профиля гормонов-регуляторов ПП и жирового обмена - лептина, адипонектина, резистина и других гормонов, вырабатываемых адипоцитами ВЖТ [1,6,8]. Повышение аппетита коррелирует с увеличением объема ВЖТ.

Увеличение массы ВЖТ приводит к хроническому повышению синтеза ангиотензина II и артериального давления и в результате - к развитию ГБ. В исследовании Jane J. Lee и соавторов [7] доказано, что повышение площади ВЖТ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом по развитию ССЗ - увеличение объема ВЖТ на 500 см³ ассоциируется с ГБ, гипертриглицеридемией и МС ($p < 0,05$). Еще одним подтверждением роли ВЖТ, как информативного биомаркера развития ССЗ и ожирения, является исследование Ian J. Neeland и соавторов [6], в котором увеличение ее площади ассоциируется с развитием ИР, ГБ и дислипидемии.

Патологическим процессом, ассоциированным с нарушением ПП и увеличением ВЖТ, который способствует развитию как НАЖБП, так и ГБ является избыточный бактериальный рост в кишечнике. Нарушение печеночной циркуляции желчных кислот при избыточном их поступлении вовлекает в патологический процесс кишечник, что приводит к развитию дисбиотических нарушений с повышением доли микробиоты, которая способна при нарушениях ПП (употребление продуктов, богатых четвертичными аминами, L-карнитин и его структурным аналогом холином) синтезировать проатерогенное соединение триметил- N- оксид (ТМАО) [9]. Следует отметить, что как нарушение ПП приводит к увеличению массы ВЖТ, так и развитие избытка ВЖТ влияет на ПП, формируя порочный круг (рис. 1).



Рис. 1. Общность этиопатогенеза НАЖБП и ГБ при абдоминальном ожирении

Поэтому, на современном этапе ПП оценивают не только как компонент образа жизни, направленный на удовлетворение физиологических и психологических потребностей, в состав которого входят: выбор, способы приготовления и приема пищи, условия и режим питания, но и как весомый дополнительный фактор риска развития ХНЗ. В течение последних лет появились исследования, указывающие на различные типы нарушений ПП (экстернальное, эмоциогенное и ограничительное) у больных ожирением, СД-2, ГБ, хроническим холециститом и желчнокаменной болезнью, ассоциированных с различными нарушениями фактического питания больных [1-3,8]. И хотя это толь-

ко единичные исследования, они являются значимым фундаментом дальнейших исследований особенностей ПП и объема ВЖТ у больных с различными проявлениями МС, что позволит проводить своевременную соответствующую коррекцию выявленных нарушений с целью первичной и вторичной профилактики алиментарно-зависимых ХНЗ.

Целью исследования явилось изучение особенностей пищевого поведения и показателей висцеральной жировой ткани у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ожирением I-II стадии или избыточной массой тела на фоне гипертонической болезни.

Материал и методы. Работа выполнена на базе ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины» в рамках НИР «Установить генетический полиморфизм ADIPOR2-гена и особенности клинического течения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сердечно-сосудистым риском» (госрегистрация № 0113U001139). Исследование одобрено комитетом по биоэтике ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины» и проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации. До начала исследования все пациенты подписали информированное согласие на участие в этом исследовании.

Обследовано 100 больных НАЖБП (основная группа) в сочетании с избыточным весом и ожирением 1-2 степени - индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² на фоне ГБ I-II стадии, средний возраст - $53,0 \pm 0,8$ лет; больные находились на лечении в ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины». Группу сравнения составили 40 больных НАЖБП в сочетании с ГБ I-II стадии с ИМТ=18,5-24,9 кг/м². Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц с ИМТ=18,5-24,9 кг/м² без признаков НАЖБП и ГБ. Группы имели реципрокное распределение по возрасту и полу. Тип ПП (экстернальный, эмоциогенный и ограничительный) определяли по опроснику DEBQ (the Dutch Eating Behavior Questionnaire, T. Van Strien, A. J. Strunkard, 1986), фактическое питание изучалось посредством специально разработанного для целей этого исследования опросника и анализа пищевого дневника. Проводилось нутригенетическое исследование с использованием ПЦР - наборов «Литех». Всем больным проводились антропометрические измерения (рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рассчитывали соотношение ОТ/ОБ - индекс талия/бедро - ИТБ), индекс висцерального ожирения (ИВО), проводили мониторинг состава тела на электронном приборе OMRON BF -511 и суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью мо-

нитора АВРМ-02М (Meditech). Для верификации НАЖБП проводилась компьютерная томография органов брюшной полости на томографе HiSpeed CT/e Dual General Electric.

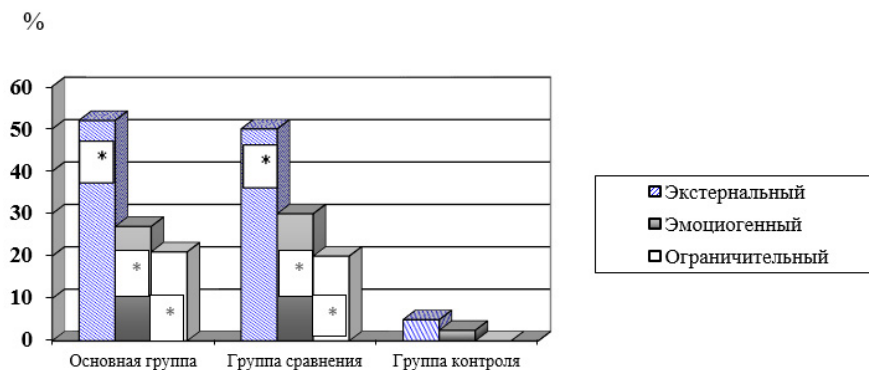
ИВО рассчитывали по формуле Amato. Статистический анализ результатов исследования выполнен путем создания электронной базы данных с использованием программы «Microsoft Office Excel 2003» и «Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение. На основе статистического анализа результатов анкетирования по опроснику DEBQ по частоте встречаемости различных типов нарушений ПП у больных основной группы и группы сравнения выявлено достоверное преобладание экстернального типа нарушения ПП (52% и 50%, соответственно) по отношению к эмоциогенному (27% и 30%, соответственно) и ограничительному типу нарушений ПП (21% и 20%, соответственно) без достоверных различий по встречаемости каждого типа нарушений ПП между группами. В контрольной группе большинство пациентов не имели нарушений ПП, обнаружены единичные случаи встречаемости

экстернального (5%) и эмоциогенного (2,5%) типов нарушений ПП (рис. 2).

При изучении гендерных особенностей ПП достоверных различий между частотой встречаемости различных типов ПП в группах сравнения не выявлено. Однако, при определении степени выраженности нарушения ПП установлены достоверные различия в показателях между исследуемыми группами и в зависимости от пола (таблица 1).

У женщин основной группы и группы сравнения степень выраженности нарушения экстернального типа ПП достоверно превышала соответствующие показатели среди мужчин (в основной группе 5,0 (4,5; 5,0) и 4,0 (3,5; 4,8), соответственно ($p < 0,001$), в группе контроля -4,4 (3,4; 4,6) и 3,2 (3,2; 4,2), соответственно) ($p < 0,05$). Кроме того, выявлены достоверные различия в степени выраженности экстернального типа нарушения ПП у больных основной группы по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$). Выявлены достоверные различия между степенью выраженности ограничительного типа нарушения ПП у мужчин данных групп сравнения ($p < 0,05$).



примечание: * $p < 0,05$ – достоверность отличий по отношению к группе контроля
Рис. 2. Частота встречаемости разных типов нарушения ПП в группах ($n = 180$)

Таблица 1. Степень выраженности различных типов нарушения ПП среди обследованных пациентов в зависимости от пола ($n = 180$), Me (Me25; Me75)

Типы ПП	Степень выраженности нарушения ПП, баллы (DEBQ)					
	Основная группа ($n = 100$)		Группа сравнения ($n = 40$)		Группа контроля ($n = 40$)	
	М ($n = 50$)	Ж ($n = 50$)	М ($n = 22$)	Ж ($n = 18$)	М ($n = 21$)	Ж ($n = 19$)
экстернальный	4,0** (3,5;4,8)	5,0 * (4,5;5,0)	3,2 (3,2;4,2)	4,4 * (3,4;4,6)	2,4	3,2
эмоциогенный	2,9** (2,6;3,7)	2,8 (2,6;4,2)	2,0 (1,9;3,0)	2,2 (2,0;3,0)	-	1,9
ограничительный	1,2** (1,2;1,4)	1,15* (1,00;1,2)	3,6 (3,0;3,8)	3,2* (3,0;3,4)	-	-

примечание: М – мужчины, Ж – женщины;
* - достоверность отличий в сравнении с мужчинами ($p < 0,05$);
** - достоверность отличий в сравнении с группой сравнения ($p < 0,05$)

Определены особенности частоты встречаемости различных типов нарушений ПП в зависимости от увеличения ИМТ между больными основной группы. При избыточном весе (ИМТ=25-29,9кг/м²) достоверно реже встречается ограничительный тип ПП (6,8%) по сравнению с экстернальным и эмоциогенным типами нарушений ПП (52,3% и 40,9%, соответственно), тогда как у больных с ожирением II степени (ИМТ=35,0-39,9кг/м²) увеличивается частота встречаемости ограничительного типа нарушения ПП до 41,2% с достоверным уменьшением эмоциогенного типа нарушения ПП по отношению к частоте встречаемости экстернального типа нарушения ЧП - 5,9% и 52,9%, соответственно ($\chi^2=15,049$, $p=0,005$). В группе больных с ожирением I степени наблюдается высокая частота встречаемости всех типов нарушения ПП с преобладанием экстернального типа нарушения ПП (51,3%) над эмоциогенным (20,5%) и ограничительным (28,2%).

Учитывая наличие высокой частоты встречаемости различных типов нарушений ПП как в группе больных основной группы так и группы сравнения проведен мониторинг состава тела с определением % жировой ткани, % ВЖТ и сравнения антропометрических показателей в зависимости от типа нарушений ПП. Результаты сравнения приведены в таблице 2.

Для экстернального типа нарушения ПП характерны достоверно более высокие показатели общей жировой ткани, % ВЖТ и ИМТ по сравнению с эмоциогенным типом ($p<0,05$). Максимальные значения % жировой ткани и % ВЖТ, а также ИМТ характерны для больных с ограничительным типом ПП. Следует отметить, что показатели ИТБ статистически не отличались у больных с различными типами нарушений ПП. Это доказывает, что при абдоминальном типе ожирения могут наблюдаться различные типы нарушения ПП, которые достоверно отличаются ($p<0,05$) показателями объема ВЖТ и требуют индивидуального подхода к их коррекции.

При определении ИВО у пациентов основной группы и группы сравнения были получены достоверные отличия от показателей ИВО группы контроля ($4,00\pm 1,96$ у.е., $2,27\pm 1,03$ у.е. и $0,62\pm 0,04$, соответственно) ($p<0,05$). Максимальные показатели ИВО выявлены у пациентов с экстернальным типом нарушения ПП, которые имели прямую корреляцию с показателями % ВЖТ в основной группе и группе сравнения ($r=0,346$ и $p=0,014$, $r=0,352$ и $p=0,012$, соответственно).

Энергетическая ценность и химический состав рациона питания пациентов с разным типом ПП имеет

Таблица 2. Показатели мониторинга состава тела и антропометрии пациентов основной группы ($n=100$), $M\pm m$

Показатель Тип ПП	Экстернальный	Эмоциогенный	Ограничительный
Общий % жира	34,7±0,9	30,3±1,2*	37,4±1,3#
% ВЖТ	18,3±0,8	15,3±1,18*	19,8±1,5#
ИМТ, кг/м ²	31,0±0,5	28,9±0,7*	33,5±0,7*#
ИТБ (ОТ/ОС)	0,980±0,004	0,990±0,004	0,980±0,005

примечание: * – достоверность отличий по отношению к экстернальному типу ПП ($p<0,05$);
– достоверность отличий по отношению к эмоциогенному типу ПП ($p<0,05$)

Таблица 3. Показатели мониторинга состава тела, калорийности фактического питания и физической активности исследуемых пациентов ($n=180$)

Показатель	Основная группа ($n=100$)	Группа сравнения ($n=40$)	Группа контроля ($n=40$)
СОБ, ккал, $M\pm m$	1511,1±26,3*	1680,0±80,9	1890,0±120,8
ФП, ккал, $M\pm m$	3357,9±70,2*#	1930,0±128,8	1910,0±90,9
% ВЖТ, $M\pm m$	18,9±0,8*#	11,9±0,2*	8,6±0,8
ФА (меньше 150 мин/неделю), %/n	87/87*	72,5/29	10/4

примечание: * – достоверность отличий относительно к группе контроля ($p<0,05$);
– достоверность отличий относительно к группе сравнения ($p<0,05$)

значительные отличия. По данным исследования калорийность фактического питания (ФП) больных основной группы значительно превышала показатели скорости основного обмена (СОБ) и составила для экстернального типа нарушения ПП $3436,9 \pm 95,6$ ккал, для эмоциогенного типа - $3318,5 \pm 125,8$ ккал, для ограничительного - $3212,9 \pm 174,0$ ккал. Выявлена взаимосвязь между % ВЖТ и калорийностью ФП больных основной группы ($r_s = +0,184$, $p = 0,034$). При сравнении СОБ, калорийности ФП, физической активности (ФА) и % ВЖТ установлены достоверные различия между исследуемыми группами (таблица 3.)

У больных I группы выявлено значительное снижение СОБ $1511,1 \pm 26,3$ ккал в отличие от группы сравнения $1680 \pm 80,9$ ккал и группы контроля $1890 \pm 120,8$ ккал при значительном превышении калорийности ФП $3357,9 \pm 70,2$, $1930 \pm 128,8$ и $1910 \pm 90,9$ ккал, соответственно. Снижение СОБ сопровождалось низкими показателями уровня ФА у значительной части больных I группы (87%) и группы сравнения (72,5%) в отличие от пациентов контрольной группы (10%).

Степень выраженности различных типов нарушения ПП коррелирует с увеличением объема ВЖТ, о чем свидетельствует наличие взаимосвязей степени выраженности различных типов нарушений ПП с увеличением объема ВЖТ: получена слабая корреляционная связь между % ВЖТ и эмоциогенным типом ПП ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и более выраженная между ограничительным типом ($r = +0,44$, $p < 0,05$) и экстернальным типом ПП ($r = +0,46$, $p < 0,05$).

Среди нарушений режима питания изучались количество приемов пищи в сутки, наличие/отсутствие завтрака, продолжительность промежутков между приемами пищи и время последнего приема пищи. Установлено, что 44% больных основной группы принимали пищу 1-2 раза/сутки и 45% - 3-4 раза/сутки в отличие от группы сравнения и группы контроля, среди которых было значительное количество пациентов, которые имели 3-4 - разовый режим питания (60% и 40%, соответственно) и незначительное количество больных с режимом питания 1-2 раза/сутки (10% и 0%, соответственно), 5-6 разовый режим питания встречался преимущественно у больных контрольной группы (60%). Больные основной группы в отличие от больных групп сравнения и контроля чаще не имели завтрака (57%, 20% и 3%, соответственно), промежутки между приемами пищи составляли больше 4 часов (89%, 70% и 18%, соответственно) и время последнего приема пищи было меньше, чем за 3 часа до сна (80%, 60% и 10%, соответственно).

Выводы. У больных НАЖБП с висцеральным ожирением на фоне ГБ I-II стадии выявлено три типа нарушения ПП с достоверным преобладанием

экстернального типа нарушения ПП ($p < 0,05$) независимо от ИМТ. Следует отметить, что показатели ИТБ статистически не отличались у больных с различными типами нарушений ПП. Это доказывает, что при абдоминальном ожирении могут наблюдаться различные типы нарушения ПП, которые достоверно отличаются показателями объема ВЖТ. Степень выраженности различных типов нарушения ПП коррелирует с увеличением объема ВЖТ, о чем свидетельствует наличие взаимосвязей (r) степени выраженности различных типов нарушений ПП с увеличением объема ВЖТ ($p < 0,05$).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что ВЖТ - высокоинформативный биомаркер прогноза нарушений пищевого статуса и риска развития метаболических нарушений, который зависит от ПП. Выявленные единичные случаи нарушений ПП среди лиц контрольной группы свидетельствуют о возможном риске увеличения объема ВЖТ и развитии дальнейших гормонально-метаболических нарушений. Исходя из вышеизложенного, необходимо проводить изучение нарушений ПП в более широких масштабах с целью диагностики возможных нарушений пищевого статуса, а к измерению таких стандартных антропометрических показателей как ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ целесообразно дополнительно проводить измерение % ВЖТ, а также рассчитывать ИВО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. Фарматека 2014; 12: 91-94.
2. Плохая А.А. Влияние висцеральной жировой ткани на клинические и гормонально-метаболические нарушения у больных с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. Автореферат 2004.
3. Соловьева А.В. Факторы риска формирования нарушений пищевого поведения у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Медицинский Альманах 2013; 6(30): 178-180.
4. Abraham T.M., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U, Fox C.S. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. Circulation 2015; 132 (17): 1639-47.
5. Jung U.J., Choi M.S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. Int. J. Mol. Sci. 2014; 15(4): 6184-223.
6. Ian J. Neeland, MD; James A. de Lemos, MD. Time to Retire the BMI? Evaluating Abdominal Adipose Tissue Imaging as Novel Cardiovascular Risk Biomarker J. Am. Coll. Cardiol. 2016; 68(14): 1522-1524.
7. Jane J. Lee, PhD; Alison Pedley, PhD; Udo Hoffmann, MD, MPH; Joseph M. Massaro, PhD; Caroline S. Fox,

MD, MPH. Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality With Incident Cardiovascular Disease Risk Factors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68(14): 1509-1521.

8. Musso G. Nonalcoholic steatohepatitis versus steatosis: Adipose tissue insulin resistance and dysfunctional response to fat ingestion predict liver injury and altered glucose and lipoprotein metabolism. *Hepatology* 2012; 56(3): 933-42.

9. Tarantino G. Musso G., Non-alcoholic fatty liver, diet and gut microbiota. *EXCLI Journal* 2014; 13: 461-490.

SUMMARY

EATING DISORDERS AND VISCERAL ADIPOSE TISSUE – TWO INTERCONNECTED INFORMATIVE MARKERS OF PROGNOSIS OF DISORDERS OF NUTRITIONAL STATUS AND RISK OF DEVELOPMENT OF COMORBIDITY CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES

Fadieienko G., Nikiforova Y.

SI «National Institute of Therapy named by L.T. Malaya of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

The purpose of research was to study the characteristics of eating behaviour (EB) and indicators visceral adipose tissue (VAT) in patients with NAFLD and obesity stage of 1-2 or excessive body mass on the background of hypertension (H). We examined 100 patients with NAFLD in combination with overweight and obesity of 1-2 degrees (body mass index - BMI ≥ 25 kg/m²) on the background of H I-II stage.

Patients with NAFLD and visceral obesity on the background of stage H of I-II the identified three types of violations of EB with a significant predominance of external breach type EB ($p < 0,05$) regardless of BMI. It should be noted that the indicators of waist circumference (WC)/hip circumference (HC) were not statistically different in patients with different types of violations of EB, which is significantly different rates of volume VAT. The severity various types of violations of EB correlates with the increase in VAT, as evidenced by the presence of the relationship (r) severity various types of violations of EB with increase in VAT ($p < 0,05$).

The results of the study indicate that VAT - a highly informative biomarker of the prognosis of the disorders of nutritional status and risk of development of metabolic disorders, which depends on EB. Identified isolated cases of violations of EB among patients in the control group indicate the possible risk of increase VAT and the development of hormonal and metabolic disorders. Therefore, it is necessary to study the violations of EB on a larger scale

to diagnose possible disorders of nutritional status, and to measure these standard anthropometric indicators such as BMI, WC, HC, WC/HC it is advisable to further carry out the measurement % VAT and IVO.

Keywords: body mass index, visceral adipose tissue, hypertension.

РЕЗЮМЕ

ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ - ДВА ВЗАИМОСВЯЗАННЫХ ИНФОРМАТИВНЫХ МАРКЕРА ПРОГНОЗА НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО СТАТУСА И РИСКА РАЗВИТИЯ КОМОРИДНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Фадееенко Г.Д., Никифорова Я.В.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

Целью исследования явилось изучение особенностей пищевого поведения (ПП) и показателей висцеральной жировой ткани (ВЖТ) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и ожирением 1-2 степени/избыточной массой тела на фоне гипертонической болезни (ГБ).

Обследовано 100 больных НАЖБП в сочетании с избыточным весом или ожирением 1-2 степени (индекс массы тела - ИМТ ≥ 25 кг/м²) на фоне ГБ I-II стадии, которые составили основную группу. Группу сравнения составили 40 больных НАЖБП в сочетании ГБ I-II стадии с ИМТ=18,5-24,9 кг/м². Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц с ИМТ=18,5-24,9 кг/м². У пациентов с НАЖБП и висцеральным ожирением на фоне ГБ I-II стадии выявлены три типа нарушений ПП со значительным преобладанием частоты встречаемости экстернального типа нарушения ПП ($p < 0,05$) независимо от показателей ИМТ. Следует отметить, что показатели индекса окружности талии (ОТ) / окружности бедер (ОБ) статистически не отличались у пациентов с различными типами нарушений ПП, однако статистически отличались по показателям ВЖТ. Степень выраженности различных типов нарушения ПП коррелирует с увеличением объема ВЖТ, о чем свидетельствует наличие взаимосвязей (r) степени выраженности различных типов нарушений ПП с увеличением объема ВЖТ ($p < 0,05$).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что ВЖТ - информативный маркер прогноза нарушений пищевого статуса и риска развития метаболических нарушений, который зависит от ПП. Выявленные единичные случаи нарушений ПП среди лиц контрольной группы

свидетельствуют о возможном риске увеличения объема ВЖТ и развития дальнейших гормонально-метаболических нарушений. Исходя из вышеизложенного, необходимо проводить изучение нарушений ПП в более широких масштабах с целью диагностики возможных

нарушений пищевого статуса, а к измерению таких стандартных антропометрических показателей как ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ целесообразно дополнительно рассчитывать % ВЖТ и индекс висцерального ожирения.

რეზიუმე

კვებითი ქცევა და ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილი – კვებითი სტატუსის დარღვევის და კომორბიდული ქრონიკული არაინფექციური დაავადების განვითარების რისკის ორი ურთიერთდამოკიდებული ინფორმატიული მარკერი

გ. ფადეენკო, იანა ნიკიფოროვა

სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის ეროვნული სამედიცინო მეცნიერების აკადემიის პედიატრიის, მეანობის და გინეკოლოგიის ინსტიტუტი”, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კვებითი ქცევის თავისებურების და ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილის მონაცემების შესწავლა პაციენტებში ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადებით და 1-2 ხარისხის სიმსუქნით/სხეულის ჭარბი მასით და ჰიპერტონული დაავადებით. გამოკვლეულია 100 ავადმყოფი ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადებით და ჭარბი წონით ან 1-2 ხარისხის სიმსუქნით (სხეულის მასის ინდექსი ≥ 25 კგ/მ²) I-II სტადიის ჰიპერტონული დაავადების ფონზე, რომლებიც წარმოადგენდნენ ძირითად ჯგუფს. შესადარებელი ჯგუფი წარმოდგენილი იყო 40 ავადმყოფით ღვიძლის არაალკოჰოლური გაცხიმოვნებით, I-II სტადიის ჰიპერტონული დაავადებით და სხეულის მასის ინდექსით 18,5-24,9 კგ/მ². საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა პრაქტიკულად ჯანმრთელმა 40 პირმა სხეულის მასის ინდექსით 18,5-24,9 კგ/მ².

პაციენტებში ღვიძლის არაალკოჰოლური გაცხიმოვნებით, I-II სტადიის ჰიპერტონული დაავადებით და ვისცერალური სიმსუქნით გამოვლინდა კვებითი ქცევის სამი ტიპის დარღვევა. მათში გამორჩეულად მომატებული ექსტერნალური ტიპის კვებითი ქცევის დარღვევის სიხშირით ($p < 0,05$), დამოუკიდებლად სხეულის მასის მონაცემებისაგან. უნდა აღინიშნოს, რომ წელის და

თეძოების შემოწერილობის ინდექსები სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა პაციენტებში კვებითი ქცევის სხვადასხვა ტიპებით, ამასთან სტატისტიკურად განსხვავდებოდა ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილის მონაცემებით.

კვებითი ქცევის სხვადასხვა ტიპის დარღვევების ხარისხი კორელაციაში იყო ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილის მოცულობის ზრდასთან. კვლევის მონაცემებმა ცხადყო, რომ ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილი წარმოადგენს ინფორმატიულ მარკერს კვებითი სტატუსის და მეტაბოლური დარღვევების განვითარების რისკის პროგნოზირებაში, რაც დამოკიდებულია კვებით ქცევაზე. საკონტროლო ჯგუფში გამოვლენილი კვებითი ქცევის დარღვევის ერთეული შემთხვევები მოწმობს ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილის მოცულობის შესაძლო მატებისა და პორმონალურ-მეტაბოლური დარღვევების შემდგომი განვითარების რისკზე.

სტატის ავტორებს მიზანშეწონილად მიაჩნიათ კვებითი ქცევის უფრო ფართო მასშტაბებით შესწავლა კვებითი სტატუსის შესაძლებელი დაღვევების დროული გამოვლენის და ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილის პროცენტული განსაზღვრის მიზნით.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

Мершенова Г.Ж., Косыбаева М.Е., Чанчаров Б.К., Мирзаева Б.Н., Амангельдиева К.К.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан.

Артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) - наиболее распространенные заболевания системы кровообращения (БСК) среди взрослого населения, которые в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП) являются причиной развития большинства сердечно-сосудистых осложнений [10].

Распространенность АГ по сей день остается высокой во многих странах мира. Согласно данным American Heart Association, к 2030 г. количество пациентов с АГ увеличится на 8,4% что составит 41,1% всего трудоспособного населения [1]. В США 77,9 млн. человек старше 20 лет в анамнезе имеют повышенное АД, т.е. каждый третий взрослый страдает АГ [13].

По данным амбулаторных исследований, среди БСК АГ чаще встречается у населения трудоспособного возраста [6]. На этом этапе принципиальное значение имеет оценка течения БСК с целью предотвращения осложнений. Особенно широко распространено развитие АГ у молодой, а также у средневозрастной категории трудоспособного населения [2]. Распространенность АГ коррелирует не только с наличием известных факторов риска (ожирение, гиподинамия, семейный анамнез, избыточное потребление соли), но и с этнической принадлежностью и воздействием профессионального психо-эмоционального стресса [4].

В Республике Казахстан распространенность АГ среди взрослого населения составляет, в среднем 24,3%, занимая в структуре БСК второе место (37%) после ишемической болезни сердца (39%) [9].

Республика Казахстан является одним из регионов с самым высоким уровнем АГ, но в настоящее время, исследования, направленные на выявление распространенности и особенности течения АГ в Казахстане немногочисленны и статистически недостоверны.

Следует отметить, что изучение распространения артериального давления (АД) среди населения трудоспособного возраста с учетом пола, возраста и этнических особенностей в г. Караганде не проводилось.

Цель исследования - изучение клинических особенностей течения артериальной гипертензии у трудоспособного населения г. Караганды.

Материал и методы. Обследовано 500 пациентов, которые составили основную (n=250) и контрольную группу (n=250). Исследуемую группу составили 120 (48%) мужчин в возрасте от 18 до 63 лет и 130 (52%) женщин в возрасте от 18 до 58 лет.

Критериями включения в исследование явились поло-возрастные характеристики, заболевания/состояния, наличие артериальной гипертензии (АГ) I, II и III степени, возможность измерения артериального давления в динамике, согласие на участие в исследовании (наличие информированного согласия).

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт; анкетирование больных; визуальное исследование (антропометрические показатели) пациентов исследуемой и контрольной групп; лабораторно-инструментальные исследования: биохимические показатели крови (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП); измерение АД по методу Короткова; регистрация электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях.

Статистический анализ полученного материала проводился на персональном компьютере с использованием статистического программного пакета Stat Soft Statistica, версия 6.0. Методом вариационной статистики определяли среднее арифметическое (M) и его погрешность (m), t - тест (t) на различных уровнях значимости (p). Надежные результаты были рассмотрены при $p < 0,01$, $p < 0,05$. Статистическое сравнение средних значений между двумя параллельными группами проводили с использованием T-критерия Стьюдента. В случае относительно небольшого размера выборки использовали его непараметрический аналог – U критерий Манна - Уитни. Вероятность ошибки типа 1 (двухсторонний уровень значимости) был установлен на уровне 5%.

Степень АГ определялась по рекомендациям комитета экспертов Всероссийского общества кардиологов [8] (таблица 1). В таблице 2 представлена общая характеристика обследованных пациентов.

Таблица 1. Классификация уровней АД (мм рт.ст)

Категории АД	Систолическое АД	Диастолическое АД
Оптимальное АД	<120 (110-119)	<80 (60-79)
Нормальное АД	<130 (120-129)	<85 (80-84)
Высокое нормальное АД	130-139	80-84
АГ I степени (мягкая)	140-159	85-89
АГ II степени (умеренная)	160-179	90-99
АГ III степени (тяжелая)	≥180	100-109
Изолированная систолическая АГ *	≥140	≥ 110
		< 90

примечание: * ИСАГ следует классифицировать (степени I, II, III) на основании критериев диагностики систолической гипертензии (используются значения систолического АД) при условии, что диастолическое АД <90 мм. рт. ст. Артериальная гипертензия I, II, III степени соответствует легкой, умеренной и тяжелой гипертензии.

Таблица 2. Общая характеристика обследованных пациентов

Группы	Количество участников	Возраст, пол/%		Национальность		Режим работы	
		мужчины 18-63 лет абс. (%)	женщины 18-58 лет абс. (%)	славяне абс. (%)	казахи абс. (%)	дневной абс. (%)	ночной абс. (%)
исследуемая	250 (50%)	120 (48%)	130 (52%)	135 (54%)	115 (46%)	129 (52%)	121 (48%)
контрольная	250 (50%)	118 (47%)	132 (53%)	128 (51%)	122 (49%)	215 (86%)	35 (14%)
Всего		500					

В ходе исследования выделили 2 основные этнические группы: лица славянской национальности (русские, украинцы, белорусы) и лица казахской национальности.

В контрольной группе количество мужчин и женщин было примерно одинаковым. В исследуемой группе лица славянской национальности составили 54%, лица казахской национальности – 46%. В контрольной группе распределение участников в зависимости от

национальности было примерно одинаковым с исследуемой группой.

Специальности, связанные с умственным видом труда: диспетчера, врачи, бухгалтера, юристы, банковские работники. с физическим трудом - шахтеры, водители, штукатуры, маляры. Дневной режим работы считался от 8 утра до 22.00 вечера, ночной – с 22.00 вечера до 8 утра по рекомендациям закона о труде Республики Казахстан.



Диаграмма 1. Частота встречаемости факторов риска АГ в исследуемой и контрольной группах

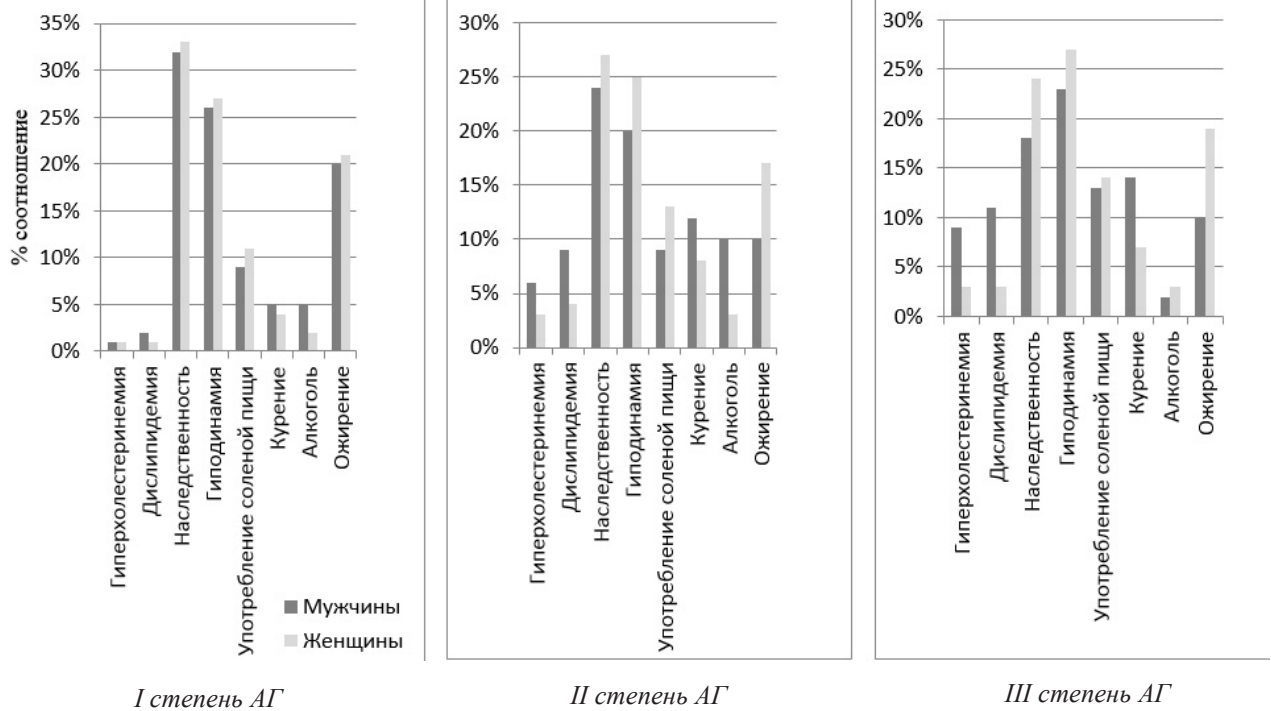


Диаграмма 2. Частота выявляемости факторов риска у больных АГ в зависимости от степени АГ

Результаты и их обсуждение. На диаграмме 1 представлена частота встречаемости факторов риска (ФР) АГ в исследуемой и контрольной группах. Анализ показал, что частота встречаемости в исследуемой и контрольной группах таких ФР как наследственность, гиподинамия, употребление соленой пищи, употребление алкоголя, курение практически не отличалась. Однако гиперхолестеринемия и дислипидемия чаще отмечались в исследуемой группе в сравнении с контрольной, что составило у мужчин и женщин 16% и 13%, соответственно, тогда как в контрольной группе – 2% и 3%, соответственно.

Гиперхолестеринемия и дислипидемия встречаются в исследуемой группе в 30%, тогда как в контрольной группе - в 3%.

На диаграмме 2 представлена частота выявляемости ФР у больных АГ в зависимости от ее степени. Анализ показал, что существенных отличий по таким ФР как наследственность, употребление соленой пищи, употребление алкоголя, курение и ожирение не отмечалось, за исключением гиперхолестеринемии и дислипидемии в зависимости от степени АГ.

На диаграмме 3 представлено распределение степени АГ у мужчин и женщин в зависимости от возраста. Анализ показал, что степень АГ в исследуемой группе в большинстве случаев возрастала с увеличением возраста как у мужчин, так и у женщин: до 35 лет выявлена АГ I-II степени, в возрасте 36-45 лет - АГ II степени, в возрастной категории 55-63 лет - II-III степени.

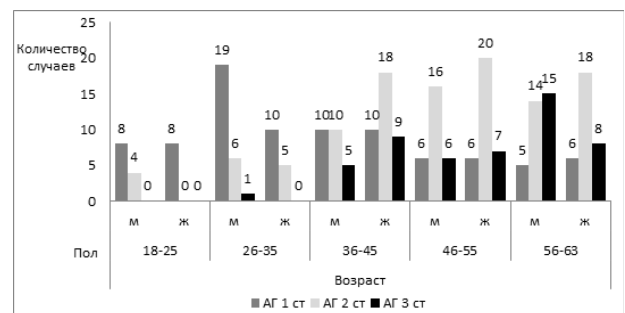


Диаграмма 3. Распределение степени АГ у мужчин и женщин в зависимости от возраста

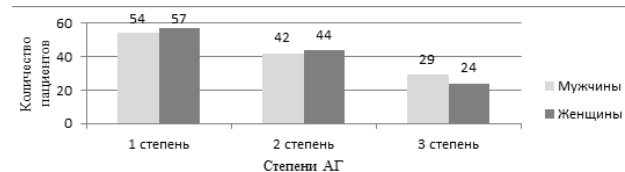


Диаграмма 4. Частота встречаемости степени АГ в зависимости от пола

На диаграмме 4 показана частота встречаемости АГ в зависимости от пола. Анализ показал, что степень АГ в зависимости от пола существенно не отличалась, однако АГ III степени чаще встречалась у мужчин, чем у женщин, что составило 55% и 45%, соответственно.

На диаграмме 5 представлена частота встречаемости АГ в зависимости от национальности. Анализ показал, что у мужчин славянской национальности наблюдались все степени АГ, однако преимущественно АГ I и III степени. АГ I степени в независимости от пола чаще

наблюдалась у лиц славянской национальности (59,2% у мужчин и 53% у женщин). У мужчин и женщин казахской национальности преимущественно наблюдалась АГ II степени (46% у мужчин и 44% у женщин).

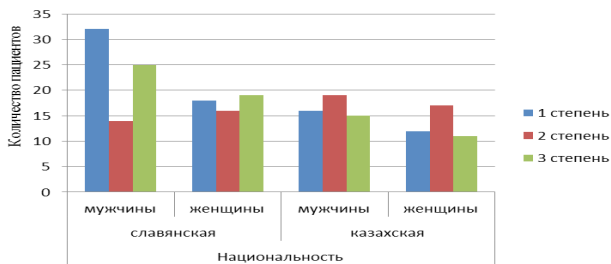


Диаграмма 5. Частота встречаемости АГ в зависимости от национальности

На диаграмме 6 представлена частота встречаемости АГ в зависимости от режима работы в исследуемой группе. Анализ показал, что у работников с ночным или смешанным режимом труда чаще выявлена АГ II-III степени.

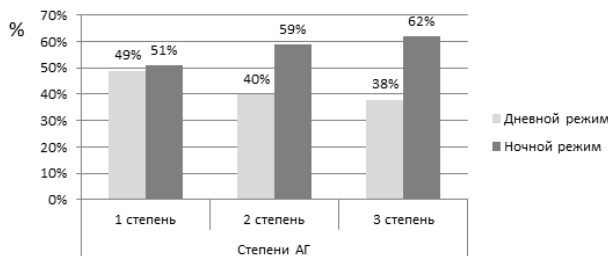


Диаграмма 6. Частота встречаемости АГ в зависимости от режима работы в исследуемой группе

На диаграмме 7 представлена частота гипертонических кризов (ГК), инфарктов миокарда (ИМ) и мозговых инсультов (МИ) в зависимости от сезона года. Анализ показал, что чаще осложнения АГ отмечались весной и осенью.

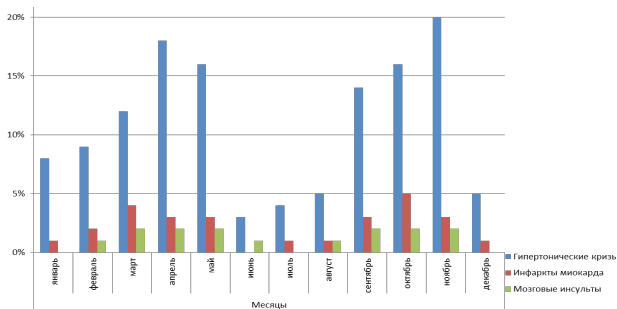


Диаграмма 7. Частота гипертонических кризов и осложнений (ИМ, МИ) в зависимости от сезона года

На основании проведенного исследования следует заключить, что в исследуемой группе по сравнению с контрольной чаще отмечались все факторы риска (ФР) АГ, особенно гиперхолестеринемия и дислипидемия в половине случаев у больных АГ трудоспособного возраста. Считаем, что основными состояниями

при АГ являются гиперхолестеринемия и дислипидемия в сочетании с другими факторами, влияющими на течение и исход АГ.

Степень АГ зависит от возраста больных и длительности заболевания, отмечалась тенденция более выраженной степени АГ у мужчин, чем у женщин. У мужчин славянской национальности отмечались все три степени АГ, а у мужчин казахской национальности - I-II степень АГ.

Степень АГ в исследуемой группе в зависимости от умственного и физического труда не отличалась. АГ II-III степени чаще встречалась у работников с ночным или смешанным режимом работы.

Инфаркт миокарда и мозговой инсульт у больных АГ чаще наблюдались весной и осенью. По всей вероятности, колебания атмосферного давления, частая перемена погоды провоцируют гипертонические кризы, вследствие чего в этот период чаще наблюдались и осложнения в виде ИМ и МИ. В дальнейшем для подтверждения этого вывода необходимо провести сопоставление атмосферного давления, погоды и других метеорологических показателей со степенью АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(4): 4–14.
2. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и соавт. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи опыт создания и первые результаты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9(1): 4–15.
3. Вахитова З.Р., Демчук В.В., Мухетдинова Г.А. Оценка факторов риска в развитии сердечно-сосудистой патологии у лиц трудоспособного возраста в условиях Крайнего Севера. Практическая медицина 2012; 5 (60).
4. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. 14-летнее изучение влияния стресса на риск артериальной гипертонии в открытой популяции среди мужчин 25-64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы воз «MONICA - PSYCHOSOCIAL»). Артериальная гипертония 2013; 19(1): 27-31.
5. Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Артамонова Г.В. Риски развития артериальной гипертонии в профессиональных группах Западной Сибири: сравнение с национальными данными. Вестник Российской Академии мед.наук 2012;12: 54-59.
6. Моисеев С.В. Новые Рекомендации Европейского общества по артериальной гипертонии и Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертонии. Клиническая фармакология и терапия 2013; 22(4): 5-10.

7. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М.: 2004 (составлены с учетом Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике. Eur Heart J 2003; 24: 1601-1610).
8. Скосарева Н.Б. Опыт амбулаторного лечения артериальной гипертензии. Медицина и экология 2012; 1: 124-125.
9. Статистический сборник «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения в 2014 году». Астана: 2015.
10. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Тер Архив 2012; 83(1): 7-12.
11. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. Heart J 2012; 33: 1787-1847.
12. Horwich T.B., Hamilton M.A., Maclellan W.R. et al. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. J. Card. Fail. 2012; 8(4): 642-648.
13. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: A report from the American Heart Association. Circulation 2014; 129: 28-292.
14. Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013;127:e6-e245.
15. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. Mayo Clin Proc. 2013;88:1099-1107.
16. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2): 637S-668S.

SUMMARY

FEATURES OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE WORKING POPULATION

Mershenova G., Kossybayeva M., Chancharov B., Mirzayeva B., Amangeldiyeva K.

Karaganda State Medical University, Republic of Kazakhstan

Purpose of the research was to study clinical features of arterial hypertension in the working population in Karaganda.

The number of participants (500 patients): base group (250 patients) and control group (250 patients). The criteria for inclusion (age and gender characteristics, diseases/conditions and etc): age from 18 to 63 years; presence of arterial hypertension 1, 2 and 3 grades; possibility to measure the arterial pressure in dynamic; patients, who agreed to participate in the research work (the existence of informed consent).

The criteria for an exception: children under 18 years, pregnant, the patient's refusal to participate in the research work.

Methods of research - retrospective analysis of patients card in base and control groups at the working population of the city of Karaganda; physical examinations (anthropometrical indicators) in base and control groups. The processing and analysis of materials was conducted by using the average values and their standard errors. Significance of differences of independent sets of were estimated with parametric and nonparametric methods.

In the study group compared with control were more common all the risk factors of hypertension, especially hypercholesterolemia and dyslipidemia in half of the cases in patients with arterial hypertension working age. We believe that the main factors of risk in arterial hypertension are hypercholesterolemia and dyslipidemia with combination in other factors, affecting mainly on the course and outcome of hypertension.

Degrees of hypertension was dependent from age of patients and duration of illness, there was a trend more pronounced degree of hypertension in men than in women. In men with slavic nationality was more pronounced hypertension 1,2 and 3 degree, while in Kazakh nationality men often was observed hypertension 1, 2 degree.

The degree of hypertension in the study group depending on the mental and physical labor did not observed. Hypertension 2-3 degrees was observed at workers with the night and the mixed mode of operation.

Keywords: arterial hypertension, working age, factors of risk, the course of disease.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

Мершенова Г.Ж., Косыбаева М.Е., Чанчаров Б.К., Мирзаева Б.Н., Амангельдиева К.К.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Цель исследования - изучение клинических особенностей течения артериальной гипертензии у трудо-

способного населения г. Караганды. Обследовано 500 пациентов в возрасте от 18 до 63 лет, которые составили основную группу (n=250) и контрольную (n=250). Критериями включения в исследование явились половозрастные характеристики, заболевания/состояния, наличие артериальной гипертензии (АГ) I, II и III степени, возможность измерения артериального давления в динамике, согласие на участие в исследовании, информированное согласие.

Проведены ретроспективный анализ амбулаторных карт и визуальное исследование (антропометрические показатели) пациентов исследуемой и контрольной групп.

Статистическая обработка и анализ материала проведены с использованием средних величин и их стандартных ошибок. Достоверность различий независимых совокупностей оценивалась параметрическими и непараметрическими методами.

На основании проведенного исследования следует

заклучить, что в исследуемой группе по сравнению с контрольной чаще отмечались все факторы риска АГ, особенно гиперхолестеринемия и дислипидемия в половине случаев у больных АГ трудоспособного возраста. Считаем, что основными состояниями при АГ являются гиперхолестеринемия и дислипидемия в сочетании с другими факторами, влияющими на течение и исход АГ.

Степень АГ зависит от возраста больных и длительности заболевания, отмечалась тенденция более выраженной степени АГ у мужчин, чем у женщин. У мужчин славянской национальности чаще отмечалась АГ I, II, III степени, тогда как у мужчин казахской национальности чаще наблюдалась I-II степень АГ.

Степень АГ в исследуемой группе в зависимости от умственного и физического труда не отличалась. АГ II-III степени чаще встречалась у работников с ночным или смешанным режимом работы.

რეზიუმე

შრომისუნარიანი ასაკის პირებში არტერიული ჰიპერტენზიის მიმდინარეობის თავისებურება

გ. მერშენოვა, მ. კოსიბაევა, ბ. ჩანჩაროვი, ბ. მირზაევა, კ. ამანგელდიევა

კარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კარაგანდის შრომისუნარიანი ასაკის მოსახლეობაში არტერიული ჰიპერტენზიის კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურების შესწავლა. კვლევაში მონაწილეობას ღებულობდა 18-63 წლის ასაკის 500 პაციენტი (ძირითადი ჯგუფი – 250, საკონტროლო ჯგუფი – 250). კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები: I, II და III ხარისხის ჰიპერტენზია, პაციენტების თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე. კვლევაში არ ღებულობდნენ მონაწილეობას 18 წლამდე ასაკის პირები, ორსულები, ასევე პირები, რომლებმაც უარი განაცხადა კვლევაში მონაწილეობაზე.

შესწავლილი და გაანალიზებული იყო საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფის ავადმყოფების ამბულატორული ბარათები, ჩატარდა ანკეტირება და ანტროპომეტრული მაჩვენებლების განსახილვერება. მიღებული მონაცემების სარწმუნოების შესაფა-

სებლად გამოყენებული იყო პარამეტრული და არაპარამეტრული მეთოდები.

ჩატარებული კვლევის შედეგად საკვლევი ჯგუფში შედარებით საკონტროლო ჯგუფთან გამოვლინდა არტერიული ჰიპერტენზიის ყველა რისკ-ფაქტორები, განსაკუთრებით კი ჰიპერქოლესტერინემია და დისლიპიდემია.

არტერიული ჰიპერტენზიის ხარისხი დამოკიდებული იყო ავადობის ხანგრძლივობაზე და ავადმყოფების ასაკზე. რაც შეეხება სქესის მიხედვით განაწილებას, მამაკაცებში უფრო გამოხატული იყო ტენდენცია არტერიული ჰიპერტენზიისაკენ, ვიდრე ქალებში. სლაგური ეროვნების მამაკაცებში აღინიშნა სამივე ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზია, ხოლო ყაზახებში უფრო ხშირი იყო I და II ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზია.

СУПРУЖЕСКАЯ ДЕЗАДАПТАЦИЯ ПРИ МИГРЕНИ У ЖЕНЩИН

¹Сотников Д.Д., ¹Потапов А.А., ¹Мудренко И.Г., ²Атаман Ю.А., ³Лях С.Б.

Сумской государственной университет, медицинский институт, ¹кафедра нейрохирургии и неврологии; ²кафедра семейной и социальной медицины; ³Сумской областной консультативно-диагностический центр, Украина

Супружеская адаптация – это сложный полиморфизм факторов, которые совершают внешнее и внутреннее влияние на каждого члена семьи и ведут к развитию взаимопонимания в различных жизненных ситуациях [4,11]. Ведущими ее составляющими являются здоровье семьи и супружеская коммуникация [3]. Здоровье семьи – это взаимодействие комплекса соматопсихического, социального и психологического компонентов, которые определяют поведение и обеспечивают оптимальную адаптацию в соответствии с нормами социальной и личной морали [9]. Здоровье семьи зависит от способности каждого ее члена адаптировать свое поведение к поведению других, что дает возможность компенсации даже в тех случаях, когда какой-либо из компонентов ослаблен [5]. Так как прочность брака определяется составляющими здоровья семьи, то нарушение одного из звеньев данного процесса вызывает развитие дезадаптационных процессов и может приводить к распаду семьи, что обуславливает социальную значимость проблемы [2].

Наиболее частым субъективным признаком расстройства здоровья является головная боль, которая может быть ведущим симптомом более 50 заболеваний. Мигрень, как разновидность первичных цефалгий, считается второй по распространенности среди причин головной боли, и встречается в 12–18% населения [14]. Женщины страдают мигренью в 3-4 раза чаще, чем мужчины, что объясняется влиянием женских половых гормонов (чаще всего дебют заболевания в пубертатном возрасте, улучшение течения во время беременности и в менопаузе, существование менструальной мигрени) [12]. Мигрень значительно снижает активность пациента не только во время приступа, а также резко снижает качество жизни, трудоспособность, социальные и внутрисемейные контакты в межприступный период [7,10]. Именно поэтому ВОЗ тяжелое течение мигрени, по степени дезадаптации, ставит в один ряд с тетраплегией, деменцией, психозом и паркинсонизмом [1]. Существует большое количество научных работ относительно влияния мигрени на качество жизни и психоэмоциональное состояние больных, однако в настоящее время недостаточно изучены изменения личности и поведения пациентов, детерминированные цефалгиями, и их отображение на семейном благополучии [8]. Это обусловило цель нашего исследования – изучить влияние мигрени у женщин на супружескую дезадаптацию.

Материал и методы. Обследовано 147 семейных пар, в которых жена страдала мигренью. Диагноз мигрени устанавливался согласно диагностическим критериям мигрени второй редакции Международной классификации головной боли (The International Classification of Headache Disorders 2-nd Edition, 2003). Все обследуемые были в возрасте от 19 до 50 лет (средний возраст составлял $31,1 \pm 0,9$ года), при этом во всех парах мужчины входили в одну возрастную группу с женщинами. Большинство супругов находились в первом или втором браке, реже – в третьем (таблица 1).

Женщины страдали мигренью на протяжении длительного времени от 2 до 30 лет. На момент исследования давность заболевания составляла в среднем $14,3 \pm 0,8$ лет, что позволило судить о возможном влиянии на психоэмоциональное состояние и формирование личностных особенностей. Как правило, дебют мигрени приходился на подростковый возраст (59,3%), лишь у 19,7% женщин заболевание проявилось после замужества. Интенсивность головной боли по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ), в среднем, составила $7,6 \pm 0,1$ балла; средняя частота атак в месяц – $4,5 \pm 0,6$; продолжительность приступа, в среднем, составила $21,6 \pm 1,3$ часа.

Для количественной оценки тяжести мигрени и нарушения повседневной активности использовался специальный опросник MIDAS (Migraine Disability Assessment Questionnaire), который регистрирует влияние головной боли за последние 3 месяца на следующие аспекты жизни пациента: снижение продуктивности в профессиональной деятельности, выполнении домашних дел, активности в семейных мероприятиях и проведении отдыха. Указанные жизненные моменты непосредственно отображают здоровье семьи, в том числе гармоничность сексуальных отношений. С целью дифференцирования роли физической и психологической составляющих качества жизни на супружескую адаптацию использовался опросник MOS SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form-36). Для изучения особенностей личности и вариантов психологической дезадаптации женщин проводился стандартизированный многофакторный метод исследования личности в модификации Л. Собчик (СМИЛ). Оценка сексуального здоровья, как составной супружеской адаптации, проводилась методом системно-структурного анализа по В.В. Криштало [5].

Таблица 1. Показатели частоты браков у супругов в семьях с супружеской дезадаптацией

Количество браков	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
Первый	61 (%)	71 (%)
Второй	29 (%)	27 (%)
Третий	15 (%)	7 (%)

Таблица 2. Показатели корреляционных связей между качеством жизни и особенностями клинического течения мигрени

Шкала качества жизни	Частота приступов	Интенсивность боли	Продолжительность приступов
Физическое функционирование	r=-0,19 p=0,04	r=-0,027 p=0,78	r=-0,1 p=0,27
Роль эмоциональное функционирование	r=-0,13 p=0,18	r=-0,02 p=0,83	r=-0,34 p=0,003
Интенсивность боли	r=0,06 p=0,53	r=-0,32 p=0,001	r=-0,03 p=0,74
Общее здоровье	r=-0,09 p=0,36	r=-0,004 p=0,96	r=-0,06 p=0,55
Жизненная активность	r=-0,23 p=0,014	r=0,07 p=0,42	r=-0,21 p=0,02
Социальное функционирование	r=-0,03 p=0,74	r=0,1 p=0,3	r=-0,19 p=0,05
Роль эмоции	r=-0,18 p=0,05	r=-0,12 p=0,2	r=-0,34 p=0,0003

Статистическая обработка материала осуществлялась посредством программы «Statistica 6,0». С учетом количества и особенностей распределения выборок рассчитывались показатели описательной статистики, t-критерий Стьюдента для выявления различия между выборками по определенным показателям, ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Анализ сочетанных признаков (без измерения их величины) осуществляли с использованием показателя соответствия Пирсона (χ^2). Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди 147 семейных пар, которые находились под наблюдением, в 105 (71,4%) наблюдались признаки супружеской дезадаптации. В 68,4% случаев признаки дезадаптации проявлялись на протяжении первых 5 лет, в 28,6% – после 5 лет, в 3,0% – сразу после бракосочетания.

По шкале MIDAS средний уровень дезадаптации составлял $22,4 \pm 4,6$ балла, при этом I степени соответствовало 5,3% женщин, II степени – 46,4%, III степени – 34,7%, IV степени – 13,6%.

Согласно опроснику SF-36, у 82,3% женщин, страдающих мигренью, выявлены признаки снижения качества жизни. Установлено пропорциональное снижение по шкалам психического здоровья - $49,3 \pm 2,9$ балла, ролевого эмоционального функционирования - $46,4 \pm 3,3$ балла, жизненной активности - $45,7 \pm 2,2$ балла и социального функционирования - $45,1 \pm 1,2$ балла. Снижение показателей физического здоровья оказалось менее существенным: по шкале физического функционирования – $86,0 \pm 1,3$ балла, ролевого физического функционирования – $69,4 \pm 2,5$ балла, общего состояния здоровья – $47,7 \pm 1,6$ балла, интенсивности боли – $45,8 \pm 2,0$ балла. На психологическое состояние женщины преимущественно влияла продолжительность атак мигрени, что демонстрирует умеренная обратная корреляция по шкалам ролевого эмоционального функционирования ($r = -0,34$; $p = 0,0003$), психического здоровья ($r = -0,25$; $p = 0,007$), а также слабая связь со шкалами жизненной активности ($r = -0,21$; $p = 0,02$) и социального функционирования ($r = -0,19$; $p = 0,05$). Частота приступов отрицательно влияла только на шкалу психического здоровья ($r = -0,31$; $p = 0,001$). Шкала боли, как составляющая физического здоровья, зависела исключительно от интенсивности головной боли ($r = -0,32$; $p = 0,001$) (таблица 2).

При сравнении составных качества жизни женщин с мигренью в благополучных семьях и с признаками супружеской дезадаптации, статистически значимым различие оказалось по шкалам психического здоровья, жизненной активности и ролевого эмоционального функционирования. Равномерность значений физических характеристик качества жизни женщин доказывает, что именно психологический дисбаланс пропорционально отображается нарушением социально-психологической составляющей сексуальной адаптации супругов (таблица 3).

В результате проведенного тестирования СМИЛ выявлено увеличение средних показателей профиля выше нормативных большинства шкал (кроме 5, 9 и 0), что отображает влияние мигрени на свойства личности и тип реагирования на стресс. Высокие показатели (больше 55 Т-баллов) чаще встречались по четвертой шкале (импульсивности) – у 86,7% лиц (в среднем, 66,4±1,0 балла), первой (ипохондри) – у 81,9% лиц (в среднем, 65,3±1,1 балла), второй (депрессии) – у 79,5% (в среднем, 65,6±1,1 балла) и 7 (психастении) – у 77,1% лиц (в среднем, 64,7±0,9 балла). Вышеизложенное позволяет судить о склонности больных мигренью к активной жизненной позиции, повышенной возбудимости, конфликтности, амбициозности, повышенном уровне самооценки, стремлении к независимости, импульсивности, оскорбительности, мнительности, и в то же время – присуща повышенная тревожность, неуверенность, конформность.

При целостной интерпретации профиля 83 достоверных результатов регистрировались типы профиля с

наклоном, пикообразный или «линейный». У 49 (59,1%) обследуемых средние значения сразу нескольких шкал превышали 55 Т-баллов, то есть формировался профиль с отрицательным (невротическим), положительным (психотическим) или смешанным (психосоматическим) наклонами. В 42 (50,6%) случаев отмечалось повышение личностного психологического профиля по шкалам «невротической триады» (1, 2, 3, иногда в сочетании с 7) или вырисовывался пик по одной из этих шкал, что является признаком невротического варианта дезадаптации личности, влияния повышенной тревожности и психореактивности на супружескую дезадаптацию, проявлением ипохондричности, социальной податливости, конформности, эмоциональной пассивности, апатии. У 21 (25,3%) больной регистрировался психотический наклон профиля (подъем 4, 6, 8 и 9 шкал), или пикообразное повышение этих шкал, что характеризует стенический тип реагирования, эмоциональную импульсивность, завышенный уровень стремлений, конфликтность, необходимость доминирования, авторитарность. Сочетание шкал гипо- и гиперстенических свойств (например, повышение 1, 2 и 4, 7, 8 шкал) регистрировалось у 15 (18,1%) пациентов. Для этой группы характерно высокое стремление к самореализации, которое сопровождается высоким самоконтролем и сдерживанием эмоций, что сказывается на общем перенапряжении и формировании психосоматического (смешанного) варианта дезадаптации.

Лишь у 5 (6,0%) пациентов определялся «линейный» тип профиля, при котором показатели всех шкал распределились в пределах 45-55 Т-баллов, что характеризует гармоничность личности.

Таблица 3. Сравнения качества жизни женщин с мигренью в благополучных семьях и с дезадаптацией

Шкала качества жизни	Благополучные семьи	Супружеская дезадаптация	Р
Физическое функционирование (баллы), М±m	87,0±1,5	83,1±2,6	p>0,05
Ролевое эмоциональное функционирование (баллы), М±m	70,7±3,2	67,7±3,0	p>0,05
Интенсивность боли (баллы), М±m	37,8±2,0	38,5±2,7	p>0,05
Общее здоровье (баллы), М±m	48,9±1,9	44,3±2,7	p>0,05
Жизненная активность (баллы), М±m	61,9±2,6	42,6±4,2	p<0,05
Социальное функционирование (баллы), М±m	55,8±1,6	43,3±1,2	p>0,05
Ролевые эмоции (баллы), М±m	68,8±4,0	39,4±5,7	p<0,05
Психическое здоровье (баллы), М±m	59,0±2,9	38,4±4,1	p<0,05

Таблица 4. Зависимость формы сексуальной дезадаптации от типа личностного расстройства у жены

Форма сексуальной дезадаптации	Невротический, n (%)	Психотический, n (%)	Смешанный, n (%)	Всего, n (%)
Коммуникативная, n (%)	22 (52,4)	11 (52,4)	6 (40,0)	39 (50,0)
Полоролевая, n (%)	4 (9,5)	3 (14,2)	2 (13,3)	9 (11,5)
Сексуально-эротическая, n (%)	9 (21,4)	1 (4,8)	3 (20,0)	13 (16,6)
Социокультурная, n (%)	1 (2,4)	-	1 (0,7)	2 (2,6)
Конституциональная, n (%)	2 (4,8)	1 (4,8)	1 (0,7)	4 (5,2)
Аверсивная, n (%)	4 (9,5)	5 (23,8)	2 (13,3)	11 (14,1)
Всего, n (%)	42 (53,8)	21 (26,9)	15 (19,3)	78 (100,0)

Установленные личностные и поведенческие особенности женщин больных мигренью предопределяло развитие патологической коммуникации, которая приводила к сексуальным нарушениям и, как следствие, неадекватной реакции мужчины на имеющуюся у партнерши головную боль. При этом различали следующие формы сексуальной дезадаптации: коммуникативная – 50,0%, сексуально-эротическая – 16,6%, полоролевая – 11,5%, конституциональная – 5,2%, аверсивная – 14,1% и социокультурная – 2,6% (таблица 4).

В таблице 4 полученные значения критерия χ^2 были больше критического при сексуально-эротической форме дезадаптации в условиях невротизации ($\chi^2=8,3$; $p<0,05$) и при аверсивной форме с признаками психотических расстройств личности ($\chi^2=3,2$; $p<0,05$).

Таким образом, наиболее распространенной формой сексуальной дезадаптации при всех типах расстройства личности женщины оказалась коммуникативная. Она обусловлена межличностным конфликтом супругов по причине тревожной мнительности, ипохондричности, временами раздраженности, замкнутости и безынициативности женщины. Невротизация женщины приводила преимущественно к коммуникативной и сексуально-эротической формам дезадаптации. Для последней характерно доминирование шаблонно-регламентированной и стереотипной половой жизни с мотивацией выполнения супружеской обязанности. Психотический вариант расстройства личности достоверно чаще приводил к коммуникативной и аверсивной формам. Последняя выражалась в постоянной обоюдной психосексуальной неудовлетворенности супругов, частых и продолжительных межличностных конфликтах, которые отражались на сексуальной сфере в виде псевдоимпотенции и псевдофригидности. Конституциональная форма дезадаптации пропорционально встречалась при всех типах личности, и опре-

деляла низкие адаптационные возможности супругов, характеризуя несоответствие их по различным аспектам половой жизни (отношение к любви, сексуальная потребность и культура). Другие формы сексуальной дезадаптации не имели статистически достоверной связи с личностными расстройствами и проявлялись, как правило, в первые годы брака, то есть не зависели от проявлений мигрени у женщины.

Перспективное наблюдение за семейными парами показало усиление деструктивного межличностного конфликта и прогрессирование сексуальной дисфункции, что объясняется наличием первичной и вторичной ее форм. Первичная сексуальная дисфункция преимущественно нарастала на протяжении первых 2-3 лет и характеризовалась формированием патологического условного рефлекса в виде перманентного беспокойства по поводу неосуществления запланированного полового акта в связи с очередным приступом мигрени (паторефлекторная форма) с дальнейшим угасанием сексуальных рефлексов (абстинентная форма). Дизритмия половой жизни приводила к вторичной сексуальной дисфункции.

Опрос мужчин показал, что развитие психоэмоциональных расстройств у женщин на фоне мигрени приводит к дисгармонии в сексуальных отношениях и уменьшению количества половых контактов, что вызвало у мужчин развитие застойных процессов в простате, появление ночных поллюций, исчезновение спонтанных эрекций в утреннее время и психосексуальное неудовлетворение. Выход из такой ситуации мужчины видели по-разному: использовали заместительную форму сексуального поведения (сексуальный контакт с другими партнерами или мастурбация) – 36 (34,3%), думали о контактах с другими партнерами – 26 (34,3%), думали о возможности расторжения брака – 20 (19,4%), проникались сочувствием к состоянию жены и воспринимали ситуацию как надлежщую – 14

(13,5%), вели разговор о расторжении брака – 9 (9,2%). Такая ситуация приводила к возникновению различных форм недоразумений между супругами, а у женщин это вызывало замкнутость и отчужденность, как следствие, усиление тревожно-депрессивных состояний и невротических реакций.

Выводы:

В ходе исследования доказано влияние мигрени на повседневную активность, качество жизни и личностные характеристики женщины. Продолжительность и частота приступов головной боли оказывали непосредственное влияние на степень психической дезадаптации, что составляет основу анатомо-физиологического компонента сексуального здоровья. У женщин на фоне коморбидных мигрени тревожно-депрессивных расстройств и невротизации развивалась дезактуализация сексуального поведения и нейрогуморальной регуляции сексуальной функции (угнетение либидо, гипооргазмия). У мужчин развивалась невротическая реакция на психоэмоциональные изменения жены и нерегулярные половые отношения, что выражалось в социально-психологической супружеской дезадаптации. Имеющийся межличностный конфликт усиливал коммуникативную форму сексуальной дезадаптации, которая наблюдалась у большинства супругов.

Таким образом, психоэмоциональные изменения женщин, страдающих мигренью, способствуют развитию сексуальной дезадаптации, которая, в свою очередь, потенцирует формирование межличностного конфликта и супружеской дезадаптации. Степень выраженности дисгармонии зависит от личностных характеристик супругов и варианта психологической дезадаптации женщины. Предотвращение и разрыв указанной причинно-следственной связи должно быть положено в основу психокоррекционной программы, целью которой является интерпретация проблемы, а также налаживание коммуникации и взаимоподдержки супругов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Билобрывка Р.И. Супружеская дезадаптация в семьях, где у мужей наблюдаются аффективные нарушения, и методы ее психотерапевтической коррекции. *Медицинская психология* 2010; 1: 61-66.
2. Гавенко Н.В. Курация конституциональной формы первичной сексуальной дезадаптации у женщин с невротическими расстройствами. *Международный медицинский журнал: ежеквартальный научно-практический журнал* 2009; 15(2): 29-33.
3. Герасименко Л.О. Механизмы развития сексуальной дисфункции и супружеской дезадаптации при невротизации у женщин. *Медицинская психология* 2012; 7(4): 32-35.
4. Денко М.А. Взаимосвязь между формой сексуальной дезадаптации и типом специфического рас-

стройства личности у женщин. *Украинский вестник психоневрологии* 2009; 17 (1): 106-114.

5. Кришталь Т.В. Состояние сексуального здоровья в адаптированном супружестве. *Международный медицинский журнал: ежеквартальный научно-практический журнал* 2009; 15 (2): 25-28.
6. Слюсарь В.В. Межличностная аттракция в сексуально дезадаптированных супружеских парах, в которых жены имеют опасный рискованный донологический паттерн употребления алкоголя. *Медицинская психология* 2013; 8(4): 73–78.
7. Abdollahi M., Toghae M., Raisi F. et al. The prevalence of female sexual dysfunction among migraine patients. *Iran J Neurol.* 2015; 5; 14(1): 8-11.
8. Bestepe E., Cabalar M., Kucukgoncu S. et al. Sexual dysfunction in women with migraine versus tension-type headaches: a comparative study. *Int J Impot Res.* 2011; 23(3): 122-127.
9. Durdane A., Volkan S., Betul C. et al. The evaluation of sexual dysfunction in male patients with migraine and tension type headache. *J Headache Pain* 2013; 14(1): 46.
10. Guitera V., Muñoz P., Castillo J. et al. Quality of life in chronic daily headache: a study in a general population. *Neurology* 2002; 58(7): 1062–1065.
11. Huang C.Y., Keller J.J., Sheu J.J. et al. Migraine and erectile dysfunction: Evidence from a population-based case-control study. *Cephalalgia* 2012; 14: 366–372.
12. World Health Organization. Atlas of Headache disorders and resourses in the World 2011; Geneva: WHO: 69.

SUMMARY

SPOUSE DEADAPTATION IN WOMEN WITH MIGRAINE

¹Sotnikov D., ¹Potapov A., ¹Mudrenko I., ²Ataman Yu., ³Lyach S.

Sumy State University, Medical Institute, ¹Department of Neurosurgery and Neurology, ²Department of Family and Social Medicine; ³Sumy Regional consulting and diagnostic center; Ukraine

Spouse deadaptation is polietologic health problem that leads to medical, psychological and social consequences that causing the need to find the key factors of its development. The research of the influence of migraine, occurring in one in five women, on the formation of deadaptation of the married couple was conducted. The author analyzes the decline of daily activity, quality of life and development of the personal characteristics of women depending on the clinical course of the disease. The interrelation was established between different variants of personality disorders in patients with migraine and types of sexual dysfunction. The most common form of sexual dysadaptation in all types of personality disorders revealed communicative. The role of men in causing interpersonal conflict in terms

of disharmony of sexual relations between spouses was described. The research reveals the main factors affecting the degree of spouse deadaptation that will form the basis of psychocorrective program.

Keywords: Spouse deadaptation, sexual relationships, communicative disorders.

РЕЗЮМЕ

СУПРУЖЕСКАЯ ДЕЗАДАПТАЦИЯ ПРИ МИГРЕНИ У ЖЕНЩИН

¹Сотников Д.Д., ¹Потапов А.А., ¹Мудренко И.Г.,
²Атаман Ю.А., ³Лях С.Б.

Сумской государственной университет, медицинский институт, ¹кафедра нейрохирургии и неврологии; ²кафедра семейной и социальной медицины; ³Сумской областной консультативно-диагностический центр, Украина

Супружеская дезадаптация является полиэтиологической медицинской проблемой, приводящей к медико-психологическим и социальным последствиям, что обуславливает необходимость поиска ключевых факторов ее развития. Проведено исследование влияния мигрени, встречающейся у каждой пятой женщины, на формирование дезадаптации супружеской пары. С этой целью проанализировано снижение повседневной активности, качество жизни и развитие личностных особенностей женщины в зависимости от клинического течения заболевания. Установлена взаимосвязь между различными вариантами личностных расстройств больных мигренью и типами сексуальной дисфункции. Выявлена наиболее распространенная форма сексуальной дезадаптации при всех видах расстройств личности - коммуникативная. Описана роль мужчин в возникновении межличностного конфликта в условиях дисгармонии сексуальных отношений супругов. Исследование раскрывает значимые факторы, влияющие на степень супружеской дезадаптации, что следует учесть при составлении психокоррекционной программы.

რეზიუმე

ცოლქმრული დეზადაპტაცია ქალების შაკიკით დაავადების დროს

¹დ. სოტნიკოვი, ¹ა. პოტაპოვი, ¹ი. მუდრენკო,
²იუ. ატამანი, ³ს. ლიახი

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, ¹ნეიროქირურგიის და ნევროლოგიის კათედრა; ²ოჯახის და სოციალური მედიცინის კათედრა; სუმის სამხარეო საკონსულტაციო და დიაგნოსტიკური ცენტრი, უკრაინა

ცოლქმრული ურთიერთობის დეზადაპტაცია წერმოადგენს პოლიეტოლოგიურ სამედიცინო პრობლემას, რომელიც ხასიათდება სამედიცინო-ფსიქოლოგიური და სოციალური დარღვევებით, რაც დღის წესრიგში აყენებს მისი განვითარების ფაქტორების ძიების აუცილებლობას. დაავადების კლინიკური მიმდინარეობის გათვალისწინებით, შესწავლილია შაკიკის ზემოქმედება დეზადაპტაციის ჩამოყალიბებაზე მეუღლეთა წყვილებში. გაანალიზებულია ყოველდღიური აქტივობის მდგომარეობა, ცხოვრების ხარისხი, ქალის პიროვნული თავისებურებების განვითარება. დადგენილია მჭიდრო ურთიერთკავშირი ავადმყოფების პიროვნული დარღვევების სხვადასხვა ვარიანტებსა და სექსუალური დისფუნქციის ტიპებს შორის. დადგენილია, რომ შაკიკით დაავადებულ პირებში სექსუალური დეზადაპტაციის ყველაზე გავრცელებულ ფორმას წარმოადგენს კომუნიკაციური დეზადაპტაცია. ყურადღება გამახვილებულია მამაკაცის როლზე კონფლიქტის განვითარებაში მეუღლეთა შორის სექსუალური დისპარმონიის პირობებში.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა ძირითადი ფაქტორები, რომლებიც ზემოქმედებს მეუღლეთა შორის სექსუალური დეზადაპტაციის ხარისხზე, რაც, ავტორების აზრით, გათვალისწინებული უნდა იყოს ფსიქოკორექციული პროგრამის შედგენის დროს.

MEDICAL AND LEGAL ISSUES OF THE DECISIONS RENDERED BY THE EUROPEAN COURT OF HUMAN RIGHTS

¹Chakhvadze B., ²Chakhvadze G.

¹Batumi International University, Batumi; ²I. Javakhishvili Tbilisi State University;
Caucasus University, Tbilisi, Georgia

The European Convention on Human Rights is the key legal document that outlines the basic human rights and freedoms. It's a comprehensive, universal document with broad regulation despite its laconic nature. Its context is quite extensive and, among other things, it deals with a whole range of the so called „medical rights”, such as the availability of medical care and its timeliness, including on specialized treatment and medical research, informed consent to medical procedures and its results, etc. In addition, the European Court of Human Rights in the Sunday Times v. UK says: „*In the Court's opinion, the following are two of the requirements that flow from the expression "prescribed by law". Firstly, the law must be adequately accessible: the citizen must be able to have an indication that is adequate in the circumstances of the legal rules applicable to a given case. Secondly, a norm cannot be regarded as a "law" unless it is formulated with sufficient precision to enable the citizen to regulate his conduct: he must be able - if need be with appropriate advice - to foresee, to a degree that is reasonable in the circumstances, the consequences, which a given action may entail. Those consequences need not be foreseeable with absolute certainty: experience shows this to be unattainable. Again, whilst certainty is highly desirable, it may bring in its train excessive rigidity and the law must be able to keep pace with changing circumstances. Accordingly, many laws are inevitably couched in terms which, to a greater or lesser extent, are vague and whose interpretation and application are questions of practice*” [15].

Material and methods. We have analysed the various lawsuits filled by citizens of different countries in relation to various medical rights in the European Court of Human Rights. We have studied the essence of these claims, the courts decisions on these cases and legal grounds relied on by the court in its judgements.

Article 8 of the European Convention on Human Rights – General Overview

Article 8 of the European Convention on Human Rights provides: „ 1 Everyone has the right to respect for his private and family life, his home and his correspondence. 2 There shall be no interference by a public authority with the exercise of this right except such as is in accordance with the law and is necessary in a democratic society in the interests of national security, public safety or the economic well being of the country, for the prevention of disorder or crime, for the protection of health or morals, or for the protection of the rights and freedoms of others” [3].

Article 8 of the convention protects private life, home and correspondence of the person. Moreover, the content of Article 8 is more broad and, among other things, it refers to a number of the so called „medical rights.” It should be noted, that the Convention is a living instrument, that should be interpreted in accordance with modern requirements and developments of law [11].

The rights envisaged by article 8 of the convention does not have an absolute character. They can be restricted when 3 cumulative requirements will be met: 1) **The restriction must be prescribed by law.** In this case its not sufficient to pursue the formal requirements of law. The requirement refers to the substance of law itself. Therefore, the law must be of high quality. It should regulate in detail the terms of the restriction. That is to say, in what conditions and by whom the restrictive action can take place. It's a general rule that the restrictions must be specific and they should be explained to a person by simple, clear and non-technical language. 2) **The restriction must have the legitimate aim** - ... „, the interests of national security, public safety or the economic well-being of the country, for the prevention of disorder or crime, for the protection of health or morals, or for the protection of the rights and freedoms of others”. 3) **The restriction must be necessary in a democratic society.** The European Court of Human Rights explains the concept of democratic society using two elements: 1) **Tolerance**; 2) **Wide scope of vision.** The restriction must be carried out only when there is „*the pressing social need.*” With this regard the court notes that „*the contracting states have a margin of appreciation in assessing whether such a need exists, but it goes hand in hand with a European supervision, embracing both the legislation and the decisions applying it, even those given by an independent court* [2]. *From the standpoint of the European Court of Human Rights, the state authorities are more competent to deal with factual circumstances than the court itself. More precisely, article 32 of the convention stipulates: „, The jurisdiction of the Court shall extend to all matters concerning the interpretation and application of the Convention and the Protocols thereto which are referred to it as provided in Articles 33, 34, 46 and 47”* [3].

RR v. Poland [13]. The applicant was a woman who had the right of abortion granted by domestic law. Nevertheless, she was not given the opportunity to use this right, because the Polish doctors and hospitals refused to carry out genetic testing. The doctors said that the applicant did not meet the requirements which was established by law. It should be

noted, that Polish laws and regulations were weak and ineffective imposing strict requirements for those who wanted abortion. Finally, the applicant gave birth to a child with Turner syndrome. The applicant's request for the initiation of criminal proceedings against the doctor had been denied. In 2011 the court issued decision establishing that Poland violated articles 3 and 8 of the European Court of Human Rights. The court noted that a woman was denied access to genetic examinations „which would have enabled her to decide whether or not to seek a legal abortion in Poland”.

Similarly, in the case of *VC v. Slovakia* [20], the court found a violation of article 8 of the convention. In particular, the court noted that medical procedure was carried out without the informed consent of the applicant. That is to say, the woman had not understood the nature of the medical procedure and its effects. In fact, the applicant had no other choice, but to agree to a medical procedure. The court stated that the woman's informed consent was necessary, that it would guarantee her physical and moral autonomy. The court also found that the sterilization procedure violated the physical integrity of a person, because the procedure was carried out when the girl was only 20 years old starting reproductive life. Consequently the doctor's actions caused the girl's psychological and social problems. „The *VC v Slovakia* ruling is the first of its kind issued by the European Court of Human Rights, but there are multiple similar cases pending. These cases can have a major impact in the lives of women who have had their fertility taken away from them. The court's recognition of forced sterilization as a severe human rights abuse will hopefully bring some sense of justice to victims, as it has to *VC*. A court finding of discrimination would send a strong message that governments can no longer use racial stereotypes to defend abuse masquerading as medicine.

A.S. v. Hungary [1] Roman woman of Hungarian origin had a caesarian section operation. Hospital doctors asked her to sign a consent form for the operation, while she was in the operating table. Medical records confirm that during the signing of the form the applicant was in a bad medical condition and was not able to express her own will. Also the Latin terminology used in the document containing the consent of the person, was unclear for the applicant. Only after the surgery the applicant understood that she underwent a sterilization procedure and, as the result, lost her reproductive function. In this case, the applicant argued that the medical staff did not provide her with detailed information on the nature of the medical procedure, its risks and possible consequences relying on articles 10 and 12 of the convention. The Committee on the Elimination of Discrimination against Woman (CEDAW) found the following violations of law: 1) the right to information about family planning; 2) the person's informed consent to medical procedures; 3) the right to information about the medical services.

The committee adopted a recommendation asking the state to compensate the applicant. Finally, based on the recommendation in February 2009, the applicant received appropriate compensation from the state [1].

Article 3 of the convention comprises a wide range of acts. The distinction of these rights is useful to define the total amount of compensation for their violations [19].

„Medical rights” as democratic rights in the practice of the European Court of Human Rights in light of article 3 of the European Convention of Human Rights

The European Court of Human Rights constantly uses the terms of „democracy” and „democratic society” in connection with the fundamental human rights and freedoms. In *Handyside case* the court notes „freedom of expression constitutes one of the essential foundations of such a society, one of the basic conditions for its progress and for the development of every man. Subject to [legitimate restrictions] it is applicable not only to “information” or “ideas” that are favourably received or regarded as inoffensive or as a matter of indifference, but also to those that offend, shock or disturb the State or any sector of the population. Such are the demands of that pluralism, tolerance and broadmindedness without which there is no “democratic society”. This means, amongst other things, that every “formality”, “condition”, “restriction” or “penalty” imposed in this sphere must be proportionate to the legitimate aim pursued” [5]. The court goes much further and puts the democratic principle of the protection of human rights above the formal requirement to prosecute criminals. This is especially visible in cases related to article 3 of the European convention of human rights.

The judicial practice of the European Court of Human Rights shows that the convention is a comprehensive document with a wide range of regulation, despite its compact character. **Article 3** of the convention prohibits torture, inhuman and degrading treatment. The analysis of the judicial practice of the court, shows that this article imposes special, negative obligations upon states with regard to arrested and detained persons. The treatment of these persons must exceed *the minimum level of severity* to fall under article 3 of the convention. For each particular situation, the court takes under consideration such factors as: the length of the treatment; its physical and mental effects; gender; age and other factors. It is generally regarded that torture has a specific goal and it takes place in more aggravated forms than inhuman treatment. In the context of article 3 of the convention the contracting states are obliged: 1) to protect the rights and freedoms of the detained or arrested persons; 2) If necessary, to provide them with adequate medical care [16].

In the **Greek Case** the European Commission of Human Rights defines the scope of torture, inhuman or degrading treatment. According to the court: „It is plain that there

may be treatment to which all these descriptions' apply, for all torture must be inhuman and degrading treatment, and Inhuman treatment also degrading. The notion of inhuman treatment covers at least such treatment as deliberately causes severe suffering, mental or physical, which, in the particular situation, is unjustifiable. The word 'torture' is often used to describe inhuman treatment which has a purpose, such as the obtaining of information or confessions, or the infliction of punishment, and it is generally an aggravated form of inhuman treatment. Treatment or punishment of an individual may be said to be degrading if it grossly humiliates him before others or drives him to act against his will or conscience." [17]

This case also stated that inhuman and degrading treatment can be distinguished from each other by a threshold of severity [10].

Article 3 of the convention has an absolute character. The rights enshrined in article 3 are not the subject of any exceptions or derogations. In **Ireland v. UK** the European Court of Human Rights stipulates: „The Convention prohibits in absolute terms torture and inhuman and degrading treatment or punishment, irrespective of the victim's conduct. Unlike most of the substantive clauses of the Convention and of Protocols Nos. 1 and 4, Article 3 makes no provision for exceptions and, under Article 15(2), there can be no derogation therefore even in the event of a public emergency threatening the life of the nation" [6]. The commission held that „at least such treatment as deliberately causes severe suffering, mental or physical, which in the particular situation is unjustifiable." [17].

The degrading treatment involves in itself a gross humiliation. In the case of **East African Asians v. UK** the court explained the characteristics of a degrading treatment in the following way: „the general purpose of this provision is to prevent interferences with the dignity of man of a particularly serious nature. It follows that an action, which lowers a person in rank, position, reputation or character can only be regarded as „degrading treatment" in the sense of article 3, where it reaches a certain level of severity" [4]. The court reiterates that it „depends on all the circumstances of the case, such as the duration of the treatment, its physical and mental effects and, in some cases, the sex, age and state of health of the victim." [6].

Logvinenko v. Ukraine [9]. Mr. Logvinenko serves the sentence of life imprisonment. He is HIV patient and suffers tuberculosis, bronchitis, pneumonia and hepatitis. He complained about the fact that he did not receive anti-AIDS treatment and has not „received" the blood test to find out whether he needed antiviral therapy for AIDS. In this case, the court found the Logvinenko is the victim of inhuman and degrading treatment, the lack of comprehensive medical surveillance, and the absence of tuberculosis and

AIDS treatment, as well as the poor conditions of serving the sentence.

Xiros v. Greece [21]. Savas Xiros is serving a sentence for participation in a terrorist organization. He has got a serious injury in 2002 during the terrorist act when the bomb exploded in his hands. Despite several operations on the eye, his sight worsened. In 2006, he filed a motion for suspension of sentence to undergo a treatment in a specialized clinic. Three out of four experts who have examined him, recommended the transfer to the hospital, but he was denied the motion by the Greek courts.

The court found the violation of article 3 of the convention. It noted that national authorities were obliged to appoint additional experts to decide the applicant's transfer to the specialized hospital. This view was confirmed by the fact that according to various estimates, the level of medical care in the prisons where the applicant was serving the sentence, was significantly lower compared to the level, which was guaranteed by the specialized hospital [21].

Raffrey Taddei v. France [12]. Mr. Taddei was imprisoned in the French city of Rennes suffering from certain diseases, including anorexia. The plaintiff argued that he was not released from prison to receive the adequate medical care due to his state of health. The court found a violation of article 3 of the European Convention on Human Rights. In particular, it noted that state authorities were obliged to take into account the applicant's needs due to his health conditions and to transfer him to a specialized medical center. The uncertainty over the decision put the applicant in a risk condition and caused a serious sense of stress in the applicant [12].

Khudobin v. Russia [7]. The prisoner was HIV-positive and suffered from a number of chronic diseases, including epilepsy, viral hepatitis and certain mental diseases. During pre-trial detention, which lasted 1 year, he fell ill with a number of serious diseases, including measles, bronchitis and acute lung inflammation. However, the prisoner's father's request for a full medical examination of the applicant was rejected.

The court found the violation of article 3 of the convention, because the applicant didn't get the full medical examination. The court noted that the applicant was HIV-positive suffering from serious mental illness and the lack of independent medical examination led him to a strong sense of insecurity. It also found that prison medical care hospitals do not always correspond to the level of civilian medical hospitals and the state has the positive obligation to properly protect the health and welfare of the detainees [7].

Kudla v. Poland [8]. The applicant was charged with fraud and forgery and was placed in custody. Since the applicant informed the prosecutor that he was suffering from different diseases, in particular depression, the government ordered

to carry out the medical examination of the applicant. The examination arbitrarily revealed that the person's state of health allowed him to stay in detention. The applicant alleged that during his detention he had not received adequate psychological treatment; the time of the detention was unreasonably long and the hearing was not conducted within reasonable time. A person was in detention for more than 4 years. During this period he twice tried to commit suicide. Relying on article 3 of the convention, he complained about the inadequate form of psychiatric assistance.

The court decided that the applicant's attempt to commit suicide can not be associated with any obvious negligence on the part of the state authorities. It was found that Mr. Kudla was examined by a doctor and regularly received mental health care. Accordingly, the court found no violation of article 3. The court stated that it „ has consistently stressed that the suffering and humiliation involved must in any event go beyond that inevitable element of suffering or humiliation connected with a given form of legitimate treatment or punishment” [8]. Accordingly, the court states that the treatment did not attain the minimum level of severity within article 3 of the convention . Applicant was examined by psychiatrist at least once a month [14].

Results and their discussion. As we have seen, the court firmly protects fundamental human rights and freedoms of individuals recognizing the supremacy of human rights and freedoms. Despite the fact that the majority of the plaintiffs are criminals, who are serving sentences for various crimes, and some for serious crimes, the court firmly makes decisions in their favour to ensure strict adherence to the protection of fundamental human rights and freedoms.

REFERENCES

1. A.S. v. Hungary. ECHR 2004.
2. Dudgeon v. the United Kingdom. ECHR 1981; Paragraph 52.
3. European Convention on Human Rights. Article 8; Article 32.
4. East African Asians v. UK. ECHR 1973.
5. Handyside v. United Kingdom. ECHR 1976. Paragraph 49.
6. Ireland v. UK. ECHR 1978. Paragraph 162,163.
7. Khudobin v. Russia. ECHR 2006.
8. Kudla v. Poland. ECHR 2000; Paragraph 92.
9. Logvinenko v. Ukraine. ECHR 2011.
10. Long D. Guide to jurisprudence on Torture and Ill-treatment. Article 3 of the European Convention for the protection of Human Rights. Geneva: 2002;17.
11. Pieter Van Dijk, G.J.H. Van (Godefridus J. H.) Hoof, G. J.H. Van Hoof, A.W. Heringa, Theory & Practice of the European Convention on Human Rights (3rd edn, Kluwer Law International 1998) 77; this means that the Convention 'evolves' through the interpretation of the Court: see LuziusWildhaber, 'The European Court of Human Rights

- in Action' (2004) 21 Ritsumeikan Law Review 83,84.
12. Raffrey Taddei v. France. ECHR 2010.
13. RR.v. Poland. ECHR 2011.
14. Summaries of the European Court. Mental Disability Cases Decided by of Human Rights. Mental Disability Advocacy Center 2007; 45.
15. The Sunday Times v. The UK. ECHR 1979; paragraph 49.
16. The prohibition of torture. A guide to the implementation of Article 3 of the European Convention on Human Rights. Human rights handbooks, No.6; 7-15.
17. The Greek Case. 1969; 186.
18. The Court offers protection to those who have a disability and are in detention (Jasinskis v. Latvia & Raffray Taddei v. France)”.<https://strasbourgobservers.com/2011/01/04/the-court-offers-protection-to-those-who-have-a-disability-and-are-in-detention-jasinskis-v-latvia-raffray-taddei-v-france/#more-784>
19. Tsirilil and Kouloumpas v. Greece. ECHR 1997.
20. VC v. Slovakia. ECHR 2011.
21. Xiros v. Greece. ECHR 2010.

SUMMARY

MEDICAL AND LEGAL ISSUES OF THE DECISIONS RENDERED BY THE EUROPEAN COURT OF HUMAN RIGHTS

¹Chakhvadze B., ²Chakhvadze G.

¹Batumi international university. Batumi; ²I. Javakhishvili Tbilisi State University; Caucasus University, Tbilisi, Georgia

The European Convention on Human rights is a document that protects human rights and fundamental freedoms of individuals, and the European Court of Human Rights and its case-law makes a convention a powerful instrument to meet the new challenges of modernity and protect the principles of rule of law and democracy. This is important, particularly for young democracies, including Georgia. The more that Georgia is a party to this convention.

Article 3 of the convention deals with torture, inhuman and degrading treatment, while article 8 deals with private life, home and correspondence. At the same time, the international practice of the European court of human rights shows that these articles are often used with regard to medical rights. The paper highlights the most recent and interesting cases from the case-law of the ECHR, in which the courts conclusions are based solely on the European Convention on Human Rights. In most instances, the European Court of Human Rights uses the principle of democracy with regard to medical rights. The European court of human rights considers medical rights as moral underpinning rights. Particularly in every occasion, the European Court of Human Rights acknowledges an ethical dimension of

these rights. In most instances, it does not matter whether a plaintiff is a free person or prisoner, the European court of human rights make decisions based on fundamental human rights and freedoms of individuals.

Keywords: Medical Rights; European Convention on Human Rights; European Court on Human rights; Informed Consent; Minimum Level of Severity.

РЕЗЮМЕ

МЕДИЦИНСКИЕ И ПРАВОВЫЕ ВОПРОСЫ В РЕШЕНИИ ЕВРОПЕЙСКОГО СУДА ПО ПРАВАМ ЧЕЛОВЕКА

¹Чахвадзе Б.Ю., ²Чахвадзе Г.Б.

¹Батумский международный университет; ²Кавказский университет, юридическая школа, Тбилиси, Грузия

Европейская конвенция по правам человека является документом, который защищает основные права человека и свободу, а Европейский суд по правам человека и прецедентная практика суда является мощным инструментом для защиты от вызовов современности и защиты верховности закона и демократических принципов, что очень важно, особенно для молодых демократий, в том числе для Грузии. Тем более, что Грузия является участником настоящей Конвенции.

Статья 3 Европейской конвенции по правам человека касается пыток, бесчеловечного и унижающего достоинство обращения, а статья 8 - защиты частной

жизни, жилища и корреспонденции. Как показывает практика Европейского суда, статьи конвенции, в частности статьи 3 и 8, часто используются для защиты так называемых «медицинских прав человека». В статье рассмотрены несколько отдельных случаев из практики Европейского суда, в которых решения суда основываются на положениях Европейской конвенции. Следует особо отметить, что не имеет никакого значения кем является истец - свободным человеком или заключенным. В большинстве рассмотренных случаев истец лицо лишенное свободы. Тем не менее, известно, что во всех случаях суд принял решения для обеспечения защиты основных прав, в том числе «медицинских прав» человека.

რეზიუმე

ადამიანის უფლებათა ევროპული სასამართლოს გადაწყვეტილებების სამედიცინო და სამართლებრივი საკითხები

¹ბ. ჩახვაძე, ²გ. ჩახვაძე

¹ბათუმის საერთაშორისო უნივერსიტეტი; ²კავკასიის უნივერსიტეტი, სამართლის სკოლა, თბილისი, საქართველო

ადამიანის უფლებათა ევროპული კონვენცია არის ადამიანის ძირითადი უფლებებისა და თავისუფლებების დამცავი დოკუმენტი. ადამიანის უფლებათა ევროპული სასამართლო და სასამართლოს პრეცედენტული პრაქტიკა კონვენციას აქცევს ძლიერ ინსტრუმენტად, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ახალგაზრდა დემოკრატიის ქვეყნებისთვის, მათ შორის – საქართველოსთვის, მით უფრო, რომ საქართველო ამ კონვენციის ხელმომწერი მხარეა.

ადამიანის უფლებათა ევროპული კონვენციის მე-3 მუხლი ეხება წამების, არაადამიანური და დამამცირებელი მოპყრობის აკრძალვას, ხოლო მე-8 მუხლი - პირადი ცხოვრების, საცხოვრებლისა და კორესპონდენციის დაცვას. ამავე დროს, ევროპული

კონვენციის მუხლები, განსაკუთრებით - მე-3 და მე-8, ხშირად გამოიყენება ადამიანთა “სამედიცინო უფლებების” დასაცავად. სტატიაში განხილულია რამდენიმე კერძო შემთხვევა ადამიანის უფლებათა ევროპული სასამართლოს პრაქტიკიდან, სადაც სასამართლოს დასკვნები უშუალოდ ეფუძნება ევროპული კონვენციის ზემოაღნიშნულ მუხლებს. ამასთან, მნიშვნელობა არა აქვს, მოსარჩელე მხარე თავისუფალი პიროვნებაა, თუ თავისუფლება აღკვეთილი პირი. მოყვანილ მაგალითებში, უმეტესად, მოსარჩელე მხარე თავისუფლება აღკვეთილი პირია. სასამართლო ყველა შემთხვევაში იღებს გადაწყვეტილებას მათი ძირითადი უფლებების, მათ შორის - სამედიცინო უფლებების დაცვის უზრუნველსაყოფად.

ОБЩИЙ ПРИНЦИП ВНУТРЕННЕЙ СТРУКТУРЫ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ

Боягина О.Д.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Через мозолистое тело взрослого человека, как известно, концентрированно проложено (в процессе эмбриогенеза и ранних стадий постнатальной жизни) множество нервных проводников, осуществляющих комиссуральную связь между полушариями большого мозга. Судя по данным литературы, в настоящее время число таких проводников по одним источникам – двести миллионов аксонов, а по другим – в полтора раза больше [1, 7].

При этом следует учитывать, что в общем объеме мозолистого тела присутствуют не только нервные волокна, но и сопутствующие им другие тканевые структуры, к которым, в первую очередь, относятся клетки нейроглии, такие как фиброзные (волоконистые) астроциты и интерфасикулярные олигодендроциты. Кроме того, неизменно структурными компонентами мозолистого тела являются кровеносные микрососуды, имеющие определенную топологию среди нервных волокон. Считаем, что эти кровеносные микрососуды локализованы в интерстициальных прослойках, разделяющих определенные совокупности нервных волокон. Согласно данным литературы [4], в массе мозгового вещества около 30% приходится на интерстициальное пространство. Однако неизвестно, правомерно ли это относить к мозолистому телу, которое по сравнению с другими отделами головного мозга отличается повышенной плотностью концентрации нервных волокон. В тоже время, при всей существенности данной количественной оценки, не она является принципиально важной в понимании особенностей внутренней организации мозолистого тела. Вопрос заключается в том, что среди исследователей сложилось представление о *corpus callosum*, как о простой суммарной массе нервных проводников, среди которой лишь топографически выделяются структуры, осуществляющие комиссуральную связь между разными корковыми центрами двух полушарий [1]. Такой упрощенный подход к изучению важнейших отделов головного мозга человека является совершенно неприемлемым, исходя из представления о сложнейшей организации межнейронных взаимосвязей, на которой базируется психическая деятельность человека, что имеет прямое отношение к мозолистому телу, как к основному комиссуральному коллектору белого вещества большого мозга. Бесспорно, что в его структуре заключена определенная структурная логика организованности между отмеченными выше тканевыми

компонентами, которая, если судить по данным литературы, представляется фактически неизученной.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось сфокусировать внимание на принципе конструкции миелоархитектоники мозолистого тела человека.

Материал и методы. В работе использованы тотальные препараты мозолистого тела (5 мужчин и 5 женщин в возрасте от 36 до 60 лет), которые были выделены из цельных препаратов головного мозга после их двухнедельной фиксации в 10% растворе формалина. Исследование проводится согласно договору между Харьковским национальным медицинским университетом и Харьковским областным бюро судебно-медицинской экспертизы.

Следующий этап заключался в иссечении из стволового отдела мозолистого тела пластинчатых стандартизированных, двухмиллиметровых по толщине срезов с помощью специально сконструированного двухлезвийного секционного ножа. При этом иссечение производилось в двух взаимоперпендикулярных плоскостях – продольно (между медиальной и латеральной продольными полосками мозолистого тела) и поперечно его стволового отдела. Часть препаратов подвергалась импрегнации в 1% растворе четырехоксида осмия, согласно методу, принятому в трансмиссионной электронной микроскопии.

Для подготовки пластинчатых срезов мозолистого тела к изучению в световом микроскопе использован метод пластинации в эпоксидной смоле, который разработан на кафедре анатомии человека Украинской медицинской стоматологической академии г. Полтава [2]. При этом, неосмированные препараты пропитывали и заключали в обычную техническую эпоксидную смолу, для чего служил эпоксидный клей «Химконтакт-Эпокси», а для осмированных препаратов - эпон-812.

В конце последней стадии пропитки данные пластинчатые препараты помещали между двумя стеклянными пластинками, изолированными полиэтиленовыми прокладками (во избежание склеивания препаратов со стеклами). В виде такого «сэндвича» препараты сжимали с помощью шадящих зажимов, где они в процессе окончательной полимеризации приобретали уплощенную форму.

После полной полимеризации освобожденные пластинированные препараты служили для изготовления из них шлифов. В целях изучения при больших увеличениях светового микроскопа их истончали до 0,3 мм толщины. Для окраски использовали 1% раствор метиленового синего на 1% растворе буры. Шлифы изучались посредством бинокулярной лупы МБС-9 и микроскопа «Конус» с цифровой фотокамерой.

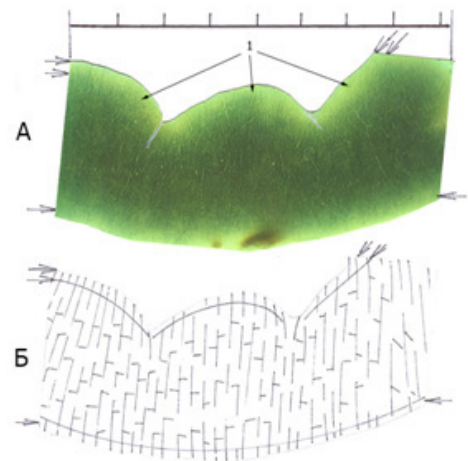
Преимущества данной методики, по сравнению с традиционными гистологическими методами, состоит в том, что она дает возможность изучать отдельный препарат на разных уровнях его строения.

Результаты и их обсуждение. Уже на первых этапах исследования выяснилось, что мозолистое тело нельзя рассматривать как сплошную массу однообразных структур, ибо оно состоит, как оказалось, из ассоциированного множества плотно скомпонованных тяжей, имеющих в поперечном сечении округлую форму, толщиной примерно 3,0 мм, которые внешне визуализируются невооруженным глазом не только на верхней поверхности в виде валикообразных поперечных возвышений (в литературе известны под названием поперечных полосок), но и просматриваются со стороны нижней его поверхности. В связи с тем, что они подробно описаны в нашей предыдущей публикации под названием комиссуральных канатиков [3], в данной работе ограничимся только указанием на них, как на подобные между собой образования белого вещества в составе мозолистого тела, строение которых предстоит изучить. Данные образования разделены между собой тонкими прослойками рыхлой волокнистой ткани, содержащей артериальные микрососуды.

В процессе микроскопического изучения эпоксидных шлифов мозолистого тела оказалось, что его комиссуральные канатики имеют дискретный принцип внутренней структуризации, позволяющий выделить отдельные субмножества нервных волокон, которые разделены между собой тонкими прослойками интерстиция. При этом обнаружилось, что в плоскости любого шлифа (в поперечном или продольном сечении мозолистого тела) данные прослойки имеют преимущественно вертикальное направление, проходя мозолистое тело насквозь от верхней его поверхности к нижней, как это показано на рис. 1, следовательно, они проложены через всю толщу мозолистого тела, соединяя собой две лимитирующие глиальные оболочки – наружную (со стороны мягкой – сосудистой оболочки) и внутреннюю (со стороны боковых желудочков), что согласуется с данными литературы о поверхностных покрытиях головного мозга [5].

Суммируя вышеизложенное, следует, что вся толща мозолистого тела заключена между двумя, противо-

положно расположенными, ограничивающими глиальными оболочками, между которыми, согласно данным литературы [3], имеются взаимовстречные связи посредством ламеллярных отростков фибриллярных астроцитов (со стороны наружной лимитирующей оболочки) и эпендимных клеток (со стороны внутренней лимитирующей оболочки). В результате, комиссуральные канатики мозолистого тела оказываются разделенными на множество слоистых секций, в которых заключены частичные совокупности миелинизированных нервных волокон, которые нами обозначены как фасцикулярные порции. Следовательно, образования мозолистого тела, которые в литературе фигурируют под названием пучков (фасцикул), не конформны поперечному профилю комиссуральных канатиков; в их составе фасцикулярные порции имеют форму сплоченных между собой уплощенных секций.



*Рис. 1. Общий принцип структурной организации мозолистого тела взрослого мужчины: А – продольный эпоксидный шлиф стволового отдела мозолистого тела (между боковой и медиальной полосками). Окраска метиленовым синим; объектив х2; Б – схематическая интерпретация ориентировки интерстициальных прослоек в мозолистом теле
I – комиссуральные канатики в поперечном сечении. Двумя стрелками указан слой серого покрытия, одной – слой эпендимы*

Этому же порядку подчинено и распределение в мозолистом теле обменных кровеносных микрососудов, так как известна их структурная связь с фибриллярными астроцитами, а также отростками эпендимных клеток [5,6]. Достоверно установлено, что в веществе головного мозга все кровеносные сосуды, как правило, находятся в окружении ограничивающих периваскулярных оболочек, исключающих прямой контакт стенки сосуда и нервных элементов. Учитывая вышеизложенное, можно представить общую схему структурной упо-

рядочности мозолистого тела, которая позволит сосредоточить внимание на отдельных узловых звеньях.

С этой целью исследованы тонкие эпоксидные шлифы (толщиной около 0,3 мм) осмированной ткани с дополнительной окраской метиленовым синим. На рис. 2 представлена наиболее показательная микрофотография отдельного участка такого шлифа при небольшом увеличении светового микроскопа, которая отчетливо демонстрирует те межфасцикулярные прослойки, которые в обзорном масштабе представлены на рис. 1. Заметно, что, несмотря на свою искривленность, интерстициальные прослойки являются параллельными, однако разноотдаленными между собой, ввиду чего заключенные между ними фасцикулярные порции оказываются неоднородными по толщине. Следует предполагать, что это связано с изменением их толщины по протяжению, хотя, не исключаются и другие объяснения. Заслуживает внимания, что по продольному протяжению данные слоистые порции оказываются расчлененными на регулярно чередующиеся сегментарные единицы посредством боковых отростков межфасцикулярных прослоек. В связи с тем, что в плоскостном сечении шлифов они выявляются фрагментарно, в настоящее время не ясно, образуют они в них сплошные или неполные интерстициальные поперечные перемишки. Тем не менее, их наличие дает основание предполагать, что в пределах фасцикулярных порционов имеют место отдельные субмножества нервных проводников, которые нами выделены под названием субфасцикулярных порционов.

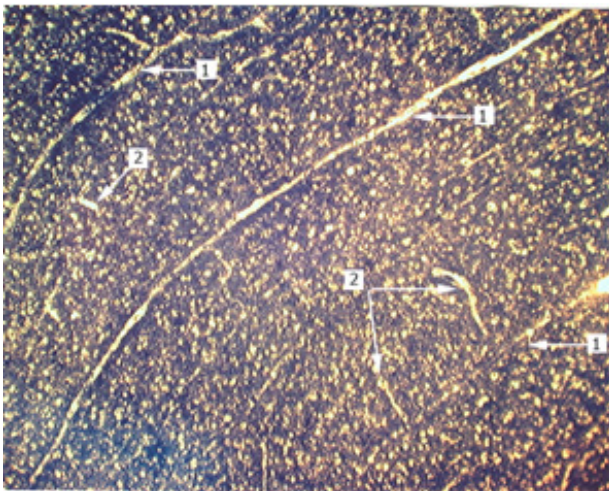


Рис. 2. Мieloархитектоника комиссуральных канатиков мозолистого тела взрослого мужчины. Эпоксидный шлиф осмированной ткани толщиной 0,3 мм. Окраска метиленовым синим; объектив x 10
 1 – межфасцикулярные интерстициальные прослойки,
 2 – их поперечные внутрифасцикулярные отростки

Итак, в пределах комиссуральных канатиков мозолистого тела отмечается сложно разветвленная в трехмерном пространстве сеть, состоящая из анасто-

зирующих между собой в определенном порядке интерстициальных щелевых прослоек, опосредующих обменные процессы между фасцикулярными порциями нервных волокон и обменными микрососудами (кровеносными капиллярами). Иными словами, эти прослойки представляют собой пути внесосудистой микроциркуляции жидкости с растворенными в ней питательными веществами в основном, глюкозы и кислорода. Естественно возникает вопрос о месте расположения данных кровеносных капилляров, осуществляющих трансэндотелиальный транспорт жидкости в интерстиций. Необходимо отметить тот факт, что именно эти процессы и выявляются при магнитно-резонансной томографии, посредством которой получена основная информация о функциональной топографии мозолистого тела [7-10].

Установлено, что данные капилляры расположены в пределах межфасцикулярных прослоек, занимая в них отдельные промежуточные места, в связи с чем только некоторые шлифы оказываются удачно совпадающими с их положением. Один из таких шлифов представлен на микрофотографии, где кровеносный капилляр находится в продольном сечении (рис. 3). Слева от него, в просветленном участке имеется такой же микрососуд, но в поперечном сечении, расположенный в пределах поперечного отростка межфасцикулярной прослойки, который за счет своей искривленности оказался на шлифе только фрагментарно.

Изучение содержимого, которое разделено сетью описанных выше интерстициальных прослоек, показало, что речь идет о ведущих структурных элементах мозолистого тела, которыми, в основном, являются миелинизированные нервные волокна. Ввиду малых размеров (толщина от 4 до 20 мкм), визуализация их удается только на тонких шлифах предварительно осмированных препаратов при среднем увеличении светового микроскопа (рис. 2). В целом все, что к этому относится, выглядит в виде базофильных полей, густо испещренных многочисленными, кластерно расположенными, просветными ячейками, которые по ошибке можно принять за поперечные профили нервных волокон. На самом деле последние занимают среди них промежуточное положение, будучи плотно сгруппированными в пределах субфасцикулярных порционов.

При больших увеличениях светового микроскопа обнаруживается, что в данных ячейках расположены одиночные клетки, которые по цитологическим признакам распознаются как интерфасцикулярные олигодендроциты (рис. 4). Известно, что отростки данных клеток, имея пластинчатую, ламеллярную форму формируют миелиновые оболочки нервных волокон [6]. При этом один олигодендроцит участвует в миелинизации нескольких сопредельных нервных волокон, которые по протяжению связаны с многочисленными цепями

данных глиальных клеток, рядность которых хорошо визуализируется на микрофотографиях при малом увеличении микроскопа (рис. 2). Такие ассоциации олигодендроцитов с принадлежащими им пучками нервных волокон занимают пределы отдельных субфасцикулярных порционов.

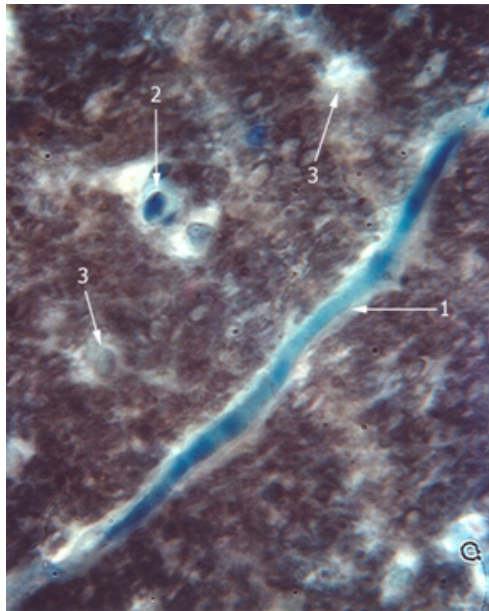


Рис. 3. Микроструктура фасцикулярных порционов мозолистого тела взрослого мужчины. Эпоксидный шлиф осмированной ткани толщиной 0,3 мм. Окраска метиленовым синим; объектив x 100 (иммерсия)
1 – межфасцикулярная прослойка интерстиция с расположенным вдоль нее кровеносным капилляром, 2 – кровеносный капилляр в поперечном отростке интерстициальной прослойки, 3 – интерфасцикулярные олигодендроциты среди миелинизированных нервных волокон различной толщины

Заслуживает особого внимания тот факт, что в пределах данных ассоциаций, согласно полученным нами данным, кровеносные капилляры отсутствуют, то есть нервные волокна не связаны напрямую с обменными микрососудами, которые, как показано выше, находятся в окружающих эти ассоциации интерстициальных прослойках. Естественно, возникает вопрос о структуре тех путей, которые опосредуют обменные процессы между ними и нервными волокнами. В настоящее время можно с уверенностью утверждать, что основными звеньями в этих процессах являются интерфасцикулярные олигодендроциты, которые находятся в межнервноволокнистых ячейках. Каким образом последние связаны с интерстициальными прослойками является задачей нашего дальнейшего исследования. Следует отметить, что данный вопрос связан с проблемой гематоэнцефалического барьера белого вещества головного мозга, который в научной литературе не нашел должной трактовки.

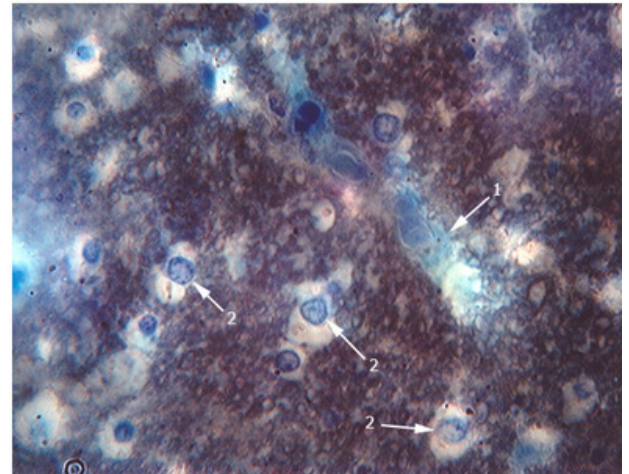


Рис. 4. Миелоархитектоника фасцикулярных порционов мозолистого тела взрослого мужчины. Эпоксидный шлиф осмированной ткани толщиной 0,3 мм. Окраска метиленовым синим; объектив x 100 (иммерсия)
1 – межфасцикулярные прослойки интерстиция с расположенными в них кровеносными капиллярами, 2 – интерфасцикулярные олигодендроциты среди миелинизированных нервных волокон различной толщины

Выводы.

1. Мозолистое тело человека состоит из определенного количества поперечно ориентированных нервноволокнистых тяжей, которые мы выделяем под названием комиссуральных канатиков. Каждый из них состоит из множества плотно укомплектованных тонких слоистых секций, названных нами фасцикулярными порциями, последние разграничены тончайшими интерстициальными прослойками, преимущественно вертикальной ориентации, что указывает на их опосредующую связь между двумя противоположными лимитирующими глиальными оболочками мозолистого тела – наружной и внутренней. В свою очередь, данные межфасцикулярные прослойки, вертикальная протяженность которых соизмерима с толщиной мозолистого тела, отдают короткие боковые отростки, которые делят фасцикулярные порции на отдельные сегменты – субфасцикулярные порции.
2. В общей массе миелинизированных нервных волокон фасцикулярных порционов в кластерном порядке рассредоточены многочисленные, четко ограниченные ячейки, в которых содержатся интерфасцикулярные олигодендроциты, ассоциированные с отдельными субфасцикулярными совокупностями нервных проводников.
3. Принципиально важное положение заключается в том, что интерстициальные прослойки в мозолистом теле в своей совокупности представляют собой сложную трехмерную сеть, конструкция которой соподчинена с характером ветвления кровеносных микрососудов капиллярного типа, одновременно являясь сетевидной

системой, осуществляющей внесосудистую циркуляцию жидкости с растворенными в ней питательными веществами, которая омывает отдельные субфасцикулярные порции. Учитывая, что среди заключенных в их пределы нервных волокон кровеносные капилляры отсутствуют, предстоит выяснить структуру тех путей, которые опосредуют обменные процессы между ними и интерстициальными прослойками, что относится к концепции о гематоэнцефалическом барьере.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буклина С.Б. Мозолистое тело, межполушарное взаимодействие и функции правого полушария мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 104 (5): 8–14.
2. Костиленко Ю.П., Бойко И.В., Старченко И.И. Метод изготовления гистологических препаратов, равноценных полутонким срезам большой обзорной поверхности, для многоцелевых морфологических исследований. Морфология 2007; 5: 94-96.
3. Костиленко Ю.П., Боягина О.Д. Форма внутренней организации мозолистого тела мужчин и женщин в зрелом возрасте. Scientific Journal «ScienceRise» 2015; 4/3(21): 4-8.
4. Костюк П.Г. Физиология центральной нервной системы. К.: Вища шк. 1977: 25.
5. Немечек С. Введение в нейробиологию. Прага: Авиценум. 1978: 396-399.
6. Хэм А., Кормак Д. Гистология. Москва: Мир. 1983; 3: 200-215.
7. Blanchet B., Roland J., Braun M. The anatomy and the MRI anatomy of the interhemispheric cerebral commissures. J. Neuroradiol. 1995; 22 (4): 237–251.
8. Fabri M., Pierpaoli Ch., Barbaresi P., Polonara G. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI. World J. Radiol. 2014; 6 (12): 895–906.
9. Fabri M., Polonara G. Functional topography of human corpus callosum: an fMRI mapping study [Electronic resource]. Neural. Plast. 2013; – Article ID 251308. – DOI: 10.1155/2013/251308.
10. Fabri M., Polonara G., Mascioli G. Topographical organization of human corpus callosum: an fMRI mapping study. Brain Res. 2011; 1370: 99–111.

SUMMARY

GENERAL PRINCIPLE OF THE CORPUS CALLOSUM INTERNAL STRUCTURE IN ADULT HUMAN

Boiagina O.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The structure of the corpus callosum is a certain form of order of the nerve fibers, glial cells and blood microvessels and it is actually unexplored.

We set the goal to understand the general constructive principle of the myeloarchitectonics of human corpus callosum.

We used whole mounts of the corpus callosum (5 men and 5 women aged from 36 to 60 years) after their two-week fixation in 10% formalin solution. The next stage was to dissect plate sections of the corpus callosum brainstem in two mutually perpendicular planes. Some of them were subjected to impregnation in 1% osmium tetroxide solution, according to the method adopted in transmission electron microscopy. To prepare these plate sections of the corpus callosum for further study in the light microscope we used the method of plastination in epoxy resin. After complete polymerization plastinated mounts were used for making slices. For further research at high magnification light microscopy they were thinned up to 0.3 mm thickness and were subjected to coloration using 1% solution of methylene blue on 1% borax solution. They were studied using a binocular microscope МБС-9 and microscope “Konus” equipped with digital camera.

It was found that the human corpus callosum consists of a number of transversely oriented bands of nerve fibers (commissural cords). Each of them consists of a tightly appressed stratified sections, fascicular rations, which are separated by interstitial layers. In turn, these interfascicular layers give short lateral spurs that divide fascicular rations into individual segments – subfascicular rations. Multiple cells containing interfascicular oligodendrocytes associated with individual subfascicular sets of nerve tracts are dispersed in the cluster order among myelinated nerve fibers of fascicular rations.

Fundamentally important point is that the interstitial layers in the corpus callosum as a whole form a complex three-dimensional network structure which is subordinated to the nature of branching of blood microcirculation vessels of capillary type, being simultaneously the reticular system, performing extravascular circulation of fluid containing dissolved nutrients.

Keywords: corpus callosum, commissural funiculi, fascicular rations.

РЕЗЮМЕ

ОБЩИЙ ПРИНЦИП ВНУТРЕННЕЙ СТРУКТУРЫ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ

Боягина О.Д.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

В структуре мозолистого тела заключена определенная форма упорядоченности между нервными волокнами,

ГЕНОМНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ У БОЛЬНЫХ ДУКТАЛЬНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПЕПТИДНЫМ БИОРЕГУЛЯТОРОМ И ИОНАМИ МЕТАЛЛА

¹Джохадзе Т.А., ²Монаселидзе Дж.Р., ³Немсадзе Г.Г., ¹Буадзе Т.Ж., ¹Гаиозишвили М.Н., ¹Лежава Т.А.

¹Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, кафедра генетики;

²Институт физики, лаборатория биологических систем;

³Онкологический центр им. К. Мадичи, Тбилиси, Грузия

Рак молочной железы (РМЖ) - генетически детерминированное мультифакториальное заболевание с наследуемой предрасположенностью - является наиболее распространенной формой онкологических заболеваний у женщин. Выявлен ряд генов, задействованных в развитии разных форм РМЖ, показано, что ведущая роль в развитии его дуктальной формы принадлежит гену BRCA1 [4,12]. Вместе с тем имеются данные, указывающие на то, что РМЖ характеризуется геномной нестабильностью – высоким уровнем хромосомных мутаций [1]. Общая геномная нестабильность определяет нарушение как клеточного, так и организменного гомеостаза, вызывает резкое снижение иммунного статуса. Являясь значимой составной иммунной системы, лимфоциты ответственны за иммунный статус организма и интенсивность репарационных процессов. В свою очередь, имеются основания полагать, что геномной нестабильности предшествует специфическое эпигенетическое изменение хроматина, что в ряде случаев может иметь обратимый характер. Следовательно, поиск средств, обладающих корригирующим воздействием на измененный хроматин и способствующих восстановлению нормального функционирования генома при РМЖ имеет первостепенное значение. Известно, что эффективными модификаторами хроматина являются пептидные биорегуляторы, которые при их раздельном применении и совместно с тяжелыми металлами обладают способностью специфически деконденсировать хроматин [5,7].

Целью данного исследования явилось определение состояния хроматина (структурных и числовых нарушений хромосом и хромосомных сайтов) - уровня геномной стабильности у больных дуктальной формой рака молочной железы и эффективности использования синтетического пептидного биорегулятора - эпиталона (Ala-Glu-Asp-Gly) и ионов никеля в качестве корригирующих агентов для этой группы больных.

Материал и методы. В качестве материала для исследований использовали кровь 16-ти пациенток с дуктальной формой РМЖ, в качестве контроля - кровь 20-ти клинически здоровых женщин соответствующей возрастной группы. О состоянии уровня стабильности генома судили по количеству структурных (абберации хромосом) и числовых (анеуплоидия) нарушений хромосом и частоты и распределения хромосомных сайтов.

При оценке частоты структурно-числовых нарушений хромосом использовали митогенстимулированные 72-часовые лимфоцитарные культуры. Для выявления хромосомных сайтов применяли 5-бромдезоксидеоксиридин (БДУ), добавляемый в культуры за 24 часа до фиксации. В качестве модификатора хроматина использовали пептидный биорегулятор тетрапептид - эпиталон - Ala-Glu-Asp-Gly и хлористую соль никеля. Тестируемый олигопептид в концентрации, соответствующей разовой терапевтической дозе, в культуры добавлялся на 24-ом часу инкубации; хлористая соль никеля использовалась в концентрации 0.5×10^{-4} М.

Статистическую обработку данных для показателя процента клеток со структурно-числовыми нарушениями хромосом, клеток с хромосомными сайтами хромосом проводили по формуле:

$$\pm \sqrt{\frac{n(100-n)}{N}}$$

Сравнение двух величин для показателей любых параметров проводилось с использованием критерия Стьюдента (t):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенного анализа по параметру структурных перестроек хромосом отражены на рис. 1. Оказалось, что при РМЖ клетки с абберациями хромосом (в основном, с единичными и парными фрагментами) встречаются с достоверно более высокой частотой ($7,5 \pm 0,2\%$), чем у клинически здоровых доноров ($1,7 \pm 0,3\%$). Тест по структурным мутациям хромосом используется в качестве индикатора состояния хроматина. Объясняется это тем, что структурные перестройки хромосомного материала возникают не равномерно по всему хроматину, а избирательно в гетерохроматиновых областях [11]. Следовательно, повышение частоты хромосомных перестроек при РМЖ является показателем возрастания доли конденсированного- гетерохроматинизированного хроматина.

Как известно, в некоторых случаях измененные показатели геномных параметров подвергаются коррекции

при воздействии различными факторами [1,8,9]. Используемый в работе в качестве воздействующего агента биорегулятор, обладающий способностью модифицировать хроматин при его онтогенетической изменчивости и при некоторых патологиях [5,8], в случае данной модельной системы - в клетках больных РМЖ, проявил протекторное действие. В частности, пептид эпиталон достоверно понижал высокий показатель аберрантных клеток (3.0% при воздействии эпиталоном; в интактных культурах больных РМЖ - 7,5%) (рис. 1). Полученные нами результаты совпадают с литературными данными о специфичности воздействия тестируемых пептидов на хроматин [9].

Эффект воздействия ионами металла в культурах здоровых доноров и больных РМЖ оказался резко различным. Если в культурах здоровых доноров металл проявил значимую мутагенную активность (при воздействии никелем частота клеток с аберрациями хромосом составила - 11,4%; в интактных культурах здоровых доноров - $1,7 \pm 0,3\%$), то в культурах больных, воздействие хлористой солью никеля вызывало достоверное снижение показателя, зафиксированного для интактных культур (4,0% в культурах больных при воздействии ионами никеля; 7,5% - в интактных культурах) (рис. 1).

В клетках культур больных РМЖ наибольший защитный эффект наблюдался при комбинации эпиталона с ионами никеля, в этом случае, показатель частоты клеток с аберрациями хромосом понижался до контрольного уровня здоровых индивидов (рис. 1). Эти данные также совпадают с литературными, свидетельствующими о том, что в различных модельных системах клеточных культур различные агенты имеют свои специфические сайты воздействия [8,11].

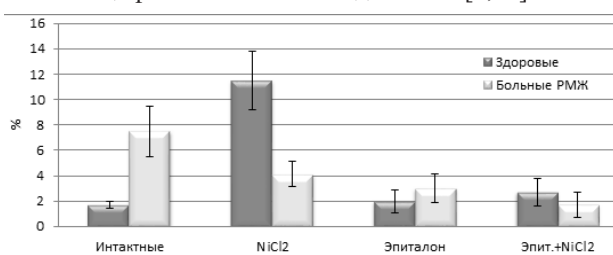


Рис. 1. Частота клеток с аберрациями хромосом (% от общего числа изученных клеток) в лимфоцитарных культурах больных РМЖ и здоровых доноров при раздельном воздействии эпиталоном и его комбинированном воздействии с ионами никеля

Существенно важным показателем состояния генома являются числовые нарушения хромосом. В случае анеуплоидии они свидетельствуют об изменчивости центромерного гетерохроматина, т.к. именно с центромерой связана точность сегрегации хромосом при митозе. В результате проведенного анализа оказалось, что для больных РМЖ характерна резко повышенная

частота клеток с анеуплоидными наборами хромосом (показатель составил 29%; для интактных культур здоровых доноров аналогичный показатель соответствовал - 6,2%). Тестируемый биорегулятор эпиталон вызывал достоверное снижение уровня анеуплоидии до показателя контрольного уровня (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют о специфичности воздействия биорегулятора на центромерный гетерохроматин, в частности, о деконденсации центромерного гетерохроматина под его влиянием.

Что касается ионов никеля - при раздельном применении они достоверно снижали показатель анеуплоидных клеток, наблюдаемый в интактных культурах больных. Следует отметить, что по данному параметру протекторный эффект никеля значительно возрастал при его комбинированном применении с пептидным биорегулятором (рис. 2). Следовательно, конечный результат при формировании числовых нарушений хромосом, в значительной мере зависит и от условий воздействия модификаторами.

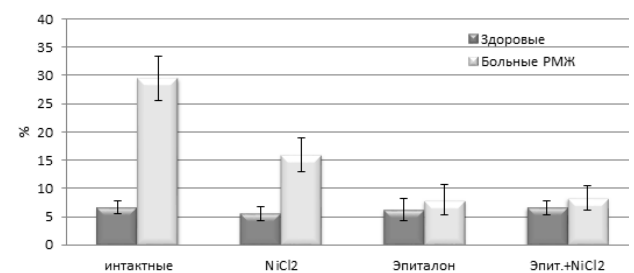


Рис. 2. Частота клеток с анеуплоидными наборами хромосом (% от общего числа изученных клеток) в лимфоцитарных культурах больных РМЖ и здоровых доноров при раздельном воздействии эпиталоном и при его комбинированном применении с ионами никеля

Своеобразной формой геномной нестабильности являются фрагильные («ломкие») сайты хромосом - места разрывов ДНК, возникающие в районах локализации микросателлитных повторов. Этот тип повторов подвергается экспансии и проявляется в виде вторичных перетяжек, гэпов и незавершенных разрывов хроматид. Фрагильные сайты делятся на «общие» и «редкие» ассоциированные с некоторыми заболеваниями, в том числе со злокачественными и упорядоченно расположены на хромосомах [2,6,13]. Применение теста на фрагильность хромосом дает возможность получения дополнительной информации к результатам изучения критериев оценки стабильности генетического аппарата, в частности, позволяет выявить те участки генома, которые более подвержены нарушению интактности структуры хроматина при РМЖ.

Определена частота фрагильных сайтов в интактных культурах больных РМЖ. Оказалось, что этот показатель у больных ($4,4 \pm 0,04$ с/кл) значительно превышает показатель для здоровых лиц ($0,42 \pm 0,013$ с/кл), что мо-

жет свидетельствовать о экспрессии сайтов, присущих этой форме опухоли.

При изучении картины распределения фрагильных сайтов по длине хромосом оказалось, что геном лимфоцитов больных РМЖ и в этом отношении резко отличается от показателя здоровых индивидов контрольной группы. В первом случае фрагильные сайты учитывались преимущественно в при центромерных районах хромосом ($60,6 \pm 3,3\%$ от общего количества сайтов), в то время, как в клетках здоровых индивидов большую часть ($75,2 \pm 4,1\%$) составляли сайты с медиальной локализацией (рис. 3), что, очевидно, является свидетельством специфического перераспределения гетерохроматина в лимфоцитах больных РМЖ.

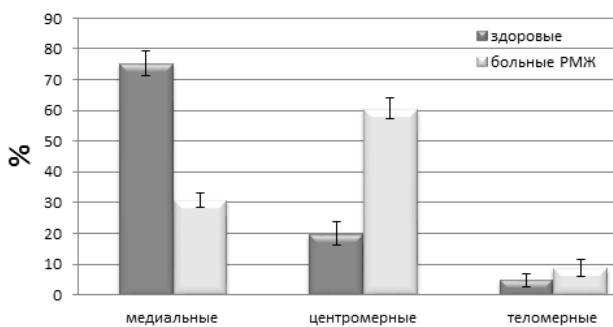


Рис.3. Распределение фрагильных сайтов по длине хромосом (% от общего количества всех учтенных сайтов) в клетках здоровых индивидов и больных РМЖ

Показано [8,10,11], что как при онтогенетической изменчивости, так и при некоторых заболеваниях наблюдается хромосомспецифическое распределение некоторых параметров генома. Аналогичная картина зафиксирована при изучении частоты выявления фрагильных сайтов по хромосомным группам при РМЖ.

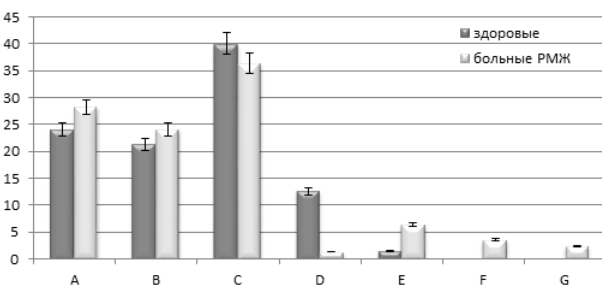


Рис. 4. Частота выявления фрагильных сайтов по группам хромосом (% от общего числа сайтов)

Как показали результаты анализа в клетках больных РМЖ (рис. 4), резко пониженная частота фрагильных сайтов определена для хромосом группы D ($1,35 \pm 0,8\%$ от общего числа учтенных фрагильных сайтов; в клетках контрольной группы здоровых доноров - $12,6 \pm 0,05\%$), что свидетельствует о резкой изменчивости состоянии хроматина специфически

для этой группы хромосом. Если учитывать то обстоятельство, что основным механизмом конденсации хромосом является метилирование, то полученные нами результаты хорошо согласуются с литературными данными, свидетельствующими о специфическом гипогиперметилировании отдельных элементов генома при некоторых формах злокачественных опухолей [1,3,4].

Выводы.

Результаты, полученные при применении разных методов оценки состояния хроматина - тестов по учету частоты структурно-числовых нарушений и фрагильных сайтов, свидетельствуют в пользу того, что для больных дуктальной формой рака молочной железы характерен повышенный уровень геномной нестабильности, являющийся следствием преобразованности хроматина. Применение набора указанных тестов позволяет заключить, что специфической модификационной изменчивости при РМЖ подвержены как гетеро-, так и эухроматиновые участки хроматина.

Использованные в работе в качестве воздействующих агентов вещества – пептидный биорегулятор (Ala-Glu-Asp-Gly) и ионы никеля в клетках больных РМЖ, проявили протекторное действие, что указывает на перспективность их дальнейшего изучения при поиске дополнительных эффективных средств для включения в мероприятия по комплексной терапии при данной форме рака.

Благодарность. Работа выполнена в рамках проекта Фонда им. Руставели - FR/337/7-140/13.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ceçener G, Egeli U, Tadelen I, Tunca B, Duman H, Kizil A. Common fragile site expression and genetic predisposition to breast cancer. *TeratogCarcinog Mutagen.* 1998;18(6): 279-291.
2. Debatisse M, Le Tallec B, Letessier A, Dutrillaux B, Brison O. Common fragile sites: mechanisms of instability revisited. *Trends Genet.* 2012;28(1):22-32.
3. Guler G, Uner A, Guler N, Han SY, Pliopoulos D, McCue P, Huebner K. Concordant loss of fragile gene expression early in breast cancer development. *Pathol Int.* 2005;55(8): 471-478.
4. Iwamoto T, Yamamoto N, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. BRCA1 promoter methylation in peripheral blood cells is associated with increased risk of breast cancer with BRCA1 promoter methylation. *BreastCancer Res Treat.* 2011;129, 1:69-77.
5. Khavinson V, Lezhava T, Monaselidze J, Jokhadze T. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. *Neuroendocrinol letters.* 2003; 24: 329-333.
6. Letessier A, Millot G, Koundrioukoff S, Lachagès A, Vogt N, Hansen R, Malfoy B, Brison O, Debatisse M. Cell-type-specific replication initiation programs set fragility of

- the FRA3B fragile site. *Nature*. 2011; 470, 7332: 120-123.
7. Lezhava T, Khavinson V, Monaselidze J, Jokhadze T, Bioregulator Vilon induced reactivation chromatin in culture lymphocytes from old people. *Biogerontology*. 2004; 4:73-79.
8. Lezhava T, Monaselidze J, Jokhadze T, Gorgoshidze M, Kiladze M, Gaiozishvili M. Remodeling of heterochromatin induced by heavy metals in extreme old age. *Age* 2011; 33(3): 433-438.
9. Lezhava T, Monaselidze J, Jokhadze T, Gaiozishvili M. Epigenetic Regulation of "Age" Heterochromatin by Peptide Bioregulator Cortagen. *Int J Pept Res Ther*. 2015; 21(1): 157-163.
10. Lezhava T. and Jokhadze T. Activation of pericentromeric and telomeric heterochromatin in cultured lymphocytes from old individuals. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2007; 1100: 387-399.
11. Lezhava T. Human Chromosome and Aging: From 80 to 114 years. *New York "Nova Biomedical."* 2006; 3-157.
12. Seenandan Sookdeo K, Sawatzky J. Risk assessment for hereditary breast cancer: BRCA1 and BRCA2. *Can. Oncol. Nurs J*. 2010; 20, 3: 107-115.
13. Tunca B, Egeli U, Bekar A, Guler G, Tolunay S, Aksoy K, Cecener G. FHIT Gene Sequence Variants and Reduced Fhit Protein Expression in Glioblastoma Multiforme. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2010; 30(2): 301-307.

SUMMARY

GENOMIC VARIABILITY IN PATIENTS WITH DUCTAL FORM OF BREAST CANCER AND THE POSSIBILITY OF CORRECTION THE PEPTIDE BIOREGULATOR AND METAL IONS

¹Jokhadze T., ²Monaselidze J., ³Nemsadze G.,
¹Buadze T., ¹Gaiozishvili M., ¹Lezhava T.

¹*Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Genetics, Tbilisi, Georgia;* ²*Department of Physics of Biological Systems. E. Andronikashvili Institute of Physics, Tbilisi, Georgia;* ³*K. Madichi Centre of Oncology, Tbilisi, Georgia*

Level of genome stability (structural aberrations, aneuploidy and fragile sites) was studied in cells of the lymphocyte culture of ductal breast cancer patients (DBC). Was studied the correctional influence of separate and combinative action of peptide bioregulator (Ala-Glu-Asp-Gly) and heavy metal - nickel.

It is shown that DBC patients are characterized by high level of genome instability, which is the result of the chromatin changing state. The used tests makes it possible to conclude that in the case of this form of cancer subordinates to specific epigenetic variation as a hetero- also euchromatic regions of genome.

The agents - peptide bioregulator (Ala-Glu-Asp-Gly) and nickel ions, used in cell culture of ductal breast cancer patients, revealed the protective effect what indicates the prospects to further study for their involving purpose in combined therapy of this form of cancer.

Keywords: aberration, aneuploidy, ductal breast cancer, fragile sites, heavy metal – nickel, heterochromatinization, peptid bioregulator.

РЕЗЮМЕ

ГЕНОМНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ У БОЛЬНЫХ ДУКТАЛЬНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПЕПТИДНЫМ БИОРЕГУЛЯТОРОМ И ИОНАМИ МЕТАЛЛА

¹Джохадзе Т.А., ²Монаселидзе Дж.Р., ³Немсадзе Г.Г.,
¹Буадзе Т.Ж., ¹Гаиозишвили М.Н., ¹Лежава Т.А.

¹*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, кафедра генетики;* ²*Институт физики, лаборатория биологических систем;* ³*Онкологический центр им. К. Мадичи, Тбилиси, Грузия*

Изучен уровень стабильности генома в клетках лимфоцитарных культур пациенток, больных дуктальной формой рака молочной железы (РМЖ).

Установлено корректирующее влияние пептидного биорегулятора (Ala-Glu-Asp-Gly) и тяжелого металла - никеля при их раздельном и совместном воздействии на культуральные клетки больных.

Результаты, полученные при применении разных методов оценки состояния хроматина - тестов по учету частоты структурно-числовых нарушений и фрагильных сайтов, свидетельствуют в пользу того, что для больных дуктальной формой рака молочной железы характерен повышенный уровень геномной нестабильности, являющийся следствием модификации хроматина. Применение набора указанных тестов позволяет заключить, что специфической эпигеномной изменчивости при РМЖ подвержены как гетеро-, так и эухроматиновые участки генома.

Использованные в работе в качестве воздействующих агентов вещества - ионы никеля и пептидного биорегулятора (Ala-Glu-Asp-Gly) в клетках больных РМЖ проявили протекторное действие, что указывает на перспективность их дальнейшего изучения при поиске дополнительных эффективных средств для включения в мероприятия по комплексной терапии при данной форме рака.

რეზიუმე

გენომური ცვალებადობა და მისი კორექცია პეპტიდური ბიორეგულატორით და მძიმე მეტაბოლური დეფიციტის კიბოს დუქტალური ფორმით დაავადებულ პაციენტებში

¹თ. ჯოხაძე, ²ჯ. მონასელიძე, ³გ. ნემსაძე, ¹თ. ბუაძე, ¹მ. გაიოზიშვილი, ¹თ. ლეჟავა

¹ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, გენეტიკის კათედრა; ²ფიზიკის ინსტიტუტი, ბიოლოგიური სისტემების ლაბორატორია; ³კ. მაღიჩის სახ. ონკოლოგიური ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ჩატარებულია გენომის სტაბილურობის დონის შეფასება ძუძუს დუქტალური კიბოთი დაავადებული პაციენტების ლომოციტურ კულტურათა უჯრედებში გენომის ფუნქციური მახასიათებლების - სტრუქტურული აბერაციებისა და ანეუპლოიდის, ასევე, ფრაგმენტის საიტების ტესტის მიხედვით. შესწავლილია დაავადებულთა კულტურების უჯრედებზე პეპტიდური ბიორეგულატორის

(Ala-Glu-Asp-Gly) განმსოლოებული და მძიმე მეტაბოლური - ნიკელთან ერთობლივი ზემოქმედების მაკორეგირებელი გავლენა.

ნაჩვენებია, რომ ძუძუს დუქტალური კიბოთი ავადმყოფებისათვის დამახასიათებელია გენომური არასტაბილურობის მაღალი დონე, რაც ქრომატინის მდგომარეობის ცვალებადობის შედეგს წარმოადგენს. გამოყენებული ტესტების ნაკრების საფუძველზე ავტორებმა დაადგინეს, რომ კიბოს ამ ფორმის შემთხვევაში სპეციფიკურ ეპიგენეტიკურ ცვალებადობას ექვემდებარება გენომის როგორც პეტერო-, ისე ეუქრომატული უბნები.

ძუძუს დუქტალური კიბოთი დაავადებულების უჯრედულ კულტურებზე ზემოქმედებისათვის გამოყენებულმა აგენტებმა - პეპტიდურმა ბიორეგულატორმა (Ala-Glu-Asp-Gly) და ნიკელის იონებმა გამოავლინეს პროტექტორული მოქმედება, რაც მათი შემდგომი შესწავლის პერსპექტიულობაზე მიუთითებს კომპლექსურ თერაპიაში ჩართვის მიზნით კიბოს მოცემული ფორმისათვის დამატებითი ეფექტური საშუალებების ძიების დროს.

DEVELOPMENT OF FORMULATION AND TECHNOLOGY FOR THE POLY[3-(3,4-DIHYDROXYPHENYL)GLYCERIC ACID] GEL

Gokadze S., Barbakadze V., Mulkijanyan K., Bakuridze L., Bakuridze A.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Human skin injuries like wounds, burns and so on, are considered as an important problem. Despite the ethiopathology such injuries are complicated with pain syndrome, pathogenic microflora, purulent exudate, abundant hydration, etc.

One of the most actual problems of pharmacy is the development of topical dosage forms for external application (ointments, patches, aerosols, etc.) with complex effects on skin wounds, burns and inflammatory factors [1-3].

The centuries-old practice of using phytopreparations (herbal remedies) proved that they have fewer side effects in comparison with synthetic drugs. Despite the wide application of herbal preparations, the literary data lacks information about their application in development of wound and burn healing modern dosage forms. Among the medicinal plants with the mentioned pharmacological actions, prickly comfrey (*S. asperum*) should be distinguished.

Comfrey (*Symphytum* L.) is a perennial plant, which has been used as a herbal remedy for more than 2,000 years. Comfrey is used for healing broken bones, tendon injuries,

ulcer formations of gastro-intestinal tract and stimulates wound healing, pulmonary exudate absorption and reduces inflammation processes in the joints. According to Georgian traditional medicine, Comfrey (*Symphytum*) galenical preparations are used to accelerate the regeneration processes. Comfrey contains proteins, antioxidant vitamins, polysaccharides, tannins, pyrrolizidine alkaloids, and allantoin. Traditionally, Comfrey has been used for both external and internal purposes, but due to the presence of hepatotoxic and carcinogenic pyrrolizidine alkaloids, the internal use of comfrey preparations is now strictly limited [4,5].

The scheme for separation/isolation of water-soluble polysaccharide and high molecular (> 1000 kDa) fractions, allowing the complete removal of both toxic pyrrolizidine alkaloids and allantoin from roots, stems and leaves of *S. Asperum* and *S. caucasicum* has been developed [6].

Phenolic polymer poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] (PDGA) or poly[oxy-1-carboxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethylene], amounting approximately 25% of polysaccharides and 1.5-2.5% of dry plant material, was isolated from the roots and stems of Caucasian comfrey species

(*S. asperum*, *S. caucasicum*). Contrary to polysaccharides this phenolic polymer of Comfrey appeared to have a high immunomodulatory (anticomplement), antioxidative, antilipoperoxidant, anti-inflammatory and wound-healing efficacy [7-11,13-16].

The aim of the study was the development of the composition and technology for the PDGA-containing gel. To achieve this objective the following tasks were solved:

- Selection of gel base and excipients (auxiliary substances) according to the biopharmaceutical and technological studies;
- Development of gel optimal technology according to the studies of rheological properties;

Material and methods. To achieve the aim and solve the related objectives, physical, physico-chemical, technological, microbiological and pharmacological methods have been used.

For quantification of an active ingredient of the developed soft dosage forms - PDGA, a spectrophotometric method [12] modified according to the study objects, has been used.

The structural-mechanical properties were determined by using a digital rotational viscometer SNB-2. A spindle, selected on the base of conducted experiment.

Colloidal stability of emulsion system was evaluated by using the laboratory centrifuge: Type 310, „METRONEX” (Poland) according to GOST 29188.3-91 – “Cosmetics. A method for determining the emulsion stability”. Thermal stability was determined according to OST 18-21-81 “Cosmetic Creams”, under the strict changing of temperature conditions.

Gel osmotic activity was determined by using gravimetric method. Weight loss at drying and the average weight were determined according to the methods described in State Pharmacopoeia XI. Determination of pH value of aqueous extracts in dosage forms was performed potentiometrically according to the methods described in State Pharmacopoeia XI.

Biopharmaceutical studies were conducted in semiconductor membrane by using dialysis, Franz-type diffusion cells and spectrophotometry.

With the aim to choose an gel-carrier, hydrophilic, lipophilic and hydrophilo-lipophilic bases have been studied. They provide light unction, anointing of the gel, do not induce the skin irritation and are used in the production of soft dosage forms for external use. The ingredient ratios of gel bases were selected on the base of literature review and data analysis (Table 1).

Statistical analysis of the results of the experiment was carried out according to the approach described in State Pharmacopoeia XI by using MS EXCEL statistical package.

The model gels were prepared in accordance with the ingredient features. PDGA was diluted in water and the obtained aqueous solution was incorporated into hydrophilic base by stirring or preparing the desired form.

The obtained results point to the advantage of hydrophilic bases (NN1,2,5,6,7,8,9,11,12,14,15). Of the above-mentioned hydrophilic bases, the compositions - NN1, 9 and 15 showed high apparent rates of diffusion in agarose gel, consequently, further investigation of these bases is continued. Osmotic activity of the gel is of great importance for treatment of inflammatory processes in the skin that promotes wound cleansing and fulfills “draining” function (Fig. 1). Osmotic activity was determined by the method of dialysis using semi conductive membrane. The amount of absorbed water was determined gravimetrically and figured out in a percentage related to the initial mass.

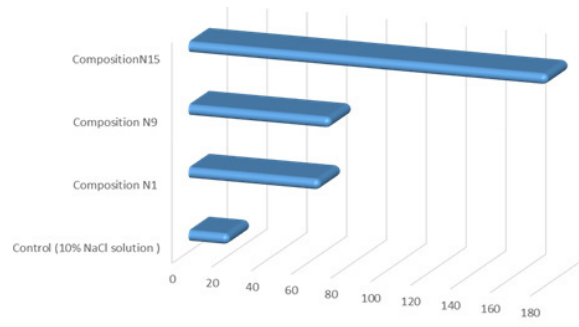


Fig. 1. PDGA Gels osmotic activity detection results

The data (Fig. 1) show that the composition N15 is distinguished with draining activity and the amount of absorbed water - 180% points to its expressed osmotic activity.

In comparison with the other compositions, water absorption occurs equally throughout the entire period. The objects - NN1 and 9 have almost equal osmotic activities. For comparative assessment of the selected compositions (by various auxiliary substances PDGA degree of release was evaluated using Franz-type diffusion cells. The obtained results are shown in Fig. 2.

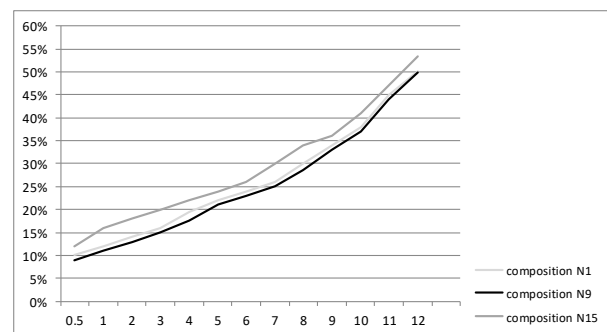


Fig. 2. The determined degrees of release of the active substance from PDGA gels

Table 1. Content of PDGA gel composition

Names of gel components	Gel composition number														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PDGA	10.0														
Aerosil			8.0										10.0		
MC		2.5				3.0									
Na- CMC (Carboxymethyl cellulose)					2.5							1.0			
Carbopol 940	1.0								1.0						
Xanthan gum											1.0				2.0
Sodium alginate															2.0
Clay Akane											10.0				
Vaseline				80.0											
Peo-400							65.0	30.0							
Peo -1500							15.0	30.0							
Peo -4000														60.0	
Glycerin					20.0	35.0		10.0				10.0		10.0	
linseed oil			80.0												
Tween-80									2.5						
Creamfor CO-40	3.0	2.0													
Distilled Monoglyceride				5.0											
Sodium hydroxide	0.8								0.8						
Olive oil										65.4			79.0		
Spermacet										15.0					
Yellow candle										9.0					
Dimexide	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Sodium benzoate	0.5	0.5			0.5	0.5			0.5		0.5	0.5			0.5
Purified/ distilled water	Up to 100.0-									-	Up to 100.0				
Diffusion diameter on agar gel (cm)	3.0	2.8	2.5	2.4	2.9	2.7	2.8	2.7	3.0	1.5	2.8	2.7	2.5	2.9	3.2

The obtained data (Fig. 2) showed that during the entire exposure period PDGA releases maximally from N15 gel composition (43.5%), while practically equal amount of active substance is released from NN 1 and 9 compositions: 40,1% (N1) and 39,9% (N9). According to the biopharmaceutical studies, the gel composition -N15 as the subject of study by rheological methods on the Digital Viscometer (SNB-2), showed the best values at almost all stages of the study.

Fig. 3 indicates that, the tension increases equally with increase in deformation velocity up to the value corresponding to a complete collapse of the structure.

Thixotropic property of a gel is represented by Hysteresis loop in the form of ascending and descending curves. With reducing the tension, gel viscosity is still increasing and the restoration of the existing structure is delayed. Thus, the ointment/gel is a thixotropic system, sufficiently stable

and plastic, with the ability of lubrication and is derived out of the tube providing the necessary stability of the system during the process of technological operations.

Results and their discussion. According to the studies optimal composition of the gel was chosen (Fig. 4).

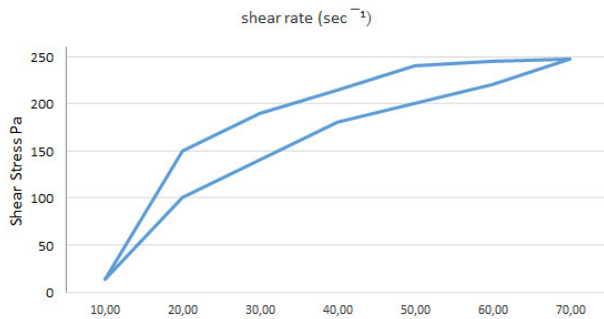


Fig. 3. Rheogram of PDGA gel

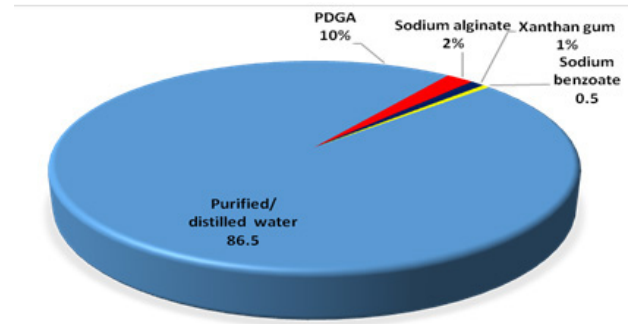


Fig. 4. PDGA gel composition

The conducted studies formed the basis for elaboration of technological scheme for preparation of gel PDGA (Fig. 5).

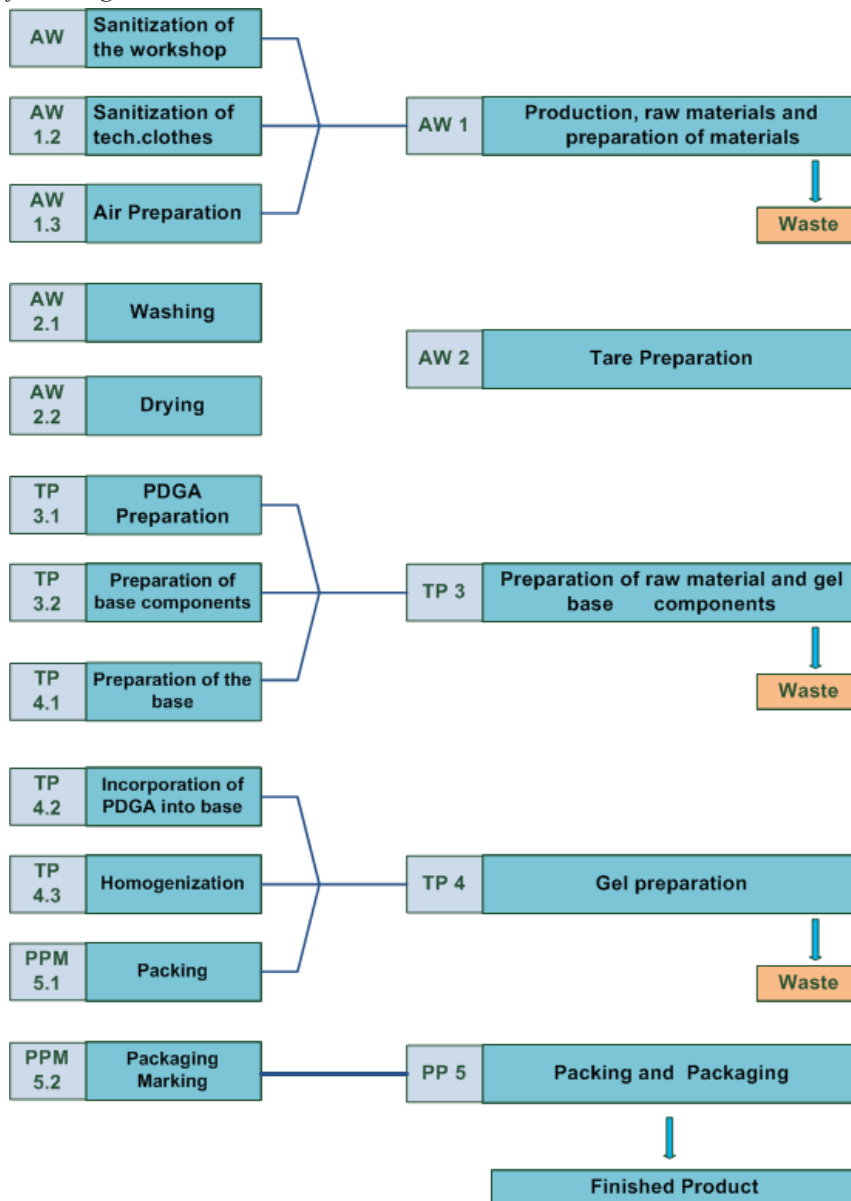


Fig. 5. Technological scheme for PDGA gel preparation

The technological scheme was developed traditionally. It includes the main steps/stages characteristic for gel preparation technology. After insertion of PDGA in the base, homogenization is necessary. The stages of technological process are carried out in normal mode. The gel was contained in aluminum tubes at +4°C (refrigerator conditions) for 24 months to detect the expiry dates. During the mentioned period indicators of gel efficiency/productivity has been studied.

Conducted studies have shown that, in accordance with the key performance indicators and microbiological purity, gel remains stable throughout the storage period.

Conclusions. Based on the results of complex biopharmaceutical studies PDGA gel optimal composition has been established. Technological scheme for preparation of PDGA gel has been developed. PDGA gel stability under normal conditions of storage at +4°C was studied. It is estimated that gel has a shelf life (determined expiration date) of 2 year.

REFERENCES

1. ს. გოქაძე, კ. მულეკიჯანიანი, ვ. ბარბაქაძე, გ. მიქაია და სხვა. *Symphytum asperum*-ის ღეროებიდან მიღებული ფენოლური პოლიმერის საფუძველზე ჭრილობის შენახორცეხელი მაღამოს შეუშავება. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2013; 4: 49-52.
2. Семкина О.А., Джавахян М.А., Левчук Т.А. и др. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, линиментов, кремов) (обзор). *Хим.-фармац. журнал* 2005; 39(8): 45-48.
3. Хаджиева З.Д., Тигиева З.Б. Исследования по выбору оптимальной мазевой основы наружной лекарственной формы для лечения атопического дерматита. *Фармация* 2010; 36-38.
4. Gray D.E., Porter A., O'Neill T., Harris R.K. A Rapid clean up method for the isolation and concentration of pyrrolizidine alkaloids in comfrey root. *J. AOAC International*. 2004; 87(5): 1049-1057.
5. MacKay D., Miller A.L. Wound healing. Nutritional support for wound healing. *Alternative medicine review*. 2003; 8(4): 359-377.
6. Gogilashvili L., Amiranashvili L., Barbakadze V., Merlani M., Mulkijanyan K., Shaburishvili E. Obtaining of toxic pyrrolizidine alkaloid-free biologically active high molecular preparations of *Symphytum asperum* and *S. caucasicum*. *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci.* 2008; 2(2): 85-89.
7. Barbakadze V., Kemertelidze E., Usov A.I., Kroes B.H., Quarles H.C., van Ufford, E., van den Worm, Beukelman C.J., van den Berg A.J.J., Labadie R.P. Evaluation of immunomodulatory activity of some plant polysaccharides. *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser.* 1999; 25(4-6): 207-216.
8. Barbakadze V., Kemertelidze E.P., Targamadze I., Mulkijanyan K., Kemmink J., van den Berg A.J.J., Beukelman C.J., Usov A.I. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] from the Stems of *Symphytum asperum* Lepech. and *S. caucasicum* Bieb. (Boraginaceae). *Chem. Nat. Compsd.* 2005; 41(4): 374-377.
9. Barbakadze V.V., Kemertelidze E.P., Shashkov A.S., Usov A.I. Structure of a new anticomplementary dihydroxycinnamate – derived polymer from *Symphytum asperum* (Boraginaceae). *Mendelev Communications* 2000; 10(4): 148-149.
10. Barbakadze V.V., Kemertelidze E.P., Targamadze I.L., Shashkov A.S., Usov A.I. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl) glyceric acid]: A new biologically active polymer from two comfrey species *Symphytum asperum* and *S. caucasicum* (Boraginaceae). *Russian J. Bioorg. Chem.*, 2002, V. 28, No 4, P. 326-330.
11. Barbakadze V., Kemertelidze E., Targamadze I., Mulkijanyan K., Shashkov A.S., Usov A.I. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid], a new biologically active polymer from *Symphytum asperum* Lepech. and *S. caucasicum* Bieb. (Boraginaceae). *Molecules* 2005; 10(9): 1135-1144.
12. Barbakadze V., Gogilashvili L., Amiranashvili L., Merlani M., Mulkijanyan K. Spectrophotometric quantitation of poly [3-(3,4-dihydroxyphenyl) glyceric Acid]. *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci.* 2010; 4(3): 123-126.
13. Barthomeuf C.M., Debiton E., Barbakadze V.V., Kemertelidze E.P. Evaluation of the dietetic and therapeutic potential of a high molecular weight hydroxycinnamate-derived polymer from *Symphytum asperum* Lepech. Regarding its antioxidant, antilipoperoxidant, antiinflammatory, and cytotoxic properties. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49(8): 3942-3946.
14. Barbakadze V.V., Kemertelidze E.P., Mulkijanyan K.G., van den Berg A.J.J., Beukelman C.J., Worm E. van den, Quarles H.C., van Ufford, Usov A.I. Antioxidant and anti-complementary activity of poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl) glyceric acid] from *Symphytum asperum* and *S. caucasicum*. *Pharm. Chem. J.* 2007; 41(1): 14-16.
15. Barbakadze V., Mulkijanyan K., Gogilashvili L., Amiranashvili L., Merlani M., Novikova Zh., Sulakvelidze M. Allantoin- and pyrrolizidine alkaloids-free wound healing compositions from *Symphytum asperum*. *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci.* 2009; 3(1): 159-164.
16. Mulkijanyan K., Barbakadze B., Novikova Zh, Sulakvelidze M., Gogilashvili L., Amiranashvili L., Merlani M. Burn healing compositions from Caucasian species of comfrey (*Symphytum L.*). *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci.* 2009; 3(3): 114-117.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF FORMULATION AND TECHNOLOGY FOR THE POLY[3-(3,4-DIHYDROXYPHENYL)GLYCERIC ACID] GEL

Gokadze S., Barbakadze V., Mulkijanyan K., Bakuridze L., Bakuridze A.

Tbilisi State Medical University, Georgia

One of the most actual problems of pharmacy is the development of medication forms for external application with complex effects on (gel, emplastro, aerosol, etc.) skin wounds, burns and inflammatory factors. The centuries-old practice of using phyto-preparations (herbal remedies) proved that they have fewer side effects in comparison with synthetic drugs. Despite the wide application of herbal preparations, in the literature there is a little information about their application in development of wound and burn healing modern dosage forms. Among the medicinal plants with the mentioned pharmacological actions, comfrey (*Symphytum* L.) should be distinguished.

Phenolic polymer poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl) glyceric acid] (PDGA) or poly[oxy-1-carboxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethylene], amounting approximately 25% of polysaccharides and 1.5-2.5% of dry plant

material, were isolated from the roots and stems of Caucasian comfrey species (*S. asperum*, *S. caucasicum*). Contrary to polysaccharides this phenolic polymer of Comfrey appeared to have a high immunomodulatory (anticomplement), antioxidative, antilipoperoxidative, anti-inflammatory and wound-healing efficacy/activities. The aim of the study was development of the composition and technology of PDGA-containing gel. According to the results of complex biopharmaceutical studies PDGA gel optimal composition has been proved. The technological scheme for preparation of PDGA gel has been developed. PDGA gel stability under normal conditions of storage at +4°C was studied. The gel has a shelf life (determined expiration date) of 2 year.

Keywords: pharmaceutical technology, gels, poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid].

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СОДЕРЖАЩЕГО ПОЛИ[3-(3,4-ДИГИДРОКСИФЕНИЛ)ГЛИЦЕРИНОВУЮ КИСЛОТУ] ГЕЛЯ

Гокадзе С.И., Барбакадзе В.В., Мулкиджанян К.Г., Бакуридзе Л.А., Бакуридзе А.Дж.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Одним из актуальных вопросов фармации является разработка наружных лекарственных форм (мази, пластыри, аэрозоли) для комплексного лечения ран, ожогов и воспалительных процессов кожи.

Многовековая практика применения фитопрепаратов подтверждает тот факт, что, в отличие от синтезированных лекарств, они обладают менее выраженным побочным действием. Однако, несмотря на широкое использование веществ растительного происхождения, в научной литературе недостаточно данных относительно их применения в современных лекарственных формах для лечения ожогов и ран.

Среди лекарственных растений, обладающих подобным фармакологическим действием, можно выделить представителей рода окопник (*Symphytum* L.). Из корней и стеблей кавказских видов окопника (*S. asperum*, *S. caucasicum*) выделен фенольный по-

лимер поли[3-(3,4-дигидроксифенил)глицериновая кислота] (ПДГК) или поли [окси1-карбоксо(3,4-дигидроксифенил)этилен]. В отличие от полисахаридов окопника, этот фенольный полимер обладает выраженным иммуномодулирующим (антикомплемментарным), антиоксидантным, антилипопероксидантным и противовоспалительным действием.

Целью исследования явилась разработка состава и технологии геля, содержащего ПДГК.

На основании проведенных комплексных биофармацевтических исследований установлен оптимальный состав ПДГК содержащего геля и разработана технологическая схема его производства.

Изучена стабильность ПДГК содержащего геля при хранении в обычных условиях при +4°C. Срок годности геля - 2 года.

რეზიუმე

პოლი-[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ) გლიცერინის მუავა] გელის რეცეპტურის და ტექნოლოგიის შემუშავება

ს. გოქაძე, ვ. ბარბაქაძე, კ. მულკიჯანიანი,
ლ. ბაკურიძე, ა. ბაკურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პოლი-[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინის მუავას] (პდგმ) შემ-

ცველი მაღამოს შემადგენლობისა და ტექნოლოგიის დამუშავება. ლაშქარას კავკასიური სახეობების (*S. asperum*, *S. caucasicum*) ფესვებიდან და ღეროებიდან გამოყოფილია ფენოლური პოლიმერი პდგმ. ლაშქარას ამ ფენოლურ პოლიმერს, განსხვავებით მისი პოლისაქარიდებისაგან, აქვს მაღალი იმუნომოდულაციური, ანტიოქსიდაციური, ანტილიპოპეროქსიდაციური და ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება. ჩატარებული კომპლექსური ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე დასაბუთებულია პდგმ-ის მაღამოს ოპტიმალური შემადგენლობა. შემუშავებულია პდგმ-ის მაღამოს სტაბილურობა $+40\text{C}^{\circ}$ ტემპერატურაზე ჩვეულებრივ პირობებში შენახვისას. მაღამოს ვარგისიანობის ვადა შეადგენს 2 წელს.

MACROARCHITECTONIC PECULIARITIES OF LONG BONES IN THE LOWER EXTREMITY

Savka I.

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

Long bones of the lower limbs exclusively rationally meet structural requirements of the human body. Possessing a minimal weight due to their hollow tubular structure they ensure high stability to axial forces of compression.

Contemporary researchers prove that mechanical safety factor of these bones is rather high [1,2]. Their mechanical properties are determined by the content of minerals, water in the osseous tissue, ratio of the compact and spongy substances, orientation of collagen fibers, adaptive adjustment to load and a number of other factors.

Such parameters of macroarchitectural characteristics of the bones as circumference, thickness of the compact osseous substance, size of the medullary canal play an important role in the formation of firmness and stability to the influence of mechanical environmental factors [3-6].

Nowadays forensic medicine has not elaborated an accurate algorithm to detect the influence of macroarchitectural structural-functional characteristics of certain portions of long bones of the lower limbs on the regularities of mechanogenesis and morphogenesis of their fractures.

Therefore contemporary forensic practice requires evaluation of the influence of long bones macroarchitecture on the mechanics of their destruction in case of blunt injuries, which finally might enhance validity and evidence of expert's reports.

Objective of the study - to obtain new scientific knowledge concerning macroarchitectural characteristics of the major portions of long bones of the lower limbs, detection of their influence on the regularities of destructive processes of bones in case of blunt injuries.

Material and methods. The material for the study was 128 long bones of the lower limbs (40 femoral, 46 tibias, 42 fibulas) removed from male and female bio mannequins aged from 18 to 65 while conducting forensic expertise. The thickness of the compact osseous substance and the size of the medullary canal were measured by means of calipers.

In the process of comparative analysis and generalization of the findings obtained the following statistical indices were calculated: arithmetic mean, mean arithmetic error, mean square deviation, quartile and confidence interval. Interrelations between the major morphological components of macroarchitecture of the main portions of long bones in the lower limbs were detected by means of frequency analysis.

Results and their discussion. Morphological parameters obtained for every sample of a tubular bone possessed topographical characteristics along the whole length of the femoral bones, tibias and fibulas in their proximal, distal and middle thirds, and at the same time along the whole circumference – anterior, posterior, medial and lateral sectors.

In the course of further analysis we tried to make comparison of morphological characteristics using relative parameters as morphometric findings depended on geometric sizes of bones.

Comparison of circumference parameters of certain portions of the lower limb bones has found that the largest values were characteristic for the circumference of the lower third of the femoral bone and upper third of the tibia.

In addition to geometric measurements and sized of the medullary canal the bone macroarchitecture is also detected

by means of their correlation in various portions of the limb. There is a certain distribution of functional peculiarities of the bones and their separate portions within the limits of the lower limbs. The analysis of the bones in a vertical position has found that along the anterior surface the bone is thickest in the middle portion of the tibia. It possesses a reliable difference ($p < 0,05$) with tibia diaphysis. At the same time the whole bone demonstrates a large thickness along this surface as compared to the femoral bone and fibula ($p < 0,05$), performing protective function for the vascular-nerve bundle. The thickness of the femoral bone does not differ much in different portions, but it is reliably thicker as compared to the fibula ($p < 0,05$).

The posterior surface demonstrates different topographic characteristics – the middle third of the femoral bone is the thickest. In a functional aspect it is connected with a considerable muscular mass attached to the periosteum in these portions. There is no reliable difference found between various portions of the femoral bone. This characteristic of the osseous tissue macrostructure plays an important role in power absorption and occurrence of fractures in case of external exposure. At the same time, the bone here is reliably thicker ($p < 0,05$) as compared to the bones of the leg. Reliable differences are found between the bones of the leg and along this surface in favour of the femoral bone.

Fig. 1 illustrates general regularities of changes in the thickness of the osseous compact substance on the lower limb. While the posterior and lateral surfaces possess practically similar correlations in all the three bones of the lower limb, the anterior and middle sectors contain differences in various portions.

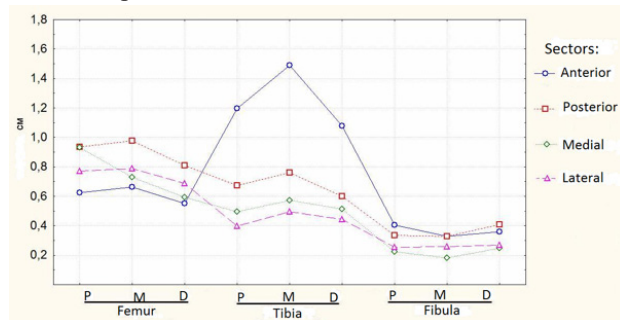


Fig. 1. Parameters of thickness of the osseous compact substance along all the sectors of the lower limb bones (portions: P - proximal, M - middle, D - distal)

Medullar canal plays an appropriate role not only in hematopoiesis, but ensures structural strength of the bone as well. Medullar canal occupies the biggest percentage of the bone diameter in the lower third of the femoral bone with a high probability of difference as compared to the middle portions ($p < 0,01$) (Fig. 2). In the middle portions of the femoral bone and bones of the leg the medullar canal is relatively narrowest, and in the lower thirds of the bones it is the widest. At the same time, these anatomical

characteristics did not have any correlative relations with sex or age group.

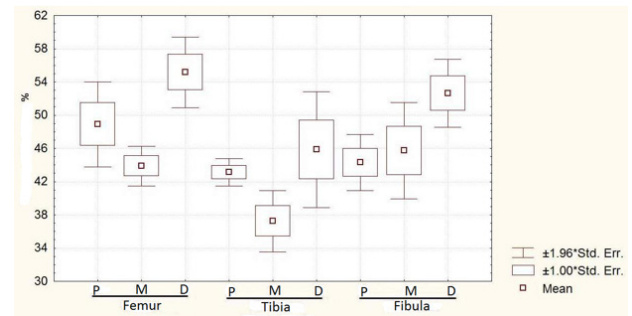


Fig. 2. Medullar parameters (correlation of the middle diameter of the medullary canal to general diameter of the bone, in %) in different portions of the lower limb bones (portions: P - proximal, M - middle, D - distal)

The shear section of the medullar canal (in cm^2) performed by the yellow bone marrow in the group of individuals examined possessed somewhat different spatial characteristics with the largest sizes in the well vascularized area of the knee joint. The area of the distal femoral portions is of a special attention as the medullar canal occupies greater absolute and relative part of the bone thickness here, that cannot but influence on its mechanical properties in case of mechanical traumatic exposure.

Conclusions:

1. Different portions of the lower limb long bones possess considerable amount of the structural-functional characteristics. It is reflected in macroarchitecture of the bones and influences on the resistance to external mechanical exposure.
2. The sizes of the medullar canal (in the form of medullar parameter) and its square influence on the formation of fracture the most considerably among macroarchitectural characteristics.
3. Further studies will be rather perspective in the direction of detection of the regularities concerning the influence of macroarchitecture characteristics of the main portions of the lower limb long bones on the regularities of their destruction in case of blunt injuries in forensic practice.

REFERENCES

1. Диагностика механизмов и морфологии переломов при тупой травме скелета Изд. 2-е, перераб. Под ред. засл. деятеля науки РСФСР, проф. В.Н. Крюкова. Новосибирск: Наука: 2011; 522.
2. Кирилов В.А., Бахметьев В.И. Определение параметров разрушений длинных трубчатых костей при различных видах внешнего воздействия: сборник трудов: Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. Электронный ресурс. Барнаул-Новосибирск: 2008; 14. Режим доступа к сборнику: <http://journal.forens-lit.ru/node/55>.

3. Driban J.B., Tassinari A., Lo G.H. et al. Bone marrow lesions are associated with altered trabecular morphometry. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20(12): 1519-26.
4. Jaffar M., Murlimanju B.V., Saralaya V.V. et al. Bone morphometry. *Bratisl. Lek. Listy*. 2012; 113(11): 673-5.
5. Eleftheriou K.I., Rawal J.S., James L.E. et al. Bone

- structure and geometry in young men: the influence of smoking, alcohol intake and physical activity. *Bone*. 2013; 52(1): 17-26.
6. Currey J., Phil D. Measurement of the Mechanical Properties of Bone. A Recent History. *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2009; 467(1): 1948-54.

SUMMARY

MACROARCHITECTONIC PECULIARITIES OF LONG BONES IN THE LOWER EXTREMITY

Savka I.

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

Contemporary forensic practice requires evaluation of the influence of long bones macroarchitecture on the mechanics of their destruction in case of blunt injuries, which finally might enhance validity and evidence of expert's reports. Therefore objective of the study is obtaining new scientific knowledge concerning macroarchitectural characteristics of the major portions of long bones of the lower limbs, detection of their influence on the regularities of destructive processes of bones in case of blunt injuries. 128 cases with fractures of the lower extremity long bones were examined from forensic-medical practical work, removed from male and female bio mannequins aged from 18 to 65 while conducting forensic expertise. The main morphological parameters

(circumference, compact osseous tissue thickness, size and square of the medullar canal) characterizing macroarchitectonics of the femoral, tibial and fibular bones are studied. Their importance and role in occurring fractures of the given bones in forensic practical work are indicated. Different portions of the lower limb long bones possess considerable amount of the structural-functional characteristics. The sizes of the medullar canal (in the form of medullar parameter) and its square influence on the formation of fracture the most considerably among macroarchitectural characteristics.

Keywords: macroarchitectonics, long bones, lower extremity, forensic-medical practice.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ МАКРОАРХИТЕКТониКИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Савка И.Г.

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

Современная судебно-медицинская практика требует оценки влияния особенностей макроархитектоники длинных костей нижней конечности на механику их разрушения при травмах тупыми предметами, что в конечном итоге должно повысить доказательность и обоснованность экспертных заключений. Поэтому целью исследования явилось получение новых научных знаний об особенностях макроархитектоники основных отделов длинных костей нижней конечности, определения их влияния на закономерности процесса разрушения костей при травмах тупыми предметами. Исследовано 128 случаев с переломами длинных костей нижней конечности из судебно-медицинской практики, извлеченных из биоманекенов

мужского и женского пола в возрасте 18-65 лет. Изучены основные морфологические показатели (окружность, толщина компакты, размеры и площадь костномозговой полости), характеризующие макроархитектонику бедренной, большой берцовой и малой берцовой костей. Показана их роль в возникновении переломов этих костей в судебно-медицинской практике. Установлено, что разные отделы длинных костей нижней конечности обладают значительным количеством структурно-функциональных особенностей, а среди показателей макроархитектоники наиболее существенно на формирование перелома могут влиять размеры костномозговой полости (в виде медуллярного показателя) и ее площадь.

რეზიუმე

ქვედა კიდურების გრძელი ძვლების მაკროარქიტექტონიკის თავისებურებები

ი. სავკა

უკრაინის სახელმწიფო უმაღლესი დაწესებულება “ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი”, ჩერნოვცი, უკრაინა

თანამედროვე სასამართლო-სამედიცინო პრაქტიკა მოითხოვს ქვედა კიდურების გრძელი ძვლების მაკროარქიტექტონიკის თავისებურებების გავლენის შეფასებას მათი დაზიანების მექანიკაზე ბლავგი საგნებით ტრავმის დროს, რამაც, საბოლოო ანგარიშით, უნდა გაზარდოს საექსპერტო დასკვნების მტკიცებითობა და დასაბუთებულობა. აქიდან გამომდინარე, კვლევის მიზანს შეადგენდა ახალი სამეცნიერო ცოდნის მიღება ქვედა კიდურების გრძელი ძვლების ძირითადი ნაწილების

შესახებ, მათი გავლენის შეფასება ძვლების დაზიანების კანონზომიერებებზე ბლავგი საგნებით ტრავმირების პირობებში. გამოკვლეულია 18-65 წლის ასაკის მამაკაცის და ქალის ბიომანკენებიდან მიღებული ქვედა კიდურების გრძელი ძვლების მოტეხილობის 128 სასამართლო-სამედიცინო პრაქტიკული შემთხვევა. შესწავლილია მათი ძირითადი მახვენებლები (გარშემოწერილობა, კომპაქტის სისქე, ძვლის ტვინის ღრუს ზომები და ფართობი), დამახასიათებელი თემოს ძვლის, დიდი და მცირე წვივის ძვლებისთვის; ნაჩვენებია მათი მნიშვნელობა და როლი სასამართლო-სამედიცინო პრაქტიკისათვის ამ ძვლების მოტეხილობების დროს. დადგენილია, რომ ქვედა კიდურების გრძელი ძვლების სხვადასხვა ნაწილს ახასიათებს გამოხატული სტრუქტურულ-ფუნქციური თავისებურებანი; მაკროარქიტექტონიკის მახვენებლებიდან კი მოტეხილობის ფორმირებაზე შესაძლოა გავლენა იქონიოს ძვლის ტვინის ღრუს ზომებმა (მედულური მახვენებლის სახით) და ფართობმა.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРОВЕДЕННОГО В ЦЕНТРАЛЬНОМ КАЗАХСТАНЕ

Беляев И.А., Беляев А.М.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Инфекции, вызываемые пневмококками, по сей день являются одной из значимых проблем здравоохранения. Несмотря на множество проведенных исследований, пневмококковая инфекция остается ведущей причиной ряда серьезных заболеваний, таких как внебольничная пневмония (70% от всех пневмоний), острый средний отит (около 25% от всех отитов), гнойный пневмококковый менингит (5-15% от всех бактериальных менингитов), эндокардит (около 3%), плеврит, артрит [11,15].

По данным экспертов ВОЗ, от пневмококковой инфекции ежегодно умирают 1,6 млн. человек, из них от 700 тыс. до 1 млн. составляют дети в возрасте до 5 лет. Наибольшему риску поражения склонны лица с недостаточностью иммунной системы вне зависимости от возраста [1,11,15].

Актуальность пневмококковых инфекций становится еще более острой благодаря чрезвычайно высоким показателям бессимптомного носительства *S.pneumoniae*, достигающего до 75%, в основном среди детей дошкольного возраста, младших классов (до 45%) и

взрослых, проживающих совместно с детьми (29%) [4]. При этом транзитная колонизация горла и носоглотки начинается сразу после рождения ребенка и к 6 месяцам до 76% из них становятся носителями [10].

Лечение пневмококковой инфекции становится все труднее ввиду появления устойчивых к антибиотикам штаммов пневмококков. Инфекциям, вызываемым резистентными штаммами, характерно тяжелое течение с обязательной госпитализацией и применением более сильных антибиотиков [3,7]. Для лечения пневмококковой инфекции используются различные группы препаратов: препаратами первой линии являются бета-лактамы (пенициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуолант), препаратами второй линии - макролиды (азитромицин, эритромицин, джозамицин) и препаратами третьей линии - респираторные хинолоны (левофлоксацин), препаратами резерва - гликопептиды (ванкомицин) [8]. Кроме того, в отдельных клинических случаях применяются препараты тетрациклинового ряда, хлорамфеникол, триметоприм/сульфаметоксазол. В отличии от таких микроорганизмов как семейство Enterobacteriaceae,

Staphylococcus у *Streptococcus pneumoniae* устойчивость развивается менее быстрыми темпами [13]. Тем не менее, в случае появления резистентных к антибиотикам штаммов пневмококков, они всегда становятся эпидемически значимыми. Среди пневмококков наиболее часто формируется устойчивость к пенициллину, нередко выявляется устойчивость к MLS-группе (макролиды, линкозамиды, стрептограммины) и к гликопептидам [13].

Полирезистентность у пневмококков (устойчивость к 3 и более классам препаратов) встречается в 8% случаев [15]. Распространение устойчивости к антимикробным препаратам не однородно и в различных регионах представлено по-разному. Согласно данным исследователей из Литвы, устойчивость к пенициллину у детей вообще не наблюдалась, но штаммы с промежуточной устойчивостью составляли 15,8%, а к макролидам устойчивые штаммы были выявлены в 21% случаев [7]. По данным исследования SOAR, у обследуемого населения Украины, устойчивые к пенициллину пневмококки составили 0,7% и 11,9% с промежуточной устойчивостью, к макролидам - 11,9% [12]. По данным российского исследования ПеГаС, устойчивость к пенициллину составляет 2,1% при 9,1% умеренно устойчивых штаммов, а к макролидам - 3,6% при 1% умеренно устойчивых штаммов [2].

Таким образом, все вышеизложенное объективно обосновывает необходимость дальнейшего изучения региональных данных о роли данного возбудителя и конкретных серотипов, что позволит скорректировать лечебно-диагностические и профилактические мероприятия среди населения региона. Выявление наиболее актуальных сероваров, циркулирующих на территории Центрального Казахстана, позволит проводить вакцинацию наиболее эффективным и экономным способом.

Цель исследования - определение эпидемиологической картины антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus pneumoniae* у практически здоровых лиц, проживающих на территории Центрального Казахстана.

Материал и методы. Исследование проведено среди здоровых детей, посещающих детские спортивные школы г. Караганды. Критерием отбора детей для обследования являлись нормальная температура тела, отсутствие катаральных явлений верхних дыхательных путей и данные, исключающие применение антибактериальных препаратов в течение последних 40 дней.

Исследование проводилось на базе Лаборатории коллективного пользования КГМУ. Для исследования собирался носоглоточный смыв одноразовыми пластиковыми тампонами. Для обеспечения необходимых условий транспортирования применялась транспортная

среда Эймса с активированным углем (HiMedia). После доставки материала в лабораторию, проводился посев на кровяной агар с добавлением 3% эритроцитарной массы [14]. Посевы инкубировались в течение 18-24 часов в атмосфере с повышенным содержанием CO₂ 6%. Идентификация выделенных штаммов проводилась на основе изучения морфологических, культуральных свойств с применением дополнительных тестов, таких как альфа-гемолиз, чувствительность к оптохину, лизис в присутствии солей желчных кислот (10% раствор дезоксихолата натрия). Затем у выделенных и идентифицированных культур определялась чувствительность к антибактериальным препаратам диско-диффузионным методом и методом серийных разведений с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК). Данные исследования проводились по регламенту, определенному EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Version 6.0, valid from 2016-01-01.

Посевной материал готовился из суточных культур, выращенных на кровяном агаре, суспензированных в изотоническом растворе NaCl (9,0 г/литр) по Мак Фарланду с уровнем плотности микробной взвеси 0,5. Для определения чувствительности методом дисков использовалась среда Мюллера-Хинтон с добавлением 5% крови. Инкубация посевов с дисками проводилась при температуре 35°C, в течение 18-20 часов в атмосфере 5% CO₂.

Дискодиффузионным методом определялась чувствительность штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину, амоксициллину/клавуланату, азитромицину, линкомицину, ванкомицину, тетрациклину и хлорамфениколу и левофлоксацину. Контроль качества проводился на штамме *Streptococcus pneumoniae* (ATCC® 49619™).

Определение МПК проводилось с использованием 96-луночных планшетов методом микроразведений в бульоне Мюллер-Хинтона. Чувствительность определяли к следующим препаратам: пенициллин, амоксициллин, цефтриаксон, эритромицин, клиндамицин, ципрофлоксацин, доксицилин, ванкомицин.

Полученные результаты обрабатывались статистически. Определяли средние величины, ошибку средней (m), t-критерий Стьюдента, уровень доверительного интервала (p). Результаты считали достоверными, если вероятность нуль-гипотезы не превышала 0,05 (p<0,05).

Результаты и их обсуждение. Обследовано 149 спортсменов в возрасте от 8 до 17 лет, занимающихся в спортивных секциях бокса, греко-римской борьбы, дзюдо, конькобежного спорта, скалолазания. Средний возраст обследуемых составил 13,1±2,3. Среди спортсменов было 25 девушек и 124 юноши.

Исследование носительства у обследуемых показало, что *Streptococcus pneumoniae* выявлялся в 53 случаях, что составило 35,57% (ДИ95% 25,74%-46,35%). Наибольший процент выявлен у занимающихся в секции конькобежного спорта (50%).

Уровень устойчивости пневмококков к пенициллину выявлен в 3,8% штаммов (95% ДИ 0,7-14,1), к амоксицилину/клавуланату - 0% (ДИ95% 0-9,2), к азитромицину и линкомицину - 9,4% (95% ДИ 3,5-21,4) и 5,7% (95% ДИ 1,5-16,7) случаев соответственно. К тетрациклину были устойчивы 15,4% штаммов (95% ДИ 7,3-28,7), к хлорамфениколу - 4,1% штаммов (95% ДИ 0,7-15,2). Устойчивых к ванкомицину и левофлоксацину штаммов не наблюдалось. Следует отметить высокую долю промежуточно устойчивых штаммов к тетрациклину (26,9%). Таким образом, выявлен наибольший удельный вес нечувствительных к тетрациклину штаммов (таблица 1).

При определении чувствительности пневмококков к антибиотикам методом серийных разведений высокая

доля промежуточно устойчивых штаммов выявлена к амоксицилину, макролидам и тетрациклиновой группе (таблица 2). Наибольшая доля устойчивых штаммов отмечалась к тетрациклину (28,38%), отсутствие устойчивости наблюдалось к ванкомицину и хинолонам. Так же были определены минимальные подавляющие концентрации антимикробных препаратов.

Бета-лактамы антибиотики являются препаратами выбора при терапии бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Согласно клиническим рекомендациям [12], препаратом выбора для пневмококковой инфекции при пероральном применении является амоксициллин, при парентеральном введении - ампициллин.

Как видно из рис. 1, для бета-лактамы антибиотиков характерно разнообразие в эпидемиологии данных. Отмечается небольшая доля нечувствительных штаммов. Максимальная МПК составила 0,16 мкг/мл, что в 2,5 раза превышает порог МПК для устойчивых штаммов.

Таблица 1. Результаты определения устойчивости пневмококков к антибиотикам дискодиффузионным методом

Антибиотики	Устойчивые штаммы (%)	Штаммы с промежуточной устойчивостью (%)	Чувствительные штаммы (%)
Penicillin G	3,8	1,9	94,3
Amoxicillin/Clavulanic acid	0	0	100
Levofloxacin	0	0	100
Lincomycin	5,7	1,9	92,5
Azithromycin	9,4	1,9	88,7
Vancomycin	5,7	0	94,3
Chloramphenicol	4,1	0	95,9
Tetracycline	15,4	26,9	57,7

Таблица 2. Результаты определения устойчивости пневмококков к антибиотикам методом серийных разведений

Антибиотики	Устойчивые штаммы (%)	Штаммы с промежуточной устойчивостью (%)	Чувствительные штаммы (%)
Benzylpenicillin	5,41	8,11	86,49
Amoxicillin	6,76	25,68	67,57
Ceftriaxone	5,41	5,41	89,19
Azithromycin	5,41	12,16	82,43
Erythromycin	8,11	11,62	80,27
Clindamycin	4,05	0,00	95,95
Vancomycin	0,00	0,00	100,00
Ciprofloxacin	0,00	0,00	100,00
Doxycycline	6,76	14,86	78,38
Tetracycline	28,38	21,62	50,00

Так, полученные данные по пенициллину МПК 50 позволяют отметить высокую вероятность клинической эффективности возможного применения пенициллина у населения, но при этом данные МПК 90 говорят о возможности (вероятности) появления высокоустойчивых штаммов к пенициллину. При этом выраженной устойчивости к амоксициллину у исследуемых штаммов не наблюдалась, а выявлялась высокая доля промежуточно устойчивых штаммов.

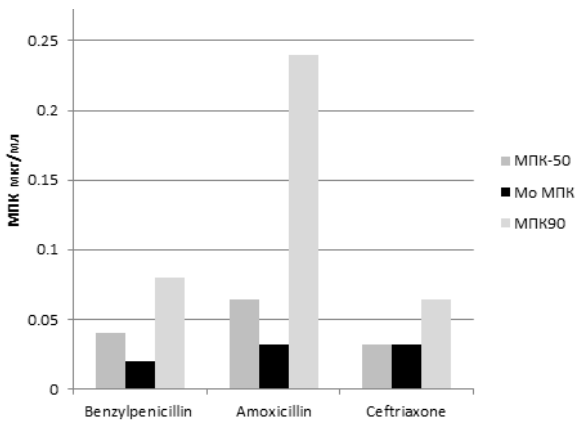


Рис. 1. Данные минимально подавляющих концентраций бета-лактамовых антибиотиков для штаммов пневмококков

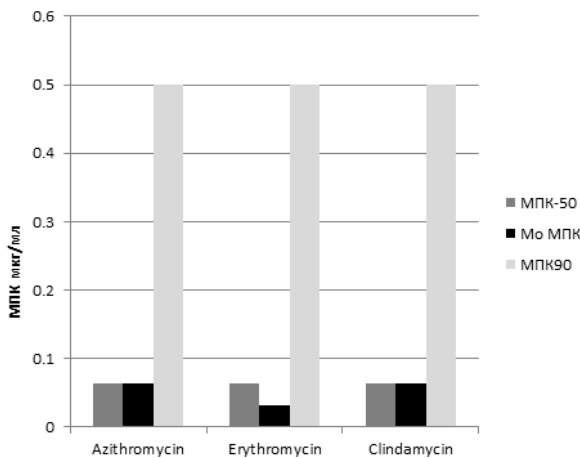


Рис. 2. Данные минимально подавляющих концентраций макролидов и клиндамицина для штаммов пневмококков

Согласно данным литературы, макролидная группа является второй по значимости группой антимикробных препаратов, так как макролиды являются препаратами выбора при наличии клинической устойчивости или наличии аллергических реакций к бета-лактамам антибиотикам [6,11].

При изучении устойчивости штаммов к группе макролидов и линкозамидов нами была определена высокая доля промежуточно устойчивых штаммов, что, по-видимому, может быть связано с высокой частотой потребления этих препаратов, и в первую очередь, пре-

паратов с длительным периодом полувыведения, таких как азитромицин и кларитромицин. Общая доля нечувствительных штаммов не превышала 20%. Индукция устойчивости к клиндамицину наблюдалась только у 2 штаммов. Штаммов же с высокой резистентностью к данным препаратам (≥ 8 мг/л) не было обнаружено. Данный факт позволяет говорить о необходимости введения особого режима контроля за назначением и применением данных препаратов.

Низкая распространенность групповой устойчивости позволяет отметить не столько об эпидемическом распространении, сколько о накоплении устойчивости популяции, что в будущем может привести к увеличению эпидемиологически значимых механизмов устойчивости.

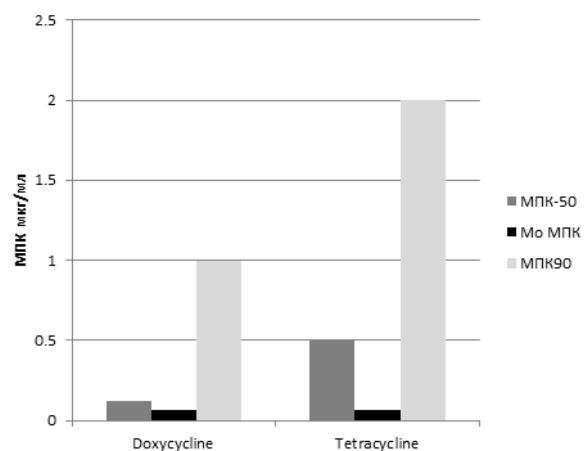


Рис. 3. Данные минимально подавляющих концентраций тетрациклинов для штаммов пневмококков

Как следует из рис. 3, среди антибиотиков тетрациклинового ряда наблюдалась высокая доля умеренно устойчивых штаммов, а в случае с тетрациклином - высокая доля устойчивых штаммов. Тем не менее, данные МПК показывают, что, несмотря на высокую долю устойчивых штаммов, данные Моды показывают низкую частоту встречаемости устойчивых штаммов.

При рассмотрении уровня чувствительности к антибиотикам тетрациклинового ряда выявлен большой разброс данных у разных типов представителей группы. Так к тетрациклину выявлялся значительный удельный вес штаммов как устойчивых, так и с промежуточной устойчивостью, а к доксициклину устойчивости у изучаемых штаммов не было выявлено, имелось несколько штаммов с промежуточной устойчивостью. Эти виды антибиотиков не имели высокую частоту медицинского использования в настоящий момент, что может быть тревожным сигналом сообщаемом о других путях поступления в организм обследуемых лиц, например, использование мясной продукции с повышенным содержанием тетрациклинов.

Заключение. Уровень антибиотикорезистентности штаммов *Str. pneumoniae* в Карагандинской области показывает, что даже без системного использования антибиотиков в медицинских целях, у здоровых лиц возможно формирование резистентности.

Особое беспокойство вызывает резистентность к бета-лактамовым антибиотикам и макролидам, так как именно эти антибиотики являются основными для лечения пневмококковой инфекции.

Заслуживает внимания высокий удельный вес резистентности к тетрациклину, который в последнее время в медицинских целях используется гораздо реже по сравнению с бета-лактамами и макролидами. Следует предположить, что имеются другие механизмы, обеспечивающие формирование резистентности, например, использование мясных и молочных продуктов с повышенным содержанием тетрациклинов.

Полученные данные спектра и степени антибиотикорезистентности *Str. pneumoniae* могут быть использованы для коррекции стандартов лечения пневмококковых инфекций, особенно по эмпирической схеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Р.С. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-I). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2002; 4(3): 267-277.
2. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. Клинический микробиол антимикроб химиотер. 2010;12(4):1-13.
4. Crook D.W., Brueggmann A.B., Sleeman K.L., Peto T.E. A. Pneumococcal Carriage. The Pneumococcus. Washington, DC: ASM Press; 2004.
3. Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaïed W, Schwebel C, Darmon M, Mourvillier B, Ruckly S, Dumenil AS, Kallel H, Argaud L, Marcotte G, Barbier F, Laurent V, Goldgran-Toledano D, Clec'h C, Azoulay E, Souweine B, Timsit JF; OUTCOMEREA Study Group*. Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: Impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy. J Infect. 2016; 0163-4453(16)30279-1.
5. Doern G.V. Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States. Sem. Resp. Crit. Med. 2000; 21(4): 273-284.
6. Feshchenko Y., Dzyublik A., Pertseva T. et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011–13 in Ukraine. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2013;71 (1):i63-i69.
7. Indrė Stacevičienė, Sigita Petraitienė, Daiva Vaičiūnienė Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae*, isolated from nasopharynx of preschool children with acute

respiratory tract infection in Lithuania. BMC Infect Dis. 2016; 16: 216.

8. John S. Bradley, Carrie L. Byington, Samir S. Shah, et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases August 2011; 1-52.

9. Kang YS, Ryoo SR, Byun SJ, Jeong YJ, Oh JY, Yoon YS. Antimicrobial Resistance and Clinical Outcomes in Nursing Home-Acquired Pneumonia, Compared to Community-Acquired Pneumonia. Yonsei Med J. 2017; 58(1):180-186.

10. Levine H, Balicer RD, Zarka S, Sela T, Rozhavski V, Cohen D, Kayouf R, Ambar R, Porat N, Dagan R. Dynamics of pneumococcal acquisition and carriage in young adults during training in confined settings in Israel. PLoS One. 2012; 7(10):e46491.

11. Mandell D., Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Cambridge, UK: Elsevier 2014.

12. Mandell et al. IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults CID 2007; 44 (Suppl 2): S27.

13. Schroeder MR, Stephens DS. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Front Cell Infect Microbiol. 2016; 6: 98.

14. UK Standards for Microbiology Investigations 2014; 1.2: 1-15.

15. WHO Weekly Epidemiological Record 6 April 2012; 14: 129-144.

SUMMARY

SENSITIVITY STUDY OF ANTIMICROBIAL PNEUMOCOCCI IN CENTRAL KAZAKHSTAN

Belyaev I., Belyaev A.

Karaganda State Medical University, Republic of Kazakhstan

To determine the epidemiological pattern of antibiotic resistance strains of *S. Pneumoniae* studied the sensitivity of nasopharyngeal isolates of pneumococci isolated from healthy children attending sports clubs Karaganda region. The frequency of allocation of pneumococci was 35.57%. In accordance with the values of the minimum inhibitory concentration resistant pneumococci was: penicillin - 5.41%, erythromycin - 8.1%, clindamycin - 4.05%, amoxicillin-6.76%, tetracycline 28.38%. Resistance to beta-lactam antibiotics in the studied children is not a significant problem. Worthy of attention is the high proportion of resistance to tetracycline, which has recently been used for medical purposes much less than macrolides and betalaktamy. This finding suggests the presence of other resistance mechanisms of formation.

Keywords: antibiotic resistance, *Streptococcus pneumoniae*.

РЕЗЮМЕ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРОВЕДЕННОГО В ЦЕНТРАЛЬНОМ КАЗАХСТАНЕ

Беляев И.А., Беляев А.М.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Изучена эпидемиологическая картина антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus pneumoniae* у здоровых детей Карагандинской области, определена частота встречаемости пневмококков - 35,57% случаев. Резистентность пневмококков, в соответствии со значениями минимальной подавляющей концентрации, составила к пенициллину - 5,41%, эритромицину - 8,1%, клиндамицину - 4,05%, амоксицилину - 6,76%, к тетрациклину - 28,38%. Выявлен высокий удельный вес резистентности к тетрациклину, который в последнее время в медицинских целях используется гораздо реже, чем макролиды и бета-лактамы. Данный факт позволяет предположить о наличии других механизмов формирования резистентности. Полученные данные спектра и степени антибиотикорезистентности *Str. pneumoniae* могут быть использованы для коррекции стандартов лечения пневмококковых инфекций, особенно по эмпирической схеме.

რეზიუმე

პნევმოკოკების მგრძობელობა ანტიმიკრობული პრეპარატების მიმართ ცენტრალურ ყაზახეთში ჩატარებული კვლევის მონაცემების მიხედვით

ი. ბელიაევი, ა. ბელიაევი

კარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

კარაგანდის რეგიონის ბავშვებში შესწავლილია *Streptococcus pneumoniae* შტამების ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტობა. დადგენილია აღნიშნული პნევმოკოკის გამოვლენის სიხშირე - 35,57%. პნევმოკოკის რეზისტენტობის მაჩვენებელმა, მინიმალური დათრგუნვითი კონცენტრაციის გათვლისწინებით, შეადგინა: პენიცილინის მიმართ - 5,41%, ერითრომიცინის - 8%, კლინდამიცინის - 4,05%, ამოქსაცილინის - 6,76% და 28,38% - ტეტრაციკლინის მიმართ, რომელიც სადღეისოდ სამედიცინო მიზნებისთვის გამოიყენება გაცილებით უფრო იშვიათად, ვიდრე მაკროლიდები და ბეტა-ლაქტამები, რაც იძლევა ვარაუდის საფუძველს, რომ არსებობს რეზისტენტობის ჩამოყალიბების კიდევ სხვა მექანიზმები, მაგალითად, სორცის და რძის პროლექტები, რომლებიც დიდი რაოდენობით შეიცავენ ტეტრაციკლინს. ავტორების აზრით აღნიშნული საკითხი მოითხოვს დამატებით შესწავლას.

INFORMATIONAL STRESS AS A DEPRESSION INDUCING FACTOR (EXPERIMENTAL STUDY)

Matitaishvili T., Domianidze T., Burdjanadze G., Nadareishvili D., Khananashvili M.

I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

According to the numerous experimental studies, chronic psychogenic stress which develops in response to long-term, moderate stress is the initiating agent causing psychoneural diseases including depression [3,5,16,18,20]. For prevention and effective treatment of human like mental disorders, it is important to use animal models in order to study and correct physiological, biochemical and behavioral changes of rats at different stages of the developed mental disorders. Notwithstanding the numerous experimental studies, still the topical issue of modern medicine is to use such experimental model of stressing in which the leading factor will be psychogenic factor. We used informational stress model for the purpose of modeling chronic psychogenic stress and depression.

It is noteworthy that character and consequences of psychogenic stress depends on individual characteristics of nervous system [1, 15]. Respectively, during informational

stress modelling the following factors should be taken into account such as dominant-submissive relations in animal groups and their importance on the body's resistance towards stressogenic influence. The aim of the research was to study behavior of dominant and submissive rats at different stages of informational stress and during depression state.

Material and methods. Experiments were performed on 200-250 gm male 60 Wistar rats. Animals were divided into three groups: control groups (A) and experimental groups (B, C). The animals of experimental groups (B, C) were subject to stressing procedure. Each group consisted of 4 male and 1 female adult rats.

In order to identify dominant and submissive animals in small groups of rats we used two methods enabling the stronger animal to gain a victory during food and water obtaining process. In the first case, we studied the activities

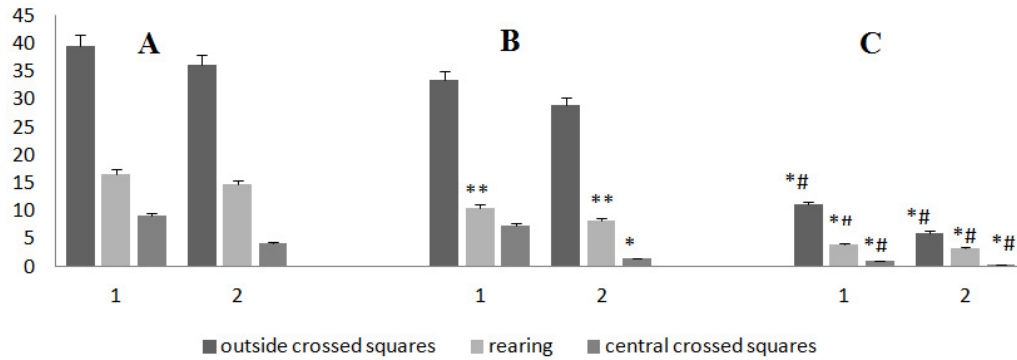


Fig. 1. "Open field" test

1 - Dominants, 2 - Subordinates

A - Control groups, B - Experimental groups, C - Experimental groups

*- Compared to control (A) group of animals, #- Compared to experimental (B) group of animals
*- $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$, # - $p < 0,01$

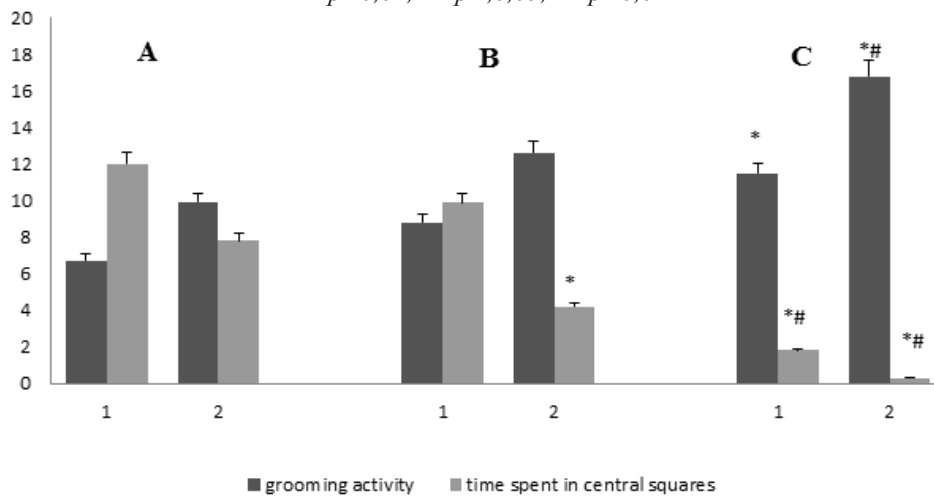


Fig. 2. "Open field" test. Grooming activity and time spent in central squares (in seconds)

1 - Dominants, 2 - Subordinates

A - Control groups, B - Experimental groups, C - Experimental groups

*- Compared to control (A) group of animals, #- Compared to experimental (B) group of animals
*- $p < 0,01$, # - $p < 0,01$

of animals under high food motivation condition, in the second case-under high water motivation condition [15]. As a result of summarized behavioral parameters (in both conflict situations) the selection of animals was made as of dominant and submissive rats.

Informational stress model is a modified version of active avoidance reaction [3,10,11,15]. Stressing procedure was performed in a special device, the so-called "stress box" [10,11]. Initially, we instigated in rats (Groups B) active avoidance reaction towards conditional signal metronome and then towards tone (within 15 days stressing procedure). In Groups C, after development of two active avoidance reactions, we carried out testing of two active avoidance reactions during one experimental session (within 45 days stressing procedure). The conditioned stimuli were applied in a random order. Each subsequent conditional signal within one minute interval was given to the animal only when it was in the central cell. Each trial contained 20 tests.

After every day stressing, we used to replace animals back to their groups in usual environmental conditions.

In order to study anxiety and depression we used "forced swim" [14,18], "elevated cross maze" [19] and "open-field" [17] tests. We determined the concentration of serotonin in hypothalamus of rats by immunoenzyme analyzer - ELISA reader. The data were processed statistically by Student's t criterion.

Results and their discussion. On the basis of summarized behavioral parameters revealed by animals in different conflict situations, we identified dominant and submissive animals both in control (A) and experimental groups (B, C).

According to "open-field" test, after development of two active avoidance reactions towards metronome and tone, the number of rearing of dominant and submissive rats of experimental groups B significantly decreased compared

to the rats of experimental groups A ($p < 0,05$) (Fig. 1). The number and time spent on central crossed squares reduced in submissive rats (Fig 1; 2). As a result of chronic stressing procedure, the number of central and outside crossed squares, rearing and time spent on central crossed squares significantly decreased in dominant and submissive rats of experimental groups C compared to the rats of both control groups A and experimental groups B (Fig. 1; 2). Duration of grooming activity increased in dominant rats of groups C in comparison with the rats of control groups A ($p < 0,01$) (Fig. 2). But, in case of submissive rats of groups C, duration of grooming activity increased compared to both control groups A and experimental groups B ($p < 0,01$) (Fig. 2).

After stressing procedure, according to “elevated cross maze” test, time spent on open arms of the elevated cross maze significantly reduced in dominant and submissive rats of groups C compared to rats of both control groups A and experimental groups B ($p < 0,01$) (Fig. 3).

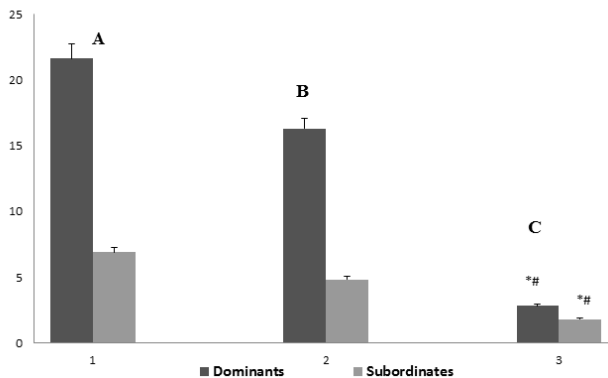


Fig. 3. “Elevated cross maze” test. The duration of time spent in the open arms (in seconds).

1. Control groups (A)
2. Experimental groups (B)
3. Experimental groups (C)

*- Compared to control (A) group of animals, # - Compared to experimental (B) group of animals., *- $p < 0,01$, # - $p < 0,01$

According to “forced swim” test, after stressing procedure duration of immobility in dominant and submissive rats of groups C increased in comparison with the rats of groups A and B ($p < 0,01$) (Fig. 4). But the mentioned index significantly decreased in case of dominant and submissive rats of groups B compared to those of control groups A ($p < 0,05$) (Fig. 4).

The obtained results showed that after stressing procedure, concentration of serotonin in hypothalamus significantly increased in dominant and submissive rats of both groups B and C (Fig. 5). In animal groups B, concentration of serotonin in hypothalamus is significantly higher than in control groups A ($p < 0,01$), but in animal groups C concentration of serotonin is significantly higher in comparison with the rats of both A and B groups ($p < 0,01$).

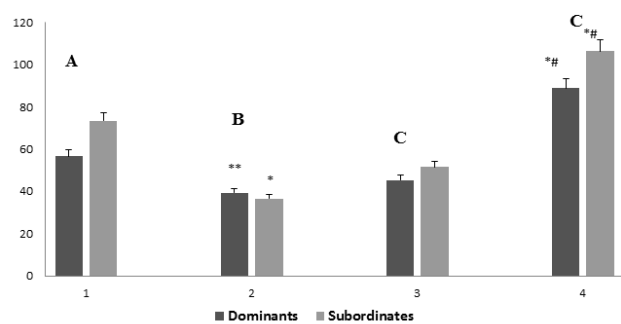


Fig. 4. “Forced swim” test. The duration of immobility in “forced swim” test (in seconds).

1. Control groups (A)
2. Experimental groups (B)
3. Experimental groups (C) (10 days stressing procedure of two active avoidance reactions during one experimental session)
4. Experimental groups (C) (stressing procedure within 45 days)

*- Compared to control (A) group of animals, # - Compared to experimental (B) group of animals., *- $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$, # - $p < 0,01$

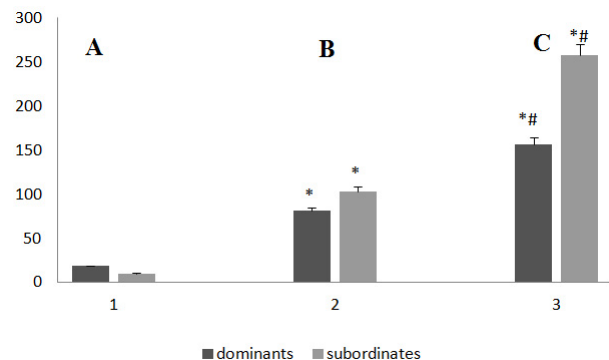


Fig. 5. The concentration of serotonin in the hypothalamus of rats (µg/mg protein).

1. Control groups (A)
2. Experimental groups (B)
3. Experimental groups (C)

*- Compared to control (A) group of animals, # - Compared to experimental (B) group of animals., *- $p < 0,01$, # - $p < 0,01$

Thus, after development of two active avoidance reactions towards metronome and tone within 15 days stressing procedure, the rats of experimental groups B did not demonstrate depression-like behavioral changes. At this stage of stressing procedure, according to “open-field” test, the number and time spent on central crossed squares and number of rearing decreased in submissive rats which was caused by increased emotional tension due to stressing procedure (Figs. 1,2). According to the existing research literature and the obtained results of our research show that submissive rats are of less resistance towards stressogenic impact [1,15].

According to the behavioral tests, due to the chronic stressing procedure dominant and submissive rats of groups

C demonstrated the increased emotional tension and depression-like behavioral changes.

During 30 days simultaneous testing of two active avoidance reactions, the percentage of correct reactions to conditional signals did not exceed 30-50% in animals on various hierarchical level.

Consequently, this task turned out to be completely unresolved for all rats regardless hierarchical status. We suppose that according to the given experiment („stress box“) the low percentage of correct responses is caused by pragmatic information deficiency. The rats could not perform adequate spatial-orientation behaviour and hence they were irritated with painful electric stimulator accordingly. Thus, according to the given experiment, inability of making correct decisions in the conditions of pragmatic information deficiency and high motivation of self-defensive behaviour, serves as a depression inducing factor.

It is noteworthy that according to „open-field“ test, as a result of chronic stressing procedure the duration of grooming increased both in dominant and submissive rats. On the basis of existing literary data, grooming is considered as the typical behavioural form of rodents that serves to regulate emotional tension. It is specifically activated during stress and that is why it is considered as one of the behavioral indicator [7,8,9]. Some of the researchers consider grooming in stress conditions as a means of blocking information flow [2]. Some authors consider grooming as a means of relaxation of emotional tension and manifestation of brain's self-regulatory action [8,9,15]. On the basis of existing literary data and the results obtained by us we assume that after chronic stressing procedure, the increased of grooming activity in dominant and submissive animals' behavior is one of the manifestations of self-regulatory behavioral activity and in this situation contributes to the relaxation of negative emotional tension of the stressed animals.

The obtained results show that due to chronic stressing procedure both dominant and submissive rats of experimental Groups C revealed depression like behavioral changes in „elevated cross maze“, „forced swim“ and „open-field“ tests. Stressing procedure caused sharp increase of serotonin concentration in hypothalamus of dominant and submissive rats in both experimental groups B and C. Concentration of serotonin was particularly high in the condition of chronic stress in Groups C. We suppose that such a sharp increase of serotonin concentration is caused by the peculiarities of stress model (uncontrollable stressor with electric painful irritation) used by us. According to the existing research literature, under inevitable painful irritation significantly increases activation of serotonergic neurons which at the initial stage, in our opinion, represents the demonstration of the body's self-regulatory mechanisms and is necessary for provoking relevant behavioral and physiological effects under uncontrollable stressogenic influence [6,13].

However, as a result of long-term stressogenic impact, the surplus amount of serotonin may itself become a reason of developed mental disorders and anxiety and which is demonstrated by our research results.

Conclusion. The obtained results showed that chronic stressing procedure performed on rats by using the mentioned informational stress model led to the development of depression both in dominant and submissive rats.

Research work is supported by Shota Rustaveli National Science Foundation grant FR/260/7-270/13

REFERENCES

1. Blanchard RJ., Dullog L., Markham C. Sexual and aggressive interactions in a visible burrow system with provisioned burrows. *Physiol. Behav.* 2001;72: 245-254.
2. Celis M. E., Torre E. Measurement of grooming behavior. In: *Methods in Neurosciences*, Ed Conn a., San Diego, New York: Academic Press; 1993: 359-378.
3. Chichinadze K., Domianidze T., Matitaishvili T., Labadze I., Pantsulaia I., Khananashvili M. Psychogenic stress induced depression: a new model. *Jornal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 2012; 48 (2): 154-159.
4. Domianidze T.R., Khananashvili M.M. Imipramin pharmacological effect on different stages of psychogenic stress in rats. *Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Series Biol.* A 2006; 32(5): 973-978.
5. Domianidze T., Matitaishvili T., Chichinadze K., Pantsulaia I., Khananashvili M. Chronic psychogenic stress as a factor in the formation of behavioral depression. *Georgian Medical News* 2011; 10: 86-91.
6. Graeff F.G. On serotonin and experimental anxiety. *Psychopharmacology* 2002;163: 467-476.
7. Kalueff A.V. Today and tomorrow of anxiety research. *Stress Behav.* 2003; 8: 145-147.
8. Kalueff A, Stewart A, Song C, Berridge K, Graybiel A, Fentress J. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience* 2016; 17:45-59.
9. Kalueff A, Tuohimaa P. The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research. *Journal of Neuroscience Methods* 2005;143: 169-177.
10. Khananashvili M. Informational Stress. *Georgian Nat. Acad. Sci. Publishing.* Tbilisi: 2008; 167.
11. Khananashvili M.M., Domianidze T.R. Nervous Model. Certificate 1506474; 1989: S.U.
12. Labadze I., Domianidze T., Matitaishvili T., Papashvili G., Khananashvili M. Social isolation rearing of rats decreases the nervous systems resistance to the psychogenic stress stimuli. *Georgian Medical News* 2006; 8(137): 82-85.
13. Maier SF., Watkins LR. Role of medial prefrontal cortex in coping and resilience. *Brain Res.* 2010;1355:52-60.
14. Mezardi T.J, Batista G.M, Portes A.C, Marino-Neto J, Lino-Oliveira C. Repeated rat-forced swim test: Reducing the

number of animals to evaluate gradual effects of antidepressants. *Journal of Neuroscience Methods* 2011;195(2): 200-205.

15. Matitaishvili T., Domianidze T., Emukhvari N., Khananashvili M. Behavioral characteristics of rats on various hierarchical level caused by acute informational stress. *Georgian Medical News* 2016; 3(252): 63-73.

16. Matitaishvili T., Domianidze T., Chichinadze K., Pantsulaia I., Khananashvili M. Study of self-regulating behavior at different stages of psychogenic stress before the formation of depressive-like state in rats. *Georgian Medical News* 2011; 2: 44-48.

17. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effect of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol.* 2003; 463(1-3): 3-33.

18. Surrathan A., Tomar A., Chattarji S. Effect of chronic and acute stress on rat behaviour in the forced-swim test. *Stress* 2010;13(6): 533-540.

19. Troakes C, Ingram C.D. Anxiety behavior of the male rat on the elevated plus maze: associated regional increase in c-fos mRNA expression and modulation by early maternal separation. *The International Journal on the Biology of Stress* 2009;195(4): 362-369.

20. Willner P, Mitchell PJ. The validity of animal model of predisposition to depression. *Behav. Pharmacol.* 2002; 13: 169-188.

SUMMARY

INFORMATIONAL STRESS AS A DEPRESSION INDUCING FACTOR (EXPERIMENTAL STUDY)

Matitaishvili T., Domianidze T., Burdjanadze G., Nadareishvili D., Khananashvili M.

I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

Chronic psychogenic stress represents the major initiating agent of psychoneural diseases including depression. We used informational stress model for the purpose of modeling chronic psychogenic stress and depression. The aim of the research was to study behavior of dominant and submissive rats at different stages of informational stress and during depression state. In order to study anxiety and depressive behavior of rats we used “forced swim”, “elevated cross maze” and “open-field” tests. The obtained results showed that chronic stressing procedure performed on rats by using the mentioned “informational” stress model led to the development of depression both in dominant and submissive rats. Stressing procedure caused sharp increase of serotonin concentration in hypothalamus of dominant and submissive rats. Under behavioral depression background, sharp increase of serotonin concentration in hypothalamus has been revealed which is caused by the peculiarities of stress model (by uncontrollable stressor. Specifically, by inevitable electric painful irritation)

Keywords: informational stress, depression, behavior, rats.

РЕЗЮМЕ

ИНФОРМАЦИОННЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ДЕПРЕССИЮ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Матитаишвили Т.Ц., Доминидзе Т.Р., Бурджанадзе Г.М., Надареншвили Д.К., Хананашвили М.М.

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

Хронический психогенный стресс является мощным провоцирующим фактором развития психоневрных заболеваний, в том числе и депрессии. С целью моделирования хронического психогенного стресса и депрессии использована модель информационного стресса. Изучено поведение доминантных и субмиссивных крыс на разных этапах развития стресса и в депрессивном состоянии. Для исследования тревожно-депрессивного поведения использованы тесты «принудительного плавания», «приподнятого крестообразного лабиринта» и «открытого поля». Показано, что хроническое стрессирование крыс с использованием модели информационного стресса вызывает развитие поведенческой депрессии как у доминантных, так и у субмиссивных крыс. На фоне поведенческой депрессии отмечается резкое увеличение уровня серотонина в гипоталамусе, что, по всей вероятности, вызвано особенностью модели стрессирования (неконтролируемый стрессор, в частности, неизбежное электро-болевое воздействие).

რეზიუმე

ინფორმაციული სტრესი როგორც დეპრესიის გამომწვევი ფაქტორი (ექსპერიმენტული კვლევა)

თ. მათითაიშვილი, თ. დომიანიძე, გ. ბურჯანაძე, დ. ნადარეიშვილი, მ. ხანანაშვილი

ი. ბერიტაშვილის სახ. ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ქრონიკული ფსიქოგენური სტრესი ფსიქონერვულ დაავადებათა, მათ შორის დეპრესიის გამომწვევ მძლავრ მაპროვოცირებელ ფაქტორს წარმოადგენს. ქრონიკული ფსიქოგენური სტრესის და დეპრესიის მოდელირების მიზნით გამოყენებული იყო ინფორმაციული სტრესის მოდელი. შესწავლილია დომინანტი და სუბმისიური ვირთავების ქცევა სტრესის განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე და დეპრესიული მდგომარეობის დროს. ცხოველების უფოთვით-დეპრესიული ქცევის

შესასწავლად გამოყენებული იყო “იძულებითი ცურვის”, “ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინთის”, “ღია ველის” ტესტები. ნაჩვენებია, რომ ვირთაგვების ქრონიკული სტრესირება ინფორმაციული სტრესის მოდელის გამოყენებით იწვევს ქცევითი დეპრესიის განვითარებას როგორც დომინანტ, ასევე სუბმისიურ

ვირთაგვებში. ქცევითი დეპრესიის ფონზე აღინიშნება პიპოთალამუსში სეროტონინის დონის მკვეთრი მატება, რაც სავარაუდოა, რომ გამოწვეულია სტრესირების მოდელის თავისებურებით (არაკონტროლირებადი სტრესორით, კეძოდ გარდაუვალი ელექტრო-მტკივნეული ზემოქმედებით).

IMPACT OF SMOKING HABITS ON THE STATE OF CHROMATIN AND MORPHOLOGY OF BUCCAL EPITHELIAL CELLS AMONG MEDICAL STUDENTS

¹Volkova O., ¹Ryabokon E., ²Magda I., ³Shckorbatov Y.

¹Kharkiv National Medical University; ²S.P. Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine; ³V.N.Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Smoking is a destructive habit, but is not perceived in society as a very harmful habit. People mostly are poorly aware of the hazards associated with smoking; in particular, among the students of medical higher educational institutions the percentage of smokers is high [1,16].

Professional position of physician provides an excellent opportunity to conduct propaganda about the dangers of smoking, because doctors are in contact with a large part of the population and, therefore, have the opportunity to help people change their behavior, give advice and recommendation to stop smoking, to answer questions related to the consequences of tobacco consumption. Even brief advice of health care professional about the harmful effects of smoking and importance of quitting is one of the effective methods of reducing smoking. However, the health worker himself should be an example for patients. If the recommendation is given by the doctor who smokes the patient's motivation to stop smoking is reduced [15]. Unfortunately, the smoking habit is not rare among medical students. The data of experimental observations on cytological changes, induced by smoking, presented in anonymous form, may be an additional argument among medical students against smoking habit.

In the number of works the changes in buccal cells of smokers were shown. For instance, oral keratinocytes were evaluated using flow cytometry. Among smokers compared to non-smokers, the DNA damages were registered. Namely, the DNA adducts (8-hydroxy-2'-deoxyguanine (8-OHdG) and benzo[a]pyrene (B[a]P)) were indicated. Other lesions, as increased DNA content, aneuploidy, percentage of cells in (S) and G(2)+(M) phases, and also apoptosis were registered[9].

The mean AgNOR numbers per nucleus in the group of smokers was higher than among non-smokers ($p<0.001$). The mean nuclear area (NA) of cells of smokers group

was significantly higher, than among non-smokers group ($p<0.05$). Authors hypothesize that results of both AgNOR counts and nuclear area show that cellular proliferation is significantly higher in the group of smokers and this can indicate shift towards dysplasia[14].

Experimental results revealed that NA, nuclear perimeter (NP), minimal nuclear diameter (ND-min), and maximal nuclear diameter (ND-max) values of the buccal mucosa cell nuclei of smokers were higher than those of non-smokers. The difference was statistically significant in the case of NA, ND-min, and ND-max values [6].

Mean NA for smokers was elevated compared with non-smokers. Mean cell area (CA) in smokers was decreased as compared to non-smokers but the difference was not statistically significant. Also, NA/CA ratio was elevated in smokers group. Authors suggest that the increase in NA and NA/CA ratio, and also decrease in CA are due to smoking [3].

An increase in NA, the NA/CA ratio, and ratio of maximum ND to minimum ND were observed, while a decrease in CA were observed in lateral surface of the tongue, buccal mucosa and floor of the mouth of smokers and also water-pipe users ($p\leq 0.001$). No statistically significant differences were observed in percent of karyorrhexis, vacuolization of cytoplasm, and two- or multilobed nuclei in oral mucosa of smokers, waterpipe users ($p=0.8$), and normal individuals ($p=0.9$) in buccal mucosa, tongue, and mouth floor areas. The parallel analysis revealed that the percentage of inflammation and Candida contamination among smokers ($p<0.001$) and waterpipe users ($p=0.002$) were higher than among non-smokers [10]. The statistically significant decrease in CA and an increase in NA and NA/CA ratio were observed in tobacco users [7]. Changes in buccal cell nucleus morphology among smoking students also were shown in [2]. The quantities of nuclei with tongue- and

broken egg-type protrusions, micronuclei, binuclear cells, as well as a significant decrease in CA and increase in NA and NA/CA ratio were detected in the group of smokers as compared to the control group. In authors' opinion, these changes indicate the presence of local inflammation resulting from the toxic effects of smoking products on the oral mucosa [2].

At the same time no differences between groups of 9 smoking and non-smoking women in micronuclei test in buccal cells were detected [4]. At the same time significantly high frequency of micronuclei ($p < 0.01$) and binucleate cells ($p < 0.05$) were observed in the group of smokers as compared to non-smokers. A dose-response relationship was observed between smoking and DNA damage [17]. In the study of 90 individuals of which 46 were smokers and 44 were non-smokers was found a statistically significant increase in the micronuclei quantity among smokers ($p < 0.05$) [5]. The mean percentage of aneuploid nucleus was statistically higher in the group of smokers (79.65%), as compared to the group of non-smokers (39.3%) [13].

The purpose of the present work was to investigate the morphology of buccal cells in relation to smoking habits among students. In this investigation the special attention is paid to changes in the state of chromatin condensation, previously non-studied comparatively among smokers and non-smokers. Also we investigated in comparative aspect the group of hookah smokers, this group of smokers previously not attracted the attention of many researchers.

Material and methods. The students of the Faculty of Dentistry and of the Medical Faculty of the Kharkiv National Medical University were used as goodwill donors of buccal epithelium cells. The study was performed in accordance with the European Convention on Human Rights and Biomedicine (1997) and also of Declarations and Recommendations of the First, the Second and the Third National (Ukrainian) Congresses of Bioethics (Kiev, Ukraine, 2001, 2004, 2007) and Ukrainian legislation. All participants gave written informed consent prior to participation in the research. The research was approved by the Board of Bioethics of the V.N. Karazin Kharkiv National University.

The 81 students with different smoking habits were examined. Cells of buccal epithelium were obtained from donor's cheek were obtained by scraping with sterile blunt spatula. Cells were stained by 2% orcein solution in 45% acetic acid [11]. Cells were photographed at a magnification $\times 400$ by microscope MICMED-7 (Russia). Morphometric measurements were performed on cell photographs. In sample of cells of each donor were assessed 100 cells and the mean values of all parameters were calculated. The heterochromatin granules quantity (HGQ) cell nucleus area (NA), cell

area (CA), nucleus perimeter (NP), and cell perimeter (CP) were assessed. All results were processed statistically by Student method. In Fig. 1-5 are presented mean values and standard errors of mean. The variants which significantly differ from control ($p > 0.05$) are marked by asterisk (*).

Results and their discussion. It was conducted a survey among 115 volunteer students of 2nd, 3^d year of study of the Dental Faculty and of 5th year of study of the Medical Faculty of Kharkov National Medical University, among which 66 (57.3%) girls and 49 (42.6%) of young men aged 17-25 years old.

According to the survey among smokers: 18% smokers start smoking up to 14 years old, 32% of students - from 14-16 years old, 40% at the age of 17-19 years old, and 10% started smoking after 19 years old.

Distribution of smokers by the number of cigarettes consumed daily shows that 78% of medical students smoked less than 10 cigarettes per day, 18% - about 20 cigarettes, more than one pack of up to 4% of all students participating in the survey.

All students taking part in experiment ($n=103$) were divided in connection to their smoking habits into 6 groups: consuming light cigarettes (L) $n=8$; consuming heavy cigarettes (H) $n=15$; united group of smokers of cigarettes $n=23$; consuming hookah (water-pipe) $n=13$; consuming both hookah and cigarettes $n=6$; and non-smoking students $n=38$.

In Fig. 1 are presented the data on the HGQ in buccal epithelium cells of students of groups with different smoking habits.

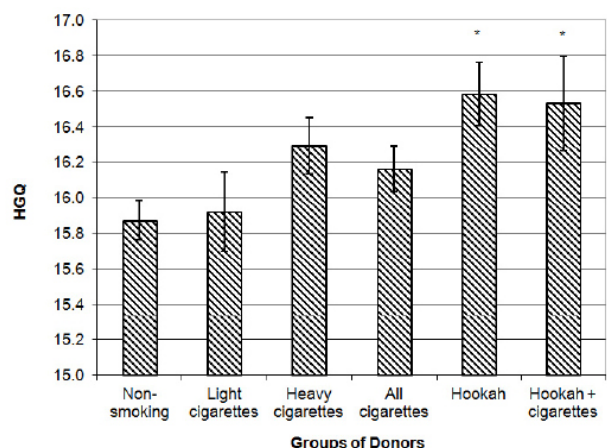


Fig. 1. HGQ (heterochromatin granules quantity) in buccal epithelium cells of non-smoking and smoking donors

The data of Fig. 1 demonstrate increase of HGQ, and therefore, chromatin condensation, among smokers of hookah (water pipe), in both variants; hookah only and hookah and also cigarettes. We observed only a tendency of increase of HGQ in cells of cigarette smokers.

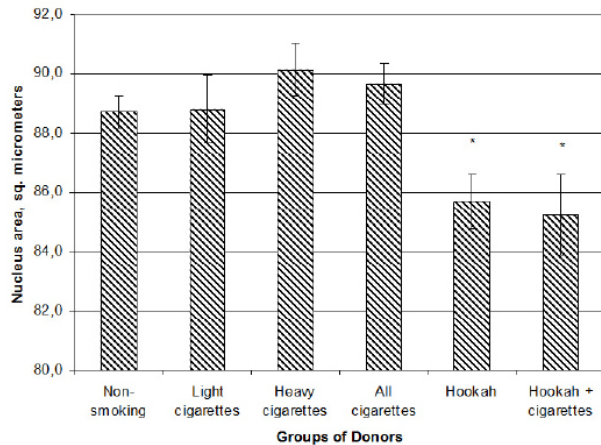


Fig. 2. Cell nucleus area (NA) in buccal epithelium cells of non-smoking and smoking donors

In the Fig. 2 are demonstrated data on nuclear area (NA) in cells. In our experiment only among hookah smoker was observed significant changes in NA. Decrease of NA was detected among smokers of hookah and cigarettes hookah.

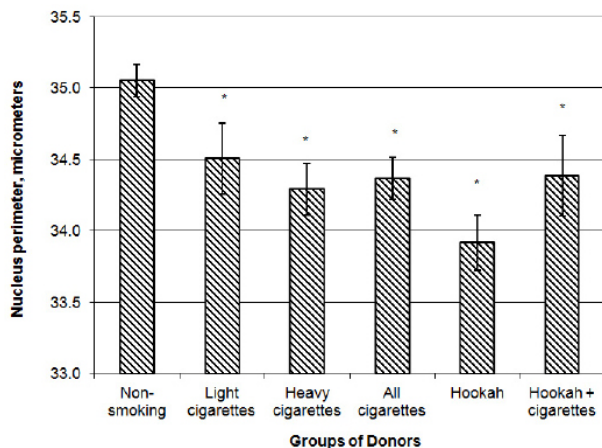


Fig. 3. Cell nucleus perimeter (NP) in buccal epithelium cells of non-smoking and smoking donors

In the Fig. 3 are presented data on nuclear perimeter (NP) in different groups of donors. As one can see, the PN proved to be most sensitive to smoking habits and decreased in all groups of smokers. The most decrease is shown for the group of hookah smokers. The NA in our experiment not changed significantly in heavy cigarettes smokers; only tendency of NA decrease was registered. In all other groups of smokers NA decrease was significant. Hookah smokers had the most effect on NA.

In the Fig. 4 are presented data on cell area (CA) among non-smokers and smokers. From the data of Fig. 4 it is seen that the CA decreased in all groups of smokers. Among smokers of heavy cigarettes it was observed only tendency of CA decrease, and in other groups it was significant. The cell perimeter (CP), like the NP, proved to be sensitive to smoking habits, demonstrating decrease in all groups of smokers (Fig. 5).

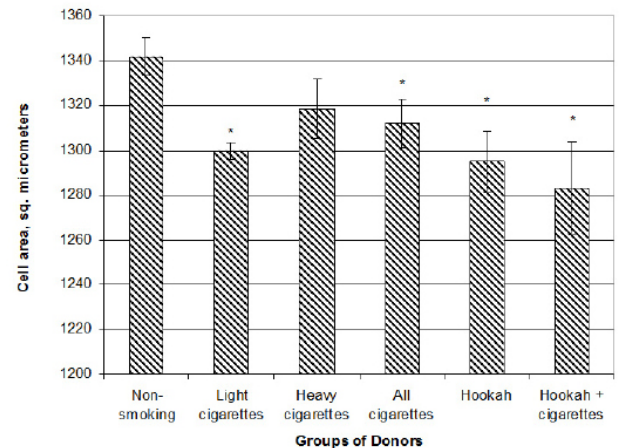


Fig. 4. Cell area (CA) in buccal epithelium cells of non-smoking and smoking donors

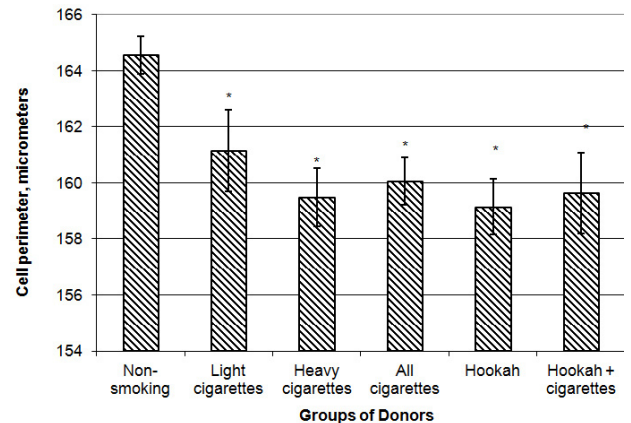


Fig. 5. Cell perimeter (CP) in buccal epithelium cells of non-smoking and smoking donors

It was previously demonstrated that different stress factors (inhibitors of metabolism, elevated sub lethal temperature, ultraviolet and microwave irradiation) induce the process of heterochromatinization in buccal cell nuclei [12]. Significant increase in the HGQ or heterochromatinization in nuclei of buccal cell epithelium in group of hookah smokers (Fig. 1) indicate the fact that cells are in the state of stress connected with factors of hookah (chemical factors of smoke and elevated temperature). As it is known the process of heterochromatinization is connected with decrease of transcriptional activity [8]. The fact that among other groups of smokers only in groups of hookah smokers the increase of heterochromatinization was observed, and in these groups NA decrease was the most indicates the more unfavorable effect of hookah smoking as compared to cigarettes smoking.

The data obtained in this work indicate changes in nuclear and cell dimensions of buccal epithelium cells among smokers. As a rule, among smokers are observed decrease of NA and CA, decrease of NP and CP. We connect these processes with elevated rate of apoptosis in buccal epithelium cells connected with smoking. As to CA decrease (Fig.

4), our experimental data are in a good agreement with results of works [2, 3, 7, 10]. Therefore, the observed in this work decrease of NA in buccal cells of smokers (Fig. 2) is in contradiction with results of works [2, 3, 6, 7, 10, 14] demonstrating increase of NA in cells of smokers. We also demonstrated decrease in NP (Fig. 3) that contradicts to results of NP increase in buccal epithelium cells of smokers [6, 14]. In our opinion, the only possible explanation of differences between our results and previously reported, may be connected with more intensive smoking in groups of smokers in Kharkiv.

Conclusions. Summing up, the smoking of cigarettes and hookah induces significant decrease in nuclear and cell perimeter and cell area in cells of buccal epithelium. Smoking of hookah induces, besides, the heterochromatinization in cell nucleus and the decrease of nuclear area. These data show unfavorable effects of smoking cigarettes and even more harmful effect of hookah smoking.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Almas K., Maroof F., Mcallister C., Freeman R. Smoking behaviour and knowledge in high school students in Riyadh and Belfast. *Odonto-Stomatologie Tropicale*. 2002; 25(98): 40-44.
2. Asadov R.I., Morozova E.N., Zabolotnaya S.V., Mikhailik T.A., Morozov V.N. Microscopic features of buccal epithelium in smokers students indo-drauidian race (By E. Hooton). *Research Result. Medicine and Pharmacy Series*. 2015; 1(6): 50-53.
3. Babuta S., Garg R., Mogra K., Dagal N. Cytomorphometrical analysis of exfoliated buccal mucosal cells: effect of smoking. *Acta Medica International*. 2014; 1(1): 26-31.
4. Blaszczyk E., Mielzynska-Svach D. Micronucleus assay in epithelial cells from the oral cavity and urinary tract in female smokers and non-smokers. *Environmental Biotechnology* 10 (2) 2014; 60-65.
5. Farha A.A.S. The effects of smoking on micronucleus frequencies in buccal cells of healthy Iraqi individuals. *World Journal of Pharmaceutical Research* 2015;4(9): 406-415.
6. Göregen M., Akgül H.M., Gündoğdu C. The cytological analysis of buccal mucosa cells in smokers. *Turk J Med Sci*. 2011; 41(2): 205-210.
7. Khot K., Deshmane S., Bagri-Manjarekar K., Warke D., Kotak K. A cytomorphometric analysis of oral mucosal changes in tobacco users. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine* 2015;6 (Suppl 1):S22-S24.
8. Krebs J.E., Goldstein E.S., Kilpatrick S.T. *Lewin's Genes XI*. Jones and Bartlett Learning, Burlington, MA: 2014; 940.
9. Schwartz J.L., Muscat J.E., Baker V., Larios E., Stephenson G.D., Guo W., Xie T., Gu X., Chung F.L. Oral cytology assessment by flow cytometry of DNA adducts, aneuploidy, proliferation and apoptosis shows differences between smokers and non-smokers. *Oral Oncol*. 2003; 39(8):842-854.
10. Seifi S., Feizi F., Mehdizadeh M., Khafri S., Ahmadi B. Evaluation of cytological alterations of oral mucosa in smokers and waterpipe users. *Cell J*. 2014; 15(4): 302-309.
11. Shckorbatov Y.G. He-Ne laser light induced changes in the state of chromatin in human cells. *Naturwissenschaften*. 1999; 86(9):452-453.
12. Shckorbatov Y. The state of chromatin as an integrative indicator of cell stress. In: *New Developments in Chromatin Research*, Editors: Neil M. Simpson and Valerie J. Stewart. Chapter 6. Nova Science Publishers, Inc. New York: 2012; 123-144.
13. Souto G.R., Caliani M.V., Lins C.E., de Aguiar M.C., de Abreu M.H., Mesquita R.A. Tobacco use increase the number of aneuploid nuclei in the clinically healthy oral epithelium. *J Oral Pathol Med*. 2010; 39(8):605-610.
14. Usta U., Berberoğlu U., Helvacı E., Altaner Ş., et al. Evaluation of cytological alterations in normal-appearing oral mucosal epithelia of smokers and non-smokers via AgNOR counts and nuclear morphometry. *Trakya Univ Tip Fak Derg*. 2008; 25(2):110-116.
15. Vinogradov P.B., Medyankin A.V., Solovyov L.N., Dmitruk I.I., Romashevskaya N.Y. The spread of harmful habits among medical students and their relation to it. *Problems of social hygiene, and medical history*. 1996; 1: 49-51 (in Russian).
16. Vokhmintseva L.V., Yuzenas T.P., Vanyunina V.V., Tereshchenkov A.O. The prevalence of tobacco smoking among students from 1th to 3th years of the Novosibirsk state medical university. *Journal of New Medical Technologies* 2010; 17(4): 205-208 (in Russian). <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2010/10B4.pdf>
17. Yadav A.S., Saini M. Increased frequency of nuclear anomalies in exfoliated buccal mucosa of cigarette smokers. *Journal of Entomology and Zoology Studies* 2015; 3(2): 7-10.

SUMMARY

IMPACT OF SMOKING HABITS ON THE STATE OF CHROMATIN AND MORPHOLOGY OF BUCCAL EPITHELIAL CELLS AMONG MEDICAL STUDENTS

¹Volkova O., ¹Ryabokon E., ²Magda I., ³Shckorbatov Y.

¹Kharkiv National Medical University; ²S.P. Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine; ³V.N.Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The cells of buccal epithelium were investigated in groups of smoking and non-smoking students. Cell samples were collected by scraping with blunt sterile spatula, stained with orcein and photographed. The

smoking of cigarettes and hookah induces significant decrease in nuclear and cell perimeter and cell area in cells of buccal epithelium. Smoking of hookah induces, besides, the heterochromatinization in cell nuclei and the decrease of nuclear area. The data obtained indicate stress reaction in cells (heterochromatinization) and apoptosis-related changes in cells (decrease of nuclear

and cell perimeter and cell area). These data show unfavorable effects of smoking cigarettes and even more harmful effect of hookah smoking.

Keywords: cell nucleus; heterochromatin; cell area; nuclear area; cell perimeter, nuclear perimeter; toxic effects of smoking.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ХРОМАТИНА И МОРФОЛОГИЮ КЛЕТОК БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

¹Волкова О.С., ¹Рябокони Е.Н., ²Магда И.Ю., ³Шкорбатов Ю.Г.

¹Харьковский национальный медицинский университет; ²Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины;

³Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

Клетки буккального эпителия исследовали в группах курящих и некурящих студентов. Пробы клеток отбирали, соскабливая посредством тупого стерильного шпателя, окрашивали орсеином и фотографировали. Морфометрические измерения проводились на микрофотографиях клеток. Курение сигарет и кальяна вызывает значительное снижение ядерного и клеточного периметров и площади клеток буккального эпителия.

Курение кальяна индуцирует гетерохроматинизацию в ядрах клеток и уменьшение площади ядер. Полученные данные указывают на стрессовую реакцию клеток (гетерохроматинизация) и связанные с апоптозом изменения в них (уменьшение площади ядер и периметра и площади клеток). Эти данные указывают на неблагоприятные последствия курения сигарет и еще более вредное воздействие курения кальяна.

რეზიუმე

მწვევლობის გავლენა ღოვის ღორწოვანი გარსის ეპითელიუმის ქრომატინსა და მორფოლოგიაზე სტუდენტ-მედიკოსებში

¹ო. ვოლკოვა, ¹ე. რიაბოკონი, ²ი. მაგდა, ³იუ. შკორბატოვი

¹ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ს. გრიგორიევის სახ. სამედიცინო რადიოლოგიის ინსტიტუტი; ³ვ. კარაზინის სახ. ხარკოვის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

მწვევლ და არამწვევლ სტუდენტებში გამოკვლეულია ღორწოვანი გარსის ეპითელიუმის უჯრედები. უჯრედების ნიმუშები ამოკვეთილი იყო ბლაგვი სტერილური შპატელის მეშვეობით, რის შემდეგაც შეიღებოდა ორსეინით და ფოტოგრაფირებული იქნა. მორფოლოგიური გაზომვები ჩატარდა უჯრედების მიკროფოტოგრაფიებზე. გამოვლინდა, რომ სიგარეტის და ჩილიმის

მოწვევა იწვევს ბირთვული და უჯრედული პერიმეტრის, უჯრედის ბუკალური ეპითელიუმის ფართობის მნიშვნელოვან შემცირებას. კვლევის შედეგები მიუთითებენ უჯრედების სტრესულ რეაქციაზე და აპოპტოზურ ცვლილებებზე. სტატის ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა ადამიანის ორგანიზმზე სიგარეტის და ჩილიმის მოწვევის საზიანო ზემოქმედების შესახებ.

INTRODUCTION OF UNIVERSAL HEALTH PROGRAM IN GEORGIA: PROBLEMS AND PERSPECTIVES

^{1,2}Verulava T., ²Jorbenadze R., ¹Barkalaia T.

¹Iliia State University; ²G. Chapidze Emergency Cardiology Center, Tbilisi, Georgia

In 2006 The Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia has launched implementation of “Health Insurance Programme for Socially Vulnerable Families”. Its aim was to ensure medical service for the population below the poverty line. In 2012 the Health insurance programme was extended to children aged 0-5, pensioner women above 60 years and men above 65 years, students and people with severe disabilities [1].

In 2007 Health Insurance programme covered only 4.1% of the population, in 2012 it increased up to 37.9%, together with persons covered under private and corporate Health insurance (12.9%), overall amounting was up to 50.8% insured persons [2].

Despite the extension of the state health care programme coverage, more than a half of the population of the country, about 2 millions of persons had no insurance and in most cases, were unable to cover the medical expenses from own pocket. It shall be mentioned that the number of visits to primary healthcare per person is 2.1 and with this indicator Georgia ends up second in comparison to European countries [3].

To settle the problem, Universal health program has been introduced since February 28, 2013. 2 300 000 uninsured persons became the beneficiaries of the Universal Healthcare programme. The programme aims at providing financial support for accessibility to healthcare to Georgian citizens who are not insured. First time in the history of the country the state programme extends to citizens of the country, as well as holders of neutral identification cards/neutral travel documents and individuals without citizenship status. The state money allocated for healthcare almost doubled from 2012 to 2013 and increased from 365 million to 634 million Gel [2].

Universal health care programme cover ambulatory consultations of a family physician, planned and urgent out-patient service, urgent in-patient treatment, planned surgical operation (including daycare inpatient) and related examinations in specified limit.

Universal Healthcare programme provides the beneficiary with the opportunity of free choice of a medical institution. The programme beneficiary has a right to select a healthcare provider throughout Georgia and register with any family physician. Further, in case of dissatisfaction with the service provided, a person can change the provider once in two months. There is no any limit for selection of a provider

when obtaining emergency in-patient or out-patient service. As for the planned in-patient service the beneficiary has to address the Agency of Social protection and obtain a voucher or a letter of guarantee. Any medical institution, which meets the requirements established by the law, is eligible to participate in Universal healthcare programme. After introduction of Universal Health programme, the visits of population for medical services have significantly increased. In February-April, 2014 Experts of WHO, USAID, WHO carried out assessment of one year results of Universal Health state programme. Simultaneously, with the technical assistance of USAID/HSSP was carried out the phone survey of the population on the satisfaction of obtained services and qualitative study of service providers and beneficiaries (Focus groups) for assessment of Universal Health Programme [4]. The survey showed that majority (96.4%) of the beneficiaries of Universal Health programme are satisfied or highly satisfied with hospital and/or urgent outpatient service, 80.3% of beneficiaries are satisfied or highly satisfied with planned outpatient service [4]. 84.1% of respondents on the planned outpatient component and 78.2% of planned hospitalization and urgent outpatient component indicated that the financial support of population is the most positive part of the Universal Health [4]; also, most of the beneficiaries mentioned the rights to free choice as one of the core positive factors of Universal Health. 7.6% of respondent’s dissatisfaction was mainly about the length of the waiting period for containing needed service [4].

The aim of the study is to analyze the address of beneficiaries prior and after Universal health i.e. the extent to which the visits of uninsured population to primary healthcare institutions has increase and also, the study of their satisfaction with mentioned programme.

Material and methods. Methodological basis for the study is the literature about Universal health program including scientific works and internal data. The study covers qualitative and quantitative components. Qualitative study implies identification of viewpoints of primary health personnel and healthcare experts with regard to Universal health programme. In terms of Qualitative component in-depth interviews were conducted with participation of the experts of the social protection Agency, primary health medical personnel and healthcare experts. Stratification random sampling was used for selection of primary health institutions. The types of medical institutions (outpatient, family medicine centers), as well as participation in the Universal Health Programme were used for stratification variables. 6

primary health institutions were selected. Stratification random selection method was used for selecting beneficiaries. Due to inaccessibility to sampling database, the respondents were selected at the primary health institutions randomly. In terms of the study 500 beneficiaries were questioned.

The study applied face-to-face interviewing method. The interviewing was done through special structured questionnaire. The questions were separately developed for each target group. In terms of the project two different types of questionnaires were used – for family doctors and primary health beneficiaries. Obtained data were analyzed by descriptive statistics.

Study limitations include random selection of primary health institutions, which were selected only in Tbilisi due to lowering expenses and possibility of conducting questionnaire within short time.

The study was approved by the Committee on the Ethics of the Ilia State University (Permit Number: 89-324). Participants provided informed consent. The consent was written.

Results and their discussion. According to our study, before introduction of Universal Health programme (UHP), 23% of respondents consulted family doctor, (10% of which did more than 3 times), 67% didn't address at all. After introduction of the programme, 49% of respondents have addresses 1 to 3 times, 27% more than 3 times, 21% of respondents didn't address at all (Fig. 1).

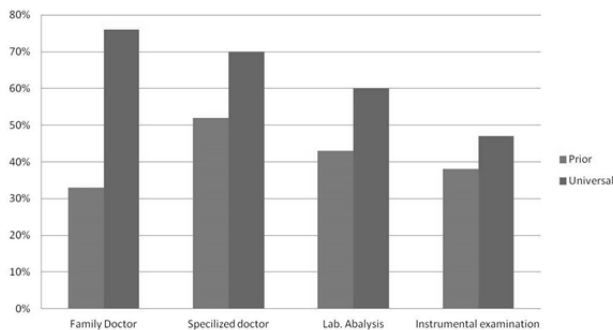


Fig. 1. Percentage comparison of visits of beneficiaries prior and after introduction Universal Health Programme

Prior to introduction of UHP, 34% of respondents addressed specialized doctor 1-3 times, 18% - more than 3 times, 48% didn't address at all. After introduction of the programme, 52% of respondents consulted with specialized doctor 1-3 times, 18% - more than 3 times, 30% didn't address at all. 67% of beneficiaries mentioned that they addressed specialized doctor via referral of a family doctor. 14% mentioned that they directly addressed specialized doctor without referral of family doctor; according to 19% of respondents they addressed specialized-doctor sometimes directly and sometimes through a referral (Fig. 1).

Prior to introduction of programme 31% of respondents took laboratory analysis during one year 1-3 times, 12% -

more than 3 times, 57% didn't use this service. During the last one year, in terms of UHP, 38% of beneficiaries took laboratory examination 1-3 times, 22% - more than 3 times, 40% - didn't take at all (Fig. 1).

As for instrumental examination, prior to introduction of the programme, during the year, 26% of respondents used it 1-3 times, 12% - 3 times, 62% didn't use it. After introduction of UHP during one year 37% of respondents took instrumental examination 1-3 times, 10% - more than 3 times, 53% - didn't use it all (Fig. 1).

Satisfaction level of beneficiaries with UHP is following: 35% of respondents are satisfied with the programme, 36% - are less satisfied, 2% express dissatisfaction, 27% hasn't utilized the programme yet but positively assess its existence; 53% of respondents state that prior they used private / corporate insurance; out of them 37% give priority to private/corporate insurance, 16%- give priority to universal health programme (Fig. 2).

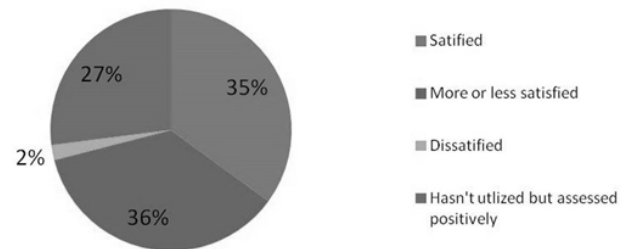


Fig. 2. Study of satisfaction of beneficiaries with Universal Health Programme

In assessment of positive sides of UHP the majority of answers were "Better than nothing" (80%) and "free of charge" (62%). Other positive sides mentioned by beneficiaries were the possibility to obtain specialist consultations (46%), free choices of outpatient service and the doctor (43%) (Fig. 3).

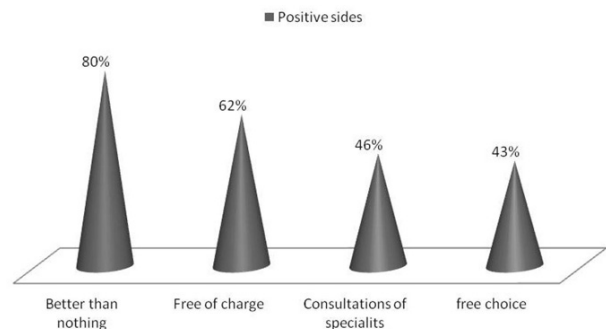


Fig. 3. Positive sides of Universal Health Programme by assessment of beneficiaries

As for negative side of the project the beneficiaries basically mentioned dissatisfaction with co-payment (71%), as well as limited list of services (68%) and medicines (63%) covered by the programme and absence of reimbursement for stomatologic services (45%) (Fig. 4).

Table. Percentage distribution of consultations of beneficiaries with family doctors and specialized doctors, a year prior to introduction of Universal Health Programme and after introduction

Number of visits of beneficiaries per day			
Family doctor		Specialized doctor	
Prior to programme	After introduction the programme	Prior to programme	After introduction the programme
50% - 8-10	70% - 12-20	100% - 5-10	60% - 8-10
40% - 10-12	30% - 20-25		40% - 10-15
10% - 12-15			

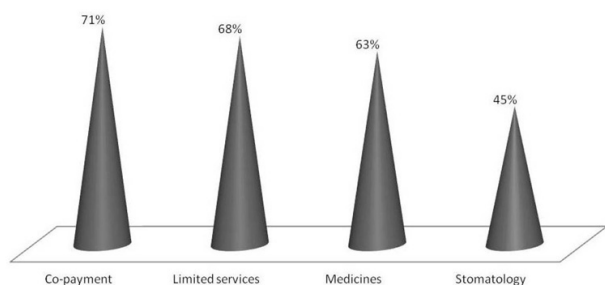


Fig. 4. Negative sides of Universal Health Programme by assessment of beneficiaries

In 6 outpatient clinics (three mixed types, two for juvenile and 1 for children) selected for study, 40 family doctors and 30 specialized doctors (pediatricians, neuropathologists ophthalmologists) were interviewed.

70% of family doctors mentioned that after introduction of UHP 15-20 patients visit them per day, and in 30% this number is 25. Half of the interviewed doctors stated that prior to introduction of UHP the visit number was 8-10, in 40% - 10-12, in 10% - 15 patients per day (Table). In case of specialized doctors, 60% have 10 patients per day, and 40% have 10-15 patients per day after introduction of UHP; prior to UHPe maximum 10 patients consulted with specialized doctors per day (Table).

80% of interviewed family doctors think that visits have considerably increased after introduction of UHP; 20% of family doctors consider this increase to be - insignificant. 60% of interviewed specialized doctors thinks that after introduction of UHP the visits of patients has increased insignificantly, 30% considers the number of visits to be slightly increased and 10% of doctors thinks that the number has increased significantly. Among specialized doctors, the pediatricians think that the number of patients has dramatically increased after introduction of the programme for children of the age of 0-5 (Fig. 5).

The Majority of Experts positively assessed UHP. According to them, the programme has many positive sides: financial accessibility to healthcare services, free choice of medical providers and doctors, treatment of many diseases, number of financed analysis and instrumental examinations.

According to expert's opinion, it is reasonable to extend outpatient service package and add some services, including coverage of some medicines to UHP.

Some experts thinks that the negative side of UHP is the long waiting time for planned surgical operations. Also, because of private insurance companies will lose clients hinder development of insurance market. Besides, the state fund will have monopoly on the insurance market and try to dictate fees to medical institutions; for short period it will result in decreasing medical service fees but in the long term perspective it will affect the quality of services. Further, it will negatively affect medical institutions, which will try to reduce work places and salaries.

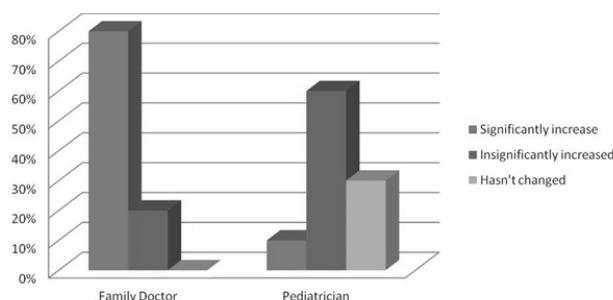


Fig. 5. The dynamics of visits to family doctors and specialized doctors, after introduction of Universal Health Programme

Interpretation of results/discourse

After introduction of Universal health Programme the visits to family doctors has increased by 43%, specialized doctors – 18%, programme beneficiaries took laboratory analysis by more that 17% prior to introduction of the programme, number of instrumental examinations increased by 9%.

Thus, after introduction of Universal Health Programme, the visits to the family doctor have considerably increased which is an important achievement of the primary health-care. In studying the satisfaction, the number of satisfied and dissatisfied beneficiaries was almost equal (35-36%). The negative side of the programme was the limit of medicines, laboratory-diagnostic examinations in the basic package of outpatient service.

Conclusions and recommendations. According to the study results, despite the serious advancements, there are still problems associated with the primary health care. The Universal Health Programme together with many positive factors, has many flaws that need corrections.

It is necessary to increase the financial accessibility of services linked with high expenses. In this regard, the volume of these services shall be increased. It is reasonable to engage private insurance companies in implementation of state health care programmes for effective use of available scarce resources. This will increase competitiveness and the quality on the health-care market together with decreasing of healthcare expenses.

REFERENCES

1. საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის ბრძანება 53/6 2006 წლის 15 თებერვალი - 2006 წლის ზოგიერთი სახელმწიფო პროგრამის დამტკიცების შესახებ
2. Health system performance assessment report, Tbilisi: MoLHSA; 2013.
3. The Government of Georgia. Universal Health Programme: Annual assessment report; 2015.
4. Verulava T. Health Policy. Ilia State University. Tbilisi: 2016.

SUMMARY

INTRODUCTION OF UNIVERSAL HEALTH PROGRAM IN GEORGIA: PROBLEMS AND PERSPECTIVES

^{1,2}Verulava T., ²Jorbenadze R., ¹Barkalaia T.

¹Ilia State University; ²G. Chapidze Emergency Cardiology Center, Tbilisi, Georgia

Since 2013, Georgia enacted Universal Healthcare (UHC) program. Inclusion of uninsured population in the UHC program will have a positive impact on their financial accessibility to the health services. The study aims to analyze the referral rate of the beneficiaries to the health service providers before introduction and after application of the UHC program, particularly, how much it increased the recently uninsured population referral to primary health care units, and also to study the level of satisfaction with the UHC program. Research was conducted by qualitative and quantitative methods. The target groups' (program beneficiaries, physicians, personnel of the Social Service Agency) opinions were identified by means of face-to-face interviews. Enactment of the UHC programs significantly raised the population referral to the family physicians, and the specialists. Insignificantly, but also increased the frequency of laboratory and diagnostic services. Despite the serious positive changes caused by UHC program implementation there still remain the problems in the primary healthcare system. Also, it is desirable to raise the financial availability of those medi-

cal services, which may cause catastrophic costs. In this respect, such medical services must be involved in the universal healthcare program and been expanded their scale. For the purpose of effective usage of the limited funds allocated for health care services provision, the private health insurance companies should be involved in UHC programs. This, together with the reduction of health care costs will increase a competition in the medical market, and enhance the quality of health service.

Keywords: Universal healthcare, Georgia.

РЕЗЮМЕ

ВНЕДРЕНИЕ ВСЕОБЩЕЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ГРУЗИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

^{1,2}Верулава Т.Н., ²Джорбенадзе Р.А., ¹Баркалаия Т.В.

¹Государственный университет Ильи; ²Центр неотложной кардиологии им. Г. Чапидзе, Тбилиси, Грузия

С 2013 г. в Грузии принята для внедрения Программа всеобщего здравоохранения (ПВЗ). Включение незастрахованного населения в ПВЗ обеспечит финансовую доступность услуг здравоохранения. Целью исследования явился анализ динамики обращаемости бенифициаров в первичные звенья здравоохранения перед внедрения и после внедрения Программы всеобщего здравоохранения в систему первичной медицинской помощи и изучение уровня удовлетворения программой. Исследование проводилось с использованием качественных и количественных методов. Внедрение программы ПВЗ значительно повысило частоту посещений населением семейного врача и специалистов; увеличило число потребления лабораторных и диагностических услуг. Несмотря на серьезные позитивные изменения, вызванные реализацией программы ПВЗ, в первичной системе здравоохранения по сей день остаются нерешенные проблемы. Авторы рекомендуют повысить финансовую доступность к дорогостоящим медицинским услугам и увеличить число услуг ПВЗ.

რეზიუმე

უნივერსალური ჯანდაცვის სისტემის დანერგვა საქართველოში: პრობლემები და პერსპექტივები

^{1,2}თ. ვერულავა, ²რ. ჯორბენადე, ¹თ. ბარკალია

¹ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²გ. ჩაფიძის სახ. გადაუდებელი კარდიოლოგიური ცენტრი, თბილისი, საქართველო

2013 წელს, საქართველოში საყოველთაო ჯანდაცვის პროგრამის შემოღებამ დადებითი გავლენა მოახ-

დინა ჯანდაცვის სერვისების ფინანსურ ხელმისაწვდომობაზე. კვლევის მიზანის წარმოადგენდა ბენიფიციართა მიერ პირველადი ჯანდაცვის ექიმთან მიმართვიანობის დინამიკის შესწავლა საყოველთაო ჯანდაცვის პროგრამის დანერგვამდე და დანერგვის შემდეგ, ასევე, სამედიცინო მომსახურების ხარისხის ანალიზი. კვლევა ჩატარდა ხარისხობრივი და რაოდენობრივი მეთოდების გამოყენებით. რაც შეეხება პროგრამის დანერგვის შედეგებს, საყოველთაო ჯანდაცვის პროგრამის შემოღებით მნიშვნელოვნად

გაიზარდა მოსახლეობის მიმართვიანობა ოჯახის ექიმებთან და სპეციალისტებთან, ლაბორატორიული და დიაგნოსტიკური სერვისების გამოყენების სიხშირე. სტატიის ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ მიუხედავად სერიოზული დადებითი ცვლილებებისა, პირველადი ჯანდაცვის სისტემაში ჯერ კიდევ არსებობს პრობლემები. სასურველია გაიზარდოს ჯანდაცვის ისეთ სერვისებზე ფინანსური ხელმისაწვდომობა, რომლებიც დაკავშირებულია დიდ ხარჯებთან.

LATIN AS A LANGUAGE OF INTERNATIONAL COMMUNICATIVE STATUS: MEDICINE OF THE 16TH-17TH CENTURIES

Bieliaieva O., Lysanets Yu., Melaschenko M.

*Ukrainian Medical Stomatological Academy, Department of Foreign Languages
with Latin Language and Medical Terminology, Poltava, Ukraine*

No sector of organized social activity can exist and develop without an appropriate system of objective knowledge, vital for this area – the science which exists de facto and is embodied in the language. Studies of modern communication processes in the field of science, and particularly in medicine, are impossible without the awareness of the unique role played by Latin in the accumulation, preservation and transfer of expertise, being the international language and actually the language of scientific progress.

The unique status of Latin has been substantiated and explained by Y. Tronskyi who stated that mastering the Latin language, both active and passive, has survived from ancient times as a continuous tradition. While many ancient languages are forgotten, and texts written in these languages have become the collections of obscure writings that modern science “decrypts” with more or less success and restores their previous meaning and sound, the Latin language developed differently. It has not only marked the beginning of the formation of the Romance, or “New Latin” languages, but after the termination of its existence as a means of communication in general, it continued to exist as a language of science, literature and official acts of the Catholic Church. In these limited functions, it went far beyond the territory occupied by its speakers in ancient times [7]. Therefore, it is logical that Latin became the fundamental principle of the scientific style, as evidenced by the countless works written in classical Latin, and those belonging to the “new Latin literature” and which served as the basis of modern scientific oral and written discourse.

Despite the fact that the researchers [1,4,6,8,12] attribute the emergence of the scientific style as a specific area of professional verbal creativity, designed to capture and reflect

scientific knowledge to the 15th-18th centuries, the proposed study presents the most significant, especially in terms of the history of medicine, professional Latin-language works that date from the 16th-17th centuries.

The choice of the 16th century as a starting point for this research is not only due to the fact that during this century a qualitative change of book and manuscript writing has occurred, which contributed to unprecedented development and dissemination of scientific knowledge in general and of biomedical area in particular, but also because of the fundamental changes in attitude towards the representatives of medical professions, since “in a wide range of diverse interests and expertise of prominent figures of the Renaissance, medicine occupied a place of honour” [5, p. 114]. Besides, the 16th century embraces the life and work of such prominent figures in the history of medicine, as Andreas Vesalius, Gabriele Fallopius, Bartolomeo Eustachi, and Girolamo Fracastoro. The 17th century, which is called the century of “scientific revolution”, left not less honourable names in the history of medicine – William Harvey, Marcello Malpighi, Thomas Willis, Jean Pecquet, Francis Glisson, Thomas Sydenham. In the context of our study, these prominent figures are also interesting due to the fact that their works were written in Latin and, as well as the work of predecessors, constitute the prototypes of modern scientific style, in particular of such genres as thesis, monograph, scientific article, scientific report, polemic presentation, textbook.

The 16th century gave birth to the first atlas of topographic anatomy “Tabulae externarum et internarum humani corporis partium” (“Tables of internal and external parts of the human body”, 1572) and “De ossibus foetus abortivi et infantis dimidium anni nati” (“On the bones of a miscar-

riage and a six-months-aged infant”, 1569) by a Dutchman W. Koiter; treatises by a Spaniard L. Mercado: “De essentiā, causis, signis et curatiōne febris malignae” (“On the nature, causes, symptoms and treatment of malignant fever”, 1574), “De muliērum affectionibus libri quatuor” (“Four books on women’s diseases”, 1579), “De morbōrum internōrum libri quatuor” (“Four books on internal medicine”, 1594); works by William Harvey’s predecessors – Andrea Cesalpino [9, p. 62] – “Peripateticōrum quaestiōnum libri V” (“Five books on peripatetics study”, 1571) and “De re anatomica” (“On the anatomical issue”) by Realdo Colombo, who provided the description of pulmonary circulation [2, p. 97].

Latin was the language of the “Titan of Anatomy” Andreas Vesalius (1514-1564) – a prominent reformer who freed medicine from the 1300 years long authority of Claudius Galen. Andreas Vesalius systematized, expanded and refined the centuries-old researches of the predecessors, corrected and, what is extremely important, explained the nature of many errors, and provided brilliant descriptions of major systems of the human body in the revolutionary work “De humāni corpōris fabricā libri septem” (“Seven books on the structure of the human body”, 1543) [2,3,5,10]. It can be said without exaggeration that “De humāni corpōris fabricā libri septem” contributed to the fact that anatomy became a separate academic subject.

As is known, at that time the scientific community negatively perceived the writings by Vesalius, who stated that Galen had described the structure of the monkey’s body instead of human. This statement led to the fact that Vesalius’s teacher – the prominent French anatomist Jacques Dubois (Jacob Silvius), who was Galen’s adherent, called his brilliant disciple, innovator of anatomy, “Vesanus” – from Latin “crazy” or “mad”. In 1551, a pamphlet by Silvius was published: “Vesani cuiusdam calumniae in Hippocrātis et Galeni rem anatomīcam depulsio”, more accurate original name with preserved contemporary spelling is “**Vaesani cuiusdam calumniarum in Hippocrātis Galenique rem anatomicam depulsio per Jacobum Sylvium**” (“Protection of anatomical works by Hippocrates and Galen from the Mad one’s defamation”) [10]. The uncompromising struggle of science retrogrades against Vesalius led to the fact that the ideas of this great reformer of anatomy were perceived by the European scientific community only in the 17th century.

Vesalius’s student – Gabriele Fallopius (circa 1523-1562) – also wrote his research in Latin, and, according to P. Karuzin, “surpassed his great teacher by accuracy of his descriptions” [3, p. 255]. The research results were presented in the work “Observatiōnes anatomicae” (“Anatomical observations”, 1561).

Equally important contribution to the world medicine and anatomy in particular was made by Bartolomeo Eustachius (1510-1574). Unfortunately, only 38 tables survived from his work “Romānae archetypae tabulae anatomicae” (“Ana-

tomical tables of the Romanesque archetype”); they were found and published by another Italian doctor – J. Lancisi, under the title “Tabulae anatomicae B. Eustachii, quas e tenebris tandem vindicatas praefatiōne notisque illustravit ac publice iuris fecit J. M. Lancisi” (“Anatomical tables of B. Eustachius that were finally freed from darkness, accompanied with a preface and notes and presented to the public by J.M. Lancisi”) [3].

The treatise on syphilis “Syphilis, sive morbus Gallicus” was also written in Latin. The authentic name of this treatise is “Syphilidis sive de morbo Gallico libri tres” (“Syphilis, or the French disease” – “Three books on syphilis or Gallic disease”, 1550) by the Italian doctor, poet, astronomer Girolamo (Jerome) Fracastoro, which stood at the origins of scientific epidemiology and first expressed the revolutionary idea of that time about the role of microorganisms in disease development. His work – “De contagiōne et contagiōsis morbis et eōrum curatiōne libri tres” (“Three books on the contagium, contagious diseases and their treatment”, 1546) was also in Latin. In this writing, the author accurately differentiated between such diseases as pestis (plague) and typhus (typhus), which had been previously united in one form - febris pestica (plague fever). Moreover, the difference between lepra graecōrum (elephantiasis) and lepra arabicum (leprosy) was found [5, p. 133]. Furthermore, the idea of infectiousness of tuberculosis was expressed for the first time [2, p. 103].

Latin was also the language of writings by one of the most famous Italian astronomers and surgeons of the 16th century, Professor of Anatomy University of Bologna, Julius Caesar Aranzi (circa 1529 / 1530-1589) – “De humāno foetu liber” (“Book about the human embryo”, 1564), “De tumoribus” (“On the tumors”, 1571), “Observatiōnes anatomicae” (“Anatomical observations”, 1579), “In Hippocrātes librum de vulneribus capitis commentarius brevis” (“A brief commentary on the book by Hippocrates on wounds of the head”, 1580), “Anatomicarum observatiōnes liber” (“Book of anatomical observations”, 1587) [3].

In the 17th century, Latin as a language of science was used by European scientists not less than in the previous century. In particular, the “revolutionary” work of William Harvey (1578-1657) was written in Latin – “Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus” (“Anatomical study on the movement of the heart and blood in animals”, 1628). This study, first published in Frankfurt, summarized the long-term observations of the scientist. It is commonly known that before Harvey, a misconception from Galen – that blood enters the heart from one half to another through small openings – was widespread and generally accepted in medical community. Instead, Harvey proved that the heart is a pump that circulates blood.

According to the scientific sources [9, p. 66], Harvey’s discoveries had many enemies – even the leading European universities refused to recognize his findings or treated them

with undisguised scepticism. According to C. Crignon, whose work is devoted to understanding of the essence of Harvey's discoveries by his contemporaries – both physicians and philosophers – Bernard Fontenelle (1657-1757) among them, in particular, asserts that “the strong presence of Galen's humoral model and temperaments in medical discourse until the end of the 18th century was a sign of failure of medical knowledge to break the link to old models” [11, p. 7].

The degree of rejection of Harvey's theory was eloquently proclaimed by his critics' thesis: “Mallem cum Galeno errare, quam cum Harveo circulare” (“We prefer better to be wrong with Galen than to recognize blood circulation with Harvey”) [2, p. 98]. One of Harvey's responses to the attacks from his Parisian opponent – Jean-Riolan, Jr. – was entitled “Exercitationes duae anatomicae de circulatione sanguinis ad J. Riolanum, filium” (“To Jean-Riolan, Jr.: Two anatomical studies on the blood flow”, 1649).

At the same time, a group of progressive scientists and thinkers of that time supported Harvey's ideas. As C. Crignon states, Rene Descartes was one of the first to recognize the significance of his discoveries. The prominent English statesman and philosopher Thomas Hobbes (1588-1679) was also among the supporters of Harvey. In his letter “De Corpore” (“On the body”, 1665), written in Latin, Thomas Hobbes put the discovery of circulatory system in the same row with the discoveries in astronomy made by Copernicus and Galileo. Another prominent figure of that time – Henry Moore (1614-1687) dedicated a poem to this breakthrough and also placed Harvey next to Copernicus and Galileo [11, p. 8].

Noteworthy is the fact that Fontenelle in “New dialogues of the dead” (“Nouveaux Dialogues des Morts”, 1683), which describes an imaginary meeting between Harvey, the representative of modern medicine, and Erasistratus, the representative of the ancient (Alexandria) medical school, put into Harvey's mouth the idea that he made so many experiments that no one even guesses. C. Crignon's idea that the main emphasis in this text is not on the novelty of discovery, but on its experimental nature, that is Harvey was able to provide conclusive evidence for his theory of blood circulation [11,p.11], serves as a proof that for Harvey's contemporaries one's own empirical research was much more valuable than its theoretical justification.

According to P. Karuzin [3], there is no field of anatomy, which would not have been influenced by the important discoveries of Marcello Malpighi (1628-1694) – a prominent Italian histologist and biologist, the founder of microscopic anatomy, who first succeeded to use the lenses with magnification by 180-times. Malpighi provided a description of his scientific achievements in the following works: “De viscerum structurā exercitatio anatomicā” (“Anatomical studies of the structure of entrails”), consisting of five chapters: “De hepate” (“On the liver”), “De cerebri cortice” (“The cerebral cortex”), “De renibus” (“On the kidneys”),

“De liene” (“On the spleen”), “De polypo cordis” (“On the heart polyp”); “De pulmonibus observationes anatomicae” (“Anatomical observation of the lungs”, 1661), “Dissertatio epistolica de bombyce” (“Studies on the silkworm”, 1669), “Anatomia plantarum” (“Anatomy of plants”, 1675-1679), “De formatione pilli in ovo” (“On the formations of hair-covering in the egg”, 1673), “De ovo incubato” (“On the artificially derived eggs”, 1675). It was Malpighi who accomplished what Harvey had not managed: in 1661, while studying the lungs of a frog under the microscope, he discovered the finest blood vessels, called capillaries (vasa capillaria), connecting veins and arteries.

Malpighi's contemporary – Thomas Willis (1621-1675) – the prominent English physician, anatomist and physiologist, who also wrote in Latin. He went down in the world history of medicine primarily as the author of fundamental work on the anatomical structure of the central nervous system and brain activity – “Cerebri anatomicae cui accessit nervorum descriptio et usus” (“Anatomy of the brain with the description and the function of nerves”, 1664). Willis's works such as “Pathologiae cerebri et nervosi generis specimen” (“Visual proof of types of abnormalities of the brain and nervous system”, 1667) and “De anima brutorum quae hominis vitalis ac sensitiva est: exercitationes duae” (“Two experiments on mentally ill people”, 1672) made a valuable contribution to neuroscience and psychiatry. The range of Willis's scientific interest also included other issues, described in “Dissertationes duae medicae de veneno pestilenti” (“Two medical researches on plague poison”, 1671) and “Diatribae duae medico-philosophicae de fermentatione et febribus” (“Medical and philosophical research on fermentation and fever in two volumes”, 1659).

Thomas Willis is also known as the author of “Pharmaceutice rationalis, sive diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore” (“The art of reasonable treatment, or two volumes on the effects of medications on the human body”, 1674-1675). Considering the fact that numerous clinical examples from the author's practice are followed by treatment regimens, excerpts from case histories, and post-mortem findings, Willis can be considered as one of the founders of such modern pharmaceutical industry as pharmacotherapy [2,3,5].

“Dissertatio anatomica de circulatione sanguinis et chyli motu” (“Anatomical studies of blood flow and movement of milky juice”, 1651) by the French anatomist Jean Pecquet (1622-1674) was also written in Latin. Pecquet's numerous vivisections proved the fallacy of Galen's thought as to the fact that the liver is the organ of blood formation.

The first medical case history, as well as complete clinical and anatomicopathological description of rickets, was provided by the English physician Francis Glisson (1597-1677) in his treatise “De rachitide, sive morbo puerili, qui vulgo the Rickets dicitur” (“On rickets, a childhood disease which

is everywhere called the English disease”, 1650). Glisson also conducted a detailed study of the liver, stomach and intestine in “Anatomia hepātis” (1659) and “Tractatus de ventriculo et intestinis” (1677). He also wrote the physico-philosophical treatise “De natura substantiae energetica seu de vita naturae, ejusque tribus facultatibus naturalibus” (“On the nature of energy substances, or on the nature with its three natural essences”, 1672).

Up to this time there is no textbook on pathology and therapy, which would not have mentioned the name of Thomas Sydenham (1624–1689) – one of the founders of clinical medicine [9, p. 69], whom the contemporaries called “the English Hippocrates”, “Shakespeare of medicine” [9,13], and Hermann Boerhaave later called “communis Europaeae praceptor” (“the teacher across the entire Europe”). Among Sydenham’s numerous works, one should mention the following: “Observationes medicae” (“Medical surveillance”, 1676), “De variolâ et morbo hysterico et hypochondriaco” (“On smallpox, hysteria and hypochondria”, 1682), “Tractatus de podagra et hydrôpe” (“On gout and dropsy”, 1863) which were written in Latin – the scientific language of that time.

Numerous epidemics, including plague and smallpox, which raged in London from 1661 to 1675, and clinical follow-up of their course, allowed Sydenham to differentiate between such diseases as variolâ (smallpox), rubeolâ (rubella), scarlatina (scarlet fever). The work “Methodus curandi febres, propriis observationibus superstructa” (“Method of treating fever, based on one’s own observations”, 1666) allows us to name Sydenham the most prominent epidemiologist of the 17th century [13].

Thus, the analyzed factual material showed that Latin for centuries acted as a full-fledged language with a clearly focused international communicative status, particularly in the biomedical sector. Serving as one of basic tools in scientific knowledge, Latin not only performed the epistemological function which was the priority for the development of medicine, but also served as a means of accumulation, reception, transmission and popularization of achievements in various areas of medical science.

REFERENCES

1. Беляєва О.М. Латинська мова як основний засіб збереження й інтернаціоналізації наукових медичних знань у XVIII–XIX століттях (на матеріалі латино мовних творів видатних медиків-вихідців з України). Науковий вісник Чернівецького університету; 2011. Вип. 565: 3–6.
2. Верхратський С.А., Заблудовський П.Ю. Історія медицини: посібн. Для студ. мед. інст-в. 4-е вид, випр. та доп. К.: Вища школа; 1991: 431.
3. Карузин П.И. Словарь анатомических терминов. С приложением кратких сведений по латинскому и греческому языкам и биографического словаря ученых. М.-Л.: Гос. изд-во “Главнаука”: 1928; 293.

4. Кожина М.Н., Котюрова М.П. О некоторых тенденциях функционирования единиц синтаксиса в русской научной речи (к вопросу об эволюции научного стиля). Стилль научной речи. М.: Наука; 1978: 3–23.
5. Мульгановский М.П. История медицины. М.: Гос. изд-во мед. лит-ры; 1961: 347.
6. Разинкина Н.М. Развитие языка английской научной литературы. Лингвостилистическое исследование. М.: Наука; 1978: 212.
7. Тронский И.М. Очерки из истории латинского языка. М.: Изд-во Академии Наук СССР; 1953: 272 с.
8. Швецова О.А. Становление жанра статьи в английской научной литературе. Язык и стиль научной литературы. Теоретические и прикладные проблемы: сб. научн. труд. Под ред. Цвиллинг М.Я. и др. М.: Наука; 1977: 34–47.
9. Шойфет М.С. Сто великих врачей. М.: Изд-во “Вече”; 2008: 528.
10. Calogirou D.K. Andreas Vesalius, quelques traits de sa vie et de ses observations sur le cœur. Histoire des sciences medicales 1974; T. VIII; № 1: 187–200.
11. Crignon C. La découverte de la circulation sanguine: révolution ou refonte? Gesnerus; 2011; 68(1): 5–25.
12. Licoppe G. Le latin et la politique. Les avatars du latin à travers les âges. Bruxelles: Musée de la Maison d’Erasmus; 2003: 62.
13. Portraits de Médecins. Thomas Sydenham. Médecin anglais (1624–1689) <http://medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/sydenham.htm>

SUMMARY

LATIN AS A LANGUAGE OF INTERNATIONAL COMMUNICATIVE STATUS: MEDICINE OF THE 16TH–17TH CENTURIES

Bieliaieva O., Lysanets Yu., Melaschenko M.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Department of Foreign Languages with Latin Language and Medical Terminology, Poltava, Ukraine

The research paper is of interdisciplinary nature, written at the crossroads of the history of medicine, functional stylistics and terminology science. The choice of the 16th century as a starting point of the study is due to the fact that quality changes in book and manuscript writing that took place during this period led to unprecedented development and dissemination of scientific knowledge, including biomedical. The 16th century embraces the life and work of such prominent figures in the history of medicine, as Andreas Vesalius, Gabriele Fallopius, Bartolomeo Eustachi, and Girolamo Fracastoro. The 17th century, which is called the century of “scientific revolution”, left not less honourable names in the history of medicine – William Harvey, Marcello Malpighi, Thomas Willis, Jean Pecquet, Francis Glisson, Thomas Sydenham. In the context of this study, these prominent figures are interesting due to the fact that

their works were written in Latin and constitute the prototypes of modern scientific style, in particular of such genres as thesis, monograph, scientific article, scientific report, polemic presentation, textbook. On the basis of extensive factual material, it has been demonstrated that during 16th-17th centuries, Latin acted as a fully developed language with a clearly oriented international status. As one of basic tools in scientific knowledge, Latin not only performed the epistemological function which was the priority for the development of medicine, but also served as a means of accumulation, reception, transmission and popularization of achievements in various areas of medical science.

Keywords: medical science in Latin, history of medicine, functional stylistics, terminology, communicative, epistemological, cumulative function of Latin.

РЕЗЮМЕ

ЛАТИНСКИЙ КАК МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЯЗЫК НАУЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ: МЕДИЦИНА XVI–XVII ВВ.

Беляева Е.Н., Лисанец Ю.В., Мелашенко М.П.

Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра иностранных языков с латинским языком и медицинской терминологией, Полтава, Украина

Работа имеет междисциплинарный характер, написана на стыке истории медицины, функциональной стилистики и терминоведения. Выбор XVI века в качестве отправной точки исследования обусловлен тем, что происшедшие в двадцать первом веке качественные изменения книжного и рукописного письма способствовали невиданному ранее развитию и расширению научных знаний, особенно медико-биологических. XVI век охватывает жизнь и творчество таких выдающихся деятелей в истории медицины, как Андреас Везалий, Габриеле Фаллопий, Бартоломео Эустахио и Джироламо Фракасторо. XVII век, который называют веком «научной революции», оставил не менее значительные имена в истории медицины – Уильям Гарвей, Марчелло Мальпиги, Томас Уиллис, Жан Пике, Фрэнсис Глиссон, Томас Сиденгам. В контексте данного исследования, эти выдающиеся деятели представляют интерес, так как их произведения написаны на латыни и могут рассматриваться как прототипы современного научного стиля, в частности, таких видов научной информации как тезисы, монография, научная статья, научный доклад, полемическое произведение, учебник. На основе анализа значительного фактического материала авторами продемонстрировано, что на протяжении XVI–XVII вв. латинский язык выступал полноценным языком с четко ориентированным международным коммуникативным статусом. Будучи одним из основных инструментов научного познания, латинский язык не только выполнял

гносеологическую функцию, но и служил средством кумуляции, рецепции, трансляции и популяризации достижений различных отраслей медицины.

რეზიუმე

ლათინური როგორც საერთაშორისო სამეცნიერო კომუნიკაციის ენა: მედიცინა XV-XVII სს.

ე. ბელიაევა, იუ. ლისანეცი, მ. მელაშენკო

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, უცხო ენების, ლათინური ენისა და სამედიცინო ტერმინოლოგიის კათედრა, პოლტავა, უკრაინა

ნაშრომი ინტერდისციპლინური ხასიათისაა და ეხება მედიცინის ისტორიის, ფუნქციური სტილისტიკის და ტერმინოლოგიის ურთიერთკავშირს.

XVI საუკუნის, როგორც კვლევის ძირითადი საკითხის არჩევა, განპირობებულია აღნიშნულ საუკუნეში წიგნიერებისა და დამწერლობის თვისებრივი ცვლილებებით, რამაც ხელი შეუწყო ამ პერიოდში მეცნიერული ცოდნის, განსაკუთრებით, სამედიცინო ბიოლოგიის განვითარებასა და გაფართოებას.

სწორედ XVI საუკუნეში ცხოვრობდნენ სამედიცინო დარგის ცნობილი მოღვაწეები: ანდრეას ვეზალი, გაბრიელე ფალოპი, ეუსტაქი ბარტოლომეო და ჯიროლამო ფრაკასტორო. არანაკლებ მნიშვნელოვანი სახელები დატოვა მედიცინის ისტორიაში XVII საუკუნემ, რომელსაც “მეცნიერული რევოლუციის” საუკუნესაც უწოდებენ: უილიამ ჰარვი, მარჩელო მალპიგი, თომას უილისი, ჟან პიკე, ფრენსის გლისონი, თომას სიდენჰემი. მოცემული კვლევის კონტექსტში ხსენებული გამოჩენილი მოღვაწეები იმდენად არიან საინტერესონი, რამდენადაც ლათინურ ენაზე დაწერილი მათი ნაშრომები შეიძლება განხილულ იქნას როგორც თანამედროვე სამეცნიერო ენის პროტოტიპები. კერძოდ, სამეცნიერო-საინფორმაციო ლიტერატურის ისეთი სახეობები, როგორიცაა: თეზისები, მონოგრაფია, სამეცნიერო სტატია, სამეცნიერო მოხსენება, პოლემიკური თხზულება, სახელმძღვანელო. იმდროინდელ ავტოთა ნაშრომებისა და ფაქტობრივი მასალების ანალიზის საფუძველზე ცხადი ხდება, რომ XVI-XVII საუკუნეებში ლათინური ენა კომუნიკაციის საერთაშორისო სტატუსის მქონე სრულყოფილი ენა იყო.

როგორც მეცნიერული ცოდნის ერთ-ერთი მთავარი ინსტრუმენტი - ლათინური ენა ასრულებდა არა მარტო გნოსეოლოგიურ ფუნქციას, არამედ, იყო მედიცინის სხვადასხვა დარგში მიღწევების, დაგროვების, აღქმის, გადაცემის და პოპულარიზაციის საშუალება.