

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 9 (282) Сентябрь 2018

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 9 (282) 2018

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК**

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Елене Гиоргадзе, Лиана Гогиашвили,
Нодар Гогешашвили, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили,
Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллинер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,
Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,
Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Otar Gerzmava, Elene Giorgadze,
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, Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili,
Ramaz Shengelia, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

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

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Нагрошвили И.Г., Прудков М.И., Шулутко А.М. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА И ТЯЖЕСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА.....	7
Tkachenko O., Chekhlov M., Riabokon A., Stoliarchuk E. RESULTS OF EVLT: RADIAL FIBER VERSUS BARE-TIP FIBER WITH CHEMICAL ASSISTANCE	12
Goldman A., Staub H., Wollina U. HYPERCALCEMIA DUE TO POLYMETHYLMETHACRYLATE INJECTIONS? (LITERATURE REVIEW AND CASE REPORTS)	17
Fomenko Yu., Cialkowska-Rysz A., Muravlyova L., Sirota V., Sapar B. ASSESSMENT OF DIRECT RESULTS OF CERVICAL CANCER COMBINED TREATMENT.....	21
Stetsyshyn R., Schukin D., Tsyganenko O., Danylchenko S. CONTACT ULTRASOUND LITHOTRIPSY DURING URETEROLITHIASIS THERAPY. AN ANALYSIS OF LATE POSTOPERATIVE COMPLICATIONS	25
Zhumakayeva A., Rakhimov K., Sirota V., Arystan L., Madiyarov A., Adekenov S. LONG-TERM RESULTS OF COMBINATION THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER.....	30
Andreychyn M., Kopcha V., Klymnyuk S., Andreichyn I., Kopcha Yu. THERMOSEMIOTICS OF ACUTE TONSILLITIS	35
Nikolaishvili M., Omiadze S., Shishniashvili T., Zurabashvili D., Parulava G. COMPLEX STUDY OF MEDICINAL PROPERTIES OF RADON IN MINERAL WATER OF TSKALTUBO AND ORAL CAVITY MINERALIZATION RECOVERY IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS	39
Karalashvili L., Kakabadze A., Uhryn M., Vyshnevskaya N., Ediberidze K., Kakabadze Z. BONE GRAFTS FOR RECONSTRUCTION OF BONE DEFECTS (REVIEW).....	44
Джапаридзе Ф.В., Шониа Н.О., Бакрадзе М.С. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КАРИЕСА, СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ШКОЛЬНИКОВ КОБУЛЕТСКОГО И ХЕЛВАЧАУРСКОГО МУНИЦИПАЛИТЕТОВ АДЖАРИИ И РАЗРАБОТКА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ	50
Иванов В.П., Юзвщина Е.В., Баранова О.Л., Савицкая Ю.В., Сухарев В.А. ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ФОРМИРОВАНИЕМ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ПОЛА	53
Копица Н.П., Гилёва Я.В., Вишневская И.Р., Петюнина О.В. БИОМАРКЕР ST2 КАК НОВЫЙ ПРЕДИКТОР ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	61
Лазиди Е.Л., Рудык Ю.С. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ И ГИПОНАТРИЕМИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ И КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ...	65
Колесникова Е.Н., Крахмалова Е.О., Трутаев С.И. ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	73
Terenda N., Petrashyk Y., Slobodian N., Lishtaba L., Yuriyiv K. MORBIDITY AND PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN UKRAINE: TRENDS AND FORECASTS UNTILL 2025.....	79
Kanashvili B., Saganelidze K., Ratiani L. CORRELATION OF RED BLOOD FACTORS IN POLYTRAUMA INDUCED SEPSIS AND SEPTIC SHOCK PATIENTS	82
Табукашвили Р.И., Капетивадзе В.И., Чаава Х.М., Гегешидзе Н.Д., Лазашвили Т.Ц., Маглаперидзе З.В. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ	87

Kakhniashvili T., Nikoleishvili L., Sherozia E., Shakarishvili R., Kurashvili R. HIGH MICROANGIOPATHY PREVALENCE IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA COMORBID TYPE 2 DIABETES PATIENTS.....	91
Nekhanevych O., Zhyliuk V., Logvinenko V., Onul N., Khomiak O. CARDIOVASCULAR SYSTEM AND MUSCULOSKELETAL CHANGES OF THE SPORTSMEN WITH POLYMORPHISMS OF COL1A1 GENE.....	95
Цискаришвили Ц.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.В., Мгебришвили Э.Дж., Цискаришвили Н.И. РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ РОЗАЦЕА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗНОМ ПЕРИОДЕ	99
Azanbayeva D., Batpenova G., Tarkina T., Algazina T., Kotlyarova T. CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ADOLESCENCE ACNE AND ACNE TARDA.....	103
Юрценюк О.С. ВЛИЯНИЕ УЧЕБНОЙ НАГРУЗКИ НА ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ (ОБЗОР)	107
Tsereteli M., Malania L., Tsereteli D., Tsagareishvili O., Vashakidze E. BLOODSTREAM INFECTIONS ASSOCIATED WITH INTENSIVE CARE UNIT AT A MULTIPROFILE HOSPITAL, TBILISI, GEORGIA.....	113
Panas M., Kyryk K., Dzhaliylova E., Kaminsky R., Kefeli-Ianovska L., Sokurenko L. THE EFFECT OF COMBINED ACTION OF ANTIBACTERIAL DRUGS WITH LOW-INTENSIVE LASER RADIATION ON CLINICAL STRAINS S. AUREUS AND S. SALIVARIUS IN THE ORAL CAVITY.....	116
Мазина Н.К., Мазин П.В., Коваленко А.Л. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФЕРОНА ПРИ ВИЧ- И ГЕРПЕСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА	121
Чебышев Н.В., Ларина С.Н., Беречкидзе И.А., Сахарова Т.В., Молодожникова Н.М. СТРУКТУРНЫЕ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКРОВОВ НЕМАТОД И ВОЗМОЖНОСТИ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР).....	129
Butko Ya., Ulanova V., Tkacheva O., Mishchenko O. HISTOLOGICAL EVALUATION OF THERAPEUTIC EFFECTS OF DEXPANTHENOL COMPOSITION WITH CERAMIDES IN RATS WITH SKIN BURN INJURY	134
Voloshchuk N., Taran I., Toziuk O., Chereshniuk I., Denysiuk O. INFLUENCE OF H2S DONOR ON CHANGES IN THE CELL CYCLE AND THE APOPTOSIS PROCESS INDUCED BY DICLOFENAC IN THE RAT GASTRIC MUCOSA.....	140
Квачадзе Т.И., Дгебуадзе М.А., Никопадзе Е.Г., Цагарели З.Г. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ МИОКАРДА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	145
Timofiychuk I., Savchuk T., Shvets V., Slobodian K., Slobodian O. EFFECT OF ESTROGENS ON THE FLUORESCENCE INTENSITY OF CATECHOLAMINES IN THE LIMBIC-HYPOTHALAMIC STRUCTURES OF THE BRAIN	150
Kikalishvili N., Beriashvili R., Muzashvili T., Burkadze G. PROLIFERATIVE/STEM CELL INDEX AND PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF PROLIFERATIVE PROCESSES IN ENDOMETRIUM.....	156
Deshko L. PATENTING OF MEDICINAL PRODUCTS: THE EXPERIENCE OF IMPLEMENTATION OF THE FLEXIBLE PROVISIONS OF THE TRIPS-PLUS AGREEMENT BY FOREIGN COUNTRIES AND THE FUNDAMENTAL PATENT REFORM IN UKRAINE	161
Федорченко В.И., Полянская В.П., Зачепило С.В., Боброва Н.А., Лобань Г.А. КОМПЛЕКСНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ ЭМУЛЬСИИ ЭВГЕНОЛА В ПОЛИСОРБАТЕ-80 НА ЭТАЛОННЫЙ ШТАММ Candida albicans ATCC 885-653.....	166
Зурабашвили Д.З., Парулава Г.К., Дарсания Т.Н. УРОВЕНЬ МУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ В ТАБАЧНОМ ДЫМЕ.....	170

НАУКА

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА И ТЯЖЕСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА

¹Нагрошвили И.Г., ²Прудков М.И., ³Шулутко А.М.

¹ГБУЗ СК «Кисловодская ГБ», Кисловодск; ²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург;
³Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Желчнокаменной болезнью страдают 10-15% населения развитых стран [1,6,7,10], у 20% из них развивается острый холецистит [12]. Согласно данным Международного проспективного мультицентрового исследования по проверке Шкалы тяжести сепсиса Всемирного общества неотложной хирургии, острый холецистит является причиной осложненной интраабдоминальной инфекции у 18,5% больных — второй по частоте после острого аппендицита [9]. Несмотря на частую встречаемость этого заболевания в повседневной практике, интерес к проблеме лечения острого холецистита не уменьшается. При поиске в научной электронной библиотеке e-library.ru [2] по запросу «острый холецистит» за последние 10 лет (2009-2018 гг.) обнаружено 798 публикаций и 32 диссертации на соискание ученой степени кандидата или доктора медицинских наук, а в электронно-поисковой системе PubMed выявлено 2519 публикаций за тот же период [15].

Более чем за 135 лет, прошедших после выполнения хирургом Carl J. Langenbuch первой холецистэктомии, предложено множество способов хирургического лечения больных острым холециститом. В настоящее время используются разнообразные, в том числе и малоинвазивные операции как радикальные, так и паллиативные, а также многочисленные одно- и многокомпонентные схемы хирургического лечения больных острым холециститом. Однако, по сей день отсутствует единая тактика лечения острого холецистита, не определен и выбор оптимального вмешательства при различных степенях его тяжести, что обусловлено разнообразным подходом к представлению полученных данных о результатах лечения.

Традиционно результаты применения различных вмешательств сравнивают с показателями частоты возникших осложнений, летальности, длительности послеоперационного лечения. Показатели частоты осложнений хирургического лечения острого холецистита варьируют в широких пределах, что связано с множеством факторов: особенности контингента больных, длительность заболевания и консервативной терапии, используемые технологии и количество хирургических вмешательств.

Стандарта описания осложнений в исследованиях по сей день не существует. Многие авторы сообщают только об осложнениях, которые важны для характеристики вмешательства, не упоминая менее значимые. Почти в 80% исследованных при описании осложнений не предоставляется никакой информации об их тяжести [8].

Попытки стандартизации публикаций об осложнениях привели к созданию различных классификаций и шкал тяжести. Clavien P.A. et al. [4] предложили классификацию осложнений хирургических операций, тяжесть которых определяется по инвазивности методов лечения, необходимых для их коррекции. Спустя 10 лет рутинного использования эта классификация модифицирована в классификацию Clavien-Dindo [5], разделяющую ослож-

нения на 5 степеней тяжести. В ней выделены группы осложнений, требующие интенсивной терапии, в т.ч. и в отделениях реанимации, что ставит перед необходимостью увеличения материальных затрат и финансирования для внедрения и использования определенных вмешательств или схем лечения осложнений. При использовании классификации Clavien-Dindo указывается одно наиболее тяжелое осложнение, возникшее у пациента, а другие, более легкой степени тяжести, «игнорируются» и, соответственно, общую частоту осложнений после хирургических вмешательств определить становится невозможно.

Strasberg et al., изучив результаты исследований, в которых использовали классификацию осложнений Clavien-Dindo, обнаружили, что во многих статьях авторы объединяли осложнения разных уровней тяжести, например, IVa и IVb - в одну степень тяжести. Они предложили систему оценки тяжести осложнений «Accordion» (Accordion Severity Classification of Postoperative Complications), названную так ввиду наличия двух её вариантов - сокращенного и расширенного. Сокращенный вариант более удобен для применения в ежедневной практике в сравнении с классификацией Clavien-Dindo [13]. В случаях больших по объему сложных вмешательств, при которых развивается множество осложнений тяжелой степени и возникает необходимость разделять их, используется расширенный вариант классификации «Accordion».

При наличии нескольких осложнений после вмешательства используется система оценки Comprehensive Complication Index - Комплексный индекс осложнений (CCI) [3,11]. В отличие от классификации Clavien-Dindo, основанной на ординарной шкале, по которой выбирают одно, наиболее тяжелое послеоперационное осложнение, CCI учитывает все послеоперационные осложнения и их относительную тяжесть.

К недостаткам этой классификации следует отнести сложность расчета и интерпретации, затрудняющие ее применение в повседневной хирургической практике. Следует отметить, что ни в этой, ни в любой другой, известной нам классификации, не учитывается тяжесть возникших интраоперационных осложнений, которые нередко серьезно влияют на результаты лечения пациента.

Целью исследования являлась оценка риска и тяжести интра- и послеоперационных осложнений, возникших в результате хирургического лечения острого холецистита и разработка интегрального индекса тяжести осложнений хирургического лечения для сравнения рисков и тяжести осложнений при использовании различных хирургических технологий и тактических схем.

Материал и методы. Проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование 754 пациентов, прооперированных по поводу острого холецистита в 8 стационарах городов Москва, Екатеринбург, Волгоград и Кисловодск в течение одного года. Из них мужчин было 207, женщин 547

(соотношение 1:2,6) в возрасте от 16 лет до 91 года, средний возраст - 57,8±15,7 года. 361 (47,9%) больной был в возрасте 60 лет и старше, 113 (15,0%) - 75 и более лет.

Физический статус 193 (25,5%) пациентов оценён как ASA I, 319 (42,3%) - ASA II, 214 (28,4%) – ASA III. Статус 28 (3,7%) пациентов соответствовал IV классу по ASA.

Для систематизации данных и возможности сравнения результатов лечения, пациенты с учетом тяжести заболевания разделены на 4 группы. 3 группы включали больных без заболеваний протоков и раличались по тяжести острого холецистита, которая оценивалась согласно критериям Токийских рекомендаций [14]. Среди 647 (85,8%) пациентов острый холецистит легкой степени тяжести отмечался у 213 (33%), средней тяжести - у 417 (64,4%), тяжелой - у 17 (2,6%). IV группа включала 107 больных острым холециститом в сочетании с патологией желчевыводящих протоков; формирование этой группы обусловлено необходимостью санации желчных путей, что требует расширения объема вмешательства либо многоэтапного лечения и сопряжено с усложнением хирургической тактики и дополнительными рисками и затратами.

Всем пациентам (n=754) проведена операция на желчном пузыре, из них 708 (93,9%) больным - радикальная операция. Всего выполнено 948 вмешательств - в один или несколько этапов и в различных комбинациях. В стационарах, в зависимости от наличия технических возможностей

и принятой тактики, использовались разные по объему и характеру операции: все варианты холецистэктомий (лапароскопические, в т.ч. единым доступом и минилапароскопическими инструментами, а также минилапаротомным доступом и «традиционные»), диапневтические вмешательства под контролем УЗИ или холецистостомии в качестве первого или единственного этапа лечения, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, выполняемая до или после холецистэктомии.

Изучены результаты лечения больных и возникшие в ходе и после вмешательств осложнения.

Для интегральной оценки частоты и тяжести интра- и послеоперационных осложнений предложена модификация сокращенного варианта шкалы «Accordion», усовершенствованная нами путем добавления балльной оценки тяжести осложнений. Модифицированную шкалу использовали для сравнения результатов хирургического лечения больных острым холециститом.

Каждой степени осложнений присвоено определенное число баллов с учетом увеличивающегося негативного влияния на здоровье пациента с возрастанием его тяжести: осложнения лёгкой степени — 1 балл, средней тяжести — 2, тяжелой — 4. Летальный исход оценен в 8 баллов.

Сравнительный анализ классификаций Clavien-Dindo, вариантов шкалы «Accordion» и предложенной нами её модификации представлен в таблице 1.

Таблица 1. Классификация тяжести осложнений Clavien-Dindo, варианты шкалы «Accordion» и предложенная нами её модификация

Характеристика осложнений	Классификация осложнений			Балл
	Clavien-Dindo	“Accordion” расш.	“Accordion” сокр.	
Любое отклонение от нормального течения в послеоперационном периоде, не требующее медикаментозного лечения или повторных вмешательств. Допустимо применение анальгетиков, антиэметиков, диуретиков, электролитов, физиотерапии. Раневая инфекция, требующая только перевязок	I	1 - легкое	1 - легкое	1
Осложнения, требующие лечения препаратами иными, чем при осложнениях первой степени, которые ставят перед необходимостью осуществления переливания препаратов крови и полного парентерального питания	II	2 - средней тяжести	2 - средней тяжести	2
Осложнения, требующие хирургических, эндоскопических вмешательств или манипуляций под радиологическим контролем: - без использования общего обезболивания	III	3 – тяжелое – не требующее общей анестезии	3 - тяжелое	4
	IIIa			
- под общим обезболиванием	IIIб	4 – тяжелое – операция под общей анестезией		
Жизнеугрожающие осложнения, требующие интенсивной терапии - недостаточность одного органа - полиорганная недостаточность	IV IVa IVb	5 – тяжелое – органная недостаточность		
Летальный исход	V	6 - смерть	4 - смерть	8

Тяжесть интраоперационных осложнений трактовали аналогично таковой послеоперационных. К легкой степени относили осложнения, существенно не влияющие на ход вмешательств (незначительное кровотечение из ложа желчного пузыря или пузырной артерии, перфорация пузырного протока, устраненные без изменения доступа). Коррекция осложнений средней тяжести требовала значительного отклонения от «нормального» хода операции или конверсию оперативного доступа на подбный по травматичности (тампонирование ложа желчного пузыря или выполнение минилапаротомии для остановки кровотечения, развившегося во время лапароскопической холецистэктомии) либо существенного изменения «стандартного» послеоперационного лечения (переливание препаратов крови для коррекции постгеморрагической анемии, развившейся в результате интраоперационной кровопотери). Возникновение тяжёлого осложнения требует повторного оперативного или эндоскопического вмешательства, либо сопровождается органной дисфункцией, или его невозможно устранить без значительных неблагоприятных последствий для больного (повреждение холедоха, выявленное после завершения операции). Учитывая большую травматичность лапаротомного доступа в сравнении с минилапаротомным или лапароскопическим, а также большой риск развития осложнений при его применении (послеоперационные грыжи, свищи), переход на лапаротомию для ликвидации осложнения, возникшего во время выполнения малоинвазивного вмешательства, относили к тяжелым осложнениям.

Интегральный индекс тяжести осложнений (ИИТО) хирургического лечения определяли по отношению суммы баллов всех развившихся осложнений у одного пациента к общему числу оперированных больных:

$$\text{Интегральный индекс тяжести осложнений} = \frac{x_1 + 2x_2 + 4x_3 + 8x_4}{n}$$

- x_1 — количество осложнений легкой степени тяжести;
- x_2 — кол-во осложнений средней тяжести;
- x_3 — кол-во тяжелых осложнений;
- x_4 — кол-во летальных исходов;
- n — число оперированных больных.

Расчёт ИИТО позволяет сравнить риски и тяжесть осложнений при использовании различных хирургических технологий и тактических схем у больных острым холециститом.

Результаты и их обсуждение. Больным острым холециститом легкой степени тяжести выполнено 202 холецистэктомии лапароскопическим (ЛХЭ), минилапаротомным (МХЭ) и открытым (ОХЭ) способами.

Из таблицы 2 следует, что наиболее безопасной технологией у больных острым холециститом легкой степени, как и следовало ожидать, оказалась ЛХЭ (0,21 балла).

Применение МХЭ для лечения больных этой группы менее целесообразно, поскольку интегральный индекс тяжести осложнений был несколько выше - 0,23 балла на одного больного. При этом не следует забывать, что болевой синдром после этой операции более выражен, а косметический результат хуже.

Самым благоприятным вариантом лечения этой категории больных является использование ОХЭ, которая по всем показателям (ИИТО, болевой синдром, косметический результат) значительно уступает приведенным выше операциям.

Использование ИИТО позволяет прогнозировать результаты и оптимизировать тактику хирургического лечения. Например, в лечении больных острым холециститом средней тяжести, включенных в исследование, применялись все три основных вида холецистэктомии, однако в различных стационарах частота использования малоинвазивных вариантов вмешательства была разной, а в 4 клиниках из 8 МХЭ не использовалась. На основании полученных данных мы смоделировали несколько возможных схем сочетания хирургических технологий и оценили безопасность их применения.

Частота выявления благоприятных условий для успешного и безопасного выполнения ЛХЭ в разных клиниках существенно отличалась, достигая 80% от числа больных острым холециститом средней степени тяжести. Это позволяет считать ЛХЭ основной операцией у больных данной группы.

При использовании ОХЭ в качестве метода резерва у оставшихся 20% больных, расчетная величина ИИТО составила 0,5 балла, что значительно лучше, чем при исполь-

Таблица 2. Интегральный индекс тяжести осложнений холецистэктомий у больных острым холециститом легкой степени тяжести

Операция	Осложнения, баллы		Всего баллов	Число больных	ИИТО, баллы
	интраоп.	послеоп.			
ЛХЭ	8	15	23	107	0,21
МХЭ	5	14	19	82	0,23
ОХЭ	-	5	5	13	0,38

Таблица 3. Интегральный индекс тяжести осложнений отдельных вмешательств у больных с сочетанием острого холецистита и патологии желчных протоков

Операция	Сумма баллов осложнений	ИИТО на 1 вмеш-во, баллы
ЛХЭ (n=15)	15	1,00
МХЭ (n=66)	28	0,42
ОХЭ (n=21)	20	0,95
ДХ (n=26)	24	0,92
ХЛТ+Т-др. (n=50)	35	0,70
УЗД (n=11)	4	0,36
ЭПСТ (n=36)	14	0,39
ФХС+литозэкстр. (n=54)	22	0,41

ДХ — дренирование холедоха; ХЛТ+Т-др. - холедохолитотомия и дренирование холедоха Т-образным дренажем; УЗД — дренирование желчного пузыря под контролем УЗИ; ЭПСТ — эндоскопическая папиллосфинктеротомия; ФХС+ литозэкстр. — фиброхоледохоскопия и литозэкстрация

зовании ОХЭ в качестве основного и единственного метода лечения (ИИТО 0,9 балла). качестве основной операции в технически простых ситуациях, МХЭ - в случаях средней сложности и сложных вмешательствах, ОХЭ - метод резерва (в нашем исследовании частота их использования была 15%, 80% и 5%, соответственно) - интегральной индекс тяжести осложнений оказался наименьшим - 0,37 балла. Таким образом, наиболее безопасным у больных острым холециститом средней тяжести в плане развития осложнений является вариант, сочетающий преимущества ЛХЭ и МХЭ при выполнении операций различной сложности.

Применение модифицированной нами шкалы тяжести осложнений и ИИТО позволяет сравнивать результаты применения многоэтапных схем хирургического лечения. Так, при проведении многоцентрового исследования обнаружено, что у 107 больных с сочетанием острого холецистита и патологии желчевыводящих протоков использовано 33 комбинации различных вмешательств. Для того, чтобы сравнить безопасность их применения, рассчитали ИИТО отдельных операций в этой группе больных (таблица 3).

Интегральный индекс тяжести осложнений отдельных вмешательств позволяет рассчитать его и для различных многокомпонентных схем хирургического лечения. ИИТО различных операций, используемых в комплексе лечения, суммируются: ИИТО широко используемой схемы лечения (эндоскопическая папиллосфинктеротомия в качестве первого этапа лечения и последующая лапароскопическая холецистэктомия) пациентов с сочетанием острого холецистита и патологии желчных протоков составил $0,39+1,0=1,39$ балла.

При использовании трехэтапной схемы лечения данной категории больных, в частности, выполнения УЗД для купирования острого холецистита и разгрузки билиарного дерева, с последующей ЭПСТ и, как окончательного этапа - ЛХЭ, ИИТО составил $0,36+0,39+1,0=1,75$ балла. Таким образом, использование дополнительного этапа негативно повлияло на прогноз возникновения и тяжесть осложнений при использовании этой схемы лечения.

Выводы. Предложенные нами модификация шкалы и интегральный индекс тяжести осложнений универсальны, позволяют оценить и сравнить безопасность тех или иных видов оперативного лечения и применяемых хирургических схем и, при наличии достаточного объема данных, прогнозировать результаты использования различных комбинаций вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дадвани С.А. и др. Желчнокаменная болезнь. М: Издательский дом «Видар-М», 2000. 144 С.
2. eLIBRARY.RU - НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА [Электронный ресурс]. URL: <https://elibrary.ru/defaultx.asp> (дата обращения: 29.05.2018).
3. Clavien P.A. и др. The comprehensive complication index (CCI®): Added value and clinical perspectives 3 years «down the line» // *Ann. Surg.* 2017. Т. 265. № 6. С. 1045–1050.
4. Clavien P.A., Sanabria J.R., Strasberg S.M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy // *Surgery.* 1992. Т. 111. № 5. С. 518–526.
5. Dindo D., Demartines N., Clavien P.-A. Classification of Surgical Complications // *Ann. Surg.* 2004. Т. 240. № 2. С. 205–213.
6. Festi D. и др. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). // *World J. Gastroenterol.* 2008. Т. 14. № 34. С. 5282–9.

7. Kratzer W., Mason R.A., Kächele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. // *J. Clin. Ultrasound.* 1999. Т. 27. № 1. С. 1–7.
8. Martin R.C.G. и др. Quality of complication reporting in the surgical literature. // *Ann. Surg.* 2002. Т. 235. № 6. С. 803–13.
9. Sartelli M. и др. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. // *World J. Emerg. Surg.* 2017. Т. 12. С. 29.
10. Shaffer E.A. Epidemiology of gallbladder stone disease // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006. Т. 20. № 6. С. 981–996.
11. Slankamenac K. и др. The Comprehensive Complication Index A Novel Continuous Scale to Measure Surgical Morbidity // *Ann Surg.* 2013. Т. 258.
12. Strasberg S.M. Acute Calculous Cholecystitis // *N. Engl. J. Med.* 2008. Т. 358. № 26. С. 2804–2811.
13. Strasberg S.M., Linehan D.C., Hawkins W.G. The accordion severity grading system of surgical complications. // *Ann. Surg.* 2009. Т. 250. № 2. С. 177–86.
14. Yokoe M. и др. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos) // *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.* 2018. Т. 25. № 1. С. 41–54.
15. PubMed - NCBI [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (дата обращения: 29.05.2018).

SUMMARY

INTEGRAL ASSESSMENT OF RISK AND SEVERITY OF COMPLICATIONS OF SURGICAL TREATMENT FOR ACUTE CHOLECYSTITIS

¹Natroshevili I., ²Prudkov M., ³Shulutko A.

¹Municipal Hospital of Kislovodsk, Kislovodsk; ²Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, ³Sechenov University, Moscow, Russia

Acute cholecystitis (AC) is one of the most common surgical diagnoses in emergency setting. Despite its high incidence, there remains a range of treatment approaches. It is hard to compare different treatment options, and one of the reasons is that reporting of complications is often inconsistent and incomplete.

This study aims to develop the Integral Complications Severity Index (ICSI) that takes into account all complications developed during and after surgery. We conducted a multicentric, retrospective cohort study of 754 patients. All of them had surgery for AC at eight hospitals in four cities of Russian Federation (Moscow, Yekaterinburg, Volgograd, and Kislovodsk) during 1-year period. To evaluate results of the surgical treatment we modified Accordion Severity Grading System by adding progressive scores for each grade of complication and taking into account not only all postoperative events but also all complications occurred during surgery and developed the ICSI.

The Integral Complications Severity Index (ICSI) is calculated as sum of all complications multiplied by their corresponding scores (mild – 1, moderate – 2, severe – 4, death – 8) and then this sum is divided by patients or procedures count. To evaluate surgical treatment schemes that involve multiple procedures (e.g., endoscopic sphincterotomy and laparoscopic cholecystectomy) ICSI of all procedures are summarized.

The modified severity grade scale and ICSI can be used to

evaluate and compare results and safety of various surgical procedures and their combinations taking into account all complications and their severity developed during and after surgery.

Keywords: Integral Complications Severity Index, surgery complications

РЕЗЮМЕ

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА И ТЯЖЕСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА

¹Натрошвили И.Г., ²Прудков М.И., ³Шулутко А.М.

¹ГБУЗ СК «Кисловодская ГБ», Кисловодск; ²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург; ³Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Целью исследования явилась оценка риска и тяжести интра- и послеоперационных осложнений, возникших в результате хирургического лечения острого холецистита и разработка интегрального индекса тяжести осложнений хирургического лечения для сравнения рисков и тяжести осложнений при использовании различных хирургических технологий и тактических схем.

Проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование 754 пациентов, оперированных в 8 стационарах городов Москва, Екатеринбург, Волгоград и Кисловодск Российской Федерации в течение одного года по поводу острого холецистита. Для оценки результатов хирургического лечения авторы статьи модифицировали шкалу «Accordion» путем добавления балльной оценки тяжести осложнений и разработали

интегральный индекс тяжести осложнений (ИИТО).

ИИТО определяли по сумме баллов всех развившихся осложнений (легкая степень тяжести - 1 балл, средняя - 2, тяжелая - 4, летальный исход - 8) у одного пациента или при одном вмешательстве. Для оценки схем хирургического лечения, включающих несколько вмешательств (эндоскопическая папиллосфинктеротомия и лапароскопическая холецистэктомия) суммировали ИИТО каждой операции.

Предложенные авторами модификация шкалы тяжести осложнений и ИИТО позволяют оценить и сравнить результаты и безопасность различных хирургических вмешательств и их комбинаций с учетом всех возникших интра- и послеоперационных осложнений и их тяжести.

რეზიუმე

მწვავე ქოლეციტიტის ქირურგიული მკურნალობის გართულების რისკის და სიმძიმის ინტეგრალური შეფასება

¹ი. ნატროშვილი, ²მ. პრუდკოვი, ³ა. შულუტკო

¹მუნიციპალური პოსპიტალი, კისლოვოდსკი; ²ურალის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ეკატერინბურგი; ³ი. სეჩენოვის სახ. მოსკოვის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მწვავე ქოლეციტიტის ქირურგიული მკურნალობის შედეგად განვითარებული ინტრა- და პოსტოპერაციული გართულებების რისკის და სიმძიმის შეფასება და გართულების სიმძიმის ინტეგრალური ინდექსის შემუშავება.

ჩატარდა 754 პაციენტის მულტიცენტრული რეტროსპექტიული კოორტიული გამოკვლევა, რომლებიც ოპერირებული იყვნენ ქ. მოსკოვის, ეკატერინბურგის, ვოლგოგრადის და კისლოვოდსკის 8 კლინიკაში მწვავე ქოლეციტიტის გამო. ქირურგიული მკურნალობის შედეგების შეფასების მიზნით ავტორებმა განახორციელეს სკალა «Accordion»-ის მოდიფიცირება გართულებების სიმძიმის შეფასების ქულების დამატების მეშვეობით და შეიმუშავეს გართულების სიმძიმის ინტეგრალური ინდექსი (გსი).

გსი განისაზღვრა ყველა განვითარებული გართულების ჯამური ქულების გათვალისწინებით (გართულების მსუბუქი ხარისხი - 1 ქულა, საშუალო - 2 ქულა, მძიმე - 4 ქულა, ლეტალური გამოსავალი - 8 ქულა) ერთ პაციენტში ან/და ერთი ოპერაციის შემთხვევაში. იმ ქირურგიული მკურნალობის სქემების (ენდოსკოპური პაპილოსფინქტეროტომია და ლაპაროსკოპული ქოლეციტექტომია) შეფასების მიზნით ხდებოდა თვითოეული ოპერაციის გსი-ს შეჯამება.

ავტორების მიერ მოწოდებული გართულების სიმძიმის სკალის მოდიფიკაცია და გსი შესაძლებლობას იძლევა შეფასდეს სხვადასხვა ქირურგიული ჩარევის შედეგები და უსაფრთხოება ინტრა- და პოსტოპერაციული გართულებების და მათი სიმძიმის გათვალისწინებით

RESULTS OF EVLT: RADIAL FIBER VERSUS BARE-TIP FIBER WITH CHEMICAL ASSISTANCE

Tkachenko O., Chekhlov M., Riabokon A., Stoliarchuk E.

Odessa National Medical University, Ukraine

Varicose vein disease (VVD) of the lower extremities is one of the most important medical and social issues in the national health care program that significantly reduces the life quality index (LQI) of patients despite of the low impact on the life indicators in general and does not differ with this parameter from cardiovascular illnesses [10]. It is characterized by prevalence (approximately 50% of the employable population of the world suffer from the VVD specter of symptoms that causes serious economic losses at both the individual and the state level), as well as by a steady progress, high frequency and diversity of trophic disorders and varying range of manifestations (from cosmetic lesions in young patients to dystrophic interruptions in elderly ones) [5]. Thus, it results in a serious problem for doctors of general and surgical practice in polyclinic and hospital units. Overlooking numerous long-term studies, a clear gender predisposition has been identified (the female / male ratio is 85/15) [6]; in the age structure there is a direct correlation with age, with a significant portion in patients over the age of 50 years. In addition, patients with compromised heredity are at risk. A wide range of complications of varicose vein disease, caused by a lingering asymptomatic period and a clear underestimation of this problem by medical professionals and patients, as well as pronounced tendency to relapse due to technical or tactical errors during the treatment significantly deteriorates the patients' quality of life [1].

The main tactical rule determines the only correct way to achieve the result by correct wording of tasks and setting achievable goals. Analyzing the many year data of the holistic venous system structure in present allowed us to formulate a terminologically self-defining concept of systemic venous insufficiency of the infra-diaphragmatic segment - infra-diaphragmatic venous disease IDVN [8]. Obviously, this approach eliminates all theories about segmentally damaged venous apparatus, and, accordingly, any ambitions for the definitive recovery in any conservative or radical way. This postulate is fundamental in the practical and educational activities of vascular surgeons and phlebologists, defining the multidisciplinary nature of this process. Correctly set goals and determined prospects of treatment at all stages of patient care increases the compliance between participants of the treatment process and improves the patients' quality of life. The multivector field of technical and tactical treatment approaches of chronic venous insufficiency symptoms in the context of varicose veins disease has been effectively expanded during the foreseeable past by synchronous developments of various phlebological schools. That was a natural consequence of the synthesis of the scientific and technological progress results at the intersection of the medical, biochemical, biophysical, pharmacological and engineering planes. Traditionally, in practice, combinations of mechanical, physical and chemical techniques are used [4]. Each of them has a number of obvious advantages, albeit a rather unsystematic scheme of indications. Within the framework of the minimally invasive phlebology concept, today transcutaneous interference is preferred. At the heart of all methods, there is the constant principle: physical or chemical damage of the endothelium, leading to a temporary occlusion of the vessel, and finally resulting into a constant closure of the venous lumen.

Nowadays endovascular thermal ablation techniques with different physical principles of endothelium destruction are considered the standard method for vertical saphenous trunk

reflux elimination [3,9]. In this context the absence of unambiguous linear formulas and determined recommendations for each CVIcase scenario seems to be dissonant. Along with any other medical discipline, laser surgery is at the stage of formation and searching for optimal treatment regimens, determination of the indications range and application limits. Modern laser equipment used in a high-energy mode has an efficacy of over 95% efficiency achieving the irreversible occlusion superficial subcutaneous veins (SSV) lumen [7,12]. However, as the power increases, the frequency of complications increases proportionally: deep vein thrombosis > 15%, phlebitis > 15%, neuralgia and neuritis > 30%, severe postoperative pain syndrome > 70% (for lasers with radiation power > 50 W and linear energy density 6-8 J/mm) [2,12]. Endovenous laser ablation (EVLA) as a method for technical reasons depends on linear parameters of the affected object, as well as it is incompetent in the case of branched, convoluted or narrow vasculature negative cosmetic effect such as skin pigmentation above the vein restricts the use of EVLT for epifascial vessel location. Violation of these circumstances clearly discredits the method, so there is a need for a comprehensive and individual approach to each patient.

The modern market of medical hardware is ever-growing, so we have a problem of the cost and the variety of equipment for minimally invasive phlebological interventions supply. For the other side there are associated difficulties of rapidly developing methods of work and the slowly accumulating sufficient experience by specialists. These reasons form objectives of economic expediency and maximally efficient use of existing resources to improve the quality of treatment without significantly increasing costs.

These conditions determine the main task of modern domestic phlebology at the individual level of each vascular surgeon with an adequate consideration of reality: the search for the optimal combination of minimally invasive techniques that maximize the occlusion of the vessel lumen with minimally damage effect on surrounding tissues, reducing the frequency of relapses and complications, minimizing the duration of treatment and recovery in the postoperative period and improvement of patient's quality of life.

The purpose of the study - comparative analysis of the results after endovascular bare-tip fiber laser coagulation with simultaneous ultrasound-guided sclerotherapy (btEVLA+USGS) of great saphenous vein (GSV) with the similar technique without sclerotherapy (btEVLA) and endovascular radial fiber laser coagulation (rEVLA) in patients of different age categories with chronic venous insufficiency caused by varicose vein disease of the lower extremities classed C2-C6EpsAsPr.

Material and methods. Statistical analysis of 318 clinical cases of combined surgical treatment in patients with GSV vertical reflux on the base of the University Clinic of Odessa National Medical University for the period 2015-2017 was performed.

The sample Group was formed retrospectively, as far as the efficacy of the EVLT was analyzed, and the combination of btEVLA + USGS as well as rEVLA technique were introduced into the practice of our clinic. Selection criteria: patients with varicose veins classed C2-C6EpsAsPr by CEAP classification with an ostial valve failure, vertical GSV blood reflux, with (M±m) diameter of the subfascial venous segment ranged 11.8±4.1 mm, but with perforator veins and small saphenous vein valves suffi-

Table 1. Distribution of patients by CEAP scale

	Group 1	Group 2	Group 3	Total
C2	14 (30.4%)	45 (31.5%)	51 (39.5%)	110 (34.6%)
C3	21 (45.7%)	68 (47.6%)	54 (41.8%)	143 (45.0%)
C4	6 (13.0%)	24 (16.7%)	18 (13.9%)	48 (15.1%)
C5	3 (6.5%)	3 (2.1%)	4 (3.2%)	10 (3.1%)
C6	2 (4.4%)	3 (2.1%)	2 (1.6%)	7 (2.2%)
Total	46	143	129	318

Table 2. Technical characteristics of the power parameters of the EVLT

Characteristics	I group	II group	III group
Wavelength, nm	1064	1064	1470
Laser radiation power, J/sec	20	20	10
Linear energy density, J/mm	5	5	5
Estimated traction speed, mm/sec	4	4	2
Average length of the coagulation zone, mm	277	283	279
Average total energy, J	1385	1415	1845

ciency. Criteria of excluding patients from the study: pregnancy and lactation, deep vein thrombosis, hypercoagulation conditions and severe systemic diseases.

The sample was standardized by age, sex, and clinical manifestations of CVI, and then divided into 3 groups: I - patients, who was performed the bare-tip fiber EVLA of the GSV insufficient segment - 46 persons, operated in 2015; II - patients who was performed the btEVLA + USGS of the GSV insufficient segment - 143 people operated within 2016-2017; III - patients was performed the rEVLA of the GSV insufficient segment - 129 people operated within 2016-2017.

In every case, the patient did choose a definite method himself after the detailed discussion of the advantages and disadvantages and the acquaintance with world and local statistical indicators of their effectiveness and possible risks.

Average age range ($M \pm m$) of patients: I group - 38.2 ± 13.6 years; II group - 45.1 ± 13.3 years; III group - 41.7 ± 9.6 years.

Gender distribution of patients: I group: women - 34 (74%), men - 12 (26%); II group: women - 114 (79.7%), men - 29 (20.3%); III group: women - 98 (76%), men - 31 (24%).

Average length ($M \pm m$) of the GSV insufficient subfascial segment: I group - 277 ± 12 mm; II group - 283 ± 9 mm; III group is 279 ± 11 mm.

The distribution of patients by CEAP scale is shown in Table 1.

Venous Clinical Severity Score (VCSS) [12] was used to quantify the patients state dynamics in groups 1, 2 and 3. According to the protocol, patients were asked to assess the pain syndrome, the degree of active life restriction and the need for compression therapy with the analog scale ranged [0-3]: 0 - no signs, 1 - slight manifestation of symptoms, no limitations of active life and the compression therapy during exercises is periodically required, 2 - medium daily pain syndrome, restriction of active life and the compression therapy is required during the period of body verticalization, 3 - severe daily pain syndrome, significant limitation of active life, and the patient requires the constant use of compression knitwear. Remaining parameters are objective indicators, the dynamics of them are determined by the physician, however, by the same analog scale: 0 - the sign is absent, 1 - moderate manifestation of the sign, 2 - average manifestation of the trait; 3 - maximum manifestation of the characteristic (Table 2).

The EVLA in groups 1 and 2 was performed with the bare-tip fiber with a quartz core sized 600 μ m using Dornier MediLasFibertom 4060 Nd: YAG Surgical Laser with a wavelength of 1064

nm and a laser radiation power of 20 W as a source of laser energy. For patients in group 3, the laser-radiation source with a wavelength of 1470 nm and a laser radiation power of 10 W and with radial fiber was offered. The energy characteristics of the EVLA are given in Table 2.

Generalized procedure record.

During the operation the subfascial GSV segment was punctured, then the introducer (6 Fr for bare-tip and 7 Fr for radial optics) was installed, and the laser fiber was applied through it to the sapheno-femoral junction. The positioning of the fiber tip was performed with the dynamic ultrasound control. For the tunnel tumescence anesthesia by Klein solution was injected along the GSV trunk [11]. For all groups the lineal power density of 5 J/mm was chosen as a stable parameter of comparable analysis. The traction velocity of the fiber is always to be determined intraoperatively, considering ultrasound signs of vein obliteration: the GSV spasm and the appearance of hyperechogenic heterogeneous content inside it: for groups 1 and 2 - minimal in the sapheno-femoral junction region (2 mm/sec), with the average value along the GSV trunk of 4 mm/sec; for group 3 minimal in the sapheno-femoral junction region (1 mm/sec), with the average value along the GSV trunk of 2 mm / section the second group, 1 ml of 1% foam-form solution of aethoxysclerol was injected through the port of the introducer before the EVLA procedure. After that, the methodology of the EVLA was similar to the same in group 1. The epifascial GSV segment and its branches was neutralized with the USGS or miniflebectomy.

Compression therapy (class 2 compression stockings) in the postoperative period was obligate: 24h mode - 7 days, then daytime mode - 10 days.

All patients received a 3-day course of NSAIDs and a 60-day course of phlebotonics (micronised purified flavonoid fraction - 500 mg twice a day) in the postoperative period.

Results and their discussion. Treatment quality control was performed by interviewing of patients and the duplex ultrasound investigation (equipped with Toshiba Nemio XG SSA 580A) intraoperatively and during re-examinations in terms of 7 days, 1, 2, 6 months after the intervention. As a criterion, the completeness of the insufficient GSV segment obliteration parameter was selected. The results were analyzed and grouped in 6 months next way: "excellent" - recanalization was not observed, "satisfactory" - there was segmental recanalization without hemodynamically significant blood reflux along GSV trunk, and "unsatisfactory" - hemodynamically significant blood reflux along the GSV trunk.

Table 3: Objective treatment outcomes

Outcomes	Group 1	Group 2	Group 3
Excellent	33 (72%)	138 (96.5%)	129 (100%)
Satisfactory	11 (24%)	5 (3.5%)	–
Unsatisfactory	2 (4%)	–	–
Total	46	143	129

Table 4. Treatment results on the VCSS scale.

	Group 1			Group 2			Group 3		
Pain syndrome	2.1	1.1	0.2	2.2	1.1	0.2	2.1	0.5	0.1
Varicose veins	2.5	0	0.4	2.6	0	0.3	2.5	0	0.3
Venous edema	2.0	1.1	0.3	2.1	0.9	0.2	2.1	0.6	0.2
Stasis dermatitis	1.4	0.9	0.4	1.2	0.4	0.2	1.3	0.3	0.1
Skin discoloration	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3
Skin induration	1.1	1.0	0.8	1.1	1.0	0.8	1.1	1.1	0.7
Number of ulcers	0.02	0.02	-	0.03	0.03	-	0.02	0.03	-
Duration of ulcers	0.02	0.02	-	0.02	0.02	-	0.02	0.02	-
Diameter of ulcers	0.01	0.01	-	0.01	0.01	-	0.01	0.01	-
Compression therapy	1.3	3.0	0.03	1.1	3.0	-	1.1	3.0	-
TotalVCSS	10.45	7.55	2.53	10.66	6.86	2.1	10.35	5.86	1.7

In the postoperative period (1 month), the incidence of partial GSV trunk recanalization in the group 1 was 24%, in the second - 3.5%, in the third 0%. As a benchmark, only “excellent” results were selected.

For the results of groups 1 and 2, the Pearson X2 calculated criterion was 6.635, and the actual - 29.527 ($p < 0.001$), which allows us confidently constating the statistically significant difference in favor of the results of group 2. For the results of groups 1 and 3, the calculated criterion X2 was 6.635, the actual - 44.045 ($p < 0.001$), which confirms the statistical significance of the difference in favor of the results of group 3. For the results of groups 2 and 3, the actual value of the Pearson criterion was 4.595 ($p = 0.033$), which, compared to the calculated 3.841, has a statistical advantage for the 3rd group at a level of significance of $p < 0.05$.

The change in the clinical status of patients according to the VCSS scale is shown in Table 4. For all groups, the time series of each VCSS parameter are presented in three control points of the study: before the manipulation, 7 days and 6 months after the operation.

First of all, it is important to note the positive clinical dynamics of skin ulcers in patients of all groups. Only one of 7 patients with active trophic skin lesions did not reach self-recovery of the defect with scar tissue for 3 months. After repeated consultations with the oncologist and the plastic surgeon, the patient was advised to undergo skin transplantation procedure. This outcome indicates the sufficient efficacy of all the methods to eliminate the trophic significant microcirculatory changes and bring them back to critical limits.

For the comprehensive evaluation of the data in Table 4, the statistics of time series to the indicator of the total score of VCSS was used. In the first group, in 1 week after the operation, the clinical status improved from 10.45 points to 7.55, which corresponds to 28%, and in 6 months - to 2.53, that is another 34%, and 76% in total since the beginning of treatment. Some better results were achieved in group 2: after 7 days the patient's assessment changed from 10.66 points to 6.86 (decreased in 36%), and in 6 months - to 2.1 (decreased in 31% since the previous stage and in 80% since the beginning). The best results in comparison with the first group were demonstrated by the EVLA

method using radial optics: the advantage of the method in group 3 with changes of the overall score from 10.35 to 5.86 (in 43%) was determined in a 1 week and to 1.7 (one more 29%) in 6 months meaning 84% positive outcome. The same proportions correspond to each individual parameter in the comparison.

In addition to the criteria of the VCSS scale in the postoperative period, during a re-examination for 7 days after the intervention, patients were separately offered evaluating the pain syndrome with a linear analog scale of pain with a range of values from 1 to 10: no pain - 0 points, weak pain - 1-3 points, moderate pain - 4-6 points, severe pain - 7-9 points, very strong pain - 10 points. The necessity and the duration of the additional course of analgesics also was considered. The survey was conducted under the condition of clear terminological differentiation and confidence in the patient's understanding of the difference between the characteristics of postoperative, inflammatory and congestive pain syndromes in case of their addition or succession. While the interviewing the attention was paid to the actual level of pain and its dynamics. Good result was the absence of pain or its weak intensity, bad - the pain of middle, strong and very strong intensity. In group 1, the expressed pain syndrome and / or the need for analgesics were observed in 32 (70%) patients, in the second group - in 95 (66.4%), in the third - in 40 (31%). There is no statistically significant difference between the results of groups 1 and 2 (the actual X2 criterion is 0.155 ($p = 0.694$)). But while comparison of pairs “1st and 3rd groups” and “2nd and 3rd groups”, the corresponding actual figures were 20.818 ($p < 0.001$) and 34.047 ($p < 0.001$), which is significantly more than the critical 6.635 and indicates a significant advantage of the EVLA method using radial optics according to this indicator.

A separate parameter for the objective evaluation is the fact of ecchymosis occurring along the GSV trunk in the postoperative period. For the first and second groups, these indicators were close for obvious reasons (29 cases (63%) and 98 cases (68.5%) respectively). Pearson's criterion was 0.476 at $p = 0.491$, which does not represent a statistically significant difference between these parameters. In the third group, the damage to the vessel wall, and consequently the hemorrhage, occurred in 35 people, which is 27%, and by this parameter, working with radial fibers

far surpasses the practice of using bare-tip ones ($X_2 = 18.852$ at $p < 0.001$) and the combined EVLA ($X_2 = 46.518$ at $p < 0.001$).

For certain reasons, there were no dynamics in skin pigmentation and skin induration. The absence of cases of burns and deep vein thrombosis is associated with the correct implementation of the international protocols recommendations.

Economic feasibility made bare-tip fibers predominant in the medical equipment market, thus this research became current. Their main disadvantage is their structure. Due to small area of the fiber tip, the surface quartz layer fragmentation with an exponential increase of energy dissipation rate is rather soon. It leads to its overheating and carbonization, which reduces the transfer of energy from the fiber to the endothelium and causes significantly different energy levels on the generator and on the effector part. So, the procedure of laser obliteration transforms into the procedure of thermal ablation with uneven excessive damage of the venous wall, its carbonization and perforation, which results into increased frequency of infiltration and pain syndrome incidences in the postoperative period.

For the study, patients with a subfascial hip segment of GSV diameter ranged 8-16 mm were chosen. The indicated reference values were dictated by the world recommendations, the experience of phlebologists of our clinic, as well as theoretical considerations on the technical parameters of the bare-tip fiber laser equipment and schematic modeling of the extremely uneven distribution of energy along the trunk of the saphenous vein. The choice of the combination of EVLK + ECO is due to our ideas about improving the contact of the venous wall with the effective part of the fiber and improving the quality of the manipulation as a result of extravasal tumescent compression and venous spasm induced by intravasal chemical damage to the endothelium.

The important and unresolved problem in bare-tip fiber using is the laser radiation parameters determination and normalization. Significant energy losses in the mentioned ways require increasing of power (J/s) or density of radiation (J/mm²). However, as the power increases, the frequency of complications increases proportionally, which limits the wide variation of this index and keeps it within 30-Watts range. The second parameter does not have sufficient theoretical substantiation, since an area of the acceptor surface is used for the calculation and the determination of it is complex due to a number of technical reasons. At the same time, the equivalent linear density (J/mm) is only an indirect parameter, forcing practitioners to focus on approximate empirical data in their practice. Therefore, any techniques that maximize the contact of the vascular wall with the energy source, including EVLA + ESO, contribute accumulating of information about low-energy modes of laser surgery.

Analyzing the technical component of surgical intervention focusing on the parameter of convenience, the absence of significant differences in the technique labor intensity was noted: using the 6 Fr diameter introducer allows positioning and manipulating the laser fiber without difficulty. At the same time, the introducer structure such as the presence of an additional port makes possible the insertion of sclerosant solution into the vein without the need for additional venous puncture.

Conclusions. The use of combined (physicochemical) methods of exposure to the venous wall increases the efficacy of bare-tip fiber endovascular laser coagulation that allows effective eliminating vertical reflux in larger trunks with less relapse probability compared to isolated laser thermal ablation.

The given technique allows bare-tip fiber EVLA (without reducing its accessibility and aggravation of its defects) to be

comparable to radial results for the efficiency parameter without any excessive costs.

The emergence and application of new techniques based on existing ones allows accumulating experience of using different treatment approaches of chronic venous insufficiency and developing the most optimal ones for the price and quality parameter.

REFERENCES

1. BaliyanVinit, TajmirShahein, Hedgire Sandeep S., Ganguli-Suvranu, PrabhakarAnand M. Lower extremity venous reflux // *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016 Dec; 6(6): 533–543.
2. Bard S., Goldberg DJ. Complications of vascular laser treatment. Laser treatment of vascular lesions // *Aesthet Dermatol.* Basel, Karger, 2014. 1: 121-142.
3. Biemans A.A, Kockaert M, Akkersdijk G.P. et al. Comparing endovenous laser ablation, foam sclerotherapy, and conventional surgery for great saphenous varicose veins // *J Vasc Surg* 2013; 58(3): 727-734.
4. Bishawi M, Bernstein R, Boter M et al. Mechanochemical ablation in patients with chronic venous disease: a prospective multicenter report // *Phlebology.* 2014; 29(6):397-400.
5. Brake Marisa, Lim Chung S., Shepherd Amanda C., Shalhoub Joseph, Davies Alun H.. Pathogenesis and etiology of recurrent varicose veins // *Journal of Vascular Surgery*, 2013 March. 57 (3): 860-868.
6. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency // *Circulation.* 2014;130(4): 333–346.
7. Hirokawa Masayuki, Kurihara Nobuhisa. Comparison of Bare-Tip and Radial Fiber in Endovenous Laser Ablation with 1470 nm Diode Laser // *Ann Vasc Dis.* 2014; 7(3): 239–245.
8. Lakhnopal S. Lower extremity venous insufficiency MUST be evaluated and treated as a part of 'Infra-diaphragmatic venous disease' // *Venous Review.* 2015 June; 8(2): 1-11.
9. Malskat WSJ. et al. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation versus steam ablation (LAST trial) for great saphenous varicose veins // *BJS.* 2014 August; 101 (9):1077-1083.
10. NICE. Varicose veins in the legs. The diagnosis and management of varicose veins. 2013 July.
11. Saha S., Tiwari A., Hunns C., Refson J., Abidia A. Efficacy of topical local anaesthesia to reduce perioperative pain for endovenous laser ablation of varicose veins: a double-blind randomized controlled trial // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2016; 10(4):251–255
12. Vourliotakis Georgios, Sahsamani Georgios, Evagelidis Paschalis, Aivatidi Christina. Endovascular laser treatment of incompetent saphenous veins using the 1470 nm diode laser and radial fiber // *Ann Med Surg (Lond).* 2018 Jan; 25: 12–16.

SUMMARY

RESULTS OF EVLT: RADIAL FIBER VERSUS BARE-TIP FIBER WITH CHEMICAL ASSISTANCE

Tkachenko O., Chekhlov M., Riabokon A., Stoliarchuk E.

Odessa National Medical University, Ukraine

Purpose of the study - comparison of the effectiveness of various methods of endovenous laser coagulation of the great saphenous vein, searching the optimal scheme for the treatment of chronic venous insufficiency. Retrospective analyze of 318 clinical cases of combined surgical treatment using various methods

of thermoablation (bare-tip fiber, radial fiber, simultaneous thermoablation and echosclerobliteration) of a great saphenous vein.

By the parameter of the great saphenous vein occlusion, the results in the group of simultaneous thermoablation and echosclerobliteration surpassed the bare-tip thermoablation group results and were comparable with the results of radial thermoablation.

The combination of methods of subcutaneous veins occlusion allows to use lower-energy modes of bare-tip endovenous laser coagulation to achieve the effective vein obliteration comparable to the results of radial thermoablation.

Keywords: endovenous laser coagulation, bare-tip fiber, radial fiber, echosclerobliteration, chronic venous insufficiency.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КООГУЛЯЦИИ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАДИАЛЬНОГО СВЕТОВОДА В СРАВНЕНИИ С ТОРЦЕВЫМ СВЕТОВОДОМ В КОМБИНАЦИИ С ХИМИЧЕСКИМ ПОСОБИЕМ

Ткаченко А.И., Чехлов М.В., Рябокони А.М., Столярчук Е.А.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилось сравнение эффективности различных методик эндовенозной лазерной коагуляции большой подкожной вены, поиск оптимальной по цене и качеству схемы лечения хронической венозной недостаточности.

Проведен ретроспективный анализ 318 клинических случаев комбинированного хирургического лечения с применением различных методик термоабляции (торцевой световод, радиальный световод, симультанная термоабляция и экосклерооблитерация) большой подкожной вены. По параметру окклюзии большой подкожной вены результаты

в группе симультанной термоабляции и экосклерооблитерации превзошли результаты группы с торцевой термоабляцией и оказались сопоставимы с результатами радиальной термоабляции.

Результаты исследования позволяют заключить, что применение комбинированных методик окклюзии вен позволяет использовать более низкоэнергетические режимы торцевой эндовенозной лазерной коагуляции для достижения эффективной облитерации вен, сопоставимой с результатами радиальной термоабляции.

რეზიუმე

ენდოვენური ლაზერული კოაგულაციის შედეგები: რადიალური შუქსხივის და ქიმიურ საშუალებასთან კომბინირებული ტორსიული შუქსხივის გამოყენების ეფექტურობის შეფასება

ა. ტაჩენკო, მ. ჩეხლოვი, ა. რიბოკონი, ე. სტოლიარჩუკი

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დიდი კანკეშა ვენის ენდოვენოზური ლაზერული კოაგულაციის სხვადასხვა მეთოდის ეფექტურობის შედარება, ქრონიკული ვენური უკმარისობის მკურნალობის ოპტიმალური ფასის და ხარისხის სქემის ძიება.

ჩატარდა დიდი კანკეშა ვენის თერმოაბლაციის სხვადასხვა მეთოდის გამოყენებით (ტორსიული შუქსხივი, რადიალური შუქსხივი, სიმულტანური თერმოაბლაცია და ექსკლეროობლიტერაცია) განხორციელებული კომბინირებული ქირურგიული მკურნალობის 318 კლინიკური შემთხვევის რექტროსპექტული ანალიზი.

დიდი კანკეშა ვენის ოკლუზიის პარამეტრის მიხედვით, შედეგები სიმულტანური თერმოაბლაციის და ექსკლეროობლიტერაციის ჯგუფებში აღემატებოდა ტორსიული თერმოაბლაციის ჯგუფის მონაცემებს.

კვლევის შედეგების საფუძველზე ავტორები დაასკვნინან, რომ ვენების ოკლუზიის კომბინირებული მეთოდების გამოყენება იძლევა ტორსიული ენდოვენური ლაზერული კოაგულაციის უფრო დაბალ-ენერგეტიკული რეჟიმების გამოყენების საშუალებას ვენების ეფექტური ობლიტერაციის მიღწევისათვის, რადიალური თერმოაბლაციის შედეგებთან შედარებით.

HYPERCALCEMIA DUE TO POLYMETHYLMETHACRYLATE INJECTIONS? (LITERATURE REVIEW AND CASE REPORTS)

¹Goldman A., ²Staub H., ³Wollina U.

Clinica Goldman and Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre; ²Department of Rheumatology, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil; ³Department of Dermatology and Allergology, Städtisches Klinikum Dresden, Academic Teaching Hospital of the Technical University of Dresden, Germany

Use of soft tissue fillers in esthetic medicine is dramatically increasing, and broad range of filler materials is available - from biodegradable hyaluronic acid to semipermanent calcium-hydroxyl apatite or poly-L-lactic acid and permanent products such as polymethylmethacrylate (PMMA) [29]. PMMA is a hydrophobic permanent biphasic filler composed of microspheres which are suspended in either collagen (like in Bellafill[®], ArteFill[®] or Artecoll[®]) or methylcellulose (like in MetaCrill[®]) [9,11].

Complications associated with PMMA injections are well known and include nodule and granuloma formation, infections, chronic inflammatory reactions, lymphedema, and tissue necrosis [21]. Entities characterized by granuloma, either autoimmune or infectious, are prone to calcitriol-related hypercalcemia [15,22].

Cosmetic filler injections of permanent filler such as silicone have been recently associated with granulomatous hypercalcemia [6]. The relationship, if any, of polymethylmethacrylate (PMMA) injections with granulomatous conditions has been a debatable issue. The presented article objectively describes two cases whereby this association may be postulated.

Case Reports. *Case 1.* A 69-year-old white female was referred to the Rheumatologist in May 2017 due to long-standing arthralgia, myalgia and skin lesions. Cutaneous biopsy of an erythematous lesion of her right arm had revealed a non-caseous

granuloma. The patient had been evaluated for a hypercalcemic state for the last four years. A past history of nephrolithiasis was confirmed. She had undergone PMMA injections into breasts and buttocks in 2004. Physical examination showed petrous nodules in these regions. Clinical investigation demonstrated an ionic calcium value of up to 1.82 mmol/L (normal 1.17-1.32 mmol/L), and a normal phosphorus profile. Renal function was preserved. The 1-25 hydroxyvitamin D (1-25 OHD) levels were extremely elevated (306 pmol/L; normal ref.: up to 108 pmol/L). The circulating angiotensin converting enzyme (ACE) was also high. Parathormone (PTH) levels and protein electrophoresis were within the normal range. Autoantibodies were absent, and investigation for tuberculosis was negative. A parathyroid scintigraphy was normal. A computed tomography revealed pulmonary micronodules and mild pericarditis. A PET-scan carried out in September 2017 revealed an increased metabolism within breasts, buttocks and lungs (Figs. 1 a and b).

Nodule biopsy revealed presence of PMMA and non-caseous granulomas once again. A sarcoidosis-like syndrome was therefore diagnosed. Within the period of past year, arthralgia, myalgia and hypercalcemia have been resolved with repeated intralesional laser-assisted removal of implants (Fig. 2) and the combination of low-dose steroids, colchicine and leflunomide.

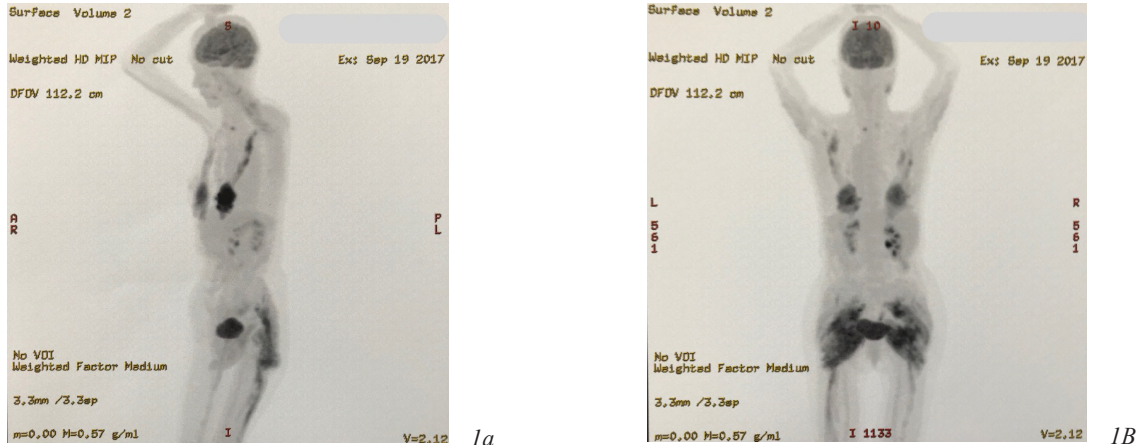


Fig. 1. PET-scan of patient #1: (a) and (b) demonstrating a significant tracer accumulation in breasts and buttocks



Fig. 2. Macroscopy of PMMA-granuloma removed from the chest of the patient #1

Case 2. A 40-year-old male was referred to the Rheumatologist in September 2017 due to skin nodules and a persistent hypercalcemia. Cutaneous abnormalities appeared in 2014-15, soon after PMMA injections in the soft tissue of arms, thorax, lumbar region and buttocks. The patient had a past history of obesity, hypertension and diabetes mellitus. Silicone breast implants were placed in 2002. Renal function was chronically altered (creatinine levels ranging 2.0-2.4 mg/dL). Current physical examination disclosed skin nodules in thoracic soft tissue, lumbar region and buttocks. Ionic calcium was initially 1.4 mmol/L. The 1-25 OHD levels were elevated (139 pmol/L), and so were the ACE levels (73 IU/L; normal ref.: up to 53 IU/L). PTH levels were suppressed (6 pg/mL; normal ref.: 10-65 pg/mL). No autoantibodies were present, and the serum proteinogram was unremarkable. Biopsy of a skin nodule revealed PMMA and non-caseous granuloma. After three surgeries using intralesional laser for removal of PMMA implants and an oral intake of colchicine, skin nodulations considerably diminished (Fig. 3). The calcium and 1-25 hydroxyvitamin D profile are currently normal. Renal function remains altered, nonetheless (current creatinine level -2.1 mg/dL).

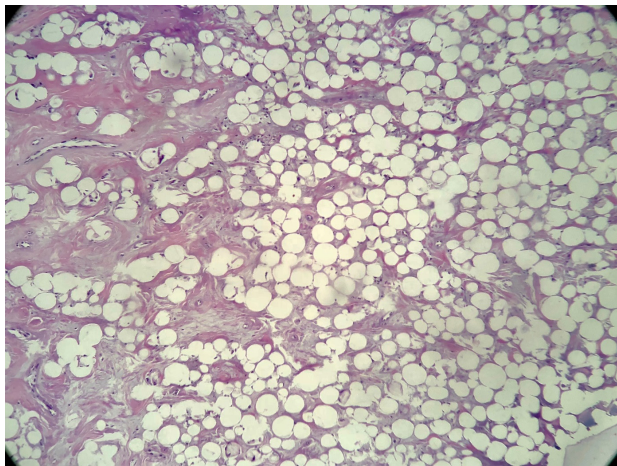


Fig. 3. Histopathology from a PMMA nodule of patient #2 with rather uniform-sized PMMA particles surrounded by connective tissue (hematoxylin-eosin x 10). Note the absence of an inflammatory cellular infiltrate

Hypercalcemia is a well-known feature of granulomatous diseases as a whole, mostly tuberculosis and sarcoidosis [22,25]. In granulomatous conditions such as sarcoidosis, 25-OHD is largely converted to 1-25 OHD (calcitriol) within macrophages and giant cells [1]. The description of granulomatous infiltration,

high 25-OHD and hypercalcemia as a complication of PMMA implants is a topic of recent interest.

The presented cases exhibit some common elements: appearance of granulomas, hypercalcemia, and elevated 1-25 OHD and ACE levels. Even though a causative factor is difficult to prove, previous exposure to PMMA might have worked as a trigger in these patients.

The first patient developed musculoskeletal complaints approximately nine years after PMMA injections. She showed a rather diffuse sarcoidosis-like syndrome (including arthralgia, myalgia, pulmonary micronodules and mild pericarditis). Interestingly, high calcium, 1-25 OHD and ACE were present, but PTH was not suppressed.

In the second case, a granulomatous reaction restricted to skin developed shortly after PMMA injections. PTH suppression, in turn, was noticed. It is also noteworthy that this patient has had breast silicone implants since 2002. Whether this earlier silicone implant also contributed to the late granulomatous condition is only hypothetical since there was no implant leakage.

Granuloma formation is a common adverse event after soft tissue filler injections including PMMA [4,19]. However, hypercalcemia has only been observed with permanent fillers. Silicone injection has been reported to induce recalcitrant hypercalcemia in some patients [2,3,5,6,10,13,14,24,28].

Several patients with subacute to severe hypercalcemia due to PMMA have been reported as well [7,8,16-18,20,23] (Table).

Patients with HIV-infection have an increased susceptibility for this adverse reaction and injection into the buttocks with the use of larger volumes were common, although the amount of injected material had not been documented in most cases [7,23].

It has been assumed that PMMA induces an autonomous 25-OH vitamin D 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1) activity in macrophages of granulomas comparable to sarcoidal granulomas [8]. Overactivity of extra-renal CYP27B1 is thought to be involved in increased calcitriol production. What is remarkable is the marked delay between injection of PMMA and manifestation of hypercalcemia that can last for decades. The concept of macrophages being activated by PMMA has been questioned by Lemperle et al. [12]. They argued that PMMA particles, in contrast to silicone droplets, are solid and kept within macrophages for the rest of patient's life. Therefore, they doubt whether 1-alpha-hydroxylase plays a role in phagocytosis of PMMA. In our histopathology, there was no inflammatory cellular infiltrate in case #2, although non-caseating granulomas were observed in some cutaneous nodules (not shown). Furthermore, these authors argued that the injected products demonstrated by Negri et al. [16] were of unequivocal size in contrast to FDA certified products. This raises the question whether impurities of the material might be responsible rather than PMMA itself.

Table. PMMA-induced hypercalcemia – an overview (AKI – acute kidney injury; IV - intravenous)

Author(s)	Cases	Symptoms
Negri et al. 2014	53-yr-old woman, buttocks	Fatigue, asthenia, nodules
	29-yr-old woman,	asthenia, nodules
	50-yr-old woman, legs	AKI, nodules
Negri 2015	2 females, age not specified	Fatigue, AKI (in one case)
Hindi et al. 2015	52-yr-old man, HIV, buttocks & deltoids	Fatigue, polyuria, weight loss
Rados et al. 2015	82-yr-old woman, buttocks	Confusion, delirium, stupor
This study	69-yr-old woman, breasts & buttocks	Arthralgia, myalgia, nodules
	40-yr-old man, arms, trunk & buttocks	Nodules

High 1-25 OHD and low PTH were seen in the majority of cases. More than 80% of patients developed renal impairment. Surgery was performed in two patients but remained ineffective. Hydration, steroids and bisphosphonates were standard therapy, but two patients died [23]. In our two patients, along with immunomodulation, removal of PMMA implants was apparently helpful for the improvement purpose of both clinical outcome and laboratory test results [26,27].

REFERENCES

1. Adams JS, Singer FR, Gacad MA, Sharma OP, Hayes MJ, Vouros P, Holick MF. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(5):960-6.
2. Camuzard O, Dumas P, Foissac R, Fernandez J, David S, Balaguer T, Chignon-Sicard B, Dumontier C. Severe granulomatous reaction associated with hypercalcemia occurring after silicone soft tissue augmentation of the buttocks: a case report. *Aesthetic Plast Surg.* 2014;38(1):95-9.
3. Cassuto D, Marangoni O, De Santis G, Christensen L. Advanced laser techniques for filler-induced complications. *Dermatol Surg.* 2009;35 Suppl 2:1689-95.
4. Friedmann DP, Kurian A, Fitzpatrick RE. Delayed granulomatous reactions to facial cosmetic injections of polymethylmethacrylate microspheres and liquid injectable silicone: A case series. *J Cosmet Laser Ther.* 2016;18(3):170-3.
5. Gould-Simon A, Erdman W, Öz OK. ⁶⁷Ga uptake after cosmetic augmentation with silicone in HIV-infected patient with unexplained hypercalcemia: utility of SPECT/CT. *Clin Nucl Med.* 2012;37(3):298-300.
6. Granda ML, Huang LE. Silicone injection-related granulomatous hypercalcemia. *Am J Med Sci.* 2017;353(5):492-4.
7. Hindi SM, Wang Y, Jones KD, Nussbaum JC, Chang Y, Masharani U, Bikle D, Shoback DM, Hsiao EC. A case of hypercalcemia and overexpression of CYP27B1 in skeletal muscle lesions in a patient with HIV infection after cosmetic injections with polymethylmethacrylate (PMMA) for wasting. *Calcif Tissue Int.* 2015;97(6):634-9.
8. Jacobs TB, Bilezikian JP. Clinical review: rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6316-22.
10. Kozeny GA, Barbato AL, Bansal VK, Vertuno LL, Hano JE. Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. *N Engl J Med.* 1984;311(17):1103-5.
9. Karnik J, Baumann L, Bruce S, Callender V, Cohen S, Grimes P, et al. A double-blind, randomized, multicenter, controlled trial of suspended polymethylmethacrylate microspheres for the correction of atrophic facial acne scars. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):77-83.
11. Lemperle G, Sadick NS, Knapp TR, Lemperle SM. ArteFill permanent injectable for soft tissue augmentation: II. Indications and applications. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34(3):273-86.
12. Lemperle G, Nacul AM, Fortes FB. Can injection of PMMA-microspheres cause hypercalcemia? *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(1):82-3.
13. Loke SC, Leow MK. Calcinosis cutis with siliconomas complicated by hypercalcemia. *Endocr Pract.* 2005;11(5):341-5.
14. Melnick S, Abaroa-Salvieterra A, Deshmukh M, Patel A. Calcitriol mediated hypercalcaemia with silicone granulomas due to cosmetic injection. *BMJ Case Rep.* 2016;doi:10.1136/bcr-2016-217269.
15. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ.* 2015;350:h2723.
16. Negri AL, Rosa Diez G, Del Valle E, Piulats E, Greloni G, Quevedo A, Varela F, Diehl M, Bevione P. Hypercalcemia secondary to granulomatous disease caused by the injection of methacrylate: a case series. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(1):44-8.
17. Negri AL. Reply to the Letter to the Editor. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(1):83.
18. Noreña JA, Niño CD, Gallego S, Builes-Barrera CA, Castro DC, Román-González A, Jimenez C. Calcitriol-mediated hypercalcemia secondary to granulomatous disease caused by soft-tissue filler injection: a case report. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(3):340-6.
19. Park TH, Seo SW, Kim JK, Chang CH. Clinical experience with polymethylmethacrylate microsphere filler complications. *Aesth Plast Surg.* 2012;36(2):421-6.
20. Rados DV, Furlanetto TW. An unexpected cause of severe and refractory PTH-independent hypercalcemia: case report and literature review. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(3):277-80.
21. Salles AG, Lotierzo PH, Gemperli R, Besteiro JM, Ishida LC, Gimenez RP, Menezes J, Ferreira MC. Complications after polymethylmethacrylate injections: report of 32 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(5):1811-20.
22. Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6(5):442-7.
23. Tachamo N, Donato A, Timilsina B, Nazir S, Lohani S, Dhital R, Basnet S. Hypercalcemia associated with cosmetic injections: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):425-30.
24. Tadakuma T. Possible application of the laser in immunobiology. *Keio J Med.* 1993;42(4):180-2.
25. Tchernev G, Ananiev J, Cardoso JC, Wollina U, Verma SB, Patterson JW, Dourmishev LA, Tronnier M, Okamoto H, Mizuno K, Kanazawa N, Gulubova M, Manolova I, Salaro C. Sarcoidosis and molecular mimicry - important etiopathogenetic aspects: current state and future directions. *Wien Klin Wochenschr.* 2012;124(7-8):227-38.
26. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Moreno A, et al. Treatment of soft tissue filler complications: Expert Consensus Recommendations. *Aesthetic Plast Surg.* 2018;42(2):498-510.
27. Vent J, Lemperle G. Prevention and treatment of complications after polymethylmethacrylate-microspheres injections. *Facial Plast Surg.* 2014;30(6):628-34.
28. Visnyei K, Samuel M, Heacock L, Cortes JA. Hypercalcemia in a male-to-female transgender patient after body contouring injections: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:71.
29. Wollina U, Goldman A. Dermal fillers: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(6):731-6.

SUMMARY

HYPERCALCEMIA DUE TO POLYMETHYLMETHACRYLATE INJECTIONS? (LITERATURE REVIEW AND CASE REPORTS)

¹Goldman A., ²Staub H., ³Wollina U.

Clinica Goldman and Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre; ²Department of Rheumatology, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil; ³Department of Dermatology and Allergology, Städtisches Klinikum Dresden, Academic Teaching Hospital of the Technical University of Dresden, Germany

Hypercalcemia is a common feature of malignancy, bone metabolic conditions and granulomatous disorders. In the latter,

hypercalcemia is usually calcitriol-related. As eventual association of silicone and polymethylmethacrylate (PMMA) injections with granulomatous disease and hypercalcemia the condition has become an issue of recent interest. Authors report on two cases of calcitriol-related hypercalcemia where PMMA injections had been

previously administered. The association, even though intriguing, requires additional confirmation by follow-up studies.

Keywords: polymethylmethacrylate injections, granuloma, hypercalcemia.

РЕЗЮМЕ

МОГУТ ЛИ ПОЛИМЕТИЛМЕТАКРИЛАТНЫЕ ИНЪЕКЦИИ ВЫЗВАТЬ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЮ? (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

¹Голдман А.,²Стауб Х.,³Воллина У.

¹Клиника Голдмани Больница Моиньос де Венто, ПортоАлегре; ²Департамент Ревматологии, Папский Католический Университет РиоГранде до Сул, Порто Алегре, Бразилия; ³Департамент Дерматологии и Аллергологии, Городская Больница Дрездена, Академический учебный госпиталь Технического Университета Дрездена, Германия

Гиперкальциемия является общим примечательным признаком злокачественных новообразований, костных метаболических состояний и гранулематозных расстройств. При последних гиперкальциемия обычно связана с повышенным образованием кальцитриола.

В последние годы особый интерес вызван возможной ассоциацией гранулематозных заболеваний и гиперкальци-

емии с применением инъекций силикона и полиметилметакрилата (ПММА).

Авторами представлены два клинических случая гиперкальциемии, связанной с повышенным уровнем кальцитриола, у пациентов, которым ранее вводились инъекции ПММА. Данная ассоциация нуждается в дополнительном подтверждении посредством последующих исследований.

რეზიუმე

შეიძლება თუ არა პოლიმეთილმეტაკრილატურმა ინიექციებმა გამოიწვიოს ჰიპერკალციემია?
(ლიტერატურის მიმოხილვა და კლინიკური შემთხვევები)

¹ა. გოლდმანი, ²ხ. სტაუბი, ³უ. ვოლინა

¹გოლდმანის კლინიკა, საავადმყოფო მოინოს დე ვენტო, პორტო ალეგრე; ²რევმატოლოგიის დეპარტამენტი, რომელიც დაკავშირებულია კათოლიკური უნივერსიტეტის, პორტო ალეგრე, ბრაზილია; ³დერმატოლოგიისა და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი, დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, დრეზდენის ტექნიკური უნივერსიტეტის აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი, დრეზდენი, გერმანია

ჰიპერკალციემია ავთვისებიანი წარმონაქმნების, ძვლოვანი მეტაბოლური მდგომარეობების და გრანულომატოზური დარღვევების ზოგად ნიშანდობლივ მანჟუნებელს წარმოადგენს. ამ უკანასკნელთა დროს ჰიპერკალციემია, ჩვეულებრივ, დაკავშირებულია კალციტრიოლის წარმოქმნის გაძლიერებასთან. ბოლო წლების განმავლობაში განსაკუთრებული ინტერესის საგანი ხდება გრანულომატოზური დაავადებების და ჰიპერკალციემიის შესაძლო ასოციაცია სილიკონის

და პოლიმეთილმეტაკრილატის ინიექციების გამოყენებისას.

ავტორების მიერ წარმოდგენილია ჰიპერკალციემიის ორი კლინიკური შემთხვევა, დაკავშირებული კალციტრიოლის შემცველობის გაზრდასთან პაციენტებში, რომელთაც ადრე გაუკეთდათ პოლიმეთილმეტაკრილატის ინიექცია. აღწერილი ასოციაცია დამატებითი მტკიცებულებების მისაღებად მოითხოვს შემდგომ კვლევას.

ASSESSMENT OF DIRECT RESULTS OF CERVICAL CANCER COMBINED TREATMENT

¹Fomenko Yu., ²Cialkowska-Rysz A., ¹Muravlyova L., ¹Sirota V., ¹Sapar B.

¹Karaganda State Medical University, Kazakhstan; ²Medical University of Lodz, Poland

In the structure of malignant neoplasms in Kazakhstan, cervical cancer ranks fifth in general population, accounting for 5.01%, and among women, cervical cancer stably ranks third, accounting for 9.1%. At the same time, the intensive incidence rate of cervical cancer in 2015 amounted to 10.4‰ per 100 thousand of the population, which in absolute numbers amounts to 1,826 new cases. The cervical cancer is a visual localization, the specific weight of the III-IV stages in the Republic of Kazakhstan remains high, in 2015 it was 12.9%, stage IV - 2.2%. The overall five-year survival rate in 2015 was 56.7% [4].

The standard treatment of locally advanced cervical cancer is radiotherapy (RT) or its combination with chemotherapy (CTx). Chemoradiation treatment (RT + cisplatin) is the main type of cervical cancer therapy according to the Republican (Clinical Protocol of Diagnosis and Treatment 2015, Kazakhstan) and international protocols for the diagnosis and treatment of cervical cancer (NCCN, USA, 2017) [7]. The possibilities of standard methods of radiation therapy are limited with the impossibility of bringing to the tumor the large doses required for radical treatment. Under the standard radiation therapy conditions, any attempt to increase total doses is associated with a high risk of severe post-radial complications. All this leads to the search for new ways to improve the effectiveness of radiotherapy [2,3,6,8,9].

It is of considerable interest to evaluate the effectiveness of radiotherapy for cervical cancer along and in the combination with chemotherapy.

The aim of the study was to evaluate the immediate results of combined treatment of cervical cancer.

Material and methods. This study was conducted as a retrospective analysis of medical history of patients with cervical cancer who received radiation or chemoradiotherapy in the "Regional Oncology Center" in Karaganda from 2012 to 2017.

All 177 patients underwent RT. RT for locally advanced cervical cancer is traditionally performed external beam radiation therapy (EBRT) which covers regional lymph nodes and a primary tumor focus and intracavitary radiation (brachytherapy) exposure directed to the primary tumor site.

EBRT was performed for all patients with classic fractions, a single dose of 2 Gy, 1 time per day, 5 days a week. A single dose of 5 Gy was used for brachytherapy.

All patients were divided into 3 groups, one control and two investigative. Patients of the control group (55 people) received only radiotherapy. The investigative group 1 of 77 patients received RT in combination with fluorouracil per os at a dose of 1200 mg in days of EBRT (800 mg in the morning and 400 mg in the evening) No. 23, total dose of 27,600 mg. The investiga-

tive group 2 included 45 patients in whom RT was performed in combination with cisplatin at a dose of 40 mg/m² every 7 days during the entire course of radiation therapy.

The effectiveness of combined treatment was assessed according to standard WHO criteria (1978) using clinical, ultrasound and CT examination methods.

The age composition of the group is homogeneous. The mean age of patients was 48.0±1.9 years. When determining the stage of cancer used international classification system FIGO. Patients with locally advanced stage of cancer 68,9±5,3% and 64,4±7,1%, prevailed in the investigative groups, respectively. All patients underwent general clinical examination, including radiographic examination of the chest, ultrasound examination of the abdominal and pelvic organs, CT of the small pelvis, speculum examination of the cervix with a cytohistological verification.

Evaluation of immediate results was performed immediately after radiotherapy. The effectiveness of combined treatment was assessed according to standard WHO criteria (1978) using clinical, ultrasound methods. Evaluation of hematological toxicity was performed according to WHO recommendations (Geneva, 1979, 1985).

Statistical processing of the obtained results was carried out by the methods of parametric statistics with an assessment of the significance of differences between the parameters of the control and the study groups per Student's t-test. Statistical analyses were performed using "STATISTICA 10" and EXCEL.

Results and their discussion. Table 1 presents the immediate results of treatment of patients with cervical cancer. The complete clinical response (CCR) was detected in 14.5±4.8%, partial clinical response (PCR) in 30.9±6.2% of patients in control group. CCR was detected in 20±5.9% and PCR 53.3±7.4% of patients received RT combined with cisplatin, and 7.8±2.6% and 41.6±4.7% in combination with fluorouracil, respectively. The frequency of complete and partial responses in the control group was 45% of patients, in the investigative group 1 - 49.4%, in the investigative group 2 - 73.3%. The absence of clinical effect was observed in the control group in 20±5.4%, in the investigative group 1 14.3±3.4%, in the investigative group 2 8.9±4.2% of patients. Thus, the combination of radiotherapy with cisplatin allowed to increase the incidence of complete and partial clinical responses by 28.3% compared with RT along.

Table 2 presents the characteristics of cervical cancer by the volume of the tumor according to the ultrasound of pelvic organs. The sample for the normality of the distribution was checked according to the indicators "Assymetry" and "Excess", and the median indicator was chosen for the analysis. The de-

Table 1. Immediate results of combined therapy for cervical cancer (M±m)

Groups of patients by the method of treatment	n	Clinical response			
		Complete abc/%	Partial abc/%	Stable disease abc/%	Progressive disease abc/%
Control group (RT)	55	8 (14,5±3,8)	17 (30,9±6,2)	19 (34,6±6,1)	11 (20,0±5,4)
Investigative group 1 (RT + F)	77	6 (7,8±2,6)	32 (41,6±4,7)	28 (36,4±4,6)	11 (14,3±3,4)
Investigative group 2 (RT + C)	45	9 (20,0±5,9)	24 (53,3±7,4)*	8 (17,7±5,7)*	4 (8,9±4,2)

note - * the partial response and tumor stabilization in patients in the control group in relation to the study group 2 (p≤0,05) is statistically significant

gree of regression of the cervical tumor is most pronounced in the patients of the study investigative 2 69.3±6.9%. Patients of the control and investigative group 1 had the same tumor volume (54.4 and 45.6 cm³, respectively) and the same degree of regression (42.6±6.7% and 45.2±5.7%, respectively). The combination of RT with cisplatin statistically significantly increases the degree of regression of the cervical tumor in patients of the investigative group 2.

Both hematologic and non-hematologic toxicity were determined in patients with cervical cancer who received RT along and with chemotherapy.

After the end of the combined treatment, the highest anemia rate was observed in the group of patients with cervical cancer who received RT with cisplatin (35.55±7.14%), which was statistically significant for those patients who took RT with fluorouracil (12.99±3.83%) (Table 3).

The highest rates of leukopenia were also observed in the group of patients receiving RT with cisplatin (40.0±7.3%), then in the group of patients who received RT with fluorouracil (33.77±5.39%), the lowest leukopenia in patients taking only radiation therapy (23.64±5.73%). But these indicators are not statistically significant.

A similar pattern was observed with granulocyte counts, the highest values of granulocytopenia were in the group of patients receiving RT with cisplatin (17.78±5.70%), then in patients who received RT with fluorouracil (6.49±2.81%) and the lowest values of granulocytopenia were observed in patients receiving only radiation therapy (3.64±2.53%). The indices are statistically significant in patients who received SLT with cisplatin, in relation to patients who received only radiation therapy.

Thus, the most pronounced hematological toxicity was observed in patients with cervical cancer who received RT with cisplatin, the lowest hematological toxicity was in patients who received radiation therapy alone.

Non-hematologic toxicity includes nausea, vomiting, mucositis, hepatotoxicity, nephrotoxicity, is presented in Table 4.

Nausea and vomiting were equally common in patients of the control group and in the investigative group 1 - 3.6±2.5% and 6.5±2.8% of cases, respectively. In patients of the investigative group 2, nausea and vomiting occurred twice as often 13.3±5.1% than in patients in the investigative group 1, but the indices were not statistically significant.

Mucositis was observed in patients of the investigative group 2 (13.3±5.1%) twice as often as in patients of investigative group 1 (6.5±2.8%), but the data are statistically not significant.

The highest hepatotoxicity was in patients who received RT with cisplatin, where it was observed in 22.2±6.2% of cases, 1.5 times decreased in the patients of the investigative groups 1 - 15.6±4.1% and three times less in patients of the control group - 7.3±3.5%.

Nephrotoxicity was not observed in all patients. Thus, the addition of cisplatin to RT statistically significant increases the incidence of mucositis and hepatotoxicity.

Comparative evaluation of immediate results of treatment of cervical cancer patients revealed that combination of RT with cisplatin allowed to increase the incidence of complete and partial clinical responses to 28.3% in comparison with only radiation therapy. And also statistically significant increase in the degree of regression of cervical cancer to 26.7% compared with

Table 2. Dynamics of cervical tumor volume before and after combined treatment (median level)

Groups of patients by the method of treatment	n	Volume of tumor before treatment (cm ³)	Volume of tumor after treatment (cm ³)	Lower and upper 25-75% centile before treatment	Lower and upper 25-75% centile after treatment	Degree of tumor regression %
Control group (RT)	55	54,4	29,8	33,3-140,0	13,0-48,5	42,6±6,7
Investigative group 1 (RT+F)	77	45,6	27,0	23,5-99,0	7,6-44,6	45,2±5,7
Investigative group 2 (RT+C)	45	68,4	16,8	41,1-107,8	7,6-32,3	69,3±6,9*

note - * the degree of tumor regression in patients in the group 2 was statistically significant relative to the control and group 1 (p≤0.05)

Table 3. Evaluation of hematological toxicity of different methods of combined therapy in patients with cervical cancer after treatment (M±m)

hematological toxicity	Groups of patients by the method of treatment		
	RT (control) (n=55) absolute numbers (%)	RT+F (Investigative group 1) (n=77) absolute numbers (%)	RT+C (Investigative group 2) (n=45) absolute numbers (%)
Anemia total	12 (22,23±5,61)	10 (12,99±3,83)	16 (35,55±7,14)*
1 degree	9 (16,67±5,03)	9 (11,69±3,66)	15 (33,33±7,03)
2 degree	3 (5,56±3,09)	1 (1,30±1,29)	1 (2,22±2,20)
Leukopenia total	13 (23,64±5,73)	26 (33,77±5,39)	18 (40,0±7,3)
1 degree	12 (21,82±5,57)	22 (28,57±5,15)	14 (31,11±6,90)
2 degree	1 (1,82±1,80)	4 (5,19±2,53)	4 (8,89±4,24)
Granulocytopenia	2 (3,64±2,53)	5 (6,49±2,81)	8 (17,78±5,70)**
1 degree	1 (1,82±1,80)	5 (6,49±2,81)	5 (11,11±4,69)
2 degree	-	-	3 (6,67±3,72)
4 degree	1 (1,82±1,80)	-	-

note: * - the anemia in patients in the group 2 was statistically significantly higher relative to the group 1 (p≤0.05).

** - granulocytopenia is statistically significant higher in patients of investigative group 2 in relation to patients of the control group (p≤0.05)

Table 4. Non-hematologic toxicity of different methods of combined therapy in patients with cervical cancer (M±m)

Non-hematologic toxicity	Groups of patients by the method of treatment		
	RT (control) (n = 55) absolute numbers (%)	RT+F (Investigative group 1) (n = 77) absolute numbers (%)	RT+C (Investigative group 2) (n = 45) absolute numbers (%)
Nausea, vomiting total	2 (3,6±2,5)	5 (6,5±2,8)	6 (13,3±5,1)
1-2 degrees	2 (3,6±2,5)	5 (6,5±2,8)	6 (13,3±3,1)
3-4 degrees	-	-	-
Mucositis total	1 (1,8±1,8)	5 (6,5±2,8)	6 (13,3±5,1)*
1-2 degrees	1 (1,8±1,8)	5 (6,5±2,8)	6 (13,3±5,1)
3-4 degrees	-	-	-
Hepatotoxicity total	4 (7,3±3,5)	12 (15,6±4,1)	10 (22,2±6,2)*
1-2 degrees	3 (5,5±3,1)	7 (9,1±3,3)	8 (17,8±5,7)
3-4 degrees	1 (1,8±1,8)	5 (6,5±2,8)	2 (4,4±3,1)

note – * statistically significantly higher mucositis and hepatotoxicity in patients of group 2 in relation to patients of the control group ($p \leq 0,05$)

patients of the control group and to 24.1% compared with patients receiving combination therapy with fluorouracil.

Advantages of combined chemoradiotherapy of cervical cancer are obvious. The objective effect rate was 73.3% in patients of the investigative group 2, 49.4% was in patients received RT with fluorouracil, and 45% in patients received RT alone.

However, along with high efficiency of RT combination with cisplatin it showed pronounced toxicity: anemia (35,55±7,14%), leukopenia (40,0±7,3%) and granulocytopenia (17,78±5,70%) of patients. Mucositis was noted in (13.3±5.1%) of patients, hepatotoxicity was observed in (22.2±6.2%) of cases, which 1.5 times decreased in patients who received RT with fluorouracil (15.6±4,1%) and three times less in patients with RT (7.3±3.5%). The high toxicity of RT with cisplatin nevertheless did not require the interruption of radiation treatment and the reduction of doses of chemotherapy drugs.

Grigorenko S.V. with co-authors shows rapid rates of regression of locally advanced forms of cervical cancer in patients using combined radiation therapy under conditions of modification with the drug fluorouracil. In this case, tumors with a predominance of exophytic forms had a faster regression rate compared to endophytic ones and even more so with infiltrative-ulcerative growth variants. An indicator of the effectiveness of the methods of combined radiotherapy was the analysis of the immediate results of treatment. The proposed modification scheme is quite effective, both in terms of curing common tumor processes, and in minimizing the risk of radiation reactions and complications [5].

The analysis of the standard method of combined radiotherapy in combination with fluorouracil as a radio modifier allowed to achieve complete regression of the tumor in 36.6% of cases. The overall efficacy (the frequency of complete + partial regressions) of the proposed therapy was high and amounted to 78.9%. The toxicity did not affect the general condition of the patients and did not exceed the I-II toxicity level on the EORTG scale [1].

Effective combined treatment of patients with locally advanced cervical cancer IIb-IIIb stages is possible with the use of radio-modifying properties of cytostatics, which contribute to enhancement of the destructive process in the tumor due to disruption of repair of damaged DNA and synchronization of cell mitosis [7]. The combined use of radiotherapy and chemotherapy increases the antitumor effect of treatment of cervical cancer patients.

Conclusion. The combination of radiotherapy with cisplatin allowed to increase the incidence of complete and clinical

responses of the cervical tumor by 28.3% compared with only radiation therapy. And also statistically significant increase in the degree of regression of cervical cancer to 26.7% compared with patients of the control group and to 24.1% compared with patients receiving combination therapy with fluorouracil.

The most pronounced hematological toxicity was observed in patients with cervical cancer who received SLT with cisplatin, which did not require interruption of radiation treatment and reduction of chemotherapy dosages, the lowest hematological toxicity was in patients receiving radiation therapy alone.

REFERENCES

1. Абдылдаев Т.А., Найзабекова С.Ш. Использование Фторафура с радиомодифицирующей целью при лечении больных раком шейки матки // J. Medicine (Almaty). – 2015. – N10(160). – P. 61-64.
2. Дарьялова С.А., Бойко С.Л., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // Рос. онколог. журн. – 2000. – №1. – С. 48-55.
3. Ермакова И.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // Практ. онкология. – 2002. – Т. 3, №3. – С. 211-2193.
4. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2014 год (статистические материалы) / Р.И. Нургазиев, Г.Д. Сейтказина, Д.М. Байпенсов и др. // Алматы. - 2015. - 138.
5. Эффективность модифицирующего действия фторафура в лучевом лечении рака шейки матки II-III стадий / С.В. Григоренко, Е.А. Лукьяненко, Н.В. Витюк, А.Н. Григоренко // Клиническая онкология. – 2012. - №5 (1).
6. Concurrent chemobrachytherapy in locally advanced cervical carcinoma: A hypothesis worth exploring// Brachytherapy 2016; 1-5.
7. Duenas-Gonzales A, Cetina L. et al. Pharmacotherapy options for locally advanced and advanced cervical cancer // Drugs. 2010. – N70. – P. 403-432.
8. Monk BJ, Tewari KS., Koh W-J. Multimodality Therapy for Locally Advanced Cervical Carcinoma: State of the Art and Future Directions// J Clinical Oncology 2007; 25(20): 2952 – 2965.
9. Nugent EK. et al. Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: An analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors//Gynecologic Oncology 116 (2010) 438–441.
10. Santanam L, Hurkmans C, Mutic S et al. Standardizing naming conventions in radiation oncology // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2012. – N83. – P. 1344-1349.

SUMMARY

ASSESSMENT OF DIRECT RESULTS OF CERVICAL CANCER COMBINED TREATMENT

¹Fomenko Yu., ²Cialkowska-Rysz A., ¹Muravlyova L.,
¹Sirota V., ¹Sapar B.

¹Karaganda State Medical University, Kazakhstan; ²Medical University of Lodz, Poland

The aim of the study was to evaluate the immediate results of combined treatment of cervical cancer.

This study included 177 patients with cervical cancer. The mean age of patients was 48.0±1.9 years. According to stages the patients were divided as follow: IIA - 56 patients, IIB – 67, III - 54 patients. All patients with cervical cancer are divided into 3 groups: one control and two investigative. Patients of the control group (55 people) received only radiotherapy (RT).

The investigative group 1 of 77 patients received RT in combination with fluorouracil per os at a dose of 1200 mg in days of EBRT (800 mg in the morning and 400 mg in the evening) No. 23, total dose of 27,600 mg. The investigative group 2 included 45 patients in whom RT was performed in combination with cisplatin at a dose of 40 mg/m² every 7 days during the entire course of radiation therapy. The effectiveness of combined treatment was assessed according to standard WHO criteria (1978).

The combination of radiotherapy with cisplatin allowed to increase the incidence of complete and clinical responses of the cervical tumor by 28.3% compared with only radiation therapy, and also, statistically significant increase in the degree of regression of cervical cancer to 26.7% compared with patients of the control group and to 24.1% compared with patients receiving combination therapy with fluorouracil. The most pronounced hematological toxicity was observed in patients with cervical cancer who received SLT with cisplatin, which did not require interruption of radiation treatment and reduction of chemotherapy dosages, the lowest hematological toxicity was in patients receiving radiation therapy alone.

Keywords: cervical cancer, radiation therapy, chemotherapy, toxicity.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

¹Фоменко Ю.М., ²Циалковская-Рыш А.,
¹Муравлева Л.Е., ¹Сирота В.Б., ¹Сапар Б.А.

¹Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан; ²Медицинский университет, Лодзи, Польша

Целью исследования явилась оценка непосредственных результатов комбинированного лечения рака шейки матки.

В исследование включены 177 больных раком шейки матки, средний возраст - 48,0±1,9 лет, из них со IIa стадией рака - 56, со IIb – 67 и с III стадией – 54 пациентки. Все больные раком шейки матки разделены на 3 группы - контрольную и две исследуемые. Больные контрольной группы (n=55) получали только сочетано-лучевую терапию (СЛТ).

Исследуемая I группа, включающая 77 пациенток получала

СЛТ в комбинации с фторафуром per os в дозе 1200 мг в дни дистанционной гамма терапии (800 мг утром и 400 мг вечером) №23, суммарная доза 27600 мг. Пациентки исследуемой II группы (n=45) получали СЛТ в комбинации с цисплатином из расчета 40 мг/м² каждые 7 дней в течение всего курса лучевой терапии. Эффективность комбинированного лечения оценивалась по стандартным критериям ВОЗ (1978).

Комбинация СЛТ с цисплатином позволила повысить частоту полных и клинических ответов опухоли шейки матки на 28,3% в сравнении с применением только лучевой терапии, а также статистически значимо повысить степень регрессии опухоли шейки матки на 26,7% в сравнении с пациентками контрольной группы и на 24,1% в сравнении с больными, получавшими СЛТ с фторафуром. Наиболее выраженная гематологическая токсичность наблюдалась у больных раком шейки матки, получавших СЛТ с цисплатином, которая не требовала прерывания лучевого лечения и редукции доз химиопрепаратов.

რეზიუმე

საშვილოსნოს ყელის კიბოს კომბინირებული მკურნალობის უშუალო შედეგების შეფასება

¹ი. ფომენკო, ²ა. ციალკოვსკაია-რუში, ¹ლ. მურავლიოვა, ¹ვ. სიროტა, ¹ბ. საპარი

¹ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი; ²ლოდის სამედიცინო უნივერსიტეტი, პოლონეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საშვილოსნოს ყელის კიბოს კომბინირებული მკურნალობის უშუალო შედეგების შეფასება.

კვლევაში ჩართული იყო 177 პაციენტი საშვილოსნოს ყელის კიბოთი, საშუალო ასაკი - 48,0±1,9 წელი. კიბოს II სტადია ჰქონდა 56 პაციენტს, IIb სტადია - 67-ს, III სტადია - 54-ს. პაციენტები დაიყო სამ ჯგუფად - საკონტროლო და ორი საკვლევი. საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებს (n=55) უტარდებოდა მხოლოდ კომბინირებულ-სხივური თერაპია (კსთ). I საკვლევი ჯგუფი (n=77) იღებდა კსთ-ს ფტორაფურთან კომბინაციაში per os დოზით 1200 მგ (800 მგ დღით, 400 მგ საღამოს) №23 დისტანციური გამა-თერაპიის დღეებში, ჯამური დოზა - 27600 მგ. II საკვლევი ჯგუფი (n=45) იღებდა კსთ-ს ცისპლატინთან კომბინაციაში - 40 მგ/მ² ყოველი 7 დღის განმავლობაში სხივური თერაპიის სრული კურსის მანძილზე. კომბინირებული მკურნალობის ეფექტურობა შეფასდა ჯანმო-ს სტანდარტული კრიტერიუმების მიხედვით (1978).

კსთ-ს კომბინაციამ ცისპლატინთან შესაძლებელი გახდა საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის კლინიკური პასუხების სიხშირის გაზრდა 28,3%-ით მხოლოდ სხივურ თერაპიასთან შედარებით; ასევე, საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ 26,7%-ით გაზარდა საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის რეგრესიის ხარისხი, 24,1%-ით კი - კსთ-ს ფტორაფურთან კომბინაციაში მიღებასთან შედარებით.

ყველაზე მეტად გამოხატული ჰემატოლოგიური ტოქსიკურობა აღინიშნა პაციენტებში საშვილოსნოს ყელის კიბოთი, ვინც კსთ-ს იღებდა ცისპლატინთან კომბინაციაში, რაც არ მოითხოვდა სხივური თერაპიის შეწყვეტას და ქიმიოპრეპარატების დოზების რედუქციას.

CONTACT ULTRASOUND LITHOTRIPSY DURING URETEROLITHIASIS THERAPY. AN ANALYSIS OF LATE POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

Stetsyshyn R., Schukin D., Tsyganenko O., Danylchenko S.

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; Kharkiv National Medical University;
Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine*

Morbidity rate of urolithiasis has been spread worldwide and nowadays contains 1,4-5,2% from general number of population [4,7]. Nowadays, ureteroscopy is highly effective and minimally invasive therapeutic and diagnostic method which is not connected with the risk of complications and with correlation of intracorporeal lithotripsy and it is optimal at urolithiasis [1,3]. According to point of view of different authors, the efficacy of this method contains from 89 to 98 % [8,9]. At that same time complications of postoperative management and failures play an important role in the treatment of ureteral stones [2,5,6].

There is tendency with group of patients whom ureteroscopy and cooperative ultrasound lithotripsy were made and it can lead to the development of complications and it is able to optimize the algorithm of ureterolithiasis depending on the density of stone's ureter and its sizes and location.

The aim of the research is to analyze the causes and the character of late postoperative complications which occur in patients with ureterolithiasis after ureterorenoscopy and contact lithotripsy using ultrasound lithotripter.

Materials and methods. Ureteroscopy was done with contact lithotripsy or lithoextraction of ureteral stones during 2008-2017 in urological department № 4 of «V.I. Shapoval Regional Clinical Centre of Urology and Nephrology». 1372 patients were involved in the investigation. Ureterorenoscope 8F/9.8F R.Wolf and endoscopic video camera R. Wolf were used, for disintegration of stones in patients ultrasound lithotripter R. Wolf was used. For previous diagnostics, ultrasonography of urinary tracts was used (Aloka 1500, Japan), CT was also used (TSX-101 A AQUILION, Japan) in order to determine the location and sizes of ureteral stones (ureterolith) and also for measurement of stone density (HU).

During analysis of complications, demographic data of patients, sizes, location of stones were studied. The duration of operation, its efficacy in «stone-free» status was also studied. Patients were observed after hospital discharge from 8 weeks to 1,5 years, and also by indications – in order to stop complications.

The method of correlation was used to determine the dependence of occurrence of early postoperative complications (coefficient of correlation - r_{B}). There were used two tasks: to determine the character of correlated link between examined signs; and definition of the density of this link.

Statistic processing of the results of this investigation was done by using standard programs R, Microsoft Excel 2000, STATISTICA 6.0 and Mathcad 15. Methods of descriptive statistics included coefficient of differences (definition of statistical differences by Student), Pearson correlation coefficient χ -square (for investigation of correlation of different samples), Chaddock scale (evaluation of link of coefficient correlation).

Results and their discussion. After ureterorenoscopy with contact lithotripsy or lithoextraction from 1372 patients, in 96 (6,9%) further postoperative complications were detected. In 81 (84,4%) vesicoureteral reflux was detected, and in 15 (15,6%) – ureteric stricture was determined.

To determine causes of late postoperative complications multiple analysis of main factors which can affect the development of complications was done by us. Data about determination of postoperative complications depending on the sizes, location and density of ureteral stones are presented in Table 1.

Analyzing received data of late postoperative complications depending on sizes, location and stones density, one has not detected causes except stones location, during stone location in the middle third part one can determined not significant number of complications ($p < 0,05$), corresponding to stones of the upper and the lower third parts. In patients with stones located in the middle third part of the ureter complications were observed in 19 (19,8%) cases.

The most informative multiple analysis of causes can be during endoscopic treatment of urolithiasis. It was analyzed the next pairs of stones signs size + density, size + location in ureter, density + location in ureter.

During this result some peculiarities were determined. So, during the study of correlation of complications frequency and

Table 1. Division of late postoperative complications in examined patients depending on sizes, location, density of the stone

	Vesicoureteral reflux (n=81)	Stricture of ureter (n=15)	Total number (n=96)
Stones sizes, cm			
< 1,0	29 (30,2%)	3 (3,1%)	32 (33,3%)
1-1,5	24 (25,0%)	6 (6,3%)	30 (31,3%)
> 1,5	28 (29,1%)	6 (6,3%)	34 (35,4%)
Location of the stone in ureter			
Upper third part (upper/3)	26 (27,1%)	5 (5,2%)	31 (32,3%)
Middle third part (middle/3)	15 (15,6%)	4 (4,2%)	19 (19,8%)*
Lower third (lower/3)	40 (41,7%)	6 (6,3%)	46 (47,9%)**
Stone density, HU			
< 1000	24 (25,0%)	4 (4,2%)	28 (29,2%)
1000-1500	30 (31,3%)	6 (6,2%)	36 (37,5%)
> 1500	27 (28,1%)	5 (5,2%)	32 (33,3%)

* - statistically significant differences ($p < 0,05$) relatively middle third part and upper third part;

** - statistically significant differences ($p < 0,05$) relatively lower third part and middle third part;
definition of statistical differences by Student

stone density some peculiarities were detected. From 32 patients with stones of such sizes <1,0 cm in 4 (12,5%) stone density was < 1000 HU, in 13 (40,6%) patients with stones of such size late complications developed at density 1000-1500 HU of the stone, and in 15 (46,9%) at density >1500 HU. In patients with stones from 1,0 to 1,5 cm late postoperative complications developed in 30 cases, so in 4 (14,3%) stones have such density as <1000 HU, in 12 (40,0%) density of stones contained 1000-1500 HU, and in 14 (46,7%) density of stones contained 1500 HU and more. Complications were observed in 34 patients at 1,5 cm and more of stone's size. In 19 (55,9%) density of stones contained <1000 HU, in 11 (32,4%) patients with late postoperative complications stones density was 1000-1500 HU, and in 4 (11,8%) – stones density >1500 HU.

So, in patients with stone's sizes <1,0 cm there is a tendency of late postoperative complications from stone's density. With increase of stone's sizes this dependence neutralizes and complications can occur during any density of stone .

The meaning of sample coefficient of correlation contains $r_B = -0,461$, which characterizes the negative link between size and density of the ureteral stones. Based on Chaddock's scale such correlation is poor (0,3-0,5). It means that narrowness of lineal link of the size and density of stones is poor and negative.

The reliability of δr_B of this sample correlation coefficient, determined by the error, is 0,083. To confirm the poor statistic link of signs there is task for zero hypothesis about correlation absence between variants at 0,05. Pearson's criterion χ -square was used for this reason which for examined data contained 25,241. The meaning of criterion for this level was 0,05 and the number of degrees of freedom 4 was 0,711.

For the development of empiric regression line, the value \bar{Y}_x - conventional average meaning of density Y (Lcp_R) was determined. And it was determined that this sign of stone's size X

has peculiar meaning. Accepting pairs of numbers (X, \bar{Y}_x) by data positions and connecting them by segments, we received broken line that determines empiric line of regression.

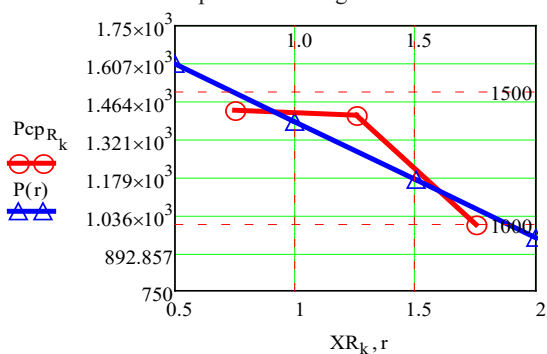


Fig. 1. Empiric and theoretical line of regression of stone's density and its size

The equation of regression line Y on X in the given case of stone's size and density presents:

$$\bar{Y}_x = P(x) = 1824 - 437,231x.$$

Received equation of regression allows calculating expected density of the ureteral stones by its sizes. So, equation determines the statistical link between density and size of the stone for late operative complications and it can be manifested as density stone decrease increasing its size.

It has been demonstrated that on basis of acquired meaning r_B and it can be distributed with a probability of 95% CI [-0,71; -0,211] to the general population.

The analysis of the dependences of the marginal (final meaning) of the late complications on the Pk density of the stone (Fig. 2a) and its size Rk (Fig. 2b) indicates an increase in the number of postoperative complications after increasing the stone density $Pk > 1500$ HU (without regard to size). At the same time, the maximum of late complications without the density of the stone is peculiar for the size of Rk of stone from 1,0 cm to 1,5 cm.

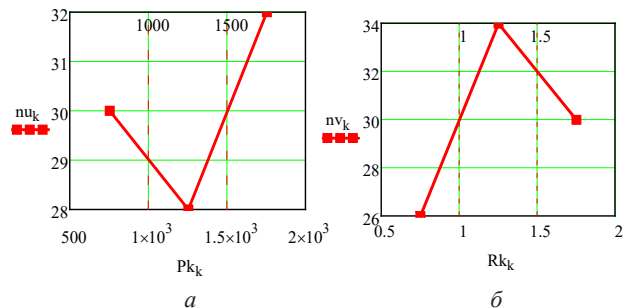


Fig. 2. Dependence of marginals of late postoperative complications:

a - from density of the stone; b - from stone's size

An analysis of late postoperative complication depending on size and location of stone in different regions of ureter was also done.

There were late postoperative complications in 18 (56,2%) from 32 patients with stones of the ureter's size <1,0 cm and they were noticed during stones location in the upper third part and complications were detected during the location of stones in the lower parts of the ureter complications were detected in 7 (21,9%) – the middle third part and 7 (21,9%) patients – the lower third part. At that same time during such sizes as 1,0-1,5 cm from 30 patients postoperative complications were detected in 8 (26,7%) during stones location in the upper third part, in 6 (20,0%) – in the middle third part and during stones location in 16 (53,3%) of patients – in the lower third part. Such tendency was observed in 34 patients with ureteral stones of such sizes as 1,5 cm and more. During stones location in the upper third part complications were detected in 6 (17,6%), there were 4 (11,8%) patients with stones of such sizes, located in the middle third part and 24 (70,6%) patients – in the lower third part of the ureter.

The meaning of the sample correlation coefficient for the variant $r_B = -0,434$ characterizes the negative relationship between the size and location of the ureteral stone. On the Chaddock's scale, this magnitude of correlation is considered poor (0,3-0,5). This means that the narrowness of the linear coupling of the size and location of the stone with late complications is poor and negative.

The reliability of δr_B of this sample correlation coefficient, determined by the error, is 0,086. By the sample correlation coefficient, the confidence interval for the coefficient of correlation of the general population, which was [-0,69; -0,177] determined with the probability of 95% CI.

For the examined data, the Pearson criterion χ -square was 18,558. At the same time, the critical meaning of the criterion for a given level of significance of 0,05 and the number of degrees of freedom 4 equaled 9,488.

For the development of empiric regression line, the value \bar{Y}_x - conventional average meaning of location Y (Lcp_R) was determined. And it was determined that this sign of stone's size X (XR) has peculiar meaning. Accepting pairs of numbers (X, \bar{Y}_x) by data positions and connecting them by segments, we received broken line that determines empiric line of regression.

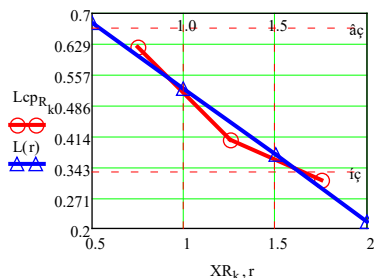


Fig. 3. Empiric and theoretical line of regression of stone's location and its size

The equation of regression line Y on X in the given case of stone's size and density presents:

$$\bar{Y}_x = L(x) = 0,833 - 0,308x$$

Received equation of regression allows calculating expected location of the stone in the ureter by its sizes. So, equation determines the statistical link between location and size of the stone for late operative complications and it can be manifested as location stone decrease increasing its size.

It has been demonstrated that on basis of acquired meaning rB and it can be distributed with a probability of 95% CI [-0,69; -0,177] to the general population.

Analysis of marginals' dependence (final meaning) of late complications from localization of Lk stone (Fig. 4a) and its sizes Rk (Fig. 4b) indicates the growth of the number of late postoperative complications for the upper part of stone's location Lk (without its sizes). So, minimum of late postoperative complications of stone's localization is peculiar for Rk stone from 1 cm to 1,5 cm. So, it should be noted that when there is stones localization in the upper and the middle thirds, there is possibility of the development of late postoperative complications and it does not depend on stones sizes, when stones are found in the lower regions of the ureter complications occurring more often than when sizes are 1,0 cm or more.

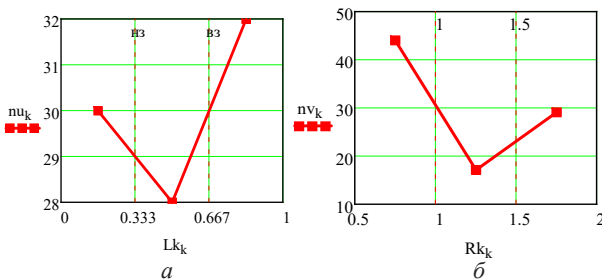


Fig. 4. Marginal's dependence of late postoperative complications:

a – stone's localization; b – stone's size

Also, analysis of correlation of late postoperative complications with stones localization was done. It was indicated by us that from 28 patients with stone's density <1000 HU in 10 (35,7%), stone was localized in the upper third part, in 7 (25,0%) – in the middle third part and in 11 (39,3%) in the lower third part of the ureter. 36 patients were involved in the research with stones density from 1000 to 1500 HU. In 11 (30,5%) stone was found in the upper third part, in 6 (16,7%) – in the middle third part and in 19 (52,8%) – in the lower third part. At the stones density >1500 HU and more, in 8 (25,0%) from 32 patients the stone was localized in the upper third part, in 7 (21,9%) - in the

middle third part and in 17 (53,1%) – in the lower part of the ureter.

The meaning of sample coefficient correlation in examined variants contains $r_B = -0,117$, which characterizes negative link between density and localization of the ureteral stones. According to Chaddock's scale, such magnitude is considered poor (0,0-0,3). It means that density of linear link of density and localization of stone of late complications is poor and negative.

The reliability of δr_B of the sample correlation coefficient, determined by the error, is 0,104. For examined data, the Pearson's criterion test χ -square was 1,991. The critical value of the criterion for a given significance level of 0,05 and the number of degrees of freedom 4 was 9,488.

For the development of empiric regression line, the value \bar{Y}_x - conventional average meaning of location Y (Lcp_R) was determined. And it was determined that this sign of stone's density X (XR) has peculiar meaning. Accepting pairs of numbers (X, \bar{Y}) by data positions and connecting them by segments, we received broken line that determines empiric line of regression.

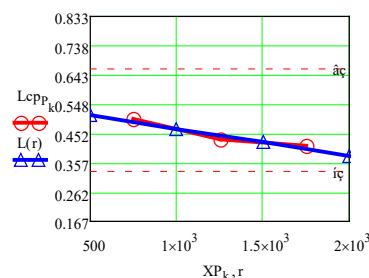


Fig. 5. Empiric and theoretical line of regression of stone's location and its density

The equation of regression line Y on X in the given case of stone's size and density presents:

$$\bar{Y}_x = L(x) = 0,556 - 8,758 \cdot 10^{-5}x$$

Received equation of regression allows calculating expected location of the ureteral stone by its density. So, equation determines the statistical link between location and density of the stone for late operative complications and it can be manifested as location stone decrease increasing its density.

It has been demonstrated that on basis of acquired meaning rB and it can be distributed with a probability of 95% CI [-0,429; 0,195] to the general population.

An analysis of marginals' dependence (final meaning) of late complications from localization Lk stone (Fig. 6a) and its density Pk (Fig. 6b) determines the growth of the number of late postoperative complications for the upper area of stone's localization Lk (without size). So, minimum of late complications without stone's localization is characteristic for density Pk stone from 1000 HU to 1500 HU. Consequently, it should be noted that regardless of stones localization, possibility of the development of late postoperative complications increases at the stones density 1000 HU and more.

Great experience which was presented in Ukrainian urology was described by Vozianov S.O. [8] during analysis of 976 patients who took antegrade and retrograde endoscopic ureterolithotripsy and lithoextraction. The author described the increase of late postoperative complications depending on sizes and location of stones. In our investigations more detailed analysis of binary dependence of sizes and density of the stone was analyzed

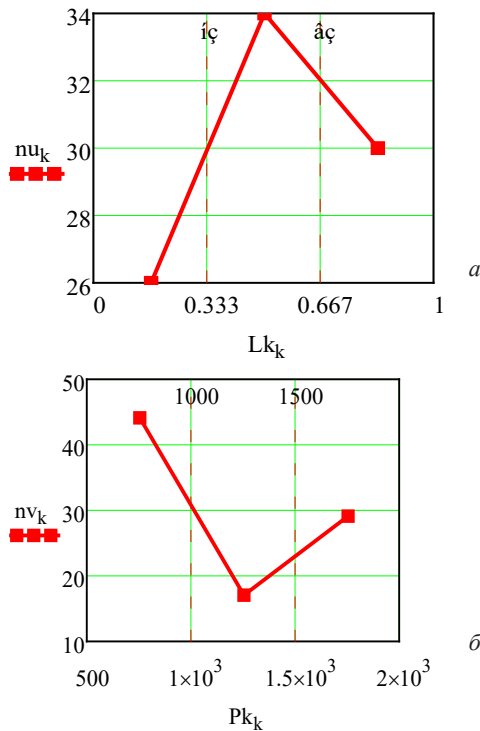


Fig. 6. Marginal's dependence of late postoperative complications:
 a - stone's localization; b - stone's density

and there were such intervals < 1,0 cm, 1,0-1,5 cm and >1,5 cm. Detected results determined that during the development of complications in patients with stone's sizes <1,0 cm there is dependence of complications from stone density. With the increase of stone's size such dependence is neutralized and complications can occur at any density of stone.

It was proven by us when localization of the stone in the upper and the middle thirds, the probability of the development of late postoperative complications will not be depended on the size of the stone, with the localization of the stone in the lower sections of the ureter, complications are found much more often with stone sizes of 1 cm and more. Analyzing the density peculiarities of stones, it should be noted that, regardless of the location of the stone, the possibility of the development of late postoperative complications increases with a stone density of 1000 HU and more.

The studies aimed at analyzing the situations associated with the presence of giant ureteral stones, the marked changes in the inflammatory and sclerotic nature of the ureter wall of extraperitoneal space leading to impossibility of intracorporeal lithotripsy are very interesting for further study of this problem.

Conclusions. For late surgical complications between the density and the size of the stone, a poor statistical relationship ($rB=-0,461$) is observed, which manifests the decrease in the density of the stone with an increase in its size. An increase in late postoperative complications is observed at a density of more than 1500 HU (without size), with the maximum of late complications, and it is characteristic for the size of a stone from 1,0 cm to 1,5 cm.

The meaning of the sample correlation coefficient ($rB=-0,434$) indicates a negative correlation between the size and the location of the ureteral stones and the growth of the number of late postoperative complications for the upper third of the stone's localization (not including the size), while the minimum

of late complications without taking into account the density of the stone is characteristic for the size of a stone from 1,0 cm to 1,5 cm.

An analysis of negative correlation ($r_B=-0,117$) of stone's localization and its density indicates the increase of late postoperative complications for stone's localization in the upper third part (without size), so minimum of late complications without stone's localization is peculiar for stone's density from 1000 HU to 1500 HU.

REFERENCES

1. El-Abd A.S., Suliman M.G., Abo Farha M.O. et al. The development of ureteric strictures after ureteroscopic treatment for ureteric calculi: A long-term study at two academic centres. // Arab. J. Urol. - 2014, - Vol, 12 (2). - P.168-72.
2. Georgescu D., Muțescu R., Geavlete B., Geavlete P. Intraoperative complications after 8150 semirigid ureteroscopies for ureteral lithiasis: risk analysis and management. // Chirurgia (Bucur). - 2014. - Vol. 109 (3). - P. 369-374.
3. Kaygısız O., Coşkun B., Kılıçarslan H. et al. Comparison of ureteroscopic laser lithotripsy with laparoscopic ureterolithotomy for large proximal and mid-ureter stones.// Urol Int. - 2015. - Vol. 94(2). - P.205-209.
4. Kirkegård J, Ryhammer AM, Larsen UT, Borre M. Outpatient endoscopic treatment of ureteric stones: Five years' experience in a self-contained outpatient surgery unit. //Scand. J. Urol. - 2015. - Vol. 49(5). - P.395-399.
5. Mamedov E.A., Dutov V.V., Bazaev V.V. Complications of contact ureteral lithotripsy.// Urologiia. - 2017. - Vol. 4. - P.113-119.
6. Muslumanoglu A.Y., Fuglsig S., Frattini A. et al. Risks and benefits of postoperative double-j stent placement after ureteroscopy: results from the clinical research office of endourological society ureteroscopy global study. //J. Endourol. - 2017. -Vol. 31(5). - P.446-451.
7. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. Eur Urol. 2016 Mar;69(3):475-82.
8. Vozianov S. O., Sahalevych A. I., DzhuranB.V. et al. Konkrementy proksymalnogo viddilu sechovodu – kontaktna ureterolitotripsiia chy miniperkutanna nefrolitotripsiia? // Zdorove muzhchiny. - 2015. - № 2. - S. 15-17.
9. Wang Y, Zhong B, Yang X, Wang G, Hou P, Meng J. Comparison of the efficacy and safety of URSL, RPLU, and MPCNL for treatment of large upper impacted ureteral stones: a randomized controlled trial. // BMC Urol. - 2017. - Vol. 29, № 17(1). -P. 50

SUMMARY

CONTACT ULTRASOUND LITHOTRIPSY DURING URETEROLITHIASIS THERAPY. AN ANALYSIS OF LATE POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

Stetsyshyn R., Schukin D., Tsyganenko O., Danylchenko S.

Kharkiv Medical Academy Of Postgraduate Education; Kharkiv National Medical University; Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Nowadays, ureteroscopy is highly effective and minimally invasive therapeutic and diagnostic method which is not connected with the risk of complications and with correlation of intracorporeal lithotripsy and it is optimal at ureterolithiasis. The

aim of the research is to analyze the causes and the character of late postoperative complications which occur in patients with ureterolithiasis after ureterorenoscopy and contact lithotripsy using ultrasound lithotripter.

After ureterorenoscopy with contact lithotripsy or lithoextraction from 1372 patients in 96 (6,9%) cases further postoperative complications were detected: in 81 (84,4%) vesicoureteral reflux was detected, and in 15 (15,6%) – ureteric stricture. It was proved by us that when localization of the stones in the upper and the middle thirds, the probability of the development of late postoperative complications does not depend on the size of the stones, with the localization of the stones in the lower sections of the ureter, complications are found much more often with stones sizes of 1,0 cm and more. Analyzing the density characteristics of stones, it should be noted that, regardless of the location of the stone, the possibility of the development of late postoperative complications increases with a stones density of 1000 HU and more.

Keywords: ureteral stones, ureteroscopy, ureterolithiasis, postoperative complications.

РЕЗЮМЕ

КОНТАКТНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЛИТОТРИПСИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ УРЕТЕРОЛИТИАЗА. АНАЛИЗ ПОЗДНИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Стецишин Р.В., Щукин Д.В., Цыганенко О.С.,
Данильченко С.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования; Харьковский национальный медицинский университет; Черноморский национальный университет им. Петра Могилы, Николаев, Украина

Целью исследования явился анализ причин и поздних послеоперационных осложнений, возникших у пациентов с уретеролитиазом после выполнения уретерореноскопии и контактной литотрипсии с использованием ультразвукового литотриптора.

По поводу конкрементов различных отделов мочеточников выполнена уретерореноскопия с контактной литотрипсией и/или литоэкстракцией у 1372 пациентов. После выполнения уретерореноскопии с контактной литотрипсией и/или литоэкстракцией у 96 (6,9%) из 1372 пациентов выявлены отдаленные послеоперационные осложнения, из них у 81 (84,4%) пациента верифицирован преходящий пузырно-мочеточниковый рефлюкс, а у 15 (15,6%) - стриктура мочеточника. В результате исследования доказано, что при локализации конкремента в верхней и средней трети

мочеточника вероятность развития поздних послеоперационных осложнений не зависит от размеров конкремента. При локализации конкремента в нижних отделах мочеточника осложнения встречаются значительно чаще в случае размера конкремента 1 см и больше. Анализ плотностных характеристик камней выявил, что вероятность развития поздних послеоперационных осложнений возрастает вне зависимости от локализации конкремента и при его плотности 1000 HU и более.

რეზიუმე

კონტაქტური ულტრაბგერითი ლითოტრიფსია ურეტეროლითიაზის მკურნალობისას: გვიანი ოპერაციის -შემდგომი გართულებების ანალიზი

რ. სტეციშინი, დ. შჩუკინი, ო. ციგანენკო,
ს. დანილჩენკო

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; პეტრე მოჰილას სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, ნიკოლაევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გვიანი ოპერაციის-შემდგომი გართულებების მიზეზების და ხასიათის ანალიზი ურეტეროლითიაზის პაციენტებში ურეტერორენოსკოპიის და ულტრაბგერითი ლითოტრიპტორით კონტაქტური ლითოტრიფსიის შესრულების შემდგომ. 1372 პაციენტში შარდსაწვეთის სხვადასხვა განყოფილებაში კონკრემენტებთან დაკავშირებით წატარდა ურეტერორენოსკოპია კონტაქტური ლითოტრიფსიით და/ან ლითოექსტრაქციით. ურეტერორენოსკოპიის შემდგომ კონტაქტური ლითოტრიფსიით და/ან ლითოექსტრაქციით 1372 პაციენტიდან 96 (6,9%) გამოუვლინდა გვიანი პოსტოპერაციული გართულებები, მათგან 81 (84,4%) პაციენტში ვერიფიცირდა გარდამავალი ბუშტ-შარდსაწვეთის რეფლუქსი, 15 (15,6%) პაციენტში - შარდსაწვეთის სტრიქტურა.

კვლევის შედეგებით დადგენილია, რომ კონკრემენტის ლოკალიზაციისას შარდსაწვეთის ზედა და შუა მესამედში გვიანი პოსტოპერაციული გართულებების განვითარების შესაძლებლობა არ არის დამოკიდებული კონკრემენტის ზომაზე; ქვედა მესამედში ლოკალიზაციისას გართულებები მნიშვნელოვნად ხშირად ვითარდება 1 სმ და მეტი ზომის კონკრემენტის არსებობისას. კენჭების სიმკვრივის მახასიათებლების ანალიზით გამოვლინდა, რომ გვიანი პოსტოპერაციული გართულებების განვითარების ალბათობა, კონკრემენტის ლოკალიზაციის მიუხედავად, იზრდება, თუ კონკრემენტის სიმკვრივე არის 1000 HU და მეტი.

LONG-TERM RESULTS OF COMBINATION THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

^{1,2}Zhumakayeva A., ³Rakhimov K., ¹Sirota V., ^{1,2}Arystan L., ²Madiyarov A., ²Adekenov S.

¹Karaganda State Medical University; ²International Research and Production Holding “Phytochemistry”;
³S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan

In Kazakhstan breast cancer (BC) is the most common type of cancer in women, it accounts for about 21,8% of all cases. In 2015, in the Republic of Kazakhstan the intensive morbidity rate of BC was 25,1‰ per 100 000 female population which in absolute numbers makes 4397 new diagnosed cancer cases. Breast cancer ranks third after lung and stomach cancer in terms of mortality, accounting for 7,9‰ per 100 000 population. Up to 40% of patients diagnosed with breast cancer have a locally advanced stage prior to the start of treatment [1]; therefore, the neoadjuvant chemotherapy (CTx) has become highly recognized among clinicians in most countries in the world [13,16].

The neoadjuvant chemotherapy can transfer a tumor from an incurable condition to a resectable one, eliminate micrometastases, thus, improving both the short term- and long-term treatment results. This therapy boosts the percentage of complete morphological tumor regression and organ-preserving operations; it also reduces the risk of relapse in young women [8].

The standard neoadjuvant treatment at locally advanced breast cancer (LABC) implies chemotherapy according to CMF and FAC regimens; however, new anti-tumor drugs with the new spectrum of activity (taxanes, vinorelbine) are known to be introduced into clinical practice [2,7,15].

Arglabin is an anti-tumor drug registered in the Republic of Kazakhstan (registration certificate RK-LS-5-No.003950) under the international nonproprietary name Arglabin. It was created in Kazakhstan (developer – Institute of Phytochemistry of MES RK) based on the eponymous sesquiterpene lactone isolated from an endemic plant species of the Central Kazakhstan *Artemisia glabella* Kar. et Kir. Preclinical trials of the drug as a monotherapy and in combination with other anti-tumor agents have shown the presence of cytostatic and immunomodulatory effects. Arglabin inhibits the farnesyl protein transferase (FPTase) enzyme participating in processing of Ras-oncoproteins responsible for mitotic activity of a tumor cell [3,5,12].

The evaluation of Arglabin efficacy in combination therapy for locally advanced breast cancer is of significant interest.

Research is aimed at investigating the results of combination therapy of locally advanced breast cancer including different chemotherapy regimens and a monotherapy with Arglabin.

Material and methods. This research has been a part of the major research on randomized post-registration multicenter clinical trials of original drug Arglabin carried out in 2012-2014 with the purpose to include it into treatment protocols.

Clinical trials were done in accordance with the ethical principles based on the Declaration of Helsinki (DoH), according to GCP requirements, and current RK legislation. The topic had been approved at the Central Ethics Committee session of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan as of 09 October, 2012 No. 24 (5). All patients gave their informed consent to participate in the clinical trials. The procedure of assigning randomization codes was fulfilled by opening envelopes with the enclosed information about a group number.

The given research covered 93 patients with newly diagnosed nodular lesions LABC ($T_2N_1-2M_0$, $T_3N_{0,2}M_0$) including both histological and immunohistochemical verification who received treatment at Karaganda Regional Oncology Center. Patients were aged from 35 to 75 years. One third of patients were aged from 41 to 50 years, whereas about half of them were at the age

of 51 to 70 years. 60 patients were diagnosed with Stage 2, and 33 patients with Stage 3 breast cancer.

All patients were split into 3 groups: 2 experimental and 1 control group. The control group consisted of 36 patients with LABC who received neoadjuvant chemotherapy according to AC regimen: Doxorubicine – 50 mg/m², Cyclophosphamide – 500 mg/m² every 21 days for a total of 4 cycles. Then followed by surgery in the form of radical resection (RR) or radical mastectomy, additional 4 cycles of adjuvant chemotherapy according to AC regimen, a course of postoperative radiotherapy and an antihormonal therapy within 3 years of observation according to required.

Experimental group 1 consisted of 30 patients who received neoadjuvant chemotherapy according to AC+Arglabin regimen: Doxorubicine – 50 mg/m², Cyclophosphamide – 500 mg/m²+ Arglabin 370 mg/m² within 7 days every 21 days for a total of 4 cycles. Further treatment was similar to that in the control group. In terms of adjuvant therapy patients received 4 cycles of chemotherapy according AC+Arglabin regimen.

Experimental group 2 consisted of 27 patients whose neoadjuvant and adjuvant therapies included Arglabin as a monotherapy at the dosage of 370 mg/m² within 7 days every 21 days for a total of 4 cycles. Further treatment was similar to that in the control group.

The research did not cover patients with the following conditions:

- decompensated heart failure, uncorrected diabetes, acute inflammatory processes, and other diseases impeding chemotherapy, radiation therapy, or radical mastectomy;
- persistent uncorrected anaemia, granulocytopenia, thrombocytopenia, renal failure contraindicating chemotherapy;
- tumor with the pronounced inflammation, signs of necrosis, and bleeding; presence of multiple malignant tumors simultaneously; known allergy to a wormwood in the past medical history.

The immediate results were evaluated after completion of four cycles of neoadjuvant chemotherapy. The efficiency of combination therapy was assessed according to standard WHO (1978) using clinical, ultrasound and X-ray mammography methods. Actuarial calculations of the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were done according to Kaplan-Meier survival curves [9]. Statistical processing of the obtained results was done using the parametric statistics methods with assessment of differences in indicators of control and experimental groups according to the following methods: Cox's F-Test, χ^2 , Gehan's Wilcoxon Test. Procedures of mathematical statistics featured in STATISTICA 10 and EXCEL applications were used to process the statistical data.

Results and their discussion. In the course of research of clinical effects of neoadjuvant chemotherapy on LABC, it has been revealed that there is no complete clinical response of tumor in any of the groups of patients (Table 1). The highest ratio of partial responses has been observed in patients receiving neoadjuvant polychemotherapy according to AC+Arglabin combination regimen - 63,3±8,8%; the lowest ratio of the partial response has been in patients treated with Arglabin as monotherapy - 25,9±8,4%; in the control group of patients who received

Table 1. Immediate results of neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer

Groups of patients according to treatment regimen	Number of patients	Clinical effect			
		Complete response	Partial response	No changes	Progression
Control group (AC)	36%	0	21 (58,3±8,2)*	14 (38,9±8,1)	1 (2,8±2,8)*
Experimental group 1 (AC+Arglabin)	30%	0	19 (63,3±8,8)*	10 (33,3±8,6)	1 (3,3±3,3)*
Experimental group 2 (Arglabin)	27%	0	7 (25,9±8,4)	14 (51,9±9,6)	6 (22,2±8,0)

notes: * - partial response and progression of tumor in patients of the control and experimental group 1 are statistically significant in relation to experimental group 2 ($p \leq 0,05$)

chemotherapy according to AC regimen, the partial remission is 58,3±8,2%. There is no statistically significant difference between three groups of patients when evaluating the stable disease. Tumor progression is statistically significantly higher in the group of patients treated with Arglabin as monotherapy (22,2±8,0%) in comparison to the patients of control group (2,8±2,6%) and experimental group 1 (3,3±3,3%).

The overall survival rate of patients with LABC who were treated with different chemotherapy regimens has been calculated. The overall one year- and two year-survival rate in all three groups is 100%. The three-year survival rate in patients who received chemotherapy according to AC regimen is 40,0±8,2%. The three-year survival rate in patients who underwent AC chemotherapy in combination with Arglabin is 60,0±8,9%. The lowest 3-year survival rate has been observed in patients treated with Arglabin as monotherapy - 28,0±8,6%.

Calculation of the overall cumulative survival in patients with breast cancer in all groups is statistically insignificant according to Kaplan-Meier survival curves ($\chi^2=4,407$ at $p=0,11042$) (Fig. 1).

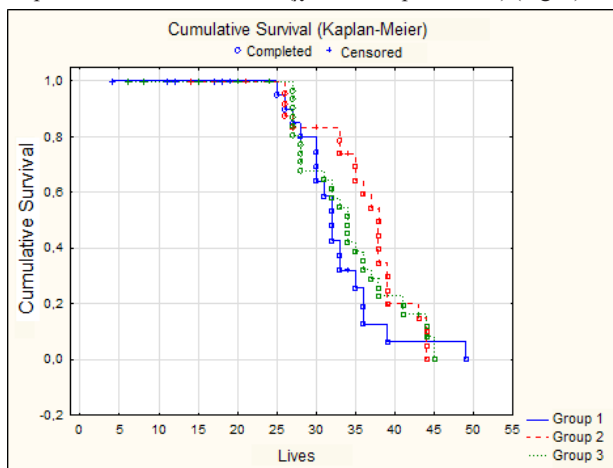


Fig. 1. The cumulative survival probability according to the Kaplan-Meier method in patients with locally advanced breast cancer who received different chemotherapy regimens (group 1 treated with Arglabin; group 2 received AC+Arglabin; group 3 - AC regimen)

During the paired comparison of 3-year survival rate in the experimental groups treated with Arglabin as a monotherapy and AC+Arglabin, there is a significant difference according to Gehan's Wilcoxon criterion ($p=0,02197$), which is higher in the group treated according to AC+ Arglabin chemotherapy regimen.

During the paired comparison of 3-year survival rate in the group treated with AC chemotherapy regimen and the group treated with Arglabin as monotherapy, no significant difference has been observed according to Gehan's Wilcoxon criterion ($p=0,46144$).

Thus, one- and two-year survival rate in all groups of patients is 100%, the three-year cumulative survival of patients with breast cancer according to Kaplan-Meier survival curves in all groups is statistically insignificant ($\chi^2=4,407$ at $p=0,11042$); however, at the paired comparison by Gehan's Wilcoxon criterion, the statistically significant difference has been ascertained between the group of patients who received Arglabin chemotherapy and the group who underwent chemotherapy according to AC+Arglabin regimen.

The disease-free survival rate has been defined in all three groups of patients diagnosed with LABC.

The one- and two-year disease-free survival rate in the group of patients treated with chemotherapy according to AC regimen was 92%, whereas three-year disease-free survival was 30%.

The one- and two-year disease-free survival rate in the group of patients treated with chemotherapy according to AC+Arglabin regimen was 100%, whereas three-year disease-free survival was 58%.

The 1,2,3-year disease-free survival rates in the group of patients who received Arglabin as a mono-chemotherapy were 90%, 78%, and 10%, respectively.

When comparing disease-free survival rates of patients with breast cancer according to Kaplan-Meier survival curves, there has been a statistically significant difference noticed in all groups ($\chi^2=11,64827$ at $p=0,00295$) (Fig. 2).

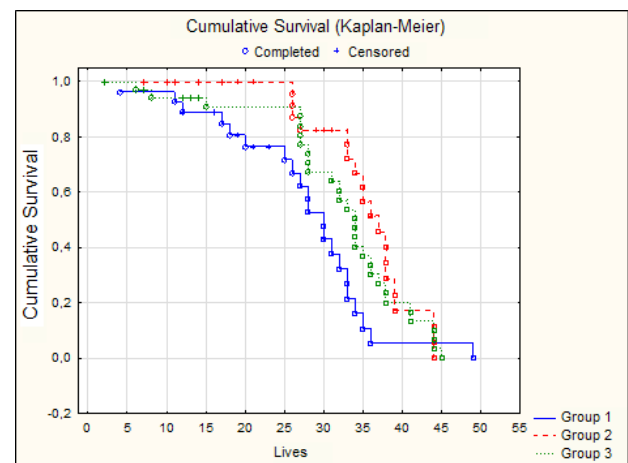


Fig. 2. The disease-free survival rates according to the Kaplan-Meier method in patients with locally advanced breast cancer who received different chemotherapy regimens (group 1 treated with Arglabin; group 2 received AC+Arglabin; group 3 - AC regimen)

At the paired comparison of disease-free survival rates in the experimental groups (received chemotherapy according to AC+Arglabin regimen and Arglabin monotherapy), there is a significant difference according to Cox's F-Test

($F=1,8144$, $p=0,01903$), and Cox's Mentel-Test (statistical criterion= $3,17551$, $p=0,00150$); thus, survival is higher in the group treated with AC+Arglabin chemotherapy regimen.

At the paired comparison of disease-free survival rates in groups of patients who received Arglabin as a monotherapy and chemotherapy according to AC regimen, some significant differences have been observed by Gehan's Wilcoxon (statistical criterion= $2,00231$, $p=0,04525$) and Wilcoxon Peto criteria (statistical criterion= $2,057379$, $p=0,03965$). The disease-free survival is higher in the group of patients treated according to AC chemotherapy regimen.

At the paired comparison of disease-free survival rates in groups of patients who received chemotherapy according to AC and AC+Arglabin regimens, significant differences have been obtained by Cox's F-Test ($F=1,81443$, $p=0,01903$), the survival is, thus, higher in the group treated with chemotherapy according to AC+Arglabin regimen (Fig. 3).

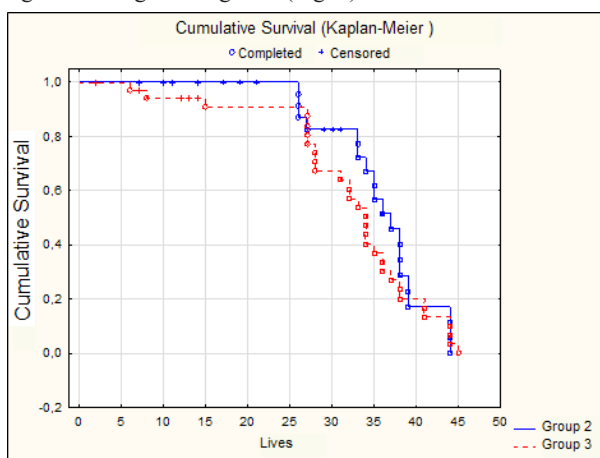


Fig. 3. The disease-free survival rates according to the Kaplan-Meier method in patients with locally advanced breast cancer who received different chemotherapy regimens (group 2 treated with AC+Arglabin, group 3 - AC regimen)

Spearman's rank correlation of the disease-free survival and a number of factors has been carried out: chemotherapy regimen, immunohistochemical phenotype of tumor, cancer stage, size of tumor knot, the degree of medicinal pathomorphism. The dependence of a disease-free survival rate on the received chemotherapy regimen has been only detected as little as 85%.

Accordingly, the highest disease-free survival rates have been observed in the group of patients who received chemotherapy according to AC+Arglabin regimen: 1-2-3-year survival rates are 100%, 100%, and 58%, respectively. In contrast, in the group of patients who received chemotherapy according to AC regimen, 1-2-3-year disease-free survival rates are 92%, 92%, and 30%, respectively.

Arglabin included in AC regimen positively increases a 3-year disease-free survival rate by 28% as compared to the standard regimen.

One- and two-year survival rates are 100% being equal in all groups of patients, while the three-year cumulative survival of patients with breast cancer is statistically insignificant in all groups ($\chi^2=4,407$ at $p=0,11042$); however, at the paired comparison by Gehan's Wilcoxon criterion, a statistically significant difference has been noted between the group receiving Arglabin mono-chemotherapy and the group following AC+Arglabin chemotherapy regimen.

The highest disease-free survival rates have been observed

in the group of patients who received chemotherapy according to AC+Arglabin regimen: 1-2-3-year survival rates are 100%, 100%, and 58%, respectively. While in the group of patients who had chemotherapy according to AC regimen only, 1-2-3-year disease-free survival rates dropped to 92%, 92%, and 30%, respectively.

The neoadjuvant treatment of LABC helps considerably reduce the size of primary tumor and regional lymph nodes to allow for operability, early treatment of potentially existing remote micrometastases, detection of tumors insensitive to this kind of chemotherapy, and, thus, suggesting the best option for postoperative adjuvant treatment. The advantages of neoadjuvant chemotherapy are self-evident [11].

The neoadjuvant chemotherapy is a generally accepted standard of combination treatment of patients with LABC which increases the number of organ-preserving operations on a mammary gland. The postoperative radiation therapy reduces the risk of a local relapse [6].

In the conducted meta-analysis of Pubmed, Web of Knowledge and Ovid databases from January, 2000 to June, 2015, we have reviewed the results of LABC treatment. The meta-analysis covered 8 studies with a total of 3215 patients suffering from LABC; the frequency of recurrence was compared in patients who underwent organ-preserving operations and mastectomy after the neoadjuvant chemotherapy. Local recurrence of breast cancer was 9,2% following organ-preserving operations and 8,3% following mastectomy without significant difference. Tumor regression after the neoadjuvant chemotherapy makes it possible to perform organ-preserving operations in patients with LABC without affecting the long-term results.

All of the above substantiates the idea that search for cytostatic agents with a targeted action, lower toxicity, and a high efficacy on tumor is critical. Nowadays, use of herbal medicines is a rather promising approach in combination treatment of cancer patients. It has been revealed that Arglabin inhibits the farnesylation of cell proteins. Ras protein is known to be a proto-oncogene of about 30% of all human cancer types including breast cancer. It is synthesized in cytosol in the form of a proto-oncogene and then undergoes post-translational modification (PTM) which includes farnesylation by means of a farnesyl protein transferase (FPTase) enzyme and removal of three C-terminal amino acid residues by protease. The modified Ras protein binds to the inner surface of plasma membrane and participates in the mitogenic signal transduction [14]. Arglabin is the competitive inhibitor of farnesyl protein transferase [4] which helps slowing down the mitotic activity of cancer cells.

Besides, by reducing the concentration of ATF in a tumor cell [01], Arglabin can cause destabilization of cell mitochondria which starts with dropping of transmembrane potential of the inner mitochondrial membrane, and then followed by release of the apoptogenic factors into cytosol, i.e. proapoptotic Bcl-2, Bax proteins, thus, causing the apoptosis in tumor cell. It means that Arglabin exhibits some cytotoxicity against cancer cells. Moreover, it has been shown what Arglabin possesses immunomodulatory effects [14], low toxicity, and good tolerance among patients.

Our research proves that Arglabin included into AC regimen of neoadjuvant chemotherapy has a statistically significant increase in a 3-year disease free survival rate in patients with locally advanced breast cancer by 28% as compared to the standard regimen.

Conclusion. The clinical efficiency of neoadjuvant chemotherapy according to AC and AC+Arglabin regimens proved to be identical and positively surpassed Arglabin monotherapy.

The three-year cumulative survival rates in patients with LABC who received combination therapy with three regimens of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy (AC, AC+ Arglabin, Arglabin as a monotherapy) are statistically insignificant ($\chi^2=4,407$ at $p=0,11042$).

The highest disease-free survival rates have been obtained in the group of patients who received chemotherapy according to AC+Arglabin regimen: 1-2-3-year survival rates are 100%, 100%, and 58%, respectively. In the group of patients who underwent chemotherapy according to AC regimen, 1-2-3-year disease-free survival rates are 92%, 92%, and 30%, respectively.

Thus, statistically Arglabin included in AC regimen significantly increases a 3-year disease-free survival rate by 28% as compared to the standard regimen.

REFERENCES

1. Aditya Bardia and Jos e Baselga. Neoadjuvant Therapy as a Platform for Drug Development and Approval in Breast Cancer. *Clin Cancer Res*;2013, 19(23); 6360–70.
2. Amit K. Garg, MD and Thomas A. Buchholz, MD Influence of Neoadjuvant Chemotherapy on Radiotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015, 22:1434–1440.
3. Balko JM, Cook RS, Vaught DB, Kuba MG, Miller TW, Bholra NE, et al. Profiling of residual breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies DUSP4 deficiency as a mechanism of drug resistance. *NatMed* 2012;18:1052–9.
4. Bouchalova K, Svoboda M, Kharaishvili G et al. BCL2 is an independent predictor of outcome in basal-like triple-negative breast cancers treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Tumour Biol*, (2015) 36(6):4243–4252.
5. Fomenko Yu.M., Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Medicine and Ecology*. 2016; No. 4: 29-35.
6. Gillon P, Touati N, Breton-Callu C et al. Factors predictive of locoregional recurrence following neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancer: An analysis of the EORTC 10994/BIG 1-00 study. *European journal of cancer*. 2017 Jul;79:226-234.
7. Hurvitz SA1, Martin M2, Symmans WF3, Jung KH. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):115-126.
8. Isabelle de Mascarel1, Marc Debled2 et al. Comprehensive prognostic analysis in breast cancer integrating clinical, tumoral, micro-environmental and immunohistochemical criteria. *de Mascarel et al. SpringerPlus*. 2015(4):528.
9. Karakatsanis A, Tasoulis MK et al. Meta-analysis of neoadjuvant therapy and its impact in facilitating breast conservation in operable breast cancer. *The British journal of surgery*. 2018 Apr;105(5):469-481.
10. Kolyandina I.V., Poddubnaya I.V. The role of Taxotere in adjuvant therapy for early breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2013. 3(4): 54-59.
11. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Hasler E, Reed MW. Axillary surgery in women with sentinel node-positive operable breast cancer: a systematic review with meta-analyses. *Springerplus*. 2016 Jan 27;5:85.
12. Shaikenov T.E., Beiker F.L., Adekenov S.M. Arglabin effect on tumor cell apoptosis induction and inhibition of farnesyl

transferase as a possible mechanism of action. *Russian Journal of Biotherapy*. 2005. № 2. P. 18 – 23.

13. Van de Wiel M. Neoadjuvant systemic therapy in breast cancer: Challenges and uncertainties. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 (210):144-156.

14. Yao L, Zhang J, Liu Y, Ouyang T et al. Association between HER2 status and response to neoadjuvant anthracycline followed by paclitaxel plus carboplatin chemotherapy without trastuzumab in breast cancer. *Chinese journal of cancer research*. 2015 Dec;27(6):553-61.

15. Zardavas D, Piccart M. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *Annu Rev Med*. 2015(66):31 – 48.

16. Zhou X., Li Y. Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery and Mastectomy Following Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer - a Meta-Analysis. *Breast Care* 2016;11:345-351.

SUMMARY

LONG-TERM RESULTS OF COMBINATION THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

^{1,2}Zhumakayeva A., ³Rakhimov K., ¹Sirota V., ^{1,2}Arystan L., ²Madiyarov A., ²Adekenov S.

¹Karaganda State Medical University; ²International Research and Production Holding “Phytochemistry”; ³S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan

Breast cancer ranks first among the malignant tumors in women. In locally advanced breast cancer (LABC) treatment starts with neoadjuvant chemotherapy (CTx) with the standard regimens CMF, FAC, AC. A cytostatic drug, Arglabin, isolated and produced from *Artemisia glabella* Kar. et Kir., an endemic plant growing in Central Kazakhstan, has been under investigation in clinical trials.

The research is aimed at investigating the long-term results of combination therapy of locally advanced breast cancer including different chemotherapy regimens and Arglabin as monotherapy.

The present research includes 93 patients diagnosed with LABC aged from 35 to 75 years, including 60 patients with Stage 2, and 33 patients with Stage 3 breast cancer. All patients were split into 3 groups, two experimental and one control group. The control group consisted of 36 patients with LABC who underwent 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy according to AC regimen (doxorubicine 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²). The experimental group 1 consisted of 30 patients who received 4 cycles of chemotherapy according to AC+Arglabin regimen (Arglabin 370 mg/m² within 7 days), while experimental group 2 consisted of 27 patients who underwent 4 cycles of Arglabin as monotherapy.

Actuarial calculations of the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) rates were done according to the Kaplan-Meier method, while the differences in indicators of control and experimental groups were estimated using the following methods: Cox’s F-Test, χ^2 , Gehan’s Wilcoxon Test.

Overall one- and two-year survival in all groups of patients was 100%. Three-year survival rate in patients treated with chemotherapy according to AC regimen was (40,0±8,2)%, in patients combining AC chemotherapy with Arglabin it was (60,0±8,9)%. The lowest three-year survival rate (28,0±8,6)% was observed in patients treated with Arglabin as a monotherapy.

The three-year survival rate in patients with breast cancer

is statistically insignificant ($\chi^2=4,407$ at $p=0,11042$) between all groups; however, at the paired comparison by Gehan's Wilcoxon criterion a statistically significant difference has been observed between the group treated with Arglabin as monotherapy, and the group receiving chemotherapy according to AC+Arglabin regimen.

The highest disease-free survival rates have been observed in the group of patients receiving chemotherapy according to AC+Arglabin regimen: 1-2-3-year survival rates are 100%, 100%, and 58%, respectively. In the group of patients who underwent chemotherapy according to AC regimen, 1-2-3-year disease-free survival rates are 92%, 92%, and 30%, respectively.

Arglabin included in AC regimen positively increases a 3-year disease-free survival rate by 28% as compared to the standard regimen.

Keywords: locally advanced breast cancer, combination therapy, survival rate.

РЕЗЮМЕ

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

^{1,2}Жумакаева А.М., ³Рахимов К.Д., ¹Сирота В.Б.,
^{1,2}Арystан Л.И., ^{1,2}Мадияров А.Е., ²Адекенов С.М.

¹Карагандинский государственный медицинский университет; ²Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»; ³Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Казахстан

В структуре злокачественных новообразований у женщин рак молочной железы занимает первое место. При местно-распространенном раке молочной железы (МР РМЖ) лечение начинается с неoadъювантной химиотерапии, стандартными режимами являются CMF, FAC, AC. В исследовании применен цитостатик арглабин, выделенный из эндемичного для Центрального Казахстана растения – полыни гладкой.

Целью исследования явился анализ отдаленных результатов комплексной терапии местнораспространенного рака молочной железы, включающей различные режимы химиотерапии и монотерапию арглабином.

В исследование включены 93 больных МР РМЖ в возрасте от 35 до 75 лет, со II стадией рака - 60 больных, с III стадией – 33 пациентки. Все больные разделены на 3 группы – 2 исследуемые и контрольную. В контрольную группу вошли 36 больных МР РМЖ, которые получали 4 курса нео-адьювантной химиотерапии по схеме AC (доксорубин 50 мг/м², циклофосфан 500 мг/м²). Исследуемая I группа из 30 пациенток получала 4 курса химиотерапии по схеме AC+арглабин (арглабин 370 мг/м² на протяжении 7 дней), II исследуемая группа из 27 пациенток - 4 курса монотерапии арглабином. Актуаральные расчеты наблюдаемой и безрецидивной выживаемости проводили по Kaplan-Meier с оценкой значимости различий между показателями контрольной и исследуемых групп по методам Cox's F-Test, χ^2 , Gehan's Wilcoxon Test.

Одно- и двухгодичная выживаемость во всех группах больных составила 100%. Трехлетняя выживаемость у больных, принимающих химиотерапию по схеме AC, составила 40,0±8,2%, у больных, принимающих химиотерапию AC в сочетании с арглабином, составила 60,0±8,9%. Самые низкие показатели 3-летней выживаемости выявлены

у пациенток, которым проведена монотерапия арглабином - 28,0±8,6%. Трехлетняя выживаемость больных раком молочной железы во всех группах статистически незначима ($\chi^2=4,407$ при $p=0,11042$), однако при парном сравнении по критерию Gehan's Wilcoxon выявлено статистически значимое различие между группой, получающей химиотерапию по схеме AC и группой, получающей химиотерапию по схеме AC+арглабин. Самые высокие показатели безрецидивной выживаемости получены в группе больных, принимающих химиотерапию по схеме AC+арглабин: 1-2-3-году выживаемость равна 100%, 100% и 58%, соответственно. В группе больных, получающих химиотерапию по схеме AC, 1-2-3-году выживаемость составила 92%, 92% и 30%.

Включение арглабина в схему AC достоверно повышает 3-летнюю безрецидивную выживаемость на 28% в сравнении со стандартной схемой.

რეზიუმე

სარძევე ჯირკვლის ადგილობრივ-გავრცელებული კიბოს კომპლექსური თერაპიის შორეული შედეგები

^{1,2}ა. ჟუმაკაევა, ³კ. რახიმოვი, ^{1,2}ვ. სიროტა,
^{1,2}ლ. არისტანი, ^{1,2}ა. მადიაროვი, ²ს. ადეკენოვი

¹ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²საერთაშორისო სამეცნიერო-საწარმოო ჰოლდინგი "ფიტოქიმია"; ³ყაზახეთის ს. ასფენდიაროვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სარძევე ჯირკვლის ადგილობრივ-გავრცელებული კიბოს კომპლექსური მკურნალობის შორეული შედეგების შეფასება. კვლევის საგანი იყო ქიმიოთერაპიის სხვადასხვა რეჟიმით და მონოთერაპია არგლაბინით.

კვლევაში ჩართული იყო 35-75 წლის ასაკის 93 პაციენტი სარძევე ჯირკვლის ადგილობრივ-გავრცელებული კიბოთი, მათგან კიბოს II სტადიით – 60, III სტადიით – 33. ყველა პაციენტი დაიყო სამ ჯგუფად – 2 საკვლევი და საკონტროლო. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 36 პაციენტმა სარძევე ჯირკვლის ადგილობრივ-გავრცელებული კიბოთი, რომელთაც ჩაუტარდა არაადიუვანტური ქიმიოთერაპიის 4 კურსი AC სქემით (დოქსორუბინი-50 მგ/მ², ციკლოფოსფანი-500 მგ/მ²). I საკვლევი ჯგუფი შედგებოდა 30 პაციენტი-საგან, რომელთაც ჩაუტარდა ქიმიოთერაპიის 4 კურსი სქემით AC+არგლაბინი (არგლაბინი 370 მგ/მ², 7 დღე); II საკვლევი ჯგუფი შედგებოდა 27 პაციენტი-საგან, რომელთაც ჩაუტარდა არგლაბინით მონოთერაპიის 4 კურსი. გამოჯანმრთელების მაჩვენებლები განისაზღვრა Kaplan-Meier-ის მიხედვით, საკონტროლო და საკვლევი ჯგუფებს შორის განსხვავების მნიშვნელობის შეფასებით Cox's F-Test, χ^2 , Gehan's Wilcoxon Test მეთოდების გამოყენებით.

ერთ- და ორწლიანი გამოჯანმრთელება ყველა ჯგუფში შეადგენდა 100%-ს. სამწლიანმა გამოჯანმრთელებამ AC სქემით მკურნალობაჩატარებულ პაციენტებში შეადგინა 40,0±8,2%, პაციენტებში მკურნალობის სქემით AC+არგლაბინი კი - 60,0±8,9%. სამწლიანი გამოჯანმრთელების ყველაზე დაბალი მაჩვენებელი აღენიშნებოდა არგლაბინით მონოთერაპიით პაციენტებში - 28,0±8,6%. სამწლიანი გამო-

ჯანმრთელება სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტების ყველა ჯგუფში სტატისტიკურად უმნიშვნელო იყო ($\chi^2=4,407$, $p=0,11042$), მაგრამ Gehan's Wilcoxon-ის მიხედვით დაწვეილებული შედარების გზით გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება AC ქიმიოთერაპიის ჯგუფსა და AC+არგლაბინის ჯგუფს შორის. ურეციდიო გამოჯანმრთელების ყველაზე მაღალი მაჩვენებლები აღინიშნა პაციენტებში, ვინც

იღებდა ქიმიოთერაპიის AC+არგლაბინი: 1-2-3-წლიანი გამოჯანმრთელება შეადგენს, შესაბამისად, 100%-100%- და 58%-ს. პაციენტებში AC-ქიმიოთერაპიით 1-2-3-წლიანი გამოჯანმრთელება შეადგენს, შესაბამისად, 92%-92%- და 30%-ს.

ამრიგად, არგლაბინის ჩართვა ქიმიოთერაპიის AC სქემაში 28%-ით სარწმუნოდ ზრდის ურეციდიო გამოჯანმრთელებას, სტანდარტულ სქემასთან შედარებით.

THERMOSEMIOTICS OF ACUTE TONSILLITIS

¹Andreychyn M., ¹Kopcha V., ¹Klymnyuk S., ¹Andreichyn I., ²Kopcha Yu.

¹State High Education Establishment I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University”;

²Ternopil State Municipal Hospital of Emergency Care, Ukraine

Acute tonsillitis is a rapid inflammation of tonsils, which is the third most common disease after influenza and other acute respiratory infections in etiological structure of infectious morbidity [4,6]. Cases of Streptococcal infection are comprised of more than 50% of a total number of patients with respiratory infections [3,5]. Acute tonsillitis may be complicated with so-called “tonsillar diseases” (rheumatic fever, myocarditis, glomerulonephritis, pyelonephritis, etc.) which makes it a significant issue in theoretical and practical medicine.

In the last 10 years, the diagnosis of “tonsillitis” became widespread almost in every country.

It continues to be a subject of a scientific debate whether etiology of tonsillitis is viral or bacterial. Most accept a theory of “mixed” infection when virus is a primary offender with subsequent superinfection with bacterial microflora. Therefore, it is most important to recognize the causative infectious agent (virus or bacteria) which will determine the treatment.

According to World Health Organization (WHO) data among the world's population about 616 million cases of streptococcal tonsillitis are diagnosed annually [11]. Research that was carried out in different countries indicate an increase in frequency of streptococcal infections in the human population and the appearance of severe cases of the disease due to the high variability of the pathogens [1,10,12,14]. Streptococcal infections remain one of the relevant reasons of the population morbidity, which allowed WHO to name them an important medical, social, and economic public health issue [13,18].

The relapsing course of streptococcal tonsillitis and its frequent complications despite of the proper etiotropic therapy allow to hypothesize about existence of unstudied mechanisms in this infectious disease.

Research objective – to develop thermosemiotics of acute tonsillitis by determining specifics of infrared waves in the submandibular region and on the palms of healthy people and comparison of the obtained results with the corresponding indices of patients with tonsillitis.

Material and methods. Thermographic evaluation was performed using medical thermal imager TI-120. Analysis of thermograms was carried out with the program package “IRSee Software”. Thermal images were assessed visually by comparison of the color palette with nearby regions. If

there was a thermal asymmetry, thermograms were described by the following algorithm: presence of thermal asymmetry; localization of the zone with increased and reduced intensity of infrared radiation; temperature values and their difference from a symmetrical zone. Temperature values at all points of the image are fixed automatically by the program. For the data to be more informative we made thermographs, histograms.

The thermographic survey of the submandibular region and neck was performed on the patients in sitting position. Apparatus was focused at about 40-50 cm from the face in frontal projection when the head was tilted back. We paid special attention at a carotid triangle that corresponds to the position of the carotid artery and submandibular lymph nodes, the projection of the larynx and head-nod muscles. Keeping the same distance and projection, thermograph of palms was made. At the same time, a temperature of the thenar, finger-tips, hypothenar and the middle of the palm was evaluated.

The main group of examined patients consisted of 95 individuals (43 females and 52 males) with acute tonsillitis. Their average age was 23-58 years (36.4±13.2). The diagnosis of acute bacterial tonsillitis was made using clinical, laboratory, and instrumental examinations. To determine the reliability of streptococcal etiology of tonsillitis, the Centor scale of clinical symptoms evaluation was used [16].

In 9 (8.6%) patients we diagnosed exudative tonsillitis, in 31 (29.5%) patients - follicular, and in 43 (40.9%) patients – lacunar tonsillitis. Twelve patients had symptoms of follicular and lacunar tonsillitis simultaneously. Eighteen patients had mild case of the disease, 64 – moderate, and 13 – severe.

To determine the distinct characteristics of infrared radiation in the submandibular region and on the palms, we examined 32 healthy volunteers with normal body temperature and no history of tonsillar disease, between 20 and 56 years of age (34.0±6.8). There were 13 (40.6%) females and 19 (59.4%) males. Their average age was similar 33.4±7.6 years in females and 35.2±7.3 years in males.

Statistical processing of data was carried out with computer program “Microsoft Excel” and “Statistica for Windows” v. 6.0, StatSoft Inc. (USA).

Results and their discussion. According to the character of thermal radiation in patients with acute tonsillitis we

distinguished two states - isothermal (15 individuals) and hyperthermic (80 individuals).

In isothermal state temperature distribution in the tissues of the submandibular region and palms did not differ from the thermogram in the control.

Taking into consideration the existence of physiological temperature asymmetry $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$ between the right and left half of the submandibular region and the palms such cases of temperature distribution were considered as symmetrical. Figure 1 illustrates a thermogram with such type of thermal radiation.

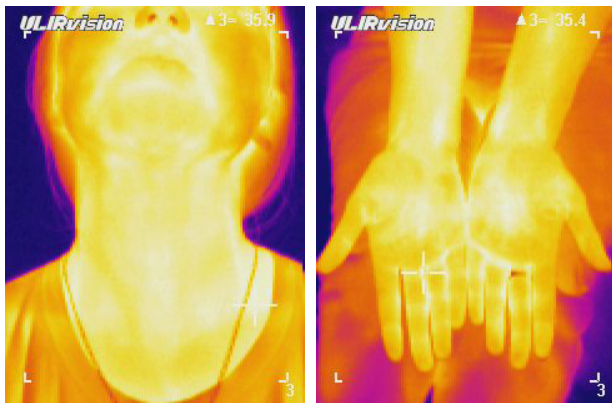


Fig. 1. Isothermal temperature distribution in the tissues of the submandibular region and palms in patient with acute tonsillitis

The obtained combination of temperature indices on the histogram and the line of projection of both tonsils proves the absence of differences of thermal radiation in symmetrical regions.

Hyperthermic radiation, is a result of the inflammatory process in the tonsils obviously, which is projected on the submandibular region. It is important to note that out of 80 patients with this type of thermal radiation, only in 26 patients local hyperthermia was approximately symmetrical (Fig. 2), while in the rest temperature asymmetry reached as much as 1.2°C (Fig. 3).

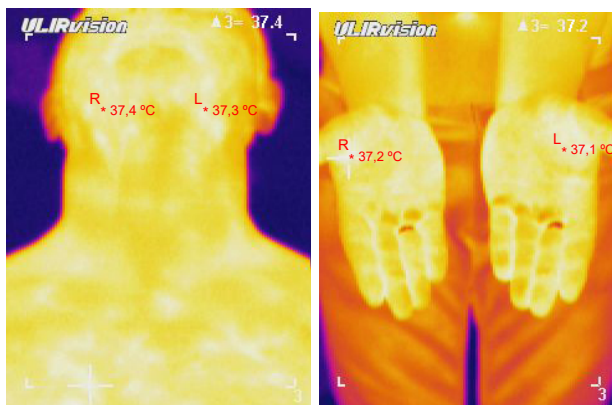


Fig. 2. Patient with acute tonsillitis. Hyperthermal symmetrical distribution of temperature in the tissues of the submandibular region and palms

Despite of patients' age, in all these cases, we observed a notable difference of temperatures on the palms, primarily in their center and in the middle of the elevation of the thumb-thenar (Table 1). There was strong positive correlation between

the temperature of the half of the submandibular region (the projection of the one of the palatine tonsils and the warming in the middle of the palm ($r = 0.816 \dots 0.853$ at $P < 0.01$) and in the middle of the thenar on the corresponding side - $r = 0.792 \dots 0.829$ at $P < 0.01$).

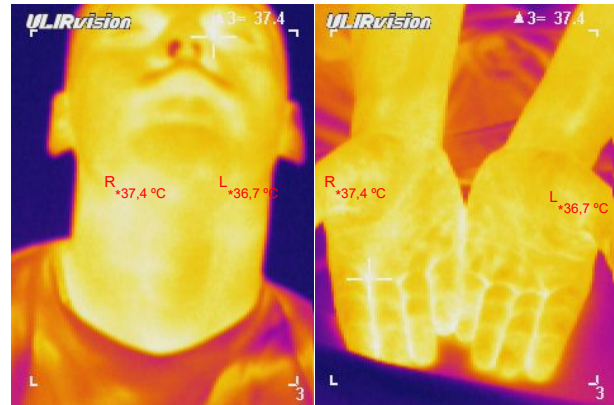


Fig. 3. Patient with acute tonsillitis. Hyperthermic asymmetric distribution of temperature in the tissues of the submandibular region and palms

In healthy persons, the temperature distribution of the right and left submandibular regions and both palms was symmetrical according to average indices, and had no statistically significant differences (Table 2).

Symmetry, mild hypothermia in the projection of the larynx and head-nod muscles, hyperthermal cords along the neck's magistral vessels were the main characteristic thermographic features of submandibular regions in healthy individuals. The thermal radiation above this zone in absolute figures fluctuated between minimum and maximum values of $-33.2^{\circ}\text{C} - 35.8^{\circ}\text{C}$, with average level $34.1 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$.

In general, following are the features of normal palm teplovision visualization: symmetry and homogeneity, isotherm with moderate relative hyperthermia of the middle of the palm, fingers of the hand are traced to the fingertips. The range of absolute values of palm temperatures was $32.3 - 34.5^{\circ}\text{C}$, average figures - $34.2 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$.

Significant differences between male and female were not revealed.

Our results do not contradict the data about the symmetry of temperature's distribution relatively to the midline of the body. However, some authors point out the possibility of thermoasymmetry about $0.2 - 0.6^{\circ}\text{C}$ with prevalence in both sides (right and left), and besides thermal asymmetry can be recorded in 53% of healthy individuals [2, 8, 17].

In our study, despite the existence of the medium statistical thermographic symmetry in both submandibular regions and palms, thermoasymmetry between paired zones was found in 31.35 and 37.5% of cases respectively with an average value of $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$. At the same time, the temperature of the right submandibular region prevailed in 12.5% of cases, in the left - in 18.8%. In 12.5% of cases temperature prevailed in the right hand, and in 15.6% cases - the left.

When estimating the temperature according to the age, the volunteers were divided into two groups: 20-40 years old and over 40 years old. It was revealed that the temperature data in the first group was significantly higher by $0.4 - 0.5^{\circ}\text{C}$ as compared with second group ($P < 0.05$, Fig. 4).

Table 1. Distribution of average temperature indices in patients with acute tonsillitis (n=95)

Anatomical region	Average emperature (M±m) °C
Carotid triangle	37,7±0,6
Thenar	37,8±0,5
Fingertips	37,3±0,4
Hypothenar	37,2±0,5
Middle of the palm	37,4±0,6

Table 2. Temperature distribution in healthy persons, (M±m) °C (n=32)

Gender	Carotid triangle		Middle of the palm	
	right	left	Right	left
Female	34,1±0,7	34,2±0,7	34,4±0,7	34,5±0,7
Male	34,1±0,6	34,1±0,6	33,9±0,6	33,8±0,7
Average temperature of paired anatomical regions				
Female	34,2±0,7		34,5±0,7	
Male	34,1±0,6		33,9±0,7	

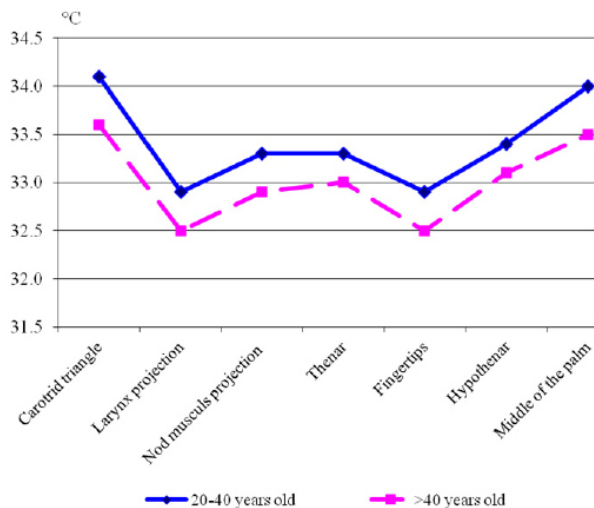


Fig. 4. Temperature of the various body regions in healthy subjects of different ages

Decreases of temperature values occur up age 50; which we saw in the second group (over 40 years), where the average age was 52.5±2.5 years

Therefore, between the age and temperature of the submandibular regions (carotid triangle), there was a statistically significant moderate negative correlation – $r = -0.392$ at $P < 0.05$ (Fig. 5). Similar correlation was found between the age and temperature of the middle of the palms – $r = -0.376$ at $P < 0.05$.

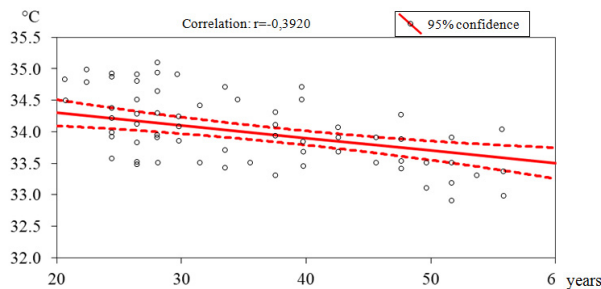


Fig. 5. Correlation between the temperature of the carotid triangle (°C) and age (in years)

In response to penetration of the infectious agent develops an inflammatory process in the pharyngeal tonsils, which is manifested by local circulatory disturbances, increase of vascular wall permeability, local immunosuppression and, as a consequence, activation of endogenous microflora with a gradual development of acute inflammation in the tissue of the palatine tonsils [15].

We assume that relationship between the temperature of the submandibular region and the corresponding palm is associated with reflex autonomic changes that lead not only to the dysregulation of the vascular tone, but also serve as a remote display away from the locus morbi in the Zakharyin-Ged zones. As known, in the process of above zone formation plays a role anatomical and functional (metameric) connection between the skin and inner organs through the segmental apparatus of the spinal cord. In this process, a certain role plays a functional state of the central nervous system.

From the modern point of view Zakharyin-Ged zone may be interpreted as areas with altered sensitivity of the skin and other tissues (muscles, bones) of a certain metamer, a complex vasomotor and motor-trophic reflex, which is believed to be a skin metameric projection of affected internal organ. In these zones tenderness to palpation, changes of trophicity, skin electric conductivity, perspiration, skin temperature and disorder of skin surface sensitivity as hyper- or hypoalgesia were revealed [7].

This assumption is supported by the study of H. Asada et al. (2003), who on the basis of a thermographic examination of 131 patients with chronic tonsillitis in the remission phase found that in 2-4 hours after mechanical massage of the tonsils, the temperature of the palms in some patients increased by ≥ 1 °C. It is interesting that in this group of patients more favorable outcome after tonsillectomy was observed. Therefore suggest to use the thermographic technique and above mentioned provocative palmar test as a marker for prognosis of effectiveness of tonsillectomy [9]. The same authors point out that in the area between the shoulder girdle and submandibular region a line of the hyperthermia has distinct contours and resembles “the collar”, which is a characteristic feature of the toxicallergic form of chronic tonsillitis.

Conclusion. 1. In patients with acute tonsillitis we isolated isothermal and hyperthermal (symmetrical and asymmetric) thermal radiation of the submandibular regions and palms. There is a clear strong positive correlation between the temperature of the half of the submandibular region (the projection of one of the palatine tonsils and the temperature in the middle of the palms (r

= 0,816 ... 0,853 at $P < 0,01$) and in the middle of the thenar on the corresponding side - $r = 0,792 \dots 0,829$ at $P < 0,01$.

2. The temperature distribution of the right and left submandibular regions and both palms in healthy individuals is symmetrical. There are no significant differences between females and males.

3. Temperature parameters of the investigated skin zones in healthy people from 20 to 40 years were 0.4-0.5 °C higher than in the older age group ($P < 0,05$). We found a negative correlation between the age and temperature of the submandibular regions which was statistically significant - $r = -0,392$ at $P < 0,05$. Similar correlation was seen between the age and temperature of palms - $r = -0,376$ at $P < 0,05$.

REFERENCES

1. Брико Н.И. Инфекции, вызываемые *Streptococcus pyogenes* // Стрептококки и стрептококкозы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 61-295.
2. Волошин Г.Г. Теплова структура шкіри у здорових осіб // Лікарська справа. – 2012. – Т. 41. – С. 20-24.
3. Інфекційні хвороби: підручник / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін. ; за ред. О.А. Голубовської. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 728 с.
4. Митюряева-Корнийко И.А. Тонзиллофарингит: современные представления о заболевании, особенности антибиотикотерапии // Укр. мед. часопис. – 2016. – № 3 (113). – С. 81-85.
5. Молочек Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению тонзиллофарингитов (обзор международных руководств) // Актуальна інфектологія. – 2016. – № 3(12). – С. 9-16.
6. Нагоева М.Х. Патогенетические аспекты состояния свободно-радикального статуса, иммунитета, цитокинового профиля и среднемолекулярных пептидов у больных ангиной: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Нальчик, 2010(14.01.09 – инфекционные болезни). – 25 с.
7. Самосюк И.З. Основные принципы выбора зон воздействия и их обоснование при использовании физических факторов в медицинской реабилитации // Міжнарод. неврол. журн. – 2012. – № 8 (54). – <http://www.mif-ua.com/archive/article/34560>
8. Хижняк Е.П. Анализ термоструктур биологических систем методом матричной инфракрасной термографии: Автореф. дисс. ... д-ра мед наук. – М., 2009. – 26 с.
9. Asada H., Miyagawa S., Tamura M. et al. Evaluation of provocation test monitoring palmoplantar temperature with the use of thermography for diagnosis of focal tonsillar infection in palmoplantar pustulosis // Journal of Dermatological Science. – 2003. – V. 32. – P. 105-113.
10. Bisno A.L. Group A streptococcal infections: The changing scene // Curr. Opin Infect. Dis. – 2005. – Vol. 8, N 2. – P. 117-122.
11. Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M. The Current Evidence for the Burden of Group A Streptococcal Diseases // World Health Organization. – 2015. – 132 p.
12. Dajani A.S., Ayoub E., Bierman F.Z. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 2012 // JAMA. – 2012. – Vol. 268. – P. 2069-2073.
13. Factor S.H., Levine O.S. Risk factors for Pediatric Invasive Group A Streptococcal Diseases // Emerging Inf. Dis. – 2015. – Vol. 11, N 7. – P. 1062-1066.
14. Kapur V., Torpusis S., Majesky M.W. A streptococcus pyogenes extracellular cysteine peptase cleaves human fibronectin and vitronectin // Microb. Patog. – 2013. - N 15. – P. 323-346.
15. McIsaac W.J., Kellner J.D., Aufricht P. et al. Empirical

validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults // JAMA. – 2004. – V. 291. – P. 1587-1595.

16. Meier F.A., Centor R.M., Graham L.Jr., Dalton H.P. Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci // Arch. Intern. Med. – 1990. – V. 150. – P. 825-829.

17. Pinter L. Uber die Bewertung des thermographischen Bildes // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. – 2010 – V. 196, N 5. – P. 402-404.

18. Shundi L., Damian M. Streptococcal erythrogenic toxin spe A gene detection by polymerase chain reaction in strains isolated in Albania // Roum. Arch. Microbiol. Immunol. – 2007. – Vol. 56, N 3-4. – P. 147-153.

SUMMARY

THERMOSEMIOTICS OF ACUTE TONSILLITIS

¹Andreychyn M., ¹Kopcha V., ¹Klymnyuk S., ¹Andreichyn I., ²Kopcha Yu.

¹State High Education Establishment I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University"; ²Ternopil State Municipal Hospital Of Emergency Care, Ukraine

Research purpose – to set the thermosemiotics of acute tonsillitis by the exposure of infrared features in a submandibular region and on the hands of healthy people, and also comparisons of the got results with the corresponding indexes of such patients.

95 patients with acute tonsillitis, and also 32 healthy volunteers with a normal temperature bodies without tonsil pathology were examined. Age of inspected persons was from 20 to 58 years. For achievement to the aim of investigation medical thermal imager TI-120 was used. Thermal images were estimated visually and by use of program package «IRSee Software».

For patients with acute tonsillitis clear strong positive correlation between the temperature of half of submandibular region and warming-up in the center of hands ($r = 0,816 \dots 0,853$ at $P < 0,01$) and in the middle thenar on a corresponding side - $r = 0,792 \dots 0,829$ at $P < 0,01$. is traced.

Temperature distribution of right and left submandibular region and both hands of healthy persons is symmetric. Significant differences between females and males are not present.

Between age and temperature of submandibular region there is reliable middle force reverse dependence - $r = -0,392$ at $P < 0,05$, and also it is between age and temperature of middle of palm - $r = -0,376$ at $P < 0,05$.

Keywords: acute tonsillitis, thermography, Zakharyin-Ged zones.

РЕЗЮМЕ

ТЕРМОСЕМИОТИКА ОСТРОГО ТОНЗИЛЛИТА

¹Андрейчин М.А., ¹Копча В.С., ¹Климнюк С.И., ¹Андрейчин Ю.М., ²Копча Ю.В.

¹Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины»; ²Тернопольская городская коммунальная больница скорой помощи, Украина

Цель исследования - установить термосемиотику острого тонзиллита путем выявления особенностей инфракрасного

излучения в подчелюстной области и на ладонях здоровых людей, а также сопоставление полученных результатов с соответствующими показателями больных.

Обследовано 95 больных острым тонзиллитом и 32 здоровых волонтера с нормальной температурой тела. Для достижения цели использовали медицинский тепловизор TI-120. Термоизображения оценивали визуально и с помощью программного пакета «IRSeeSoftware».

У больных острым тонзиллитом прослеживалась четкая сильная позитивная корреляция между температурой половины подчелюстной области и разогревом в

центре ладоней ($r=0,816...0,853$ при $P<0,01$) и посредине тенара на соответствующей стороне – $r=0,792...0,829$ при $P<0,01$.

Температурное распределение правой и левой подчелюстной областей и обеих ладоней здоровых лиц было симметричным. Существенных отличий между женщинами и мужчинами не выявлено.

Между возрастом и температурой подчелюстных областей выявлена достоверная средней силы обратная зависимость – $r=-0,392$ при $P<0,05$, а также между возрастом и температурой середины ладоней – $r=-0,376$ при $P<0,05$.

რეზიუმე

მწვავე ტონზილიტის თერმოსემიოტიკა

¹მ. ანდრეიხინი, ¹ვ. კოპნა, ¹ს. კლიმნიუკი, ¹ი. ანდრეიხინი, ²ი. კოპნა

¹ტერნოპოლის ი. გორბახევსკის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
²ტერნოპოლის სასწარაფო დახმარების საქალაქო კომუნალური საავადმყოფო, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მწვავე ტონზილიტის თერმოსემიოტიკის დადგენა ყბისქვეშა მიდამოს და ხელის გულების ინფრაწითელი გამოსხივების შედარების გზით ჯანმრთელ და ტონზილიტით დაავადებულ პირებში.

გამოკვლეულია 32 ჯანმრთელი მოხალისე სხეულის ნორმალური ტემპერატურით, ნუშურების პათოლოგიის ნიშნების გარეშე, ასევე, 95 ავადმყოფი მწვავე ტონზილიტით. გამოყენებული იყო სამედიცინო თერმოვიზორი TI-120. თერმოგამოსახულება ფასდებოდა ვიზუალურად და პროგრამული პაკეტის «IRSee Software» საშუალებით.

მწვავე ტონზილიტით ავადმყოფებში იკვეთება მკვე-

თრი დადებითი კორელაცია ყბისქვეშა მიდამოს ნახევრის ტემპერატურას და ხელის გულების ცენტრის გათბობას ($r=0,816...0,853$, $P<0,01$) შორის.

ჯანმრთელი პირების მარჯვენა და მარცხენა ყბისქვეშა მიდამოსა და ორივე ხელის გულზე ტემპერატურული განაწილება სიმეტრიული იყო. სარწმუნო განსხვავება ქალებსა და მამაკაცებს შორის არ აღინიშნა.

ასაკსა და ყბისქვეშა მიდამოს ტემპერატურას შორის გამოვლინდა საშუალო ძალის სარწმუნო უკუკავშირი - $r=-0,392$ ($P<0,05$), ისევე, როგორც ასაკსა და ხელის გულების შუა მიდამოს ტემპერატურას შორის - $r=-0,376$ ($P<0,05$).

COMPLEX STUDY OF MEDICINAL PROPERTIES OF RADON IN MINERAL WATER OF TSKALTUBO AND ORAL CAVITY MINERALIZATION RECOVERY IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS

¹Nikolaishvili M., ²Omiadze S., ³Shishniashvili T., ⁴Zurabashvili D., ⁵Parulava G.

¹I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine; ²Salome Omiadze Dental Clinic; ³Tbilisi State Medical University;
⁴I. Javakhishvili Tbilisi State University; ⁵Georgian State Teaching University of Physical Education and Sport, Georgia

Saliva as natural biological environment plays an important role in the vital capacity of teeth and periodontium. It maintains the oral cervical homeostasis. Normal functioning of salivary glands and permanent flow of saliva helps with intensive cleaning of oral cavity: from food waste, the waste from the metabolic processes between teeth tissue and mucous membrane. Reduction of salinity is an undesirable factor since it causes caries to develop [1]. The neutrophil elastase activity sharply increases in the patients with periodontium inflammatory processes what reflects the severity of the illness. The oral cervical protective function is performed by lysozyme, lactoperoxidase, secretive immunoglobulin, and other biologically active substances, which are generated by salivary glands [2,7]. Electrochemical processes in the oral cavity are very important in the oral cavity diagnostic surveys. Function of mineralization of

salivary glands is one of the main functions of this body organ. This is a complex biological fluid that carries out mineralization of the teeth and creates optimal conditions for their functioning [11]. The basis of mineralization of saliva is a variety of functions, with the help of which dynamic equilibrium between the enamel and the saliva occurs. It corrects two processes: the solubility of the crystals of the enamel hydroxyapatite and their origin. Hydroxyapatite itself is the main dense compound of calcium and phosphorus, which occurs during physiological processes [10]. Only a daily capacity affects the content of saliva. The most intensive mineralization of saliva occurs between 10 and 12 o'clock in the morning. However, the concentration of calcium and phosphorus, ionic strength of saliva and pH play the most important role in the evaluation of saliva mineralization and demineralization. In principle it is assumed that along with

other factors in the development of multiple caries, there is a significant reduction in salinity. In order to keep homeostasis of the tooth tissue for the whole day, it is important to maintain the constant level of calcium and phosphorus secretion all day long [9]. The average amount of calcium is 0.04-0,08 g/l, and phosphorus 0,06-0,24 g/l. The saliva pH is constant subject of interest among scientists and it is considered that acid medium of the oral cavity is the cause of caries. The effects of the enamel demineralization are observed at pH-6,0 (average saliva pH-6,6-7,5). Saliva usually has a neutral reaction. Very often there is a local reduction of pH, which occurs due to microbes' attack on certain parts of the teeth, which has pathogenetic significance. As it is known, formation of dental tartar depends on the change of oral cavity fluid. At the beginning, the area around the tooth is attacked. This is going through 3 stages. First, amorphous non-bacterial cover is formed on the enamel cuticle, and then the microorganisms penetrate into the cover which spread in small colonies in the enamel defects. Their reproduction and the formation of calcium salts in the conglomerates launch the process of the formation of dental plaque [1]. The expressive cariogenic activity is carried out by candida fungus in the oral cavity [8]. It is believed that microorganisms from salivary urea form ammonia, which results in pH-growth and calcium phosphate accumulation. Preparation of dental plaque is preceded by the increase of an apical dental outgrowth. The mineralization of this outgrowth is performed by diffusion of mineral salts of inflammatory exudation. Dental plaque leads to the local intoxication of the gingiva and deepens the inflammation process. The surface of the dental plaque is covered with a mixture of microbes, which is still negatively affects the periodontium tissue. All of this goes on and reaches the root of the tooth, which continuously interacts with soft tissues surrounding the tooth. Ferments (hyaluronidasa, collagenase, chondroitin sulphatase), microbes endo-, exo- and chemotaxins, which are the products of bacterial metabolism, including biogenic amines, produced in the result of the death of the periodontium cells – allergens [3,4]. The active factor of protein is found in this layer which is acting on the vascular patency of the periodontium tissue. Long-lasting action on the teeth of all the above factors causes chain process of autoimmune reactions that leads to periodontium tissue alternative changes. In order to maintain the oral cervical homeostasis, it is important to have over-saturation of hydroxyapatites, which indicates to the ability of saliva to maintain the homeostasis of tooth tissue. In order to make this happen, it is very important to use Tskaltubo water in inhalations and rinsing. The alpha radiation of radon in Tskaltubo water has a great significance in regulating the inflammatory process and maintaining the oral cavity homeostasis. As it is known, recent publications [8] denied carcinogenic effects of small doses of radiation caused by radon therapy and, on the contrary, showed that this dose is characteristic of the so-called "hormesis", therefore, our interest is to determine the mechanism of radon hormesis and its application to maintain the mineral metabolism of the oral cavity [5-6]. Radon mainly has α -radiation, because of which the treatment with radon water is called alpha therapy. The radiation of Tskaltubo mineral water varies by 1ng/l, approximately 37 Bq/m³ [6,9]. Radon therapy has a strongly marked analgesic effect on the inflammatory processes occurring in the nervous tissue. It accelerates the regeneration of nervous tissue and nerve fibers [9-10]. Tskaltubo mineral water is of a large debit and is considered as chloride-hydrocarbonate-sulfate-magnesium-calcium-sodium water [3]. It is characterized by stability and does not change with the time. There are following microelements in water: io-

dine, bromium, magnesium, lithium, zinc, strontium, copper, the amount of which is low, but their significance rises during inhalations. Due to this, the uniqueness of Tskaltubo water and the mechanism of radon effect is very important and requires considerable study [11]. Therefore, our main goal is to study biochemical indicators of the oral cavity during radon therapy: the total protein, amylase, lactadehydrogenase, glucose quantity, Ca and P mineral metabolism, pH increase or decrease, and periodontium index change, which causes development of inflammation processes in oral cavity. These are the factors that define the disease, they are quality markers of periodontitis and we have clearly seen the high efficiency of radon in the water of Tskaltubo on the balance of oral mineralization, neutralization of saliva pH, normalization of the enzymes, slowing down the inflammatory processes and eventually extinguishing them. These unique features of radon have become the catalyst of the treatment and blocker of initial phase of periodontitis [13-14]. Periodontitis is a disease of the tissues around the tooth, during which the tooth-gingival link is broken. The pathological process gradually damages tooth socket, along with this a tooth loses its bone support and it starts loosening. Today every third person has periodontitis of some kind. Periodontitis is caused by different factors. The reasons for this includes: deformed dentition, deviation of occlusion, incorrect load on masticatory teeth, improper hygiene of the oral cavity, incorrect dietary supplements, particularly deficiency of proteins and vitamins [7]. Without treatment after a definite period of time the jaw bone loss occurs, what causes changes in the dentition and developing of space between teeth. Anti-inflammatory treatment is carried out to restore blood normal microcirculation in the periodontium tissues, in which the main role belongs to the medicinal therapy [10]. Physical therapy procedures are also performed during local treatment, including vitamins, mainly C and B group. Physical therapy procedures are also performed during local treatment, prescribed vitamins, mainly C and B group. Based on the above, our main aim was to study the effect of radon inhalations and rinsing with Tskaltubo water on the oral mineralization of the oral cavity. Radon is characterized by: antiseptic, antioxidant, anti-inflammatory, cito-protective, properties of cellulite; it retains anti-cellulite properties, preserves elasticity of the blood vessels, prevents the development of atherosclerosis, reduces the risk of cardiovascular diseases. It has regenerative properties and is used in the mild and moderate forms of gingivitis and periodontitis [11].

It is known that in recent years the application of new, high therapeutic and preventive properties is preferable, so the purpose of our observation was to study complex effects of modulating effects of radon in Tskaltubo water in patients with periodontitis.

Material and methods. Oral cavity hygienic condition. According to the method of Fidorov-Volodkina, the oral hygienic condition of the oral cavity is as follows: vestibular surfaces of teeth 31, 32, 33 are colored with Schiller-Pisarev, Lugell or other paintings. The dyed surface of the tooth crown is measured in a 5-point system: 1 – no coloration; 2 – coloration of 1/4 of the tooth crown; 3 – coloration of 1/2 of the tooth crown; 4 – coloration of 3/4 of the tooth crown; 5 – coloration of the entire surface of the tooth crown. Hygiene Index Formula: $Nh. med = \Sigma / 6$, where Σ – the sum of the points of all the 6 teeth; The hygiene level of the oral cavity is determined according to the Nh results of all the 6 studied teeth: 1,1-1,5 points - good level of hygiene; 1,6-2,0 points - satisfactory; 2,1-2,5 points - unsatisfactory; 2,6-3,4 points - bad; 3,5-5.0 points - very bad. The hygienic indexes

of Fidorov-Volodkina cannot have more than 5 and less than 1 point value.

Periodontitis Index determination: Detection of periodontitis has a very high importance for determining the level of inflammatory processes. The level of periodontitis is determined for each tooth. Then the level of periodontitis is calculated according to the formula (1):

$$Pi = \frac{\text{total rating}}{\text{number of teeth}} \quad (1)$$

Interpretation of the Index: 0,1-1,5 initial form of periodontitis stage 1; stage 2 of periodontitis - 1,5-2,5; stage 3 of periodontitis - 2,5-4; stage 4 of periodontitis - 4-8.0.

PMA. We estimate the spread of inflammatory changes in parodont tissues by the Papillar-Marginal Alveolian Index (Parma, 1960) modification. In order to determine it we colored the vestibular surfaces of the gingival with iodine-containing solution and determined the condition for each tooth – gingival papillae, free (marginal) and attached (alveolar) gingival areas. Inflammatory areas became dark brown.

Gingival inflammation level assessment codes: 0 - absence of inflammation; 1 - Inflammation of the gingival papillae; 2 - Inflammation of papillae and marginal gingiva; 3 - Inflammation of papillae, marginal gingiva and alveolar gingiva. The calculation formula for index value (2):

$$PMA = \frac{\text{sum of the codes}}{3 \times \text{number of teeth}} \quad (2)$$

Interpretation of the indexes:

Index value	Index of gingivitis inflammation
Less than 30%	mild
31-60%	moderate

The treatment of chronic generalized periodontitis was based on the individual approach to each patient, taking into consideration its general condition and dental status. With regard to the fact that the issue of periodontitis etiology is not yet fully studied, periodontitis treatment was carried out using the inhalation and rinsing with Tskaltubo radon water. Within 10 days.

Complex research has been conducted to identify the processes in the gingival of all the patients. The patients with periodontitis were divided into two groups according to the level of periodontitis. 60 patients with 1.3 mm deep parodontic pockets were conditionally enlisted into the group with mild periodontitis, and patients who had 4 mm deep pockets were placed in the group with moderate periodontitis (60 patients). After that, we divided our patients into another two groups (30 patients who had been treated with Tskaltubo water inhalations and 30 patients who had been treated with Tskaltubo water inhalations and rinsing twice a day after meals in the morning and evening [1].

1. **PH Determination:** Various indicators are used to determine the base – alkali of the oral cavity. The exact, quick and easy method is the so called Potential meteoric method for which they use arrow-pointer or digital laboratory pH meter that is equipped with a highly sensitive power line towards hydrogen ions, and another auxiliary electrode. Also, there was a pH deter-

mination on the indicator paper. Main principle of the method is the change of the physic-chemical properties of paper indicator paper. Change of the saliva color on the indicator paper (after dropping) is compared with pH-corresponding scales [2].

2. **Mineralization of saliva.** Mineralization of saliva is of great importance in maintaining oral cavity mineralization. The saliva is a calcium and phosphorus solution which is the basis for its mineralization. The mineralization of saliva causes calcium and phosphorus to spread their diffusion from the mouth to the tooth enamel, thus strengthening and increasing the tooth structure, as it continuously enhances the enamel and increase the tooth strength with age [4].

3. **Determination of calcium.** The principle of calcium determination is based on the formation of a complex between the calcium ion and the EDTA-ion that is resistant to strong alkaline reaction. In this area of pH-12-13, the magnesium ions are dissolved in the form of hydroxide. The absence of free calcium is approved by Trilon B-titration in the coordination of the indicator murexide [7].

Testing: 0.5-1.0 ml of saliva dissolves in 50 ml of distilled solution; 1% hydrochloride hydrochloride, 1 ml and 2 ml nitrogen sodium hydroxide, some of the murexine crystals are added and then are rotated until 0,05 Trilon B color change. Lower limit of calcium detection is 0.5 ml saliva is 8.0 mg/l [3].

4. **Determination of phosphorus.** This method is based on the ammonium phosphate reaction in the acidic area with the ammonium molybdate resulting in a yellow color heteropolymic acid, which ascorbic acid restores and transforms into a compound formation [13]. Testing: To 1 ml saliva is added to 2,4 ml 7% TXY, and centrifuged. The supernatant of the solution (0.1-2.0 ml) is used for analyses. Color intensity is determined by the spectrophotometer. The lower threshold of phosphorus is 1 mg/l.

Results and their discussion. In the examined contingency we have studied, evaluated and analyzed a complex effect of socio-hygienic and medico-biological factors on caries formation. In clinically examined adults, social-hygienic factors have shown that the abuse of refined carbohydrates has a relatively adverse effect on caries. The comparison of the researched groups showed that the frequency of use of sugar, bread and candies (confectionery) and confectionery products is high. Compared to the patients with caries and confectionery groups it was found that their consumption is significantly higher among patients with caries than in the healthy (78.8%, in the patients with caries and 2,9%, 6.5% and 11,8% respectively – in confectionery groups).

As a result of assessment of the information received from the questionnaire and the oral cavity assessment result, the data on important social-hygienic factors, such as the rheumatoid arthritis and the cause of oral hygiene, was received.

The condition of oral hygiene, according to mathematical and statistical analysis, was estimated in the 30-35 age groups according to the quality of caries activity.

From Table 1 it becomes clear that the oral hygienic condition in the study group is not satisfactory. The indicator is much more common in a group of caries, compared to the control group.

Table 1. The oral cavity hygiene condition according to the examined groups

Examined group	Oral	cavity	hygiene	index		total
	HI=1,1-1,5	HI= 1,6 -2,0	HI =2,1-2,5	HI = 2,6 -3,4	HI =3,5-5,0	
caries	10	15	25	40	55	145
	6,9%	10,34%	17,24%	27,6%	38%	100,0
	0,6%	0,10%	0,17%	2,8%	3,8%	6,8%

Table 2. Use of Tskaltubo water for inhalations and rinsing and its effect of oral cavity mineralization change and pH acidity – alkalinity

Index	Mild form		Moderate form		Control	Control
	Inhalation with Tskaltubo water	Inhalation and rinsing	Inhalation with Tskaltubo water	Inhalation and rinsing	Inhalation with Tskaltubo water	Inhalation and rinsing
Ca - change	2,45±0,05	2,15±0,02 P<0,05	2,49±0,17	2,27±0,07 P<0,05	1,97±0,65	1,90±0,65 P>0,05
P - change	0,16±0,06	0,18±0,03 P>0,05	0,15±0,01	0,19±0,05 P<0,05	0,23±0,03	0,24±0,02 P>0,05
pH acidity - alkalinity	pH-6,2	pH -6,4 P<0,05	pH-6,0	pH-6,4 P<0,05	pH-6,5	pH-7,0 P>0,05

The table shows that the hygienic index is high in almost every group (I, II, and III degree). According to the regularity of visits to a doctor-dentist, just 8,9% performed them, out of the whole number of participants. 6,8% out of them had caries.

As a result of studying the questionnaire of patients, we decided to examine the use of Tskaltubo water as the evening inhalations, as the evening rinsing its effective influence on the patients. Table 2 shows that the index of mild and moderate forms of periodontitis has increased in the index, which indicates the development of inflammatory process and damage to tissue. If we use Tskaltubo water, we can see how this process gradually slows down and then return within the norm. Use of Tskaltubo water has shown the improvement of the periodontitis index and slowing down of the inflammatory process. In later experiments we were exploring mineralization of saliva and partly biochemical changes. From the literature [2], it is known that they determine the quality of the periodontitis. Clinical studies have shown that in patients with periodontitis there are some changes in the oral cavity fluid expressed in Ca and P microscopic shifts, as shown in Table 2, patients with mild and moderate forms of periodontitis have some changes in Ca's shifts, namely, calcium is increased. If in control it was -1,97±0.65, while mild forms the increase was observed - 2,45±0,05, and in moderate form it increased by 2,48±0,17. As a result of two-week treatment, these changes will return to the norm. Similar expression is also observed on the P's shift. In the control it is 0,22±0,03, while in mild form it is 0,18±0,06, in the case of moderate one - 0.15±0,01 and after treatment it returns to the norm.

Thus, we can conclude that the use of Tskaltubo water and in inhalations and its use as a rinsing eventually cause a slow reduction of the inflammatory process in the case of periodontitis and eventually extinguishing. This can be explained by the unique features characteristic for Tskaltubo water. As we have seen, the biochemical indicators shown in patients with periodontitis are the markers of periodontitis forms and we have clearly seen the high efficiency of radon in the water of Tskaltubo, normalization of the oral cavity enzymes, slowing down the oral inflammatory processes and eventually extinguishing. These unique qualities have become a treatment stimulating and the blocker of the initial stage of periodontitis.

REFERENCES

1. Алимова Р.Г. Гигиена полости рта и современная ортодонтия / Р.Г. Алимова, С.Н. Махсудов // Stomatologiya (Ташкент). – 2004. – № 1-2. – С.102-106.
2. Грудянов, А.И. Методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта: руководство для врачей / А.И. Грудянов, О.А. Зорина. – М.: МИА, 2009. – 112 с.

3. Gelashvili GK, Vefxvadze N, Xazaradze R at all. Current radiation safety issues in Georgia. 1 National Conference 2001. – Tbilisi. - 146-156.
4. Iverieli M, Abashidze N. Pharmacotherapy of Parodontist Diseases // TB, 1998. The clinical bacteriology on the kerosel. – Tbilisi: “Euro” - 2001.
5. Kuzin A.M. Radiation hormesis in immunology // Immune status and radiaion: Tethis of USSR Scientific Kalistratova B.S., Nisimov P.G. Extrapolation of experimental data on late effects of low dose radionuclides in man. - Low doses of ionizing radiation biological effects and regulatory control. International Conference held in Seville, Spain, 17-21 November, 1997. - IAEA. - 1997. - 395-397.
6. Luckey T.D. Radiation hormesis: the good, the bad, and the ugly. Dose Response. – 2006 - 4(3) - 169-90.
7. Nemsadze O, Amiridze Z. Parodontist Diseases. Tbilisi: 1989.
8. Nikolaishvili M., Tamazidze N., Mosemghvdvlishvili N, Lizocyclide Index Research in mixed saliva, patients with non-reconciliation technique at orthodontic treatment stage. G. Experimental and Clinical Medicine 2015 – 2 - 41-45.
9. Reo Etani, Takahiro Kataoka, Yuichi Nishiyama, Yuji Takata, Kiyonori Yamaoka Combined effects of radon inhalation and antioxidant vitamin administration on acute
10. Shishniashvili T. Prophylaxis for Dental Diseases Tbilisi: 2012.
11. Takahiro Kataoka, Reo Etani, Norie Kanzaki, Kaori Sasaki, Yusuke Kobashi, Katsumi Hanamoto, show all. Evaluating the protective effects of radon inhalation or ascorbic acid treatment after transient global cerebral ischemic injury in gerbils. // Journal of Nuclear Science and Technology – 2016 – 53 (11).
12. Alcohol-induced hepatopathy in mice. <http://dx.doi.org/10.1080/00223131.2015.1014875> Published online: 02 Mar 2015.

SUMMARY

COMPLEX STUDY OF MEDICINAL PROPERTIES OF RADON IN MINERAL WATER OF TSKALTUBO AND ORAL CAVITY MINERALIZATION RECOVERY IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS

¹Nikolaishvili M., ²Omiadze S., ³Shishniashvili T., ⁴Zurabashvili D., ⁵Parulava G.

¹I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine; ²Salome Omiadze Dental Clinic; ³Tbilisi State Medical University; ⁴I. Javakhishvili Tbilisi State University; ⁵Georgian State Teaching University of Physical Education and Sport, Georgia

Supersaturation of hydroxyapatite is very important in order to preserve the homeostasis of mineral metabolism in the

oral cavity. This indicates to the ability of saliva to preserve the homeostasis of the tooth tissues. So it is very important to use inhalations and rinses with Tskhaltubo mineral water. It is the alpha radiation of radon contained in the water of Tskhaltubo that plays a very important role in the regulation of inflammatory processes and the preservation of homeostasis of the oral cavity. A lot of works have been published lately proving that these doses are characterized by the so-called "hormesis", so the object of our interest is to determine the mechanism of radon hormesis and its effects on preserving the homeostasis of mineral metabolism in the oral cavity. Inhalation with mineral water of Tskhaltubo and its use for rinsing in case of parodontitis leads to decrease and ultimately elimination of the developed inflammatory processes. Tests were conducted on 150 volunteers, 120 of which were sick and 30 were practically healthy (control).

As a result of the research it was established that inhalations with mineral water of Tskhaltubo and its use for rinsing in case of parodontitis leads to decrease and ultimately elimination of the developed inflammatory processes of the oral cavity. The unique properties of the mineral water of Tskhaltubo are an important component of the treatment of parodontitis at the initial stage of the disease.

Keywords: oral cavity, parodontitis, treatment, mineral water of Tskhaltubo, mineral metabolism, homeostasis.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ СВОЙСТВ РАДОНА МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД ЦКАЛТУБО И ВОССТАНОВЛЕНИЕ МИНЕРАЛИЗАЦИИ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОДОНТИТОМ

¹Николаишвили М.И., ²Омиадзе С.В.,

³Шишниашвили Т.Э., ⁴Зурабашвили Д.З., ⁵Парулава Г.К.

¹Центр экспериментальной биомедицины им И. Берташвили; ²Стоматологическая клиника Саломе Омиадзе; ³Тбилисский государственный медицинский университет; ⁴Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; ⁵Грузинский государственный учебный университет физического воспитания и спорта, Грузия

Для сохранения гомеостаза минерального обмена в ротовой полости весьма значима сверхнасыщенность гидроксиапатитом, что указывает на способность слюны сохранять процессы гомеостаза. В этом аспекте большое значение приобретают ингаляция и полоскание минеральной водой Цкалтубо. Именно альфа излучение радона воды Цкалтубо играет значимую роль в регуляции воспалительных процессов и сохранении гомеостаза минерального обмена в ротовой полости. Результаты проведенных в последние годы исследований выявили, что альфа излучение радона воды Цкалтубо характеризуется так называемым «гормезисом».

Целью исследования явилось изучение механизма действия гормезиса радона и его использование для сохранения гомеостаза минерального обмена в ротовой полости при пародонтитах. Эксперименты проводились на 150 добровольцах, 120 из них были больными, 30 - практически здоровыми (контроль).

В результате исследования установлено, что ингаляция и полоскание минеральной водой Цкалтубо способны снижать и в конечном итоге полностью нивелировать воспалительные процессы полости при пародонтите. Уникальные минеральные воды Цкалтубо являются эффективным компонентом в комплексном лечении пародонтита на начальной стадии.

რეზიუმე

წყალტუბოს წყლის სამკურნალო თვისებების კომპლექსური შესწავლა პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში და პირის ღრუს მინერალიზაციის აღდგენა

¹მ. ნიკოლაიშვილი, ²ს. ომიადე, ³თ. შიშნიაშვილი, ⁴დ. ზურაბაშვილი, ⁵გ. ფარულავა

¹ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიოსამედიცინო ცენტრი; ²სალომე ომიადის სტომატოლოგიური კლინიკა; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ⁴ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ⁵საქართველოს ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

პირის ღრუს მინერალური ცვლის პომეოსტაზის შესანარჩუნებლად მნიშვნელოვანია ჰიდროქსიაპატიტების ზენაჯერობა, რაც მიუთითებს ნერწყვის შეძლებისუნარიანობაზე შეინარჩუნოს კბილის ქსოვილის პომეოსტაზი. წყალტუბოს წყალში არსებულ რადონის ალფა გამოსხივებას აქვს ძალიან დიდი მნიშვნელობა ანთებითი პროცესების რეგულაციასა და პირის ღრუს პომეოსტაზის შენარჩუნებაში. უკანასკნელ წლებში ჩატარებული კვლევების შედეგებმა გამოავლინა, რომ წყალტუბოს წყლის რადონის ალფა გამოსხივებას ახასიათებს ე.წ. „ჰორმეზისი“.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რადონის პორმეზისის მოქმედების მექანიზმის დადგენა და მისი გამოყენება პირის ღრუს მინერალური ცვლის პომეოსტაზის შესანარჩუნებლად. ცდები ჩატარდა 150 მოხალისეზე, რომელთაგან 120 იყო ავადმყოფი, 30 - პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი (კონტროლი).

ცდის შედეგად დადგინდა, რომ წყალტუბოს წყლის ინჰალაცია და მისი საგლეხად გამოყენება იწვევს პაროდონტიტის შემთხვევაში განვითარებული ანთებითი პროცესის შემცირებას და ჩაქრობას. სწორედ ეს უნიკალური თვისებები გახდა მკურნალობის ეფექტური შემადგენელი კომპონენტი და პაროდონტიტის საწყისი სტადიის შემაჩერებელი.

BONE GRAFTS FOR RECONSTRUCTION OF BONE DEFECTS (REVIEW)

¹Karalashvili L., ¹Kakabadze A., ²Uhryn M., ³Vyshnevskaya H., ¹Ediberidze K., ¹Kakabadze Z.

¹Tbilisi State Medical University, Georgia; ²Lviv National Medical University;

³Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

For many decades, various auto-, allo- and xenografts have been used for the bone defect reconstructions that have been caused by an injury, bone tumor resection or congenital malformations of the bones. In the recent years, alloplasts have also been proposed for the bone defect reconstruction. Reconstruction of large size defects of the bone is a challenging task, and a successful result primarily depends on the material with which the bone graft is created. Out of auto-, allo-, xenografts, synthetic materials or grafts created through the methods of bioengineering, which one can be preferred the most? According to the authors, the grafts used for the reconstruction of bone defects have the following requirements: they should be biomechanically stable, able to degrade within an appropriate time frame, exhibit osteoconductive, osteogenic and osteoinductive properties and provide a favourable environment for invading blood vessels and bone forming cells [1].

Autologous bone graft

Autologous bone graft is considered as the gold standard in the reconstruction of bone defects [2-5]. It possesses osteogenic, osteoconductive and osteoinductive features [6]. Autologous graft contains viable cells and osteoinductive proteins such as BMP-2, BMP-7, FGF, IGF, and PDGF [7]. Autologous bone graft is fully biocompatible. However, in the cases of large size defects of the bone, the use of autologous bone in the clinical practice has its boundaries since harvesting them from the body of the recipient is limited [8,9]. It is noteworthy that the main negative aspect of the autologous bone graft is the need for an additional surgery for obtaining it, which may cause different complications at the donor's site [10-13]. Autologous graft is harvested from the regions of the recipient's body such as tibia, iliac crest, scapula and rib regions [14-16].

According to the structures of the bone, there are three types of autogenic bone grafts: cancellous, cortical and cancellous-cortical. The type of bone graft required for the reconstruction is often determined by the location of the defect.

However, because of the structure of the cortical segment, it can cause hindering of the revascularization that is necessary for the graft integration and slow down the process of regeneration, which then becomes the cause of the autologous graft resorption.

Allogeneic graft

Allografts are considered to be the alternative for the autogenic bone grafts [17], and it can be obtained both from the cancellous and cortical bone segments in different forms: powder, fragmented or cubes. Allogeneic grafts can be mineralized or demineralized, native, native-lyophilized and lyophilized [18]. Their main advantage is that harvesting does not require additional surgery on the patient. It is also possible to obtain any amount, shape and size of the bone grafts. Allogeneic grafts possess osteoconductive features but the osteogenic feature is less expressed and at the same time, the risk of various infection transmission is high [19]. The probability of development of immunological conflict is also high, that itself prevents bone healing and causes the rejection of the grafts [20-22].

Xenogenic grafts

Xenogenic grafts are also used for the reconstruction of the bone defects [23]. Xenografts are acquired from the cattle bones. Their main advantage is the availability, the low cost of processing and acquisition, and most importantly, just like with the allografts the amount is not limited. Xenogenic grafts have osteoconductive and osteoinductive features, but osteogenic characteristics are less expressed. The quite high transmission risk of the zoonotic infections and the probability of development of immunological conflict can be considered to be the disadvantages of this graft [6,24]. Therefore the availability of synthetic substitutes such as ceramics, composites, and polymers at a cheaper cost is challenging the growth of the natural bone grafts segment.

Synthetic graft

Synthetic bone grafts are mainly represented with the materials created on the basis of Flexible hydrogel-hydroxyapatite (HA) composite which has a mineral to organic matrix ratio, almost similar to that of human bone. Artificial bone can be created from ceramics such as calcium phosphates [25-30], bioglass [25], and calcium sulphate that are biologically active depending on solubility in physiological environment.

The main advantages of the grafts created from the synthetic materials are the biocompatibility and a good bioabsorption. Despite these features, they do not provide the perfect regeneration. The above mentioned is associated with an insufficient vascularization, low osteoconductive feature, inadequacy of bone formation, low mechanical resistance and stability [31]. Currently, grafts created from various materials are being present on the medical market. As a result, synthetic substitutes segment is anticipated to show significant growth during the forecast period. Despite the diversity of the existing grafts, considering their advantages and disadvantages (Table), the studies for finding an ideal graft that will satisfy all of the requirements put into a claim for an ideal graft continue to take place.

The rapid development of tissue bioengineering in the recent years has given the hope of creating an ideal bone graft that will be efficiently used for the bone defect reconstruction.

Bone tissue engineering

Tissue engineering is a major component of regenerative medicine and in recent years, it has moved in the foreground together with the other new approaches of tissue formation. Tissue engineering is an interdisciplinary field that is based on a careful selection of materials such as: cells, scaffold/extracellular matrix and signaling molecules [32]. Cells are often categorized by their source: autologous, allogenic and xenogenic. Scaffolds are the key components of engineered tissues that provide the structural support for the cell attachment and subsequent tissue development [33]. Bone tissue bioengineering is directed towards the development of bone grafts that will have the ability to accelerate the osteogenesis process in the area of the bone defect following the transplantation [34-42]. The technology of creating three-dimensional biomaterials and optimization of bioreactor systems has significantly increased the quality of in vitro bone graft creation [43,44].

Table. Advantages and disadvantages of the bone grafts

Properties	Auto graft	Allo graft	Xeno graft	Coral-line graft	Syntethic graft					
					Hydroxyapatite (HA)	Calcium sulfate	Calcium phosphate cement (CPC)	Beta-tricalcium phosphate (TCP)	Bioactive glasses	Synthetic polymers
Bio-compartabiliti	Yes	No	Partly	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Osteo-conduction	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Osteo induction	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No	No
Osteogenic	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Additional surgical site	Need	Needn't	Needn't	Needn't	Needn't	Needn't	Needn't	Needn't	Needn't	Needn't
Resorption rate	Variable	Variable	Variable	Slow (6 months)	Slow (6 months to 10 years)	Fast (4-6 weeks)	Very Slowly	Slow (6-8 months)	Low resorption	Cell-mediated
Resource	Limited	Unlimited	Unlimited	Unlimited	Unlimited	Unlimited	Unlimited	Unlimited	Unlimited	Unlimited
Donor site morbidity	Marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked
Potential infection transmission	Not marked	Marked	Marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked
Rejection	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	No

Scaffolds are an integral part of bone tissue engineering. Scaffolds are three-dimensional (3D) biocompatible structures which can mimic the extracellular matrix (ECM) properties and provide a template for cell attachment and stimulate for bone tissue formation in vivo [45; 46]. Pore size, volume and mechanical strength are important parameters for the creation of scaffolds.

A minimum pore size between 100 and 150 μm is needed for bone formation although, it is reported that enhanced bone formation and vascularization is achieved in scaffolds with pore sizes larger than 300 μm [47].

Porous bone scaffolds can be made by a variety of methods. Chemical/gas foaming [48], solvent casting, particle/salt leaching [49, 50], freeze drying [51], thermally induced phase separation, and foam-gel [52] are some of those that have been used extensively. However, pore size, shape, and its interconnectivity cannot be fully controlled with these approaches. Currently, the methods that are successfully used for the creation of porous bone scaffold are: bioprinting, electrospinning and decellularization.

3D printing

3D printing is a powder based freeform fabrication method, which uses regular inkjet print-head; the biomelan practically represents the spores that contain thousands of different cells. In general, a wide range of powders including ceramics, polymers and composite materials can be processed using inkjet 3D

printing, but binder selection is a key factor in successful part for the fabrication of tissues and scaffolds [53,54]. Three different types of binders are commonly used in the inkjet 3D printing method: water-based binders [55], polymer solution binders [56] and phosphoric acid-based and citric acid-based binders [57]. But, as it is underlined by the authors, the technology of bioprinting is associated with various types of complexities: the material used for printing needs to be dissolved into liquid states at low viscosities; the heat, ultrasound, and mechanical stresses generated during the inkjet bioprinting have adverse effects on cell viability; it is difficult to update the required hardware and software; and also the biomaterials used for cell loading are limited [58].

Electrospinning

Electrospinning is a polymer fabrication technique which has also been considered for tissue engineering application due to its potential of producing polymer fibers with nano to micrometer diameter scale that are physically and topographically comparable to the collagen fibers, commonly found in the natural ECM [59]. However, electrospinning has some limitations such as poor cell invasion, since usually the electrospun biomaterials are highly compacted, they impede cell migration towards the inner side of the scaffold. The search for different solvents and electrospinning conditions may solve this issue [60].

Decellularization method

Most of the grafts suffer from several limitations such as im-

munological rejection caused by the presence of residual cellular components of unmodified biological materials. Consequently, through the decellularization techniques, the cells from tissue can be removed with chemical, biological and physical agents [61]. ECM is typically derived through the decellularization processes of mammalian tissues or organs. Authors mention that methods of decellularization result in disruption of the architecture, loss of surface structure and composition [62, 45]. Despite this, the preservation of the natural biologic ECM scaffold components during the decellularization process would result in the ideal scaffold for tissue remodeling [63].

Nowadays, there is an attempt of creating grafts that additionally contain platelet-rich plasma [64], growth factors or stem cells [65] for strengthening the osteoconduction and osteoinduction of the bone grafts.

In 2016, we created a bioactive bone from the decellularized bovine femoral bone and freeze-dried bone marrow stem cell (BMSC) paracrine factors. We hypothesized that freeze-dried BMSC paracrine factors have the ability to strengthen osteoinduction, osteoconduction and osteointegration [66].

We have conducted multiple preclinical studies that have shown that the biologically active bone, together with the BMSC paracrine factors is safe, efficient and has osteoinductive, osteoconductive and osteointegration features.

The biologically active bone has been used in clinical practice [66]. A novel biologically active bone (BAB) graft has been developed and used for the reconstruction of large size defects of the mandible bone following tumor resection. The bone decellularization was performed according to the protocol developed by us, which has been published earlier [67,68]. Sodium dodecyl sulfate (SDS; Sigma-Aldrich; EMD Millipore) and 1% Triton X-100 (Sigma-Aldrich; EMD Millipore) has been used for the decellularization. Biologically active bone graft was developed by using human freeze-dried BMSC paracrine factors and three-dimensional bone scaffold derived from cancellous bovine bone following decellularization [66]. Preliminary clinical investigations indicated that BAB grafts seeded with freeze-dried BMSC paracrine factors hold great promise for the future of mandible defect reconstruction following tumor resection. As a result, this type of composite graft should be able negate the need for harvesting donor bone.

Conclusion

Bioactive bone grafts containing freeze-dried BMSC paracrine factors may be used for the reconstruction of large size mandibular bone defects following tumor resection. Despite the acquired positive results, it is too early to make statements whether or not the biologically active graft that is developed by us is an ideal graft for the reconstruction of the bone defects or not since it requires multiple experimental and clinical studies for determining the positive and negative features.

REFERENCE

1. Janicki P1, Schmidmaier G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells // *Injury*.2011 Sep;42 Suppl 2:S77-81.
2. Misch CM. Autogenous bone: is it still the gold standard? // *Implant Dent*. 2010 Oct; 19(5):361.
3. Beris AE, Lykissas MG, Korompilias AV, Vekris MD, Mitsionis GI, Malizos KN, Soucacos PN. Vascularized fibula transfer for lower limb reconstruction. *Microsurgery* // 2011; 31(3):205–211

4. Soucacos PN, Korompilias AV, Vekris MD, Zoubos A, Beris AE. The free vascularized fibulargraft for bridging large skeletal defects of the upper extremity//*Microsurgery*. 2011; 31(3):190–197.
5. Korompilias AV, Paschos NK, Lykissas MG, Kostas-Agnantis I, Vekris MD, Beris AE. Recent updates of surgical techniques and applications of free vascularized fibular graft in extremity and trunk reconstruction// *Microsurgery*. 2011; 31(3):171–175.
6. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A1, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J Orthop Surg Res*. 2014 Mar 17; 9(1):18.
7. Brydone AS, Meek D, Maclaine S. Bone grafting, orthopaedic biomaterials, and the clinical need for bone engineering// *Proc Inst Mech Eng H*. 2010; 224:1329– 1343.
8. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A: Current concerns regarding healing of bon defects// *Hard Tissue* 2013, 2:13.
9. Gomes KU, Carlini JL, Biron C, Rapoport A, Dedivitis RA: Use of allogeneic bone graft in maxillary reconstruction for installation of dental implants// *J Oral Maxillofac Surg* 2008, 66:2335–2338.
10. Clokie CM, Sándor GK.Reconstruction of 10 major mandibular defects using bioimplants containing BMP-7// *J Can Dent Assoc*. 2008 Feb; 74(1):67-72.
11. Giudice G, Cutrignelli DA, Leuzzi S, Robusto F, Sportelli P, Nacchiero E. Autologous bone grafting with platelet-rich plasma for alveolar cleft repair in patient with cleft and palate// *Ann Ital Chir*. 2016; 87:5-12.
12. Fröhlich M, Grayson WL, Wan LQ, Marolt D, Drobnic M, Vunjak-Novakovic G. Tissue engineered bone grafts: biological requirements, tissue culture and clinical relevance// *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008 Dec; 3(4):254-64.
13. Bishop AT, Shin AY (2011) *Vascularized Bone Grafting in “Green’s Operative Hand surgery”*, 6 ed. Wolfe SW Hotchkiss RN, Pederson WC, Kozin SH. (eds). Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia pp: 1603–1644
14. Al Harbi H, Al Yamani A. Long-term follow-up of tibial bone graft for correction of alveolar cleft// *Ann Maxillofac Surg*. 2012 Jul; 2(2):146-52.
15. Lee YH, Choi JH, Hwang K, Choi JH. Rib Bone Graft Adjusted to Fit the Facial Asymmetry: A Frame Structure Graft// *J Craniofac Surg*. 2015 Oct; 26(7):2160-2
16. Delawi D, Jacobs W, van Susante JL, Rillardon L, Prestamburgo D, Specchia N, Gay E, Verschoor N, Garcia-Fernandez C, Guerado E, Quarles van Ufford H, Kruyt MC, Dhert WJ, Oner FC. OP-1 Compared with Iliac Crest Autograft in Instrumented Posterolateral Fusion: A Randomized, Multicenter Non-Inferiority Trial // *J Bone Joint Surg Am*. 2016 Mar 16; 98(6):441- 8.
17. Wenhao Wang, Kelvin W.K.Yeung. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review // *Bioactive Materials* 2017.
18. Zimmermann G, Moghaddam A: Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes// *Injury* 2011, 42:S16–S21.
19. Fishman JA, Greenwald MA, Grossi PA. Transmission of infection with human allografts: essential considerations in donor screening// *Clin Infect Dis*. 2012 Sep; 55(5):720-7.
20. Kaláb M, Karkoška J, Kamínek M, Šantavý P. Successful three-year outcome in a patient with allogeneous sternal bone graft in the treatment of massive post-sternotomy defects// *Int J Surg Case Rep*. 2014 Dec 24; 7C:6-9.
21. Schleicher I, Lips KS, Sommer U, Schappat I, Martin AP, Szalay G, Schnettler R. Allogeneous bone with collagen for repair of deep osteochondral defects// *J Surg Res*. 2013 Dec;185(2):667- 75.

22. Gumbiner B, Jacobsen E, Stancukas M, Nguyen N. A Rare Case of Chondroblastoma with Revision after Graft Rejection A Case Report// *J Am Podiatr Med Assoc.* 2017 Sep; 107(5):440-445.
23. Kubosch EJ, Bernstein A, Wolf L, Fretwurst T, Nelson K, Schmal H. Erratum to: Clinical trial and in-vitro study comparing the efficacy of treating bony lesions with allografts versus synthetic or highly-processed xenogeneic bone grafts// *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Mar 9;17(1):118.
24. Prasanna Kumar, Belliappa Vinitha, Ghousia Fathima. Bone grafts in dentistry // *J Pharm Bioallied Sci.* 2013 Jun; 5(Suppl 1): S125–S127..
25. Hanke A, Bäumlein M, Lang S, Gueorguiev B, Nerlich M, Perren T, Rillmann P, Ryf C, Miclau T, Loibl M. Long-term radiographic appearance of calcium-phosphate synthetic bone grafts after surgical treatment of tibial plateau fractures // *Injury.* 2017 Oct 19. pii: S0020-1383(17)30718-0.
26. Mafina MK, Sullivan AC, Hing KA. Use of a fluorescent probe to monitor the enhanced affinity of rh-BMP-2 to silicated-calcium phosphate synthetic bone graft substitutes under competitive conditions// *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017 Nov 1; 80:207-212.
27. Kobayashi H, Kageyama Y, Shido Y. Calcaneocuboid Distraction Arthrodesis with Synthetic Bone Grafts: Preliminary Results of an Innovative Bone Grafting Procedure in 13 Patients. // *J Foot Ankle Surg.* 2017 Nov - Dec; 56(6):1223-1231.
28. Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, Grynypas M, Ganss B, Glogauer M. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: a review// *Biomater Res.* 2017 Jun 5; 21:9.
29. Steffensmeier AM, Kirkham K, Wiemann JM. Core Decompression with Synthetic Grafting as a Joint Preservation Strategy in Humeral Avascular Necrosis Due to Sickle Cell Anemia: A Case Report// *J Orthop Case Rep.* 2016 Nov-Dec; 6(5):62-64.
30. Joo MJ, Cha JK, Lim HC, Choi SH, Jung UW. Sinus augmentation using rhBMP-2-loaded synthetic bone substitute with simultaneous implant placement in rabbits// *J Periodontal Implant Sci.* 2017 Apr; 47(2):86-95.
31. Friesenbichler J, Maurer-Ertl W, Sadoghi P, Pirker-Fruehauf U, Bodo K, Leithner A. Adverse reactions of artificial bone graft substitutes: lessons learned from using tricalcium phosphate geneX® // *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Mar; 472(3):976-82.
32. Cameron R. M. Black, Vitali Goriainov, David Gibbs, Janos Kanczler, Rahul S. Tare, Richard O. C. Oreffo. Bone Tissue Engineering// *Curr Mol Biol Rep.* 2015; 1(3): 132–140
33. B. P. Chan, K. W. Leong. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissuespecific considerations. *Eur Spine J.* 2008 Dec; 17(Suppl 4): 467–479.
34. Fröhlich M, Grayson WL, Marolt D. et al. (2010) Bone grafts engineered from human adiposederived stem cells in perfusion bioreactor culture// *Tissue Eng Part A.* Jan; 16(1):179-89.
35. Deepthi S, Venkatesan J, Kim SK, Bumgardener JD, Jayakumar R. An overview of chitin or chitosan/nano ceramic composite scaffolds for bone tissue engineering// *Int J Biol Macromol.* 2016 Mar 21. pii: S0141-8130(16)30265-3.
36. Prakasam M, Locs J, Salma-Ancane K, Loca D, Largeteau A, Berzina-Cimdina L. Fabrication, Properties and Applications of Dense Hydroxyapatite: A Review// *J Funct Biomater.* 2015 Dec 21; 6(4):1099-140.
37. Konopnicki S, Troulis MJ. Mandibular Tissue Engineering: Past, Present, Future// *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Dec; 73(12 Suppl):S136-46.
38. Denry I, Kuhn LT. Design and characterization of calcium phosphate ceramic scaffolds for bone tissue engineering// *Dent Mater.* 2016 Jan; 32(1):43-53.
39. Melke J, Midha S, Ghosh S, Ito K, Hofmann S. Silk fibroin as biomaterial for bone tissue engineering// *Acta Biomater.* 2016 Feb; 31:1-16.
40. Baydik OD, Titarenko MA, Sisyolyatin PG. Tissue engineering in dentistry. *Stomatologiya (Mosk).* 2015; 94(2):65-8.
41. Santos LJ, Reis RL, Gomes ME. Harnessing magnetic-mechano actuation in regenerative medicine and tissue engineering// *Trends Biotechnol.* 2015 Aug;33(8):4719.
42. Venkatesan J, Kim SK. Nano-hydroxyapatite composite biomaterials for bone tissue engineering--a review// *J Biomed Nanotechnol.* 2014 Oct; 10(10):3124-40.
43. Youngstrom DW, Barrett JG. Engineering Tendon: Scaffolds, Bioreactors, and Models of Regeneration// *Stem Cells Int.* 2016; 2016:3919030.
44. Dhaliwal K, Kunchur R, Farhadieh R. Review of the cellular and biological principles of distraction osteogenesis: An in vivo bioreactor tissue engineering model// *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016 Feb; 69(2):e19-26.
45. B. P. Chan, K. W. Leong. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissuespecific considerations// *Eur Spine J.* 2008 Dec; 17(Suppl 4): 467–479.
46. Ami R. Amini, Cato T. Laurencin, Syam P. Nukavarapu. Bone Tissue Engineering: Recent Advances and Challenges// *Crit. Rev Biomed Eng.* Author manuscript; available in PMC 2013 Sep 7.
47. Qiu Li Loh, Cleo Choong. Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Role of Porosity and Pore Size// *Tissue Eng Part B Rev.* 2013 Dec; 19(6): 485–502.
48. M. Kucharska, et al. Fabrication of in-situ foamed chitosan/ β -TCP scaffolds for bone tissue engineering application// *Mater. Lett.*, 85 (2012), pp. 124-127.
49. M. Stoppato, et al. Influence of scaffold pore size on collagen I development: A new in vitro evaluation perspective// *J. Bioact. Compat. Pol.*, 28 (2013), pp. 16-32
50. H. Cao, N. Kuboyama. A biodegradable porous composite scaffold of PGA/ β -TCP for bone tissue engineering// *Bone*, 46 (2010), pp. 386-395
51. N. Sultana, M. Wang. Fabrication of HA/PHBV composite scaffolds through the emulsion freezing/freeze-drying process and characterisation of the scaffolds// *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, 19 (2008), pp. 2555-2561.
52. H. Yoshikawa, et al. Interconnected porous hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering// *J. R. Soc. Interface*, 6 (2009), pp. S341-S348
53. R. Detsch, et al. In vitro -Osteoclastic Activity Studies on Surfaces of 3D Printed Calcium Phosphate Scaffolds// *J. Biomater. Appl.*, 26 (2011), pp. 359-380
54. Seyed Farid Seyed Shirazi et al. review on powder-based additive manufacturing for tissue engineering: selective laser sintering and inkjet 3D printing. 2015. *Sci. Technol. Adv. Mater.* 16 033502A
55. Farzadi A, Solati-Hashjin M, Asadi-Eydivand M and Osman N A A 2014 Effect of layer thickness and printing orientation on mechanical properties and dimensional accuracy of 3D printed porous samples for bone tissue engineering *PloS One* 9 e108252
56. Wu C, Fan W, Zhou Y, Luo Y, Gelinsky M, Chang J and Xiao Y 2012 3D-printing of highly uniform CaSiO₃ ceramic scaffolds: preparation, characterization and in vivo osteogenesis // *J Mater. Chem.* 22 12288–95.
57. Castilho M, Moseke C, Ewald A, Gbureck U, Groll J, Pires I, Teßmar J and Vorndran E 2014 Direct 3D powder printing of bi-

phasic calcium phosphate scaffolds for substitution of complex bone defects *Biofabrication* 6 015006

58. Xiaohong Wang, Qiang Ao, Xiaohong Tian, Jun Fan, Yujun Wei, Weijian Hou, Hao Tong, Shuling Bai. 3D Bioprinting Technologies for Hard Tissue and Organ Engineering // *Materials* (Basel) 2016 Oct; 9(10):

59. Vince Beachley, Xuejun Wen. Polymer nanofibrous structures: Fabrication, biofunctionalization, and cell interactions // *Prog Polym Sci.* Author manuscript; available in PMC 2011 Jul 1.

60. Juliana Lott Carvalho, Pablo Herthel de Carvalho, Dawidson Assis Gomes and Alfredo Miranda de Goes (2013). Innovative Strategies for Tissue Engineering, *Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications*, Prof. Rosario Pignatello (Ed.), InTech, Available from: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-biomaterials-science-andbiomedical-applications/innovative-strategies-for-tissue-engineering>

61. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. // *Biomaterials* 2011; 32(12) 3233–3243.

62. Peter M. Crapo, Thomas W. Gilbert, Stephen F. Badylak, An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011 Apr; 32(12): 3233–3243.

63. Keane TJ, Swinehart IT, Badylak SF. Methods of tissue decellularization used for preparation of biologic scaffolds and in

vivo relevance // *Methods*. 2015 Aug; 84:25–34.

64. Alice Roffi, Giuseppe Filardo, Elizaveta Kon, Maurilio Marcacci. Does PRP enhance bone integration with grafts, graft substitutes, or implants? A systematic review. *BMC // Musculoskelet Disord.* 2013; 14: 330.

65. Branko Skovrlj, Javier Z. Guzman, Motasem Al Maaieh, Samuel K. Cho, James C. Iatridis, Sheeraz A. Quresh. Cellular bone matrices: viable stem cell-containing bone graft substitutes. // *Spine J.* 2014 Nov 1; 14(11): 2763–2772.

66. A Kakabadze, K Mardaleishvili, G Loladze, L Karalashvili, G Chutkerashvili, D Chakhunashvili, Z Kakabadze. Reconstruction of mandibular defects with autogenous bone and decellularized bovine bone grafts with freeze-dried bone marrow stem cell paracrine factors // *Oncol Lett.* 2017 Mar; 13(3): 1811–1818. Published online 2017 Jan 25.

67. Z Kakabadze, K Mardaleishvili, G Loladze, I Javakhishvili, K Chakhunashvili, L Karalashvili, N Sukhitashvili, G Chutkerashvili, AKakabadze, D Chakhunashvili. Clinical application of decellularized and lyophilized human amnion/chorion membrane grafts for closing post laryngectomy pharyngocutaneous fistulas // *J Surg Oncol.* 2016 Apr 1

68. Karalashvili L, Kakabadze A, Vyshnevskaya G, Kakabadze Z. Acellular Human Amniotic membrane as a Three-dimensional Scaffold for the Treatment of Mucogingival Defects // *Georgian Med News.* 2015 Jul-Aug ; (244-245):84-9.

SUMMARY

BONE GRAFTS FOR RECONSTRUCTION OF BONE DEFECTS (REVIEW)

¹Karalashvili L., ¹Kakabadze A., ²Uhrin M., ³Vyshnevskaya H., ¹Ediberidze K., ¹Kakabadze Z.

¹Tbilisi State Medical University, Georgia; ²Lviv National Medical University;

³The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

Reconstruction of large size defects of bone is a challenging task. To this date, discussions and controversies on selection of auto-, allo-, xeno- or synthetic grafts continue to take place. Vascularized autologous bone graft is considered as gold standard in reconstruction of large size defects of bone; however an additional surgery is required for obtaining it. Allografts and xenografts possess osteoconductive features, but osteogenesis is less expressed and risk of various infection transmissions is high and may have probability of developing immunological conflict. Main advantages of grafts created from synthetic materials through bioengineering methods are biocompatibility and good bioreabsorption. Despite these features, studies related to the creation of an ideal bone graft continue to take place that should have biomechanical stability, be able to degrade within an appropriate period, exhibit osteoconductive, osteogenic and osteoinductive properties. Nowadays, there is

an attempt of creating grafts that contain platelet-rich plasma, growth factors or stem cells for strengthening osteoconduction and osteoinduction of bone grafts. In 2016, we created bioactive bone from decellularized bovine femoral bone and freeze-dried bone marrow stem cell paracrine factors. We hypothesized that freeze-dried BMSC paracrine factors would have ability to strengthen osteoinduction, osteoconduction and osteointegration. Experimental and preliminary clinical investigations indicated that bioactive bone grafts containing freeze-dried BMSC paracrine factors may be used for reconstruction of large size bone defects. Despite acquired positive results, it requires multiple experimental and clinical studies for further improvement of graft.

Keywords: Allograft, Autograft, Xenograft, Bioengineering, Bone reconstruction.

РЕЗЮМЕ

КОСТНЫЕ ГРАФТЫ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ (ОБЗОР)

¹Каралашвили Л.Г., ¹Какабадзе А.З., ²Угрин М.М., ³Вишневская А.А., ¹Эдидеридзе К.О., ¹Какабадзе З.Ш.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия; ²Львовский национальный медицинский университет;

³Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины, Одесса, Украина

Восстановление дефектов кости больших размеров является одной из сложных задач реконструктивной хирургии.

Дискуссии по поводу выбора костного трансплантата продолжают по сей день. Нерешенным является вопрос: ка-

кому из ауто-, алло- или ксеногенных трансплантатов следует отдать предпочтение. Васкуляризованный аутологичный костный трансплантат считается "золотым стандартом" в реконструкции больших дефектов кости. Однако получение таких аутологичных трансплантатов требует дополнительных операций. Несмотря на то, что аллогенные и ксеногенные костные трансплантаты обладают остеоиндуктивными свойствами, их остеогенез менее выражен и риск развития различных инфекционных заболеваний весьма высок. Применение аллогенных и ксеногенных костных трансплантатов может вызвать иммунологический конфликт. В последние годы внимание клиницистов обращено к костным трансплантатам, изготовленным из синтетических и биосинтетических материалов с использованием методов биоинженерии. Такие костные трансплантаты обладают хорошей биосовместимостью, однако не обладают остеоиндуктивными свойствами. Идеальный костный трансплантат имеет биомеханическую стабильность, способность биорезорбции в течение соответствующего периода времени после трансплантации, проявлять остеоиндуктивные, остеогенные и остеоиндуктивные свойства. В последние годы предпринимаются попытки создания костных транс-

плантатов, в которых содержится богатая тромбоцитами плазма, различные факторы роста или стволовые клетки, усиливающие их остеоиндуктивные и остеоиндуктивные свойства. В 2016 г. авторами разработан биоактивный костный трансплантат, состоящий из децеллюлярной бедренной кости крупного рогатого скота и лиофилизированных стволовых клеток костного мозга. Предполагается, что лиофилизированные стволовые клетки костного мозга усиливают остеоиндукцию, остеоиндукцию и остеоинтеграцию костного ксенотрансплантата. Экспериментальные и предварительные клинические исследования показали, что разработанный нами биоактивный костный трансплантат, состоящий из децеллюляризированной бедренной кости крупного рогатого скота с помещенными на его поверхности лиофилизированными стволовыми клетками костного мозга, может быть использован для реконструкции костных дефектов большого размера. Несмотря на достигнутые предварительные положительные результаты, авторы считают, что для успешного применения данного костного трансплантата в клинической практике требуется проведение многочисленных экспериментальных и клинических исследований для изучения отдаленных результатов.

რეზიუმე

ძვლოვანი დეფექტების რეკონსტრუქციისათვის გამოყენებული ძვლის გრაფტები (მიმოხილვა)

¹ლ. ყარალაშვილი, ¹ა. კაკაბაძე, ²მ. უგრინი, ³ა. ვიშნევსკაია, ¹ქ. ედიბერიძე, ¹ზ. კაკაბაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო; ²ლევოვის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³სტომატოლოგიისა და ყბა-სახის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტი, ოდესა, უკრაინა

ძვლის დიდი ზომის დეფექტების აღდგენა რეკონსტრუქციული ქირურგიის კომპლექსური ამოცანაა. დღემდე გრძელდება დისკუსია აუტო-, ალო-, ქსენოგენური ან სინთეზური გრაფტების შერჩევის საკითხზე. ვასკულარიზებული აუტოლოგიური ძვლის გრაფტი ითვლება „ოქროს სტანდარტად“ დიდი ზომის ძვლოვანი დეფექტების რეკონსტრუქციისათვის. ალო- და ქსენოგრაფტებს გააჩნია ოსტეოკონდუქციური თვისებები, ოსტეოგენეზი ნაკლებადაა გამოხატული, მაღალია სხვადასხვა ინფექციის ტრანსმისიის რისკი და იმუნოლოგიური კონფლიქტის განვითარების ალბათობა. ბიოინჟინერული მეთოდებით შექმნილი გრაფტების ძირითადი უპირატესობა ბიოშეთავსებადობა და კარგი ბიორეზორბციაა. კლინიკისტების აზრით, ძვლის იდეალურ გრაფტს უნდა ახასიათებდეს ისეთი თვისებები, როგორცაა მექანიკური სტაბილობა, დროსთან შესაბამისი ბიორეზორბცია, ოსტეოკონდუქცია, ოსტეოინდუქცია და ოსტეოინტეგრაცია. სადღეისოდ ამ თვისებების გასაძლიერებლად ძვლის გრაფტებს

ტვირთავენ თრომბოციტებით მდიდარი პლაზმით, ზრდის ფაქტორებით ან ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებით. 2016 წელს ავტორების მიერ შექმნილია ბიოაქტიური ძვალი, რომელიც წარმოადგენს ხარის ბარძაყის დეცელულარიზებულ ძვალს და ლიოფილიზებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების კომპოზიტს. ავტორები ვარაუდობენ, რომ ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების პარაკრინული ფაქტორები გააძლიერებენ ოსტეოკონდუქციას, ოსტეოინდუქციას და ოსტეოინტეგრაციას. წინასწარ ჩატარებულმა პრეკლინიკურმა და კლინიკურმა კვლევებმა გამოავლინა, რომ ავტორების მიერ შემუშავებული ბიოაქტიური ძვალი შეიძლება გამოყენებული იყოს დიდი ზომის ძვლოვანი დეფექტების რეკონსტრუქციისათვის. მიუხედავად მიღებული დადებითი შედეგებისა, ავტორები მიიხევენ, რომ ძვლის ამ ტრანსპლანტანტის ეფექტურობის გასაუმჯობესებლად აუცილებელია მეტი ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევის ჩატარება შორეული შედეგების.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КАРИЕСА, СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ШКОЛЬНИКОВ КОБУЛЕТСКОГО И ХЕЛВАЧАУРСКОГО МУНИЦИПАЛИТЕТОВ АДЖАРИИ И РАЗРАБОТКА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

Джапаридзе Ф.В., Шониа Н.О., Бакрадзе М.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, направление ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой ортопедии; Батумский государственный университет им. Ш. Руставели, стоматологический департамент, Грузия

Основной задачей здравоохранения является обеспечение здоровья населения, организация и внедрение наиболее эффективных программ профилактики основных и наиболее распространенных заболеваний. Эпидемиологические исследования являются основой планирования и осуществления профилактических программ, которые следует проводить с учетом региональных особенностей и возрастных показателей [2,7,10].

Среди стоматологических патологий наиболее распространенными являются кариес зубов и патология тканей пародонта [5,8]. На лечение этих заболеваний в развитых странах из бюджета здравоохранения расходуется 5-10% [8]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, кариесом страдают 60-90% детей школьного возраста и почти 100% подросткового населения [3,4], что диктует необходимость разработки системы мероприятий, направленных на снижение показателей стоматологической заболеваемости.

Профилактические мероприятия, которые включают в себя методы, направленные на предупреждение общих заболеваний и повышение резистентности зубов и пародонта, необходимо начинать с антенатального периода. Следует отметить, что показатели стоматологических заболеваний среди детского и подросткового населения являются весьма высокими с проявлением начальных признаков пародонтита.

Целью исследования является определение распространенности основных стоматологических заболеваний среди детей и подростков 6-7, 12, 15 лет, проживающих в муници-

палитетах Кобулет и Хелвачаури, и разработка профилактических мероприятий.

Материал и методы. Осмотрены 249 детей и подростков, из них 130 Кобулетского и 119 Хелвачаурского муниципалитетов в Аджарии в возрасте 6-7, 12 и 15 лет. Исследования проводились по стандартным индексам ВОЗ. Использовались одноразовые инструменты для осмотра полости рта, зондированием проводились выявление кариозных полостей, определяли интенсивность кариеса. Гигиеническое состояние полости рта у детей оценивали с помощью упрощенного индекса Грина-Вермиллиона (ОHI-S). Полученные данные фиксировались в карте обследования пациента. Проводилось анкетирование, согласно составленному нами вопроснику о рационе и режиме питания, гигиене полости рта, наличии общих заболеваний. В группе 6-летних детей анкеты заполняли родители, 12-15-летние заполняли самостоятельно.

Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Распространенность кариеса и его интенсивность среди детей 6-7, 12 и 15-летнего возраста по муниципалитетам представлены в таблице.

Из таблицы явствует, что показатель распространенности кариеса во всех возрастных группах высокий. Показатель средней интенсивности у всех обследуемых выше показателя ранее установленного у проживающих в Грузии [1], который составил 4: у 6-летних в Кобулет - 6,69±1,04, в Хелвачаури - 7,08±0,92. У 12-летних показатель интенсив-

Таблица. Показатели распространенности, интенсивности и структуры индекса КПУ с учетом проживания и возраста

Муниципалитеты	Возраст	Кол-во обследуемых	Распространенность кариеса	Структура КПУ	Средняя интенсивность М±m	Гигиенический индекс М±m
Кобулет	6-7	55	98%	К - 339	6,69±1,04	1,93±0,14
				П - 9		
				У - 20		
	12	39	83%	К - 153	4,31±1,39	1,91±0,19
				П - 13		
				У - 2		
15	36	89%	К - 105	4,83± 0,72	1,29±0,03	
			П - 66			
			У - 3			
Хелвачаури	6-7	39	98%	К - 252	7,08±0,92	2,13±0,13
				П - 8		
				У - 16		
	12	40	85%	К - 139	4,13±0,79	2,0±0,16
				П - 5		
				У - 11		
15	40	90%	К - 142	5,25±1,09	1,56±0,18	
			П - 46			
			У - 13			

ности составил $4,31 \pm 1,39$ в Кобулету и $4,13 \pm 0,79$ в Хелвачаури. В обоих регионах полученные показатели согласно данным ВОЗ в 2 раза превышают средний показатель. У 15-летних показатель интенсивности кариеса также превышает таковой, установленный ранее и вместо 3 в Кобулету и Хелвачаури составил $4,83 \pm 0,72$ и $5,25 \pm 1,09$, соответственно.

Анализ соотношения составляющих компонентов структуры КПУ (таблица) выявил весьма серьезную ситуацию в Кобулету: среди 6-летних детей обнаружено 339 случаев кариеса, 9 зубов были запломбированы. В 20 случаях обнаружены преждевременно экстрагированные временные моляры. В Хелвачаури выявлено случая 252 кариеса, запломбировано только 8, преждевременно экстрагировано 16 временных моляров. Показатели КПУ у 12-летних детей идентичны 6-летним - превалируют кариозные зубы, отмечаются единичные экстрагированные постоянные зубы. Что касается 15-летней возрастной группы, отмечается увеличение количества запломбированных зубов, однако часто встречаются кариозные повреждения и случаи экстрагирования постоянных зубов. Полученные данные указывают, что лечебные мероприятия у данной возрастной категории практически не проводятся.

В ходе исследования выявлено, что уровень стоматологической помощи (УСП) что у детей, проживающих в муниципалитете Кобулету, неудовлетворительный и составляет 13%, а в муниципалитете Хелвачаури - составил 9%, что соответствует категории "плохой".

С целью установления причин высокой интенсивности кариеса изучено гигиеническое состояние полости рта исследуемых детей, поскольку считается, что неудовлетворительная гигиена является значимым фактором риска развития кариеса [5,7], (таблица).

Согласно критериями ВОЗ, индекс хорошего гигиенического состояния составляет 0. Из таблицы явствует, что самые высокие показатели гигиенического индекса ($2,13 \pm 0,13$) зарегистрированы в возрастной категории 6-7 лет в Хелвачаури. В группе подростков 15 лет как в Кобулету, так и Хелвачаури показатели больше 1, что свидетельствует о недостаточной гигиене.

Для установления взаимосвязи между гигиеническим состоянием и кариесом зубов проведено сравнение показателей гигиенических индексов со средними показателями интенсивности кариеса (таблица).

При высокой интенсивности кариеса наблюдается высокий гигиенический индекс. Между показателями интенсивности кариеса и гигиеническим индексом установлена корреляционная связь среднего уровня.

Для достижения высоких показателей гигиенического индекса необходимо повысить информированность исследуемого контингента по вопросам гигиены полости рта. С целью определения уровня санитарно-гигиенических навыков, кратности и причинах обращения за стоматологической помощью проведено анкетирование. Заполнено 86 анкет, из них 6-7-летними - 21 анкета, 12-летними - 16, 15-летними - 49.

Анализ заполненных анкет выявил, что 18 (19,0%) 6-7-летних чистят зубы один раз в день, 67 (71,43%) - дважды, а 9 (9,52%) - трижды в день; среди 12-летних один раз в день чистят зубы 24 (30,25%), дважды - 45 (57,72%), трижды в день - 10 (12,5%); среди 15-летних один раз в день чистят зубы 14 (18,37%), дважды - 40 (52,8%), трижды в день - 12 (16,33%), вообще не чистят зубы - 10 (12,5%).

На вопрос о посещении стоматолога с профилактической целью 6-7-летние дети $n=31$ (33,33%) посещают стоматолога по мере необходимости, 63 (66,7%) не посещают стоматолога; среди 12-летних - 30 (37,5%) посещают по мере надобности, 4 (6,25%) - в год один раз, 20 (25,0%) - в год два раза, 25 (31,25%) - не посещают стоматолога в целях профилактики. Среди 15-летних 33 (42,86%) подростка посещают стоматолога по мере необходимости, 9 (12,24%) проходят профилактический осмотр раз в год, 6 (8,16%) - два раза в год, 28 (36,73%) вообще не посещают стоматолога.

На вопрос об использовании зубной нити 4 (4,76%) 6-7-летних ответили положительно, 90 (95,24%) - отрицательно; среди 12-летних положительный ответ - 20 (25,0%), отрицательный - 59 (75,0%); 16 (20,41%) 15-летних систематически используют зубную нить, не пользуются ею 60 (79,59%).

Что касается применения ополаскивателей ротовой полости: 18 (19,0%) 6-7 летних пользуются, 76 (80,95%) - нет; 25 (31,25%) 12-летних ответили положительно, 54 (68,75%) - отрицательно; 17 (22,25%) 15-летних пользуются, 59 (77,55%) - нет.

Опрос детей и подростков обеих муниципалитетов выявил серьезные упущения по состоянию полости рта детей и подростков, что ставит перед необходимостью проведения санитарно-просветительной работы среди детей и родителей исследуемого контингента по вопросам гигиены полости рта.

Наряду с этим, для улучшения стоматологического статуса следует поднять уровень оказания стоматологической помощи и участить профилактические мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. თ. შიშინაშვილი სტომატოლოგიურ დაავადებათა პროფილაქტიკა. თბილისი: 2012; 194 გვ.
2. ღ. წიტიანიშვილი. სტომატოლოგიურ დაავადებათა გავრცელება საქართველოს ზრდასრულ მოსახლეობაში და პრევენციის თანამედროვე მიდგომები. თბილისი: 2015; 134 გვ.
3. Горячева В.А. Хамадеева А.М Эпидемиология кариеса постоянных зубов у детей школьного возраста г.Ульяновска. Стоматология детского возраста и профилактика. Москва: 2015; Т.14, №1 - 69-72.
4. Информационный бюллетень ВОЗ; N318, 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/index.html>
5. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Laverty D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review. J Clin Periodontol 2017; 44 (Suppl. 18): S94–S105.
6. Haleem A, Siddiqui MI, Khan AA. School-based strategies for oralhealth education of adolescents-a cluster randomized controlled trial. BMC Oral Health. 2012;54:1-12
7. https://www.researchgate.net/profile/Leon_Bilder2/publication. Last updated 11 August 2016.
8. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259413/WHO-NMH-NHD-17.12-eng.pdf>. WHO 2017.
9. http://www.who.int/oral_health/publications/9789241548649
10. <http://caucasushealth.ge/pdf>. Caucasus Journal of Health Sciences and Public Health 2017; 1(2).
11. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. Bull World Health Organ.2005;83(9):661–669.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGY OF DENTAL CARIES, DENTAL STATUS AND CORRECTION PROSPECTS IN SCHOOL CHILDREN OF ADJARA REGION KOBULETI AND KHELVACHAURI MUNICIPALITIES

Japaridze F., Shonia N., Bakradze M.

Tbilisi State Medical University, Department of Orthopedic Stomatology and Maxillo-Facial Surgery; Batumi Shota Rustaveli State University, Department of Stomatology, Georgia

The epidemiological research was conducted among school children of 6-7, 12, 15 ages (According to the WHO nomenclature) in the municipalities of Kobuleti and Khelvachauri of Ajara region in order to study the spread of major dental diseases and determine further prophylactic measures. The research involved 246 children, of whom 129 were residents of Kobuleti and 117 residents of Khelvachauri. Studies have shown that in all age groups the level of caries distribution is high; the median intensity index is also high in all age groups compared to the median indexes established for residents of Georgia. A particularly difficult situation was observed when reviewing the components of the DMFT structure. The number of teeth damaged by caries was prevailing in all age groups and the number of filled teeth was insignificant. The study of the hygiene skills of the research target group revealed a low sanitary culture. Consequently, in order to improve the dental status in the target group of the research, the following was determined: 1. Need to increase the scope and quality of dental care; 2. Necessity of implementing sanitary-educational works for increasing sanitary culture and the motivation of oral hygiene.

Keywords: dental status, school children, epidemiology, Ajara region (Georgia).

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КАРИЕСА, СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ШКОЛЬНИКОВ КОБУЛЕТСКОГО И ХЕЛВАЧАУРСКОГО МУНИЦИПАЛИТЕТОВ АДЖАРИИ И РАЗРАБОТКА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

Джапаридзе Ф.В., Шониа Н.О., Бакрадзе М.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, направление ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой ортопедии; Батумский государственный университет им. Ш. Руставели, стоматологический департамент, Грузия

С целью изучения распространенности основных стоматологических заболеваний и разработки профилактических мероприятий проведены эпидемиологические исследования в Аджарии, в частности, в муниципалитетах Кобулет

и Хелвачаури среди школьников 6-7, 12, и 15 лет (согласно номенклатуре ВОЗ).

Обследовано 249 детей, из них 130 из Кобулет и 119 из Хелвачаури. Установлено, что во всех возрастных категориях отмечается высокий уровень распространенности кариеса и его среднего показателя интенсивности по отношению к установленному для проживающих в Грузии. Анализ структуры индекса КПУ выявил, что во всех возрастных категориях преобладают кариозные зубы и отмечается небольшое количество запломбированных, выявлен низкий гигиенический индекс.

Из вышеизложенного следует, что с целью улучшения стоматологического статуса необходимо поднять уровень оказания стоматологической помощи; проводить санитарно-просветительскую работу для улучшения гигиены полости рта, что ведет к снижению показателя распространенности кариеса.

რეზიუმე

აჭარის რეგიონის ქობულეთის და ხელვაჩაურის მუნიციპალიტეტების სკოლის მოსწავლეთა კბილის კარიესის ეპიდემიოლოგია, სტომატოლოგიური სტატუსი და მათი გამოსწორების პერსპექტივები

ფ. ჯაფარიძე, ნ. შონია, მ. ბაკრაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ორთოპედული სტომატოლოგიისა და ყბა-სახის ორთოპედიის მიმართულება; ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სტომატოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

ძირითად სტომატოლოგიურ დაავადებათა გავრცელების შესასწავლად და შემდგომი პროფილაქტიკური ღონისძიებების განსაზღვრის მიზნით ჩატარდა ეპიდემიოლოგიური კვლევა აჭარის რეგიონში ქობულეთის და ხელვაჩაურის მუნიციპალიტეტების 6-7, 12, 15 წწ. ასაკის (ჯანმო-ს ნომენკლატურის შესაბამისად) სკოლის მოსწავლეთა შორის. გამოკვლეული იყო 249 ბავშვი, აქედან 130 ქობულეთის და 119 ხელვაჩაურის მაცხოვრებელი. გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ყველა ასაკობრივ ჯგუფში მაღალია კარიესის გავრცელების დონე, ასევე მაღალია ინტენსივობის საშუალო მაჩვენებელი ყველა ასაკობრივ ჯგუფში საქართველოს მაცხოვრებლებსთვის დადგენილი საშუალო მაჩვენებლებთან შედარებით. განსაკუთრებით მძიმე სიტუაცია გამოვლინდა კბა სტრუქტურის შემადგენელი კომპონენტების განხილვისას. ყველა ასაკობრივ ჯგუფში პრევალირებდა კარიესით დაზიანებული კბილები და აღინიშნა დაბუნინილი კბილების უმნიშვნელო რაოდენობა. საკვლევი კონტინგენტის ჰიგიენური უნარ-ჩვევების შესწავლამ გამოავლინა დაბალი სანიტარული კულტურა. შესაბამისად, საკვლევი კონტინგენტში სტომატოლოგიური სტატუსის გაუმჯობესების მიზნით განისაზღვრა 1. სტომატოლოგიური დახმარების მოცულობის გაუმჯობესება; 2. სანიტარულ-განმანათლებელი მუშაობის ჩატარება სანიტარული კულტურის და პირის ღრუს ჰიგიენის მოტივაციის გაზრდის მიზნით.

ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ФОРМИРОВАНИЕМ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ПОЛА

Иванов В.П., Юзвishina Е.В., Баранова О.Л., Савицкая Ю.В., Сухарев В.А.

*Винницкий национальный университет им. Н.И. Пирогова, факультет последипломного образования,
кафедра терапевтических дисциплин с курсом общей практики-семейной медицины, Хмельницкий, Украина*

Кальцификация аортального клапана (КАК), являясь предшественником большей части случаев аортального стеноза (АС) [10], встречается достаточно часто, особенно у пациентов старших возрастных групп. При ретроспективном исследовании серии летальных случаев пациентов старше 65 лет КАК выявлялась в 85% случаев кардиоваскулярной смерти и в каждом третьем случае смерти не от сердечно-сосудистой патологии [1]. Среди пациентов кардиологического отделения, которым выполнена эхокардиокопия, кальцификация клапанов сердца выявлена у 4,3% в возрасте 50-59 лет и у 30,1% в возрасте старше 80 лет [2].

АС развивается не у всех пациентов с наличием КАК – в различных исследованиях доля пациентов с КАК, у которых сформировался АС, составляла от 9 до 37,2% [34, 16, 19]. Данные относительно факторов, ассоциированных с формированием стеноза аортального клапана (АК), противоречивы - G.M. Novaro et al. [34] в качестве факторов риска определяли возраст и мужской пол, согласно данным исследования P. Faggiano et al., возраст, пол и индекс массы тела (ИМТ) не влияют на частоту формирования АС у пациентов с КАК [19]; J.E. Cosmi et al. не обнаружили корреляции между формированием АС и возрастом, наличием ремоделирования левого желудочка, однако указывают на наличие сопутствующего поражения кольца митрального клапана [16].

До недавнего времени подтвержденных в проспективных исследованиях данных о возможности медикаментозного влияния на прогрессирование обусловленного КАК стеноза АК не обнаружено. Однако в некоторых исследованиях продемонстрировано более быстрое прогрессирование АС у пациентов с атерогенной дислипидемией; результаты предыдущих проспективных исследований не выявляли влияния статинов на скорость прогрессирования АС, что объяснялось отсутствием в исследовании пациентов со II и III степенью АС. В проспективном популяционном исследовании ESCAS [31] оцениваемая при компьютерной томографии скорость прогрессирования КАК у пациентов с КАК на момент включения в исследование, зависела только от степени исходной кальцификации клапана, и не зависела от возраста, пола, наличия факторов кардиоваскулярного риска, уровня фибриногена и клиренса креатинина, хотя наличие вышеприведенных факторов ассоциировалось с развитием КАК de novo. Опубликованные недавно результаты исследования SEAS [23], в котором оценивалась возможность влияния статинотерапии на скорость прогрессирования АС у пациентов с начальной степенью АС, свидетельствуют о возможности замедления темпа прогрессирования АС у пациентов с АС I степени при наличии гиперлипидемии, а в группе с АС II степени влияния на скорость прогрессирования не выявлено. Следовательно, у пациентов с КАК, у которых АС только начинает формироваться, прогрессирование стеноза может быть замедлено путем назначения фармакологических препаратов, в частности, статинов. Определение биохимических изменений, ассоциированных с формированием АС,

у пациентов с КАК, позволит выделить группу пациентов еще без АС, но нуждающихся в более частом проведении эхокардиокопии для своевременного выявления начальных признаков стенозирования аортального клапана, пока есть возможность фармакологического влияния на прогрессирование стеноза. В подавляющем большинстве опубликованных исследований изучалось влияние различных факторов на прогрессирование уже существующего АС.

Целью исследования являлась определение биохимических изменений, ассоциированных с формированием аортального стеноза у пациентов с кальцификацией аортального клапана с учетом пола.

Материал и методы. На базе кардиологического отделения Хмельницкой городской больницы в период 2008-2010 гг. выполнено поперечное исследование 109 пациентов с выявленной при проведении трансторакальной эхокардиокопии КАК с и без наличия стеноза АК. В зависимости от эхокардиоскопической картины и пола пациенты разделены на 4 группы: I группа – 25 мужчин с КАК без признаков АС, II группа – 25 мужчин с АС вследствие КАК, III группа – 34 женщины с КАК без признаков АС, IV группа – 25 женщин с АС вследствие КАК. Группы формировали таким образом, чтобы частота ишемической болезни сердца (ИБС) в группах была сопоставимой. Критерии не включения в исследование: врожденные пороки сердца, идиопатический пролапс митрального клапана, кардиомиопатии, воспалительные заболевания миокарда, перикардиты, ревматическая болезнь сердца и системные заболевания соединительной ткани, инфекционный эндокардит в анамнезе, вторичные артериальные гипертензии (АГ) эндокринного генеза, нарушение функции щитовидной и паращитовидной желез, острое нарушение мозгового кровообращения (период - 6 месяцев), заболевания суставов с выраженным воспалительным процессом, клинически значимые сопутствующие заболевания, требующие активного лечения, онкологические заболевания, психические расстройства и злоупотребление алкоголем, отказ пациента от участия в исследовании. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

При поступлении оценивали индекс массы тела (ИМТ), статус курения, наличие АГ, ИБС, сахарного диабета (СД), состояние костной ткани, тип поражения клапанов (изолированный КАК или сочетанное поражение АК и кольца митрального клапана - КАК/ККМК), проводили лабораторное обследование.

ИБС выявлена у 72 пациентов. 19 пациентов были госпитализированы по поводу острого инфаркта миокарда (ИМ), в том числе 7 пациентов с повторным ИМ; у 23 пациентов отмечен ИМ в анамнезе, в том числе у 3 пациентов – повторный. 20 пациентов госпитализированы с диагнозом „стабильная стенокардия напряжения”, 14 – с диагнозом „нестабильная стенокардия”, 4 – с диагнозом „атеросклеротический кардиосклероз”. АГ выявлена у 107 пациентов. У 10 пациентов был СД II типа. Сердечная недостаточность (СН) отмечалась у 104 пациентов, из них у 5-ти – СН со

сниженной фракцией выброса (ФВ<40%) (41 пациент – II ФК, 62 – III ФК, 1 – IV ФК по NYHA).

Для оценки липидного спектра крови определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП и ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) (ферментный колориметрический метод), аполипопротеинов А и В (апоА и апоВ) и липопротеина-а (ЛПa) (иммунотурбидиметрический метод) и соотношение апоВ/апоА. Состояние фильтрационной функции почек оценивали по плазменному уровню креатинина ферментным колориметрическим методом с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD для наборов без стандартизации креатинина. Состояние пуринового обмена изучали по плазменному уровню мочево́й кислоты (МК) ферментным колориметрическим методом. Для оценки состояния костной и соединительной ткани определяли уровни общего - методом колориметрии с О-крезолфталейном и ионизированного - методом измерения ион-селективными электродами кальция ($Ca_{\text{общ}}$ и $Ca_{\text{иониз}}$), дезоксипиридинолина (ДПИД) - иммуноферментным методом, щелочной фосфатазы (ЩФ) - колориметрическим методом, общего и свободного оксипролина - по методике П.Н. Шарая [5]. Определяли также уровень С-реактивного протеина (СРП) иммунотурбидиметрическим методом, фетуина А иммуноферментным методом (ELISA) с использованием реактивов фирмы BioVendor (Чехия).

Лабораторные исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе COBAS Integra 400 plus (Roche) с использованием реактивов Roche/Hitachi cobas c; часть исследований ($Ca_{\text{общ}}$, $Ca_{\text{иониз}}$, ДПИД) выполнена лабораторией DILA.

Эхокардиоскопия проводилась в М-, В-доплеровских режимах по стандартной методике на ультразвуковом диагностическом комплексе ULTIMA PA (Украина, Харьков). Степень кальциноза оценивали по А.К. Nightingale [33], степень АС - согласно рекомендациям ЕАЕ/АСЕ [10]. Наличие качественных признаков АС (ограничение систолического раскрытия с куполообразным выбуханием, створки на пике раскрытия не параллельны стенкам аорты) при пиковой скорости потока на АК до 2,5 м/с оценивали как начальные признаки стенозирования АК, АС I степени диагностировали при пиковой скорости потока на АК 2,6-2,9 м/с, АС II степени – при 3,0-3,9 м/с, АС III степени – при пиковой скорости потока на АК >4,0 м/с.

Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводили методом ультразвуковой денситометрии (ультразвуковой костный денситометр Lunar Achilles Plus, General Electric Healthcare, Германия). Денситометрию проводили пациентам, которые на момент обследования не имели острого коронарного синдрома (ОКС). Результаты выражали в виде индекса плотности костной ткани, который интерпретировали следующим образом: более 89% - норма, 89-68% - остеопения, менее 68% - остеопороз.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Excel и STATISTICA v.12.0 (StatSoft). Данные с нормальным распределением представлены как средняя величина (M) ± математическая ошибка средней (m); при распределении, отличном от нормального – медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентиль, соответственно). Сравнение абсолютных величин проводили с использованием критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни, относительных величин - кри-

терия χ^2 . Наличие связи между показателями оценивали с использованием ранговой корреляции Спирмена. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Клиническая характеристика групп пациентов приведена в таблице 1. Группы достоверно не отличались по возрасту, ИМТ, частоте регистрации АГ, ИБС и СД. В группах с наличием АС, как у мужчин, так и у женщин, наблюдали тенденцию к меньшей частоте регистрации ОКС, однако это не было статистически значимым.

Подобную тенденцию наблюдали относительно частоты регистрации ИМ, причем в группах женщин это отличие выявлено на границе статистической значимости ($p = 0,053$).

Частота регистрации курения в анамнезе у мужчин достоверно не отличалась, однако имела тенденцию к увеличению в группе с АС. Большинство исследователей отмечали связь скорости прогрессирования АС и курения [32,42,48,54], хотя в исследовании M. Briand et al. [13] эти данные не подтверждены.

В группах женщин достоверно чаще в сравнении с мужчинами регистрировали сочетанное поражение АК и КМК, отмечалась четкая тенденция к более частой регистрации сочетанного поражения АК/КМК в группах с АС, которая, однако, не достигала уровня статистической значимости. По степени тяжести АС группы мужчин и женщин достоверно не отличались. Данные о большей распространенности КМК и сочетанного поражения АК/КМК у женщин подтверждают данные предыдущих исследований [6]. Описана также ассоциация КМК с АС [6,16].

Группы женщин имели большую в сравнении с мужчинами частоту регистрации случаев снижения МПКТ (в группах с АС - достоверно), и достоверно меньший индекс плотности костной ткани. Достоверных отличий частоты регистрации случаев снижения МПКТ и индекса плотности костной ткани в зависимости от наличия АС ни у мужчин, ни у женщин не выявлено. Выявлено более частое развитие кальцификации сосудов, в т.ч. аорты и ее клапанов у пациентов с остеопорозом. Вопрос, имеются ли между развитием этих патологий причинно-следственные связи или эта ассоциация обусловлена только большей распространенностью остеопороза и КАК в старших возрастных группах, исследовался рядом авторов [3,17,47]. Описана связь наличия КМК и утраты костной массы у женщин в постменопаузе в отличие от мужчин и пациентов с КАК [17,47]. Н.Ю. Карпова и соавт. [3] выявили снижение МПКТ у 71% пациентов с КАК, причем выявлены два типа нарушений: первый тип - нарушение в области проксимального отдела бедра, наблюдался у 25% и зависел от конституциональных факторов, уровня общего кальция и маркеров резорбции костной ткани, что соответствует представлениям о сенильном остеопорозе; второй тип - нарушения в поясничном отделе позвоночника, отмечался у 75% пациентов, зависел от выраженности КАК, уровня ЩФ и остеокальцина и не зависел от антропометрических факторов. Для исследования МПКТ нами использована ультразвуковая денситометрия. Полученные результаты свидетельствуют о большей частоте случаев снижения МПКТ у женщин в сравнении с мужчинами, и при проведении корреляционного анализа выявлена обратная ассоциация наличия КМК и индекса плотности костной ткани у женщин - $r = (-0,399)$, $p = 0,009$, тогда как у мужчин статистически значимые ассоциативные связи отсутствовали.

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов с кальцификацией аортального клапана в зависимости от наличия аортального стеноза и пола

Показатели	Мужчины без АС, n=25	Мужчины с АС, n=25	Женщины без АС, n=34	Женщины с АС, n=25	Достоверность отличий между группами, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Возраст, года	72.0±9.5	72.8±5.3	74.5±6.8	73.0±6.4	0.528	0.618	0.174	0.669
ИМТ, кг/м ²	26.6 (24.9; 28.7)	25.7 (24.7; 28.7)	28.0 (24.4; 30.8)	26.8 (25.8; 30.4)	0.984	0.963	0.234	0.393
Курильщики, n (%)	3 (12)	6 (24)	0 (0)	0 (0)	0.298	1.0	0.068	0.009
Пациенты с АГ, n (%)	24 (96)	25 (100)	33 (97)	25 (100)	0.312	0.387	0.824	1.0
Пациенты с ИБС, n (%)	17 (68)	16 (64)	23 (67)	16 (64)	0.765	0.770	0.977	1.0
Пациенты с ОКС, n (%)	10 (40)	6 (24)	12 (35)	5 (20)	0.225	0.199	0.712	0.733
Пациенты с ИМ в анамнезе ¹ , n (%)	12 (48)	10 (40)	15 (44)	5 (20)	0.569	0.053	0.767	0.123
Пациенты с СД, n (%)	3 (12)	2 (8)	3 (9)	2 (8)	0.637	0.911	0.690	1.0
Пациенты с сочетанным поражением АК и КМК, n (%)	5 (20)	9 (36)	15 (44)	15 (60)	0.208	0.228	0.053	0.089
Пациенты с начальными признаками стенозирования АК, n (%)	-	13 (52)	-	10 (40)	-	-	-	0.395
Пациенты с АС I ст., n (%)	-	4 (16)	-	6 (24)	-	-	-	0.479
Пациенты с АС II ст., n (%)	-	5 (20)	-	5 (20)	-	-	-	1.0
Пациенты с АС III ст., n (%)	-	3 (12)	-	4 (16)	-	-	-	0.684
Обследованные на остеопороз (ультразвуковая денситометрия), n	16	20	22	20				
Пациенты со сниженной МПКТ, в т. ч.:	10 (62)	12 (60)	20 (91)	15 (75)	0.878	0.167	0.034	0.311
с остеопенией, n (%)	4 (25)	7 (35)	9 (41)	7 (35)	0.517	0.694	0.307	1.0
с остеопорозом, n (%)	6 (37)	5 (25)	11 (50)	8 (40)	0.418	0.516	0.444	0.311
Индекс плотности костной ткани, %	83 (66; 93)	87 (70; 90)	70 (61; 78)	73 (61; 88)	0.848	0.435	0.025	0.086

примечания: КМК – кольцо митрального клапана, МПКТ – минеральная плотность костной ткани.

¹ - включая острый ИМ и ИМ в анамнезе

В таблице 2 приведены результаты анализа биохимических показателей пациентов с КАК в зависимости от наличия АС и пола. Подавляющее большинство пациентов имели проатерогенные изменения липидного профиля – повышенный уровень ЛПНП и сниженный уровень ЛПВП. Уровень ЛПНП был выше у женщин в сравнении с мужчинами (в группе без АС – достоверно). Как у мужчин, так и женщин в группах с АС показатели уровня ЛПНП были более низкими, а ЛПВП – более высокими в сравнении с группами без АС, показатель уровня ТГ был выше в группах с АС в сравнении с группами без АС (в группах женщин – достоверно). Аналогичные тенденции выявлены в показателях уровня аполипопротеинов. Данные предыдущих ис-

следований описывают влияние гиперхолестеринемии на прогрессирование уже существующего АС. Некоторые авторы описывают более быстрое прогрессирование АС (либо КАК) у пациентов с атерогенной дислипидемией [42,44,49,54]. В других исследованиях влияния гиперхолестеринемии на прогрессирование АС не отмечено [13,31,32]. D.S. Owens et al. [41], используя результаты большого популяционного исследования MESA, получили данные о значении повышенного уровня ЛПНП как фактора риска АС только в возрастной группе до 65 лет и описали достоверное снижение уровня ОХС и ЛПНП у пациентов с тяжелым АС в сравнении с легким АС.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют об отсутствии значительных отличий

Таблица 2. Анализ биохимических показателей пациентов с кальцификацией аортального клапана в зависимости от наличия аортального стеноза и пола

Показатели	Мужчины без АС, n=25	Мужчины с АС, n=25	Женщины без АС, n=34	Женщины с АС, n=25	Достоверность отличий между группами, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Общий холестерин, ммоль/л	4.54 (4.17; 5.10)	4.51 (4.31; 4.85)	5.00 (4.53; 5.31)	5.36 (4.88; 5.67)	0.734	0.066	0.027	0.0001
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2.95 (2.67; 3.53)	2.89 (2.80; 3.23)	3.32 (2.98; 3.70)	3.20 (2.76; 3.43)	0.884	0.357	0.032	0.269
Холестерин ЛНВП, ммоль/л	0.91 (0.79; 1.05)	0.94 (0.87; 0.98)	0.98 (0.85; 1.06)	1.07 (0.94; 1.46)	0.892	0.028	0.713	0.008
Триглицериды, ммоль/л	1.22 (0.99; 1.50)	1.37 (1.07; 1.87)	1.33 (1.18; 1.71)	1.92 (1.64; 2.45)	0.140	0.0001	0.177	0.002
Аполипопротеин А, г/л	1.20 (1.06; 1.45)	1.35 (1.22; 1.50)	1.55 (1.43; 1.68)	1.58 (1.54; 1.86)	0.062	0.133	0.0001	<0.0001
Аполипопротеин В, г/л	0.94 (0.79; 1.29)	0.89 (0.79; 1.01)	1.04 (0.97; 1.21)	1.09 (0.97; 1.19)	0.535	0.713	0.035	0.016
АпоВ/апоА	0,76 (0,48; 1,35)	0,66 (0,51; 0,82)	0,69 (0,53; 0,92)	0,62 (0,48; 0,85)	0,053	0,077	0,137	0,455
Липопротеин(а), г/л	0.16 (0.09; 0.34)	0.45 (0.29; 0.64)	0.31 (0.19; 0.52)	0.19 (0.09; 0.32)	0.002	0.123	0.055	0.003
СКФ, мл/хв/1,73 м ²	79.7 (67.6; 118.7)	76.3 (58.5; 89.9)	75.4 (53.0; 95.6)	61.8 (51.4; 73.2)	0.200	0.097	0.158	0.079
Мочевая кислота, ммоль/л	0.275 (0.195; 0.335)	0.338 (0.250; 0.445)	0.236 (0.141; 0.297)	0.372 (0.281; 0.407)	0.068	0.0007	0.219	0.552
СРП, мг/л	3.11 (0.97; 4.61)	5.69 (5.35; 6.70)	3.85 (3.24; 5.14)	6.31 (5.11; 8.42)	0.0003	0.0002	0.051	0.272
Щелочная фосфатаза, У/л	50.6 (47.0; 61.9)	53.3 (47.0; 68.4)	58.6 (49.6; 69.6)	64.3 (54.7; 73.5)	0.628	0.452	0.167	0.165
Оксипролин общий, мкмоль/л	23.3 (20.7; 27.9)	29.6 (23.1; 36.2)	23.1 (20.4; 25.6)	25.1 (23.4; 27.9)	0.005	0.011	0.416	0.071
Оксипролин свободный, мкмоль/л	12.5 (11.2; 16.5)	15.1 (13.0; 18.9)	12.1 (10.4; 13.6)	13.7 (12.8; 15.1)	0.019	0.002	0.195	0.157
ДПИД, Пирид нмоль/креатинин ммоль	4.5 (3.8; 6.3)	8.1 (7.2; 10.1)	8.1 (6.1; 10.9)	10.2 (8.6; 14.3)	<0.0001	0.013	<0.0001	0.013
Кальций общий, ммоль/л	2.31 (2.23; 2.41)	2.37 (2.32; 2.44)	2.38 (2.28; 2.45)	2.41 (2.32; 2.46)	0.184	0.231	0.330	0.313
Кальций ионизированный, ммоль/л	1.17 (1.14; 1.19)	1.17 (1.15; 1.21)	1.18 (1.15; 1.21)	1.18 (1.16; 1.19)	0.460	0.914	0.509	0.838
Фетуин А, нг/мл	29.9 (27.8; 31.1)	27.6 (25.2; 29.4)	27.2 (23.4; 29.5)	26.1 (25.3; 30.0)	0.073	0.549	0.027	0.876

примечания: ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, апоА – аполипопротеин А, апоВ – аполипопротеин В, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРП – С-реактивный протеин, ДПИД - дезоксипиридинолин

в показателях уровня липидов в зависимости от наличия АС и о более низкой частоте регистрации ОКС и ИМ в группах с АС. Следует предположить генетическую гетерогенность пациентов с АС с различной степенью ассоциации с атеросклерозом коронарных сосудов. Генетические исследования

АС, обусловленного кальцификацией, проведенные на различных выборках, демонстрируют противоречивые результаты относительно ассоциации с определенными генами, причастными к развитию атеросклероза [9,11,35,37,39,45]. Описано бессимптомное течение обусловленного кальци-

фикацией АС с манифестацией в виде СН, обмороков или симптоматической стенокардии и повышение риска ИМ и кардиоваскулярной смерти у пациентов с КАК [14,20,40].

Уровень ЛП(а) был достоверно высоким в группе мужчин с АС в сравнении с мужчинами без АС и достоверно не отличался в группах женщин. Полученные данные аналогичны результатам других исследователей [27,50,53]. При проведении корреляционного анализа в группе мужчин выявлена ассоциативная связь уровня ЛП(а) с наличием ИБС ($r=0,322$, $p=0,022$), АС ($r=0,449$, $p=0,001$) и позитивная корреляционная связь с уровнями ОХС ($r=0,257$, $p=0,071$), ЛПНП ($r=0,416$, $p=0,003$), СРП ($r=0,343$, $p=0,015$). При этом связи уровня ЛП(а) с возрастом, СД, ОКС не выявлено. Выявлена ассоциация с наличием ИМ, однако статистически недостоверная ($r=0,217$, $p=0,131$). В группе женщин связи уровня ЛП(а) с возрастом, наличием ИБС, ОКС, ИМ, СД, АС, СРП не выявлено, получены данные о корреляции уровня ЛП(а) и ОХС ($r=0,130$, $p=0,325$), ЛПНП ($r=0,211$, $p=0,108$), однако эти результаты статистически недостоверны. Отсутствие связи уровня ЛП(а) с АС у женщин следует объяснить недостаточным количеством выборки, значительной вариабельностью уровня ЛП(а) в популяции, и, возможно, генетическими особенностями обследуемой выборки.

Уровни СКФ были более низкими в группах пациентов с наличием АС (у женщин – на границе статистической достоверности) и у женщин в сравнении с мужчинами как в группах без АС, так и при наличии АС. Описана большая скорость прогрессирования АС у пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии, у таких пациентов дополнительным фактором риска являлось нарушение обмена кальция [29], и у пациентов с более высоким уровнем креатинина [42].

Как среди мужчин, так и среди женщин, в группах с АС уровень МК был достоверно более высоким, что подтверждено данными других исследователей [15,18].

Ранее описана ассоциация повышенного уровня СРП с КАК и АС [7,21,41] и снижение уровня СРП после протезирования АК [22]. В то же время Novaro et al. [34] констатировали отсутствие связи уровня СРП с наличием АС и прогрессированием КАК до АС. Показатели уровня СРП в проведенном нами исследовании были достоверно более высокими в группах с АС в сравнении с группами без АС, как у мужчин, так и женщин.

Данные об ассоциации уровня кальция и АС противоречивы – некоторые авторы описывают более низкие уровни общего и ионизированного кальция при АС [1,3,38], другие выявили связь между АС и повышением уровня кальция [8,24,51] и как следствие, повышение риска внезапной смерти [52]. Исследователями Sugihara N. et al. не выявлена связь между уровнями гуморальных показателей обмена кальция и наличием КАК и КМК [47]. В обследуемой нами выборке уровни общего и ионизированного кальция достоверных различий в зависимости от пола и наличия АС не имели. У большинства пациентов показатель уровня ионизированного кальция находился на нижней границе референтных значений.

Уровень ЩФ как у мужчин, так и женщин был несколько выше в группах с АС, хотя и недостоверно. Аналогичные данные получены Н.А. Карповой и соавт. [3], которые связывали выявленные изменения с большей частотой случаев снижения МПКТ у пациентов с КАК. Следует указать, что ни в вышеприведенном исследовании, ни в нашем другие маркеры холестаза не исследованы.

Кальцификация аортального клапана долгое время рассматривалась как процесс пассивного отложения солей кальция в тканях аортального клапана. Лишь относительно недавними исследованиями было установлено, что это активный процесс, имеющий общие черты с атеросклерозом и костеобразованием, для которого характерны приобретение клетками соединительнотканного матрикса аортального клапана на определенном этапе фенотипа остеобластов и продукция медиаторов, характерных как для остеогенеза, так и для резорбции костной ткани, как локально, так и системно [24,46]. В связи с этим некоторые авторы исследовали ассоциацию обусловленного кальцификацией АС с маркерами костной резорбции и дезорганизации соединительной ткани [1,3,24].

Изучены уровни ДПИД и общего и свободного оксипролина, так как кроме изменений при синдроме дисплазии соединительной ткани, описаны также изменения уровня оксипролина при артериальной гипертензии и приобретенных пороках сердца [4]. Уровни общего и свободного оксипролина в группах пациентов с АС были достоверно более высокими в сравнении с группами без АС, как у мужчин, так и женщин. Уровень ДПИД был достоверно выше у женщин в сравнении с мужчинами в обеих группах, и достоверно отличался в зависимости от наличия АС у мужчин и женщин. Корреляционный анализ выявил связь уровня ДПИД с индексом плотности костной ткани ($r=(-0,542)$, $p=0,0006$ у мужчин и $r=(-0,490)$, $p=0,0009$ у женщин), наличием АС ($r=0,623$, $p<0,0001$ у мужчин и $r=0,325$, $p=0,012$ у женщин) и ассоциацию уровней общего и свободного оксипролина с наличием АС ($r=0,399$, $p=0,004$ и $r=0,335$, $p=0,017$ у мужчин и $r=0,333$, $p=0,009$ и $r=0,402$, $p=0,002$ у женщин, соответственно).

Фетуин А считается потенциальным циркулирующим ингибитором эктопической кальцификации. Рядом авторов исследовалась возможность ассоциации снижения уровня фетуина А с КАК. Описано более частое развитие КАК и АС у пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии, при низком уровне фетуина А [36], ассоциация сниженного уровня фетуина А с наличием КАК, КМК и АС [12,25,26,28] и более быстрым прогрессированием АС у пациентов, не нуждающихся в диализе [29]. Kubota N. et al. [30] не обнаружили связи уровня фетуина А с прогрессированием АС. В нашем исследовании уровень фетуина А имел тенденцию к более низким значениям при АС, однако эти отличия были достоверными только в группах мужчин.

Выводы. У мужчин с КАК наличие АС ассоциировалось с повышенными показателями уровней ЛП(а), СРП, МК, общего и свободного оксипролина, ДПИД и со сниженным фетуином А; у женщин - с повышенными уровнями ОХС и ТГ, СРП, МК, общего и свободного оксипролина и ДПИД. Выявленные гендерные отличия свидетельствуют о многофакторности процесса кальцификации АК в различных патофизиологических механизмах формирования АС в мужской и женской популяциях и нуждаются в проверке в проспективном исследовании с включением большего количества пациентов.

Работа выполнена в рамках НИР „Кальцификация клапанов сердца в сочетании с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, патогенетические параллели с различными метаболическими факторами, предикторы и механизмы прогрессирования миокардиальной дисфункции и развития различных осложнений, оптимизация лечения”, государственный учетный номер 0215 U 006271, государственный регистрационный номер 0110 U 007682.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андропова ОВ Прогнозирование формирования и прогрессирования дегенеративного аортального стеноза по факторам риска. [Автореферат диссертации на соискание учен. степ. канд. мед. наук]. М.: Российский государственный мед. ун-т; 2005. 28 с.
2. Иванов ВП, Юзвизица ОВ, Баранова ОЛ. Гендерно-вікові особливості типів враження клапанів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та наявністю кальцифікації клапанів серця. Кримський терапевтичний журнал. 2010;2(2):42-8.
3. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Шостак Н.А., Казакова Т.В. Кальцинированный аортальный стеноз и остеопороз: общие механизмы и перспективы фармакологической коррекции. Клиницист. 2011;5(2):86-93.
4. Чурилина АВ, Москалюк ОН. Нарушение метаболизма соединительной ткани при некоторых патологических состояниях у детей. Здоровье ребенка. 2006; 1(1): 25-9.
5. Шараев ПН. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови. Лаб. дело. 1981;5: 283-5.
6. Adler Y, Fink N, Spector D, Wiser I, Sagie A. Mitral annulus calcification — a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. Atherosclerosis. 2001;155:1–8
7. Agmon Y, Khandheria BK, Tajik AJ, Meissner I, Sicks JD, O’Fallon WM et al. Inflammation, infection, and aortic valve sclerosis; Insights from the Olmsted County (Minnesota) population. Atherosclerosis. 2004;174(2):337-342.
8. Akat K, Kaden JJ, Schmitz F, Klomfass S et al. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function. Am J Cardiol. 2010 Mar 15;105(6):862-4.
9. Avakian SD, Annicchino-Bizzacchi JM, Grinberg M., Ramires J.A., Mansura A.P. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. Clin Genet. 2001; 60(5):381-4.
10. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur J Echocardiogr. 2009; 10(3):479.
11. Bella JN, Tang W, Kraja A, Rao DC, Hunt SC, Miller MB et al. Genome-Wide Linkage Mapping for Valve Calcification Susceptibility Loci in Hypertensive Sibships. The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. Hypertension. 2007;49:453.
12. Bortnick AE, Bartz TM, Ix JH, Chonchol M, Reiner A, Cushman M et al. Association of inflammatory, lipid, and mineral markers with cardiac calcification in older adults. Heart. 2016. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309404.
13. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, Mathieu P, Cartier A, Després J-P et al. Metabolic Syndrome Negatively Influences Disease Progression and Prognosis in Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol, 2006; 47:2229-36.
14. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, O’Neill CS, George PB, Gangasani SR et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. J Am Coll Cardiol. 2004;43:169-75.
15. Chang K, Yokose C, Tenner C, Oh C, Donnino R, Choy-Shan A et al. Association Between Gout and Aortic Stenosis. Am J Med. 2017 Feb; 130(2): 230.e1–230.e8.
16. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES et al. The Risk of the Development of Aortic Stenosis in Patients With “Benign” Aortic Valve Thickening. Arch Intern Med. 2002;162:2345-7.
17. Davutoglu V, Yilmaz M, Soyuncu S, Celen Z, Turkmen S, Sezen Y et al. Mitral annular calcification is associated with osteoporosis in women. Am Heart J. 2004;147(6):1113-6.
18. Demir B, Caglar IM, Ugurlucan M, Ozde C, Tureli HO, Cifci S et al. The relationship between severity of calcific aortic stenosis and serum uric acid levels. Angiology. 2012 Nov;63(8):603-8.
19. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, Romeo C, Cervesato E, Pavan D. et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. Am J Cardiol. 2003;91:99. doi: 10.1016/S0002-9149(02)03011-4.
20. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. Circulation. 2005; 111:3316-26.
21. Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, Piccolo P, Possati G, De Bonis M et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. J Am Coll Cardiol, 2001; 38:1078-82.
22. Gerber IL, Stewart RA, Hammett CJ, Legget ME, Oxenham H, West TM et al. Effect of aortic valve replacement on c-reactive protein in nonrheumatic aortic stenosis. Am J Cardiol. 2003 Nov 1;92(9):1129-32.
23. Greve AM, Bang CN, Boman K, Egstrup K, Forman JL, Kesäniemi YA et al. Effect Modifications of Lipid-Lowering Therapy on Progression of Aortic Stenosis (from the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] Study). Am J Cardiol. 2018 Mar 15;121(6):739-745
24. Hekimian G, Boutten A, Flamant M, Duval X, Dehoux M, Benessiano J et al. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and secondary hyperparathyroidism in elderly patients—the COFRASA study. European Heart Journal. 2013;34(25):1915-22.
25. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Kettler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. Circulation. 2007;115(19):2533-9.
26. Kaden JJ, Reinöhl JO, Blesch B, Brueckmann M, Haghi D, Borggrefe M et al. Systemic and local levels of fetuin-A in calcific aortic valve stenosis. Int J Mol Med. 2007;20(2):193-7.
27. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Aortic Valve Stenosis in the General Population. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(5):478-80.
28. Kapelouzou A, Tsourelis L, Kaklamanis L, Degiannis D, Kogerakis N, Cokkinos DV. Serum and tissue biomarkers in aortic stenosis. Glob Cardiol Sci Pract. 2015;2015(4):49.
29. Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, Mühlenbruch G, Stanzel S, Günther RW et al. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients. Eur Heart J. 2009;30(16):2054-61.
30. Kubota N, Messika-Zeitoun D. Influence of fetuin-a level on progression of calcific aortic valve stenosis. The COFRASA - GENERAC Study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(2):130-6.
31. Messika-Zeitoun D., Bielak L.F., Peyser P.A., Sheedy P.F., Turner S.T., Nkomo V.T., Breen J.F., Maalouf J., Scott C., Tajik A.J., Enriquez-Sarano M. Aortic Valve Calcification. Determinants and Progression in the Population. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2007;27:642.
32. Ngo MV, Gottdiener JS, Fletcher RD, Fernicola DJ, Gersh B.J. Smoking and obesity are associated with the progression of aortic stenosis. Am J Geriatr Cardiol. 2001 Mar-Apr;10(2):86-90.
33. Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. Heart. 2005;91:1389-93
34. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M,

Psaty BM et al. Clinical Factors, But Not C-Reactive Protein, Predict Progression of Calcific Aortic-Valve Disease. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:1992-8.

35. Novaro GM, Sachar R, Pearce GL, Sprecher DL, Griffin BP. Association Between Apolipoprotein E Alleles and Calcific Valvular Heart Disease. *Circulation.* 2003;108:1804.

36. Odamaki M, Shibata T, Takita T, Kumagai H. Serum fetuin-A and aortic calcification in hemodialysis patients *Kidney International* (2005); 68:2915

37. Ortlepp JR, Pillich M, Mevissen V, Krantz C, Kimmel M, Autschbach R et al. APOE alleles are not associated with calcific aortic stenosis. *Heart.* 2006; 92:1463-6.

38. Ortlepp JR, Pillich M, Schmitz F, Mevissen V, Koos R, Weiss S et al. Lower serum calcium levels are associated with greater calcium hydroxyapatite deposition in native aortic valves of male patients with severe calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2006 Jul;15(4):502-8.

39. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, Weiß S, Huster J, Dronskowski R et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *European Heart Journal.* 2004;25(6):514-22.

40. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999; 341: 142–147.

41. Owens DS, Katz R, Johnson E, Shavelle DM, Probstfield JL, Takasu J et al. The Interaction of Age with Lipoproteins as Predictors of Aortic Valve Calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Intern Med.* 2008 Jun 9; 168(11): 1200–7.

42. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New Insights Into the Progression of Aortic Stenosis. Implications for Secondary Prevention. *Circulation.* 2000; 101: 2497.

43. Perkovic V, Hunt D, Griffin SV, du Plessis M, Becker GJ. Accelerated progression of calcific aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2003;94(2):40-45.

44. Pohle K, Mäffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG et al. Progression of Aortic Valve Calcification. Association With Coronary Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Factors. *Circulation.* 2001;104:1927.

45. Probst V, Le Scouarnec S, Legendre A, Jousseau V, Jaaffar P, Nguyen J-M et al. Familial Aggregation of Calcific Aortic Valve Stenosis in the Western Part of France. *Circulation.* 2006;113:856-60.

46. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M et al. Human Aortic Valve Calcification Is Associated With an Osteoblast Phenotype. *Circulation.* 2003 May 6; 107(17): 2181–2184.

47. Sugihara N, Matsuzaki M. The influence of severe bone loss on mitral annular calcification in postmenopausal osteoporosis of elderly Japanese women. *Jpn Circ J.* 1993 Jan;57(1):14-26.

48. Takasu J, Shavelle DM, O'Brien KD, Babaei A, Rosales J, Mao S et al. Association between progression of aortic valve calcification and coronary calcification: assessment by electron beam tomography. *Acad Radiol.* 2005;12(3):298-304.

49. Tastet L, Capoulade R, Shen M, Clavel M, Cote N, Mathieu P et al. ApoB/ApoA-I Ratio is Associated With Faster Hemodynamic Progression of Aortic Stenosis: Results From the PROGRESSA (Metabolic Determinants of the Progression of Aortic Stenosis) Study. *J Am Heart Assoc [Internet]* 2018 Feb [cited 2018 Apr 19]; Available from: <http://jaha.ahajournals.org/>

50. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368:503-12.

51. Wald DS, Bestwick JP. Association between serum calcium, serum phosphate and aortic stenosis with implications for prevention. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2018;25(5): 551-6.

52. Wald DS, Bangash FA, Morris JK, Wald NJ. Mortality from aortic stenosis: prospective study of serum calcium and phosphate. *J Intern Med.* 2017 Apr;281(4):407-411.

53. Yanagawa B, Gupta N. A genetic advance: lipoprotein(a) in aortic stenosis. *Clinical Lipidology.* 2013; 8(3):307-9.

54. Yilmaz MB, Guray U, Guray Y, Cihan G, Caldir V, Cay S et al. Lipid profile of patients with aortic stenosis might be predictive of rate of progression. *Am Heart J.* 2004 May;147(5):915-8.

SUMMARY

CHANGES IN BIOCHEMICAL MARKERS ASSOCIATED WITH AORTIC STENOSIS DEVELOPMENT IN PATIENT WITH AORTIC VALVE CALCIFICATION ACCORDING TO GENDER

Ivanov V., Iuzvyshyna O., Baranova O., Savitska Y., Sukharev V.

Viinitsa National Pirogov Memorial Medical University, Faculty of Postgraduate Education, Department of Therapeutic Disciplines with the Course of General Practice-Family Medicine (Khmelnitskiy), Ukraine

The study aimed at identifying the biochemical changes associated with formation of aortic stenosis in patients with aortic valve calcification according to gender.

In 109 patients with aortic valve calcification revealed during echocardiography clinical (age, body mass index, smoking, arterial hypertension, coronary artery disease, diabetes mellitus), laboratory and instrumental (blood lipids, including lipoprotein (a) (LP(a)), apolipoproteins A and B, C-reactive protein (CRP), uric acid (UA), glomerular filtration rate, alkaline phosphatase, deoxypyridinoline (DPD), oxypoline, fetuin A, total and ionized calcium, bone mineral density) characteristics were assessed according to gender.

Increased levels of LP (a) (0,45 (0,29; 0,64) versus 0,16 (0,09; 0,34) g/l, p=0,002), CRP (5,69 (5,35; 6,70) vs 3,11 (0,97; 4,61) mg/l, p=0,0003), UA (0,338 (0,250; 0,445) vs 0,275 (0,195; 0,335) mmol/l, p=0,068), total (29,6 (23,1; 36,2) vs 23,3 (20,7; 27,9) mmol/l, p=0,005) and free (15,1 (13,0; 18,9) vs 12,5 (11,2; 16,5) mmol/l, p=0,019) oxypoline, DPD (8,1 (7,2; 10,1) vs 4,5 (3,8; 6,3) Pyrid nmol/creatinine mmol, p<0,0001) and decreased level of fetuin A (27,6 (25,2; 29,4) vs 29,9 (27,8; 31,1) ng/ml, p=0,073) were revealed in patients with AS in man groups; and increased levels of total cholesterol (5,36 (4,88; 5,67) vs 5,0 (4,53; 5,31) mmol/l, p=0,066), triglycerides (1,92 (1,64; 2,45) vs 1,33 (1,18; 1,71) mmol/l, p=0,0001), CRP (6,31 (5,11; 8,42) vs 3,85 (3,24; 5,14) mg/l, p=0,0002), UA (0,372 (0,281; 0,407) vs 0,236 (0,141; 0,297) mmol/l, p=0,0007), total (25,1 (23,4; 27,9) vs 23,1 (20,4; 25,6) mmol/l, p=0,011) and free (13,7 (12,8; 15,1) vs 12,1 (10,4; 13,6) mmol/l, p=0,002) oxypoline, DPD (10,2 (8,6; 14,3) vs 8,1 (6,1; 10,9) Pyrid nmol/creatinine mmol, p=0,013) – in woman groups.

Keywords: aortic valve calcification, aortic stenosis, biochemical markers, gender features.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ФОРМИРОВАНИЕМ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА
У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ПОЛА

Иванов В.П., Юзвизица Е.В., Баранова О.Л., Савицкая Ю.В., Сухарев В.А.

Винницкий национальный университет им. Н.И.Пирогова, факультет последипломного образования,
кафедра терапевтических дисциплин с курсом общей практики-семейной медицины, Хмельницкий, Украина

Целью исследования явилась оценка возможности выявления биохимических изменений, ассоциированных с формированием аортального стеноза у пациентов с кальцификацией аортального клапана с учетом пола.

У 109 пациентов с выявленной при проведении эхокардиографии кальцификацией аортального канала (КАК) оценивали клинические (возраст, индекс массы тела, курение, наличие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета) и лабораторно-инструментальные (липидограмма, в т.ч. липопротеин(а) - ЛП(а), аполипопротеины А и В, С-реактивный протеин - СРП, мочевая кислота - МК, скорость клубочковой фильтрации, щелочная фосфатаза, дезоксиридинолин - ДПИД, оксипролин, фетуин А, общий и ионизированный

кальций, состояние костной ткани) показатели в зависимости от пола и наличия АС.

В результате проведенного исследования выявлено, что у мужчин с КАК наличие АС ассоциировалось с повышенными показателями уровней ЛП(а), СРП, МК, общего и свободного оксипролина, ДПИД и со сниженным фетуином А; у женщин - с повышенными уровнями ОХС и ТГ, СРП, МК, общего и свободного оксипролина и ДПИД. Выявленные гендерные отличия свидетельствуют о многофакторности процесса кальцификации АК в различных патофизиологических механизмах формирования АС в мужской и женской популяциях и нуждаются в проверке в проспективном исследовании с включением большего количества пациентов.

რეზიუმე

აორტის სტენოზის ფორმირებასთან ასოცირებული ბიოქიმიური პარამეტრების ცვლილებები
აორტის სარქველის კალციფიკაციით პაციენტებში სქესის გათვალისწინებით

ვ. ივანოვი, ე. იუზვიშინა, ო. ბარანოვა, ი. სავიციკაია, ვ. სუხარევი

ვინიციის ნ. პიროგოვის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, დიპლომის შემდგომი განათლების ფაკულტეტი,
თერაპიული დისციპლინების კათედრა ზოგადი პრაქტიკის-საოჯახო მედიცინის კურსით, ხმელნიცი, უკრაინა

ბოლო პერიოდის კვლევებმა აჩვენა მედიკამენტური ზემოქმედების შესაძლებლობა აორტის სტენოზის პროგრესირებაზე მისი ფორმირების ადრეულ ეტაპზე, ასევე, აორტის სტენოზის ფორმირებასთან ასოცირებული ფაქტორების ძიების აქტუალობა პაციენტებში აორტის სარქველის კალციფიკაციით (ასკ).

109 პაციენტში, ექოკარდიოგრაფიულად გამოვლენილი ასკ-ით, შეფასდა კლინიკური (ასაკი, სხეულის მასის ინდექსი, თამბაქოს მოხმარება, ჰიპერტენზიის, გულის იშემიური დაავადების და დიაბეტის მჩვენებლები) და ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული (ლიპიდოგრამა, მათ შორის - Lp(a), აპოლიპოპროტეინები A და B, C-რეაქტიული ცილა, შარდმჟავა, გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე, ტუტე ფოსფატაზა, დეზოქსირიპიდოლინი, ოქსიპროლინი, ფეტუინი A, საერთო და იონიზებული კალციუმი, ძვლის ქსოვილის მდგომარეობა) მონაცემები სქესის

და აორტის სტენოზის არსებობის გათვალისწინებით.

ჩატარებული კვლევით დადგენილია, რომ აორტის სარქველის კალციფიკაციის მქონე მამაკაც პაციენტებში აორტის სტენოზის არსებობა ასოცირდება Lp(a)-ს, C-რეაქტიული ცილის, შარდმჟავას, თავისუფალი და საერთო ოქსიპროლინის, დეზოქსირიპიდოლინის მჩვენებლის მატებასთან და ფეტუინი A-ს შემცირებასთან, ქალებში კი - C-რეაქტიული ცილის, შარდმჟავას, თავისუფალი და საერთო ოქსიპროლინის და დეზოქსირიპიდოლინის მატებასთან. გამოვლენილი გენდერული განსხვავებანი მოწმობს აორტის სარქველის კალციფიკაციის პროცესის მრავალფაქტორულობის და, შესაძლოა, განსხვავებების შესახებ აორტის სტენოზის ფორმირების სხვადასხვა პათოფიზიოლოგიურ რგოლში მამაკაცებისა და ქალების პოპულაციაში. ეს საკითხი მოითხოვს დადასტურებას პროსპექტიული კვლევით დიდი რაოდენობის პაციენტთა ჩართულობით.

БИОМАРКЕР ST2 КАК НОВЫЙ ПРЕДИКТОР ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Копица Н.П., Гилёва Я.В., Вишневская И.Р., Петюнина О.В.

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

Острое почечное повреждение (ОПП) при остром инфаркте миокарда (ОИМ) включает широкий спектр изменений, от умеренного до тяжелого ухудшения функции почек [7]. Неадекватная почечная перфузия, повышенное внутрибрюшное давление и пассивная перегрузка почек могут осложниться развитием ОПП.

В ряде исследований показано, что риск ОПП при ОИМ составляет от 10 до 27% [3,11,12,15,17,18], а в случае, когда ОИМ осложняется кардиогенным шоком - 50% [2,10]. Незначительное снижение функции почек возникает у 18-60% пациентов с ОИМ и ассоциируется с повышенным риском смерти [22,25,26].

Данные глобального регистра острых коронарных событий GRACE свидетельствуют о том, что у больных ОИМ при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 30-60 мл/мин/1,73 м² риск смерти повышается в 2,09 раза, при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² - почти в 4 раза [21], и не случайно креатинин ключев в шкалу GRACE [28]. Однако креатинин, как маркер ОПП, имеет существенные недостатки - повышение его уровня в сыворотке крови является отсроченным показателем функциональных изменений СКФ, что отстает от структурных изменений, происходящих в почках на ранней стадии ОПП [16].

Хорошо изучена роль N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (НТ-проМНП), диагностического и прогностического маркера сердечной недостаточности (СН). Его повышение достоверно предсказывает формирование СН и нарушение почечной функции у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [3]. Именно НТ-проМНП и является маркером, подтверждающим тесную взаимосвязь между функциями сердца и почек [23].

ST2 (стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2), состоящий из трансмембранного лиганда (ST2L) и его растворимой формы (sST2), являясь представителем семейства рецепторов интерлейкин-1, определен как новый биомаркер биомеханического стресса [10,12,17,18,29] и как лиганд рецептора интерлейкин-33 (ИЛ-33), который ослабляет его кардиопротекторные свойства [7]. В исследовании [19] определена клеточная экспрессия ИЛ-33 и ST2 в тканях почек на фоне сопутствующего повреждения и установлено, что тубулоинтерстициальные клетки являются основным источником ИЛ-33 в почках. Однако, несмотря на установленные его прогностические свойства, роль sST2 в кардиоренальном континуме изучена недостаточно [1,5,6,8].

Целью исследования явилось определить роль биомаркера sST2 в стратификации риска развития острого почечного повреждения у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Материал и методы. В исследование включено 103 пациента с ОИМпST, из них 75 (72,8%) мужчин и 28 (27,2%) женщин, средний возраст 61,85±12,23 лет. Пациенты госпитализированы в отделение интенсивной терапии «Национального института терапии им. Л.Т. Малой НАМНУ» в течение первых суток ОИМпST в 2014-2016 гг. Пациентам проводилась селективная коронароангиография (СКАГ) с

последующим стентированием инфаркт-зависимой артерии в ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМНУ». Группу контроля составили 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с обследуемыми больными.

Диагноз ОИМпST устанавливали на основании данных клинических, электрокардиографических и биохимических исследований в соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению ОИМпST (2017г.) Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен комиссией по вопросам этики и деонтологии при ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМНУ» протокол №12 от 21.10.15.

Критерии включения в исследование - пациенты с ОИМпST, поступившие в стационар в течение 24 часов после начала симптомов и давшие согласие на участие в нем. Критериями исключения являлись: отказ от подписания информированного согласия, инфекционные и воспалительные заболевания в стадии обострения, терминальная почечная недостаточность (потребность в гемодиализе), острая печеночная недостаточность, невозможность выполнить протокол исследования.

Реперфузионная терапия проводилась следующим образом: первичное чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) - 28 (27,2%), тромболизис - 28 (27,2%), тромболизис с последующим ЧКВ - 27 (26,2%), 20 (19,4%) пациентов отказались от реперфузии по личным причинам. Стеноз одного сосуда наблюдался у 17 (32,7%), многососудистое поражение коронарных артерий - у 35 (67,3%) больных. В течение всего периода лечения ОИМпST пациенты получали терапию согласно стандартному протоколу.

Эхокардиография осуществлялась при поступлении пациента в стационар на аппарате MedisonSonoAceX6 (Корея), оценивали конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объем левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры ЛЖ, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону, диаметр левого предсердия (ЛП), диастолическую дисфункцию ЛЖ - максимальную скорость раннего диастолического наполнения E (м/с), максимальную скорость предсердного диастолического наполнения A (м/с), их соотношение E/A.

С помощью классификации AKIN (KDIGO, 2013) [14] оценивали ОПП у 68 больных, которые в последующем были разделены на 2 группы: I - 23 пациента с повышенным уровнем креатинина в сыворотке крови более чем на 26,4 мкмоль/л в течение 48 часов, что соответствует первой и выше стадии ОПП, II группа - 45 больных, у которых указанной динамики креатинина не выявлено. Уровень sST2 определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов «Presage ST2 Assay», Critical Diagnostics (США), N-терминального про В-типа натрийуретического пептида - с использованием набора «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (Россия).

Статистическая обработка полученных данных проведе-

на с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США). Категорийные переменные выражены в цифрах и процентах, тест χ^2 -Пирсона использовался для сравнения переменных между исследуемыми группами. Для определения взаимосвязи между уровнем sST2 и изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ (коэффициент корреляции Пирсона, Спирмана). Межгрупповые различия качественных признаков оценивали с использованием U-критерия Манна-Уитни. Receiver operating system "ROC" использован для оценки дискриминационной способности биомаркеров. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при $P < 0.05$.

Результаты и их обсуждение. Исходный уровень креатинина в обеих группах достоверно не отличался ($p=0.78$), однако спустя 48 часов он был достоверно выше в первой группе ($p=0.00001$).

Анализ различных параметров в I и II группах больных выявил, что больные с ОПП по возрасту достоверно не отличались ($p=0,09$), что исключает влияние возраста на неблагоприятный прогноз заболевания у изучаемой категории больных, наступление конечной точки ассоциировалось с прогрессирующим снижением почечной функции.

Выявлена положительная корреляционная связь между sST2 и уровнем креатинина в сыворотке крови ($r=0.4$; $p=0.0006$), что демонстрирует возможную способность биомаркера реагировать на прогрессирующее снижение функции почек. Установлена достоверная корреляция между НТ-проМНП и уровнем креатинина в сыворотке крови ($r=0.4$; $p \leq 0.05$). Биомаркеры НТ-проМНП и sST2 достоверно коррелировали между собой ($r=0.7$; $p \leq 0.05$).

Уровень НТ-проМНП в I группе составил 1520.35 [3-3886] пг/мл, во II - 335.38 [3-3044] пг/мл, сывороточное содержание биомаркера sST2 в I и II группах составило 128.62 [13.05-381.4] нг/мл и 54.7 [16.4-262.2] нг/мл, соответственно. Разница уровней биомаркеров была достоверной, $p=0.02$ и $p = 0.0004$ соответственно.

В результате ROC – анализа установлено, что биомаркер НТ-проМНП имел достаточно высокую специфичность (94.9%), однако менее высокую чувствительность (61.5%) и достиг значимой достоверности, как независимый предиктор риска развития ОПП (Area under curve (AUC) 0.75; доверительный интервал (ДИ) 0.56 - 0.94; $p \leq 0.009$, ассоциированный предел >1345 пг / мл), рис. 1.

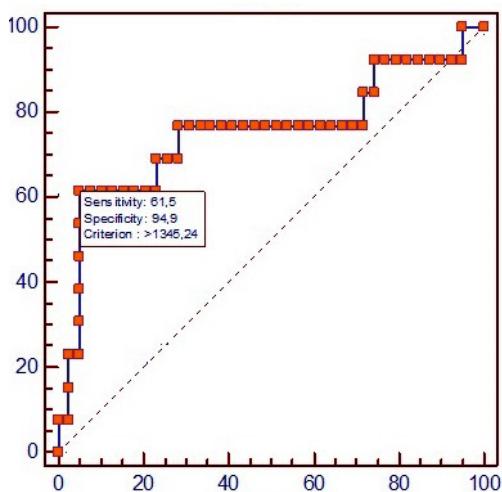


Рис. 1. ROC-анализ прогностического значения биомаркера НТ-про МНП

Биомаркер sST2 имел чувствительность 77.3% и специфичность 60.0%. При значении биомаркера более 36.4 нг/мл (AUC 0.67, ДИ 0.53-0.81, $p < 0.02$, рис. 2).

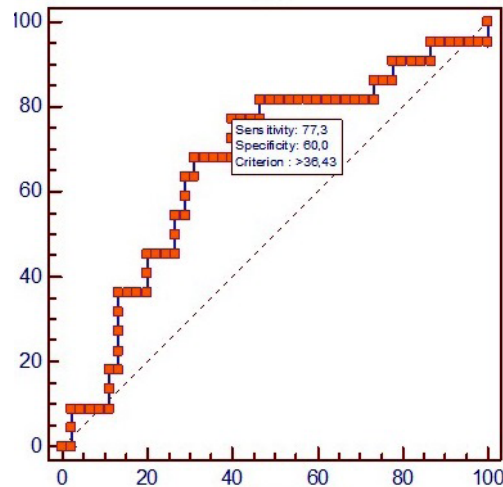


Рис. 2. ROC-анализ прогностического значения биомаркера sST2

Наличие ОПП значительно ограничивает применение медикаментозной терапии, например, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, которые очень важны в этой ситуации [14], имеются также ограничения при введении контрастных веществ для проведения диагностических и лечебных манипуляций.

Весьма значимо понимание того, что снижение почечной функции для этих больных является неблагоприятным прогностическим признаком как для госпитального, так и отдаленных периодов в течение года. В наблюдательном исследовании пациентов "Медикар" тяжелое ОПП ($>1,0$ мг/дл увеличение креатинина в сыворотке крови), возникшее после ОИМ, было сопоставимо по силе с другими факторами сердечно-сосудистой смертности, такими как сахарный диабет, цереброваскулярные и периферические сосудистые заболевания [3]. Кроме того, даже повышение уровня креатинина в сыворотке крови на $0,1$ мг / дл у пациентов, перенесших ОИМ, повышает риск развития тяжелой почечной недостаточности в отдаленном периоде [11]. Поэтому раннее выявление ОПП у пациентов с ОИМпСТ весьма актуально.

Значимость НТ-проМНП как маркера ОПП рассмотрена в исследованиях ранее. Так, в исследовании HORIZONS-AMI [9] установлено, что его уровень повышался у больных с ОИМ и контраст-индуцированной нефропатией. Добавление этого маркера к шкале стратификации риска контраст-индуцированной нефропатии «Mehran Risk Score» повышало прогностическую значимость последней. В проведенном нами исследовании уровень биомаркера определялся при поступлении больных независимо от тактики лечения основного заболевания, в результате установлено, что НТ-проМНП позволяет прогнозировать риск прогрессирующего снижения функции почек. Учитывая, что НТ-проМНП повышен у пациентов с СН, а в нашем исследовании поправка на ФВ ЛЖ не делалась, несмотря на то, что она и была достоверно ниже у пациентов с риском ОПП, протестирован также sST2 [13].

Уровень sST2 в сыворотке крови был значительно повышен у больных с риском развития ОПП после ОИМ, что продемонстрировано в нескольких исследованиях [24], в которых установлено, что как рецептор - приманка ИЛ-33,

sST2 ослабляет кардиопротективные эффекты, оказываемые ИЛ-33 [20] и потенциально может привести к сердечной дисфункции, гемодинамической нестабильности и потенцированию риска повреждения почек. Однако известны сообщения [4,20,24] об отсутствии связей между уровнем sST2 и ухудшением функции почек. Результаты проводимого нами исследования показали, что уровень биомаркера sST2 достоверно коррелирует с уровнем креатинина по мере повышения последнего.

Tung Y.C. et al. [25] показали, что повышение уровня sST2 в 2 раза от исходного повышает риск развития ОПП даже при нормальном исходном уровне креатинина. Следует отметить, что его повышенный уровень значимо коррелирует с возрастом, наличием сахарного диабета и воспалением, которые играют значимую роль в развитии и прогрессировании почечного повреждения [24, 27].

Оценена роль биомаркера sST2 в ранней стратификации риска развития ОПП у пациентов с ОИМ. Выявлена достоверная разница исходного уровня биомаркера sST2 у пациентов с отрицательной динамикой креатинина и, что важно отметить, повышение его уровня предшествовало повышению креатинина. sST2 в отдельных случаях проявил более высокую чувствительность, чем НТ-проМНП. Исходя из полученных результатов, sST2, по всей вероятности, может быть использован как основной инструмент стратификации риска развития ОПП у больных ОИМ.

Выводы. Биомаркеры, определенные в сыворотке крови при поступлении больного, прогнозировали развитие ОПП в течение первых 48 часов с момента развития ОИМпST независимо от тактики лечения. Повышение уровня sST2 больше чем 36,4 нг/мл и НТ-про МНП больше 1345 пг/мл указывает на развитие ОПП у больных ОИМпST. Таким образом, биомаркер sST2 в сочетании с НТ-про МНП может быть использован как основной инструмент стратификации риска развития ОПП у больных ОИМпST.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akgul O, Uyarel H, Pusuroglu H, Isiksacan N, Turen S, Erturk M et al. High BNP level as risk factor for acute kidney injury and predictor of all-cause mortality in STEMI patients. *Herz*. 2014; 39(4):507–14.
2. Broch K, Ueland T, Nymo SH, Kjekshus J, Hulthe J, Mundtandam P et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14(3):268–77.
3. Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 3365–70.
4. De Legrand M, De Berardinis B, Gaggin HK, Magrini L, Belcher A, Zanca B et al. Evidence of uncoupling between renal dysfunction and injury in cardiorenal syndrome: insights from the BIONICS Study. *PloS One*. 2014; 9(11):e112313.
5. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003; 362(9380):316–22.
6. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001; 345(14):1014–21.
7. Dhillon OS, Narayan HK, Quinn PA, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP. *Am Heart J*. 2011; 161(6):1163–70.
8. Epstein FH, Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998; 339(5):321–8.
9. Guerchicoff A, Stone GW, Mehran R, Xu K, Nichols D, Claessen BE et al. Analysis of biomarkers for risk of acute kidney injury after primary angioplasty for acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the HORIZONS-AMI trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015; 85(3):335–42.
10. Haase M., Bellomo R., Matalanis G., et al. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 138:1370–76.
11. Hoste E, Clermont G, Kersten A et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006; 10 (3): R73.
12. Janzji JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL et al. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea Results From the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(7):607–13.
13. Jarai R, Dangas G, Huber K, Xu K et al. B-type Natriuretic Peptide and Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2012; 5:813–20, originally published November 27, 2012.
14. Kellum JA. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012; 2 (1): P.89-115.
15. Lin CY, Chen YC. Acute kidney injury classification: AKIN and RIFLE criteria in critical patients. *World Journal of Critical Care Medicine*. 2012; 1(2): 40-45.
16. Liu YH., Liu Y, Tan N et al. Predictive value of GRACE risk scores for contrast-induced acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46(2): 417–26.
17. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J*. 2013; 6 (1): 8-14.
18. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem*. 2008; 54(4):752–6.
19. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 117(15):1936–44.
20. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007; 117(6):1538–49. PMID: 17492053.
21. Shan KS, Maisel A. Novel biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Failure Clin*. 2014; 10: 471-79.
22. Shimp M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 109(18):2186–90. [PubMed]
23. Spanaus KS, von Eckardstein A. Natriuretic peptides in cardiac and renal failure. 2007; 6: 6-11.
24. Tung YC, Chang CH, Chen YC, Chu PH. Combined Biomarker Analysis for Risk of Acute Kidney Injury in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *PLoS ONE*. 2015; 10(4): e0125282. doi:10.1371/journal.pone.0125282.
25. Tung YC., Chu PH. (2014) Soluble ST2: a novel prognostic biomarker of heart failure. *Acta Cardiol Sin*. 2014; 30: 501-3.

26. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. Crit Care Med. 2006; 34 (7): 1913-7.
27. Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga SI, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. Circulation. 2003; 107(5):721-6.
28. Zamani P, Schwartz GG., Olsson AG et al. (2013) Inflam-

matory Biomarkers, Death, and Recurrent Nonfatal Coronary Events After an Acute Coronary Syndrome in the MIRACL Study. J Am Heart Assoc. 2013; 2(1): e003103.
29. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2008; 358(20):2107-16.

SUMMARY

BIOMARKER ST2 AS A NEW PREDICTOR OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Kopytsya M., Hilova Ya., Vyshnevskaya I., Petyunina O.

Government institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of medical science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Aim - to research sST2 level in risk of acute kidney injury after ST-elevation myocardial infarction (STEMI).
103 patients with STEMI, 75 (72.8%) male and 28 (27.2%) female at average age 61.85±12.23 years were enrolled. All the patients were divided to 2 groups according to AKIN classification: with creatinine dynamic more than 26.4 µmol/l (1st and more stage) and without those. Serum level of sST2, N-terminated pro-B-type natriuretic peptide (NT- proBNP) determined by enzyme-like immunoassay at the 1st day of STEMI.
Serum median level of sST2 in the 1st and 2nd groups were 128.62

[13.05-381.4] ng/ml and 54.7 [16.4-262.2] ng/ml accordingly (p = 0.0004). Biomarkers were determined in the serum of STEMI patients on baseline prognosed acute kidney injury (AKI) across 48 hours. sST2 level increase more than 36.4 ng/ml and NT- proBNP more than 1345 pg/ml prognosed AKI in patients with STEMI.
sST2 in addition to NT- proBNP might be used as a main instrument of risk stratification of AKI development in patients with STEMI.

Keywords: STEMI, acute kidney injury, sST2, NT- proBNP.

РЕЗЮМЕ

БИОМАРКЕР ST2 КАК НОВЫЙ ПРЕДИКТОР ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Копица Н.П., Гилёва Я.В., Вишневская И.Р., Петюнина О.В.

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

Целью исследования явилось определить роль биомаркера sST2 в стратификации риска развития острого почечного повреждения у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.
Обследовано 103 пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ), из них 75 (72,8%) мужчин и 28 (27,2%) женщин, средний возраст составил 61,85 ± 12,23 лет. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от динамики уровня креатинина в течение 48 часов. Первая группа с динамикой креатинина, вторая группа – без динамики, согласно классификации AKIN. Сыво-

роточное содержание биомаркера sST2 в первой и второй группах составило 128.62 [13.05-381.4] нг/мл и 54.7 [16.4-262.2] нг/мл, соответственно (p=0.0004). Определение sST2 в сыворотке крови при поступлении позволяет выделить больных высокого риска развития острого почечного повреждения (ОПП).
Повышение уровня sST2 больше чем 36.4 нг/мл и NT-проМНП больше 1345 пг/мл достоверно указывает на риск формирования ОПП у больных ОИМпСТ. Проведенный ROC-анализ подтвердил прогностические свойства биомаркеров.

რეზიუმე

ბიომარკერი ST2, როგორც თირკმლის მწვავე დაზიანების პროდიქტორი ავადმყოფებში მოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით ST სეგმენტის ელევაციით

ბ. კოპიცა, ი. გილიოვა, ი. ვიშნევსკაია, ო. პეტუნინა

ღ. მალაიას სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ბიომარკერ sST2-ის როლის განსაზღვრა თირკმლის მწვავე დაზიანების განვითარების რისკის სტრატეფიკაციაში ავადმყოფებში მოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით ST სეგმენტის ელევაციით.
გამოკვლეულია 103 პაციენტი მოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით ST სეგმენტის ელევაციით, მათ შორის 75(72,8%) - მამაკაცი, 28 (27,2%) - ქალი, საშუალო ასაკი - 61,85 ± 12,23 წელი. ყველა პაციენტი 48 საათის

განმავლობაში კრეატინინის დონის დინამიკის მიხედვით, დაიყო ჯგუფებად: პირველი ჯგუფი – კრეატინინის დინამიკით, მეორე – დინამიკის გარეშე AKIN-ის კლასიფიკაციის თანახმად. ბიომარკერ sST2-ის შემცველობა შრატში პირველ და მეორე ჯგუფში, შესაბამისად, შეადგენდა 128.62 [13.05-381.4] ნგ/მლ და 54.7 [16.4-262.2] ნგ/მლ (p=0.0004). შემოსვლისას sST2-ის შემცველობის განსაზღვრა სისხლის შრატში იძლევა

თირკმლის მწვავე დაზიანების განვითარების მაღალი რისკის ავადმყოფების გამოყოფის საშუალებას.

sST2-ის დონის მატება 36.4 ნგ/მლ-ზე მეტად სარწმუნოდ მიუთითებს თირკმლის მწვავე დაზიანების

განვითარების რისკზე ავადმყოფებში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით ST სეგმენტის ელევაციით. ჩატარებული ROC-ანალიზით დადასტურდა ბიომარკერების პროგნოზული თვისებები.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ И ГИПОНАТРИЕМИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ И КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Лазиди Е.Л., Рудык Ю.С.

Государственное учреждение «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины», отдел клинической фармакологии и фармакогенетики неинфекционных заболеваний, Харьков, Украина

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является значимой медицинской, социальной и экономической проблемой. Около 1,0% взрослого населения развитых стран страдают ХСН, а среди лиц старше 70 лет частота ХСН встречается в 10,0% [8,20]. За последние 15 лет число госпитализаций больных ХСН утроилось, а за 40 лет увеличилось в 6 раз; пятилетняя выживаемость больных ХСН составляет 50,0%, причем большинство летальных исходов приходится на первый год заболевания [20]. С увеличением возраста больных отмечено резкое повышение заболеваемости.

Актуальность сочетанного течения ХСН и ожирения обусловлена значительной распространенностью этих состояний, особенно среди трудоспособного населения. Так, в Канаде от 15,0 до 33,0% взрослого населения имеют ожирение. В США 4,0% мужчин и 7,0% женщин имеют ожирение с индексом массы тела (ИМТ) > 40 [9,17].

С увеличением массы тела риск прогрессирования ХСН увеличивается независимо от других факторов [18]. В 2008 г. А. Oreopoulos et al. [21] на основе мета-анализа 9 исследований с общим количеством пациентов 28209, 3-летним сроком наблюдения доказали взаимосвязь между повышенным ИМТ и смертностью пациентов с ХСН.

Отдельной проблемой сочетанного течения хронической сердечной недостаточности и ожирения является развитие реноваскулярной патологии, которая клинически манифестирует в виде хронической болезни почек (ХБП). Существование и функционирование обратной связи, в свою очередь, поддерживается факторами риска, которые действуют двунаправленно, при этом изменяют функционирование во всей кардиоренальной системе [6,7]. Суммируя вышеизложенное следует отметить, что пациенты с ХСН и ожирением характеризуются тяжелым течением и худшим прогнозом, что влечет за собой необходимость разработки новых методологических подходов к диагностике и лечению. На сегодняшний день при госпитализации с декомпенсированной сердечной недостаточностью гипонатриемия выявлена среди пациентов с частотой 20,0%. При более точном анализе целого ряда исследований частота гипонатриемии при ХСН составляет от 8,0 до 28,0% в зависимости от выборки [4,11,13,25,26]. Некоторые исследователи считают, что гипонатриемия вызывает прямое влияние на сократительную способность миокарда [27]. Другие указывают, что гипонатриемия, выявленная при госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, ассоциируется с увеличением срока пребывания в стационаре и частотой повторных госпитализаций [2,14,15,19]. Третьи считают, что гипонатриемия является предиктором краткосрочной и долгосрочной смертности, даже после поправки на показатели центральной гемодина-

мики и клинические проявления ХСН [5,12,16,23,24].

Таким образом, при стабильном течении ХСН так же, как и при ее декомпенсации, гипонатриемия является важным фактором риска неблагоприятного прогноза.

Однако, данных относительно значения гипонатриемии при декомпенсации ХСН недостаточно. Также, несмотря на актуальность данной проблемы, в этом направлении проводятся лишь единичные исследования.

Целью исследования явилось определение предикторов возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при наличии общепринятых и нетрадиционных факторов риска и прогностической роли гипонатриемии.

Материал и методы. Проанализированы стационарные карты 217 больных с хронической сердечной недостаточностью, проживающих на территории Харьковской области. Все пациенты находились на стационарном лечении в «Национальном институте терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины» (Харьков). Среди обследованных больных 81 был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Анализ данных клинического течения ХСН проводился путем изучения карт стационарного больного и выписных эпикризов, с верификацией конечных точек в отдаленном периоде с 2010 по 2015 гг.

Критериями включения явились хроническая сердечная недостаточность II-IV функциональных классов по NYHA, проживание на территории Харькова и Харьковской области. Критериями исключения - наличие систолической дисфункции левого желудочка, наличие приобретенных пороков сердца, воспалительные и травматические повреждения центральной нервной системы, воспалительные повреждения суставов, системные заболевания соединительной ткани.

Верификацию хронической сердечной недостаточности и функционального класса проводили с использованием критериев, рекомендованных Европейским обществом кардиологов в 2016 году [22]. Сохраненной фракцией выброса левого желудочка считался показатель больше 50,0%. Функциональный класс пациентов определялся по тесту 6-минутной ходьбы. Для оценки нормальной, избыточной массы тела или ожирения использовался индекс массы тела (ИМТ) и критерии, разработанные Международной группой по ожирению (IOTF WHO): нормальная масса - ИМТ 18,5-24,9 кг/м², избыточная масса тела - ИМТ 25,0-29,9 кг/м²; ожирение верифицировалось при ИМТ 30,0 кг/м² или больше.

Верификация артериальной гипертензии проводилась по критериям Европейского общества гипертензии и кардиологии 2018 года. Нормальным считалось систолическое артериальное давление (САД) в диапазоне 120-139 мм. рт. ст., низким нормальным при

САД 100-119 мм рт. ст., сниженным – при САД меньше 100 мм рт. ст., 1 степень определялась при САД 140-159, 2 степень при САД 160-179 мм рт. ст., 3 степень – при САД больше 180 мм рт. ст. Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли в горизонтальном положении больного на спине и/или на левом боку во втором-четвертом межреберье, в М и В-режимах, а также в режимах импульсно-волновой и цветной доплерографии по стандартной методике. Расчет объема и фракции выброса ЛЖ проводили по модифицированному методу Симпсона.

Лабораторный биохимический спектр параметров липидного обмена определяли на полуавтоматическом спектрофотометре СФ-2000. Анализировали содержание общего холестерина плазмы (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), триглицеридов (ТГ).

Среди обследованных больных гендерной особенностью было наличие большего количества лиц мужского пола - 115 (53%) против 102 (47%) женщин. Средний возраст больных, включенных в ретроспективное исследование, составил 67,0±11,57 лет (от 46,0 до 87,0 лет). Сахарный диабет верифицирован у 68 (22,0%) пациентов. ИМТ варьировал в пределах от 18,4 до 53,4 кг/м², в среднем - 30,9±7,53 кг/м². Абдоминальный тип ожирения у женщин с объемом талии более 80 см, у мужчин - более 94 см верифицирован у 253 (82,1%) больных.

Гипертоническая болезнь I степени диагностирована у 99 (32,1%) пациентов, II степени - у 60 (19,5%), III степени - у 25 (8,2%). Нормальное систолическое артериальное давление (САД) зарегистрировано у 58 (18,8%) больных, сниженное - в 66 (21,4%) случаях. Сердечная недостаточность I функционального класса (ФК) диагностирована у 17 (5,5%)

больных, II ФК - у 81 (26,3%) больного, III - у 161 (52,3%) пациента, IV- у 49 (15,9%). На курение указали 112 (36,4%) пациентов, на гиподинамию - 198 (64,3%).

Для статистического анализа полученных результатов использован пакет программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версия 7.0 (Stat Soft inc., США) и SPSS 17.0. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий - t-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера для параметрических данных. Количественные показатели, которые имели нормальное распределение представлены в виде среднего±стандартного отклонения [1]. Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Для сравнения дискретных величин в независимых группах использовали критерий χ^2 Пирсона. Оценка риска неблагоприятного события проводилась с учетом абсолютного (AR – absolute risk) и относительного (RR – relative risk) рисков, а также отношения шансов (OR – oddsratio) с расчетом доверительных интервалов (CI – confidence interval) и критерия достоверности по RR и OR [1]. При p<0,05 различия считали статистически достоверными.

Результаты и их обсуждение. Анализ причин декомпенсации сердечной недостаточности в исследуемой когорте больных выявил, что при наличии ожирения (ИМТ более 30 кг/м²) частота декомпенсации ХСН была на 11,0% выше (AR - 28,0% против 17,0%, RR -1,67 [0,82-3,37], OR - 1,93 [0,81-4,53]), однако достоверный показатель смертности при ХСН установлен именно при наличии абдоминального ожирения (AR - 30,0% против 11,0%, RR - 2,72 [1,25-5,93], OR - 3,44 [1,41-8,39], p <0,05), таблица 1.

Таблица 1. Частота летальности при сердечно-сосудистых заболеваниях вследствие декомпенсации ХСН (5-летнее ретроспективное наблюдение)

Параметр	AR, %	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]
Мужчины	34,0%	1,94	2,42
Женщины	17,0%	[1,28-2,94] p<0,05	[1,41-4,15] p<0,05
Возраст ≥ 65 лет	49,0%	4,01	6,86
Возраст < 65 лет	12,0%	[2,61-6,13] p<0,05	[3,90-12,1] p<0,05
Сахарный диабет верифицирован	56,0%	3,12	5,80
Сахарный диабет не верифицирован	18,0%	[2,21-4,40] p<0,05	[3,25-10,3] p<0,05
ИМТ > 30 кг/м ²	28,0%	1,67	1,93
ИМТ ≤ 25 кг/м ²	17,0%	[0,82-3,37] p>0,05	[0,81-4,53] p>0,05
Абдоминальное ожирение	30,0%	2,72	3,44
Пропорциональное увеличение массы	11,0%	[1,25-5,93] p<0,05	[1,41-8,39] p<0,05
Артериальная гипертензия	11,0%	0,33	0,24
Нормальное АД	35,0%	[0,21-0,53] p<0,05	[0,13-0,43] p<0,05
Курильщики	32,0%	1,40	1,59
Некурильщики	23,0%	[0,97-2,03] p>0,05	[0,94-2,67] p>0,05
Сниженная физическая активность	29,0%	1,40	1,57
Адекватная физическая активность	21,0%	[0,92-2,14] p>0,05	[0,90-2,72] p>0,05
ХСН высоких функциональных классов	31,0%	1,90	2,30
ХСН низких функциональных классов	16,0%	[1,16-3,10] p<0,05	[1,25-4,23] p<0,05

p - достоверность разницы показателей

Логарифмическая кривая риска декомпенсации ХСН при наличии абдоминального ожирения представлена на рис. 1.

Вероятность прогрессирования и декомпенсации ХСН на фоне сахарного диабета составила 56,0% против 18,0%, относительный риск - 3,12 [2,21-4,40], отношение шансов - 5,80 [3,25-10,3], $p < 0,05$. Гендерной особенностью являлся более высокий риск сердечно-сосудистой смертности с декомпенсацией ХСН у лиц мужского пола - увеличение абсолютного риска на 17,0% (RR - 1,94 [1,28-2,94], OR - 2,42 [1,41-4,15], $p < 0,05$).

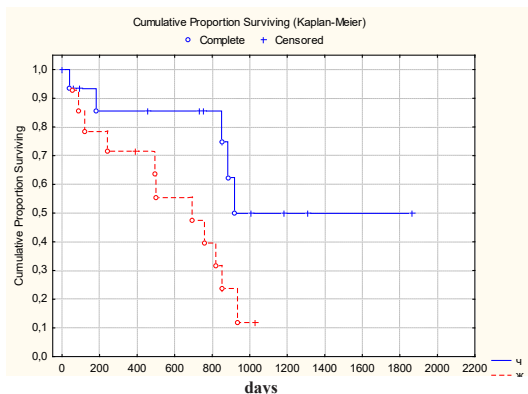


Рис. 1. Кривая Каплана-Мейера для оценки достоверности декомпенсации ХСН при ожирении ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) с абдоминальным типом распределения жира

У лиц старше 65 лет absolute risk (AR) острой декомпенсации ХСН составил 49,0% против 19,0%, RR - 4,01 [2,61-6,13], OR - 6,86 [3,90-12,1], $p < 0,05$. Среди традиционных факторов

отмечена тенденция декомпенсации ХСН при индексе курильщика более 10 пачко-лет и при низкой физической активности (менее 2-х раз в неделю по 30 минут), однако полученные данные недостоверны. Полученные результаты на примере больных с ХСН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка подтверждают гипотезу J-образной связи, согласно которой снижение САД или ДАД до низких значений может ухудшать прогноз больного по сравнению со снижением до средних значений. Подобные результаты получены в исследовании оптимальной терапии гипертонии (НОТ) у больных АГ низкого риска и с использованием целевых значений по САД и ДАД.

Наличие гипертонической болезни не являлось фактором декомпенсации ХСН, а наличие пониженного артериального давления (АД) более часто ассоциировалось с сердечно-сосудистой смертностью и декомпенсацией ХСН (AR - 11,0% против 35,0%, RR - 0,33 [0,21-0,53], OR 0,24 [0,13-0,43], $p < 0,05$). Данные линейной зависимости для систолического давления приведены в таблице 2, для диастолического - в таблице 3.

Установлено, что наиболее часто при ухудшении течения ХСН у пациентов отмечалось низкое систолическое артериальное давление (САД - менее 90 мм рт. ст.) с абсолютным риском 82,7%. В дальнейшем, риск был высоким при III степени САД, получена линейная экспоненциальная зависимость от Cumulative odds ratio 5,813 [2,768-12,208] ($p < 0,05$), χ^2 по Мантелло-Хенцелю - 71,037. Подобная зависимость получена также относительно показателей диастолического АД, с наибольшим риском декомпенсации ХСН при низком диастолическом артериальном давлении (ДАД - менее 60 мм рт. ст.), достоверными Cumulative odds ratio (1,860 [1,031-3,357], $p < 0,05$) и χ^2 (7,459, $p = 0,006$), таблица 3.

Наличие ХСН высоких функциональных классов (III

Таблица 2. Соотношение сердечно-сосудистой смертности с уровнем систолического артериального давления при хронической сердечной недостаточности и ожирении

	AR,%	OR	Cumulative odds ratio
Низкое	82,7	1,0	5,813 [2,768-12,208] $p < 0,05$
Нормальное	27,3	0,078	
I степень	5,1	0,011	
II степень	5,0	0,011	
III степень	28,0	0,081	
χ^2 Мантеля-Хенцеля – 71,037 ($p < 0,001$)			

Таблица 3. Соотношение сердечно-сосудистой смертности с уровнем диастолического артериального давления при хронической сердечной недостаточности и ожирении

	AR,%	OR	Cumulative odds ratio
Низкое	76,2	1,0	1,860 [1,031-3,357] $p < 0,05$
Нормальное	28,8	0,152	
I степень	17,9	0,082	
II степень	38,9	0,239	
III степень	50,0	0,375	
χ^2 Мантеля-Хенцеля – 7,459 ($p = 0,006$)			

Таблица 4. Соотношение сердечно-сосудистой смертности и функционального класса хронической сердечной недостаточности на фоне ожирения

	AR,%	OR	Cumulative odds ratio
ФК I	5,9	1,0	8,96 [4,676-17,166] $p < 0,05$
ФК II	7,4	1,28	
ФК III	27,8	4,44	
ФК IV	81,6	71,1	
χ^2 Мантеля-Хенцеля – 68,194 ($p < 0,001$)			

Таблица 5. Ассоциация сердечно-сосудистой смертности с натриемией у больных хронической сердечной недостаточностью

	AR, %	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]
Na<135 ммоль/л	45,0%	2,39	3,53
Na 135-155 ммоль/л	19,0%	[1,65-3,46] p<0,05	[2,01-6,17] p<0,05

Таблица 6. Вероятность сердечно-сосудистой смертности у больных с ХСН при наличии гипонатриемии и ожирения

Диагноз	AR, %	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]
Гипонатриемия с ожирением	48,0	1,94	2,82
Гипонатриемия без ожирения	25,0	[0,71-5,34] p>0,05	[0,70-11,4] p>0,05

и IV) достоверно коррелировало с общей и сердечно-сосудистой смертностью (увеличение абсолютного риска на 15,0%, достоверный относительный риск - 1,90 [1,16-3,10] и шансы - 2,30 [1,25-4,23]), таблица 1. Линейная зависимость в тесте Кокрана-Армитаджа представлена в таблице 4.

Абсолютный риск сердечно-сосудистой смертности, при переходе от ФК II к ФК IV ХСН повышался с 5,9% до 81,6%, относительный риск увеличивался в 71,1 раза при ФК IV по сравнению с ФК II, Cumulative odds ratio - 8,96 [4,676-17,166] (p<0,05), χ^2 Мантеля-Хенцеля - 68,194 (p<0,001).

Проведен анализ клинических случаев декомпенсации ХСН с эпизодом сердечно-сосудистой смертности в зависимости от содержания натрия в плазме крови. С этой целью больные разделены на два кластера - с пониженным уровнем натрия (менее 135 ммоль/л) и нормальным уровнем натрия (135-155 ммоль/л). Соотношение риска сердечно-сосудистой смертности с содержанием натрия в плазме крови представлено в таблице 5.

Риск сердечно-сосудистой смертности при ХСН (absolute risk) с уровнем натрия менее 135 ммоль/л составил 45,0% против 19,0% у пациентов с уровнем натрия в плазме крови 135-155 ммоль/л, относительный риск (relative risk) составил 2,39 [1,65-3,46] (p<0,05), отношение шансов (odds ratio) - 3,53 [2,01-6,17] (p<0,05).

С целью оценки пороговой концентрации уровня натрия для прогноза сердечно-сосудистой смертности в результате декомпенсации ХСН использована процедура построения ROC-кривых - графика зависимости чувствительности от значения (1 - специфичность), рис. 2.

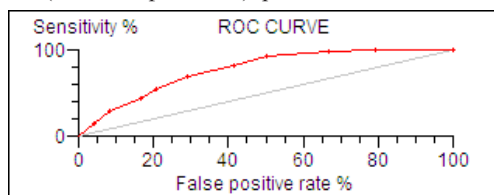


Рис. 2. ROC-кривая для оценки возможности использования уровня Na⁺ для прогнозирования сердечно-сосудистой смертности в результате декомпенсации ХСН

примечание: по оси (Y) ординат - чувствительность теста и вероятность сердечно-сосудистой летальности при разных уровнях Na⁺ (95-155 мм); по оси абсцисс (X) - категории уровней Na⁺ (0-20 - 155-145 ммоль/л; 20-40 - 145-135 ммоль/л; 40-60 - 135-125 ммоль/л; 60-80 - 125-115 ммоль/л, 80-100 - менее 115 ммоль/л)

При подсчете AUC получен результат 70,3%±6,87% (61,2% - 84,7%) (p<0,05 при сравнении с показателем 50%), рис. 2.

«Точкой отсечения» для прогнозирования сердечно-сосудистой смертности в результате декомпенсации ХСН

определено содержание уровня Na⁺ в пределах 115,0-125,0 ммоль/л.

Проанализировано значение «совокупного» риска при гипонатриемии и ожирении. Число пациентов с гипонатриемией, включенных в ретроспективное исследование, составило 78, из них ожирение верифицировано у 66 пациентов. Количество летальных случаев у больных с гипонатриемией составило 35, из них на фоне ожирения - 32. Однако абсолютный риск сердечно-сосудистой смертности при сочетании гипонатриемии и ожирения повышался на 23,0%, показатели относительного риска и отношения шансов были недостоверными (RR - 1,94 [0,71-5,34], OR - 2,82 [0,70-11,4], p>0,05), таблица 6.

Следующим шагом был анализ лабораторных показателей у больных ХСН и определение их значения для прогрессирования и декомпенсации заболевания. Изучены такие нетрадиционные факторы риска, как клеточный состав крови, уровень гемоглобина и гематокрита (таблица 7).

У пациентов с тяжелой декомпенсацией ХСН, которые находились в отделении реанимации и интенсивной терапии установлены достоверно более низкий уровень гемоглобина (p<0,05), гематокрита (p<0,05) и более высокие показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ, p<0,05) и общего содержания лейкоцитов (p<0,05), таблица 7.

С учетом уровня гемоглобина пациенты разделены на 2 кластера: в первом уровень гемоглобина составил менее 120 г/л во втором - более 120 г/л. Абсолютный риск прогрессирования сердечной недостаточности при низком уровне гемоглобина составил 48,0% против 16,0% больных с нормальным уровнем гемоглобина, относительный риск - 2,96 [2,04-4,29], отношение шансов - 4,77 [2,78-8,19], p<0,05, таблица 8.

Следующей задачей исследования было установить соотношение снижения скорости клубочковой фильтрации с вероятностью летального исхода у больных с ХСН, а также факторы, сочетающиеся с риском снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных хронической сердечной недостаточностью. С этой целью проводилась оценка СКФ по формуле Кокрофта-Голта. Сниженной функцией почек считали случаи с показателем СКФ менее 60 мл/мин/м².

Со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/м² выявлено 84 больных. С целью исследования достоверности декомпенсации ХСН проведен анализ зависимости данного события от снижения скорости клубочковой фильтрации. Риск ассоциации сердечно-сосудистой смертности со снижением СКФ составил - 54,0%, относительный риск - 3,33 [2,33-4,78] (p<0,05), отношение шансов - 6,03 [3,45-10,5] (p<0,05), таблица 9.

Таблица 7. Показатели гемограммы и вероятность сердечно-сосудистой смертности вследствие прогрессирования сердечной недостаточности у больных ХСН

Фактор влияния	Компенсированное течение ХСН n=227	Декомпенсация ХСН n=81	p
Эритроциты (M±SD)	4,34±0,54	4,20±0,34	>0,05
Гемоглобин (M±SD)	132,5±12,8	124,6±8,91	<0,05
Гематокрит	0,51±0,09	0,46±0,08	<0,05
СОЭ (M±SD)	10,8±5,88	14,1±7,83	<0,05
Лейкоциты (M±SD)	6,90±1,59	8,10±1,65	<0,05

Таблица 8. Вероятность сердечно-сосудистой смертности вследствие прогрессирования сердечной недостаточности у больных ХСН в зависимости от содержания гемоглобина

	AR, %	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]
Гемоглобин ≤ 120 г/л	48,0%	2,96 [2,04-4,29] p<0,05	4,77 [2,78-8,19] p<0,05
Гемоглобин >120 г/л	16,0%		

Таблица 9. Вероятность ассоциации сердечно-сосудистой смертности в результате декомпенсации ХСН со снижением скорости клубочковой фильтрации

Диагноз	AR, %	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]
СКФ <60 мл/хв/м ²	54,0	3,33 [2,33-4,78] p<0,05	6,03 [3,45-10,5] p<0,05
СКФ ≥ 60 мл/хв/м ²	16,0		

Таблица 10. Соотношение развития кардиоренального синдрома с клиническими факторами

Фактор влияния	СКФ ≥ 60 мл/хв/м ²	СКФ <60 мл/хв/м ²	p
Возраст (M±SD)	55,2±6,6	59,1±5,1	<0,05
ИМТ(M±SD)	28,6±5,5	32,9±5,2	<0,05

Таблица 11. Соотношение развития кардиоренального синдрома с показателями гемограммы

Фактор влияния	СКФ ≥ 60 мл/хв/м ²	СКФ <60 мл/хв/м ²	p
Эритроциты (M±SD)	4,25±1,41	4,21±1,27	>0,05
Гемоглобин (M±SD)	131,4±9,81	121,7±8,79	<0,05
Гематокрит	0,49±0,09	0,47±0,08	<0,05
СОЭ (M±SD)	12,7±4,14	13,1±5,18	>0,05
Лейкоциты (M±SD)	6,78±3,94	6,56±4,14	>0,05

Таблица 12. Вероятность ассоциации сниженной СКФ и уровня гипонатриемии при ХСН

Диагноз	AR, %	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]
СКФ <60 мл/хв/м ²	36,0	1,47 [1,01-2,14] p<0,05	1,74 [1,0-3,02] p<0,05
СКФ ≥ 60 мл/хв/м ²	24,0		

Таким образом, снижение СКФ является достоверным и независимым фактором риска прогрессирования ХСН.

Среди клинических показателей достоверная ассоциация по снижению СКФ получена у больных старшего возраста и с повышенным индексом массы тела: в возрасте 55,2±6,6 лет - СКФ сохраняется, а в 59,1±5,1 лет - понижается, p<0,05. В зависимости от индекса массы тела - при 28,6±5,5 кг/м² СКФ сохраняется, а при 32,9±5,2 кг/м² понижается, p<0,05, (таблица 10).

Что касается лабораторных показателей, на риск снижения уровня клубочковой фильтрации у больных ХСН влияет уровень гемоглобина (p<0,05) и гематокрита (p<0,05), таблица 11.

При снижении СКФ установлена высокая частота встречаемости больных с гипонатриемией, таблица 12. Как следует из данных таблицы, частота ассоциации гипонатриемии и СКФ <60 мл/хв/м² составляет 36,0% против 24,0% с нормальной СКФ. Относительный риск - 1,47 [1,01-2,14] (p<0,05), шансы - 1,74 [1,0-3,02] (p<0,05).

Таблица 13. Вероятность повторной госпитализации больных ХСН в зависимости от возраста, индекса массы тела, функционального класса, уровня гемоглобина и гипонатриемии

	AR, %	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]
Возраст ≥65,0	77,0	1,17 [1,02-1,35]	1,76 [1,04-2,99]
Возраст <65,0	66,0	p<0,05	p<0,05
ИМТ≥30 кг/м ²	71,0	1,50 [1,08-2,08]	2,75 [1,42-5,33]
ИМТ<30 кг/м ²	48,0	p<0,05	p<0,05
III-IV ФК ХСН	87,0	1,46 [1,27-1,67]	4,45 [2,33-8,49]
I-II ФК ХСН	60,0	p<0,05	p<0,05
Гемоглобин ≤ 120 г/л	79,0	1,24 [1,07-1,44]	2,12 [1,21-3,71]
Гемоглобин > 120 г/л	63,0	p<0,05	p<0,05
Натрий плазмы ≤ 135 ммоль/л	79,0	1,24 [1,06-1,44]	2,15 [1,16-3,96]
Натрий плазмы 135-155 ммоль/л	64,0	p<0,05	p<0,05

Таблица 14. Вероятность повторной госпитализации больных с ХСН при наличии гипонатриемии и ожирения

Диагноз	AR, %	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]
Гипонатриемия с ожирением	88,0	2,64 [1,18-5,90]	14,50 [3,54-59,5]
Гипонатриемия без ожирения	33,0	p<0,05	p<0,05

Факторы, являющиеся причиной повторной госпитализации (210 случаев, 68,2%) в связи с ухудшением течения ХСН представлены в таблице 13. Факторами, определяющими необходимость повторной госпитализации, являются: возраст больных старше 65 лет (абсолютный риск возрастает на 11,0%, RR - 1,17 [1,02-1,35]; OR 1,76 [1,04-2,99]), индекс массы тела более 30 кг/м² (AR 71,0% против 48,0%, RR - 1,50 [1,08-2,08], OR - 2,75 [1,42-5,33]), III и IV функциональные классы ХСН (абсолютный риск возрастает на 27,0%, достоверные RR и OR), уровень гемоглобина менее 120 г/л (AR - 79,0% против 63,0%, RR - 1,24 [1,07-1,44], OR - 2,12 [1,21-3,71]), гипонатриемия (абсолютный риск возрастает на 15,0%, RR - 1,24 [1,06-1,44], OR - 2,15 [1,16-3,96]), таблица 13.

Результаты анализа сочетанного воздействия двух факторов риска - гипонатриемии и ожирения на вероятность повторной госпитализации больных ХСН приведены в таблице 14.

Количество больных с гипонатриемией, которые были повторно госпитализированы в течение года составило 62, из них с ожирением 58 пациентов.

Доказано достоверное влияние комбинации таких факторов как гипонатриемия и ожирение на частоту повторной госпитализации при ХСН со значительным повышением абсолютного риска (с 33,0 до 88,0%) и достоверными показателями RR (2,64 [1,18-5,90]) и OR (14,50 [3,54-59,5]).

Данные проведенного исследования совпадают с таковыми Фремингемского исследования, в котором указывается, что риск развития ХСН напрямую зависит от ИМТ как у мужчин, так и у женщин [3]. В других работах [9] также отмечено, что при ожирении происходят метаболические, дисгормональные, гемодинамические изменения в организме, влияющие на сердечную мышцу, вызывая ее структурные и функциональные

изменения. В Iglesias et al. [18] утверждают, что именно абдоминальный тип ожирения является существенным предиктором кардиоваскулярных событий. Данное положение подтверждено также результатами нашего исследования.

Согласно данным Национального регистра США и анализа результатов исследования 109 000 пациентов установлено влияние ИМТ на уровень смертности при острой недостаточности кровообращения [10].

В действующих рекомендациях, как и в нашем исследовании, предлагается рассматривать пациентов с гипонатриемией как отдельную группу. Отмечено, что это обстоятельство вносит существенные ограничения и коррективы для оптимального использования рекомендаций Европейского общества кардиологов 2016 при лечении ХСН, включая применение диуретиков и блокаторов ренин-ангиотензина [22].

Wald R. et al. [27] в большом когортном исследовании рассматривают догоспитальный и госпитальный типы гипонатриемии как факторы увеличения сердечно-сосудистой смертности. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании.

Выводы. Таким образом, в статье проанализированы предикторы возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, определена прогностическая роль гипонатриемии.

1. Установлено, что при наличии ожирения (ИМТ более 30 кг/м²) частота декомпенсации ХСН выше на 11,0% (p<0,05), однако достоверный показатель смертности при ХСН установлен при наличии абдоминального ожирения.

2. Выявлен достоверный прирост прогрессирования и декомпенсации ХСН на фоне сахарного диабета на 28,0% (p<0,05), гендерной особенностью заболевания является

более высокий риск сердечно-сосудистой смертности у лиц мужского пола с увеличением на 17,0% ($p < 0,05$).

3. Установлено, что наиболее часто при декомпенсации ХСН у пациентов верифицируется сниженное САД (менее 90 мм рт. ст.) с абсолютным риском 82,7%. Подобная зависимость получена также относительно показателей диастолического АД, с наибольшим риском при ДАД менее 60 мм рт.ст.

4. Доказано, что наличие ХСН высоких функциональных классов (III и IV) достоверно коррелирует с общей и сердечно-сосудистой смертностью, абсолютный риск при переходе от ФК II к ФК IV возрастает в пределах от 5,9% до 81,6%, относительный риск увеличивается в 71,1 раза при ФК IV в сравнении с ФК II, Cumulative odds ratio - 8,96 [4,676-17,166] ($p < 0,05$), χ^2 Мантеля-Хенцеля - 68,194 ($p < 0,001$).

5. Установлен достоверно более высокий риск сердечно-сосудистой смертности при ХСН с уровнем натрия менее 135 ммоль/л, абсолютный риск возрастает с 19,0 до 45,0%, «точкой отсечения» определено содержание Na^+ в пределах 115,0-125,0 ммоль/л.

6. Согласно данным анализа «сочетанного» риска с гипонатриемией и ожирением сердечно-сосудистая смертность повысилась на 23,0%.

7. Абсолютный риск прогрессирования сердечной недостаточности при уровне гемоглобина до 120 г/л составил 48,0% против 16,0% больных с нормальным уровнем гемоглобина.

8. Риск ассоциации сердечно-сосудистой смертности со снижением СКФ составил 54,0%, относительный риск - 3,33 [2,33-4,78] ($p < 0,05$), отношение шансов - 6,03 [3,45-10,5] ($p < 0,05$).

9. Установлена зависимость показателей СКФ от возраста больных ($p < 0,05$) и индекса массы тела ($p < 0,05$). Гипонатриемия коррелирует со сниженной СКФ - абсолютный риск составил 36,0% против 24,0% с нормальной СКФ ($p < 0,05$).

10. Факторами, определяющими необходимость повторной госпитализации, являются: возраст старше 65 лет ($p < 0,05$), индекс массы тела более 30 кг/м² ($p < 0,05$), III и IV функциональные классы ХСН ($p < 0,05$), уровень гемоглобина менее 120 г/л ($p < 0,05$), наличие гипонатриемии ($p < 0,05$). Доказано достоверное влияние комбинации гипонатриемии и ожирения на частоту повторной госпитализации при ХСН с повышением абсолютного риска на 55,0%, достоверными показателями RR и OR ($p < 0,05$).

11. У пациентов с ХСН и сохраненной фракцией левого желудочка необходимо проводить оценку степени ионных нарушений, а уровень натрия 115,0-125,0 ммоль/л должен учитываться как дополнительный неблагоприятный фактор кардиоваскулярного риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-сфера, 2004. 312с.
2. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med. 2000;342: 1581-1589.
3. Artham SM, Lavie CJ, Patel HM, et al. Impact of obesity on the risk of heart failure and its prognosis. Cardiometab Syndr. 2008;3(3): 155-61.
4. Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. Am J Renal Physiol. 2008;295: 619-624.
5. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. ESCAPE Inves-

- tigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness : the ESCAPE trial. JAMA. 2005;294: 1625-1633.
6. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. New Engl J Med. 2014; 371: 58-66.
7. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. Eur Heart J. 2015; 36: 1437-1444.
8. Filippatos G, Khan SS, Ambrosy AP, et al. International Registry to assess medical Practice with lOngitudinal obseRvation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. Eur J Heart Fail. 2015; 17: 27-533.
9. Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. Eur J Heart Fail. 2011; 13: 467-471.
10. Fonarow GC, Srikantam P, Costanzo MR. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure. National Registry. 2007; 153(1): 74-81.
11. Gankam KF, Andres C, et al. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. QJM. 2008;101: 583-588.
12. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. OPTIMIZE - HF Investigators and Coordinators. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE - HF registry. Eur Heart J 2007;28: 980-988.
13. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291: 1963-1971.
14. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC Jr, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST clinical status trials. JAMA. 2007;297: 1332-1343.
15. Gheorghide M, Niazi I, Ouyang J, et al. Tolvaptan Investigators. Vasopressin V2 - receptor blockade with Tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind randomized trial. Circulation. 2003;107: 2690-2696.
16. Gheorghide M, Rossi JS, Cotts W, et al. Characterization and Prognostic Value of Persistent Hyponatremia in Patients With Severe Heart Failure in the ESCAPE Trial. Arch Intern Med. 2007;167: 1998-2005.
17. Hensrud DD, Klein S. Extreme obesity: a new medical crisis in the United States. Mayo Clin Proc 2006; 81: 5-10.
18. Iglesias B, Olivar RJ. Effect of abdominal obesity on size of myocardial infarction. Endocrinol Nutr. 2009 Jan; 56(1): P. 4-8.
19. Konstam M, Gheorghide M, Burnett J, et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure The EVEREST Outcome Trial. JAMA 2007;297: 1319-1331.
20. McMurray JV. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. Eur Heart J. 2015; 36: 3467-3470.
- Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar - Zadeh K. Body mass index and mortality in heart failure: a meta - analysis. Am Heart J. 2008; 156(1): 13-22.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart Jour. 2016; 37: 2129-2200.
22. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med. 1999;341: 577-585.

23. Shah MR, O'Connor CM, Sopko G, et al. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) : design and rationale. *Am Heart J* 2001;141: 528-535.
24. Shchekochikhin DY, Schrier RW, Lindenfeld J, et al. Outcome Differences in Community versus Hospital - Acquired Hyponatremia in Patients with a Diagnosis of Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):379-86.
25. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia - induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010;25: 554-563.
26. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WH, Mullens W. HN in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:480 – 492.
27. Wald R, Jaber BL, Price L, Upadhyay A, Madias NE: Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 294–302.

SUMMARY

THE PROGNOSTIC VALUE OF OBESITY AND HYPONATREMIA IN PROGRESSING OF CHRONIC HEART FAILER: CARDIOVASCULAR MORTALITY AND CARDIORENAL SYNDROME

Lazidi E., Rudyk I.

Government Institution L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Department of Clinical Pharmacology and Pharmacogenetics of Non-Communicable Diseases, Kharkiv, Ukraine

Aim - to study the predictors of cardiovascular events in patients with chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular ejection fraction role of traditional and non-traditional risk factors, to analyze the prognostic role of hyponatremia.

Analysis of the clinical features of CHF was provided by retrospective research of medical cards in 308 patients, with endpoint verification during long-term period from 2010 to 2015. Among the examined patients 81 admitted to the intensive care unit.

The study showed that in obesity patients with body mass index (BMI) more than 30 kg/m², the incidence of CHF decompensation was higher (p<0,05), but a significant mortality in CHF is only possible with abdominal obesity. It was proved the significant increase of CHF decompensation at patients with diabetes mellitus (p<0,05), the gender specificity of the disease was the higher risk of cardiovascular mortality in males (p<0,05). It was found that the most often in patients with CHF decompensation was reduced systolic pressure with an absolute risk of 82,7%.

It was established a significantly higher risk of cardiovascular mortality in CHF with a sodium level less than 135 mmol/l, an increase from 19,0 to 45,0%, the "cut-off point" was established at the Na⁺ level between 115.0-125.0 mmol/l. After analyzing of the "combined" risk with hyponatremia and obesity, cardiovascular mortality increased to 23,0%. In the group with severe decompensation of CHF, it was set the lower hemoglobin level (p<0,05), lower hematocrit (p<0,05), higher ESR (p<0,05) and total leukocyte count (p<0,05). Absolute risk of cardiovascular mortality with hemoglobin level before 120 g/l was 48,0% vs. 16,0% of patients with normal hemoglobin level.

Significant factors, combined with frequent hospitalization were age over 65 years (p<0,05), body mass index more than 30 kg/m² (p<0,05), III and IV functional classes of CHF (p<0,05), hemoglobin level less than 120 g/l (p<0,05), hypona-

tremia (p<0,05). It was set the reliable influence of combined hyponatremia and obesity on the frequency of hospitalizations in CHF patients with an increase of absolute risk with 55,0%, reliable RR and OR (p<0,05).

Keywords: chronic heart failure, obesity, hyponatremia, prognosis.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ И ГИПОНАТРИЕМИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ И КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Лазиди Е.Л., Рудык Ю.С.

Государственное учреждение «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины», отдел клинической фармакологии и фармакогенетики неинфекционных заболеваний, Харьков, Украина

Целью исследования явилось определение предикторов возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при наличии общепринятых и нетрадиционных факторов риска и прогностической роли гипонатриемии.

Анализ данных клинического течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводился путем изучения карт стационарных больных и выписных эпикризов у 308 пациентов, с верификацией конечных точек в отдаленном периоде с 2010 по 2015 гг. Среди обследованных больных 81 был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Выявлено, что при наличии ожирения (ИМТ более 30 кг/м²) частота декомпенсации ХСН была на 11,0% выше (p<0,05), однако достоверный показатель смертности при ХСН установлен только при наличии абдоминального ожирения. Выявлен достоверный прирост прогрессирования и декомпенсации ХСН на фоне сахарного диабета (p<0,05), гендерной особенностью заболевания явился более высокий риск сердечно-сосудистой смертности у лиц мужского пола (p<0,05). Установлено, что наиболее часто при декомпенсации ХСН у пациентов верифицируется сниженное систолическое давление с абсолютным риском 82,7%.

Установлен достоверно более высокий риск сердечно-сосудистой смертности при ХСН при уровне натрия менее 135 ммоль/л. «Точка отсечения» установлена при содержании Na⁺ в пределах 115,0-125,0 ммоль/л. Анализ «сочетанного» риска гипонатриемии и ожирения показал, что сердечно-сосудистая смертность повышается на 23,0%. В группе пациентов с тяжелой декомпенсацией ХСН установлены более низкий уровень гемоглобина (p<0,05), гематокрита (p<0,05) и более высокие показатели СОЭ (p<0,05) и общего содержания лейкоцитов (p<0,05). Абсолютный риск прогрессирования сердечной недостаточности при уровне гемоглобина меньше 120 г/л составил 48,0% против 16,0% у больных с нормальным уровнем гемоглобина.

Достоверными факторами, определяющими необходимость повторной госпитализации, являются: возраст старше

65 лет ($p<0,05$), индекс массы тела более 30 кг/м^2 ($p<0,05$), III и IV функциональные классы ХСН ($p<0,05$), уровень гемоглобина менее 120 г/л ($p<0,05$), наличие гипонатриемии ($p<0,05$). Доказано достоверное влияние комбинации гипонатриемии и ожирения на частоту повторной госпитализации при ХСН с повышением абсолютного риска на $55,0\%$, достоверными показателями относительного риска и отношения шансов ($p<0,05$).

რეზიუმე

სიმსუქნის და ჰიპონატრიემიის პროგნოზული მნიშვნელობა გულის ქრონიკული უკმარისობის პროგრესირებაში: გულ-სისხლძარღვოვანი სიკვდილობა და კარდიორენული სინდრომი

ე. ლაზიდი, ი. რუდიკი

უკრაინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ლ. მაღაიას სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, კლინიკური ფარმაკოლოგიისა და არაინფექციურ დაავადებათა ფარმაკოგენეტიკის განყოფილება, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულ-სისხლძარღვთა გართულებების პრედიქტორების შეფასება გულის უკმარისობით ავადმყოფებში მარცხენა პარკუჭის შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციით და მიღებული და არატრადიციული რისკის ფაქტორების არსებობის პირობებში, ასევე, ჰიპონატრიემიის პროგნოზული როლის ანალიზი.

გულის ქრონიკული უკმარისობის (გქუ) კლინიკური მიმდინარეობის მონაცემების ანალიზი ჩატარდა 308 სტაციონარული ავადმყოფის ბარათების და გაწერილი ავადმყოფების ეპიკრიზების შესწავლის საფუძველზე, საბოლოო მონაცემების ვერიფიკაციით გრძელვადიან პერიოდში 2010-2015 წწ. შესწავლილ ავადმყოფთაგან 81 გადაყვანილი იყო რენალიზაციისა და ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში.

დადგენილია, რომ სიმსუქნის არსებობისას (სხეულის მასის ინდექსი – 30 კგ/მ^2 -ზე მეტი) გქუ-ს დეკომპენსაციის სისშირე იყო $11,0\%$ -ით მეტი ($p<0,05$), თუმცა, სიკვდილობის სარწმუნო მაჩვენებელი დადგენილია მხოლოდ აბდომინური სიმსუქნის შემთხვევაში. გამოვლინდა გქუ-ის პროგრესის და დეკომპენსაციის სარწმუნო ზრდა შაქრიანი დიაბეტის ფონზე ($p<0,05$); დაავადების გენდერულ თავისებურებას წარმოადგენს გულ-სისხლძარღვოვანი სიკვდილობის უფრო მაღალი რისკი მამაკაცებში ($p<0,05$). დადგენილია, რომ გქუ-ის დროს დეკომპენსაციისას ყველაზე ხშირად ვერიფიცირდება დაქვეითებული სისტოლური წნევა აბსოლუტური რისკით $82,7\%$.

დადგენილია გულ-სისხლძარღვოვანი სიკვდილობის უფრო მაღალი რისკი ნატრიუმის 135 მმოლ/ლ -ზე ნაკლები მაჩვენებლის დროს; “მოკვეთის მაჩვენებელი” დადგენილია $115,0$ - $125,0 \text{ მმოლ/ლ}$ -ის ფარგლებში. სიმსუქნის და ჰიპონატრიემიის “შერწყმული” რისკის არსებობისას გულ-სისხლძარღვოვანი სიკვდილობის მაჩვენებელმა მოიმატა 23% -ით. პაციენტებში გქუ-ის მიმე დეკომპენსაციით აღინიშნა ჰემოგლობინის ($p<0,05$) და ჰემატოკრიტის ($p<0,05$) უფრო დაბალი მაჩვენებლები, ასევე, უფრო მაღალი ედს და ლეიკოციტების აბსოლუტური შემცველობა ($p<0,05$). გულის უკმარისობის განვითარების აბსოლუტური რისკი ჰემოგლობინის 120 გ/ლ -ზე ნაკლები მაჩვენებლის პირობებში იყო 48% , ხოლო ჰემოგლობინის ნორმალური მაჩვენებლის შემთხვევაში – 16% .

განმეორებით ჰოსპიტალიზაციასთან დაკავშირებულ სარწმუნო ფაქტორებს წარმოადგენდა: 65 წელზე მეტი ასაკი ($p<0,05$), სხეულის მასის ინდექსი – მეტი 30 კგ/მ^2 ($p<0,05$), გქუ-ის III და IV ფუნქციური კლასები ($p<0,05$), ჰემოგლობინი – ნაკლები 120 გ/ლ ($p<0,05$), ჰიპონატრიემია ($p<0,05$). დადგენილია გქუ-ის დროს ჰიპონატრიემიის და სიმსუქნის კომბინაციის გავლენა განმეორებით ჰოსპიტალიზაციის სისშირეზე $55,0\%$ -ით მომატებული აბსოლუტური რისკით, შეფარდებითი რისკის და შანსების შეფარდების სარწმუნო მაჩვენებლებით ($p<0,05$).

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹Колесникова Е.Н., ¹Крахмалова Е.О., ²Трутаев С.И.

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

Одной из значимых проблем клинической медицины является оптимизация ранней диагностики коморбидной патологии. Актуальность проблемы особенно высока, когда в комбинации патологии оба заболевания характеризуются широкой распространенностью и неблагоприятным прогнозом.

Показатели хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) продолжают неуклонно расти, а продолжительность жизни этих пациентов укорачивается, в среднем, на 8

лет [11], тогда как в последнее время происходит снижение уровня летальности от инфаркта миокарда, туберкулеза, онкологических заболеваний [13,15]. Согласно данным некоторых авторов [2,8,10], ХОЗЛ чаще сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС), которая встречается практически у каждого второго больного ХОЗЛ. Известно, что основной причиной смертности больных ХОЗЛ являются сердечно-сосудистые катастрофы [1,5,16,20]. Установлено, что наличие ХОЗЛ по-

вышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2-3 раза. Появление кардиореспираторной коморбидности, которая влечет синдром взаимного отягощения, формирует определенные особенности клиники, снижает эффективность лечения, ухудшает прогноз заболевания и требует новых подходов к ранней диагностике и лечебной тактике. Существенный вклад в проявлении подобной коморбидности вносят системные проявления ХОЗЛ, частичное совпадение отдельных элементов патогенеза как респираторных, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Все больше внимания уделяется проблеме развития легочной гипертензии (ЛГ) у данной категории больных. Если раньше повышение давления в легочной артерии при ХОЗЛ могло в какой-то степени рассматриваться как компенсаторная реакция, то сегодняшняя парадигма рассматривает легочную гипертензию у пациентов с ХОЗЛ как грозное осложнение заболевания, которое неуклонно прогрессирует, значительно отягощает клиническое течение заболевания, ухудшает качество жизни пациента, ведет к увеличению количества обострений и госпитализаций, и, в конце концов, ухудшает прогноз [7]. По рекомендациям европейского общества кардиологов по диагностике и лечению легочной гипертензии, ЛГ - это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии более 25 мм.

В настоящее время распространенность легочной гипертензии у больных ХОЗЛ точно не определена, как в Украине, так и в мире, и по данным различных авторов [3,6,18,19] составляет от 30 до 70%. По данным зарубежных авторов наличие ЛГ значительно влияет на клиническое течение заболевания, снижает толерантность к физической нагрузке, ухудшает качество жизни пациентов, негативно влияет на прогноз. Ранняя диагностика ЛГ необходима для адекватной оценки клинического и функционального состояния больных, является неотъемлемой частью выбора тактики лечения и оценки прогноза. Таким образом, одной из значимых задач современной медицинской науки является исследование сложных патогенетических механизмов этого состояния и разработка адекватных путей его коррекции. Выявление ранних маркеров этого процесса позволит вовремя поставить диагноз и обеспечить профилактику развития легочной гипертензии.

В настоящее время проведено множество исследований, посвященных изучению маркеров воспаления дыхательных путей и крови больных ХОЗЛ в качестве возможных биологических маркеров. Для мониторинга заболевания у пациентов с ХОЗЛ обычно используют биомаркеры системного воспаления, к которым относятся С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген (ФГ). Наиболее полезным из изученных маркеров оказался С-реактивный белок. Наиболее значимым фактором риска развития ХОЗЛ является курение. От данного фактора зависит выраженность клинических проявлений и эффективность лечебных мероприятий. Курение является значимым фактором риска развития ХОЗЛ и кардиоваскулярных заболеваний. Сигаретный дым рассматривается не только как важнейший фактор, который играет ключевую роль в патогенезе ХОЗЛ, но и как интегральный фактор, связывающий системную провоспалительную активацию, оксидативный стресс и локальные нарушения функции органов-мишеней (легкие, сердце, сосуды).

При коморбидном течении ХОЗЛ и ИБС неизбежно происходят изменения функции внешнего дыхания. Основным методом для оценки степени бронхиальной обструкции является спирометрия. В научной литературе наиболее значи-

мым из показателей функции внешнего дыхания (ФВД) рассматривается параметр объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), который является маркером прогрессирования заболевания и смертности. Много работ посвящено исследованию динамики ОФВ1 у больных ХОЗЛ, однако изучению динамики всех показателей спирометрии не уделено должного внимания, их характер и динамика детально определены лишь в единичных исследованиях. Имеются данные о взаимосвязи между динамикой падения ОФВ1 и частотой сердечно-сосудистых осложнений, эти данные единичные и касаются только одного показателя. Однако, уже на ранних стадиях развития обструктивного синдрома снижается расчетный показатель средней объемной скорости на уровне 25-75% (СОС25-75) от форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Он является наиболее чувствительным спирографическим показателем, который раньше других указывает на повышение сопротивления воздухоносных путей. По мнению некоторых исследователей [4,9,14], количественный анализ экспираторной части петли поток-объем позволяет также составить представление о преимущественном сужении крупных или мелких бронхов, поэтому необходимо обратить внимание на показатель ограничения скорости воздушного потока на уровне средних и мелких бронхов - СОС25-75.

Цель исследования - у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с ишемической болезнью сердца разработать новый дополнительный способ оценки уровня давления в легочной артерии, который позволит улучшить качество ранней диагностики синдрома легочной гипертензии у данной категории больных.

Материал и методы. В исследование включены 104 пациента мужского пола с верифицированным диагнозом ХОЗЛ с фенотипами А и В и второй степенью тяжести ограничения скорости воздушного потока (формулировка согласно критериям GOLD, 2016) [15] в сочетании с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) II функционального класса (ФК), диагноз которой устанавливался в соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению сердечной недостаточности 2012-2016 гг. [9]. Всем больным проводились комплексное общеклиническое обследование, спирографическое исследование функции внешнего дыхания, ультразвуковое исследование структурно-функционального состояния сердца и сосудов, определение уровней в крови факторов системного воспалительного ответа.

Возраст пациентов составил 45-59 лет (медиана возраста - 51,35 года), продолжительность анамнеза ХОЗЛ от 7 до 12 лет (медиана - 8 лет), продолжительность анамнеза ИБС варьировала в пределах от 3 до 8 лет (медиана - 5 лет). Медианы степени одышки по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) и выраженность симптомов по опроснику CAT (COPD Assessment Test) составили 1 балл и 17 баллов соответственно. Медиана индекса курения (ИК) составила 16,54 лет. Клиническая характеристика больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС представлена в таблице 1.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows Версии 6.0. Для определения взаимосвязи между признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона. Определение достоверности различий между исследуемыми группами рассчитывалось с помощью t - критерия Стьюдента.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС (n=104)

Клинические данные	I группа ХОЗЛ+ИБС (n=104)
	X±m
Пол	Мужской
Возраст, лет	51,70±0,43
Индекс курения, пачка/лет	16,54±1,12
Длительность ХОЗЛ, лет	8,65±0,17
Длительность ИБС, лет	5,55±0,16
mMRC, баллы	1,31±0,06
CAT, баллы	19,12±0,59
Дистанция Т6, м	357,39±2,12

Таблица 2. Параметры функции внешнего дыхания у больных ХОЗЛ и ИБС (n=104)

Параметр, % от должного показателя	Me	Min	Max	STD
ЖЕЛ	62,74	48,03	78,91	8,79
ФЖЕЛ	63,47	46,58	76,27	7,36
ОФВ1	62,70	42,34	74,24	7,23
ПОС	51,75	29,62	70,45	9,98
МОС25	46,73	25,11	72,91	10,34
МОС50	39,05	11,04	68,17	11,59
МОС75	36,04	11,27	58,92	8,68
СОС25-75	34,22	11,82	62,61	10,04

Таблица 3. Характеристика медиан показателей факторов системного воспалительного ответа у больных ХОЗЛ и ИБС (n=104)

Показатель	Me	Min	Max	STD
СРБ, мг/л	7,90	5,70	12,50	0,14
ФГ, г/л	3,75	2,70	4,70	0,04

Таблица 4. Корреляционная взаимосвязь СДЛА с показателями клинического состояния у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС (r)

Показатель		ИК	Ан. ХОЗЛ	Ан. ИБС	mMRS	CAT	T6m
СДЛА	R	0,67	0,52	0,53	0,58	0,61	-0,52
	P	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05

Результаты и их обсуждение. Все пациенты жаловались на появление одышки, сердцебиения и быструю утомляемость при обычных физических нагрузках, при этом дистанция теста 6-минутной ходьбы (Т6, м) варьировала в пределах от 313 м до 420 м (медиана составила 357 м), что позволило отнести всех больных основной группы к лицам, которые имеют II ФК ХСН. Фракция выброса левого желудочка варьировала от 56 до 67%, медиана составила 59,8%, поэтому все больные характеризовались I степенью тяжести диастолической дисфункции - тип нарушения релаксации. Среднее давление в легочной артерии (СДЛА) у пациентов этой группы колебалось от 15 мм до 36 мм.рт.ст, медиана составила 21,82 мм.

Согласно протоколу ведения больных ХОЗЛ, всем пациентам проведено спирометрическое исследование. У больных с ХОЗЛ и ИБС медиана ЖЕЛ составила 62,74% от должного показателя. Среднее значение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) составило 62,18% при медиане 63,47%. Медиана ОФВ1 составила 62,7%. Скоростные показатели бронхиальной проходимости оценивали по показателям пиковой объемной скорости (ПОС), медиана которой

составила 51,75% от должного показателя, и максимальной объемной скорости на уровне 25-50-75% ФЖЕЛ - МОС25, МОС50, МОС75, медиана составила 46,73%, 39,05%, 36,04% соответственно. Медиана СОС25-75 составила 34,22% при варьировании этого показателя от 11,82% до 62,21%. Данные спирометрического исследования больных ХОЗЛ и ИБС представлены в таблице 2.

Величины факторов системного воспалительного ответа у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС приобрели значение: концентрация СРБ в сыворотке крови варьировала от 5,7 мг/л до 12,5 мг/л, медиана составила 7,9 мг/л; концентрация в крови фибриногена (ФГ) варьировала от 2,7 г/л до 4,7 г/л. При этом медиана составила 3,75 г/л. Величины факторов системного воспалительного ответа у больных ХОЗЛ с ИБС представлены в таблице 3.

В результате исследования выявлены положительные корреляционные связи между уровнем СДЛА и продолжительностью ХОЗЛ и ИБС, степенью одышки по шкале mMRC и выраженностью симптомов по опроснику CAT, и отрицательная связь с дистанцией Т6 м (таблица 4).

Таблица 5. Корреляционная взаимосвязь стекла с параметрами функции внешнего дыхания у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС (r)

Показатель	СДЛА	
	R	P
ОФВ1	-0,62	<0,05
ЖЕЛ	-0, 61	<0,05
ФЖЕЛ	-0,59	<0,05
ПОС	-0,52	<0,05
МОС25	-0,55	<0,05
МОС50	-0,51	<0,05
МОС75	-0,54	<0,05
СОС25-75	-0,57	<0,05

Выявлена статистически значимая сильная корреляция уровня СДЛА с показателем ИК.

В таблице 5 представлены статистически значимые корреляции СДЛА с параметрами функции внешнего дыхания.

Анализ данных таблицы 5 выявил статистически значимую сильную корреляцию уровня СДЛА с показателем ЖЕЛ. В проведенном исследовании больные ХОЗЛ в сочетании с ИБС продемонстрировали значимое снижение показателей форсированных вентиляционных потоков, что обусловлено наличием обструкции дыхательных путей. Обращали на себя внимание статистически значимые корреляции уровня СДЛА с показателями ФЖЕЛ, ПОС, МОС 25-75, что подтверждало ассоциацию ЛГ с более выраженными обструктивными изменениями в бронхолегочной системе у больных при коморбидном течении ХОЗЛ с ИБС.

У обследованных больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС отмечалось значительное снижение показателя ОФВ1. В исследовании установлена выраженная негативная корреляционная связь между СДЛА и параметром ОФВ1 ($r=-0,62$; $p<0,05$), свидетельствующая об усилении симптомов, вызванным прогрессированием ХОЗЛ при коморбидности с ИБС.

Установлена умеренно отрицательная корреляционная связь между СДЛА и средним потоком выдоха (СОС 25-75) ($r=-0,57$; $p<0,05$), что свидетельствует о том, что этот параметр может быть не только ранним диагностическим маркером нарушения бронхиальной проходимости при ХОЗЛ с сопутствующей ИБС, но и предиктором развития легочной гипертензии даже на ранних стадиях ХОЗЛ и ИБС при их сочетании.

В исследовании выявлена корреляционная взаимосвязь средней силы между уровнем СДЛА и факторами системного воспалительного ответа: с СРБ ($r=0,55$; $p<0,05$), ФГ ($r=0,53$; $p<0,05$).

Таким образом, у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС повышение уровня СДЛА ассоциировалось со снижением толерантности к физической нагрузке по результатам теста Т6м, снижением показателей функции внешнего дыхания, увеличением концентраций в крови факторов системного воспалительного ответа ($p<0,05$ для всех показателей).

Основываясь на полученных данных, делается предположение, что показатели индекса курения, ОФВ1, СОС25-75, содержания в крови СРБ могут быть прогностическими маркерами формирования легочной гипертензии при коморбидности ХОЗЛ с ИБС.

С целью оптимизации диагностики синдрома легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца и усовершенствования метода ранней диагностики синдро-

ма разработана полезная модель. В модели за счет изменения характера проводимых исследований учитываются механизмы коморбидности патологических процессов.

Поставленная задача решается методом ранней диагностики синдрома легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с ишемической болезнью сердца, что осуществляется путем инструментального и биохимического исследований. Для расчета уравнения использовали регрессионный анализ. При разработке уравнения регрессии получили следующие статистически значимые показатели: вариации зависимой переменной - 25 мм, коэффициент множественной корреляции $R=0,78481175$, коэффициент детерминации $R^2=0,61592948$, уровень значимости $p<0,05$; стандартная ошибка оценки модели $3,4009 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$ (Рис.).

Итоги регрессии для зависимой переменной: D AP Kit (Общая группа)

Итоги регрессии для зависимой переменной: D AP Kit (Общая группа)						
R= ,78481175 R2= ,61592948 Скоррект. R2= ,60009152 F(4,97)=38,889 p<0,0000 Станд. ошибка оценки: 3,4009						
N=102	БЕТА	Ст. Ош. БЕТА	B	Ст. Ош. B	t(97)	p-знач.
Св.член			37,89686	5,189253	7,30295	0,000000
ind kur	0,309643	0,090657	0,14714	0,043079	3,41554	0,000931
ОФВ1	-0,469841	0,099026	-0,34938	0,073637	-4,74462	0,000007
СОС25-75	0,006403	0,093949	0,00343	0,050275	0,06815	0,945803
СРБ	0,122035	0,080793	0,44781	0,296473	1,51047	0,134175

Итоговые статистики; ЗП:D AP Kit (Общая группа)

Итоговые статистики; ЗП:D AP Kit (Общая группа)	
Статистика	Значение
Множест. R	0,78481175
Множест. R2	0,615929484
Скоррект. R2	0,600091524
F(4,97)	38,889447
p	2,15528733E-19
Стд. Ош. Оценки	3,40093169

Рис. Показатели вариации зависимой переменной регрессионного анализа

Посредством полезной модели проведено спирографическое исследование, определен объем форсированного выдоха (ОФВ1) за 1 с форсированной жизненной емкости легких, средняя объемная скорость форсированной жизненной емкости легких (СОС 25-75) и С-реактивный белок в плазме крови и показатель индекса курения (ИК). Вычисление среднего давления в легочной артерии (СДЛА) осуществлено путем дискриминантного уравнения:

$$\text{СДЛА} = 37,897 + 0,147x_1 - 0,349x_2 + 0,003x_3 + 0,448x_4$$

где : x_1 – ИК; x_2 – ОФВ1; x_3 – СОС25-75; x_4 – СРБ

При повышении среднего давления в легочной артерии (ЛА) более 25 мм диагностируют синдром легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Пример 1. Больной Н., 48 лет поступил в терапевтическое отделение с жалобами на кашель, резко выраженную одышку. Клинический диагноз: ХОЗЛ гр.В (II в. По GOLD). Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия. ХСН II ФК. Продолжительность ХОЗЛ 8 лет, ИБС - 6 лет, индекс курения составил 15 лет, показатель ОФВ1 - 58% от должного значения, СОС 25-75% - 22% от нормы, величина СРБ в плазме крови составила 6 мг/л. Подставив все значения в формулу, определили, что показатель СДЛА 22,6 мм.рт.ст. Значение СДЛА совпадает с таковым, полученным при определении СДЛА ультразвуковым методом.

ИК	0,14714	15
ОФВ1	-0,34938	58
СОС25-75	0,00343	22
СРБ	0,44781	6
	СДЛА	22,60213

Пример 2. Больной Л., 54 года. Клинический диагноз: ХОЗЛ гр.В (II в. По GOLD). Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия. ХСН II ФК. Продолжительность ХОЗЛ 10 лет, ИБС - 8 лет. Жалобы на свистящие хрипы, выраженную одышку в покое, боли в области грудной клетки. Курит, индекс курения - 26 лет, показатель ОФВ1 - 49% от должного значения, СОС 25-75% - 12% от нормы, величина СРБ в плазме крови составляла 14 мг/л. Подставив все значения в формулу, показатель СДЛА составил 30,9 мм.рт.ст. Значение СДЛА совпадает со значением, которое получено при определении СДЛА ультразвуковым методом.

ИК	0,14714	26
ОФВ1	-0,34938	49
СОС25-75	0,00343	12
СРБ	0,44781	14
	СДЛА	30,9133

Из приведенных примеров явствует, что клинический диагноз у этих больных одинаковый, но отличительной особенностью является уровень СДЛА, т.е. наличие у больного синдрома легочной гипертензии.

Таким образом, у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС в качестве диагностических маркеров синдрома ЛГ могут быть использованы следующие показатели: индекс курения; объем форсированного выдоха за 1 с форсированной жизненной емкости легких; средняя объемная скорость форсированной жизненной емкости легких; С - реактивный белок.

Расчет среднего давления в легочной артерии у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца способствует повышению эффективности ранней диагностики синдрома легочной гипертензии, что позволит оптимизировать прогноза и терапии данного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. Пульмонология. 2008. № 1. С. 5-13.

2. Ахминеева А. Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2014; 86 (3): С. 20-23.

3. Батыралиев Т.А., Махмутходжаев С.А., Патарая С.А. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть IV. Хронические заболевания легких. Кардиология. 2006. № 3. С. 77-88.

4. Диагностика та лікування хронічного обструктивного захворювання легень : навчальний посібник для самостійної роботи / Кочуева М.М., Крутько В.С., Потейко П.І., Сокол Т.В., Рогожин А.В., Тимченко Г.А. Харків, 2017. 100 с.

5. Колесникова Е.Н. Хроническое обструктивное заболевание легких и его сочетание с ишемической болезнью сердца: механизмы прогрессирования и медико-социальная значимость коморбидности // SciencesofEurope – 2017.- №18, с. 39-47.

6. Крахмалова Е.О., Гетман Е.А., Оценка влияния синдрома легочной гипертензии на особенности клинической симптоматики и состояние тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и сопутствующей ишемической болезнью сердца// Український терапевтичний журнал.-2013.-№ 3.-С.26-32

7. Крахмалова Е.О., Колесникова Е.Н. Легочная гипертензия у больных хроническим обструктивным заболеванием легких: механизмы развития и влияние на структурно-функциональное состояние сердца // Укр.пульм.жур. - 2017; 3: 5-8.

8. Мостовий Ю. М. Хронічне обструктивне захворювання легень. Ключові питання. Укр.мед.часопис. 2016. №4(114). 63.

9. Новые клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы и ХОБЛ: в помощь практическому врачу. Медицинский совет. 2014; (4): 20-24.

10. Оспанова Т.С., Семидоцкая Ж.Д., Чернякова И. А., Авдеева Е.В., Пионова Е.Н., Трифонова Н.С. Особенности корреляций у пациентов с ХОЗЛ в условиях коморбидности как проявление синтропии. ScienceReview. – 2018. – N 3 (10), vol. 4. – P. 32–38.

11. Перцева Т. А. ХОЗЛ: Современное состояние проблемы. Укр. пульмонолог. журнал. 2010. № 1. С. 18–19.

12. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал 2017, 1 (141): 7–81.

13. Фещенко Ю. И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких. Укр. пульмонолог. журн. 2010. № 1. С. 6.

14. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А. Основы спирометрии и ее особенности при хроническом обструктивном заболевании легких. Астма и аллергия. 2012. № 2. С. 22–27.

15. Фролов А. Г. Особенности течения инфаркта миокарда у больных ХОБЛ и возможности коррекции постинфарктного ремоделирования : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.01.05 Н. Новгород, 2012. 28 с.

16. De Miguel Diez J, Morgan CJ, Garcia JR. The association between COPD and heart failure risk: a review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2013; 8: 305-12.

17. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016. 80 p. Available at: <http://www.goldcopd.com>

18. Kawut SM. COPD: CardioPulmonary Disease. EurRespirJ. 2013 Jun;41 (6):1241–3.

19. Maclay JD, Macnee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. Chest 2013; 143: 798-807.

20. Orr R., Smith L.J., Cuttica M.J. Pulmonary hypertension in advanced chronic obstructive pulmonary disease. Curr. Opin. Pulm. Med. 2012; 18 (2): 138-143.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS OF PULMONARY HYPERTENSION SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

¹Kolesnikova O., ¹Krakhmalova O., ²Trutaev S.

¹SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv; ²Kharkiv National University of Pharmacy, Ukraine

Objective - to develop a new additional method for assessing the level of pulmonary artery pressure in patients with chronic obstructive lung obstruction (COPD) in combination with ischemic heart disease (IHD), which will improve the quality of early diagnosis of pulmonary hypertension syndrome in this category of patients.

The study included 104 male patients diagnosed with COPD in combination with IHD. All patients were subjected to a comprehensive clinical examination, examination of the function of external respiration, ultra sound examination of the structural and functional state of the heart and blood vessels, determination of blood levels of factors of the systemic inflammatory response.

Based on the data obtained from the study, it was assumed that the values of the smoking index (IC), the forced expiratory volume in 1 s (FEV1), the average volumetric rate of the forced vital capacity of the lungs (COC25-75), the content of the C-reactive protein in the plasma blood (CRP) can be prognostic markers for the formation of pulmonary hypertension in the comorbidity of COPD with IHD and a use ful model for determining mean pulmonary artery pressure. Calculation of mean pulmonary artery pressure in patients with COPD with and IHD contributes to an increase in the effectiveness of early diagnosis of pulmonary hypertension syndrome, which in turn will help optimize the assessment of the prognosis and therapy of this contingent of patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic lung disease, comorbidity, pulmonary hypertension, mean pulmonary artery pressure.

РЕЗЮМЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹Колесникова Е.Н., ¹Крахмалова Е.О., ²Трутаев С.И.

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

Цель исследования - у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с ишемической болезнью сердца разработать новый дополнительный способ оценки уровня давления в легочной артерии, который позволит улучшить качество ранней диагностики синдрома

легочной гипертензии у данной категории больных.

В исследование включены 104 пациента мужского пола с диагнозом хронического обструктивного забрюения легких (ХОЗЛ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Всем больным проводились комплексное общеклиническое обследование, исследование функции внешнего дыхания, ультразвуковое исследование структурно-функционального состояния сердца и сосудов, определяли уровни факторов системного воспалительного ответа в крови.

Основываясь на полученные в результате исследования данных, авторы предполагают, что показатели индекса курения (ИК), объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), средней объемной скорости форсированной жизненной емкости легких (СОС 25-75), содержания С - реактивного белка в плазме крови (СРБ) являются прогностическими маркерами формирования легочной гипертензии при коморбидности ХОЗЛ с ИБС. Разработана полезная модель определения среднего давления в легочной артерии (СДЛА). Вычисление СДЛА у больных ХОЗЛ и ИБС способствует повышению эффективности ранней диагностики синдрома легочной гипертензии и оптимизации прогноза и терапии.

რეზიუმე

ფილტვის ჰიპერტენზიის სინდრომის დიაგნოსტიკის ოპტიმიზაცია პაციენტებში გულის იშემიურ დაავადებასთან შერწყმული ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით

¹ე. კოლესნიკოვა, ¹ე. კრახმალოვა, ²ს. ტრუტაევი

¹სახელმწიფო დაწესებულება "უკრაინის ლ. მალის სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი", ხარკოვი; ²ხარკოვის ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ფილტვის არტერიაში წნევის განსაზღვრის ახალი, დამატებითი საშუალების შემუშავება გულის იშემიურ დაავადებასთან შერწყმული ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით პაციენტებში, რაც იძლევა ფილტვის ჰიპერტენზიის სინდრომის ადრეული დიაგნოსტიკის შესაძლებლობას.

კვლევაში ჩართული იყო მამრობითი სქესის 104 პაციენტი გულის იშემიურ დაავადებასთან შერწყმული ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით. ყველა პაციენტს ჩატარდა გარეგანი სუნთქვის კომპლექსური საერთო კლინიკური კვლევა, გულისა და სისხლძარღვების სტრუქტურულ-ფუნქციური მდგომარეობის ულტრაბგერითი შესწავლა, განისაზღვრა სისტემური ანთებითი პასუხის ფაქტორების დონე სისხლში.

კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, ავტორები ვარაუდობენ, რომ ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობა 1 წამში, ფილტვების სასიცოცხლო ტევადობის საშუალო მოცულობითი სიჩქარე, C-რეაქტიული ცილის შემცველობა სისხლის პლაზმაში შესაძლოა ჩაითვალოს ფილტვის ჰიპერტენზიის ფორმირების პროგნოზულ მარკერებად გულის იშემიური დაავადების და ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების კომორბიდობის დროს. შემუშავებულია ფილტვის არტერიაში საშუალო წნევის განსაზღვრის სასარგებლო მოდელი.

ფილტვის არტერიაში საშუალო წნევის გამოთვლა გულის იშემიურ დაავადებასთან შერწყმული ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების დროს ხელს უწყობს ფილტვის პიპერტენზიის სინდრომის

ადრეული დიაგნოსტიკის ეფექტურობის ამაღლებას, რაც, თავის მხრივ, იძლევა ამგვარ პაციენტთა კონტინგენტის პროგნოზის შეფასებისა და მკურნალობის ოპტიმიზების საშუალებას.

MORBIDITY AND PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN UKRAINE: TRENDS AND FORECASTS UNTILL 2025

¹Terenda N., ¹Petrashyk Y., ¹Slobodian N., ¹Lishtaba L., ²Yuriyiv K

State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine, ¹Department of Social Medicine, Organization and Economics of Health Care, and Medical Statistics;

²Department of Pathological Physiology, Ukraine

Maintaining and promoting health of the population is one of the priorities of health care in developed countries. One of the components of the process is reduction of prevalence of chronic non-communicable diseases, including the biggest problem – cardiovascular diseases (CVD). Ranking first by prevalence in Ukraine, it is this pathology that largely causes the unfavourable demographics, affecting the duration and quality of life of the population.

In recent years, cardiovascular mortality rates have declined rapidly in high-income countries [11]. In the early 70's, deaths from coronary heart disease, myocardial infarction (MI), and stroke in high-income countries began to decrease gradually (by 1-3% per year) and continues to decrease [6, 8]. However, Ukraine loses 500,000 people annually because of CVD. During 1991-2011, mortality due to these diseases increased from 488.0 to 965.9 per 100,000 people in Ukraine, i.e. the number doubled. Mortality from cardiovascular diseases in Ukraine is 2 times higher than the European average, and 3.5 times higher than in some countries [1-3,10-13]. Cardiovascular pathology ranks first in the structure of primary disability of the adult population, whose share exceeds 26%. Every year, about 14-15 out of every 10,000 adults become disabled due to CVD in Ukraine [4, 7].

Our purpose was to study the dynamics of prevalence and morbidity for cardiovascular diseases in Ukraine by regions for the years 1996-2014, and to forecast their change by 2025.

Material and methods. As the material for our research, we used data of the Centre for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine about the level of primary morbidity and prevalence of CVD in the population of Ukraine.

The study makes use of demographic regionalization [9,12]. For territorial units, we took administrative areas on grounds such as indices of reproduction and age-sex structure of population, size, location, and territory. We singled out five areas: Western, Central, Northeast, Southeast and South. The Western area included Volyn, Zakarpattia, Ivano-Frankivsk, Lviv, Rivne,

Ternopil and Chernivtsi regions; the Central area – Vinnytsia, Zhytomyr, Kyiv, Kirovohrad, Cherkasy and Khmelnytsky region; the Northeast area – Poltava, Sumy and Chernihiv; the South area – Crimea, Mykolaiv, Odesa and Kherson regions; the Southeast area – Dnipropetrovsk, Donetsk, Zaporizhia, Lugansk and Kharkiv regions.

We use epidemiological and demographic methods in our research. Statistical processing and analysis of CVD data was done using Statistica 12.5 software and Microsoft Excel 2010.

Results and their discussion. At the first stage of the study, data on prevalence and primary morbidity for cardiovascular diseases was studied and grouped by region for the years 1996-2014.

In 2014, the total incidence of CVD in Ukraine increased 2.5 times compared to 1996. Areal features of increased prevalence of CVD show significant growth in the South area from 23,443.6 to 73,271.2 per 100,000 people (3.1 times) and in the Western area from 22,742.7 to 65,748.3 per 100,000 people (2.9 times). The Southeast area shows the least increase in the general incidence of CVD from 28,161.5 per 100,000 people in 1996 to 69,115.0 per 100,000 people in 2013 (2.5 times) (Table 1).

Similar trends were observed in the study of dynamics of primary CVD morbidity in Ukraine during the years 1996-2014.

Thus, CVD incidence increased in Ukraine by 1.5 times in 2014 compared to 1996. The most significant growth happened in the South area – from 2,994.8 to 6,425.8 per 100,000 people (2.1 times), Southeast – from 3,007.3 to 5,761.5 per 100,000 people (1.9). The least change is observed in the indices of primary morbidity in the Northeast – from 3,571.0 to 4,708.6 per 100,000 people (1.3 times), and Central areas – from 3,567.0 to 5,227.9 per 100,000 people (1.5 times). Yet in 1996, the primary morbidity was 90% lower in the South (2,994.8 per 100,000 people) compared to Ukraine on the whole (3,329.4 per 100,000 people), and in 2014, the former exceeded the latter by 125.1% (6,425.8 and 5,136.3 per 100,000 people respectively) (Table 2).

Table 1. Dynamics of prevalence of cardiovascular diseases in Ukraine for the years 1996-2014 (per 100,000 people)

Administrative territories	1996	2000	2005	2010	2014
Ukraine	25,672.1	36,322.0	61,552.5	68,687.3	63,312.9
South area	23,443.6	34,454.6	59,390.8	70,467.2	69 115.0*
Central area	28,458.6	40,158.4	63,319.6	71,137.5	73 153.8
Western area	22,742.7	33,093.2	57,038.1	65,074.5	65 748.3
Southeast area	25,150.4	36,410.1	62,592.9	68,772.7	69,966.6*
Northeast area	28,161.5	37,074.4	63,201.6	67,571.2	69 115.0

* - for 2014, the Autonomous Republic of Crimea and the Donetsk and Lugansk regions are not accounted for due to unavailability and incompleteness of data

Table 2. Dynamics of cardiovascular diseases in Ukraine for the years 1996-2014 (per 100,000 people)

Administrative territories	1996	2000	2005	2010	2014
Ukraine	3,329.4	5,596.8	6,178.0	6,108.8	5,136.3
South area	2,994.8	4,907.1	5,648.1	6,542.2	6,425.8*
Central area	3,567.0	5,470.7	5,470.0	5,490.8	5,227.9
Western area	3,783.8	5,958.8	6,815.6	6,538.6	5,741.0
Southeast area	3,007.3	4,380.8	6,255.2	6,015.2	5,761.5*
Northeast area	3,571.0	5,413.1	5,270.8	4,926.5	4,708.6

* - for 2014, the Autonomous Republic of Crimea and the Donetsk and Lugansk Regions are not accounted for because of unavailability and incompleteness of data

Upon closer analysis of the data, we note a distinctive feature: in the Western area, despite the significant increase in general morbidity compared to 1996 (2.9 times), CVD prevalence is slightly higher here than in Ukraine on the whole: 65,748.3 and 63,312.9 per 100,000 people respectively (103.8%). In the South and Central areas, general CVD morbidity is significantly higher than the Ukrainian average (73,271.2 and 73,153.8 per 100,000 people, and 63,312.9 per 100,000 people, i.e. 115.7% and 115.5% respectively).

From among the regions, the biggest growth in CVD prevalence is noted in the following: Kherson – from 19,240.9 to 70,010.3 per 100,000 people (3.6 times), Rivne – from 18,223.7 to 62,859.3 per 100,000 people (3.4 times), and Zhytomyr – from 19,767.7 to 69,289.7 per 100,000 people (3.4 times). In Ukraine, the lowest rate of growth in the general incidence of CVD over the period was observed in the regions of Sumy – from 30,318.3 to 64,039.9 per 100,000 people (2.1 times), Vinnytsia – from 31,912.8 to 73,024.3 per 100,000 people (2.3 times), Volyn – from 27,619.0 to 65,237.1 per 100,000 people (2.4 times).

While analysing the dynamics of primary CVD morbidity by regions of Ukraine over the period, a significant increase in pathology was found in Mykolaiv – from 2,943.2 to 7,988.9 per 100,000 people (2.7 times), Lviv – from 2,240.3 to 5,393.1 per 100,000 people (2.4 times), and Kharkiv – from 2,723.1 to 6,458.7 per 100,000 people (2.4 times) – regions. In 1996-2014, the lowest growth of primary morbidity is seen in Zakarpattia – from 6,153.4 to 5,878.5 per 100,000 people (95.5%), Kyiv – from 4,457.8 to 4,847.3 per 100,000 people (108.7%), and Chernihiv regions – from 4,231.1 to 4,737.2 per 100,000 people (117.3%).

The second stage of the study consisted in forecasting CVD prevalence and incidence in Ukraine and its parts until 2025.

Forecast data shows a trend of growth of CVD prevalence in Ukraine. Thus, all-Ukrainian prevalence of CVD is forecasted to increase from 63,312.9 in 2014 to 106,920.9 per 100,000 people in 2025 (+68.9%). For the areas with the most significant increase in general incidence of CVD over the period, the following changes are predicted. The South area will see a change from 73,271.2 to 114,749.0 per 100,000 people (+56.6%), the Western area – from 65,748.3 to 104,367.2 per 100,000 people (+58.7%), the Southeast area – from 69,966.6 to 100,204.4 per 100,000 people (+43.2%) (Fig. 1).

A similar trend is shown by the forecast of primary CVD morbidity in Ukraine and its regions. For Ukraine, the figure will increase from 5,136.3 to 7,737.6 per 100,000 people (+50.6%), in the South area – from 6,425.8 to 9,117.9 per 100,000 people (+41.9%), in the Southeast area – from 5,761.5 to 8,420.3 per 100,000 people (+46.1%). The lowest growth rate is expected in the Northeast area – from 4,708.6 to 5,506.4 per 100,000 people (+16.9%) (Fig. 2).

The data suggests a trend of increase in the general incidence in Ukraine during the studied period with peak values in 2010. These figures changed most significantly in the Southern and Western areas. In the Western area, despite a significant increase in gen-

eral morbidity compared to 1996 (2.9 times), CVD prevalence is slightly higher compared to the whole of Ukraine – 65,748.3 and 63,312.9 per 100,000 people respectively (103.8%). In Southern and Central areas, general incidence of CVD is significantly higher compared to the all-Ukrainian figures (73,271.2 and 73,153.8, and 63,312.9 per 100,000 people respectively – 115.7 – 115.5%). This trend is confirmed by the highest levels of growth in the CVD prevalence in Kherson (Southern area), Rivne (Western area) and Zhytomyr (Central area) regions.

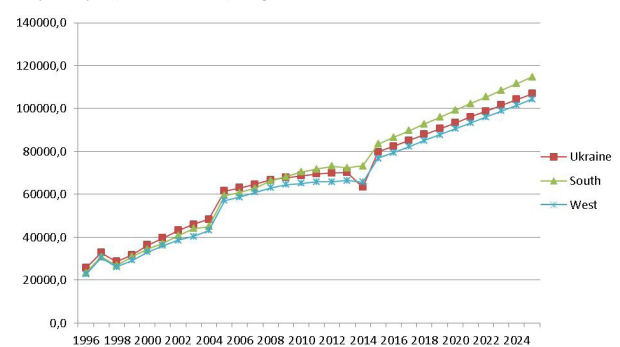


Fig. 1. Forecast of CVD prevalence in Ukraine and its parts until 2025 (per 100,000 people)

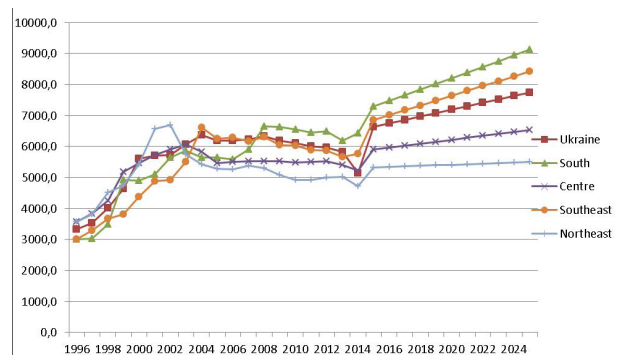


Fig. 2. Forecast of CVD morbidity in Ukraine and its parts until 2025 (per 100,000 people)

Primary CVD morbidity in Ukraine also continued to grow over the period. However, the peak morbidity could be observed in 2005 as reflected in the increase of general CVD incidence in 2010. Afterwards, the studied indices began to decline. As for the distribution by areas, the situation is similar. The highest increase in incidence is observed in the Southern and Southeast areas. Notably, the Southern region's incidence was lower in 1996 compared to the whole of Ukraine – 2,994.8 and 3,329.4 per 100,000 people respectively (90%), and in 2014 it already exceeded the latter (6,425.8 and 5,136.3 per 100,000 people respectively – 125.1%) The same figures appear in the perspective

of the regions of Ukraine. Thus, the highest rates of growth of primary morbidity up to 2014 are seen in Mykolaiv (Southern area) and Kharkiv (Southeast area) regions.

Despite some stabilization of indices of general and primary morbidity in 2014, their forecast for the period of up to 2025 shows steady increase in CVD. They are expected to grow most significantly in the Southern area.

Conclusions.

1. In 2014, prevalence of CVD in Ukraine increased 2.5 times compared to 1996. It increased most significantly in the South (3.1 times) and West (2.9 times) of Ukraine.

2. In 2014, morbidity for CVD in Ukraine grew 1.5 times compared to 1996. Most of its growth happened in the South (2.1 times) and the Southeast (1.9 times).

3. Prevalence of CVD in Ukraine is estimated to increase by 68.9% by the year 2025. The largest increase is expected in the Southeast (43.2%), West (58.7%) and South (56.6%).

4. Primary CVD morbidity in Ukraine is predicted to increase by 50.6%, in the Southeast – by 46.1%, in the South – by 41.9%.

Prospects for further research are seen in the study and forecasting of dynamics of incidence and prevalence for major cardiovascular diseases in Ukraine.

REFERENCES

1. Annual report on the state of health of the population of Ukraine and on sanitary-epidemic situation. The year 2011. Kyiv, 2012.
2. Diachuk DD. On non-communicable diseases morbidity of adult population of Ukraine // Bulletin of Social Hygiene and Healthcare Organization of Ukraine. 2011;1:5-9.
3. Kornatsky VM. Health Issues and increasing life expectancy of the population of Ukraine // Ukrainian Medical Journal. 2008;5(67):83-7.
4. Krekoten OM. The medical and social problems of economically active population of Ukraine // Bulletin of Social Hygiene and Healthcare Organization of Ukraine. 2010;4:64-7.
5. Lyubinets O. State and causes of mortality of the population of Ukraine // Medycyna ogólna. 2008;XLIII(4):469-78.
6. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization. Geneva, 2011.
7. Parkhomenko GY, Kurchatov GV, Bidnyi VV. Characteristic of health of the working age population // Bulletin of Social Hygiene and Healthcare Organization of Ukraine. 2011;3:10-4.
8. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, et al. Twenty-two-year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities, 1987-2008 // Circulation 2012;125:1848-57.
9. Steshenko V, editor. Demographic crisis in Ukraine. Problems of research, sources, components, ways of counteraction. Kyiv. NAS of Ukraine. Institute of Economy, 2001.
10. World Health Organization. Regional Office for Europe. Atlas of Health in Europe. 2nd edition. Copenhagen, 2008.
11. World Health Organization. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals // WHO, 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255336/1/9789241565486-eng.pdf>
12. Yashchenko YB, Kondratyuk NY. Dynamics of morbidity and mortality due to cardiovascular diseases in Ukraine in regional aspect // Bulletin of Social Hygiene and Healthcare Organization of Ukraine. 2012;3:25-9.
13. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and

High-Income Countries // New England Journal of Medicine. 2014;371(1):818-27.

SUMMARY

MORBIDITY AND PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN UKRAINE: TRENDS AND FORECASTS UNTILL 2025

¹Terenda N., ¹Petrashyk Y., ¹Slobodian N., ¹Lishtaba L., ²Yuriyiv K

State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine, ¹Department of Social Medicine, Organization and Economics of Health Care, and Medical Statistics; ²Department of Pathological Physiology, Ukraine

Cardiovascular diseases rank first by prevalence in Ukraine; it is this pathology that largely causes the unfavourable demographics, affecting the duration and quality of life of the population.

Our objective was to study the dynamics of prevalence and morbidity for cardiovascular diseases in Ukraine by regions for the years 1996-2014, and to forecast their change by 2025.

Epidemiological, demographic, and statistical methods were used in the research. Data of the Centre for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine on the level of primary incidence and prevalence of CVD (ICD-10 code – I00-I99) in the population of Ukraine was used as the material for research.

This study was conducted to analyse regional dynamics of morbidity and prevalence of cardiovascular diseases in Ukraine during 1996-2014 and to forecast their change by the year 2025. By means of the method of demographic zoning, we evaluated changes in the prevalence and incidence of CVD in Ukraine and in its separate regions for the years 1996-2014. We predicted the tendency of further growth of CVD both in Ukraine on the whole, and in some of its regions.

During the past 20 years, Ukraine saw significant increase in CVD prevalence (2.5 times) and morbidity (1.5 times). These figures changed the most in the South region of Ukraine. Projected figures for CVD prevalence and incidence show the trend of growth, especially in the South and Southeast regions.

Keywords: cardiovascular diseases, epidemiology, prevalence; morbidity, prediction of CVD growth in Ukraine.

РЕЗЮМЕ

ТЕНДЕНЦИИ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В УКРАИНЕ ДО 2025 ГОДА

¹Теренда Н.А., ¹Петрашик Ю.Н., ¹Слободян Н.А., ¹Лисхтаба Л.В., ²Юриив К.Е.

Государственное высшее учебное учреждение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», ¹кафедра социальной медицины, организации и экономики здравоохранения с медицинской статистикой; ²кафедра патологической физиологии, Украина

Цель - определить динамику показателей распространенности и заболеваемости населения Украины вследствие бо-

лезней системы кровообращения в региональном аспекте в течение 1996-2014 годов и спрогнозировать их изменения до 2025 года.

Материалом исследования послужили данные Центра медицинской статистики МЗ Украины об уровне первичной заболеваемости и распространенности болезней системы кровообращения (БСК) среди населения Украины. В работе использованы эпидемиологический, демографический, статистический методы исследования.

Используя метод демографического районирования, про-

ведена оценка изменений распространенности и заболеваемости БСК в Украине и отдельных ее районах в течение 1996-2014 годов. Спрогнозировано тенденцию дальнейшего роста БСК, как в Украине, так и в некоторых ее районах.

В течение последних 18 лет в Украине существенно возросла распространенность (в 2,5 раза) и заболеваемость (в 1,5 раза) БСК. Больше всего эти показатели изменились в Южном районе Украины. Прогнозные показатели по распространенности и заболеваемости БСК свидетельствуют о тенденции их роста, особенно в Юго-Восточном и Южном районах.

რეზიუმე

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებებით ავადობის და გავრცელების ტენდენციები და პროგნოზი უკრაინაში 2025 წლამდე

¹ნ. ტერენდა, ¹ი. პეტრაშიკი, ¹ნ. სლობოდიანი, ¹ლ. ლიშტაბა, ²კ. იურივი

ტერნოპილის ი. გორბაჩევსკის სახელობის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹სოციალური მედიცინის, ჯანდაცვის ორგანიზაციისა და ეკონომიკის კათედრა სამედიცინო სტატისტიკით; ²პათოლოგიური ფიზიოლოგიის კათედრა; უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებებით უკრაინის მოსახლეობის ავადობისა და გავრცელების მაჩვენებლების დინამიკის შეფასება 1996-2014 წწ. და მათი ცვლილებების პროგნოზირება 2025 წლამდე.

კვლევის მასალას შეადგენდა უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს სამედიცინო სტატისტიკის ცენტრის მონაცემები პირველადი ავადობისა და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებათა გავრცელების შესახებ უკრაინის მოსახლეობაში. კვლევაში გამოყენებულია კვლევის ეპიდემიოლოგიური, დემოგრაფიული და სტატისტიკური მეთოდები.

დემოგრაფიული დარაიონების მეთოდის გამოყენებით ჩატარებულია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის

დაავადებათა გავრცელებისა და ავადობის შეფასება უკრაინისა და მის ცალკეულ რაიონებში 1996-2014 წწ. პროგნოზირებულია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებათა შემდგომი ზრდის ტენდენცია როგორც უკრაინაში, ასევე, მის ზოგიერთ რაიონში.

ბოლო 18 წლის განმავლობაში უკრაინაში საგრძნობლად (2,5-ჯერ) გაიზარდა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებათა გავრცელება და ავადობა. ყველაზე მეტად ეს მაჩვენებლები შეიცვალა უკრაინის სამხრეთ რაიონში. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებათა გავრცელებისა და ავადობის პროგნოზული მაჩვენებლები მიუთითებს მათი ზრდის ტენდენციაზე, განსაკუთრებით – სამხრეთ-დასავლეთ და სამხრეთ რაიონებში.

CORRELATION OF RED BLOOD FACTORS IN POLYTRAUMA INDUCED SEPSIS AND SEPTIC SHOCK PATIENTS

Kanashvili B., Saganelidze K., Ratiani L.

Tbilisi State Medical University; New Vision University, Georgia

Trauma is still one of the leading causes of death worldwide. 39.5% of deaths occur in the hospitals [13]. Patients with polytrauma may suffer from complications like Sepsis/Septic Shock in the late period. The Polytrauma and subsequent surgical interventions promote inflammatory response, which may cause multiple organ injuries/failure and acute respiratory distress syndrome [2].

By the retrospective study using 2011-2012 years data from the Norwegian Patient Registry and Statistics Norway, the annual population incidence of hospitalized sepsis was 140 patients per 100 000 inhabitants; ranging from 10 to 2270 per 100 000 in different age groups and with statistically significant male predominance in all adult cohorts. Hospital mortality for sepsis admissions was 19.4% and overall, 26.4% of the included patients died while hospitalized for sepsis [7]. Anemia is common among this type of patients and hematocrit of patients with Sep-

sis and Septic Shock is reported to be significantly lower, compared to the patients being hospitalized in the Emergency Department [14]. Wide range of studies suggested possible causes of anemia: severe blood loss due to polytrauma, iatrogenic blood loss, depression of serum iron levels, the decrease in the lifespan of erythrocytes and erythropoietin production [5,10,11,14,15]. In Acute phase multiple mechanisms influence the concentration of hemoglobin (ctHB) in polytrauma induced sepsis/septic shock patients. Endothelial activation increases fluid sequestration and vascular permeability, leading to hemoconcentration [4,13]. On the other hand shedding of carbohydrate-rich layer coating the endothelium leads to a release of encapsulated fluids into vascular space and to an increase of intravascular space. This mechanism may cause hemodilution. The prognosis and mortality of the polytrauma induced sepsis/septic shock patients are related to anemia. Both, the hypoxia and hypo perfusion in

the tissues is associated with oxygen supply insufficient for metabolism. Without having proper oxygenation, blood circulation and fluid volume levels, antimicrobial treatment is not enough to provide good outcomes [8,9,12]. In polytrauma induced sepsis/septic shock patients, early detection of anemia, knowing the causing mechanisms and the correlations of different red blood factor levels, can improve the management and the patient outcomes. The successful treatment of polytrauma induced sepsis/a septic shock patient consists from: normalizing cellular oxygenation, optimizing the delivery of oxygen to tissues and avoiding acute distress syndrome and multiple organ failure syndromes [13]. Maintenance of adequate blood pressure and factor levels is suggested for minimalizing polytrauma induced sepsis and septic shock tissue damage [1].

We studied the dynamic correlation of different red blood markers and inflammatory indicators in Polytrauma induced sepsis/septic shock patients and the concept will play an important role in early detection and management of oxygenation. We hope that this will bring additional understandings and will be helpful to provide more successful treatment of polytrauma induced sepsis/septic shock patients.

Materials and methods. We made a retrospective study of 26 patient cases, who developed Polytrauma induced Sepsis/Septic shock after hospitalization. 5 patients died and we made our study on 21 survived patients. All the patients were adults and received treatment by the International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock [8,9,12], considering the bacterial spectrum. We studied the levels of red blood markers and inflammatory indicators, made their correlations during first 45 days after hospital admission. All the patients whose condition was satisfactory in this period of time survived. The factors studied and correlated by Pearson scheme were: sO₂ (Oxygen Saturation), Pro Ca (Procalcitonin), pO₂ (Pressure of Oxygen), Ph (Potential Hydrogen), pCO₂ (Carbon Dioxide Partial Pressure), Lym (Lymphocytes), FO₂Hb (Fractional Oxyhemoglobin), HcTc (Hematocrit), FMetHb (Fractional Methemoglobin), Fib (Fibrinogen), FHHb (Fractional Deoxyhemoglobin), FCOHb (Fractionated Carboxyhemoglobin), ctHb (Concentration of Hemoglobin), CRP (C-Reactive Protein), cLac (Concentration of Lactate), cGlu (Concentration of Glucose), cNa⁺ (Concentration of Natrium), cKa⁺ (Concentration of Kalium), cCl⁻ (Concentration of Chlorine), cCa²⁺ (Concentration of Ionized Calcium).

The data were analyzed using the SPSS software, version 20.0. The Pearson correlation analysis was used for detection of the prognostic correlations. The demonstrating statistical charts were made.

Results and their discussion. On the Figure 1, we see that initial concentration of Hemoglobin is getting low after polytrauma injury, likely caused by severe blood loss and by surgical

interventions. On the day 10th it is decreased significantly, but after bone marrow depression caused by septic changes starts to improve, ctHb reaches maximum at the day 25. Afterwards it gradually returns back to normal level. If hemoglobin level decreased significantly, the patients died and were not included in our study. In successfully managed polytrauma induced septic shock patients, hemoglobin level changes gradually.

Fibrinogen activity usually reflects blood clotting ability. Low levels are often related to fibrinogen intensive consumption and may indicate existing Disseminated Intravascular Coagulation and Abnormal Fibrinolysis. This happen when body is overactive in clearing blood colts, low fibrinogen level also may cause thrombosis (coagulation activity increase). Fibrinogen is also a part of inflammatory response and studies confirmed that in patients with septic complications fibrinogen level is often elevated [6]. Thus sepsis may be regarded as an uncontrolled inflammatory and procoagulant response the infection. In all survived patients Fibrinogen level was successfully managed, if it was changed significantly in short period of time patient died and was not included in our study. Also we will see that Fibrinogen level showed correlation to the most of red blood factors, bringing additional information to the study.

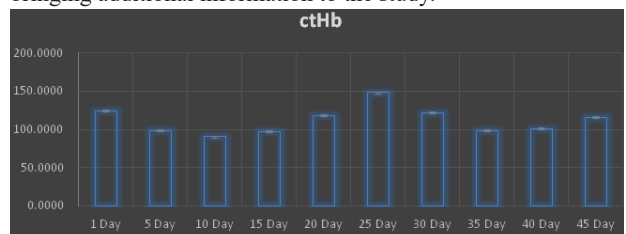


Fig. 1. The Dynamic Changes of Hemoglobin Concentration level changes

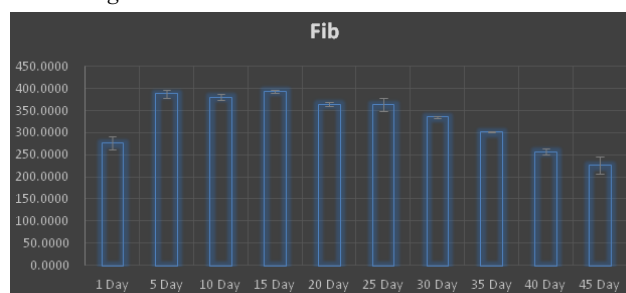


Fig. 2. The Dynamic Changes of Fibrinogen blood level changes

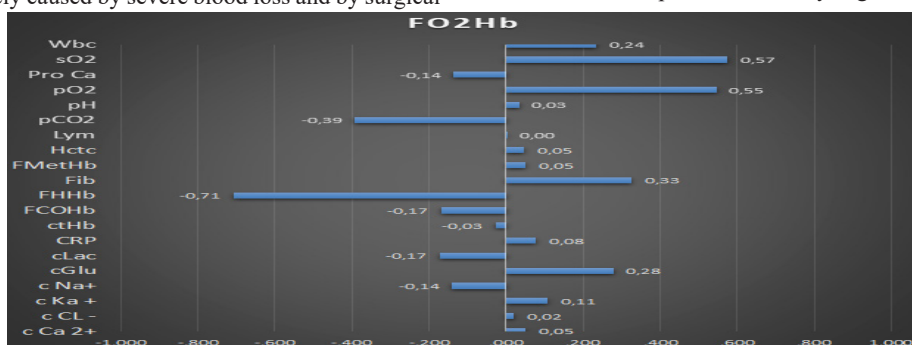


Fig. 3. The Correlation of Fractional Oxyhemoglobin with the other factors

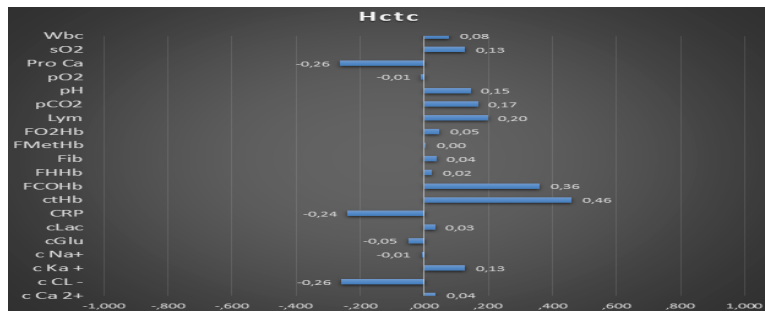


Fig. 4. The Correlation of Hematocrit with the other factors

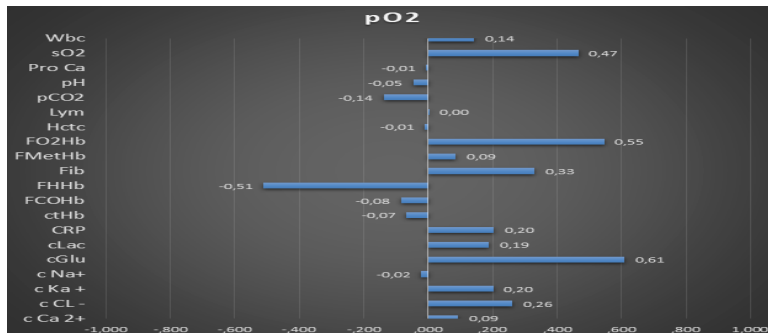


Fig. 5. The Correlation of Pressure of Oxygen with the other factors

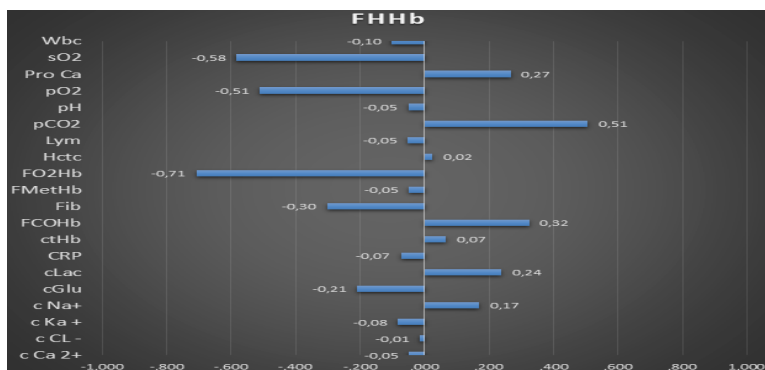


Fig. 6. The Correlation of Fractional Deoxyhemoglobin with the other factors

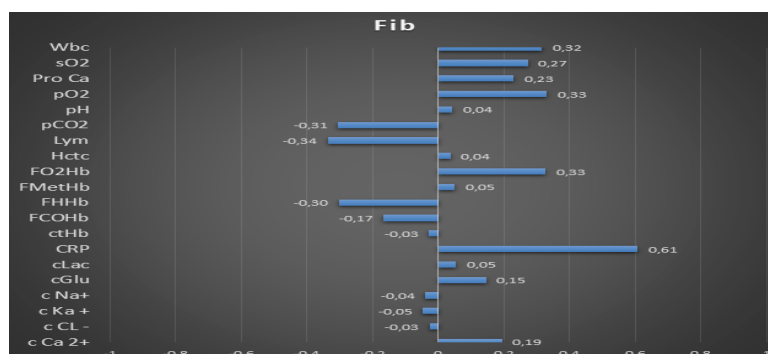


Fig. 7. The Correlation of Fibrinogen with the other factors

Hematocrit did not show any strong correlation with the other factors, had moderate positive correlation with the FCOHB and with the concentration of Hemoglobin. It also showed low negative correlation with Procalcitonin, C-reactive protein and c CL- (Fig. 4).

The Pressure of Oxygen had moderate positive correlation with sO2, FO2HB, Fibrinogen and cGlu and the moderate negative correlation only with FHHB (Fig. 5).

Fractional Deoxyhemoglobin is the form of hemoglobin oxygen, the predominant protein in red blood cells, which

forms an unstable, reversible bond with oxygen. It showed moderately positive correlation with Procalcitonin and pCO2, strong negative correlation with Fractional Oxyhemoglobin and moderate negative correlation with sO2, pO2 and Fibrinogen (Fig. 6).

Fibrinogen was more interesting as it showed most number of correlations. It had moderate positive correlation with pO2, FO2HB, CRP and moderate negative correlation with pCO2, LYM and FHHB (Fig 7).

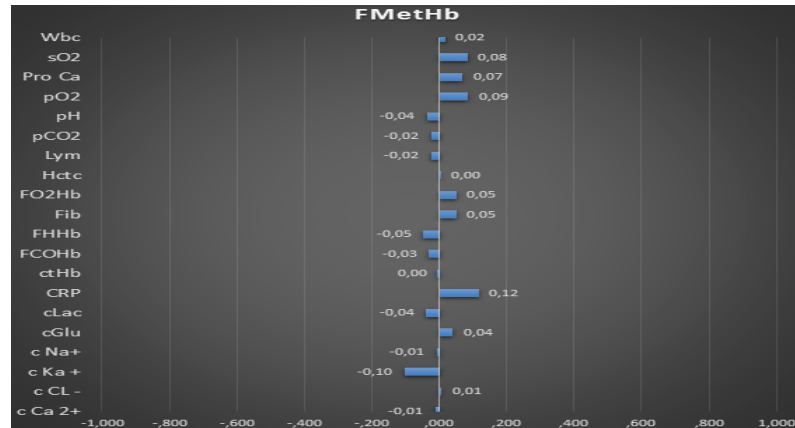


Fig. 8. The Correlation of Fractional Methemoglobin with the other factors

Fractional Methemoglobin did not show correlation with any other factors (Fig 8).

In the initial period of polytrauma injury, the deficit of red blood markers was a result of trauma induced hemorrhage and sequential surgical interventions. The dynamic reduce in red blood markers were in negative correlation with the elevation of systematic inflammatory factors, indicating polytrauma induced septic complication.

In the period of reconvalescence, the concentration of red blood markers was normalizing, in negative correlation with the specific inflammatory factors.

Our study revealed, that non-specific inflammatory marker, like Fibrinogen is in strong correlation with the tissue oxygenation.

Also the study demonstrated the correlation of Oxymetric parameters with the inflammatory factor metabolites. In particular, the elevation of Fibrinogen concentration is in positive correlation with the tissue oxygenation quality.

Based on the Figure 8, we can say that Fractional Methemoglobin cannot be used in order to regulate other factors with correlative consideration.

REFERENCES

1. Abele Donati, Elisa Damiani, Samuele Zuccari, Roberta Domizi et. all; Effects of short-term hyperoxia on erythropoietin levels and microcirculation in critically ill patients: a prospective observational pilot study // BMC Anesthesiol. 2017; 17: 49. Published online 2017 Mar 23. 13.
2. Arnold RC, Sherwin R, Shapiro NI, O'Connor JL, Glaspey L, Singh S, et al. Multicenter observational study of the development of progressive organ dysfunction and therapeutic interventions in normotensive sepsis patients in the emergency department // Acad Emerg Med. – 2013. – V. 20(5): 433–440.
3. Brian R. Branchford and Shannon L. Carpenter; The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism //Front. Pediatr., 23 May 2018.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // Crit Care Med. 2013; 41(2):580-637.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Ru

benfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL and Moreno R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 // Intensive Care Med 2013; 39: 165-228.

6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubinfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL and Moreno R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 //Crit Care Med 2013; 41: 580-637.

7. François Beloncle, Nicolas Lerolle et. all. Target blood pressure in sepsis: between a rock and a hard place // Critical Care. 2013; 17:126.

8. Geertje Jansma, Fellery de Lange, W Peter Kingma, Namkje AR Vellinga et. All. 'Sepsis-related anemia' is absent at hospital presentation; a retrospective cohort analysis // BMC Anesthesiology 2015; 15:55.

9. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. // Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(10):1049–57.

10. Iskander K.N., Osuchowski M.F., Stearns-Kurosawa D.J., Kurosawa S., D. Stepien, Valentine C., et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding // Physiol Rev. 2013; 93: 1247-1288.

11. Jin H, Liu Z, Xiao Y, Fan X, Yan J, Liang H. Prediction of sepsis in trauma patients // Burns Trauma. 2014 Jul 28;2(3):106-12.

12. Kashif Jilani, Sigrid Enkel, Rosi Bissinger, Ahmad Almilaji et. all, Fluoxetine Induced Suicidal Erythrocyte Death // Toxins (Basel). 2013 Jul; 5(7): 1230–1243. Published online 2013 Jul 15.

13. Knoop ST, Skrede S, Langeland N., Flaatten HK Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals:a national retrospective study // PLoS ONE (2017. – V. 12(11): e0187990.

14. Richard S. Hotchkiss, Lyle L. Moldawer, Steven M. Opal, Konrad Reinhart; Sepsis and septic shock // Nat Rev Dis Primers. 2016 Jun 30; 2: 16045.

15. Van Eijk L, Kroot J, Tromp M, van der Hoeven J, Swinkels D, Pickkers P. Inflammation-induced hepcidin-25 is associated with the development of anemia in septic patients: an observational study //Crit Care. 2011;15(1):R9.

16. Zielinska K.A., van Moortel L., Opendakker G., de Bosscher K., van den Steen, P.E. Endothelial Response to Glucocorticoids in Inflammatory Diseases // Front. Immunol. 2016; 7: 592.

SUMMARY

CORRELATION OF RED BLOOD FACTORS IN POLYTRAUMA INDUCED SEPSIS AND SEPTIC SHOCK PATIENTS

Kanashvili B., Saganelidze K., Ratiani L.

Tbilisi State Medical University; New Vision University, Georgia

In polytrauma induced sepsis/septic shock patients, early verification and diagnosing anemia, is an important factor for the outcome of pathology. The purpose of our study was: to study the dynamic correlation of the red blood markers and inflammatory indicators. We consider that knowing these mechanisms will be helpful in the management/treatment method selection and in making prognosis of the final outcomes of polytrauma induced sepsis /septic shock patients.

The purpose of our study was to study the characteristic dynamic correlations of polytrauma induced red blood and inflammation indicators. The abovementioned information will play an important and crucial role in the management of hypoxemic changes in different types of anemia.

The red blood markers and inflammatory indicators dynamic correlations were studied in 21 Polytrauma induced Septic Shock patients during the first 45 days after hospital admission. Pearson Scheme was used for data analysis. All the patients were adults and were treated by the International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, considering the bacterial spectrum.

In the initial period of polytrauma injury, the deficit of red blood markers was a result of trauma induced hemorrhage and sequential surgical interventions. The dynamic reduce in red blood markers were in negative correlation with the elevation of systematic inflammatory factors, indicating polytrauma induced septic complication.

In the period of reconvalescence, the concentration of red blood markers was normalizing, in negative correlation with the specific inflammatory factors.

Our study revealed, that non-specific inflammatory marker, like fibrinogen is in strong correlation with the tissue oxygenation.

Also the study demonstrated the correlation of Oxymetric parameters with the inflammatory factor metabolites. In particular, the elevation of fibrinogen concentration is in positive correlation with the tissue oxygenation quality.

Keywords: polytrauma induced sepsis, tissue oxygenation, non-specific inflammatory markers, fibrinogen, red blood markers.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕЛЯЦИЯ МАРКЕРОВ КРАСНОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНДУЦИРОВАННЫМ ПОЛИТРАВМОЙ СЕПСИСОМ/СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

Канашвили Б.В., Саганелидзе Х.З., Ратиани Л.Р.

Тбилисский государственный медицинский университет; Университет «Нью Вижен», Грузия

Целью исследования явилось определение маркеров воспалительного процесса, индикаторов красной крови и их корреляции в динамике с целью выбора правильной тактики лечения гипоксемических осложнений, связанных с анемией различного генеза.

У 21 пациента, перенесшего сепсис/септический шок, вызванный политравмой, в течение первых 45 дней после госпитализации изучалась динамическая корреляция индикаторов красной крови и воспалительных показателей. Все пациенты были старше 18 лет. Лечение острого сепсиса и септического шока осуществлялось согласно указаниям Международного гайдлайна с учетом бактериального спектра. Статистический анализ данных проведен с использованием схемы Пирсона.

В начальный период после получения политравмы дефицит красных кровяных маркеров вызван индуцированной травмой кровотечением и хирургическим вмешательством. Динамическое снижение маркеров красной крови находилось в отрицательной корреляционной связи с увеличением показателей системных маркеров воспаления, что указывает на индуцированную политравмой септический процесс.

В период реконвалесценции концентрация маркеров красной крови была нормализована и находилась в отрицательной корреляционной связи с чувствительными воспалительными факторами. Результаты исследования показали, что неспецифический воспалительный маркер – фибриноген, состоит в тесной корреляционной связи с оксигенацией ткани.

Результаты проведенного исследования показали корреляцию между оксиметрическими параметрами и воспалительными факторами метаболитов, в частности увеличение концентрации фибриногена находилось в положительной корреляции с качеством оксигенации тканей.

რეზიუმე

წითელი სისხლის მარკერების კორელაცია პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსის/სეპტიური შოკის მქონე პაციენტებში

ბ. კანაშვილი, ხ. საგანელიძე, ლ. რატიანი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; "ნიუ ვიჯენის" უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პოლიტრავმით ინდუცირებული წითელი სისხლისა და ანთებითი ინდიკატორების დინამიური კორელაციის თავისებურებების გამოვლენა.

წითელი სისხლის მარკერების და ანთებითი ინდიკატორების დინამიური კორელაციური კავშირები შესწავლილი იყო 21 18 წლის პაციენტში ჰოსპიტალიზაციიდან პირველი 45 დღის მანძილზე. პაციენტების მკურნალობა ჩატარდა მწვავე სეფსისის და სეპტიური შოკის საერთაშორისო გაიდლაინის მიხედვით და ბაქტერიული სექტრის გათვალისწინებით. მონაცემთა ანალიზისთვის გამოყენებული იყო პირსონის სქემა.

პოლიტრავმული დაზიანების მიღებიდან საწყის პერიოდში წითელი სისხლის მარკერების დეფიციტი გამოწვეული იყო როგორც ტრავმის შედეგად ინდუცირებული სისხლდენით, ასევე თანმდევე ქირურგიული ინტერვენციით. წითელი სისხლის მარკერების დინამიური კლება უარყოფით კორელაციურ კავშირში იყო სისტემური ანთების ფაქტორთა მატებასთან, რაც მიუთითებს პოლიტრავმით ინდუცირებულ სეპტიურ პროცესზე.

რეკონვალესცენციის პერიოდში, წითელი სისხლის მარკერების კონცენტრაცია ნორმალიზდებოდა და ავლენდა უარყოფით კორელაციურ კავშირს სენსიტიურ ანთებით ფაქტორებთან.

ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ არასპეციფიკური ანთებითი მარკერი, როგორცაა ფიბრინოგენი, მჭიდრო კორელაციურ კავშირშია ქსოვილოვან სუნთქვასთან.

აღნიშნული კვლევის შედეგად გამოვლინდა

ოქსიმეტრიის პარამეტრების კორელაციური კავშირი ანთებითი ფაქტორების მეტაბოლიტებთან, კერძოდ, ფიბრინოგენის კონცენტრაციის მატება დადებით კორელაციურ კავშირში იმყოფებოდა ქსოვილოვან ოქსიგენაციის ხარისხთან.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Табукашвили Р.И., Капетивадзе В.И., Чаава Х.М., Гегешидзе Н.Д., Лазашвили Т.Ц., Маглаперидзе З.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент профилактики внутренних болезней, Грузия

Многими эпидемиологическими и клиническими исследованиями установлено, что высокое артериальное давление (АД) является одним из основных факторов риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, заболевания периферических сосудов. Причем, начиная с систолического АД 115 мм рт.ст., повышение АД на каждые 20 мм рт.ст. вдвое увеличивает риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта во всех возрастных группах [2]. Артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия самостоятельные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, их сочетание приводит к еще большему ухудшению прогноза. Следует отметить, что у больных АГ частота дислипидемии намного выше, чем у лиц с нормальным уровнем АД [6], следовательно, они нуждаются в назначении комбинированной антигипертензивной терапии [1]. Более того, согласно результатам эпидемиологических исследований, уровни АД и холестерина крови напрямую взаимосвязаны между собой [7,17]. Частое сочетание АГ и дислипидемии объясняется непосредственным влиянием гиперхолестеринемии и дислипидемии на тонус периферических сосудов и, следовательно, уровень АД [16]. Однако имеются данные, свидетельствующие и о влиянии повышенного АД на уровни липидов. Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) дополнительно способствует процессу атерогенеза. Ангиотензин II, являясь основным эффектором РААС, способствует атерогенезу через стимуляцию ангиотензина I типа рецепторов (АТ1). Ангиотензин II стимулирует оксидативный стресс, потенцирующий вазоконстрикторную роль пептидов путем увеличения катаболизма оксида азота (NO), что может способствовать атерогенезу путем окисления липопротеинов низкой плотности. Оксидативный стресс, частично запущенный ангиотензином II, усиливает экспрессию молекул адгезии, хемоаттрактантных соединений и цитокинов [11,13]. Дополнительно альдостерон увеличивает количество АТ1-рецепторов в сердечно-сосудистой системе и потенцирует эффекты РААС. Альдостерон играет немаловажную роль в развитии гипертрофии стенки сосудов и прогрессировании атеросклероза [5]. Гиперактивация РААС стимулирует атерогенез, вазоконстрикцию и увеличивает содержание свободных радикалов, что способствует развитию как АГ, так и атеросклероза [2,10].

Одной из причин частого сочетания АГ и дислипидемии считается хроническая гиперактивация симпато-адренальной системы, которая сопровождается повышением активности липопротеинлипазы и, соответственно, ростом

уровня триглицеридов (ТГ), а также опосредованным стимуляцией альфаадренорецепторов нарушением катаболизма липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Кроме того, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, возникающие при устойчивом повышении тонуса симпатической нервной системы (СНС), оказывают дополнительное негативное влияние на состояние липидного обмена [4]. Снижение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как основной причины смертности населения, является первоочередной задачей здравоохранения [9]. В настоящее время существует достаточно большое количество препаратов, направленных на лечение АГ. Выбор препарата основывается на степени тяжести заболевания, наличии или отсутствии сопутствующих заболеваний, осложнений и степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Кроме того, весьма существенным представляется возможность терапии уменьшать активность СНС, повышение которой тесно связано с неблагоприятным прогнозом [14]. Лекарственные препараты различных классов могут использоваться как в виде монотерапии, так и в разных комбинациях. В качестве препаратов выбора в настоящее время достаточно часто рассматриваются блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Расширение показаний к использованию БРА основывается на результатах многочисленных клинических исследований. Этот относительно молодой класс гипотензивных препаратов сумел доказать свою эффективность как при изолированной АГ, так и при сопутствующей метаболическому синдрому гипертрофии миокарда левого желудочка, микроальбуминурии/протеинурии, а также при хронической сердечной недостаточности [3]. Сочетание сердечно-сосудистой патологии (АГ и ИБС) с дислипидемией в клинической практике встречается часто и является определенной преградой на пути успешного лечения больных. Врачу приходится решать сложную задачу правильного выбора лекарственного средства, позволяющего, с одной стороны, быстро достигать целевых уровней АД, длительно поддерживать их, особенно в ночные и ранние утренние часы, а с другой – оказывать позитивное кардио-, вазо- и нефропротективное действие. С. Thomopoulos et al [15] в мета-анализе 68 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ) показали, что снижение АД любым из 5 основных классов гипотензивных препаратов ведет к снижению числа инсультов и основных ССО. Однако частота предотвращения этих осложнений связаны не только со степенью снижения АД, но и с классом применявшегося препарата.

Целью исследования явилось определение клинической эффективности комбинированной терапии валсартаном (блокатор рецепторов ангиотензина) с амлодипином (антагонист кальция - АК) и фибратами, назначаемой в составе стандартной терапии артериальной гипертензии с дислипидемией.

Материал и методы. В исследование включены 58 больных в возрасте от 40 до 65 лет, имеющих АГ (АД $\geq 140/90 \leq 180/110$ мм рт. ст., в том числе на фоне приема антигипертензивных препаратов). Критериями исключения из исследования явились: стабильное повышение уровня АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.; нарушения ритма и проводимости сердца; стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК) и покоя (по Канадской классификации); острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; аортокоронарное шунтирование (АКШ); инсульт в течение предшествующих 6 месяцев; хроническая сердечная недостаточность выше III ФК (NYHA); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) 3-й степени; сахарный диабет (СД) типа 2 тяжелого течения или СД типа 1; ангионевротический отек или другие выраженные аллергические реакции в анамнезе; непереносимость БРА; гиперкалиемия более 5,5 ммоль/л; наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Больные разделены на три группы: I группа больных (n=18, средний возраст 55,8 \pm 5,9 г.) получали амлодипин (АК) 10 мг, микронизированный фенофибрат липантил 200 мг. II группа (n=20, средний возраст 58,0 \pm 4,9 г.) – комбинированный препарат эксфорж (амлодипин 5 мг/валсартан 160 мг) и липантил 200 мг в сутки, III группа пациентов

(n=20, средний возраст 57,0 \pm 6,9 г.) принимали эксфорж. Продолжительность исследования составила 4 месяца.

Клиническое исследование включало: сбор данных анамнеза; измерение роста и веса с вычислением индекса массы тела (ИМТ), а также частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровней АД (трехкратное, с интервалом не менее 2 мин, и подсчет его среднего значения сидя).

Больные на дому измеряли 3 раза в сутки артериальное давление и вели запись результатов в дневнике. До и в конце исследования проводились регистрация ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ) в одномерном и доплеровском режиме по общим правилам на кардиографе (Vivid 7 Dimension) и лабораторные исследования. Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак (спустя 12 ч после последнего приема пищи). Исследовались липидный спектр крови с определением концентрации (ммоль/л) общего холестерина ХС (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с вычислением уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по формуле W. Friedwald.

Статистический анализ результатов проводился с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Исходная клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что достоверных различий между группами больных по длительности ССЗ, встречаемости гиперлипидемии (ГЛП) не отмечено.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	I группа (n=18)	II группа (n=20)	III группа (n=20)
Длительность АГ, лет	15,7 \pm 5,6	14,5 \pm 4,8	15,1 \pm 4,6
Длительность ИБС, лет	6,8 \pm 2,1	5,7 \pm 1,9	4,8 \pm 1,2
Дислипидемия, %	94,4% (n=16)	90% (n=18)	95% (n=19)

Таблица 2. Динамика ИМТ, ЧСС и уровня АД в исследовании

Показатели M \pm SD	I группа (n=18)		II группа (n=20)		III группа (n=20)	
	исходно	спустя 4 месяца	исходно	спустя 4 месяца	исходно	спустя 4 месяца
ИМТ, кг/м ²	29,3 \pm 4,9	29,0 \pm 4,5	29,7 \pm 5,1	28,1 \pm 4,6	28,9 \pm 7,7	28,1 \pm 6,8
ЧСС, уд/мин.	74,7 \pm 10,4	76,4 \pm 7,1	77,5 \pm 11,2	75,2 \pm 6,7	78,5 \pm 11,7	77,0 \pm 8,7
САД, мм.рт.ст.	167,5 \pm 8,1	145,2 \pm 7,4	165,5 \pm 7,6	121,4 \pm 10,2*	163,7 \pm 10,4	140,9 \pm 8,7
ДАД, мм.рт.ст.	93,1 \pm 5,1	88,2 \pm 7,8	94,7 \pm 5,5	77,7 \pm 3,2*	92,8 \pm 5,8	87,5 \pm 7,8

* $p < 0,01$ - по отношению к исходным значениям

Таблица 3. Динамика показателей липидного спектра

Показатели	I группа (n=18)		II группа (n=20)		III группа (n=20)	
	исходно	спустя 4 месяца	исходно	спустя 4 месяца	исходно	спустя 4 месяца
ОХС, Ммоль/л	6,4 \pm 0,70	6,01 \pm 0,65	6,34 \pm 0,55	5,42 \pm 0,25* $p < 0,05$	6,4 \pm 1,0	6,0 \pm 0,8
ХС ЛПНП, Ммоль/л	4,2 \pm 0,80	4,0 \pm 0,90	4,24 \pm 0,5	3,38 \pm 0,25* $p < 0,05$	4,18 \pm 0,75	3,98 \pm 0,85
ТГ, Ммоль/л	2,20 \pm 0,08	1,80 \pm 0,07* $p < 0,05$	2,14 \pm 0,1	1,80 \pm 0,1* $p < 0,05$	2,1 \pm 1,1	2,0 \pm 1,0
ХС ЛПВП, Ммоль/л	1,12 \pm 0,55	1,18 \pm 0,50	1,1 \pm 0,30	1,2 \pm 0,3	1,17 \pm 0,65	1,07 \pm 0,4

Исходно больные трех групп по величине ИМТ, ЧСС и уровню АД (таблица 2) не различались. К концу периода наблюдения величина ЧСС находилась в пределах исходных значений. ИМТ уменьшился во всех группах, однако степень уменьшения была статистически недостоверной. Назначение больным препаратов эксфорж и липантил (II группа) сопровождалось достоверным снижением уровней АД: систолическое АД (САД) на 26,6% ($p < 0,05$), диастолическое АД (ДАД) на 18,0%, ($p < 0,005$), против отсутствия подобной положительной динамики у больных III (САД - на 13,9%, ($p > 0,05$)) ДАД - на 5,7% ($p > 0,05$), и, особенно, I группы, где не было достигнуто целевого уровня артериального давления.

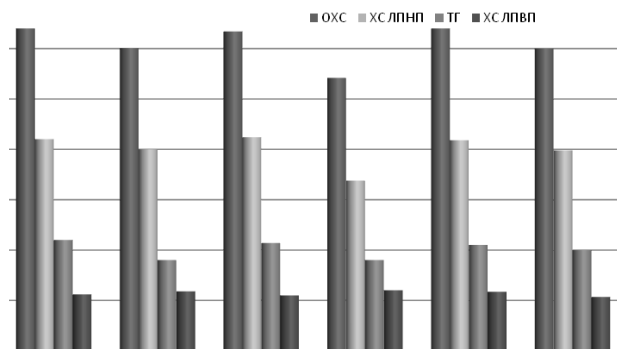


Диаграмма. Сравнительная диаграмма показателей липидного спектра во всех группах

Средние уровни липидов и липопротеидов сыворотки крови были сравнимыми во всех группах. Тенденция к уменьшению ХС отмечалась в I и III группах больных. Следует отметить статистически достоверное уменьшение ТГ в I группе больных. Гиполипидемическая терапия (фенофибрат 200 мг) на фоне антигипертензивной терапии с применением комбинации валсартана с амлодипином способствовала выраженному улучшению липидного спектра крови. ОХС снизился на 14,5%; ХС ЛПНП - на 20,2%; а ТГ - 15,9%.

Спустя 4 месяца у больных, получавших препараты эксфорж и липантил, наблюдалось улучшение показателей общего состояния здоровья, что проявлялось в повышении субъективной оценки больными своего здоровья и уверенности в положительных результатах проводимого лечения. Кроме того, на фоне терапии препаратом эксфорж и липантил заметно увеличилась жизненная активность больных, отражающая их субъективное ощущение бодрости и снижение утомляемости. В противоположность этому у больных I группы отмечалась клинически недостоверная положительная динамика.

В настоящем исследовании подтверждена высокая антигипертензивная эффективность комбинации валсартана (блокатор рецепторов ангиотензина) с амлодипином (антагонист кальция) и с липантилом. При этом показано, что монотерапия амлодипин с липантилом или комбинация валсартана с амлодипином не позволяет достигнуть целевого уровня АД спустя 4 месяца от начала лечения, что соответствует международному опыту лечения АГ, согласно которому на монотерапию в должной мере отвечают около 40–50% больных [12]. Как известно, метаболическая нейтральность является значимым аргументом в пользу выбора препарата для длительного применения при ССЗ, а “идеальный” препарат должен сочетать в себе высокую антигипертензивную активность и положительное влияние на состояние углеводного и липидного обмена. Более того, еще в начале 90-х годов XX века на основании анализа крупномасштабных исследо-

ваний выдвинуто предположение о том, что метаболические эффекты гипотензивных препаратов могут оказать влияние на эффективность терапии в долгосрочной перспективе [7]. В проведенном исследовании во II группе на фоне применения эксфоржа не только не ухудшились метаболические показатели, но даже улучшился липидный обмен, что проявлялось в снижении уровней ОХС, ХС ЛПНП, ТГ. Возможными механизмами такого действия может быть, во-первых, снижение тонуса СНС, что сопровождается улучшением катаболизма ЛПНП, периферической вазодилатацией, усилением микроциркуляции. Следует отметить непосредственное вазоактивное влияние препаратов на аккумуляцию или катаболизм подкожного или висцерального жира. В-третьих, характерная для некоторых антагонистов кальция антиоксидантная активность может быть еще одним косвенным механизмом улучшения липидного обмена [8]. В проведенном исследовании больные обеих групп дополнительно получали гиполипидемическое средство фенофибрат, однако достоверный гиполипидемический эффект был достигнут только во II группе больных.

Таким образом, комбинация антигипертензивных препаратов валсартана с амлодипином с фибратом - липантилом характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью. Сочетанное лечение артериальной гипертензии у больных с дислипидемией комбинированным антигипертензивным препаратом эксфорж с фибратами обеспечивает эффективное снижение уровня АД и улучшение липидного спектра. Показано обоюдное положительное влияние гипотензивного и гиполипидемического эффектов терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глезер М.Г. Комбинированная терапия – современная стратегия лечения пациентов с артериальной гипертензией. РМЖ 2008; 11: 1579.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
3. Кардиология “Системные гипертензии” - Сартаны в лечении артериальной гипертензии 2015; 1: 6-7.
4. Фальковская А.Ю. Влияние терапии верапамилом и ее комбинации с диуретиками на профиль артериального давления и состояние липидного обмена у больных артериальной гипертензией. Сибирский медицинский журнал 2015; 30(3); 45.
5. Durante A, Peretto G, Laricchia A, Ancona F, Spartera M, Mangieri A, Cianflone D. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2012;18(7):981-1004.
6. Freiberg JJ, Tybjaerg Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008; 300:2142–2152.
7. Guo ZR, Hu XS, Wu M, Zhou MH, Zhou ZY. A prospective study on the association between dyslipidemia and hypertension. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2009; 30:554–558.
8. Hirooka Y., Kimura Y., Sagara Y. et al. Effects of Valsartan or Amlodipine on Endothelial Function and Oxidative Stress after One Year Follow-up in Patients with Essential Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension.* 2008; 30(3-4): 267.
9. Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Ishikawa Y, Mori Y, Kobayashi F, Shimada K. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy: primary results of HONEST, a large-scale prospective, real-world observational study. *Hypertension.* 2014; 64: 989–996.
10. Kattoor AJ, Pothineni NVK. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(11):42.

11. Lauer D, Slavic S, Sommerfeld M et al. Angiotensin type 2 receptor stimulation ameliorates left ventricular fibrosis and dysfunction via regulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1/matrix metalloproteinase 9 axis and transforming growth factor β 1 in the rat heart. *Hypertension* 2014; 63: e60–7.
12. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105-1187.
13. Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress, Nox, and hypertension: Experimental evidence and clinical controversies. *Ann Med.* 2012; 44(Suppl 1):S2–16.
14. Nauman J., Janszky I., Vatten L.J., Wisloff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease // *JAMA* 2011; 306(23): 2579–2587.
15. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure--meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016; 34(3): 373-84.
16. Tohidi M, Hatami M, Hadaegh F, Azizi F. Triglycerides and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio are strong predictors of incident hypertension in Middle Eastern women. *J Hum Hypertens.* 2012;26:525–532
17. White WB et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 14–26.

SUMMARY

THE COMBINED THERAPY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA

Tabukashvili R., Kapetivadze V., Tchaava K., Gegeshidze N., Lazashvili T., Maglaperidze Z.

Tbilisi, State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Georgia

Purpose - studying of clinical efficiency of the combined therapy (Amlodipin with Valsartan and fibrates) in hypertensive patients with dyslipidemia.

Were studied 58 patients (40-65 years old) with hypertension (the level of arterial pressure was $\geq 140/90$ and $\leq 180/110$ mm Hg.RR). The patients have been divided into 3 groups: Group 1 (n=18, middle age 55,8 \pm 5,9) were given Amlodipin 10 mg., Fenofibrates 200mg. (Lipantil); Group 2 (n=20, middle age 58,0 \pm 4,9) were given Exforge (Amlodipin 5mg./Valsartan 160mg.) and Lipantil 200mg.; Group 3 (n=20, middle age 57,0 \pm 6,9) were given Exforge. Research duration- 4 months. Was done collection of anamnesis, calculation of BMI, Heart rate, Blood pressure. Before and after observation were investigated: lipid range, Total Cholesterol, Triglycerides, High Density Lipoproteins, Low Density Lipoproteins by using W.Friedwald's formula.

After 4 month in group 3 was found significantly reduce of Blood Pressure, systolic - 26,6%, (p<0,001), and diastolic - 18,0%; Significantly improve Lipid range. Were decreased the levels of Total Cholesterol -14,5%, Triglycerides-15,9%, Low Density Lipoproteins -20,2%.

The combined therapy by Exforge and fibrates provides effective decrease in levels of blood pressure and improvement in lipid range in hypertensive patients with dyslipidemia.

Keywords: valsartan, amlodipin, lipantil, dyslipidemia, arterial pressure.

РЕЗЮМЕ

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Табукашвили Р.И., Капетивадзе В.И., Чаава Х.М., Гегешидзе Н.Д., Лазашвили Т.Ц., Маглаперидзе З.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент пропедевтики внутренних болезней, Грузия

Целью исследования явилось определение клинической эффективности комбинированной терапии валсартаном (блокатор рецепторов ангиотензина) с амлодипином - антагонист кальция (АК) и фибратами, назначаемой в составе стандартной терапии артериальной гипертензии с дислипидемией.

Исследованы 58 больных в возрасте от 40 до 65 лет с артериальной гипертензией (АГ) - артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ – $\leq 180/110$ мм рт. ст. Больные разделены на три группы: I группа больных (n=18, средний возраст 55,8 \pm 5,9 года) получали амлодипин (10 мг), микронизированный фенофибрат липантил 200 мг. II группа (n=20, средний возраст 58,0 \pm 4,9 г.) – комбинированный препарат эксфорж (амлодипин 5 мг/валсартан 160 мг) и липантил 200 мг в сутки, III группа пациентов (n=20, средний возраст 57,0 \pm 6,9 года) - эксфорж. Продолжительность исследования составила 4 месяца.

Клиническое исследование включало: сбор данных анамнеза, измерение роста и веса с вычислением индекса массы тела, частоты сердечных сокращений, уровней АД.

До начала и в конце наблюдения исследовали липидный спектр крови с определением концентрации (ммоль/л) общего холестерина – ХС (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с вычислением уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по формуле W. Friedwald.

Спустя 4 месяца после приема препаратов эксфорж с липантилом у больных наблюдался благоприятный рост физической работоспособности, достоверное снижение уровней АД: САД на 44,1 \pm 9,4 мм рт. ст. (-26,6%, p<0,001), ДАД на 17,7 \pm 4,4 мм рт. ст. (-18,0%), достоверное улучшение липидного спектра. ОХС снизился на 14,5%; ХС ЛПНП - на 20,2%; ТГ - 15,9%.

На основании результатов проведенного исследования следует заключить, что сочетанное лечение артериальной гипертензии у больных с дислипидемией комбинированным антигипертензивным препаратом эксфорж с фибратами обеспечивает эффективное снижение уровня АД и улучшение липидного спектра.

რეზიუმე

არტერიული ჰიპერტენზიით და თანმხლები დისლიპიდემიით ავადმყოფების კომბინირებული მკურნალობა

რ. თაბუკაშვილი, ვ. კაპეტივაძე, ხ. ჭაავა, ნ. გეგეშიძე, თ. ლაზაშვილი, ზ. მაღლაფერიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის დეპარტამენტი, საქართველო

მიზანი - კომბინირებული თერაპიის (ვალსარტანი ამლოდინით და ფიბრატებით) კლინიკური ეფექ-

ტურობის შეფასება ავადმყოფებში არტერიული ჰიპერტენზიით და თანმხლები დისლიპიდემიით.

კვლევაში ჩართული იყო 58 40-65 წწ. ასაკის ავადმყოფი, რომელთაც აღინიშნებოდათ არტერიული ჰიპერტენზია (არტერიული წნევა $\geq 140/90$ and $\leq 180/110$ მმ. ვწყ. სვ.) ავადმყოფები დაყოფილი იყო 3 ჯგუფად: I ჯგუფი (n=18, საშუალო ასაკი $55,8 \pm 5,9$ წწ), რომელთაც ეძლეოდათ ამლოდიპინი 10 მგ., მიკრონიზირებული ფენოფიბრატი 200 მგ. (ლიპანტილი); II ჯგუფი (n=20, საშუალო ასაკი $58,0 \pm 4,9$ წწ) - კომბინირებული პრეპარატი ექსფორჯი (ამლოდიპინი 5მგ./ვალსარტანი 160 მგ.) და ლიპანტილი 200 მგ. დღეში; III ჯგუფი (n=20, საშუალო ასაკი $57,0 \pm 6,9$ წწ.) - ექსფორჯი. დაკვირვება გრძელდებოდა 4 თვის მანძილზე.

კვლევა მოიცავდა: ანამნეზის შეკრებას, სხეულის მასის ინდექსის განსაზღვრას, გულის შეკუმშვათა სისშირის გამოკვლევას, არტერიული წნევის განსაზ-

ღვრას. კვლევის დასაწყისში და ბოლოს ხდებოდა საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების განსაზღვრა W. Friedwald-ს ფორმულით.

ექსფორჯისა და ლიპანტილის კომბინაციით 4 თვის მკურნალობის შემდეგ ავადმყოფებში აღინიშნა: არტერიული წნევის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება სისტოლურის 26,6%-ით ($p < 0,001$), დიასტოლურის კი 18,0%-ით; ლიპიდური სპექტრის სარწმუნო გაუმჯობესება: შემცირდა საერთო ქოლესტერინის მაჩვენებელი - 14,5%-ით, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების - 20,2%-ით, ტრიგლიცერიდების 15,9%-ით. ექსფორჯითა და ლიპანტილით კომბინირებული თერაპია დისლიპიდემიით მიმდინარე არტერიული ჰიპერტენზიით ავადმყოფებში უზრუნველყოფს არტერიული წნევის ეფექტურ რეგულაციას და ლიპიდური სპექტრის გაუმჯობესებას.

HIGH MICROANGIOPATHY PREVALENCE IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA COMORBID TYPE 2 DIABETES PATIENTS

^{1,2}Kakhniashvili T., ²Nikoleishvili L., ²Sherozia E., ³Shakarishvili R., ^{1,2}Kurashvili R.

¹Davit Tvildiani Medical University; Diabetes, ²Endocrine and Cardio-Pulmonary Disease Center «Diacor»;

³P. Sarajishvili Institute of Neurology, Tbilisi, Georgia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its complications comprise an important medical problem. According to International Diabetes Federation (IDF) 425 million people have diabetes mellitus worldwide in 2017. T2DM counts 90% of all cases of diabetes. It is predicted that this amount will achieve 629 million people worldwide in 2045. Every seven seconds one person dies from diabetes [1]. According to the multicenter trial published in 2013 type 2 diabetes only microvascular complications rate was 53.5% [2]. Growing prevalence of these diseases increases their actuality. Simultaneously it is increasing the prevention necessity of the above mentioned diseases and its complications. One significant problem is complications caused by obstructive sleep apnea (OSA). Recent data suggests that co-existence of T2DM and OSA is very frequent and that OSA worsens diabetes microvascular complications [3-5]. According to the American academy of sleep medicine (AASM), approximately 25 million people in USA have obstructive sleep apnea diagnosis (OSA) in 2014 [6]. Recent studies suggest that OSA worsens diabetes microvascular complications. In several studies conducted from 2010 it was measured the links between sleep apnea and diabetes microvascular complications in patients with T2DM. The studies revealed strong association between OSA and microangiopathy [3,4,7].

The prevalence of OSA among Georgian T2DM patients and the prevalence of microangiopathy among these patients have not been studied yet.

Our aim was to study OSA prevalence in patients with T2DM referred to the Diabetes, Endocrine and Cardiopulmonary Disease Center - „Diacor” Tbilisi and to evaluate the microangiopathy rate among these two groups.

Material and methods. Data were obtained from T2DM patients enrolled in the prospective, cohort study. The study was being carried out in clinic „Diacor” Tbilisi, Georgia. All patients provided written informed consent for participation. The results

presented here are an analysis on data from patients enrolled during October 2016-April 2018.

Patients were screened for OSA with the Epworth Sleepiness Scale [8] Patients scoring more than 11 points were invited to do Nocturnal, laboratory-based polysomnography (PSG) for final diagnoses [9] An apnea-hypopnea index (AHI) greater than or equal to 5 events per hour was consistent with an OSA diagnosis [10]. OSA severity was assessed on the basis of the AHI and the oxygen desaturation index (ODI) based on 4% oxygen desaturation. OSA was classified as mild, moderate, and severe on the basis of AHI 5-15 events per hour, 15-30 events per hour, and greater than or equal to 30 events per hour, respectively [11].

The following data were collected: medical anamnesis; demographic and anthropometric data; Epworth sleepiness score data; laboratory (complete blood count, biochemistry, immunology, complete urine test, including urine albumin) and instrumental investigation data (fundoscopy, laboratory polysomnography).

E- GFR was calculated using standardized serum creatinine, age, race and gender- developed by the modification of diet in renal disease (MDRD) study group and the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) [12]. Fundoscopy was done using digital retinal images for each eye by an ophthalmologist. Diabetic retinopathy was scored according to the International clinical diabetes retinopathy severity scale - the stage 1 is defined as no apparent Retinopathy, stage 2-mild non-proliferative diabetic retinopathy, stage 3-non-proliferative diabetic retinopathy, stage 4-severe non-proliferative diabetic retinopathy, stage 5-proliferative diabetic retinopathy [13].

All the laboratory-Instrumental Investigations assessment, anthropometric data and clinical improvement assessment frequency, also treatment approach and compensation quality assessment of T2DM and OSA are defined according to the European Association for the Study of Diabetes, American Diabetes Association and American Academy of Sleep Medicine guidelines.

Inclusion criteria: Adult type 2 diabetes patients. Exclusion criteria: Subjects with type 1 or other types of diabetes mellitus; pregnancy; alcohol/drug abuse; psychological disease; patients on hemodialysis; polysomnographically confirmed advantageously central OSA; cancer and any life threatening conditions.

Statistical analysis: Measures were presented as mean with standard deviation and the level of significance was defined as alpha = 0.05. With respect to potential biases of measurement, parameters with a non-Gaussian distribution of values were transformed by natural logarithm for statistical tests. Differences between groups were analyzed by ANOVAs. It was also evaluated Relative Risk (RR), 95% CI intervals and Chi 2 statistics for qualitative variables.

Results and their discussion. From 263 recruited patients, 31 were excluded and 232 analyzed. 54 (23.27%) patients were diagnosed OSA. From 54 T2DM patients with comorbid OSA (OSA+) most of the subjects 39 (72.22%) were male. Also, most of the subjects 38 (70.37%) were in the age range 40-60 years. Diabetes duration more than 6 years was higher in OSA- group than in OSA+ group (82.58% OSA-; 55.56% OSA+ P = 0.0001, Table 1).

Definition of abbreviations: OSA =obstructive sleep apnea; CI=confidence interval; HbA1c=glycated hemoglobin; RR=relative risk; Cm= centimeter; BMI=Body mass index; CPAP=continuous positive airway pressure. From OSA + patients 12 (22.22%) had both diabetic retinopathy with microalbuminuria; 19 (35.19%) diabetic retinopathy with chronic kidney disease (CKD), Fig. 1.

Table 1. Demographics (n=232)

Variables	OSA+ (N=54)	OSA- (N=178)	Difference, RR or χ^2	95%CI	P value
Age					
30-40	3 (5.56%)	4 (2.25%)	$\chi^2 = 13.6942$		0.001
40-60	38 (70.37%)	81 (45.51%)			
>60	13 (24.07%)	93 (52.25%)			
Sex					
Male	39 (72.22%)	87 (48.87%)	RR = 2.1873	1.2791 to 3.7405	0.0042
Female	15 (27.78%)	91 (51.13%)			
Diabetes duration					
<6 years	24 (44.44%)	31 (17.42%)	RR = 2.5745	1.6525 to 4.010	< 0.0001
³ 6years	30 (55.56%)	147 (82.58%)			
HbA1c					
<7.5%	19 (35.19%)	54 (30.34%)	RR = 1.1824	0.7280 to 1.9203	0.4983 (NS)
>7.5%	35 (64.81%)	124 (69.66%)			
Waist Circumference, cm	125.38 ± 21.33	105.20 ± 14.38	-20.180	-25.153 to -15.207	< 0.0001
Serum creatinine	75.66 ± 25.37	68.36 ± 21.81	-7.3	-14.243 to -0.358	0.0394
C peptide	3.23 ± 1.32	2.53 ± 1.42	-0.7	-1.128 to -0.272	0.0014
BMI kg/m ²	40.44 ± 9.67	30.99 ± 5.65	-9.45	-11.529 to -7.371	< 0.0001
Insulin treatment	1 (1.85%)	8 (4.49%)	RR = 0.4120	0.0527 to 3.2214	0.3981 (NS)
Oral hypoglycemic agents	17 (31.48%)	17 (9.55%)	RR = 3.2963	1.8102 to 3.901	0.0001
Combined hypoglycemic treatment (insulin+ Oral hypoglycemic agents)	36 (66.67%)	149 (83.71%)	RR = 0.7964	0.6524 to 0.9722	0.0253
CPAP therapy	26 (48.15%)	N/A	N/A	N/A	N/A
Positional therapy	28 (51.85%)	N/A	N/A	N/A	N/A
Urine Albumin	12 (22.22%)	36 (20.22%)	RR = 1.0988	0.6164 to 1.9586	0.7494 (NS)
Urine Protein	9 (16.67%)	28 (15.73%)	RR = 1.0595	0.5333 to 2.1051	0.8689 (NS)

Table 2. OSA severity and OSA duration

OSA Severity	Mild OSA (AHI 5-15) (N=19)		Moderate OSA (AHI 15-30) (N=8)		Severe OSA (AHI > 30) (N=27)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
OSA Duration, years	0.68	0.65	1.63	1.42	3.07	2.09
$p_{1-2}=0.0232$ $p_{2-3}=0.0781$ (NS) $p_{1-3}<0.0001$						

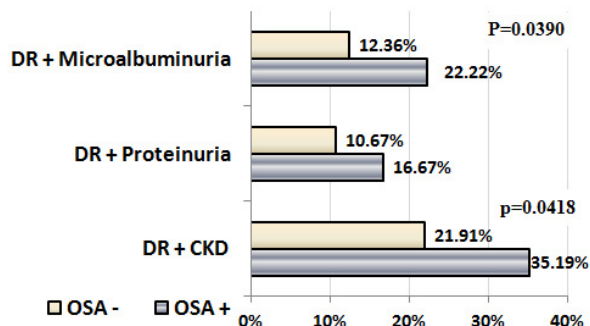


Fig. 1. Coincidence of diabetic retinopathy (DR), chronic kidney disease (CKD) and microalbuminuria

Definition of abbreviations: OSA =obstructive sleep apnea; DR=diabetic retinopathy; CKD=chronic kidney disease.

From 54 OSA + patients 19 (35.19%) was mild OSA, 8(14.81%)-moderate OSA and 27 (50%)-severe OSA. Mean OSA duration in patients with mild OSA was 0.68, in moderate OSA-1.63, in severe OSA -3.07 (Table 2).

Definition of abbreviations: OSA =obstructive sleep apnea; AHI=apnea-hypopnea index, SD=standard deviation

Prevalence of CKD and coexistence of diabetic retinopathy and CKD was higher in patients with severe OSA, than in moderate and mild OSA. (Fig. 2).

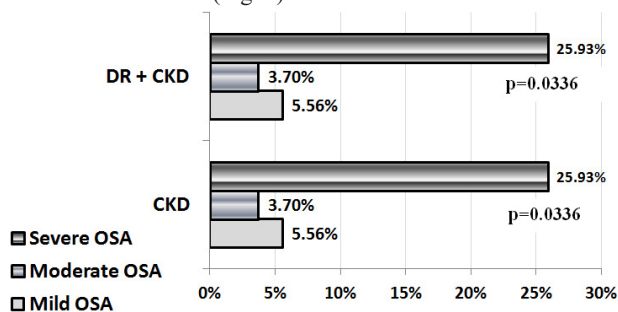


Fig. 2. Distribution of patients with CKD and DR+CKD by the severity of OSA

Definition of abbreviations: OSA =obstructive sleep apnea; DR=diabetic retinopathy; CKD=chronic kidney disease

The study provides the information that coexistence of diabetic retinopathy and CKD as well as coexistence of diabetic retinopathy and microalbuminuria are quite frequent in OSA comorbide T2DM patients referred to the clinic „Diacor“. Diabetes duration was higher in OSA+ group than in OSA- group. We also found that HbA1c value more than 7.5 % was nearly similar in OSA+ and OSA- groups. So, we are able to conclude that prevalence of microangiopathy is higher in T2DM patients with OSA comorbidity, than without OSA and this is independent from HbA1c level. We also found that prevalence of obesity and hyperinsulinemia is higher in OSA+ patients than in OSA- patients. The research revealed that the prevalence of severe OSA

was higher, than the prevalence of mild and moderate OSA and the duration of OSA was higher in patients with severe OSA. Although the prevalence of CKD and coexistence of diabetic retinopathy and CKD were significantly higher in severe OSA group, than in mild and moderate OSA groups. So, we can conclude that OSA severity is associated with CKD and coexistence of diabetic retinopathy and CKD. Also, OSA duration has an influence on OSA severity. The research has limitations. We recruited the patients from one particular clinic and we are not able to generalize the results to all the Georgian population. But, taking into account the results we can suggest that it is important to screen all type 2 diabetes patients in Georgia for OSA, as the disease is associated with high prevalence of microangiopathy, the leading problem causing blindness and dialysis/kidney transplantation.

Acknowledgments. The authors acknowledge: The Shota Rustaveli National Science foundation for granting the project PhD2016_34; Dzvelaia Sh.; Chiradze N.; Peikrishvili L.; Sanaia I.; Akhvlediani S. from clinic „Diacor“; Chikadze A.; Khuchua L. from P. Sarajishvili Institute of Neurology.

REFERENCES

- International diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. Eighth Edition 2017.
- Litwak L. et al. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A₁chieve study // *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013; 5.
- Obstructive sleep apnea, retinopathy linked in diabetes. American Thoracic Society's 105th International Conference. San Diego on May 19, 2009.
- Roberto Pisoni, MD Medical University of South Carolina. Sleep apnea may contribute to kidney disease progression. Pennsylvania Convention Center in Philadelphia, PA // *American Society of Nephrology (ASN), ScienceDaily*. 2014 November.
- Sleep apnoea and type 2 diabetes. 2015 International Diabetes Federation.
- American academy of sleep medicine - National Healthy Sleep Awareness Project, September 29, 2014 rising prevalence of sleep apnea in U.S. threatens public health.
- Kosseifi S, Bailey B, Price R, Roy TM, Byrd RP Jr, Peiris AN. Between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Microvascular Complications in Well-Controlled Diabetic Patients // *Military Medicine* 2010; 175(11):913-6.
- Dr Murray Johns. Melbourne, Australia. Epworth Sleepiness Scale (ESS).
- Lawrence J. Epstein et al. Sleep HealthCenters, Brighton, MA and Harvard Medical School, Boston, MA; Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults// *Journal of Clinical Sleep Medicine*. Volume: 14.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, et al.; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American

Academy of Sleep Medicine // Sleep Med 2009; 5:263–276.
11. Quratul A. Altafi et al. Obstructive Sleep Apnea and Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes A Longitudinal Study. ORCID ID: 0000-0001-9037-1937 (A.A.T.).
12. NIH National Institute of Diabetes and digestive and kid-

ney Diseases - Estimating Glomerular Filtration Rate 13. C.P.WilkinsonMD et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Orlando, Florida, October 2002 // Ophthalmology. 2003; 110(9): 1677-1682.

SUMMARY

HIGH MICROANGIOPATHY PREVALENCE IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA COMORBID TYPE 2 DIABETES PATIENTS

^{1,2}Kakhniashvili T., ²Nikoleishvili L., ²Sherozia E., ³Shakarishvili R., ^{1,2}Kurashvili R.

¹Davit Tvildiani Medical University; Diabetes, ²Endocrine and Cardio-Pulmonary Disease Center «Diacor»;
³P. Sarajishvili Institute of Neurology, Tbilisi, Georgia

Our aim was to study OSA prevalence in patients with T2DM referred to the „Diacor” and to evaluate the microangiopathy rate among this two groups. Data were obtained from T2DM patients enrolled in a prospective, cohort study. The study was being carried out in the clinic „Diacor” Tbilisi, Georgia. Patients were screened for OSA with the Epworth Sleepiness Scale. Patients scoring more than 11 points were invited to do Nocturnal, laboratory-based polysomnography (PSG) for final diagnoses. The following data were collected: medical anamnesis; demographic and anthropometric data; laboratory (complete blood count, biochemistry, immunology, complete urine test, including microalbuminuria) and instrumental investigation (fundoscopy, laboratory polysomnography) data.

From the total 232 patients 54 (23.27%) were diagnosed with OSA. From OSA + patients 12 (22.22%) had coexistence of diabetic retinopathy and microalbuminuria, 19 (35.19%) coexistence of diabetic retinopathy and chronic kidney disease (CKD). Prevalence of coexisted diabetic retinopathy and CKD and CKD independently was significantly higher in patients with severe than in moderate and mild OSA patients. Our results suggest that it is important to screen all type 2 diabetes patients in Georgia for OSA, as the disease is associated with high prevalence of microangiopathy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, obstructive sleep apnea, microangiopathy.

РЕЗЮМЕ

ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА МИКРОАНГИОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ: САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

^{1,2}Кახნიашვილი Т.Ш., ²Николеишვილი Л.Р., ²Шерозია Е.Т., ³Шакаришვილი Р.Р., ^{1,2}Курашვილი Р.Б.

¹Медицинский университет им. Давида Твильдиани; ²Центр диабета, эндокринных и сердечно-легочных заболеваний «Диакор»; ³Институт неврологии им. П. Сараджшвили, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение распространённости микроангиопатии при синдроме обструктивного апноэ во сне коморбидным сахарным диабетом типа 2.

Проведено проспективное, когортное исследование пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СДТ2), которые проходили лечение в Центре диабета, эндокринных и сердечно-легочных заболеваний «Диакор». В ходе исследования использовали Шкалу сонливости Epworth Sleepiness Scale для скрининга синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС). Пациенты, которые набрали 11 баллов и больше для установления окончательного диагноза направлены на ночные лабораторные исследования полисомнографии. Изучены медицинские истории, демографические и антропометрические данные, результаты лабораторных (общий анализ крови, биохимия, иммунология, общий анализ мочи и

мочевой альбумин) и инструментальных (фудоскопия и полисомнография) исследований. СОАС диагностирован у 54 (23,27%) из 232 пациентов, из них у 12 (22,22%) выявлено сочетание диабетической ретинопатии и микроальбуминурии, у 19 (35,19%) - ретинопатии и хронического заболевания почек.

Показатели распространённости хронического почечного заболевания, диабетической ретинопатии и хронического заболевания почек значительно выше были у пациентов с тяжелой степенью СОАС в сравнении с пациентами со средней и легкой степенью тяжести. Основываясь на результатах исследования, авторами делается вывод о необходимости проведения скрининга на СОАС для всех пациентов с СДТ2, поскольку заболевание связано с высоким распространением микроангиопатии.

რეზიუმე

მიკროანგიოპათიის გავრცელება ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი კომორბიდული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით პაციენტებში

^{1,2}თ. კახნიაშვილი, ²ლ. ნიკოლეიშვილი, ²ე. შეროზია, ³რ. შაკარიშვილი, ^{1,2}რ. ყურაშვილი

¹დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²დიაბეტის, ენდოკრინული და კარდიო-პულმონური დაავადებების ცენტრი „დიაკორი“; ³პეტრე სარაჯიშვილის სახელობის ნევროლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო
კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ობსტრუქციული ძილის აპნოესა (ოაპ) და მიკროანგიოპათიის გავრცელების შესწავლა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით პაციენტებში.

ჩატარდა 3 როსპექტული, კოორტული კვლევა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით (შდტ2) პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ დიაბეტის, ენდოკრინული და კარდიოპულმონური დაავადებების ცენტრში „დიაკორი“. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს (ოძა) სკრინინგისთვის გამოყენებული იყო Epworth Sleepiness Scale. პაციენტებს, რომლებიც კითხვარით ავგროვებდნენ II ქულას და მეტს, საბოლოო დიაგნოზის დადგენის მიზნით უტარდებოდათ ღამის ლაბორატორიული პოლისომნოგრაფიული კვლევა. შედწავლილია სამედიცინო ანამნეზი, დემოგრაფიული და ანთროპომეტრული მონაცემები, ლაბორატორიული (სისხლის საერთო ანალიზი, ბიოქიმია, იმუნოლოგია, შარდის საერთო ანალიზი და შარდის ალბუმინის განსაზღვრა) და ინსტრუმენტული (ფუნდუსკოპია და პოლისომნოგრაფია) კვლევების შედეგები.

232 პაციანტიდან 54-ს (23.27%) დაუდგინდა ოძა-ს დიაგნოზი, მათ შორის 12-ს (22.22%) გამოუვლინდა დიაბეტური რეტინოპათია მიკროალბუმინურიასთან ერთად, 19-ს (35.19%) - დიაბეტური რეტინოპათია თირკმლის ქრონიკულ დაავადებასთან ერთად. თირკმლის ქრონიკული დაავადება, ასევე როგორც დიაბეტური რეტინოპათიისა და თირკმლის ქრონიკული დაავადების თანხვედრა სარწმუნოდ მაღალი იყო მძიმე ოძა-ს მქონე პირებში, ვიდრე საშუალო სიმძიმისა და მსუბუქი ოძა-ს პირებში. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე ავტორებს გამოტანილი აქვთ დავსაკვა, რომ აუცილებელია ყველა შდტ2-ის მქონე პაციენტს ჩატარდეს სკრინინგი ოძა-ზე, რადგან აღნიშნული დაავადება ასოცირებულია მიკროანგიოპათიის მაღალ პრევალენტობასთან.

CARDIOVASCULAR SYSTEM AND MUSCULOSKELETAL CHANGES OF THE SPORTSMEN WITH POLYMORPHISMS OF COL1A1 GENE

Nekhanevych O., Zhyliuk V., Logvinenko V., Onul N., Khomiak O.

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

One of the anionic proteins of connective tissue (CT) territorial matrix is collagen. The abnormality of its synthesis, transformation and deterioration follows most of CT dysplasia (CTD) [3]. 28 types of collagen [21], differing according to the molecular organization, organic and tissue material, are differentiated. Type I collagen which occurs in most kinds of CT is one of the most spread. Type I collagen major feature consists in the counteraction to the CT strain.

The most significant role in formation of Type I collagen genetic pathology plays COL1A1 gene located in 17q21.33 chromosome. It codes protein alpha 1 that forms the basis of Type I collagen helical structure [10]. Of course, polymorphisms of COL1A1 gene encounters in 1245 position, that is responsible for the transcriptional factor Sp1 interference, and involves single nucleotide replacement of guanine (G) for thymine (T). It leads to the rising of the transcriptional factor Sp1 strength and increasing of protein alpha 1 amount as a result Type I collagen characteristics change.

The influence of such polymorphisms on the fall of the bone mineral density is the most explored [9, 10, 20]. There are some facts that polymorphisms of COL1A1 gene (rs 1800012 TT) is a genetic marker in recent times. It is associated with such musculoskeletal disorders of sportsmen as ligament ruptures, joint dislocations, tendinopathy [17,18]. Also this polymorphisms is connected with the development of the other CTD signs which are inguinal hernia [19], pelvic organ prolapse [12] together with the major vessels dysplasia [7].

Consequently, the investigation of the extension and association of COL1A1 gene polymorphisms with CTD signs among sportsmen offers the opportunity for the doctors in sport medicine to run differential diagnostics of CTD clinical forms towards the prevention of complications during the training exercise stress.

People with CTD signs attract the particular attention of the experts when they decide on the access to the physical exertion. CTD is genetic abnormality of connective tissue, combined into

syndromes and phenotypes on basis of external and/or viscerogenic signs similarity. It is characterized with genetic inhomogeneity and multiplicity of clinical presentations from the innocent subclinical forms to the development of multisystem pathology following progredient progression [3]. In certain cases, such as valve prolapse and atypically located cords of ventricle of heart, sportsmen have eligibility doing sport [5, 14]. Moreover, some kinds of sport select people that have different CTD phenotype manifestations intentionally (high body height and arm span increase are useful for rowing, volleyball, basketball; an asthenic type and joints' hypermobility are for modern rhythmic gymnastics, synchronized swimming) [5, 13]. There is no data concerning polymorphisms of COL1A1 gene extension among the sportsmen, its connection with such CTD signs as joints' hypermobility, postural disorder, back bone deflection, chest distortion, valve prolapse, atypically located cords of ventricle of heart, dilatation of arterial vessels in the available literature.

The purpose of the study is an identification of the extension and impact of polymorphism of COL1A1 gene on cardiovascular system and musculoskeletal state of athletes.

Material and methods. In order to support the objectives 85 people in the ages from 9 to 32 were examined. The average age was 23.2±4.3 years, 33 of them were men (38.8%) and 52 were women (61.2%). According to the sport specialization 20 of them were representatives of team sports such as volleyball, football (23.5%) and 25 were from cyclic (swimming) sports (29.4%). Also 40 people of the given age but without any sport qualification (47.1%) were included.

With the help of anthropometry and somatoscopy CT systemic utilization (CTSU) was identified into dysplastic process which means that body mass index (BMI) was rated, dolichostenomelia signs were identified by the billing of the hand, foot length and arm span equilibration to the body height as well as the correlation of the superior body segment with the inferior one [3]. Joints hypermobility was evaluated with the help of P. Beighton stanine [8]. Arch of the foot state, the ex-

istence of back bone deflection, chest, skull, limbs distortion, striate atrophy, hernia, vessel pigmentation, skin expansion were estimated as well [3].

In the rest position electrocardiographic and echocardiographic (EchoCG) examinations were done routinely [4, 11]. 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 [11]. 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 [15]. 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.

Every sportsmen was examined with EchoCG using Philips HDI 5000 device (made in the USA, 2004). 2-4 MHz phased array transducer in 2D, M, Color, pulse-waved and constant-waved D modes was utilized. Based on the results of anthropometry and EchoCG 24 people with CTD signs were selected (main group). The control set involved 61 people without specified features.

Blood sampling of the patients was occurred in fasting state between 10 am and 1 pm from the basilic vein; the obtained samples were kept at a temperature of 20 degrees below zero. Polymorphisms of COL1A1 gene analysis included DNA purification guided by the sorption purification with the help of panel Sorb-Am from AmpliSense (Russia); amplification (polymerase chain reaction (PCR) on the thermo cycler Rotor-Gene 6000 from "Corbett Research" (Australia) with the specific primers for polymorphisms rs1800012 (+1245G/T (S/s) of COL1A1 gene by the next procedure: after the preliminary DNA denaturation (5 min at a temperature of 98 degrees) 35 cycles of amplification were occurred in the next conditions: denaturation at a temperature of 96 degrees for 30 sec., DNA hybridization with primers and sequence synthesis, complementary template DNA at a temperature of 68 degrees for 20 sec., the final stage

of synthesis was occurred at a temperature of 72 degrees for 10 min.. To identify the alleles of COL1A1 gene DNA hydrolysis was occurred with restriction ferments (DNA splitting was done in accordance with the algorithm provided by the producer of endonuclease BseI 1 (LLP "SybEnzim", Russia); electrophoresis in 8% polyacrylamide gel and imaging of restriction results (it was detected the fragments with quantity 108 p.o. that corresponded to T allele and quantity 85 p.o. for G allele).

The statistical processing of the obtained results was occurred with help of the license application software program pack STATISTICA (6.1, serial number AGAR909E415822A) [6]. The distribution type indices were analyzed with W-criterion by Shapiro Wilk. The accuracy of distinctions between the indices including the distribution type was identified with T- criterion by Student and U-criterion by Mann Whitney. To decide the impact of the studying factors on the examined groups, ANOVA analysis of variance was used. Statistical significance threshold level of the obtained results was taken $p < 0.05$. The results are shown in the form of $M \pm SD$.

The work was done in respect of the commission of medical ethics regulations, geared towards the instructions of Convention of the Council of Europe "About protection of human rights and dignity in terms of biomedicine" (1997) and World Medical Association's Declaration of Helsinki (2008).

Results and their discussion. Three genotypes which are GG, GT and TT were identified while DNA analyzing, where "unfavorable" T allele corresponded with the absence of restriction site for endonuclease BseI 1. It proves the existence of mutation in COL1A1 gene [2].

The analysis of distribution of genotype frequency and COL1A1 gene alleles due to polymorphisms rs 1800012 (+1245G/T, (S/s) in the samplings let to identify the increase of GG and TT genotypes as well as T allele among the people of the main group ($p < 0.05$, $\chi^2 = 7.96$). The expansion of alleles and COL1A1 gene genotypes is presented in Table 1.

To identify the disparity in groups, differentiated by genotypes, the one-way analysis of variance was occurred. Polymorphisms of COL1A1 gene rs 1800012 was selected in capacity of the group factor but the dependent factors were CTD external symptoms (Table 2).

As it is seen from the data of table 2, people with genotype TT of polymorphisms rs 1800012 fundamentally differ in the musculoskeletal state that displays totally in CTSU point increase. One-way analysis of variance was occurred to evaluate the impact of some alleles of this polymorphisms on the musculoskeletal state. The existence of G or T allele of polymorphisms of COL1A1 gene rs 1800012 was selected in capacity of the group factor but the dependent factors were CT dysplasia external symptoms (Table 3).

Table 1. The expansion of alleles and COL1A1 gene genotypes due to polymorphisms rs 1800012

Groups	GG genotype	GT genotype	TT genotype	G allele	T allele
In general (n=85)	25 (29.4%)	57 (67.1%)	3 (3.5%)	82 (96.5%)	60 (70.6%)
Men (n=34)	10 (29.4%)	23 (67.7%)	1 (2.9%)	33 (97.1%)	24 (70.6%)
Women (n=51)	15 (29.4%)	34 (66.7%)	2 (3.9%)	49 (96.1%)	36 (70.6%)
Sportsmen (n=45)	11 (24.4%)	33 (73.3%)	1 (2.2%)	44 (97.8%)	34 (75.6%)
Non-sportsmen (n=40)	14 (35.0%)	24 (60.0%)	2 (5.0%)	38 (95.0%)	26 (65.0%)
Main group* (n=24)	6 (25.0%)	15 (62.5%)	3 (12.5%)	21 (87.5%)	18 (75.5%)
Control group (n=61)	19 (31.2%)	42 (68.9%)	0	61 (100.0%)	42 (68.9%)

*- $p < 0.05$

Table 2. Impact of polymorphisms COL1A1 gene rs 1800012 on the gradations of CT dysplasia's external symptoms in the experimental groups, (M±SD)

Variable	GG genotype n=25	GT genotype n=57	TT genotype n=3
Arm length/body height, units	0.42±0.01	0.44±0.01	0.45±0.02*
Brush length/body height, units.	0.108±0.003	0.108±0.004	0.124±0.004*
Reach of the arms/body height, units.	1.02±0.03	1.02±0.03	1.07±0.03*
Hypermobility of Joints, balls	5.13±1.18	5.15±1.04	6.67±1.41*
Skin elasticity, cm	1.50±0.20	1.75±0.31	1.85±0.35*
Skin thickness, mm	1.25±0.27	1.21±0.25	1.50±0.31*
CTSU, balls	4.25±1.59	4.13±1.13	6.50±2.42*

*- $p < 0.05$

Table 3. Impact of G and T alleles of polymorphisms of COL1A1 gene rs 1800012 on connective tissue dysplasia external symptoms development in the experimental groups, (M±SD)

Variable	G allele		T allele	
	Positive n=82	Negative n=3	Positive n=60	Negative n=25
Arm length/body height, units	0.43±0.01*	0.45±0.02	0.44±0.02	0.44±0.02
Brush length/body height, units.	0.11±0.01*	0.12±0.01	0.11±0.01	0.11±0.01
Reach of the arms/body height, units.	1.02±0.03*	1.07±0.03	1.03±0.03	1.02±0.03
Hypermobility of Joints, balls	5.14±1.20*	6.67±1.41	5.24±1.37	5.14±1.27
CTSU, balls	4.16±1.59*	6.50±2.42	4.26±1.61	4.25±1.49

*- $p < 0.05$

Table 4. Impact of polymorphisms of COL1A1 gene rs 1800012 on cardiohemodynamic parameters according to echocardiographic data, (M±SD)

Variable	GG genotype n=25	GT genotype n=57	TT genotype n=3
Bulbar aorta diameter, cm	2.72±0.21	2.77±0.24	3.03±0.37*
Maximum speed of early diastolic (E) mitral valve streams, cm/s.	85.3±11.1	90.3±15.7	75.2±9.0
Left ventricle diastolic diameter, cm	4.53±0.27	4.81±0.54	5.00±0.57*
Left ventricle systolic diameter, cm	2.84±0.21	2.96±0.44	3.05±0.47
Ejection fraction of left ventricle, %	66.4±2.8	68.6±5.9	70.2±6.1
Maximum speed of early diastolic (E) mitral valve streams/early diastolic mitral annulus velocity (e'), units	6.44±1.31	6.72±2.01	4.70±1.03*

*- $p < 0.05$

The evaluation of morphometric and cardiohemodynamic parameters in the rest position showed that CT skeleton abnormality among people with TT genotype led to the increase of bulbar aorta diameter, end-systolic dimension of heart as well as the deviation of parameters that characterize diastolic heart function ($p < 0.05$, Table 4).

Study results of polymorphisms of COL1A1 gene rs 1800012 expansion showed critical extension (67.1%) of heterozygous gene GT in the selected for analysis population however heterozygous gene TT is found only with frequency of 3.5%. The rate of T allele in our study is 60% that has no statistic difference with the same allele expansion among European population ($p < 0.05$).

Associated trait of genotype TT involves dolichostenomelia, joints' hypermobility, frequency increase of back bone deflection and as a result rising CT exhaustion level in dysplastic process that is corresponded with abnormality of CT skeleton qualitative composition among people with polymorphisms of COL1A1 gene rs 1800012. This data explains more frequent

traumas of tendon-ligament set among the sportsmen with this kind of mutation, which are described in some foreign publications [6, 7]. However these can be found some single works that are at variance with our data about the impact of polymorphisms, selected for the analysis, on dysplastic presentations [1]. That is why it is necessary to continue studying and detailing of the problem.

Functionary unfavorable genotype TT leads to the changes in heart morphology and major vessels that is proved with the data of international studies [7].

Impairment in myocardial relaxation during diastole in those athletes is the earliest symptom of physical strain of the cardiovascular system as have been shown in previous publication [16]. The myocardium relaxation process deflection among the patients with TT genotype at the ratio of the incident diastolic flow's max speed on the mitral valve to the fibrous ring movement of the mitral valve points at the necessity of this polymorphisms including, while planning of training load.

Conclusion.

1. The study results of polymorphisms of COL1A1 gene rs 1800012 expansion pointed at the critical extension of heterozygous gene GT in the selected for analysis population however heterozygous gene TT is found only with frequency of 3.5%.
2. Associated trait of genotype TT of polymorphisms of COL1A1 gene rs 1800012 involves dolichostenomelia, joints' hypermobility, frequency increase of back bone deflection and as a result rising CT exhaustion level in dysplastic process that is corresponded with abnormality of CT skeleton qualitative composition.
3. Functionary unfavorable genotype TT leads to the changes in heart morphology, major vessels and myocardium relaxation process deflection.

REFERENCES

1. Арсентьев В.Г., Асеев М.В., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Результаты молекулярно-генетического обследования детей с дисплазией соединительной ткани // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2013;92(4):27-30.
2. Ахметов И. Владимир И., Дроздовская С. Молекулярно-генетические маркеры в спортивном отборе // Наука в олимпийском спорте. 2013;4:26-31.
3. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения // Педиатрия. 2014;93(5):1-40.
4. Коваленко В.М., Сичов О.С., Долженко М.М., Іванів Ю.А., Деяк С.І., Поташев С.В. Кількісна оцінка ехокардіографічних показників порожнин серця // Аритмологія. 2012;4(4):44-71.
5. Смоленский А.В., Михайлова А.В., Татарина А.Ю. Артериальная гипертония у спортсменов и ремоделирование спортивного сердца // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2017;5(14):36-42.
6. Халафян А.А., Боровиков В.П., Калайдина Г.В. Теория вероятностей, математическая статистика и анализ данных: Основы теории и практика на компьютере. STATISTICA. EXCEL. Москва: Ленанд, 2017:320.
7. Antoniou G.A., Georgiadis G.S., Antoniou S.A. et al. Abdominal aortic aneurysm and abdominal wall hernia as manifestations of a connective tissue disorder // J Vasc Surg. 2011;54(4):1175-81.
8. Beighton P., Grahame R., Bird H. Hypermobility of Joints. New York: Springer, 2012:204.
9. Dehghan M. Pourahmad-Jaktaji R. Sp1 binding site polymorphism of a collagen gene (rs 1800012) in women aged 45 and over and its association with bone density // Turkish Journal of Medical Sciences. 2015.45.644-650.
10. Dytfeld J., Marcinkowska M., Drwęska-Matelska N., Michalak M., Horst-Sikorska W., Słomski R. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis // Arch Med Sci. 2016;12(2):288-94.
11. Evangelista A., Flachskampf F., Lancellotti P. et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies // Eur. J. Echocardiogr. 2008;9:438-448.
12. Ferrari M.M., Rossi G., Biondi M.L. et al. Type I collagen and matrix metalloproteinase 1, 3 and 9 gene polymorphisms in the predisposition to pelvic organ prolapse // Arch. Gynecol. Obstet. 2012;285(6):1581-1586.

13. Garcia-Campayo J., Asso E., Alda M. Joint hypermobility and anxiety: the state of the art // Curr. Psychiatry Rep. 2011;13(1):18-25.
14. Maron B.J., Haas T.S., Murphy C.J. et al. Incidence and Causes of Sudden Death in U.S. // College Athletes. 2014;63(16):1636-1643.
15. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(12):1321-1360.
16. Nekhanevych O., Zhylyuk V., Logvinenko V., Kramareva Y. The heart left ventricle diastolic function during exercises of different power in athletes // Georgian Medical News. 2017;1(262):52-58.
17. O'Connell K., Knight H., Ficek K., Leonska-Duniec A., Maciejewska-Karłowska A., Sawczuk M., Stepień-Słodkowska M. et al. Interactions between collagen gene variants and risk of anterior cruciate ligament rupture // Eur J Sport Sci. 2015;15(4):341-50.
18. September A.V., Posthumus M., Collins M. Application of genomics in the prevention, treatment and management of Achilles tendinopathy and anterior cruciate ligament ruptures // Recent Pat DNA Gene Seq. 2012;6(3):216-23.
19. Sezer S., Simsek N., Celik H.T. et al. Association of collagen type I alpha 1 gene polymorphism with inguinal hernia. Hernia. 2014;18(4):507-12.
20. Shilina N.M., Sorokina E.Yu., Ivanushkina T.A. et al. The study of rs1800012 polymorphism of the alpha1-chain collagen type 1 gene in moscow women and children with different level of bone strength // Вопр. питания. 2015;4:74-81.
21. Zheng Y., Khan Z., Zanfagnin V., Correa L.F., Delaney A.A., Daftary G.S. Epigenetic Modulation of Collagen 1A1: Therapeutic Implications in Fibrosis and Endometriosis // Biol Reprod. 2016;94(4):87.

SUMMARY

CARDIOVASCULAR SYSTEM AND MUSCULOSKELETAL CHANGES OF THE SPORTSMEN WITH POLYMORPHISMS OF COL1A1 GENE

Nekhanevych O., Zhylyuk V., Logvinenko V., Onul N., Khomiak O.

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

The purpose of the study of the study is an identification of the extension and impact of polymorphism of COL1A1 gene on cardiovascular system and musculoskeletal state of athletes.

85 people in the ages from 9 to 32 (the average age was 23.2±4.3 years) with polymorphisms rs 1800012 of COL1A1 gene were examined during this investigation. With the help of anthropometry and somatoscopy skeletal abnormalities were established. To cardiohemodynamic investigation was used echocardiography. Polymorphisms of COL1A1 gene analysis was done by polymerase chain reaction method.

The study results of polymorphism of COL1A1 gene rs 1800012 expansion pointed at the critical extension of heterozygous gene GT in the selected for analysis population however

heterozygous gene TT is found only with frequency of 3.5%. Associated trait of genotype TT of polymorphisms of COL1A1 gene rs 1800012 involves dolichostenomelia, joints' hypermobility, frequency increase of back bone deflection and as a result rising CT exhaustion level in dysplastic process that is corresponded with abnormality of CT skeleton qualitative composition. Functionary unfavorable genotype TT leads to the changes in heart morphology, major vessels and myocardium relaxation process deflection.

Keywords: polymorphism, gene COL1A1, sportsmen, heart, skeleton.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ И ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОМ АППАРАТЕ У СПОРТСМЕНОВ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА COL1A1

Неханевич О.Б., Жилук В.И., Логвиненко В.В.,
Онул Н.М., Хомяк Е.В.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Украина

Целью исследования явилось определение влияния полиморфизма гена COL1A1 на состояние сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата у спортсменов.

Обследованы 85 спортсменов в возрасте от 9 до 32 лет (средний возраст составил 23,2±4,3), которые занимались игровыми и циклическими видами спорта. Изменения в опорно-двигательном аппарате у спортсменов определяли с помощью антропометрии и соматоскопии, для оценки кардиогемодинамических сдвигов применяли эходоплеркардиографическое обследование, полиморфизм гена COL1A1 определяли методом полимеразной цепной реакции.

Результаты исследования полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 показали значительную распространенность среди исследуемых спортсменов гетерозиготного варианта GT, который встречался с частотой 67,1%, при этом гомозиготный вариант гена – TT установлен в 3,5%. Фенотипически генотип TT полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 проявлялся в долихостеномелии, гипермобильности суставов, увеличении частоты деформаций позвоночника и эластичности кожи, уменьшении толщины кожи и, как следствие, в увеличении общего показателя вовлечения соединительной ткани в диспластический процесс, что связано с нарушени-

ем качественного состава соединительнотканного каркаса. Функционально неблагоприятный генотип TT приводит к изменениям морфологии сердца и крупных сосудов и отклонениям в процессах релаксации миокарда.

რეზიუმე

ცვლილებები გულ-სისხლძარღვთა სისტემისა და საყრდენ-მამოძრავებელ აპარატში სპორტსმენებში გენი COL1A1-ის პოლიმორფიზმით

ო. ნეხანევიჩი, ვ. ჯილიუკი, ვ. ლოგვინენკო, ნ. ონული, ე. ხომიაკი

სახელმწიფო დაწესებულება "დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია", უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გენი COL1A1-ის პოლიმორფიზმის გავლენის შეფასება გულ-სისხლძარღვთა სისტემისა და საყრდენ-მამოძრავებელ აპარატის მდგომარეობაზე სპორტსმენებში. გამოკვლეულია 9-32 წლის ასაკის 85 სპორტსმენი (საშუალო ასაკი - 23,2±4,3 წ.), რომლებიც დაკავებული იყვნენ სპორტის სათამაშო და ციკლური სახეობებით. სპორტსმენებში საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის ცვლილებები განისაზღვრა ანთროპომეტრიის და სომატოსკოპიის გამოყენებით, კარდიოჰემოდინამიკური ძვრები შეფასდა ექოდოპლერკარდიოგრაფიით, გენი COL1A1-ის პოლიმორფიზმი - ჯაჭვურ-პოლიმერული რეაქციის მეთოდით.

გენი COL1A1-ის rs1800012 პოლიმორფიზმის კვლევის შედეგებმა აჩვენა ჰეტეროზიგოტური ვარიანტი GT-ის მნიშვნელოვანი გავრცელება გამოკვლეულ სპორტსმენთა შორის სისშირით 67,1%; ამასთან, გენის ჰომოზიგოტური ვარიანტი TT დადგენილია 3,5%-ში. ფენოტიპიურად გენოტიპ TT-ს გენი COL1A1-ის rs1800012 პოლიმორფიზმი გამოვლინდა დოლიქოსტენომელიის, სახსრების ჰიპერმობილობის, ხერხემლის და კანის ელასტიკურობის დეფორმაციების სისშირის ზრდით, კანის სისქის შემცირებით და, როგორც ამის შედეგი – დისპლაზიურ პროცესებში შემაერთებული ქსოვილის ჩართვის საერთო მაჩვენებლის მომატებით, რაც დაკავშირებულია შემაერთებულ ქსოვილოვანი კარკასის ხარისხობრივი შემადგენლობის დარღვევასთან. ფუნქციურად არაკეთილსაიმედო გენოტიპი TT იწვევს გულისა და მსხვილი სისხლძარღვების მორფოლოგიის ცვლილებებს და დარღვევებს მიოკარდიუმის რელაქსაციის პროცესებში.

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ РОЗАЦЕА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМENOПАУЗНОМ ПЕРИОДЕ

Цискаришвили Ц.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.В., Мгебришвили Э.Дж., Цискаришвили Н.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии, Грузия

Изменения, происходящие в структуре населения за последнее десятилетие, значительно увеличили число женщин в перименопаузном периоде. Проявление климактерического синдрома отличается полиморфностью - от единич-

ных симптомов до полисимптомности. Биоритмологической особенностью климактерического синдрома является клинически выраженная дезадаптация физиологических функций женского организма в условиях повышенной ак-

тивности его адаптационных систем. Ключевую роль в патогенезе розацеа играет кожный воспалительный процесс. Воспаление инициируется при участии TLR2 (Toll-like receptor, Толл-подобные рецепторы) рецепторов. Эти трансмембранные структуры активируются физическими факторами (УФО, высокой и низкой температурой), антигенами (хитиновая оболочка *D. folliculorum*, гликопротеиды *V.oleronius*), нейропептидами при стрессе (нейроиммунные механизмы или формирование висцеро-кутанных рефлексов) [8]. Дальнейшее развитие воспаления обусловлено секрецией кератиноцитами воспалительных протеаз (матричные металлопротеиназы, калликреинкиназы) и антимикробных пептидов (альфа-, бета-дефензины и кателицидин LL-37). В настоящее время именно кателицидину LL-37 отводится значимая роль в развитии розацеа. Этот антимикробный полипептид, состоящий из 37 аминокислот, относится к семейству калликреин-кинина. Его уровень в пораженной коже значительно повышен при всех субтипах розацеа. Продукция LL-37 усиливается под влиянием всех триггерных факторов розацеа. Патофизиологические эффекты кателицидина сводятся к повышению продукции хемокинов клетками дермы (лейкоциты, гистиоциты, тучные клетки), хемотаксису иммунных клеток в очаг воспаления, усилению пролиферации эндотелия сосудов и ангиогенеза за счет увеличения секреции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [9,10]. В результате патофизиологических изменений нарушается архитектура межклеточного матрикса, неангиогенез и регуляция нейрососудистых связей в коже. Формируются стойкая эритема и телеангиэктазии - основные признаки розацеа. Таким образом, ключевая роль в механизме вазодилатации, увеличения проницаемости сосудов, развития воспаления и ангиогенеза принадлежит VEGF и цитокину интерлейкин -8 (IL-8) [3-5].

Известно, что значимый продукт секреции эпифиза гормон мелатонин - универсальный регулятор жизненных функций и биоритмов организма, отвечает за ритмическое, интегральное функционирование нейроэндокринной и иммунной систем, определяет адекватное приспособление личности к окружающей среде. Нарушение его биосинтеза играет значимую роль в этиопатогенезе практически всех болезней. Взаимодействие мелатонина с клетками может происходить различными путями [1,2]. Мелатонин обладает амфифильными свойствами, т.е. растворяется как в воде, так и жирах, благодаря чему преодолевает все тканевые барьеры, воздействует на внутриклеточные процессы как минуя систему рецепторов и сигнальных молекул, так и путем взаимодействия с ядерными и мембранными рецепторами [6,7].

Исходя из вышеизложенного, проведение мониторинга мелатонина, некоторых провоспалительных цитокинов в крови больных розацеа в климактерическом периоде как одного из возможных критериев оценки тяжести заболевания, представляется целесообразным и весьма актуальным.

Целью исследования явилось определение концентрации мелатонина, фактора роста эндотелия сосудов и IL-8 у женщин в перименопаузальном периоде больных розацеа.

Материал и методы. Под наблюдением находились 15 женщин в возрасте от 43 до 65 лет с различными клиническими проявлениями розацеа и тяжелым климактерическим синдромом. Контрольную группу составили 15 женщин, больных розацеа той же возрастной группы, без климактерического синдрома. При подборе клинического материала учитывались диагностические критерии розацеа: транзи-

торная/постоянная эритема на протяжении более трех месяцев; поражение центральной части лица (Т - зона); телеангиэктазии, папуло-пустулы - дополнительные признаки; эдема (отек) поражение глаз, фиматозные разрастания - вторичные изменения.

Комбинация признаков определяла субтип розацеа. В ходе исследования использована классификация розацеа James Q, включающая четыре субтипа [8]. Среди наблюдаемых больных в обеих группах отмечались I и II субтипы - эритематозно - телеангиэктатическая розацеа (n=5); II субтип - папуло-пустулезная розацеа (n=10).

Содержание мелатонина, концентрацию VEGF, IL-8 в крови у больных розацеа определяли методом иммуноферментного анализа ELISA и выражали в пг/мл. Диагноз в обеих группах больных ставился на основании первичных и вторичных признаков розацеа. Первичные признаки: преходящая или постоянная эритема: папулы и пустулы, телеангиэктазии. Вторичные признаки: чувство жжения, особенно в области скул, шелушение кожи, отек мягкий в течение нескольких дней или плотный, чаще сочетающийся с папулами и пустулами, глазные проявления, повреждение кожных покровов по периферии лица. Степень тяжести розацеа (в пределах от 0 до 5 баллов) определяли с применением показателя IGA.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ Statistic For Windows с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Различия между сравниваемыми группами считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Наблюдаемые больные разделены на 2 группы: больные розацеа (n=15) с выраженным климактерическим синдромом и больные розацеа без климактерического синдрома (n=15). Эритематозно-телеангиэктатическая розацеа характеризовалась развитием персистирующей эритемы в центральной зоне лица и многочисленных телеангиэктазий. При этом периорбитальные зоны оставались свободными от высыпаний. Больные предъявляли жалобы на периодическое чувство жара, жжения, зуд, которые развивались или усиливались после употребления горячей и острой пищи, алкоголя, физической нагрузки, горячей ванны. В каждой группе эта форма отмечалась у 5 больных. При папуло-пустулезном субтипе розацеа (по 8 пациентов в каждой группе) периодически развивались мелкие папулы красного цвета, пустулы и папуло - пустулы на фоне гиперемии в области лба и щек. В 4 случаях папуло-пустулезная форма дерматоза развивалась самостоятельно, в 2 - после эритематозно-телеангиэктатической розацеа и в 4 случаях папуло-пустулезная форма сочеталась с эритематозно-телеангиэктатической розацеа. При офтальмической розацеа наблюдались симптомы воспаления глазного яблока и век. В случае поражения глаз отмечались сухость, чувство инородного тела, зуд, жжение, светобоязнь, отек, кератит (2 случая в каждой группе).

С целью определения возможной взаимосвязи изменения концентрации мелатонина с некоторыми показателями цитокинового статуса у больных розацеа были сопоставлены полученные в обеих группах параметры (таблица).

Из таблицы явствует, что концентрация мелатонина в группе больных розацеа с климактерическим синдромом значительно уменьшена в сравнении с показателями в группе здоровых ($11,6 \pm 1,5$ пг/мл при норме ≥ 20 мг/мл) В группе больных розацеа без климактерического синдрома концентрация мелатонина приближалась к норме ($19,1 \pm 2,3$ пг/мл).

Концентрация вазоактивных пептидов у больных различными клиническими формами розацеа в обеих группах

Таблица. Концентрация мелатонина и некоторые показатели цитокинового статуса у сравниваемых групп больных розацеа

Показатели	Больные розацеа с климактерическим синдромом (n=15)	Больные розацеа без климактерического синдрома (n=15)	Показатели в группе здоровых (n=15)
Мелатонин	11,6±1,5*	19,1±2,3	≥ 20 пг/мл
VEGF	460,5±50,4*	450,±51,4 *	280,5±25,5
IL-8	35,5±6,8*	33,8±6,5*	10,55±0,6

* - $p < 0,05$ достоверность различий относительно группы здоровых

(группа больных с выраженным климактерическим синдромом и его отсутствием) значительно отличалась от показателей в группе здоровых. В обеих группах больных розацеа четко прослеживалась тенденция повышения концентрации VEGF (460,5±50,4; 450±51,4 при норме 280,5±25,5 пг/мл) и IL-8 (35,5±5,4 пг/мл; 33,8±6,5 при норме 10,55±0,6 пг/мл). Следует отметить, что изменение этих параметров не коррелировало с клинической формой дерматоза.

Ниже приводится диаграмма, иллюстрирующая результаты сопоставления изученных параметров в обеих группе больных розацеа.

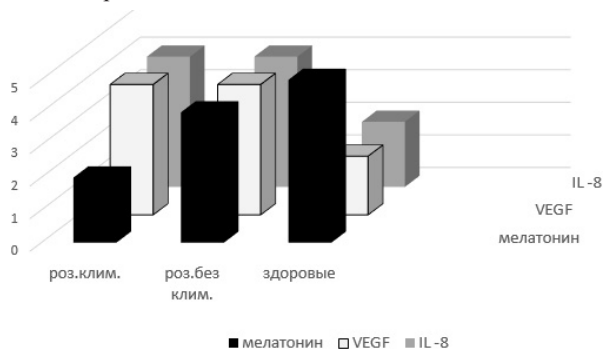


Диаграмма. Концентрация мелатонина и вазоактивных пептидов у больных розацеа

Согласно полученным результатам в I группе больных наряду с понижением концентрации мелатонина отмечается повышение концентрации вазоактивных пептидов (VEGF, IL-8). Повышение концентрации вазоактивных пептидов IL-8, VEGF, являясь мощным провоцирующим фактором повышения проницаемости, атонии и хрупкости сосудов, доказывает их непосредственное участие в механизме развития розацеа, согласно данным других исследований [3,9], эти параметры являются основными звеньями в патогенезе розацеа. Механизмы продукции мелатонина окончательно не установлены. В литературе [7] представлено несколько гипотез продукции мелатонина. Для установления специфичности выраженного понижения секреции мелатонина для больных розацеа с климактерическим синдромом необходимо продолжить более широкомасштабные, углубленные исследования.

На основании полученных результатов следует заключить, что включение мелатонинсодержащих препаратов в лечение больных розацеа с климактерическим синдромом при понижении концентрации мелатонина способствует улучшению результатов терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике 2008.

2. Бурчаков Д.И. Суточный ритм секреции и метаболические эффекты мелатонина Организация ФГБУ «Эндокринологический научный центр « Минздрава России 2015, Том 12 (1).

3. Олисова О.Ю., Додина М.И. Роль фактора сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция. Клини. дерматол и венерол. 2012;1019-1028.

4. Прохоренко В.И. 6 Михель Д.В., Гузей Т.Н. Розацеа; современные аспекты этиологии и патогенеза Клини. дерматол и венерол 2015; 1: 4-11.

5. В.Р.Хайрутдинов Розацеа: современные представления о патогенезе клинической картине и лечении. Дерматовенерология и дерматокосметология 2014; 2:30-35.

6. Brent B.M. Melatonin side effects : what are the risk ? Mayo Clinic. Retrieved 2011.

7. Bonnefont - Rousselot D., Collin F. Melatonin: action as antioxidant and potential application in human disease and aging. Toxicology 2010 ; 278: 55 -67.

8. James Q Del Rosso Розацеа кожи: патогенез, клинические проявления, современные рекомендации по тактике ведения пациентов. Вестн дерматологии и венерологии 2016; 2: 21-31.

9. Schwab V.D. ,Sulk M., Seeliger S et Neurivascular and neuroimmune aspects in the patho-genesis of rosacea. J Invest Dermatol Symp Proc. 2011; 15: 53 -42.

10. Steinhoff M, Shauber J, Leiden J New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. J Am Acad Dermatol Elsevier 2013; 69; 15-26.

SUMMARY

FEATURES OF ROSACEA PATHOGENESIS IN PERIMENOPAUSAL WOMEN

Tsiskarishvili Ts., Katsitadze A., Tsiskarishvili N.V., Mgebrishvili E., Tsiskarishvili N.I.

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

In patients with rosacea, the monitoring of blood melatonin in the menopausal period, as one of the criteria for assessing the severity of the disease, seems appropriate and pathogenetically justified.

The aim of this study was determination of blood melatonin, VEGF, IL-8 concentration in perimenopausal period of women suffering by rosacea.

43 to 65 years old 15 women with various clinical manifestations of rosacea, and severe climacteric syndrome were under observation. The control group consisted of 15 female patients with rosacea but without climacteric syndrome. Melatonin, VEGF,IL-8 level in serum were determined by ELISA (IBL - international - reagent), the results were expressed in pg/ml).

As the results of the study showed, the concentration of vasoactive peptides in patients with rosacea differs significantly from those in the control group. Increase the concentration of cytokines in the blood of patients with rosacea indicate that they are playing significant role in the pathogenesis of rosacea. According to the results of the study, the concentration of melatonin was reduced in all patients with rosacea (the main group). The degree of reduction was in direct correlation with the severity of climacteric syndrome (11,6±1,5 pg/ml at a rate of ≥ 20,0 pg/ml). In the control group, the melatonin concentration was approaching to the norm (19.1 pg/ml).

Statistical analysis of received data revealed the correlation in between of the severity of dermatosis and changes in lipid metabolism and concentration of melatonin ($R = 0,91$; $p < 0,05$) in the main group of patients (with rosacea and climacteric period).

Thus, on the basis of the obtained results it can be concluded that the inclusion of melatonin-containing preparations in prescription for rosacea patients having climacteric syndrome pathogenetically is justified.

Keywords: pathogenesis rosacea, women in perimenopausal period.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ РОЗАЦЕА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗНОМ ПЕРИОДЕ

Цискаришвили Ц.И., Кацитадзе А.Г.,
Цискаришвили Н.В., Мгебришвили Э.Дж.,
Цискаришвили Н.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент дерматовенерологии, Грузия*

Проведение мониторинга мелатонина, провоспалительных цитокинов (VEGF, IL-8) в крови больных розацеа в климактерическом периоде, как одного из критериев оценки степени тяжести заболевания, представляется целесообразным и весьма актуальным.

Целью исследования явилось определение концентрации мелатонина, фактора роста эндотелия сосудов и IL-8 у женщин в перименопаузальном периоде больных розацеа.

Под наблюдением находились 15 женщин в возрасте от 43 до 65 лет с различными клиническими проявлениями розацеа и тяжелым климактерическим синдромом. Контрольную группу составили 15 женщин больных розацеа у которых не отмечался климактерический синдром. Уровень мелатонина, концентрацию цитокинов, фактора роста эндотелия сосудов и IL-8 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом ELISA, реагентом IBL-international.

Результаты исследования выявили, что концентрация мелатонина понижена у всех больных розацеа основной группы. Степень понижения концентрации мелатонина находилась в прямой корреляционной связи с тяжестью про-

явления климактерического синдрома (11,6±1,5 пг/мл при норме ≥20,0 пг/мл). В контрольной группе концентрация мелатонина приближалась к норме (19,1 пг/мл). В обеих группах больных розацеа отмечалось статистически достоверное повышение концентрации вазоактивных пептидов VEGF, IL-8

Таким образом, на основании полученных результатов следует заключить, что включение мелатонинсодержащих препаратов в лечение женщин с климактерическим синдромом больных розацеа патогенетически оправдано.

რეზიუმე

პერიმენოპაუზურ პერიოდში მყოფი როზაცეათი დაავადებული ქალების მკურნალობა მელატონინით

ც. ცისკარიშვილი, ა. კაციტაძე, ნ.ვ. ცისკარიშვილი,
ე. მღებრიშვილი, ნ.ი. ცისკარიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
დერმატოვენეროლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

კლიმაქტერული სინდრომის გამოვლინება ატარებს პოლიმორფულ ხასიათს (ერთეული ან მრავალი სიმპტომი). ბიორითმულად კლიმაქსი წარმოადგენს ქალის ორგანიზმის ფიზიოლოგიური ფუნქციების კლინიკურად გამოხატული დეზადაპტაციის მისი ადაპტაციური სისტემების მომატებულ აქტივობის პირობებში. ცნობილია, რომ ვაზოდilatაციის, ანთების განვითარებაში, სისხლძარღვთა განვლადობის მომატებაში და ანგიოგენეზში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს VEGF, IL-8 ორგანიზმის ბიორითმების რეგულატორს კი წარმოადგენს მელატონინი. მელატონინზე დამოკიდებული ორგანიზმის ნეიროენდოკრინული და იმუნური სისტემების რითმული, ინტეგრირებული ფუნქციონირება, მისი ბიოსინთეზის დარღვევა პრაქტიკულად იწვევს მრავალ დაავადებას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პერიმენოპაუზურ პერიოდში მყოფ როზაცეათი დაავადებულ ქალებში მელატონინის და ზიგერტი ვაზოაქტიური პეპტიდის კონცენტრაციის განსაზღვრა.

დაკვირვება წარმოებდა 43-დან 65 წლის ასაკის როზაცეათი დაავადებულ 30 ქალზე, აქედან 15 იყო გამოხატული კლიმაქტერული სინდრომით, ხოლო 15-ს კლიმაქტერული სინდრომი არ აღენიშნებოდა. მელატონინის და ვაზოაქტიური პეპტიდების გამოკვლევა განხორციელდა იმუნოფერმენტული ELISA მეთოდით.

ჩატარებული კვლევის შედეგად ორივე საკვლევი ჯგუფში გამოვლინდა ციტოკინების კონცენტრაციის სტატისტიკურად სარწმუნო მატება, ხოლო მელატონინის მაღალი კონცენტრაცია აღმოჩნდა მხოლოდ კლიმაქტერული სინდრომით დაავადებულ ქალებში. აქედან გამომდინარე სტატისტიკურად მათ მიზანშეწონილად მიჩნიათ და რეკომენდაციას უწევენ მელატონინშემცველი პრეპარატების გამოყენებას კლიმაქტერულ პერიოდში მყოფი როზაცეათი დაავადებული ქალების მიკურნალობაში.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ADOLESCENCE ACNE AND ACNE TARDA

Azanbayeva D., Batpenova G., Tarkina T., Algazina T., Kotlyarova T.

JSC "Astana Medical University", Kazakhstan

In accordance with Global Burden of Disease (GBD), acne vulgaris affects approximately up to 85% of young adults aged 12-25 [17]. The synthesis of androgens during puberty explains, in part, why acne is prevalent in this age category, regardless of socioeconomic status, nationality and gender. According to large studies, within the UK, France, and the USA acne consistently represents the top three most prevalent skin disorders in the general population [12]. Analogical data reported for young adults in different countries over the world [9].

Currently, the rising incidence of acne vulgaris in late adolescence is a global issue; however, it is unknown whether this increase is higher prevalence of Western diet, earlier onset of puberty, genetic drift, or a side effect of unknown environmental factors [1].

Acne pathogenesis.

Acne vulgaris is a polymorphic and multifactorial skin condition, which is based on pathology of pilosebaceous unit associated with its functional activity and development of inflammatory (papules and pustules) and non-inflammatory (open and closed comedones) lesions on androgen-sensitive areas of the skin. [1]. It includes pathologically hyperproduction of serum, abnormal follicular keratinization, formation of *P. acnes* biofilms and colonies, and finally the release of proinflammatory mediators to the skin [13].

While the development of the microcomedones is the initial sign of acne, the exact reason for promoting such reaction remains unknown. Known that acne-prone persons have larger sized sebaceous glands that are induced at the time of puberty. Dihydrotestosterone (DHT) shown to be more selective to sebocytes of the face but not the leg. This explains the predisposition of acne lesions to certain areas on the body, for example, T-zone of the face, chest and upper back [7].

In the meantime, while sebum secretion is abundant, failure to shed intrafollicular keratinocytes results in obstruction of the pilosebaceous units with sebum and keratolytic debris resulting in larger comedones. This, in turn, leads to occlusion and studding of the follicular units with the pathogenic *P. acnes* leading to an exaggerated inflammatory response [8]. A number of agents are secreted by *P. acnes* and include the enzymes lipase and protease that manage to disrupt and degrade the follicular wall and promote a cascade of inflammatory reactions and release of chemotactic factors [14].

Despite the fact that acne can occur as an independent disease, in some cases it is a cutaneous marker or component of endocrine diseases such as congenital adrenal hyperplasia, SAHA syndrome, HAIR-AN syndrome, polycystic ovary syndrome [21].

It is known that nonsignificant and short-term changes in the hormonal balance can provoke exacerbation and manifestation of acne in women. There are hormonal changes associated with menstrual cycle, functional hyperprolactinemia, the use of combined oral contraceptives with a high content of progesterone or the use of anabolic steroids, as well as other medicines, with temporary dysfunction of the hypothalamus, transient functional hyperplasia with increased secretion of the adrenals and gonads; and the permanent or periodic application of comedogenic cosmetics.

Several studies have analyzed causes of acne and seborrhea in women, the role of pituitary "sebostrophic triggers", which increase the rate of sebum in women, including conditions with increased level of «mammothrophic hormones» in mammary gland tumors, © GMN

sometimes during pregnancy, postpartum and breast-feeding; the role of increasing prolactin and melanostimulating hormone as "sebostrophic hormones" was considered. [2].

Hormones involved in acne pathogenesis

Hormones involved in acne pathogenesis include androgens, insulin and insulin-like growth factor-1, CRH, pituitary hormones, glucocorticoids [7].

Androgens

Androgens consider as one of potent acnegenes regulating sebum production from a number of available precursors found in both men and women. This androgen-associated secretion of sebum mediated by potent androgens such as testosterone and DHT and its longer fasting sulfate, dehydroepiandrosterone sulfate. DHEA is mainly produced by the adrenal glands, while the ovaries produce androstenedione and adrenal glands in equal proportions. Of interest, 5 α -reductase enzyme in the infundibular sebocytes can transform the testosterone to the 5–10 times more active DHT [14].

Insulin and insulin growth factor 1

Insulin induced the growth and maturation of sebaceous glands. This action mediate through upregulation of GH receptors on the sebocytes by insulin [16]. Moreover; insulin inhibits production of sex hormone binding globulin from the liver and further plays a positive feedback effect on adrenal and ovarian androgenesis. The association between diet and acne can be justified by the fact that highly glycemic index foods lead insulin release and mediate excess androgen and sebum production [20].

Corticotrophin-releasing hormone (CRH)

CRH secreted by the hypothalamus is converted to proopiomelanocortin in the anterior part of pituitary. Proopiomelanocortin transforms to ACTH and melanocyte-stimulating hormone, which upregulate the cortisol secretion cycle. CRH targets the sebaceous glands and promotes lipogenesis by enhancing androgen bioavailability and by stimulating the transformation of DHEA to testosterone [6].

Glucocorticoids

Glucocorticoids are thought to increase acne lesions (steroid acne) through their increased Toll-like receptor 2 gene expressions and further release of the proinflammatory mediators [19].

Pituitary hormones implicated in acne pathogenesis

1. ACTH stimulates sebum production [10].
2. GH promote the differentiation of the sebocytes and stimulates the conversion of testosterone to DHT by 5 α -reductase [5].
3. LH regulate androgens, which are secreted by the ovaries [10].
4. Prolactin: prolactin receptors are well in the adrenal glands. In cases of hyperprolactinemia, adrenal androgens are secreted in an increased quantity and contribute to the rapid formation of acne lesions [5].

Assessment of endocrine status is not mandatory for those who experience short bouts of onset and offset or those who respond well to standard treatments. However, in the more resistant cases and for those who fail to respond to standard acne treatment, endocrinal evaluation is an important tool to consider as well as in the following cases:

1. Late-onset acne (manifestation in the third decade)
2. Treatment-resistant acne
3. Prepubertal acne
4. Stress-exacerbated acne

5. Premenstrual onset
6. Hyperandrogenism
7. Signs of virilization (clitoromegaly, deepened voices, and masculine features)
8. Polycystic ovary syndrome, SAHA-syndrome, HAIR-AN syndrome and others
9. Signs of hyperinsulinemia (obesity in the trunks, achrochordones, and acanthosis nigricans)
10. Localization of the acne lesions. It is well recognized that hormonal acne locates in the lower part of face along the chin and jaw lines [8].

Hyperprolactinemia and acne

Hyperprolactinemia is a typical condition, which characterized with increased level of prolactin producing reproductive dysfunction in male and female, resulting in hypogonadism, infertility and galactorrhea. It may be also asymptomatic. Hyperprolactinemia may be secondary to pharmacological or pathological interruption of hypothalamic-pituitary dopaminergic pathways or idiopathic [11]. The prevalence is approximately 0.5% in women and 0.07% in men in healthy population. Hyperprolactinemia occurs in young women aged 25-40 years more often, much less often in men with the same age [4]. Hyperprolactinemia promote over secretion of dehydroepiandrosterone sulfate by adrenal glands and cause

hyperandrogenemia, which plays key role in acne pathogenesis. [17]. Thus, the study of the clinical features of acne and evaluation of the hormonal status in acne patients is one of the relevant aspects of dermatology, requiring attention of dermatologists and endocrinologists. Therefore, we conducted case-control study to observe the effects of hyperprolactinemia for the clinical features of acne vulgaris.

Materials and methods. Two hundred sixty-nine patients with acne vulgaris were recruited from private practice clinic and Center of Dermatology and prevention of sexually transmitted diseases, Astana city, Kazakhstan. All patients were assessed clinically and measured level of prolactin with complete medical history under supervision of dermatologist. Respective consent forms from the patients recruited for the study were signed. The patient's age ranged from 18 to 58 years. Degree of acne severity was established by assessing the number of non-inflammatory and inflammatory lesions, which reflected in the clinical guideline of acne treatment approved by the Republican center for health development of the Republic of Kazakhstan. All patients received treatment in accordance with clinical guideline of acne treatment.

Results and their discussion. The values presented in Table 1 may indicate that the mean age of patients with adolescent acne and late onset acne in males and females in the same age group.

Table 1. Acne severity classification (clinical guideline of acne treatment approved by Republican center for health development of the Republic of Kazakhstan)[3]

Degree of severity	Criteria
Comedonal acne	Open and closed comedones
Mild to moderate papulopustular acne	Comedones, papules and pustules (till 5 units)
Severe papulopustular/moderate nodular acne	Comedones, papules, pustules and nodes (till 5 units)
Severe nodular/conglobate acne	Expressed inflammatory reaction in the deep layers of the dermis with the formation of multiple painful nodes and cysts

Table 2. The mean age of patients with adolescent and adult acne

Form	The mean age	
	Male	Female
Adolescent acne	18,09±2,8	18,85±3,03
Adult acne	31,75±8,2	31,55±5,3

Table 3. The incidence of hyperprolactinemia in acne patients

Form	Hyperprolactinemia	
	Male	Female
	Amount of patients	Amount of patients
Adolescent acne	2 (6%)	18 (60%)
Adult acne	3 (10%)	7 (24%)
p<0.001		

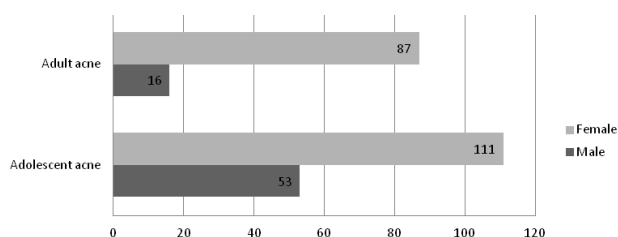


Fig. Amount of male and female patients in adolescent and adult acne groups

According with Fig. shown that incidence of adolescent acne in 2 times higher in female group than in male group; in adult acne group among the female patients acne incidence in 5 times higher, respectively, which can be due with different endogenous and exogenous factors such as heredity, persistent course of acne, presence of somatic complication, using of comedogenic cosmetic.

The incidence of hyperprolactinemia is significantly higher in women in groups with adolescent and adult acne, which corresponds to literature data.

According to the data presented in table 2, an increased level

of prolactin was detected in 60% of cases in female patients with adolescent acne and in 24% in female patients with adult acne; in male patients with adolescent and adult acne were revealed in 10% and 24% of cases, respectively. The increased level of prolactin in 30% associated with a diagnosed pituitary microadenoma. The symptom of hyperprolactinemia in the group of patients with late acne is higher in women than in men. This fact may indicate that undetected pathological hyperprolactinemia is a factor in the transition of the adolescent form to adult acne. The elevated levels of prolactin in 67% of cases in female patients and in men in 100% of cases are revealed mild to moderate papulopustular and severe papulopustular and moderate nodular degree of severity, which indirectly indicates that acne can act as a skin manifestation of pathological hyperprolactinemia syndrome.

In pathological hyperprolactinemia, the area of lesion, both in men and in women, occupies more than 75% of the surface of the back, capturing areas with less accumulation of sebaceous glands and low androgen sensitivity, such as the lower third of the back.

The study revealed that hyperprolactinemia in patients with acne can act as a primary cause of the development of the disease; increase the area of skin lesions, with localization in atypical sites, lead to a persistent current.

Conclusion. In conclusion, many contributing factors uniquely influence the incidence, prevalence, and persistence of acne vulgaris in the acne population.

The study aimed for revealing the increased level of prolactin in acne patients and studying the clinical features of the disease with hyperprolactinemia. In accordance with our study, we can make following conclusion:

1. It is necessary to assess the hormonal status of patients, particularly, the level of prolactin.
2. Undiagnosed high level of prolactin in adolescent period may consider as factor which may lead to persistent course of acne
3. It is necessary to pay attention to the localization and square of affected area of acne lesions.

REFERENCES

1. Волкова Е.Н. Современные подходы к терапии угревой болезни // Медицинский совет. 2007. №4:21.
2. Суворова К.Н., Сысоева Т.А. Особенности лечения акне у женщин // Лечащий врач, 2003, № 9
3. Клинический протокол лечения угревой болезни Министерства Здравоохранения Республики Казахстан 2017.
4. Кушнир О.Н. Гиперпролактинемия в психиатрической практике (клиническая картина, лечение, профилактика) // Психиатрия и психофармакотерапия 2007, т.9, № 1.
5. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris // Clin Biochem. 2011;44(13):1035–1040.24
6. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action // Endocrinol Metab Clin North Am. 2005;34(2):293–313
7. Balachandrudu B, Niveditadevi V, Rani TP. Hormonal pathogenesis of acne – simplified // Int J Sci Stu. 2015;3:183–18
8. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? // Br J Dermatol. 2015;172(suppl 1):37–46.8
9. Beylot C, Auffret N, Poli F, et al. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(3):271–278
10. Bhate K, Williams HC Epidemiology of acne vulgaris // Br J Dermatol. 2013;168(3):474-485

11. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach // Gynecol Endocrinol. 2015 Jul;31(7):506-10
12. Chen W, Thibout D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspective // J Invest Dermatol. 2002;119:992–1007.16.
13. Darren D Lynn, Tamara Umari, Cory A Dunnick, Robert P Dellavalle The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence // Adolescent Health, Medicine and Therapeutics. 2016. №Volume 7: 13-25.
14. Gollnick HP, Dreno B. Pathophysiology and management of acne // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29 (suppl 4):1–2. 5
15. Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(suppl 5):1–7
16. Melnik BC, John SM, Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance // Acta Derm Venereol. 2013;93(6):644–649
17. Mohamed L Elsaie. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update // Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016 Sep 2; 9: 241.-8
18. Seattle WI. GBD Compare. Seattle: University of Washington; 2013.
19. Shibata M, Katsuyama M, Onodera T, Ehama R, Hosoi J, Tagami H. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes or proinflammatory cytokines // J Invest Dermatol. 2009;129(2):375–82.
20. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway // J Invest Dermatol. 2008;128:1286–93
21. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong J-B et al. Acne-associated syndromes models for better understanding of acne pathogenesis // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2011 Vol. 25 637-646.

SUMMARY

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ADOLESCENCE ACNE AND ACNE TARDA

Azanbayeva D., Batpenova G., Tarkina T., Algazina T., Kotlyarova T.

JSC “Astana Medical University”, Kazakhstan

Acne is a chronic recurrent androgen-mediated disease of the pilosebaceous complex with a multifactorial genetically determined development mechanism. Currently, there is a tendency to persistent course of the disease, resistance to therapy forms of acne, late debut and change the clinical picture of acne. This could be due to various factors, such as polycystic ovary syndrome, microadenoma and pituitary adenoma, congenital adrenal hyperplasia, SAHA syndrome, etc.

Objective - to study the degree of incidence of hyperprolactinemia in patients with acne and features of the clinical course of juvenile and late acne with a background of hyperprolactinemia.

We conducted a case-control study, which included 267 patients with varying disease severity. All patients underwent clinical and dermatological examination and determination of prolactin level.

The study found that hyperprolactinemia, associated and non-associated with adenoma, or pituitary microadenoma, can act as a primary factor in the development of acne, promote the persistence of the disease, as well as change skin manifestations in the form of an increase in the area of skin lesions with a smaller accumulation of sebaceous follicles and low androgen-sensitivity, such as the lower third of the back.

Thus, in the diagnosis of acne vulgaris, it is necessary to evaluate the hormonal profile of patients, in particular prolactin, especially in the presence of a persistent course, a late start, resistant to therapy forms.

Keywords: acne vulgaris, hyperprolactinemia, pituitary adenoma, clinical features.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОДРОСТКОВЫМ И ПОЗДНИМ АКНЕ

Азанбаева Д.Ж., Батпеннова Г.Р., Таркина Т.В.,
Алгизина Т.О., Котлярова Т.В.

АО «Медицинский Университет Астана», Казахстан

Акне хроническое рецидивирующее андроген-опосредованное заболевание пило-себоцитарного комплекса с мультифакториальным генетически детерминированным механизмом развития. В настоящее время отмечена тенденция к персистирующему течению, резистентности к проводимой терапии форм акне, позднему дебюту и изменению клинической картины угревой болезни, что, по всей вероятности, обусловлено такими факторами, как синдром поликистозных яичников, микроаденома и аденома гипофиза, врожденная гиперплазия коры надпочечников, САНА синдром.

Цель - изучить частоту встречаемости гиперпролактинемии у больных акне, определить особенности клинического течения юношеских и поздних акне на фоне гиперпролактинемии.

Проведено исследование случай-контроль, в которое было включено 267 пациентов с различной степенью тяжести заболевания. Всем пациентам проведено клинико-дерматологическое обследование и определение уровня пролактина.

В ходе исследования установлено, что гиперпролактинемия, ассоциированная и неассоциированная с аденомой или микроаденомой гипофиза, может выступать в роли первичного фактора развития угревой болезни, способствовать персистенции заболевания, а также изменять кожные проявления в виде увеличения площади поражения кожи с меньшим скоплением сально-волосяных фолликулов и низкой андроген-чувствительностью.

Таким образом, при диагностике acne vulgaris необходимо проводить оценку гормонального профиля пациентов, в частности пролактина, особенно при наличии персистирующего течения, позднего начала, устойчивых к терапии форм.

რეზიუმე

მოზარდთა და გვიანი აკნეს მქონე პაციენტების კლინიკო-ლაბორატორიული მახასიათებლები

დ. აზანბაევა, გ. ბატპენოვა, ტ. ტარკინა, ტ. ალგაზინა,
ტ. კოტლიაროვა

“სამედიცინო უნივერსიტეტი ასტანა”, ყაზახეთი

შრომა ეძღვნება ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ დაავადებას აკნეს და პროლაქტინის დონის განსაზღვრას აკნეს მქონე პაციენტებში.

დაავადების განვითარების მექანიზმში წამყვანი ადგილი უჭირავს ცხიმოვანი ჯირკვლების ნორმალური სეკრეციის დარღვევას, ხდება ცხიმოვანი ჯირკვლების მიერ ცხიმის ჭარბი სეკრეცია და ფოლიკულების დახშობა.

არსებობს აკნეს გამომწვევი მთელი რიგი სხვადასხვა მიზეზები: ჰორმონალური ცვლილებები, გენეტიკური მიდრეკილება, ზოგიერთი მედიკამენტის გამოყენება, კანის მოვლის არასწორად შერჩეული საშუალებები, ნივთიერებათა ცვლის სხვადასხვა ტიპის დარღვევები. ასევე, შესაძლოა თან ახლდეს სხვა დაავადებებს: საკვერცხეების პოლიკისტოზის, თირკმელზედა ჯირკვლის დაავადებას.

უამრავი კვლევის მიუხედავად, აკნეს გამომწვევი მიზეზების სწორი დიაგნოსტიკა და მკურნალობა დღემდე დერმატოლოგიის აქტუალურ პრობლემად რჩება.

შესწავლილია 269 პაციენტი. მოხდა მათი დაყოფა როგორც სქესის, ასევე სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფებისა და დაავადებების სიმძიმის ხარისხის მიხედვით.

ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ აუცილებელია აკნეს მქონე პაციენტების ჰორმონალური სტატუსის შეფასება, განსაკუთრებით კი პროლაქტინის დონის განსაზღვრა.

არადიაგნოსტირებული პროლაქტინის მაღალი დონე მოზარდებში შეიძლება განხილულ იყოს როგორც ქრონიკულად მიმდინარე აკნეს განმაპირობებელი ფაქტორი. მიზანშეწონილია გათვალისწინებული იყოს გამონაყარის ლოკალიზაცია და დაზიანებული ფართის ზომა.

ВЛИЯНИЕ УЧЕБНОЙ НАГРУЗКИ НА ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ (ОБЗОР)

Юрценюк О.С.

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

Решение задач поиска закономерностей и механизмов приспособления студентов к учебе в высшем учебном заведении (ВУЗе), динамики их психического состояния ставит перед необходимостью проведения анализа целого комплекса факторов, определяющих особенности учебной деятельности учащихся [10,18,19]. Специфика обучения в ВУЗе, позволяющая судить о студенчестве как об особой профессионально-производственной группе, объединенной специфическими условиями труда и жизни, является фактором, снижающим уровень соматического и психического здоровья [4,33,41].

Высокая распространенность предболезненных и болезненных психических расстройств, этиологически связанных с учебной деятельностью, позволяет судить о таких явлениях, как «школьный стресс», «дидактогения», «школьная фобия», «психиатрия учебной деятельности», «информационный невроз», «учебная дезадаптация» [8,36].

По данным литературы, распространенность расстройств психики и поведения среди подростков достигает 3227,6 на 100000 населения, причем расстройства непсихотического регистра по данным некоторых авторов находится в пределах от 27-45% до 58,4% от числа больных с нервно-психическими нарушениями [44].

К специфическим особенностям умственного труда студентов относят одновременное изучение многих учебных дисциплин, которое сопровождается частым и быстрым переключением с одного объекта или предмета на другой; необходимость переработки информации и принятие ответственных решений в условиях острого дефицита времени, что характеризуется чувством повышенной ответственности за принимаемые решения и частым возникновением состояний нервно-психического напряжения. Как правило, значительный объем умственной работы студенты выполняют в вечернее и ночное время, что приводит к нарушению режима сна и бодрствования и препятствует полноценному отдыху. Кроме того, учебный процесс в большинстве вузов сопряжен с гиподинамией, т.к. основной объем умственной нагрузки выполняется сидя, а занятия по физической подготовке предусмотрены лишь на младших курсах. При этом общий объем учебной нагрузки у студентов может составлять до 12 часов в сутки, возрастая в сессионный период до 15-16 часов в сутки, что по показателю напряженности позволяет отнести труд студентов к 4-й категории (очень напряженный труд) [16,21,22].

Значимыми факторами, повышающими риск развития психических расстройств у учащихся, являются неспособность справиться с учебной нагрузкой; ощущение враждебности со стороны педагога, смена учебного коллектива, межличностная конфликтность, высокая мотивация, не позволяющая уклоняться от умственной нагрузки [23,51]. Особое значение указанные факторы приобретают у студентов специальностей, основанных на системе межличностных отношений (врачи, педагоги, психологи, юристы) [10,18,19].

Умственная деятельность многих работников выражается в реализации интеллектуальных способностей при решении различных производственных и научных задач, у студентов она определяется процессом обучения и заключается в усвоении всевозрастающего объема учебного материала, т.е.

в накоплении знаний и развитии интеллектуально-эмоциональной сферы [10,26,29,59].

Начало учебно-трудовой деятельности связано с переходом организма студентов на новый уровень функционального состояния, обеспечивающий возможность выполнения этой деятельности. Данный период представляет значительный интерес для многих авторов, которые, рассматривая особенности умственного труда студентов, останавливаются на стрессогенных психологических и социальных факторах, характеризующих особенности обучения именно на младших курсах. К ним относятся выпускные экзамены в школе, подготовка и поступление в институт, которые происходят за короткий срок и связаны с большим умственным напряжением и нагрузкой на центральную нервную систему. В то же время переход от школьного типа обучения к вузовскому типу самообучения характеризуется отсутствием регулярного контроля за ходом учебы, наличием новых форм обучения (лекции, практические, семинарские занятия); трудностями адаптации в новом учебном коллективе, возрастанием количества преподавателей и отсутствием индивидуального подхода с их стороны. При поступлении в вуз у большинства молодых людей, пришедших на учебу со школьной скамьи, происходит нарушение школьного стереотипа, изменяются формы и методы преподавания, повышаются педагогические требования, увеличивается объем учебной нагрузки, возникает необходимость самостоятельно планировать учебное время. Часто обучение в вузе сопровождается отрывом от семьи, переездом в другой город и проживанием в общежитии [24,26,52].

Считается, что основным этапом формирования адаптации к обучению в вузе являются младшие курсы, и устойчивая адаптация наступает на 2-м либо 3-м курсе [3,24]. Переход на вузовские формы обучения является наиболее ощутимым для студентов первого курса (трудности испытывают 70% опрошенных), второго (55%) и третьего курсов (53%) [46]. В то же время выявлено ухудшение состояния здоровья студентов во время обучения: прогрессирование артериальной гипертензии, возрастание частоты гипотоний и других сердечно-сосудистых нарушений [13].

Значимыми представляются также выявленные методологические особенности диагностики психических и соматических расстройств у студентов, объясняющие развитие различной патологии: студенты старших курсов гораздо реже, чем младших, обращаются за медицинской помощью в студенческие поликлиники, предпочитая самостоятельное лечение либо консультации на клинических кафедрах, что приводит к занижению данных о реальной заболеваемости студентов [3,40].

В возрасте 17-25 лет наблюдается оптимизация в развитии почти всех функций и систем организма: быстрые реакции анализаторов на внешние раздражители, повышенная лабильность нервной и анализаторных систем, высокая скорость мыслительных процессов запоминания и переключения внимания с одного вида деятельности на другой, повышенная познавательная деятельность, успешность и быстрота решения вербально-логических задач, повышенный интерес к новизне [26,28]. В то же время возрастной

фактор является определяющим при возникновении учебной дезадаптации: чем старше студенты младших курсов, тем больше трудностей они испытывают при переходе на вузовские формы обучения [3,15].

Нередко объектом изучения психиатров и психологов становятся психологические особенности юношеского возрастного периода — неустойчивость нервной системы, отсутствие сформированных положительных жизненных установок и трудности адекватного самовыражения, что приводит к замкнутости, безынициативности, немотивированным пропускам занятий, снижению академической успеваемости [56]. Изучению динамики состояния здоровья студентов и факторов, влияющих на него в течение всего периода обучения в ВУЗе, а не только на младших курсах, посвящено небольшое количество работ, причем они в основном касаются проблем гигиены умственного труда и профилактики соматических расстройств [13,2,27,43].

Значимым представляется определение не только факторов риска, но и групп риска, периодов риска, а также среднестатистической «нормы» и прогноза здоровья студентов. Так, на младших курсах к числу факторов риска, приводящих к снижению уровня психического здоровья студентов, относятся возросший уровень психоэмоциональной и информативной нагрузки, конфликтные ситуации в группе, в общении; отсутствие у студентов самостоятельных навыков рационального распределения времени и материальных средств; нарушение гигиенических норм поведения; несоблюдение режима и качества питания, учебы, отдыха; несвоевременное обращение за медицинской помощью, самолечение; появление моды курения, приема алкоголя. На старших курсах присоединяются гиподинамия, рост необоснованных материальных потребностей и, как следствие, совмещение учебы с работой ради заработка, проблемы быта и формирования студенческой семьи, закрепление стереотипа неправильного питания, режима учебы, подготовки к экзаменам, отдыха. Остается недостаточным уровень гигиенических навыков и умений [13,9,47,61].

Многие авторы особое внимание уделяют вопросам изучения психических, соматических и физиологических изменений в организме студентов, находящихся в условиях экзаменационного стресса, который является стрессовой ситуацией, характеризующейся дефицитом времени и повышенной ответственностью за результаты экзамена. Во время экзаменационной сессии интеллектуально-эмоциональной сфере студентов предъявляются повышенные требования, причем степень напряжения в период экзаменов зависит как от подготовленности студента, так и от его личностных особенностей [26,56,12,14,20,32,55].

Показаны возможности возникновения информационного нервно-эмоционального напряжения и умственного утомления у лиц напряженного умственного труда, обсуждаются вопросы возможного перехода этого перенапряжения в невротическое состояние под влиянием хронической информационной перегрузки мозга [4,13,15,32].

В ряде работ [????] приводится попытка выделения факторов, влияющих на вероятность развития психических и соматических расстройств у студентов. Рассматривая особенности рационального питания студентов, включающего в себя качественный состав пищи, регулярность и кратность ее приема в течение дня, Кресога Г.А., Чухутина Н.В. [31] указывают, что от 10 до 60% студентов питаются 2 раза в день, нередко (от 30 до 70% студентов) отказываясь от завтрака, что способствует смещению основных при-

емов пищи на более поздние часы. Авторы изучили влияние режима питания на течение некоторых психических процессов (умственная работоспособность, скорость сенсомоторных реакций, функции внимания), а также на уровень физической работоспособности (сила мышц, тремор рук) и состояние метаболических реакций, в частности состояние белкового обмена. Полученные материалы показали, что многократное питание сопровождается оптимальными показателями, характеризующими умственную и физическую работоспособность.

Изучение роли различных факторов в определении уровня психического и соматического здоровья студентов предлагается проводить в рамках системного подхода во взаимосвязи с изучением образа жизни: режимов труда и отдыха, эмоционального и функционального состояния организма, материальной обеспеченности, бюджета времени и плановом регулировании трудовой деятельности студентов [3,25,42].

Таким образом, к основным факторам, вызывающим переутомление у студентов, относятся: большой объем учебного материала, недостаточная организация учебного процесса, неритмичность работы, особенно в отсутствие регулярного контроля подготовки студентов к занятиям, неправильный режим труда и отдыха, работа в ночное время [9,14,25].

Анализ литературы, посвященной изучению роли различных факторов в формировании соматической патологии у учащихся, показал, что наиболее частыми расстройствами у них являются заболевания сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, патология органов зрения и опорно-двигательного аппарата [13].

По данным Пивоварова А.Н. [42] до начала учебы в вузе доля здоровых лиц составила лишь 39,8%; патология выявлена у 61,2%, причем у 25,8% студентов при медосмотре патология выявлена одним специалистом, а у 2,6% - тремя специалистами. У 34,5% студентов-первокурсников до начала учебы в вузе обнаружена патология органа зрения, преимущественно миопия, у 18,1% выявлены заболевания ЛОР-органов, представленные, в основном, субатрофическими фарингитами и хроническим тонзиллитом. Терапевтическая патология выявлена у 6,8% первокурсников, она представлена, в основном, вегетососудистой дистонией; несколько реже встречалось ожирение. В структуре патологии опорно-двигательного аппарата, которая была выявлена у 3,1% студентов, наибольший удельный вес занимали сколиоз и плоскостопие. По данным тех же авторов неврологические расстройства встречались лишь у 0,4% студентов, в то время как почти треть первокурсников (32,4%) нуждалась в санации полости рта. Необходимо отметить, что более половины выявленной патологии приходилась на группу студентов младших курсов в возрасте 17-18 лет [17].

Физиологические, соматические изменения на фоне умственной нагрузки и хронического эмоционального напряжения чаще связаны с расстройствами функции сердечно-сосудистой системы. По данным разных авторов количество студентов с повышением сосудистого тонуса составляет от 5 до 20%. Несколько реже встречаются гипотонические состояния - от 8,5% до 10,8% [6,13,65].

Таким образом, оценка функционального состояния студентов может быть проведена путем анализа вариабельности сердечного ритма, параметры которой определяются функциональным состоянием общих регуляторных систем организма, что позволяет оценивать как состояние вегетативной системы, так и степень развивающегося утомления.

Выявлено, что при умственном утомлении на фоне учебной нагрузки происходит резкое снижение таких показателей сердечного ритма, как индекс напряженности, амплитуда моды и вариационный размах, в то время как при эмоциональном напряжении, наоборот, отмечается значительное повышение этих показателей [57,62].

В литературе приведены сведения об особенностях психофизиологических показателей у студентов-медиков, связанных с наличием таких учебных предметов, как гистология, биология и патологическая анатомия. Показано, что длительное изучение микропрепаратов вызывает ряд неблагоприятных изменений в организме человека, степень выраженности которых зависит от величины нагрузки на зрительный анализатор, что проявляется в нарушении функции сетчатки, утомлении в мелких мышцах глаза, а также в мышцах головы и шеи, особенно чувствительных к статическим нагрузкам. Вышеперечисленное вызывает ухудшение функции зрительного анализатора, способствует возникновению и нарастанию субъективного чувства усталости, снижающей мотивацию к учебной работе [54,56,60].

Не вызывает сомнения, что учебную деятельность можно считать стрессогенной, подразумевая наличие эмоционального и информационного стресса. Некоторые авторы стресс учебной деятельности и умственное утомление считают различными понятиями, имеющими разную физиологическую основу и психические проявления [49,58]. Так, развитие стресса опосредовано гуморальными и вегетативными изменениями, тогда как утомление определяется функциональным состоянием центральной нервной системы, прежде всего коры больших полушарий. Существуют и общие психофизиологические механизмы этих состояний; установлено, что развитие утомления связано с истощением симпатического тонуса, что вызывает повышение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, необходимой для восстановления потраченных ресурсов. Клиническим проявлением парасимпатикотонии при утомлении является снижение речевой активности, стремление к покою и возникновение сонливости. Однако сильное утомление может способствовать развитию симпатических реакций с перевозбуждением и нарушением сна [48].

Умственное утомление проявляется в снижении интенсивности труда при сохранении величины начального напряжения его физиологических функций (снижение производительности труда) или в увеличении степени напряженности физиологических функций при неизменных показателях количества и качества труда (возрастание «цены результата труда»), однако чаще всего развитие утомления сопровождается некоторым снижением показателей работоспособности с одновременным увеличением напряжения физиологических функций, при этом развивается наиболее глубокое утомление, требующее продолжительного отдыха для восстановления нормального функционального состояния организма [5,37].

Среди факторов, определяющих устойчивость студентов к действию неблагоприятных условий обучения, необходимо выделить наследственно-конституциональные, генотипические особенности, объясняющие разнонаправленные психофизиологические изменения, возникающие в экстремальных ситуациях у различных индивидуумов, в частности наличие конституционально обусловленной вегетативной лабильности [11,35,38]. Среди психологических факторов наибольшее влияние на уровень стрессоустойчивости оказывает наличие акцентуации личности, нейротизм, повышенная конфликтность, агрессивность, тревожность, интровертированность, особенно сочетание таких личност-

ных качеств, как повышенная сензитивность, тревожность, импульсивность [5,37,39].

К социально-психологическим факторам, определяющим устойчивость студентов к стрессу учебной деятельности, относят социальные перемены, повышенную ответственность в работе, постоянный дефицит времени, хроническую усталость, нарушение режима труда и отдыха, падение личного престижа, отсутствие элементов творчества в учебе или работе, частые смены рабочего стереотипа с длительными ожиданиями в процессе работы, ночные дежурства или подготовку к занятиям в ночное время, недостаток свободного времени для удовлетворения личных потребностей, снижение двигательной активности, нарушение качества ночного сна, нерациональное и несбалансированное питание, курение и систематическое употребление алкоголя [9].

Для разработки психогигиенических и психокоррекционных мероприятий значимым фактором является определение закономерностей динамики психического состояния и психофизиологических показателей в течение определенных временных промежутков. Неравномерность учебной деятельности студентов характеризуется минимальными нагрузками в начале семестра, повышенными в его конце и сверхвысокими во время сессии, что обеспечивает возможность постепенной адаптации студентов к стрессовым факторам, однако в то же время, создает предпосылки для развития переутомления и формирования состояний психической дезадаптации. По данным М.В. Коркиной и соавт. [30] среди студентов больные неврозами составляют 54,6%. В работе Ц.Б. Абдрахимовой [1] показана роль условий довузовского обучения в распространенности невротических, связанных со стрессом расстройств у студентов младших курсов: у бывших выпускников лицеев данные расстройства встречаются в 15,6%, тогда как среди бывших выпускников обычных школ они отмечаются чаще – в 23,3%.

Не вызывает сомнения, что зачеты и экзамены являются наиболее выраженным стрессогенным фактором для всех студентов [32,40,43,50]. Экзаменационный стресс начинается с момента осознания студентом неизбежной необходимости в ближайшее время сдавать экзамен и проявляется рядом психических и психофизиологических расстройств. На фоне экзаменационного стресса выявляются изменения вегетативного баланса в виде симпатико- либо парасимпатикотонии, вегетативной лабильности, а среди жалоб студентов во время экзаменов наиболее частыми были учащенное сердцебиение, нарушение сна, неприятные ощущения в грудной клетке (сдавление, боль), нарушение аппетита, головные боли, «затрудненное дыхание» [40,56]. Риск возникновения физиологических и гормональных изменений в организме на фоне экзаменационного стресса возрастает у студентов со слабым типом высшей нервной деятельности, с уже имеющимися нарушениями адаптивных механизмов или страдающих хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и нервной системы [37,64].

Таким образом, анализ ретроспективной и текущей литературы выявил специфические особенности умственного труда студентов, позволяющие расценивать его как особый вид деятельности, характеризующийся наличием неблагоприятных социально-психологических факторов, суммарное воздействие которых может приводить к снижению уровня психического и соматического здоровья и развитию предболезненных и болезненных психических расстройств [34,45,53].

В последние годы количество публикаций, посвященных изучению особенностей психического и соматического состояния студентов различных вузов, несколько снизилось,

что, по всей вероятности, обусловлено не снижением интереса к изучению состояния здоровья учащихся, а определенными трудностями организации и проведения массовых динамических исследований организованных популяций, к которым можно отнести и студентов. В современной литературе рассматриваются также особенности психического состояния учащихся учебных заведений различных типов, проводится анализ психогигиенических аспектов умственного утомления и факторов визуального окружения, оценивается возрастная динамика психического состояния учащихся. Особое внимание уделяется изучению психического и соматического состояния студентов при максимальном стрессорном напряжении в период сессии. Многими авторами подчеркивается недостаточность уровня гигиенических навыков и умений современных студентов, несформированность мотивации на сохранение и укрепление своего психического и соматического здоровья, что снижает стрессоустойчивость студентов и повышает риск формирования у них психических расстройств [7,21,63].

Большое число работ посвящено изучению циклических изменений психического состояния и психофизиологических показателей у студентов в рамках дневных и недельных циклов, а также на протяжении учебного семестра. Данное направление исследований представляется интересным и значимым для распределения учебной нагрузки, составления гигиенически обоснованных учебных планов и программ.

По данным большинства авторов, наиболее неблагоприятным периодом для развития предболезненных и болезненных психических расстройств у студентов является начало обучения, что объясняет большое количество опубликованных работ именно в этом направлении. В то же время проблема формирования психических расстройств у студентов старших курсов и их специфики у студентов различных вузов изучена недостаточно. Недостаточно также работ, посвященных обоснованию и анализу среднестатистической нормы у студентов в зависимости от пола, возраста, специфики вуза и периода обучения, что не позволяет в полной мере проводить обоснованные мероприятия по психокоррекции и психопрофилактике предболезненных и болезненных психических расстройств у студентов.

Таким образом, анализ литературы, посвященной проблеме влияния учебной нагрузки на особенности психического состояния студентов выявил значимость и перспективность данного научного направления и отсутствие работ, посвященных изучению динамики психического и соматического состояния студентов различных вузов в течение всего периода обучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахимова Ц.Б. Ранняя диагностика, клиника, профилактика та корекція невротичних, пов'язаних зі стресом розладів в учнів ліцеїв. – Автореф. дис.... к.мед.н. – К., 2003. – 22.
2. Аверин В.А. Психологические факторы учебной успешности студентов // Психологические факторы успешности обучения в медицинском ВУЗе. – Ярославль: ЯГМИ, 1990. 41-56.
3. Здоровье студентов: Монография / Под ред. Н.А.Агаджаняна. – М.: Изд-во РУДН, 1997. – 199 с.
4. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. – М.: Медицина, 2000. – 496 с.
5. Александров Ю.И. и др. Основы психофизиологии М.: ИНФРА-М, 1998. – 432 с.
6. Андреева Г.Ф., Оганов Р.Г. Изучение качества жизни у больных с гипертонической болезнью // Тер. архив. - 2002. - № 1. - 8-16.
7. Апчел В.Я., Цыган В.Н. Стресс и стрессоустойчивость человека – СПб, 1999 – 86 с.
8. Бачериков Н.Е., Воронцов М.П., Добромиль Э.И. Психогигиена умственного труда учащейся молодежи. - К.: Здоров'я, 1988. – 168 с.
9. Боброва Н.О., Ананьсва М.М., Звягольська І.М., Басараб Я.О., Лобань Г.А. Ставлення студентів-медиків до здорового способу життя та його вплив на процес навчання // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2015. - Том 15. - Вип. 2(50). – С. 8-12.
10. Бурцев А.К. Особенности психической адаптации студентов вузов различных профилей //Вісн. асоціації псих. України. – 1999. - № 1. – С. 110-115.
11. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика /Под ред. А.М.Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 752 с.
12. Волкин Н.Я Сдвиги в фоновой электроэнцефалограмме студентов во время экзаменов // Гигиена и санитария. – 1985. - №6. - С 84.
13. Гавенко В.Л. Взаимовлияние психофизиологических особенностей, психических расстройств и формирования гипертонической болезни, их диагностика, профилактика, прогноз. – Автореф. дисс. ... докт. мед наук. - Харьков, 1991. – 39 с.
14. Гавенко В. Л., Лещина И. В., Мозгова Т. П. Ранняя диагностика как фактор превенции неспецифических психических расстройств у лиц молодого возраста // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 3, Том 1 (110). – С. 59-63.
15. Гатауллин И. Г., Забирова Л. М., Гатауллин И. И. Социологическое исследование мотивации врачей // Вестник экономики, права и социологии. 2015. № 4. С. 284–288.
16. Гримблат С.О., Сосин И.К. Проблемы оптимизации высшего образования (на модели менеджмента и психологии). – Харьков: Факт, 2004. – 719 с.
17. Деревянных Е.В., Балашова Н.А., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л Частота и выраженность тревожно-депрессивных нарушений у студентов медицинского ВУЗа // В мире научных открытий. – 2017. - Том 9, №1. – С. 10-28.
18. Психология и педагогика высшей школы: Учебное пособие / Под ред. А.А. Деркача. – М.: Изд-во РАГС, 2010. – 258.
19. Дорофеева Ю.А. Психологические и возрастные особенности студенческого возраста // Приволжский научный вестник. - № 4-2 (44) – 2015. – С. 41-43.
20. Доскин В.А. Профилактика экзаменационного стресса // Школа и психическое здоровье учащихся/ Под ред. С.М.Громбаха. – М.: Медицина, 1988. - С. 147-160.
21. Звонова Е.В., Королева Т.И. Мотивационный аспект профессионального самоопределения педагога-музыканта // Aktualni pedagogika. 2016. № 1. С. 26–30.
22. Калягин А. Н., Жукова Е. В., Погорелова И. Г., Варавко Ю. О. Психологические особенности и типология личности студента медицинского вуза. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2015, № 5. – с. 132-135.
23. Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Колесникова О.В. и др. Влияние личностных качеств студентов первых курсов на процесс адаптации в медицинском вузе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №7. – С.71-74.
24. Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Колесникова О.В. и др. Влияние личностных качеств студентов первых курсов на процесс адаптации в медицинском вузе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №7. – С.71-74.
25. Карелкин Е. Н. Социально-психологические особенно-

- сти студенческой молодежи // Вестник краснодарского университета МВД России. - 2014. - № 4 (26). - С. 155-157.
26. Киколов А.И. Обучение и здоровье: Метод. пособие для студентов и преподавателей вузов. - М.: Высш. шк., 1985. - 104.
27. Кирюшин В.А., Лобанов С.П., Стунеева Г.И. Динамика психофизиологических показателей у студентов // Гигиена и санитария. - 2003. - №1. - С. 47-49.
28. Климов Е.А. Психология профессионального самоопределения : учеб. пособие для студентов высших учеб. Заведений. 4-е изд., стер. М., 2010. 304 с.
29. Ключникова О.Н., Ключникова М.О., Ключников О.В. Учебный диалог как способ дидактического взаимодействия // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. - 2014. - Вып. 3. - С.100-102.
30. Коркина М.В., Лакосина Н.Д., Личко А.Е. Психиатрия: Учебник. - М.: Медицина, 1995. - 608 с.
31. Кресола Г.А., Чухутин Н.В. Гигиеническая характеристика режима питания студентов // Сб.науч.тр. «Работоспособность и функциональное состояние организма студентов». - Л., 1987.
32. Кришталуший М.В. Исследование психического состояния студентов в ситуации экзамена // Гигиена и санитария. - 1987. - №3. - С. 85-86.
33. Люкшина Д. С., Бартковская Н. С. Психологические характеристики студентов и ординаторов хирургических направлений подготовки // Вестник Кемеровского государственного университета. - 2018. - № 1. - С. 139-146.
34. Люкшина Д. С., Петрова Ю. И. Отношение студентов медицинского вуза к профессиональной деятельности // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2016. Т. 61. - № 3. - С. 96-98.
35. Маслова Н.Н., Зайцева В.М., Ковалева Э.А. и др. Исследование показателей выраженности тревожности и депрессии у студентов-медиков // Смоленский медицинский альманах. - 2015. - № 2. - С. 92-95.
36. Морозова И. С., Воронова Е. В. Динамика содержательных характеристик ценности-мотивационного компонента психологической готовности студентов к профессиональной деятельности на различных этапах обучения в вузе // Вестник Кемеровского государственного университета. 2016. № 2. С. 120-125.
37. Москаленко О.Л., Пуликов А.С. Психосоматическая характеристика студентов, проживающих и обучающихся в ЗАТО Железногорск // В мире научных открытий. - 2015. - № 12.1(72). - С. 341-347.
38. Москаленко О.Л., Пуликов А.С. Оценка уровня тревожности юношей в условиях санитарно-защитной зоны горнохимического комбината (ГХК) // В мире научных открытий. - 2015. - № 2(62). - С. 108-125.
39. Назаров О.О., Тімченко О.В. Динамічні особливості первинної психологічної адаптації курсантів навчальних закладів МВС України // Наукові записки Харківського військового університету (Соціальна філософія, педагогіка, психологія). - Харків, 2000. - Вип. VIII. - С. 180 - 185.
40. Новгородцева И.В., Мусихина С.Е., Пьянкова В.О. Учебный стресс у студентов-медиков: причины и проявления // Медицинские. - 2015. - № 8. - С. 75-77.
41. Окладников В.И. Личностно-типологический подход в вузовской педагогике // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2010. - №7. - С.39-40.
42. Пивоваров А.Н. Системный подход в оценке образа жизни и здоровья студента // Сб.науч.тр. «Работоспособность и функциональное состояние организма студентов». - Л., 1987.
43. Руженкова В.В., Руженков В.А., Шкилева И.Ю., Шелякина Е.В., Сидякина Я.В., Науменко Н.М. Влияние учебного стресса на проявление тревожных и тревожно-фобических расстройств у студентов-медиков 1 курса // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2018. - Том 41. - № 2. 305-316.
44. Седнев В.В. Клинико-эпидемиологическое исследование невротических, связанных со стрессом расстройств у лиц детского возраста // Таврический журнал психиатрии. - 2004. - Т.8, №2(27). - С 33-36.
45. Смирнова С. В., Пчелинцева Е. В. Формирование профессиональной направленности будущих врачей на разных этапах обучения в медицинском вузе // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2015. - Т. 20. - № 3. - С. 56-58.
46. Соколова И.М. Методы исследования адаптации студентов. - Харьков, 2001. - 276 с.
47. Стрелец В.Б., Самко Н.Н., Голикова Ж.В. Физиологические показатели предэкзаменационного стресса // Журн. ВНД. - 1998. - Т.48, вып.3. - С.458-463.
48. Стрижев В.А., Бойко Е.О., Ложникова Л.Е., Зайцева О.Г. Тревожно-депрессивные расстройства в медицинской студенческой среде // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. № 2 (157). С. 126-131.
49. Суворова А.В., Маймулов В.Г., Кузьмичев Ю.Г. Состояние здоровья подростков, обучающихся по программе школа-ВУЗ // Гигиена и санитария. - 2000. - №3. - С. 49-52.
50. Судаков К.В. Психосоциальный стресс: профилактика и реабилитация // Тер. арх. - 1997. - Т. 69, № 1. 70-74.
51. Табачников А.Е. Невротические реакции у подростков, обучающихся в школе нового типа // Журн психиатрии и мед психологии. - 1998. - № 1(4), С. 34-37.
52. Фокина И. В. Связь субъективной оценки психологического климата с личностными особенностями курсантов-первокурсников // Психопедагогика в правоохранительных органах. - 2017. - № 2(69). - С.78-82.
53. Фокина И. В., Носова Н. В., Соколовская О. К. и соавт. Психологические ресурсы студентов-психологов на разных этапах обучения в вузе : монография. Вологда, 2016. - 111 с.
54. Шлыков И.П., Должанов А.Я. и др. Гимнастика глазных мышц у студентов, занимающихся микроскопированием // Медицинские проблемы физической культуры и спорта. - М., 1988. - С. 105-106.
55. Шульченко И.М. Семестровые экзамены в медицинском вузе: учебная необходимость или дань традиции? // Лікар. справа. - 1998. - № 1. - С. 202-204.
56. Щербатых Ю. В. Экзаменационный стресс: диагностика, течение и коррекция. - Воронеж, 2000. - 168 с.
57. Яблчанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. - Харьков: Основа, 2000. - 88 с.
58. Янковая Т.Н., Ильющенков П.А., Семионенкова Н.В., Аргунова И.А. Влияние выраженности тревожно-депрессивных расстройств на качество жизни студентов различного темперамента в системе высшего медицинского образования // In Situ. - 2016. - № 3. - С. 56-59.
59. Abramauskiene J., Kirliauskiene R. Muzikos pedagogo profesijos pasirinkimo motyvai ir jų kaita studijų metu // Pedagogika: mokslo darbai. 2014. Vol. 113, no. 1. P. 45-57.
60. Brenneisen Mayer F., Souza Santos I., Silveira P.S.P. et al. Factors associated to depression and anxiety in medical students: a multicenter study. BMC Med. Educ. 2016. Vol.16. P. 282.

61. Hankir A.K., Northall A., Zaman R. 2014. Stigma and mental health challenges in medical students. *BMJ Case Rep* Published online: (in print) doi:10.1136/bcr-2014-205226.
62. Hardeman R.R., Perry S.P., Phelan S.M. et al. Racial Identity and Mental Well-Being: The Experience of African American Medical Students, A Report from the Medical Student CHANGE Study. *J. Racial and Ethnic Health Disparities*. 2016. №3. P. 250–258.
63. Patel Ch. Stress management and hypertension // *Acta physiol. Suppl.* – 1997. – Vol. 161. - P. 155-157.
64. Peters M., Godaert G., Ballieux R., M. van Vliet, Willemsen J., Sweep F, Heijen C. Cardiovascular and endocrine responses to experimental stress: effects of mental effort and controllability // *Psychoneuroendocrinol.* – 1998. - Vol. 23, № 1. - P. 1-17.
65. Slavin S.J., Chibnall J.T. Finding the Why, Changing the How: Improving the Mental Health of Medical Students, Residents, and Physicians. *Acad Med*. 2016. Sep. 91(9). P. 1194–1196.

SUMMARY

INFLUENCE OF TEACHING LOAD ON THE PECULIARITIES OF PSYCHIC STATUS OF STUDENTS OF HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS (REVIEW)

Yurtsenyuk O.

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Having analyzed the sources devoted to the problem of the influence of the educational load on the peculiarities of the mental status of students, it is necessary to highlight the importance and prospects of this scientific direction. The article deals with the peculiarities of the mental condition of the instructed youth of educational institutions of various types, analyzes psycho-hygienic aspects of mental fatigue, and assesses the age-related dynamics of the mental state of students. Special attention is paid to the study of mental and somatic status of students with maximum stressful tension during the examination session. Consequently, the studied scientific sources demonstrate the peculiarities of mental work of students, which allow us to regard it as a special kind of activity, characterized by the presence of unfavorable social and psychological factors, the combined effect of which can lead to a decrease in the level of mental and somatic health and the development of subclinical and clinical mental disorders.

Keywords: students, mental disorders, psychological peculiarities.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ УЧЕБНОЙ НАГРУЗКИ НА ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ (ОБЗОР)

Юрценюк О.С.

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

В статье рассматриваются особенности психического состояния учащихся учебных заведений различных ти-

пов, проводится анализ психогигиенических аспектов умственного утомления, оценивается возрастная динамика психического состояния студентов. Особое внимание уделяется изучению психического и соматического состояния студентов при максимальном стрессорном напряжении в период сессии.

Показаны специфические особенности умственного труда студентов, позволяющие расценивать ее как особый вид деятельности, характеризующийся наличием неблагоприятных социально-психологических факторов, суммарное воздействие которых может приводить к снижению уровня психического и соматического здоровья и развитию предболезненных и болезненных психических расстройств.

На основании анализа и синтеза изученной научной литературы по влиянию учебной нагрузки на психическое состояние студентов ВУЗ-ов автор считает целесообразным продолжение исследований по психокоррекции и психопрофилактике предболезненных и болезненных психических расстройств у студентов.

რეზიუმე

სასწავლო დატვირთვის ზეგავლენა უმაღლესი სასწავლებლის სტუდენტების ფსიქიურ მდგომარეობაზე (მიმოხილვა)

ო. იურცენიუკი

უკრაინის უმაღლესი სასწავლო დაწესებულება "ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი", ჩერნოვიცი, უკრაინა

ჩატარდა რეტროსპექტული და მიმდინარე სამეცნიერო ლიტერატურის ანალიზი სტუდენტების ფსიქიურ მდგომარეობაზე სასწავლო პროცესის გავლენის თავისებურების დასადგენად. განხილულ პუბლიკაციებში ძირითადად განხილულია სხვადასხვა უმაღლეს სასწავლებლის სტუდენტთა ფსიქიური მდგომარეობის თავისებურებანი, მათი გონებრივი დაღლილობის ფსიქოპათოლოგიური ასპექტები, შეფასებულია სტუდენტების ფსიქიური მდგომარეობის ასაკობრივი დინამიკა. განსაკუთრებული ყურადღება დათმობილი აქვს სტუდენტების ფსიქიურ და სომატურ მდგომარეობის ანალიზს მათი მაქსიმალური სტრესული დაძაბვის სესიის პერიოდში.

გამოვლენილია სტუდენტების გონებრივი დატვირთვის სპეციფიური თავისებურებანი. სტუდენტების გონებრივი შრომა შეფასებულია, როგორც მოდერული განსაკუთრებული ფორმა, რომელიც ხასიათდება არახელსაყრელი სოციალურ-ფსიქოლოგიური ფაქტორების არსებობით, რომელთა ჯამური ზემოქმედება იწვევს ფსიქიური და სომატური ჯანმრთელობის დონის დაქვეითებას და ფსიქიური აშლილობის განვითარებას.

განხილული სამეცნიერო ლიტერატურის ანალიზის და სინთეზის შედეგად ავტორს მიზანშეწონილად მიჩნია კვლევის გაგრძელება სტუდენტებში ავადმყოფი ფსიქიური აშლილობის ფსიქოკორექციის და ფსიქოპროფილაქტიკის მიმართულებით.

**BLOODSTREAM INFECTIONS ASSOCIATED WITH INTENSIVE CARE UNIT
AT A MULTIPROFILE HOSPITAL, TBILISI, GEORGIA**

^{1,2}Tsereteli M., ²Malania L., ²Tsereteli D., ²Tsagareishvili O., ¹Vashakidze E.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Infectious Diseases;
²National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia

Bloodstream infections (BSIs) are associated with a high mortality rate, additional hospital days and excess hospital costs [4,10,12,16]. BSIs causes of 157 000 deaths per year in Europe and 72 000-85 000 in the USA [7]. In general, European patient populations, hospital-acquired BSI was associated with costs ranging from \$2604 to \$22,414 [14].

Intensive Care Unit (ICU) patients are at high risk of nosocomial BSIs because of their weakened condition caused by underlying disease, frequent invasive diagnostic and therapeutic procedures [6,20]. ICU-BSI was associated with increased risk of mortality, particularly if the early antimicrobial therapy was not adequate [1]. Emerging multiresistant organisms are making antimicrobial prophylaxis and treatment more and more difficult and therefore accurate epidemiological information is crucial for appropriate empirical therapy. There is high mortality rate in patients with BSIs caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*, with 41.6% of patients dying within 30 days of infection [17].

Catheterization is the most common cause of hospital-acquired BSIs. The major causes of catheter-related BSI (CRBSI) are microorganisms from the patient's and medical personnel's skin and contamination of the catheter hub. According to different authors, incidence of CRBSI in ICUs ranged from 1.8-8.75 per 1000 catheter days [2,11,15,18].

Material and methods. From July 1, 2015 through June 30, 2016, were collected blood cultures from patients fulfilling the criteria for systemic inflammatory response syndrome (SIRS; ie, temperature $<36^{\circ}\text{C}$ or $>38^{\circ}\text{C}$, heart rate $>90/\text{minute}$, respiratory rate $>20/\text{minute}$, or peripheral white blood cell count $<4000/\mu\text{L}$ or $>12\ 000/\mu\text{L}$) in a tertiary care hospital ICU in Tbilisi, Georgia. Blood cultures were transported to the national antimicrobial resistance reference laboratory at Lugar Centre, National Center for Disease Control and Public Health, where microbiological and antimicrobial susceptibility testing was performed.

Blood culturing procedures and techniques and antimicrobial susceptibility testing, following methods set out by the Euro-

pean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [13]. Blood culturing was carried out using a manual blood culture system according to standard operating procedures (SOP). Blind subcultures were made at 24 hours, 48 hours, 72 hours and at 7 days if no growth was seen. Patient questionnaires were analyzed for epidemiological assessment of risk factors, which included age, sex, co-morbidities, prior hospitalization, surgery, invasive procedures, central vascular catheterization, mechanical ventilation, tracheotomy, urinary catheterization, immunosuppression, administered treatments, previous exposure to antibiotics, and length of stay. Data was entered into a database and analysed using a SPSS 21.0 software package.

Definitions

BSI: Patient has at least one positive blood culture for a recognised pathogen or patient has at least one of the following signs or symptoms: fever ($> 38^{\circ}\text{C}$), chills, or hypotension and two positive blood cultures for a common skin contaminant (from two separate blood samples, usually within 48 hours) [5].

ICU associated BSI: The BSI occurs > 48 hours after ICU admission, or within 48 hours of ICU discharge.

Primary BSI: A laboratory confirmed BSI (LCBI) that is not secondary to an infection at another body site.

Secondary BSI: A BSI that is thought to be seeded from a site-specific infection at another body site.

Eligible Central Line (CL): A CL that has been in place for more than two consecutive calendar days (on or after CL day 3), following the first access of the central line, in an inpatient location, during the current admission.

Central line-associated BSI (CLABSI): A laboratory confirmed bloodstream infection where an eligible BSI organism is identified and an eligible central line is present on the LCBI date of event or the day before [3].

Results and their discussion. From microbiologically studied 84 blood samples 21 (25%) were positive for growth, 19 (90.5%) samples were monomicrobial, whereas 2 (9.5%) samples were polymicrobial.

Table 1. Characteristics of the patients with ICU associated primary BSI

Variables	n (%)
Underlying disease	
Respiratory diseases	8 (38.1%)
Multiple traumatic injuries	4 (19.0%)
Severe traumatic cerebral injuries	4 (19.0%)
Cardiovascular diseases	1 (4.8%)
Renal diseases	2 (9.5%)
Neurologic diseases	1 (4.8%)
Hepatic failure	1 (4.8%)
Invasive procedure	
Central venous catheter	21 (100%)
Urinary catheter	21 (100%)
Mechanical Ventilation	19 (90.5%)
Nasogastric tube	18 (85.7%)
Surgery	7 (33.3%)
Dialysis	2 (9.5%)

Table 2. Distribution of isolated pathogens causing ICU associated BSIs

Pathogens	N (%)
Coagulase-negative staphylococci (CoNS)	7 (30.4%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (21.7%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (17.4%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (8.7%)
<i>Enterococcus gallinarum</i>	2 (8.7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (4.3%)
<i>Pseudomonas oryzae</i>	1 (4.3%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (4.3%)
Total	23

On the basis of microbiological, clinical and epidemiological data 21 patients were diagnosed as ICU associated BSI. Among them 16 (76.2%) patients were diagnosed primary BSI and CLABSI, four (23.8%) patients - secondary BSI; three of them were caused with ventilator-associated pneumonia, one - with catheter-associated urinary tract infection. Incidence of CRBSI in ICUs 2.8 per 1000 catheter days.

From patients with ICU associated BSI 90.5% were male and 9.5% were female; age ranged 20-79 (mean – 51.2, median – 54, standard deviations – 16.9). Most common underlying diseases were: respiratory diseases (40%), multiple traumatic injuries. All patients had central venous catheter and Urinary catheter. Majority of patients required mechanical ventilation (90.5%) and nasogastric tube insertion (85.7%).

85.2% patients used antibiotics before blood specimen collection.

Among BSIs' causing bacteria 52.8% were Gram-negative and 47.8% - Gram-positive.

The most common microorganism isolated from ICU associated BSI cases were Coagulase-negative staphylococci (30,4%), *Acinetobacter baumannii* (21.7%) and *Klebsiella pneumoniae* (17.4%). There was no isolation of *E. coli* from blood samples.

All isolates of *A. baumannii* and 50% of the *K. Pneumoniae* were resistant to carbapenems.

Besides of two *K. pneumoniae* cultures all Gram-negative bacteria cultures were sensitive to colistin. In addition, both cultures of colistin resistant *K. pneumoniae* were sensitive to carbapenems.

One isolate of *S. aureus* and all isolates CoNS were resistant to methicillin. All isolates of *S. aureus* and CoNS were sensitive to vancomycin.

The mortality rate in all the patients with ICU associated BSI was 19.0%. The most commonly associated pathogens with the fatality were *K. pneumoniae* (mortality rate - 50%) and *A. baumannii* (mortality rate - 40%). It should be mentioned, that all strains of *K. pneumoniae* and *A. baumannii* causing fatality cases were resistant to carbapenems. Although the prevalence of CoNS was the highest, it did not cause death.

Patients with primary BSIs stayed in the ICU average 23 days longer than non-infected patients.

Central venous catheter is used in almost every ICU patients, it is necessary for drug administration, infusion and parenteral nutrition. CVC is related with high nosocomial BSI rate – as many studies show [6,19]. Prevention of CLABSI is very difficult. Main cause of this problem is insertion, maintenance and delayed removal of CVC.

Many studies conducted worldwide showed, that infections caused by Gram-positive strains are predominate in nosocomi-

al BSIs [9,21], according to other studies BSIs are commonly caused by Gram-negative bacteria [8,19]. In the present study, BSIs are almost equally caused by Gram-negative and Gram-positive bacteria. In addition, more than 70% of causing agents are composed with only three species (CoNS, *A. baumannii* and *K. pneumoniae*). It is worth to note, that fatal results were due to BSIs caused by carbapenem resistant *K. pneumoniae* and *A. baumannii*.

Conclusion. Preventing BSIs should be a priority for hospitals and for this they must be introduced to modern methods infection prevention and control. In order to reduce mortality caused by strengthening microbiological diagnostic and effective antibiotic stewardship in hospitals represent significant importance in order to reduce mortality caused by BSIs.

REFERENCES

1. Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaïed W, Schwebel C, Darmon M, et al. Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: Impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy. *J Infect.* 2017; 74(2):131-141.
2. Blot F. Diagnosis of catheter-related infections. 2nd ed. 2004; 37-72.
3. CDC, Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-Central Line Associated Bloodstream Infection). Device-associated Module, 2018; 1-38.
4. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160:976-81.
5. ECDC, European surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units HAI-Net ICU protocol, version 1.02; 2015; 5-6.
6. Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014; 4(2): 162–167.
7. Goto, M., Al-Hasan, M.N. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19(6):501-509.
8. Hortiwakul T, Nagij S, Chusri S, Silpapojakul K. Nosocomial Bloodstream Infection in Songklanagarind Hospital: Outcome and Factors Influencing Prognosis *J Med Assoc Thai* 2012; 95 (2): 170-4.
9. Huttunen, R, Ttman, EA, Aittoniemi, J, Outinen, T, Syrjänen, J, Kärki, T, Lyytikäinen, O. Nosocomial bloodstream infections in a Finnish tertiary care hospital: a retrospective cohort study of 2175 episodes during the years 1999–2001 and 2005–2010. *J*

Infect Dis 2015; 47: 20–26.

10. Kaye KS, Marchaim D, Chen TY, Baures T, Anderson DJ, Choi Y, Sloane R, Schmader KE. Effect of nosocomial bloodstream infections on mortality, length of stay, and hospital costs in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 306-311.

11. Lorente L, Henry C, Martin MM, Jimenez A, Mora ML. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2595 catheters. *Crit Care*. 2005; 9(6):R631–5.

12. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81:1159–71.

13. Matuschek E, Brown DFJ, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20: O255–O266.

14. Mittmann, N, Koo M, Daneman N, et al., The economic burden of patient safety targets in acute care: a systematic review. *Drug Healthc. Patient Saf.* 2012; 4:141-165.

15. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. *Am J Infect Control*. 2004; 32:470–85.

16. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality, *JAMA*, 1994; 271:1598-601.

17. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi E, Tumietto F. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase – Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55(7): 943–950.

18. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006; 355:2725–32.

19. Warren DK, Zack JE, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ., Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 1329–1335.

20. Wu JN, Gan TE, Zhu YX, Cao JM, Ji CH, Wu YH, Lv B. Epidemiology and microbiology of nosocomial bloodstream infections: analysis of 482 cases from a retrospective surveillance study. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)*, 2015; 16(1):70-77.

21. Zhang X, Tong M, Zhang M, Zhu H. Risk factors of nosocomial bloodstream infections in surgical intensive care unit *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(9):16682-16687.

SUMMARY

BLOODSTREAM INFECTIONS ASSOCIATED WITH INTENSIVE CARE UNIT AT A MULTIPROFILE HOSPITAL, TBILISI, GEORGIA

^{1,2}Tsereteli M., ²Malania L., ²Tsereteli D., ²Tsagareishvili O., ¹Vashakidze E.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Infectious Diseases; ²National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia

Bloodstream infections (BSIs) are associated with a high mortality rate, additional hospital days and excess hospital costs. Intensive Care Unit (ICU) patients are at high risk of nosocomial BSIs because of their weakened condition caused by underly-

ing disease, frequent invasive diagnostic and therapeutic procedures. Catheterization is the most common cause of hospital-acquired BSIs. The major causes of catheter-related BSI (CRBSI) are microorganisms from the patient's and medical personnel's skin and contamination of the catheter hub.

From July 1, 2015 through June 30, 2016, were collected blood cultures from patients fulfilling the criteria for systemic inflammatory response syndrome in a tertiary care hospital ICU in Tbilisi.

Blood culturing procedures and techniques and antimicrobial susceptibility testing, following methods set out by EUCAST.

From microbiologically studied 84 blood samples 21 (25%) were positive for growth, 19 (90.5%) samples were monomicrobial, whereas 2 (9.5%) samples were polymicrobial.

On the basis of microbiological, clinical and epidemiological data 21 patients were diagnosed as ICU associated BSI. Among them 16 (76.2%) patients were diagnosed primary BSI and CLABSI, four (23.8%) patients - secondary BSI; three of them were caused with ventilator-associated pneumonia, one - with catheter-associated urinary tract infection. The most common microorganism isolated from ICU associated BSI cases were Coagulase-negative staphylococci (30,4%), *A. baumannii* (21.7%) and *K. pneumoniae* (17.4%).

Preventing BSIs should be a priority for hospitals and for this they must be introduced to modern methods infection prevention and control.

Keywords: bloodstream infections, hospital-acquired, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*

РЕЗЮМЕ

АССОЦИИРОВАННЫЕ С РЕАНИМАЦИОННЫМ ОТДЕЛЕНИЕМ ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА В МУЛЬТИПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЕ, ТБИЛИСИ, ГРУЗИЯ

^{1,2}Церетели М.Д., ²Малания Л.О., ²Церетели Д. Г., ²Цагарейшвили О.В., ¹Вашакидзе Э.Т.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент инфекционных заболеваний; ²Национальный центр по контролю заболеваний и общественного здравоохранения, Тбилиси, Грузия

С инфекциями кровотока связаны высокая смертность, дополнительные койко-дни и увеличение расходов на лечение. Пациенты отделения реанимации характеризуются высоким риском возникновения внутрибольничных инфекций из-за ослабленного организма, вызванного основным заболеванием, частыми инвазивными, диагностическими и терапевтическими процедурами. Катетеризация является наиболее распространенной причиной внутрибольничных инфекций кровотока. Основными причинами катетер-ассоциированных инфекции кровотока являются микрофлора кожи пациента и медицинского персонала, загрязнение катетера микробами.

С 1 июля 2015 года по 30 июня 2016 года, в отделении реанимации мультипрофильной больницы (Центр высоких медицинских технологий) г. Тбилиси забраны парные образцы крови у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа для микробиологической диагностики. Культивирование крови и чувствительность к антибиотикам изолятов определяли по стандартам EUCAST.

Из 84 исследованных образцов крови бактерии обнаружены в 21 (25%) случаях; в 19 (90,5%) из них гемокультура была мономикробной, в 2 (9,5%) случаях - полимикробной.

На основании микробиологических, клинических и эпидемиологических данных 21 пациенту поставлен диагноз: ассоциированная с реанимационным отделением инфекция кровотока. У 16 (76,2%) пациентов диагностированы первичные инфекции кровотока и с центральным венозным катетером ассоциированные инфекции кровотока, у 4 (23,8%) пациентов - вторичные инфекции кровотока; 3 из них вызваны пневмонией, связанной с вентилятором, 1 - с инфекцией мочевых путей, связанной с катетером.

Наиболее часто в отделении реанимации при инфекциях кровотока выделялись коагулазонегативные стафилококки (30,4%), *A. baumannii* (21,7%) и *K. pneumoniae* (17,4%).

Предотвращение инфекций кровотока должно быть приоритетом для больницы, и для этого в них должны быть внедрены современные методы контроля и профилактики инфекций.

რეზიუმე

რენიმაციულ განყოფილებასთან ასოცირებული სისხლის ნაკადის ინფექციები მულტიპროფილურ საავადმყოფოში, თბილისი, საქართველო

¹მ. წერეთელი, ²ლ. მალანია, ²დ. წერეთელი,
²ო. ცაგარეიშვილი, ¹ე. ვაშაკიძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ინფექციური სნეულებების დეპარტამენტი; ²დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

სისხლის ნაკადის ინფექციებთან დაკავშირებულია სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი, დამატებითი საწოლ-დღეები და სამედიცინო მომსახურების ხარჯების ზრდა. სისხლის ნაკადის ნოზოკომიური ინფექციებით დასნებოვნების მაღალი რისკი გაანჩინათ რენიმაციული განყოფილების პაციენტებს, რაც

ძირითადად დაავადების სიმძიმით და ხშირი ინვაზიური, დიაგნოსტიკური და სამკურნალო პროცედურებითაა განპირობებული. სისხლის ნაკადის ნოზოკომიური ინფექციების განვითარების ყველაზე ხშირი მიზეზია კათეტერიზაცია. კათეტერთან ასოცირებული სისხლის ნაკადის ინფექციები უპირატესად გამოწვეულია პაციენტის და სამედიცინო პერსონალის კანზე არსებული მიკროორგანიზმებითა და კათეტერის ბაქტერიული დაბინძურებით.

2015 წლის 1 ივლისიდან 2016 წლის 30 ივნისის ჩათვლით, თბილისის მულტიპროფილური საავადმყოფოების რენიმაციული განყოფილების პაციენტთაგან დიაგნოზით - სისტემური ანთებითი პასუხის სინდრომი, მიკრობიოლოგიური კვლევისთვის აღებულ იქნა სისხლის წვეილი ნიმუშები. მათი კულტივირება და იზოლირებული მიკროორგანიზმების ანტიბიოტიკების მიმართ მგრძობელობა ისახლავრებოდა EUCAST-ის სტანდარტების მიხედვით. გამოკვლეულა 84 სისხლის ნიმუშიდან 21-ში (25%) აღმოჩნდა ბაქტერიული ნაზარდი. ბაქტერიული ნაზარდი 19 (90,5%) შემთხვევაში იყო მონომიკრობული, ორში (9,5%) კი პოლიმიკრობული.

მიკრობიოლოგიური, კლინიკური და ეპიდემიოლოგიური მონაცემების საფუძველზე 21 პაციენტს დაესვა დიაგნოზი: რენიმაციულ განყოფილებასთან ასოცირებული სისხლის ნაკადის ინფექცია. 16 (76,2%) პაციენტს - პირველადი სისხლის ნაკადის ინფექციის ცენტრალურ ვენურ კათეტერთან ასოცირებული სისხლის ნაკადის ინფექციის, ხოლო 4 (23,8%) - მეორადი სისხლის ნაკადის ინფექციის დიაგნოზი (მ. შ. 3 გამოწვეული იყო პნევმონიით, ერთი კი კათეტერ-ასოცირებული საშარდე გზების ინფექციით). რენიმაციულ განყოფილებასთან ასოცირებულ სისხლის ნაკადის ინფექციებს უპირატესად იწვევდნენ კოაგულაზა-ნეგატიური სტაფილოკოკები (30,4%), *A. baumannii* (21,7%) და *K. pneumoniae* (17,4%).

საავადმყოფოებისთვის სისხლის ნაკადის ინფექციების პრევენცია წარმოადგენს პრიორიტეტს და აუცილებელია მათში უნდა დანერგოს ინფექციების პრევენციისა და კონტროლის თანამედროვე მეთოდები.

THE EFFECT OF COMBINED ACTION OF ANTIBACTERIAL DRUGS WITH LOW-INTENSIVE LASER RADIATION ON CLINICAL STRAINS S. AUREUS AND S. SALIVARIUS IN THE ORAL CAVITY

¹Panas M., ¹Kyryk K., ¹Dzhalilova E., ²Kaminsky R., ²Kefeli-Ianovska L., ²Sokurenko L.

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University; ²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The change in the species composition of the oral cavity flora plays one of the major roles in the etiology of diseases that affect the quality of life and cause systemic diseases in patients [10]. The recent data on the structure and composition of microbial accumulation have revealed the stability of the human oral microflora. The improvement of knowledge on the factors affecting the etiology and pathogenesis of oral cavity diseases contributed to the clarification of traditional approaches to control the formation of biofilms, which served to develop new preventive and curative strategies [1,4,7].

Much of the current attention has focused on photodynamic therapy as an approach to influence on microorganisms. The method relies on light-absorbing photosensitizers that can penetrate into the bacteria. Once the photosensitizers are activated by light, they can generate cytotoxic singlet oxygen and free radicals. Photodynamic therapy has been increasingly used to treat infectious diseases of the oral cavity. Antimicrobial photosensitizers, such as toluidine blue and methylene blue, may be activated by the laser radiation and affect both gram-positive and gram-negative microorganisms [5,6,12].

Aim - to evaluate the effect of combined action of antibacterial drugs under the influence of low-intensity laser radiation on the clinical strains of *S. aureus* and *S. salivarius* in the oral cavity.

Material and methods. The examination of the oral cavity with a material sampling for microscopic smear was carried out in 20 individuals with dental caries, 20 individuals with periodontitis and 10 individuals without any signs of dental disease. All individuals were aged 30-50. The material for microscopic study was taken from the surface of the teeth and cavities with caries of infected teeth and from periodontal pockets.

The material was collected with a sterile excavator. The biological substrate was inoculated within one hour after the collection: Mitis-Salivarius Agar (Hi-media, India), 5% blood agar, meat peptone agar (MPA) - to detect other oral streptococci, Christovich yolk-salt agar - to detect staphylococci from lecithinase activity incubated at 37°C. for 24 hours.

The generic affiliation of aerobic bacteria was determined based on morphological and tinctorial characteristics (smear and Gram staining), cultural properties (determination of the shape and size of colonies, the nature of edges and surfaces, structure, consistency of colonies, the pigment presence) and the establishment of appropriate biochemical features. The microorganisms were identified according to the classification given in the ninth edition of Bergey's manual [9].

The intensity of the microorganism isolation was evaluated by two parameters - the frequency of selection and percentage content among other aerobic microorganisms which included cariogenic streptococci, streptococci of other groups (e.g. enterococci), staphylococci, *Escherichia*, coryneform bacteria, *Candida* species and others microorganisms.

The specific affiliation to *S. salivarius* was determined based on the morphological and tinctorial characteristics, cultural properties and establishment of appropriate biochemical features - utilizing Streptotest (Lachema, Czech Republic).

14 strains of *S. salivarius* and 5 strains of *S. aureus* were identified in dental caries, 10 and 8 strains in the periodontitis *S. salivarius* and *S. aureus*, respectively. As well, 5 strains of *S. salivarius* were found according to investigated biochemical activity tests. For the control, the reference strain of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (F-49) and pure cultures isolated from healthy individuals were studied.

The intensity of microorganism isolation was evaluated by the frequency of microbial strain isolation. The latter was expressed as two values: the absolute number and corresponding percentage.

The pure cultures isolated from individuals with dental caries or periodontitis were used as the experimental samples to study the effect of laser radiation combined with pharmacological drugs.

The source of radiation was a laser diode module BAKU BK - 1502DD with the blue spectrum and a wavelength of 445 nm, the output power was given by a direct current of a pump.

The bacterial suspension with a density of 1.0 according to McFarland were placed in sterile tablets in a volume of 0.1 ml and then exposed to the laser radiation. The culture was previously diluted to 10-4 microbial bodies/ml.

The method of double serial dilutions in the Müller-Hinton

broth [1] was used for investigation of microbial sensitivity to antibacterial drugs [2]. The bacterial suspension from the investigated and control groups in a volume of 1.0 ml were added to the tablets by 0.1 ml in the resulting antibacterial drugs (AD) dilution to 1: 160 (minimum inhibitory concentration). A 5 minute exposition to laser beam of the blue spectrum with the capacity of 700 mW was applied during the logarithmic phase of growth. After irradiation, the entire volume of bacterial suspension (0.1 ml) was recollected with a micropipette onto a solid medium, sprayed with a spatula and kept in a thermostat at 37 °C. In 24 hours the number of colonies was counted and the obtained results were compared with the control group (intact).

Statistical comparisons were performed utilizing the application package for statistical analysis of data «Instat» (GraphPad Software Inc., 1993). During statistical processing, results were obtained as the average value of the investigated parameter (M), the standard error (m) (deviation) and the reliability index (p).

Results and their discussion. The selective study of the oral cavity showed a wide range of dysbiotic changes among subgroups with dental caries and periodontitis. Dental caries subgroup included leading factors such as excessive colonization of *S. Salivarius* 44 (97.8%) and *S. aureus* 8 (17.8%). Along with that, oral microbial flora of the investigated individuals with periodontitis had a different trend. In particular, staphylococcus demonstrated an excessive growth in 12 (26.7%) and *S. salivarius* 38 (84%) individuals assigned to the periodontitis subgroup.

Twenty-nine individuals were found to have *S. salivarius* even though they did not suffer from any dental pathology. It is important to note that no case of *S. aureus* isolation was reported in the subgroup without any signs of dental disease.

The use of antibiotics with no irradiation was defined as the control (Table 1). The growth intensity of 7.4 ± 1.0 CFU/ml was found in the periodontitis subgroup when both antibiotics and 5 min low-intensity laser radiation (LLR) were introduced, whereas the growth intensity was equal to 29.8 ± 1.1 CFU/ml ($p < 0.001$) after antibiotic use. In case of a 5 min exposition to LLR, isolates from the dental caries subgroup showed the growth intensity of (18.5 ± 1.1) CFU / ml ($p < 0.001$). The dental caries cultures that were not exposed to LLR indicated (29.8 ± 1.2) CFU/ml ($p < 0.001$) growth. The comparison between *S. aureus* growth intensity from periodontitis samples in irradiated and non-irradiated subgroups was respectively equal to (44.0 ± 1.7) CFU/ml and (73.9 ± 1.5) CFU/ml ($p < 0.001$). The number of *S. aureus* microbial cells in isolates obtained from individuals with dental caries after a 5 min LLR was (17.5 ± 1.2) CFU/ml. While, the same parameter was (68.5 ± 1.3) CFU/ml in isolates that were not exposed to LLR ($p < 0.001$).

Table 2 shows that in case of penicillin application to *S. salivarius* isolated from individuals with dental caries, the microbial number was equal to 20.7 ± 2.6 CFU/ml, whereas in periodontitis isolates - 19.6 ± 4.4 CFU/ml, both results are greater than the control - 15.2 ± 3.2 CFU/ml ($p < 0.001$). In case of amoxicillin / clavulanate use, a slight decrease was observed in the quantitative level of *S. salivarius* cultures from dental caries - 15.0 ± 3.6 CFU/ml ($p < 0.001$) and periodontitis isolates - 17.0 ± 4.2 CFU/ml ($p < 0.001$), respectively, compared to the control - 19.3 ± 3.4 CFU/ml. The

Table 1. Growth intensity of *S. salivarius* and *S. aureus* under conditions of LLR

LLR	Dental caries	Control (without LLR)	Periodontitis	Control (without LLR)
Source of <i>S. salivarius</i> (CFU/ml×10 ³)	18,5±1,1	29,8±1,2	7,4±1,0	29,8±1,1
Source of <i>S. aureus</i> (CFU/ml×10 ³)	17,5±1,2	73,9±1,5	44,0±1,7	68,5±1,3

Table 2. Growth intensity of *S. salivarius* under conditions of combined antibacterial drug use with LLR

Source of <i>S. salivarius</i> (CFU/ml×10 ³)		Dental caries	Parodontitis	Control
Antibacterial drugs	Penicillin	20,7±2,6*	19,6±4,4**	15,0±3,6**
	Amoxicillin / clavulanate	19,3±3,4***	17,0±4,2**	15,2±3,2**
	Cefalexin	14,8±2,8**	13,2±3,4***	10,4±1,5**
	Cefotaxime	15,4±2,9***	14,4±4,3**	10,1±3,3**
	Lincomycin	20,9±3,9**	18,7±3,8**	16,1±3,1**
Antibacterial drugs +LLR	Penicillin	0	0	0
	Amoxicillin /clavulanate	0	0	0
	Cefalexin	0	0	0
	Cefotaxime	0	0	0
	Lincomycin	0	0	0

notes: * – statistically significant differences compared to the * control ($p < 0,001$)

** – statistically significant differences compared to the cultures unexposed to LLR ($p < 0,05$)

Table 3. Growth intensity of *S. aureus* under conditions of combined antibacterial drug use with LLR

Source of <i>S. aureus</i> (CFU/ml×10 ³)		Dental caries	Periodontitis	Control
Antibacterial drugs	Penicillin	16,8±1,7***	16,0±2,6**	16,8±1,7**
	Amoxicillin / clavulanate	17,4±3,3***	16,6±3,1**	17,4±3,3**
	Cefalexin	14,5±4,6**	15,4±4,1*	16,6±2,5**
	Cefotaxime	14,5±2,5***	15,1±2,5**	17,6±2,1**
	Lincomycin	19,9±1,9**	19,9±2,3**	20,1±3,1**
Antibacterial drugs +LLR	Penicillin	0	0	0
	Amoxicillin / clavulanate	0	0	0
	Cefalexin	0	0	0
	Cefotaxime	0	0	0
	Lincomycin	0	0	0

notes: * – statistically significant differences compared to the * control ($p < 0,001$)

** – statistically significant differences compared to the cultures unexposed to LLR ($p < 0,05$)

application of cephalosporins presented lower antimicrobial activity in the investigated groups - 10,1±3,3 compared to the control - 10,4±1,5 CFU/ml ($p < 0,001$). Their level was equal to 14,8±2,8 and 15,4±2,9 CFU/ml ($p < 0,05$) for dental caries and periodontitis - 13,2±3,4 and 14,4±4,3 CFU/ml ($p < 0,001$). In case of lincomycin use in relation to *S. salivarius*, the microbial number was equal to 20,9±3,9 CFU/ml ($p > 0,05$) and 18,7±3,8 CFU/ml ($p < 0,001$) that showed statistically significant difference from the control - 16,1±3,1 CFU/ml.

In case of benzylpenicillin use in relation to *S. aureus* isolated from individuals with dental caries, the number of sprouted microbial cells was equal to (16,8 ± 1,7) CFU / ml, whereas isolated from individuals with periodontitis (16,0 ± 2,6) Kuo / ml (Table 3). When applied amoxicillin / clavulanate, a slight decrease in the quantitative level of *S. aureus* cultures was observed. In particular, for dental caries the microbial number was equal to (17,4 ± 3,3) CFU / ml, for periodontitis - (16,6 ± 3,1) CFU / ml. As for the reference strain, the number of colonies for both antibacterial drugs were - 16,8±1,7 CFU/ml and 17,4±3,3 CFU/ml, respectively, however there was no statistically significant difference between the compared isolates. The use of the 1st generation cephalosporins as a drug of choice for

the treatment of oral infection showed a decrease in the antimicrobial activity compared to the control isolates. Their levels were equal to 14,5±4,6 CFU/ml for dental caries, whereas for periodontitis 15,4±4,1 CFU/ml, and the control - 16,6±2,5 CFU/ml ($p < 0,001$). The efficacy of the 3rd generation cephalosporins was expected to be slightly lower or similar to the 1st generation cephalosporins. For the control strains, a decrease in culture growth was found to a lesser extent - 17,6±2,1 CFU/ml ($p < 0,001$). The application of cefotaxime in dental caries isolates caused the growth rate of 14,5±2,5 CFU/ml, and in periodontitis isolates - 15,1±2,5 CFU/ml.

In case of lincomycin applied to isolated *S. aureus* from individuals with dental caries, the number of colonies was equal to 19,9±1,9 CFU/ml, whereas periodontitis 19,9±2,3 CFU/ml, and 20,1±3,1 CFU/ml for the reference strain, respectively.

The obtained data analysis has revealed that the use of antibacterial drugs of various groups has different impact on the activity of *S. salivarius* and *S. aureus* strains in regard to the microbial source.

No presentations of *S. salivarius* bacterial growth was detected during the combined use of laser radiation and antibacterial drugs for 5 minutes.

There was not any difference in the antimicrobial activity of penicillin and amoxicillin / clavulanate when *S. salivarius* was collected from healthy individuals, which may indicate that isolates acquire β -lactamase from individuals affected by dental caries. The use of the first and third generation cephalosporins showed moderate antimicrobial effectiveness. The application of lincosamides demonstrated minimal antimicrobial activity compared to other classes of antibiotics.

Several studies [11,16] investigating the effectiveness of LLR have revealed minimal or insufficient influence on the viability of microorganisms [14]. A slight loss and decrease in the level of the examined strains have been previously reported [3, 13]. However, the use of photosensitizer for methylene blue or other dye significantly increased the efficacy when exposed to short-wave exposure, as the number of grown colonies was significantly reduced [7,8,15]. The combination of LLR and photosensitizers demonstrated a direct dependence between the bactericidal effect and concentration of the drug, exposure duration and radiation power. According to the obtained results, the effectiveness of the combined AD and laser therapy reduced the concentration of drugs by the LLR activation. On the contrary, the use of AD in 1: 160 concentrations did not show any inhibitory effect on the growth of clinical and reference strains of the examined cultures. The application of various AD with LLR caused a decrease in growth rates of the investigated microorganisms.

Conclusion. The combined use of antibacterial therapy and laser radiation has demonstrated increased effectiveness for all investigated drugs followed by a complete delay in the growth of *S. aureus* and *S. salivarius* that indicates an improved combined effect.

The application of photodynamic therapy, including LLR, combined with the antibacterial drugs can achieve a complete inhibition of microorganism growth.

REFERENCE

1. Гинцбург А.Л., Романова Ю.М. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011; 3: 99-109.
2. Матолич У. Д., Фелько В. В. Особливості мікробного пейзажу та чутливості до антибіотиків збудників абсцесів і флегмон щелепно-лицевої ділянки // Медицина транспорту України. 2013; 4: 64–68.
3. Корнійчук О. П., Панас М. А., Барилляк А. Я., Панас М. І., Швидка З. Я., Султан Я. Г. Порівняльний аналіз ефективності низькоінтенсивного лазерного випромінювання синього та червоного спектрів на *Staphylococcus aureus* виділених з ротової порожнини // Вісник наукових досліджень. 2014; 2: 72–75.
4. Царев В. Н., Трефилев А. Г., Клейменова Г.Н. и др. Пространственно-временная модель формирования биопленки полости рта: взаимосвязь процессов первичной адгезии и микробной колонизации [Электронный ресурс]. URL:http://www.rosmedportal.com/index.php?option=com_content&view=article&id=1349:2011-09-13-12-46-36&catid=25:the-project
5. Цепов Л.М., Наконечный Д.А., Голева Н.А. и др. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении пародонта // Научно-практический журнал «Институт стоматологии». 2011; 3 (52): 58-59.
6. Araújo NC, Fontana CR, Bagnato VS, et al. Photodynamic Effects of Curcumin Against Cariogenic Pathogens // Photomedicine and Laser Surgery. 2012;7(30): 393-399

7. Eick S, Markauskaite G, Nietzsche S, et al. Effect of photoactivated disinfection with a light-emitting diode on bacterial species and biofilms associated with periodontitis and peri-implantitis // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2013; 10(2); 156–167.
8. Glickman G., B. Byrne, C. Pineda et al. Therapy for Seasonal Affective Disorder with Blue Narrow-Band Light-Emitting Diodes (LEDs) // Biol. Psychiatry. 2006; 59(6); 502–507.
9. Holt J.G., Krieg N.R., Sneath P.H.A. et al. Bergey's manual of determinative bacteriology 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins, 1994:1599 p.
10. Metwalli K., Khan S., Krom B., Jabra-Rizk M. *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and the Human Mouth: A Sticky Situation // Plos Pathogens. 2013; 10(9). – P. 36–39.
11. Panas M.A. Efficiency of applying low-level laser radiation against *Streptococcus salivarius* in case of hard dental tissue lesions // The new Armenian Medical Journal. 2014; 8(3); 75-80.
12. Paschoal M., Tononb C., Spolidório D. [et al.] Photodynamic potential of curcumin and blue LED against *Streptococcus mutans* in a planktonic culture // Photodiagnosis Photodynamic Therapy. 2013; 10(3); 313–319.
13. Sezer U., A. Eltas, K. Ustun [et al.] Effects of Low-Level Laser Therapy as an Adjunct to Standard Therapy in Acute Pericoronitis, and its Impact on Oral Health-Related Quality of Life // Photomedicine and Laser Surgery. 2012; 30(10); 592–597.
14. Sigrun E., Giedre M., Nietzsche S. [et al.] Effect of photoactivated disinfection with a light-emitting diode on bacterial species and biofilms associated with periodontitis and peri-implantitis // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2013; 10(2); 156–167.
15. Sterer N, Feuerstein O. Effect of visible light on malodour production by mixed oral microflora // J. Med. Microbiol. 2005; 54(12); 1225–1229.
16. Wilson M, Yianni C. Killing of methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* by low-power laser light // J. Med. Microbiol. 1999; 42; 62–66.

SUMMARY

THE EFFECT OF COMBINED ACTION OF ANTIBACTERIAL DRUGS WITH LOW-INTENSIVE LASER RADIATION ON CLINICAL STRAINS *S. AUREUS* AND *S. SALIVARIUS* IN THE ORAL CAVITY

¹Panas M., ¹Kyryk K., ¹Dzhalilova E., ²Kaminsky R., ²Kefeli-Ianovska L., ²Sokurenko L.

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University; ²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The oral mucosa is constantly contaminated by a large number of microorganisms that may cause diseases such as periodontitis and caries. The present paper aims to study the effectiveness of the antimicrobial effect of combined use of antibacterial drugs (AD) and low-intensity laser radiation (LLR) on *S. aureus* *S. salivarius* isolated from the oral cavity. The study included 20 individuals with dental caries, 20 individuals with periodontitis and 10 without any signs of dental disease. The material for the microbacterial study was collected from surfaces of the teeth, oral cavity with dental caries and periodontal pockets. The intensity of bacterial isolation was estimated by two factors: the frequency of isolation and percentage of other aerobic microorganisms.

The obtained data demonstrated that the use of several antibacterial drugs had a different impact on the strains of *S. salivarius* and *S. aureus*, depending on the source of their collection.

The collected isolates were used to determine the effect of a 5 minute laser radiation combined with antibacterial drugs. The simultaneous use of antibacterial therapy and laser radiation showed an increase in the therapeutic effect of all investigated antibiotics followed by the inhibition of the growth presentations in *S. aureus* and *S. salivarius*. The application of photodynamic therapy, e.g. LLR, combined with antibacterial drugs allowed to achieve a complete inhibition of the microbial growth.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus salivarius*, low-intensity laser radiation, antibacterial drugs, oral cavity.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ С НИЗКОИНТЕНСИВНЫМ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ШТАММЫ *S. AUREUS* И *S. SALIVARIUS* РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

¹Панас М.А., ¹Кирик Х.А., ¹Джалилова Е.А.,
²Каминский Р.Ф., ²Кефели-Яновская Л.И., ²Сокурченко Л.М.

¹Львовський національний медичинський університет імені Данила Галицького; ²Національний медичинський університет ім. А. А. Богомольця, Київ, Україна

Слизистая оболочка полости рта постоянно контаминируется большим количеством микроорганизмов, которые вызывают такие заболевания, как пародонтит и кариес.

Целью исследования явилось изучение эффективности противомикробного действия сочетанного применения антибактериальных препаратов и низкоинтенсивного лазерного излучения на *S. aureus* и *S. salivarius*, выделенных из ротовой полости.

Обследовано 20 лиц с кариесом зубов, 20 - с пародонтитом и 10 - без признаков стоматологического заболевания. Материал для посева собирался с поверхности зубов и полости рта при кариесе зубов и из пародонтальных карманов при пародонтите. Интенсивность выделения исследуемых микроорганизмов оценивали по двум показателям - частота выделения и процентное содержание среди других микроорганизмов аэробной группы.

При оценке полученных данных установлено, что антибактериальные препараты разных групп проявляют различную активность на штаммы *S. salivarius* и *S. aureus* в зависимости от источника их изоляции.

Выделенные изоляты были использованы для исследования результатов воздействия лазерного излучения при совместном использовании с антибактериальными препаратами в течение 5 мин. При одновременном применении

антибактериальной терапии и лазерного излучения установлена эффективность действия всех препаратов, поскольку наблюдалась полная задержка роста *S. aureus* и *S. salivarius*, что указывает на высокую эффективность сочетанного действия. Применение фотодинамической терапии, в том числе низкоинтенсивного лазерного излучения, в сочетании с антибактериальными препаратами позволяет достичь полного подавления роста микроорганизмов.

რეზიუმე

ანტიბაქტერიული პრეპარატების და დაბალინტენსიური ლაზერული გამოსხივების კომბინირებული მოქმედების თავისებურება პირის ღრუს *S. AUREUS*-ის და *S. SALIVARIUS*-ის კლინიკურ შტამებზე

¹მ. პანასი, ¹ხ. ხირიკი, ¹ე. ჯალილოვა, ²რ. კამინსკი, ²ლ. კეფელი-იანოვსკაია, ²ლ. სოკურენკო

¹ლვოვის დანილა გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი

კვლევის მიზანს შეადგენდა ანტიბაქტერიული პრეპარატების და დაბალინტენსიური ლაზერული გამოსხივების შერწყმული მოქმედების ეფექტურობის შეფასება *S. AUREUS*-ის და *S. SALIVARIUS*-ის პირის ღრუდან გამოყოფილ შტამებზე.

გამოკვლეულია 20 პირი კბილის კარიესით, 20 - პაროდონტიტით და 10 - სტომატოლოგიური დაავადების ნიშნების გარეშე. მასალა დათესვისათვის აღებული იყო კბილების ზედაპირიდან და პაროდონტული ჯიბეებიდან - პაროდონტიტის დროს. გამოკვლეული მიკროორგანიზმების გამოყოფის ინტენსივობა ფასდებოდა ორი მაჩვენებლით - გამოყოფის სისხირით და პროცენტული შემცველობით აერობული ჯგუფის სხვა მიკროორგანიზმებს შორის.

მიღებული შედეგების ანალიზი მიუთითებს, რომ სხვადასხვა ჯგუფის ანტიბაქტერიული პრეპარატები ავლენენ არაერთგვაროვან აქტივობას *S. AUREUS*-ის და *S. SALIVARIUS*-ის შტამების მიმართ მათი იზოლაციის წყაროსგან დამოკიდებულებით.

გამოყოფილი იზოლატები გამოიყენებოდა დაბალინტენსიური ლაზერული გამოსხივების ზემოქმედების შესასწავლად 5 წუთის განმავლობაში ანტიბაქტერიულ პრეპარატებთან შერწყმულად. ამ ერთობლივი მოქმედების გამოყენებისას დადგენილია ყველა პრეპარატის ეფექტურობა, რამეთუ განვითარდა *S. AUREUS*-ის და *S. SALIVARIUS*-ის ზრდის სრული შეწყვეტა. ეს კი მიუთითებს შერწყმული მოქმედების საუკეთესო ეფექტზე. ფოტოდინამიური თერაპიის გამოყენება, მათ შორის დაბალინტენსიური ლაზერული გამოსხივებისა, ანტიბაქტერიული პრეპარატებთან კომბინაციაში იძლევა მიკროორგანიზმების ზრდის სრული შეწყვეტის შესაძლებლობას.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФЕРОНА ПРИ ВИЧ- И ГЕРПЕСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА

¹Мазина Н.К., ¹Мазин П.В., ²Коваленко А.Л.

¹Кировский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, Центр внедрения биомедицинских и медицинских технологий, Киров; ²ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Вирусы простого герпеса (ВПГ) 1 и 2-го типов семейства Herpesviridae широко распространены: около 90% населения планеты являются их носителями (в основном за счет ВПГ-1, пораженность ВПГ-2 не превышает 20-30%) [18,27]. Смертность от диссеминированных ее форм составляет 15,8% (второе место после гриппа) [27], что по социальной опасности приближает ее к пандемии СПИДа, распространенность которого в странах СНГ по сей день возрастает [6,16].

Тенденцией последних лет является учащение тяжелых глазных болезней, вызванных ВПГ 1-2 и родственными вирусами (острый ретинальный некроз, ацикловир-резистентный глазной герпес) [30, 40]. Герпетические энцефалиты несмотря на то, что весьма редки [37], считаются серьезной неврологической проблемой, так как часто приводят к тяжелым аутоиммунным поражениям ЦНС. В России ВПГ-этиология прослеживается в 10% случаях всех энцефалитов и в 20% случаев менингоэнцефалитов (летальность – 80%) [27]. Имеются веские аргументы, что ВПГ-1 задействован в патогенезе болезни Альцгеймера и значительно ускоряет ее прогрессирование [27,32]. Герпес при беременности опасен самопроизвольными абортми, преждевременными родами, неонатальной герпетической инфекцией и гидроцефалией плода [18, 38].

При старении растет частота рецидивирующих кожных и генитальных форм герпеса, особенно тяжело протекающих при сочетании со СПИДом. ВПГ и ВИЧ находятся в мутуалистических взаимоотношениях, отягощая клинику друг друга. В сочетании с ВИЧ простой герпес чаще принимает генерализованные формы с обширными высыпаниями на коже, болезненными и труднозаживающими язвами размером до 20-50 см., гепатитом, энцефалитом, эзофагитом и пневмонией [6]. Поэтому ВПГ относят к СПИД-индикаторным инфекциям [6,18]. Наличие в организме ВПГ ускоряет износ и преждевременное старение клеток иммунной системы через снижение пролиферации и укорочение теломер Т-лимфоцитов [31], что ускоряет развитие ВИЧ. Вирусное взаимодействие проявляется в местах кожных дефектов (пузырьки, эрозии), жидкое отделяемое которых насыщено вирионами обоих типов и «смешанными» формами, мозаично сочетающимися в своей морфологии оболочечные и нуклеотидные компоненты как ВПГ, так и ВИЧ. Мимикрируя под герпетические вирионы, ВИЧ способен инфицировать фибробласты и нервную ткань организма-хозяина и приводить к тяжелым формам СПИДа (нейро-СПИД), усилить контагиозность вирионов ВИЧ при передаче контактным путем через кожу и слизистые [11,12].

Общим звеном иммунопатогенеза герпесвирусных инфекций и СПИДа является подавление Т-клеточного звена иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+), NK-клеток иммунологической памяти и выработки интерферонов [11,12]. Поэтому среди современных направлений противовирусной терапии перечисленных заболеваний развивается высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), ставшая междуна-

родным стандартом лечения СПИДа в виде трех- и четырех-компонентных схем [4]. Благодаря такой медикаментозной стратегии средняя продолжительность жизни 20-летнего ВИЧ-инфицированного пациента увеличилась с 36,1 года в 1999 году до 49,4 лет в 2005-м [6]. Поскольку интенсивная ВААРТ часто сопряжена с тяжелыми осложнениями, требующими дополнительного лечения, заслуживают внимания аддитивные малотоксичные средства типа индукторов интерферона, которые настолько безопасны, что назначаются даже при беременности [18].

Противовирусные средства «прямого» действия быстро и эффективно купируют острые проявления инфекционного процесса, однако не гарантируют предотвращения рецидивов и не влияют на их частоту. Напротив, индукторы интерферонов, которые активируют глубинные процессы врожденного иммунитета, перспективны как средства профилактики рецидивов обострений герпеса, а также лечения его изолированных форм, так и в сочетании со СПИДом.

Одним из широко применяемых в России и странах СНГ препаратов данной группы является Циклоферон (метглюмина акридоацетат) [8,17], который относится к низкомолекулярным индукторам эндогенного интерферона. Циклоферон (ЦКФ) индуцирует синтез интерферона «альфа» (INF-α) [1,8,17]. Препарат быстро проникает в кровь, а также через гемато-энцефалический барьер. С альбуминами крови молекулы ЦКФ практически не связываются, в печени ЦКФ не биотрансформируется: 99% введенной дозы препарата за 24 часа выводится через почки в неизменном виде [8]. Индукция эндогенного интерферона организмом начинается уже спустя 2-3 часа после введения ЦКФ. Спустя 4 часа после его однократного введения наблюдается пик концентрации эндогенного интерферона в крови, далее его терапевтические концентрации в крови могут сохраняться до 72-х часов [17].

ЦКФ имеет широкий спектр профилактического и терапевтического действия при разных вирусных заболеваниях (грипп, гепатит, герпесная инфекция). Он непосредственно действует на репликацию вирусов, проявляет свойства интерферонгена, иммунорегулятора и противовоспалительного средства [8]. Препарат не является аллергеном, не провоцирует пирогенные реакции. ЦКФ можно комбинировать с многими фармакологическими средствами и применять в педиатрической и гериатрической практике. При коморбидных состояниях корректировка дозы не требуется [1,8,17,22,23].

Исходя из значимости герпесвирусных инфекций как медико-социальной проблемы современного здравоохранения, целью настоящего исследования явилось получение обобщенной количественной оценки клинической эффективности ЦКФ при лечении пациентов с герпетической инфекцией разной локализации и ВИЧ-инфицированных пациентов (взрослых и детей) после систематического обзора опубликованных результатов контролируемых клинических исследований и их мета-анализа.

Материал и методы. В базу данных для систематического обзора включили 531 публикацию с 1998 по 2015 гг. по изучению клинической эффективности препарата «Циклоферон» в различных лекарственных формах при заболеваниях, связанных с вирусными инфекциями и иммунодефицитом у детей и взрослых. В результате анализа текстов по наличию ключевых слов – «циклоферон, таблетки, раствор, линимент, взрослые, дети, ВИЧ-инфекции и герпесные инфекции разной локализации» отобрана 61 (11,5%) работа. Критерии включения опубликованных данных в систематический обзор и мета-анализ в соответствии со сложившейся практикой [7,20,21,25,28], адаптированными нами на основании цели и задач данного исследования состояли в следующем:

1. Наличие группы сравнения, относительно которой оценивается эффективность ЦКФ (плацебо-группа или группа, получающая традиционные препараты базисной или симптоматической терапии), с численностью не менее 20 человек.
2. Четкое описание в тексте публикации критериев включения-исключения в группы сравнения клинического исследования.
3. Рандомизированное включение пациентов в группы сравнения, как минимум одинарное слепое исследование.
4. Полное отслеживание не менее 80% пациентов (от первоначально включенных) на всем протяжении исследования.
5. Представление частоты исходов в виде частот (%) по суррогатным точкам эффективности ЦКФ в каждой группе сравнения (ремиссия, отсутствие осложнений, уменьшение величины лимфатических узлов, вирусной нагрузки).
6. Группы сравнения обозначены как контрольная, в которой все пациенты получали базисную терапию или симптоматическое лечение (БТ) в качестве активного плацебо, и основная, в которой пациенты получали дополнительно или отдельно ЦКФ.

К положительным (успешным) исходам, описанным в публикациях, отнесены частота или доля (%):

- уменьшение лимфатических узлов к концу курса лечения;
- уменьшение вирусной нагрузки (ВН) в определенных пределах;
- отсутствие осложнений и/или рецидивов заболевания через определенный период после окончания лечения;
- наличие косметического эффекта (эпителизация);
- исчезновение симптоматики (зуд, боль, эрозии, везикуляция) к окончанию лечения;
- нормализация микрофлоры;

К отрицательным (неудачным) исходам относили, напротив, частоту (доля) отсутствия перечисленных позитивных сдвигов.

Исключались публикации, которые не содержали частотных характеристик эффективности ЦКФ в обеих или в одной из групп сравнения; содержали ранее опубликованные оригинальные данные в составе описательного обзора литературы; дизайн исследования не позволял выявить различия между группами сравнения; содержались сведения только по частотам побочных эффектов и отсутствовали сведения о клинической эффективности ЦКФ; количество пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования (РКИ), было меньше 20 лиц; численность групп сравнения не указывалась, хотя частотные характеристики эффектов в статье имелись.

Согласно критериям включения-исключения и пригодности опубликованных результатов для статистического моделирования, в систематический обзор и мета-анализ были включены материалы 9 публикаций [2,3,9,10,13-15,19,24].

После извлечения частотных характеристик исходов вычисляли унифицированные параметры - частоты (%) позитивных исходов в группе лечения (ЧИЛ) с применением ЦКФ и частоты (%) позитивных исходов в группе контроля (ЧИК) только базисной (БТ) или симптоматической терапии. Далее рассчитывали унифицированные показатели эффективности – величины абсолютной и относительной пользы (ПАП и ПОП) применения ЦКФ с профилактической или лечебной целью в сравнении с базисной терапией, отношение шансов позитивного исхода (ОШ) и показатель ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить дополнительно ЦКФ для достижения благоприятного исхода у одного больного [5,20,21,28,35].

При интерпретации результатов систематического обзора и мета-анализа исходили из того, что медицинское вмешательство обеспечивает достоверные и устойчивые различия между группами сравнения по исследуемому признаку («жесткая точка» или суррогатный показатель), если значения ПАП $\geq 20\%$, а его 95% доверительные интервалы (95%ДИ) не содержат нуля [20,21,25,28,29]. Значения ОШ, как отражения повышения шансов позитивного исхода при использовании ЦКФ, также должны превышать 1,0 и их $\log 95\%ДИ$ (нижнего предела) не должны содержать значений меньше 1,0.

Результаты медицинского вмешательства считаются клинически значимыми, если ПОП $\geq 25\%$, и высоко клинически значимыми, если ПОП $\geq 50\%$. Расчетный показатель ЧБНЛ косвенно характеризует качество медицинского вмешательства и для эффективных медицинских технологий находится в диапазоне $10 \geq ЧБНЛ \geq 1$ [5,20,21,25,35].

Для анализа чувствительности определения ОШ оценивали внутригрупповую и межгрупповую гетерогенность показателей-откликов (по критерию χ^2 , $p < 0,1$) с вычислением индексов гетерогенности (H и I^2) и их 95% ДИ. Для получения обобщенного вывода о клинической эффективности ЦКФ и оценки его устойчивости использовали статистические модели фиксированных эффектов по Мантелю-Хензелю и случайных эффектов с учетом гетерогенности выборки [26,34,36], реализованных в программе WinPeri, доступной в сети Internet [39].

Статистическую значимость различий групп сравнения по частотным характеристикам разных точек исхода (ЧИЛ и ЧИК) оценивали по критерию χ^2 ($p < 0,05$), который вычисляли используя абсолютное количество пациентов с определенным исходом профилактики или лечения («заболели», «не заболели», «осложнения», «рецидивы» и др.). ОШ (отношение шансов улучшения исхода) и его 95% доверительные интервалы (95% ДИ) вычисляли с помощью калькулятора Effect Size, доступного в сети Internet [33].

Статистическую обработку полученных результатов проводили в пакете программ STATISTICA 11,0 [21,25]. В группах сравнения анализировали вид распределения признаков по критериям Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors и Shapiro-Wilk's. Для анализа чувствительности описательные статистики показателей представляли в формате M , Me , (SD) , где M – средняя, Me – медиана, SD – среднеквадратичное отклонение.

Результаты и их обсуждение. 9 публикаций содержали результаты независимых исследований. Количественная характеристика исходов в виде доли (%) пациентов с клинически значимым улучшением симптомов заболевания была симметрична и одинаково представлена как в контрольных, так и основных ЦКФ-группах (таблица 1).

Таблица 1. Список публикаций, извлеченных для систематического обзора и мета-анализа, с обозначением нозологий и точек отсчета эффективности, характеризующих клинические эффекты ЦКФ

Ссылка на публикацию	Нозология, возрастная группа пациентов, лекарственная форма ЦКФ	Точки исходов, характеризующие эффективность медикаментозного вмешательства
[2]	Атопический дерматит, обострение герпетической инфекции, взрослые, ЦКФ линимент.	1. Отсутствие обострения герпетического дерматита в течение 6 месяцев после лечения.
[9]	ВИЧ-инфекция 2Б+2В и 3А+3Б стадии, взрослые, ЦКФ таблетки.	1. Уменьшение лимфатических узлов. 2. Отсутствие новых ВИЧ-индикаторных инфекций. 3. Уменьшение вирусной нагрузки (ВН) в 2-5 раз. 4. Отсутствие ВН > 100000 копий/мл.
[15]	ВИЧ + вирусный гепатит С+ вирусный гепатит В, взрослые, ЦКФ таблетки.	1. Увеличение CD4 ⁺ >800 клеток. 2. Уменьшение ВН в 2-5 раз через 6 мес. 3. Увеличение ВН.
[10]	Герпесвирусное поражение, дети, ЦКФ раствор	Отсутствие осложнений: 1 - в виде бронхита; 2 - в виде пневмонии.
[14]	Герпетическое поражение кожных покровов, взрослые, ЦКФ линимент.	1. Косметический эффект – исчезновение зуда, везикул, боли, гиперемии.
[19]	Герпес при пиелонефрите, дети, ЦКФ раствор, таблетки	1. Клинико-лабораторная ремиссия в течение 1 года после лечения. 2. Отсутствие рецидивов пиелонефрита в течение 1 года после лечения.
[13]	Рецидивирующий генитальные герпес, взрослые, ЦКФ раствор.	1. Отсутствие рецидива спустя 1 месяц после лечения. 2. Увеличение продолжительности ремиссии в 2-5 раз.
[24]	Герпес: разные клинические проявления, взрослые, таблетки, ЦКФ линимент.	1. Отсутствие реактивации вирусного процесса в течение 6 мес. при генитальном герпесе. 2. Простой герпес. Сокращение длительности везикуляции. 3. Ускоренная эпителизация элементов сыпи. 4. Опоясывающий лишай: - увеличение длительности ремиссии больше, чем в 5 раз. 5 - отсутствие осложнений в виде эрозий. 6 - отсутствие боли после 3 недель лечения. 7 - отсутствие боли при выписке.
[3]	Генитальный герпес, женщины 18-38 лет, ЦКФ в растворе.	1. Нормализация микрофлоры влагалища

На фоне неоднородности точек исхода в разных публикациях сформировали две симметричных по гетерогенности объединенных группировки – группировки ЦКФ и БТ (таблица 2). Систематический обзор и последующий мета-анализ объединенных данных включил 1274 пациента (детей и взрослых), из которых в группах ЦКФ в общей сложности участвовало 672 пациента, а в группах БТ - 602 пациента, что является выборкой, пригодной для статистического моделирования и реализации системного подхода к интерпретации [20,21,26].

Неоднородность точек исхода и различия в их чувствительности формировали неопределенности в оценке действия препарата ЦКФ, которые могли привести к искажению истинной картины эффекта – его преувеличению или отрицанию. Это обстоятельство усугублялось тем, что в реальной клинической практике с высокой изменчивостью индивидуальных особенностей пациентов и клинических проявлений одних и тех же заболеваний результаты могут сильно отличаться от «идеальных» условий РКИ «по протоколу» [5,20,25,28]. Поэтому на основании частотных характеристик клинической эффективности ЦКФ и БТ вычисляли унифицированные показатели ПАП, ПОП, ЧБНЛ и ОШ, с

помощью которых формально нивелировалась функциональная и физиологическая гетерогенность точек исхода, а также имитировалась изменчивость реальной клинической практики (таблица 3).

Согласно полученным результатам, значения ЧИЛ, как правило, превосходили значения ЧИК практически по всем исследованным точкам исходов. У 56,5% точек исходов различия были статистически достоверны, и по критерию χ^2 уровень статистической значимости составлял $p \leq 0,05$. Совокупность абсолютных значений ЧИЛ и ЧИК при парном сравнении различалась в среднем на 22% ($z = 1,96$; $p=0,001$). Значения ПАП в 48% случаев превышали 20%, то есть свидетельствовали о наличии клинического эффекта ЦКФ. Значения ПОП в 61% случаев превышали порог 25%, то есть свидетельствовали о клинической значимости эффекта. Показатель ЧБНЛ в 74% случаев имел значения, не превышающие 10, что отражало высокое качество и эффективность вмешательства с участием ЦКФ. ОШ позитивных исходов на фоне применения ЦКФ в 96% случаев было больше 1,0, однако нижний предел 95% ДИ имел значения >1,0 только в 35% случаев.

Таблица 2. Частотные характеристики клинических эффектов ЦКФ при лечении ВИЧ и герпес-инфицированных пациентов по опубликованным результатам РКИ, включенным в систематический обзор

Ссылка на публикацию РКИ	Точка исхода (табл. 1)	Общее количество пациентов, включенных в РКИ	Группы пациентов, получавших БТ			Группы пациентов, получавших ЦКФ						
			N	Доля положительных исходов, %	p ⁺	Доля отсутствия положительных исходов, %	p ⁻	N	Доля положительных исходов, %	p ⁺	Доля отсутствия положительных исходов, %	p ⁻
[2]	1	40	20	65	13	35	7	20	90	18	10	2
[9]	1	66	31	9	3	91	28	35	34	12	66	23
	2			74	23	26	8	35	100	35	0	0
	3			15	5	85	26	35	45	16	55	19
	4			81	25	19	6	35	91	32	9	3
[15]	1	100	50	28	14	72	36	50	32	16	68	34
	2	75	33	30	10	70	23	42	41	17	59	25
	3			36	12	64	21	42	45	19	55	23
[10]	1	50	20	70	14	30	6	30	87	26	13	4
	2			75	15	25	5	30	87	26	13	4
[14]	1	146	74	78	58	22	16	72	88	63	12	9
	2	62	34	47	16	53	18	28	64	18	36	10
1	47			16	53	18	28	71	20	29	8	
[13]	1	64	30	60	18	40	12	34	82	28	18	6
	2	100	50	85	43	15	7	50	80	40	20	10
[24]	1	331	165	13	21	87	144	166	72	120	28	46
	2	110	40	23	9	77	31	70	88	62	12	8
	3			54	22	46	18	70	84	59	16	11
	4			15	4	85	21	45	76	34	24	11
5	70	25	74	19	26	7	45	87	39	13	6	
6			47	12	53	13	45	54	24	46	21	
7			74	19	26	6	45	80	36	20	9	
[3]	1	60	30	63	19	37	11	30	91	27	9	3

примечания: N – количество пациентов в группе сравнения; p⁺ – количество пациентов с клинически значимым положительным исходом; p⁻ – количество пациентов с отсутствием клинически значимого положительного исхода или с ухудшением симптоматики

Таблица 3. Значения унифицированных параметров клинической эффективности ЦКФ при лечении ВИЧ и герпес-инфицированных пациентов по опубликованным результатам РКИ, включенным в систематический обзор для мета-анализа

Ссылка на РКИ	Точки исходов	ЧИЛ,%	ЧИК,%	χ^2	p	ПАП,%	ПОП,%	ЧБНЛ	95%ДИ	95%ДИ	ОШ
[2]	1	90	65	3,58	0,058	25	38	4	0,73	53	4,85
[9]	1	34	9	5,67	0,017	25	278	4	1,1	29	4,87
	2	100	74	7,59	0,006	26	35	4	1,4	555	12,2
	3	45	15	6,63	0,01	30	200	3	1,3	17,7	4,4
	4	91	81	0,81	0,05	10	12	10	0,8	24	3,8
[15]	1	32	28	0,19	0,66	4	14	25	0,47	3,1	1,2
	2	41	30	0,83	0,36	11	37	9	0,54	4,6	1,6
	3	45	36	0,6	0,44	9	25	11	0,5	4,1	1,45
[10]	1	87	70	1,57	0,2	17	24	6	0,48	12,4	2,4
	2 -	87	75	1,1	0,29	12	16	8	0,4	10,1	2,2
[14]	1	88	78	2,1	0,14	10	13	10	0,7	5,4	1,9
[19]	1	64	47	1,8	0,17	17	36	6	0,65	6,6	2,1
	2	71	47	3,75	0,053	24	51	4	0,98	9,5	2,8
[13]	1	82	60	3,9	0,047	22	37	5	0,87	11,8	3,1
	2	80	85	0,32	0,57	-5	-6	-20	0,2	2,3	0,74
[24]	1	72	13	120	0,000...	59	454	2	9,7	33	17,9
	2	88	23	48,6	0,000...	65	283	2	8,5	87	26,7
	3	84	54	11,2	0,001	30	56	3	1,6	13,9	4,4
	4	76	15	22,9	0,000...	61	407	2	4,1	75,6	16,2
	5	87	74	2,03	0,15	13	18	8	0,6	9,8	2,4
	6	54	47	0,18	0,67	7	15	14	0,4	3,7	1,2
	7	80	74	0,45	0,5	6	8	17	0,4	5,3	1,45
[3]	1	91	63	5,9	0,015	28	44	4	1,13	32,1	5,2

Таблица 4. Статистические характеристики унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ при ВИЧ- и герпес-инфекции

Унифицированный показатель клинической эффективности ЦКФ	Статистические характеристики показателей			Значения критериев нормальности распределения	
	M	Me	SD	Lilliefors, p	Shapiro-Wilk W, p
ЧИЛ	72,5	80	20,5	< 0,01	0,0057
ЧИК	50,5	54	24,8	> 0,2	0,053
ПАП	22	17	18	< 0,05	0,0048
ПОП	91	36	133	< 0,001	0,000...
ЧБНЛ	6,1	4,5	7,9	< 0,01	0,0014
ОШ	5,4	2,8	6,5	< 0,01	0,000...

примечание: M – средняя арифметическая; Me – медиана; SD – среднеквадратичное отклонение; p – уровень статистической значимости отклонения от нормального распределения

При сопоставлении описательных статистических (соотношение M, Me и SD) унифицированных показателей (таблица 4), очевидно, что они, кроме ЧИК, имеют существенные отклонения от нормального распределения [21,25] и нелинейно соотносятся друг с другом. Следовательно, процедуры их «арифметической» суммиции и

усреднения для оценки и интерпретации клинической эффективности ЦКФ некорректны.

Можно допустить, что полученные результаты преобладания эффектов ЦКФ у 672 пациентов по совокупности данных 9 независимых публикаций, вероятно, способны имитировать реальную медицинскую практику в аспекте ге-

терогенности популяции пациентов и изменений конечных результатов лечения в зависимости от медикаментозной технологии (рис. 1).

Для однозначной интерпретации клинической эффективности ЦКФ требуется статистическое объединение данных, поэтапная оценка внутренней и внешней гетерогенности, что обычно является неотъемлемой составляющей мета-анализа [20,21,25], позволяет избежать систематической ошибки.

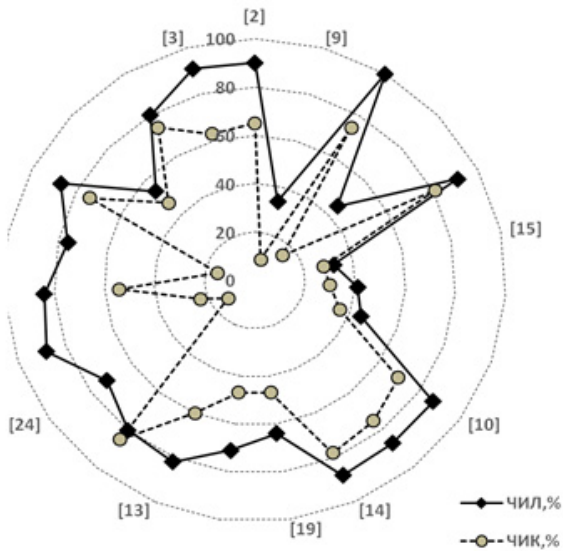


Рис. 1. Графическое представление изменчивости и соотношения частот исходов (%) в группах ЦКФ (ЧИЛ - сплошная линия) и в группах сравнения, получавших БТ (ЧИК - пунктирная линия). Обозначения: - точки обозначают значения частотных характеристик (% - вертикальная ось) позитивных исходов в группах сравнения в соответствии с обозначениями таблиц 2 и 4; в квадратных скобках - ссылки на публикации по РКИ с ЦКФ, включенные в систематический обзор (таблица 2)

Исходя из полученных значений унифицированных показателей (таблица 3) проведен мета-анализ и графическое представление его результатов в виде диаграммы «форест-плот» (рис. 2) и сравнения обобщенного значения lgОШ (мета-) и его значений после статистического моделирования с поправкой на неоднородность исследований в моделях фиксированных (обозначение - М-Х) и случайных эффектов (обозначение - случ.).

При включении ЦКФ в схемы лечения ВИЧ-инфекции и герпесной инфекции обобщенная оценка lgОШ, полученная в ходе мета-анализа по совокупности гетерогенных оценочных показателей, указанных в таблице 4 резко сдвигалась вправо по оси абсцисс «в пользу ЦКФ» и составила 3,97 (95% ДИ от 3,1 до 4,9). При поправке на фиксированный эффект по статистической модели Мантеля-Хензеля происходило незначительное уменьшение lgОШ до 3,71 (95% ДИ от 3,0 до 4,6).

При переходе к более «жесткой» модели и поправке на случайность эффектов, с учетом гетерогенности параметров-откликов оценка ОШ позитивных исходов уменьшалась до 3,1 с расширением диапазона 95%ДИ (95% ДИ от 2,0 до 4,8), оценка гетерогенности по χ^2 составила 92,2, $p=0,000...$, коэффициент гетерогенности H составил 2,0

(95%ДИ от 1,7 до 2,5), индекс гетерогенности составил $I^2=76,2\%$ (95% ДИ от 64,5, % до 84,2%), что с одной стороны математически подтверждало высокую гетерогенность данных, с другой – устойчивость и статистическую достоверность оценки ОШ и его 95%ДИ.

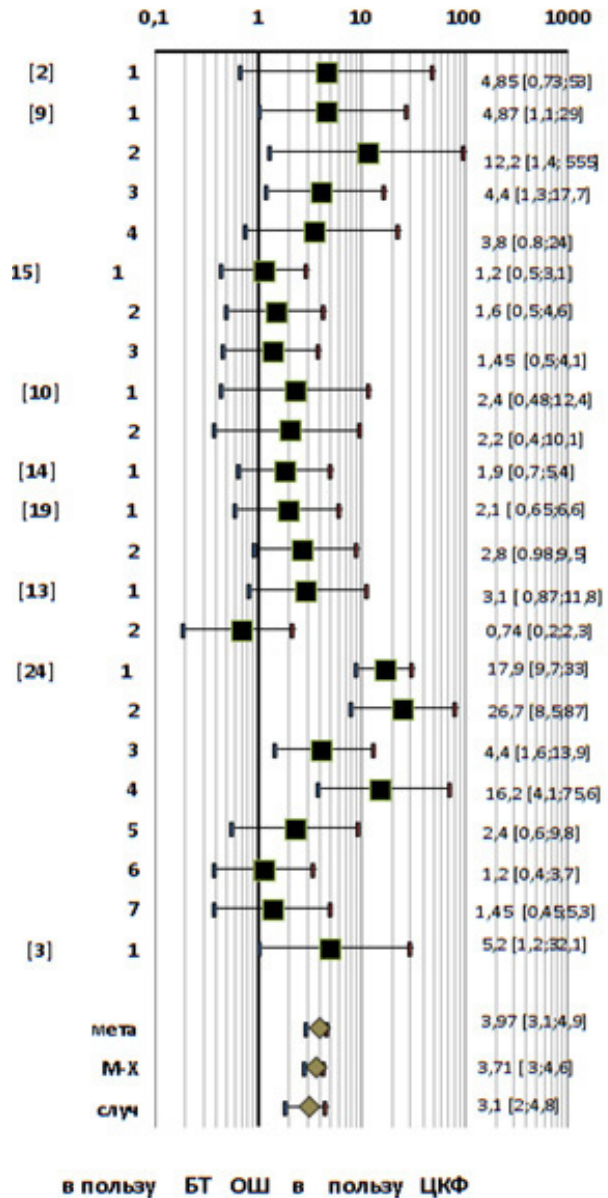


Рис. 2. Отношение шансов позитивного исхода под влиянием ЦКФ при лечении ВИЧ и герпетической инфекции у взрослых и детей после мета-анализа совокупности оценочных показателей, представленных в 9 публикациях, включенных в систематический обзор. Обозначения: - точки в виде квадратов – значения lgОШ эффектов ЦКФ; горизонтальные «усы» – десятичные логарифмы 95% ДИ; в квадратных скобках – ссылки на публикации, включенные в систематический обзор и мета-анализ, как в таблицах 2 и 4; ось абсцисс (логарифмическая) – lgОШ; lgОШ=1 – линия нулевого эффекта; серые ромбовидные точки – обобщенные значения lgОШ в мета-анализе (мета), с поправками на фиксированные (модель Мантеля-Хензеля, М-Х) и случайные эффекты (случ)

Заключение. Проведенный в настоящей работе анализ формализованных параметров клинической эффективности ЦКФ (ЧИЛ, ЧИК, ПОП, ПАП, ЧБНЛ) с помощью стандартных методов описательной статистики позволил убедиться в преимуществе этого препарата перед базисной терапией при лечении ВИЧ- и герпетической инфекции у взрослых и детей. Однако, привел к завышенным значениям ОШ при обобщении клинической эффективности ЦКФ ввиду отклонений от нормального распределения и неоднородности суррогатных точек отсчета эффектов.

Увеличение статистической мощности исследования путем мета-анализа и статистического моделирования с переходом на однотипное представление результатов РКИ позволило получить статистически значимую, реалистичную, устойчивую и воспроизводимую оценку эффективности ЦКФ в виде более чем трехкратного повышения шансов наступления позитивных эффектов под влиянием ЦКФ при ВИЧ- и герпесной инфекции $OШ=3,1$ (95%ДИ от 2,0 до 4,8), в сравнении с «арифметическим» вычислением, согласно которому $OШ = 5,4$ (95%ДИ от 2,8 до 8,4).

На основании результатов систематического обзора и мета-анализа можно утверждать, что применение ЦКФ (в таблетках, в виде инъекций и линимента) в качестве профилактического и лечебного средства при ВИЧ- и герпесной инфекции у детей и взрослых повышает шансы ускоренного выздоровления и устойчивой ремиссии заболевания более, чем в три раза в сравнении с традиционными схемами противовирусной и симптоматической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаева С.Г. Влияние противовирусной терапии на течение хронического гепатита в у детей. *Детские инфекции*, 2004.-№ 1.- С. 33-35.
2. Бархатова Т.С., Шульдяков А.А., Гаврилова И.Б., Сретенская Д.А. Циклоферон в комплексной терапии герпетической инфекции у больных атопическим дерматитом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2014; 3: 37-39.
3. Беньюк В.А., Никонюк Т.Р. Особенности комплексной интерферонотерапии при рецидивирующем генитальном герпесе *Здоровье женщины*, 2013; 5: 52- 56.
4. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство, под ред. В. В. Покровского. Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2014; 528.
5. Власов В.В. Эпидемиология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; – 464.
6. Дацук А. М., Пустовая Н. А., Добржанская Е. И. Особенности клинического течения herpes simplex на фоне ВИЧ-инфекции. *Международная научно-практическая конференция АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. Материалы конференции СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье» 2016; 71 – 74.*
7. Джалалаев С.Ч., Джалалаева Д.Х., Хоч Д.С. Роль систематического обзора и мета-анализа при оценке технологий в здравоохранении. *Медицинские технологии. Оценка и выбор 2012*; 3:10-16.
8. Ершов Ф.И., Мезенцева М.В., Коваленко А.Л., Быченко Д.В., Касьянова Н.В. Циклоферон в терапии острого гепатита с у наркоманов *Клиническая фармакология и терапия* 2000; 1:89-91.
9. Змушко Е.И., Сизова Н.В., Коваленко А.Л., Аспель Ю.В., Смольская Т.Т. Клинико-иммунологическая эффективность таблеток циклоферона в терапии ВИЧ-инфекции *Лечащий врач* 1999;-8:24-27.
10. Иванова В.В., Говорова Л.В., Вершинина Е.Н. Влияние иммуномодулирующей терапии на метаболический ответ лимфоцитов у больных ОРВИ на фоне герпетического инфицирования *Детские инфекции* 2006; 2: 6-11.
11. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. *Герпесвирусные инфекции человека*. 2-е изд. Под ред. Исакова В.А. Спб.; 2013.
12. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. *Клиническая медицина* 2015; 4: 16-24.
13. Исаков В.А., Коваленко А.Л., Ермоленко Д.К. Оптимизация комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса *Клиническая дерматология и венерология* 2010; 3: 27-31.
14. Исаков В.А., Никифоров Б.Н., Семенова Т.Б., Рыбалкин С.Б., Рязанцев Н.И., Спиридонов В.Е., Агержанов А.К. Линимент циклоферона в лечении герпетической инфекции *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология* 2007; 2: 17-20.
15. Исаков З.А. Рахманова А.Г., Коваленко А.Л., Кокшарова Е.П., Сельков С.А., Аспель Ю.В. Эффективность циклоферона в терапии ВИЧ-инфекции у наркозависимых *Вестн С-Пб государственной медицинской академии* 2003; 1-2: 160-163.
16. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Симашев Т.И. и др. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2015 г. *Международная научно-практическая конференция АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ Материалы конференции СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье» 2016; 4 – 12.*
17. Малый П.В., Пеньков Д.Б., Гололобова О.В., Лядова Т.И. Влияние терапии циклофероном на течение и исходы острого и хронического вирусного гепатита С. // *Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.М. Мечникова* 2005; 4:141-145,
18. Марданлы С. Г., Кирпичникова Г. И., Неверов В. А. Герпетическая инфекция (простой герпес). *Электроргорск: ЗАО «ЭКОлаб»*, 2011: 48.
19. Орехова С.Б., Ботвиньев О.К., Романцов М.Г. Индуктор интерферонов 1 и 2 типов (Циклоферон) в терапии детей, больных пиелонефритом, ассоциированным с герпесвирусами *Антибиотики и химиотерапия* 2009; 5-6:48-53.
20. Петров В. И., Недогада С.В. *Медицина, основанная на доказательствах // Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2012.- 144с.*
21. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002; 312.
22. Романцов М.Г., Баранова И.Г., Сологуб Т.П. Острый вирусный гепатит В: подходы к терапии. *Врач* 2007; 4: 32-35.
23. Романцов М.Г., Кремень Н.В., Сологуб Т.В. Иммуномодуляторы в терапии хронического гепатита С: совершенствование стандартного подхода *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2010; 4: 14-17.
24. Романцов М.Г., Рыбалкина Т.С., Исаков В.А., Краснов В.В., Коваленко А.Л. Терапия различных клинических проявлений герпетической болезни *Клиническая дерматология и венерология* 2010; 4:25-31.
25. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях // М.: «ГЭОТАР-МЕД»: 2001; 256.
26. Тарасенко Ф.П. Прикладной системный анализ. Наука и искусство решения проблем. // Томск, 2004; 186.
27. Филатова Т. Г. Герпесвирусная инфекция. *Петрозаводск: Изд. ПетрГУ, 2014, 51 с.*

28. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа-Сфера: 1998; 352.
29. Хабриев Р.У., Юрьев А.С., Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Горбунов С.Н. Методические подходы к формированию актуальных индикаторов качества медицинской помощи // Проблемы стандартизации в здравоохранении 2005; 8:9-15.
30. Bauer D, Keller J, Alt M, Schubert A et al. Antibody-based immunotherapy of aciclovir resistant ocular herpes simplex virus infections. *Virology* 2017; 512: 194-200.
31. Bellon M, Nicot C. Telomere Dynamics in Immune Senescence and Exhaustion Triggered by Chronic Viral Infection. *Viruses* 2017; 9(10).
32. Costa AS, Agostini S, Guerini FR, Mancuso R et al. Modulation of immune responses to herpes simplex virus type 1 by IFNL3 and IFR7 polymorphism: a study in Alzheimer's disease. *J. Alzheimer Dis.* 2017; 60 (3): 1055-1063.
33. Effect Size – <https://www.campbellcollaboration.org/escalc/html/EffectSize-Calculator-OR1.php> [Электронный ресурс] (Дата обращения 10-16 октября 2017 г.).
34. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. // *J Natl. Cancer Inst.* 1959; 22 (4):719–748.
35. Moore A., McQuay H. Что такое NNT? // *Клин. фарм. и терапия* 2000; 9(2):. 84-86.
36. Mulrow C., Langhorne P., Grimshaw J. Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews // *Ann. Intern. Med.* 1997; 127(8):989-995.
37. Rabinstein AA. Herpes Virus Encephalitis in Adults: Current Knowledge and Old Myths. *Neurol Clin.* 2017; 35(4): 695-705.
38. Sloan JK, Sawyer CR, Drever NS. Fetal ventriculomegaly and herpes encephalitis following primary maternal herpes simplex infection. *Proc (Bayl. Univ. med. Cent).* 2017; 30(4): 463-464.
39. WinPepi Portal – www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html
40. Zhao C, Yi J, Dong F, Dai R et al. Intraocular detection of herpesviruses by XTag liquid chip technology in patients with acute retinal necrosis. *Ocul immunol inflamm.* 2017; 29: 1-7.

SUMMARY

CLINICAL EFFICIENCY OF CYCLOFERON IN CHILDREN AND ADULTS WITH HIV AND/ OR HERPES INFECTION: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

¹Mazina N., ¹Mazin P., ²Kovalenko A.

¹Kirov state medical university, Russia. Department of pharmacology, Center of biomedical and medical technologies introduction, Kirov, Russia

²Institute of Toxicology, Federal Biomedical Agency, St. Petersburg, Russia

Aim was to estimate and compare clinical efficiency of cycloferon use against basic therapy in treatment of HIV and/ or herpes infection. There were comparisons of treatment results with patient (n=1274) groups' heterogeneity taken into account. 9 randomized clinical trials with cycloferon efficacy data were mobilized, in all studies there were protocols of injections, tablets or liniments cycloferon administration. Homogeneous and symmetric groups combination during meta-analysis increased

statistic power of comparisons and led to integrative efficiency assessment, proved its' stability in statistic models. Cycloferon use in children and adults with HIV and/ or herpes infection was more the 3 times more effective to provide stable remission and exacerbation frequency diminish against basic therapy.

Keywords: cycloferon, HIV, herpes infection, systematic review, meta-analysis, chances ratio, heterogeneity analysis, sensitivity analysis.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФЕРОНА ПРИ ВИЧ- И ГЕРПЕСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА

¹Мазина Н.К., ¹Мазин П.В., ²Коваленко А.Л.

¹Кировский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, Центр внедрения биомедицинских и медицинских технологий, Киров; ²ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования – обобщенная оценка клинической эффективности циклоферона путем сравнения результатов (исходов) его использования на фоне базисной терапии ВИЧ- и/или герпетической инфекции с учетом неоднородности групп сравнения пациентов и изменчивости показателей эффективности фармакотерапии (параметров отклика на препарат). Проанализировали опубликованные результаты 9 рандомизированных клинических исследований, в которые были включены 1274 пациента. Объединение однородных и симметричных групп сравнения в процессе мета-анализа повысило статистическую значимость исследования и позволило дать обобщенную оценку клинической эффективности препарата, доказать ее устойчивость при статистическом моделировании. Показано, что применение циклоферона при ВИЧ- и герпетической инфекции у взрослых и детей более, чем в три раза повышает вероятность развития устойчивой ремиссии и снижения случаев рецидивов заболевания.

რეზიუმე

ციკლოფერონის კლინიკური ეფექტურობა ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის და ჰერპესის ინფექციების შემთხვევაში. მიმოხილვა და მეტა-ანალიზის შედეგები

¹ნ. მაზინა, ¹პ. მაზინი, ²ა. კოვალენკო

¹კიროვსკის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბიოსამედიცინო და სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი; ²ფედერალური სამედიცინო-ბიოლოგიური სააგენტოს ტოქსიკოლოგიის ინსტიტუტი, სანქტ-პეტერბურგი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ციკლოფერონის კლინიკური ეფექტურობის განსაზღვრა ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის და/ან ჰერპესის ინფექციის ბაზისური თერაპიის ფონზე მისი გამოყენების შეფასების გზით, პაციენტების შესადარებელი

ჯგუფების არაერთგვეროვნობის გათვალისწინებით და ფარმაკოთერაპიის ეფექტურობის მანევრებლების ცვლილებების პირობებში (პრეპარატზე გამოსმაურების პარამეტრები).

განალიზებულია 9 რანდომიზირებული კლინიკური კვლევის შედეგები. კვლევაში მონაწილეობდა 1284 პაციენტი. მეტა-ანალიზის პროცესში ერთგვაროვანი და სიმეტრიული შედარების გჯუფების გაერთიანებამ გაზარდა კვლევის სტატისტიკური მნიშვნელობა და

შესაძლებელი გახდა პრეპარატის კლინიკური ეფექტურობის განზოგადოებული შეფასება, სტატისტიკური მოდელირების დროს მისი მდგომარეობის დასაბუთება. ავტორების მიერ ნაჩვენებია, რომ ციკლოფერონის გამოყენება ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის და/ან ჰერპესის ინფექციის შემთხვევაში, როგორც ბავშვებში, ისე მოზრდილებში 3-ჯერ და კიდევ უფრო მეტად ზრდის მდგრადი რემისიის განვითარების და რეციდივის შემთხვევის შემცირების ალბათობას.

СТРУКТУРНЫЕ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКРОВОВ НЕМАТОД И ВОЗМОЖНОСТИ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР)

Чебышев Н.В., Ларина С.Н., Беречкидзе И.А., Сахарова Т.В., Молодожникова Н.М.

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
«Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия*

Гельминтозы входят в число наиболее распространенных паразитарных болезней человека. По оценкам ВОЗ, в мировом масштабе от гельминтозов страдают более 2 млрд человек в Европейском регионе ВОЗ [1].

Целью исследования явилось обобщение данных о структурно-молекулярных и функциональных особенностях покровов свободноживущих и паразитических нематод и изучение механизмов адаптаций, лежащих в основе патогенеза паразитарных болезней. Это особенно важно для разработки новых эффективных и безопасных антигельминтных препаратов.

В качестве модельных животных рассмотрены *Ascaris suum* и *Caenorabditis elegans*. Геном *C.elegans* определен в 1998 году. Установлено, что нуклеотидная последовательность имеет длину 100 миллионов пар и содержит приблизительно 20 000 генов [15,20].

У разных видов нематод существуют специфические структурные и биохимические адаптации к выживанию. Например, яйца кишечных паразитов, развиваясь во внешней среде, не теряют свою жизнеспособность при перепадах температуры. Попадая в желудочно-кишечный тракт хозяина, яйца гельминтов выдерживают высокую кислотность и мощное воздействие пищеварительных ферментов, высокое осмотическое давление и отсутствие кислорода. При миграции в теле хозяина личинки паразита подвержены смертельному действию эффекторов иммунной системы.

Тканевые нематоды, создавая себе благоприятные условия обитания и питания, изменяют морфологию и функционирование тканей хозяина. Так, личинки *Trichinella spiralis* стимулируют в инвазированных мышечных клетках хозяина прохождение клеточного цикла, блокируя этот процесс на стадии G₂. В результате образуются клетки с новым фенотипом, предназначенные для питания паразита. Самка *Onchocerca volvulus* в подкожной жировой клетчатке хозяина образует узлы, в которых может жить и размножаться в течение многих лет. Взрослые черви *Dirofilaria immitis* годами живут в сосудистой системе хозяина, при этом их покровы синтезируют вещества - глицеральдегид 3-фосфат-дегидрогеназу и галектин, препятствующие образованию сгустков крови в местах их обитания [12]. Лимфатический филяриоз является трансмиссивным паразитарным заболеванием, которое ежегодно приводит к заболеваемости, ин-

валидности и социально-экономическим потерям во всем мире. Установлено, что воспалительные последствия, связанные с любой формой филяриоза, были индуцированы поверхностными белками филярийных паразитов. Именно поверхностные белки гельминта вызывают секрецию провоспалительных цитокинов (ТНФ-α и ил-1β) в макрофагах и индукцию воспаления [16].

У нематод в процессе эволюции образуется мощный защитный механизм в виде кожно-мышечного мешка, который морфологически представлен кутикулой, гиподермой и мышечным слоем. Основную барьерную функцию выполняет поверхностная многослойная кутикула, отличающаяся по структуре и свойствам от мембранных тегументов трематод и цестод [5].

Морфофизиологические характеристики покровов у всех видов нематод похожи и представлены шестью слоями: эпикутикула, наружный и внутренний кортекс, медиальный, волокнистый и сложный базальные слои. Самый наружный слой кутикулы - эпикутикула, имеет толщину 6-30 нм. По биохимическому составу её основным компонентом являются углеводы, гидрофильные сульфатированные белки [7]. Особенностью кутикулы нематод является наличие в ней коллагеновых волокон с высоким содержанием цистеина. У некоторых видов эпикутикула может расщепляться под действием эластазы, что предполагает наличие значимого эластиноподобного компонента. Эпикутикула устойчива к воздействию препаратов, которые растворяют большинство мембран. В условиях *in vitro* заряженные растворы диффундируют через кутикулу, что указывает на отсутствие функционального липидного барьера на поверхности [14,17]. Однако эпикутикула содержит несколько липидных соединений, которые разрушаются под действием кислорода, в частности у *T. spiralis* преобладает лизофосфатидиловая кислота, составляя 37%, у *Vrugia malayi* – фракция липидов с лизофосфатидилэтанололамином. Гельминты способны секретировать ферменты для защиты липидов эпикутикулы от окислительного разрушения активными формами кислорода, через кутикулу они секретируют фермент глутатион пероксидазу, которая обезвреживает гидропероксиды жирных кислот и фосфолипидов, защищая от погубного воздействия сильных окислителей, продуктов метаболизма хозяина. Разработка ингибиторов пероксидаз гельминтов

может привести к появлению антигельминтных препаратов с принципиально новыми механизмами действия на покровах паразитов.

Кортикальный слой (кортекс) расположен под эпикутикулой. Он представляет собой аморфную структуру, состоящую из коллагена, кутикулина и других протеинов, близких по структуре к кератину. Ниже кортекса расположен медиальный слой, в котором также имеются коллагеновые нити, которые более тонкие и менее плотные в сравнении с кортикальными. Под медиальным находится сложный базальный слой, имеющий в своем составе переплетающиеся коллагеновые нити в двух или трех подслоях. Эти нити окружают нематоду по спирали.

Из вышизложенного следует, что слои, расположенные под эпикутикулой особенно богаты коллагеном или коллагеноподобными белками. Химический состав коллагена хорошо изучен на примере *C. elegans* [22,23]. Коллагены характеризуются наличием повторов последовательности из трех аминокислот L-пролин-4-гидрокси-L-пролин - глицин. Полипептидная цепь коллагена скручена в плотную тройную спираль. У *C.elegans* в образовании коллагена участвует фермент пролил-4-гидроксилаза, состоящий из альфа и бета субъединиц. Делеция гена *fru-18*, кодирующего субъединицу альфа, и делеция гена *phu-2*, кодирующего бета субъединицу, приводит к появлению потомства, не способного синтезировать коллаген покровов. Таким образом, воздействие на гены, кодирующие гидроксилазу, ведет к разрушению покровов, в частности к гибели гельминта.

Биосинтез коллагена является сложным многостадийным процессом, протекающим как внутриклеточно, так и внеклеточно. Каскад биосинтеза коллагена берет начало в эндоплазматическом ретикулуме. Первым этапом является гидроксирование остатка пролина до 4-гидроксипролина, что необходимо для стабилизации собранной тройной цепи коллагена. Далее происходит сборка мономеров в цепь при участии фермента протеин-дисульфидизомеразы и тримеризация коллагеновых цепей. Установлено, что если в процессе сборки цепей коллагена у *C.elegans* произойдет мутация гена *pdi-2*, отвечающего за синтез фермента дисульфидизомеразы, то приведет к нарушению формирования кутикулы и бесплодию нематоды.

Таким образом, воздействие мутагенов на гены *pdi-2*, *fru-18*, *phu-2* может вызывать нарушение синтеза коллагена, входящего в состав покровов и вследствие гибель паразита.

Кутикула играет значимую роль в механизме движения нематод. Мутации коллагеновых генов, кроме описанных морфологических изменений, могут вызвать и поведенческие отклонения гельминта. Например, ген *sqt-1* кодирует коллаген кутикулы, который весьма значим для движения. Некоторые мутации этого гена приводят к появлению червей, перекачивающихся влево и движущихся только по кругу. Это связано с тем, что фиброзный слой коллагена у мутантов состоит из параллельных волокон вместо расположенных под углом в 60 градусов. На биохимическом уровне это объясняется удалением консервативных цистеиновых остатков, которые ингибируют образование связей между коллагеновыми белками за счет тирозина [9].

Кутикула является динамичной структурой и обновляется во время линек нематоды. Биохимические процессы, контролируемые линьки, не до конца изучены. Доказано, что в линьке участвуют кутикула и гиподерма. Гиподерма расположена непосредственно под сложным базальным слоем кутикулы. Она секретирует молекулы, образующие кутику-

лу. Гиподерма бывает многоклеточной или синцитиальной в зависимости от вида нематоды. Она также, как и кутикула, пронизана волокнами, закрепляющими соматические мышцы в базальном слое. Установлено, что ген *nhf-23* экспрессируется в гиподерме у *C. elegans* и является ключевым в обеспечении линьки и регуляции экспрессии необходимых генов. Этот ген принадлежит к семейству ядерных гормональных рецепторов - факторов транскрипции. На поверхности гиподермы экспрессируется ген *lpr-1*, кодирующий белок - рецептор липопротеинов низкой плотности. Процесс линьки кутикулы обеспечивается взаимодействием холестерина с этим рецептором. Ген *let-767* кодирует фермент, синтезирующий холестерин, который вырабатывается в кишечном тракте нематод [13].

Большинство видов нематод между линьками значительно увеличиваются в размере, а некоторые продолжают расти даже после последней линьки. Чтобы соответствовать этому росту, кутикула должна постоянно растягиваться. Толщина кутикулы увеличивается пропорционально длине паразита. Мутации гена *lpr-1* вызывают остановку роста гельминта между третьей и четвертой линьками, а также неспособность разрушать, сбрасывать старую кутикулу.

Таким образом, воздействуя на гены *nhf-23*, *let-767* и *lpr-1*, можно повлиять на процессы линьки, роста паразита и его жизнеспособность.

Во время синтеза коллагенового матрикса отдельные коллагеновые гены экспрессируются в разное время. Химические сигналы, контролируемые время линьки кутикулы изучены недостаточно. Переключение со стадии личинки во взрослую кутикулу, по-видимому, коррелирует с транскрипционной активацией специфических коллагеновых генов и одновременной репрессией генов, активных на стадии личинки в клетках гиподермы.

Кожно-мышечный мешок является мультифункциональным: первично он служит для защиты внутренних органов нематод от механических и химических воздействий со стороны окружающей среды, выполняя роль опорно-двигательной системы. Однако имеется еще одна немаловажная функция – роль пищеварительного органа, которая приобретена кожно-мышечным мешком вторично, по всей видимости, ввиду проницаемости кутикулы нематод в отношении низкомолекулярных органических соединений [4]. Питание через поверхность тела у нематод доказано экспериментально. Например, у всех филяриевых нематод, которые являются тканевыми паразитами, происходит поглощение глюкозы, аминокислот и других питательных веществ через кутикулу. Большинство видов микрофилярий не имеют функционального кишечника. У *Onchocerca volvulus* по мере взросления происходит атрофия кишечника, одновременно повышается активность ферментов в гиподерме. Установлено, что транспортирующие аминокислоты белки у филярий присутствовали только в гиподерме, в кишечнике их не было.

Однако, не только тканевые нематоды поглощают питательные вещества через кутикулу. Например, кишечные паразиты *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis* поглощают и метаболизируют большое количество экзогенной глюкозы *in vitro*. Причем метаболизм экзогенной глюкозы *H.contortus* не изменяется, когда глотка парализована ивермектином [11].

Установлено, что транспорт аминокислот у нематод может происходить как через пищеварительный тракт, так и через кутикулу. Гистохимические и биохимические исследования

тканей *A.suum* показали, что гамма-глутамил транспептидаза в покровах содержится в значительно большем количестве, чем в кишечном эпителии. Этот фермент является частью системы транспорта аминокислот, обнаруженной у многих организмов, включая позвоночных. Выявление различий в структуре и функционировании транспортных ферментов паразитов и их отличий от ферментных систем человека поможет создать эффективные специфические ингибиторы и антигельминтные средства.

Немаловажным направлением при создании антигельминтиков является воздействие на мембранные каналы покровов нематод. Концентрации неорганических ионов, таких как Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , регулируются набором интегральных мембранных белков, включая специфические каналы (Na^+/K^+ АТФ-аза, Ca^{2+} АТФ-аза, Na^+/H^+ АТФ-аза) и энергонезависимыми переносчиками ионов [10,18]. Например, антигельминтное действие ивермектина и других макроциклических лактонов обусловлено способностью этих соединений открывать Cl^- каналы, связанные с глутаминовыми рецепторами в глотке. Следует отметить, что глотка нематод, также как задняя кишка и клоака, выстлана кутикулой. За счет увеличения проницаемости клеток в отношении Cl^- мембрана становится гиперполяризованной на несколько мВ, что приводит к параличу глотки, голоданию паразита и выходу из организма хозяина.

Благодаря ивермектину за 25 лет удалось почти полностью победить словенскую болезнь (вухерериоз). Воздействуя на ионные каналы клеток микрофилярий, ивермектин в то же время безвреден для организма хозяина - человека и животных. Благодаря такой избирательности препарат можно использовать, не опасаясь токсического эффекта. За открытие нового класса лекарств на основе ивермектинов и разработку новых методов лечения паразитарных болезней, ученые Уильям Кэмпбелл (США) и Сатоши Омура (Япония) стали Лауреатами Нобелевской премии в области физиологии и медицины за 2015 год.

Антигельминтики классов имидазотиазолов и тетрагидропиримидинов, например, левамизол и пирантел, действуют на холинергические рецепторы мембран клеток соматической мускулатуры. Под действием этих препаратов открываются ионные каналы для Na^+ и Ca^{2+} , что приводит к деполяризации и спастическому параличу мышц тела гельминта. Действие некоторых других антигельминтиков, таких как пиперазин и парагерквамиды, обусловлено их прямым или опосредованным действием на ионные каналы, связанные с мембранами мышечных и нервных клеток [2]

Покровы личинок и взрослых паразитов являются пусковым механизмом иммунного ответа со стороны хозяина и в то же время, благодаря покровам, гельминтам удается уклоняться от иммунного ответа хозяина [6,8,21,24]. Взрослые стадии некоторых паразитических нематод могут персистировать у иммунокомпетентных хозяев в течение многих лет [2,3]. Лейкоциты, антитела, система комплемента и различные окислители хозяина направлены на покровы червя, однако незначительно влияют на его жизнеспособность.

Кутикула надежно защищает тело нематоды, исключая проникновение эффекторов иммунной системы через пронизывающие ее небольшие водные поры.

Гликолипиды кутикулы защищают поверхностные белки от разрушающего действия протеаз хозяина. Исследования на филяриях подтвердили, что поверхностные белки паразита становятся уязвимыми для протеаз хозяина только после воздействия препаратов, разрушающих гликолипидный

барьер. Однако, поверхность кутикулы нематод не обладает высокой иммуногенностью. Большинство видов кутикула содержит ограниченный набор белков, гликопротеидов и гликолипидов. Молекулы, которые находятся на поверхности или высвобождаются кутикулой, могут подавлять воздействие иммунной системы. В ряде работ отмечено снижение гиперреактивности иммунной системы хозяина при некоторых аутоиммунных заболеваниях [21].

Белки - ферменты кутикулы могут устранить повреждение покровов, вызванных воздействием лейкоцитов хозяина. Например, селен-независимая глутатион пероксидаза экспрессируется на кутикуле в конце четвертой личиночной стадии у взрослой *D.immitans*. Этот фермент - антиоксидант способствует устранению действия окислителей, выделенных лейкоцитами хозяина [19].

Механизмом приспособления к существованию паразита в организме хозяина может служить наличие у паразитов антигенов, которые напоминают антигенные детерминанты их хозяев до такой степени, что защитные системы организма хозяина не реагируют на присутствие патогена. Это явление получило название «молекулярная мимикрия», в частности выработка протеиндисульфидизомеразы микро- и макрофиляриями онхоцерка (тропический гельминтоз, вызывающий необратимую слепоту), идентичного белку R-cognin, входящему в состав сетчатки глаза, и основному белку мембраны фибробластов роговицы.

Известны и другие механизмы уклонения или подавления иммунного ответа хозяина. Например, *Toxocara canis* быстро сбрасывает покровный слой кутикулы после связывания с антителами хозяина. В этом участвует гликопротеин (TES-120), который содержит домен из 86 аминокислот, характерный для всех муцинов. У позвоночных муцинов является иммуносупрессором, возможно, муциноподобные белки, которые сбрасываются с кутикулы, выполняют у нематод аналогичную роль.

Антигенная изменчивость поверхностных белков в период линьки характерна для личинок аскарид и других нематод при миграции в организме хозяина.

Таким образом, обобщены данные о структурно-молекулярных и функциональных особенностях покровов свободноживущих и паразитических нематод и изучение механизмов адаптаций, лежащих в основе патогенеза паразитарных болезней, определены возможные способы воздействия на покровы нематод. Разработка новых эффективных и безопасных антигельминтных препаратов может быть связана с:

- разработкой ингибиторов ферментов гельминта, защищающего липиды его эпикутикулы от окислительного разрушения продуктами метаболизма хозяина;
- воздействием на гены, отвечающие за процессы линьки и рост паразита;
- действием на ионные каналы покровов нематод, приводящим к деполяризации клеточных мембран, и, как следствие, спастическому параличу гельминта и выходу из организма хозяина;
- подавлением синтеза ферментов кутикулы, направленным на снижение или подавление иммунной системы хозяина;
- воздействием на гены, отвечающие за правильную структуризацию колагена кутикулы, влияющих на поведенческие реакции гельминта.

Указанные механизмы приводят к гибели паразита, что позволяет их использовать для создания современных химиопрепаратов для борьбы с нематодозами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давидянц В., Черникова Е., Лунгу В. «Контроль и профилактика геогельминтозов в странах Европейского региона» (Сборник справочно-методических материалов). 2017.- WHO Regional Office for Europe.- Copenhagen.
2. Джафаров М.Х. Эволюция химиотерапии гельминтозов животных и человека.// Сельскохозяйственная биология. - 2013. - №4; 26-44.
3. Иванова И.Б., Троценко О.Е., Каравянская Т.Н., Ганушкина Л.А. Дирофиляриоз человека в г. Хабаровске // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2013. - №3. - с. 18-20.
4. Ошмарин П.Г., Ошмарин А.П., Рыжиков К.М. Хрусталеобразование и особенности питания самки *simondsia paradoxa* (nematoda, spirurata) - паразита желудка свиней. Паразитология, XVII, 6, 1983. 448-458.
5. Bird A.F. The Structure of Nematodes., 2nd edn, Academic Press, New York. -1991.
6. Blaxter M.L., Page A.P., Rudin W., Maizels R.M. Nematode surface coats:actively evading immunity. // Parasitol. Today. - 1992., - 8: 243-247.
7. Cox G.N. Molecular and biochemical aspects of nematode collagens. // J. Parasitol. - 1992. - 78: 1-15.
8. Dzik J.M. Molecules released by helminth parasites involved in host colonization. // Acta Biochimica Polonica. - 2006. - 53: 33 – 64.
9. Fetterer, R. H., Rhoads, M. L. and Urban, J. F. Synthesis of tyrosine-derived cross-links in *Ascaris suum* cuticular proteins. //J. Parasitol. -1993. -79: 160-166.
10. Fuse, M., Davey, K. G. and Sommerville, R. I. Osmoregulation in the parasitic nematode *Pseudoterranova decipiens*.// J. Exp. Biol. - 1993. - 175: 127-142.
11. Geary, T. G., Sims, S. M., Thomas, E. M. et al. Haemonchus contortus: ivermectin induced paralysis of the pharynx.// Exp. Parasitol. - 1993. - 77: 88-96.
12. González-Miguel J, Morchón R, Siles-Lucas M, Oleaga A, Simón F. Surface-displayed glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase and galectin from *Dirofilaria immitis* enhance the activation of the fibrinolytic system of the host.// Acta Trop. 2015; 145: 8-16.
13. Kostrouchova M., Krause M., Kostrouch Z., Rall J.E. Nuclear hormone receptor CHR23 is a critical regulator of all four larval molts of the nematode *Caenorhabditis elegans*. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. - 98: 7360–7365.
14. Maizels R.M., Blaxter M.L., Selkirk M.E. Forms and functions of nematode surfaces. // Exp. Parasitol. - 1993. - 77: 380-384.
15. Martin J., Tyagi R., Rosa B.A., Mitreva M. A Multi-Omics Database for Parasitic Nematodes and Trematodes.// Methods Mol Biol. 2018; 1757:371-397.
16. Mukherjee S., Mukherjee S., Bhattacharya S., Sinha Babu S.P. Surface proteins of *Setaria cervi* induce inflammation in macrophage through Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated signalling pathway.// Parasite Immunol. 2017; 39(1).
17. Politz S.M., Philipp M. *Caenorhabditis elegans* as a model for parasitic nematodes: a focus on the cuticle.// Parasitol. Today. - 1992. - 8: 6-12.
18. Sims, S. M., Ho N. F. H., Magas, L. T., Geary, T. G., Barsuhn, C. L. and Thompson, D. P. Biophysical model of the transcuticular excretion of organic acids, cuticle pH and buffer capacity in gastrointestinal nematodes. //J. Drug Target. -1994. - 2: 1-8.
19. Stenvall J., Fierro-Gonzalez J.C., Swoboda P., Saamarthy K., Cheng Q., Cacho-Valadez B., Amer E.S., Persson O.P., Miranda-Vizuete A., Tuck S. Selenoprotein TRXR-1 and GSR-1 are essential for removal of old cuticle during molting in *Caenorhabditis elegans*. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2011. -108:1064–1069.
20. The *C. elegans* Sequencing Consortium. Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. Science 1998; 282.
21. Wammes L.J., Mpairwe H., Elliott A.M., Yazdanbakhsh M. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations. // Lancet Infect Dis. - 2014., 14: 1150 – 62.
22. Winter A.D., Page A.P. Prolyl 4-hydroxylase is an essential procollagen-modifying enzyme required for exoskeleton formation and the maintenance of body shape in the nematode *Caenorhabditis elegans*. // Mol. Cell. Biol. - 2000. - 20:4084–4093.
23. Winter A.D., Keskiäho K., Kukkola L., McCormack G., Felix M.A., Myllyharju J., Page A.P. Differences in collagen prolyl 4-hydroxylase assembly between two *Caenorhabditis* nematode species despite high amino acid sequence identity of the enzyme subunits. // Matrix Biol. - 2007. - 26:382–395.
24. Zarowiecki M, Berriman M. What helminth genomes have taught us about parasite evolution.//Parasitology. 2015; 142 Suppl 1: S85-97.

SUMMARY

STRUCTURAL, MOLECULAR AND FUNCTIONAL FEATURES OF NEMATODE SURFACES AND THE POSSIBILITY OF ANTHELMINTIC DRUGS DEVELOPMENT (REVIEW)

Chebyshev N., Larina S., Berechikidze I., Sakharova T., Molodozhnikova N.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Helminthiasis caused by parasitic nematodes are widespread in different regions of the world. The main adaptation for overcoming adverse conditions is a barrier properties of the cuticle surface structure, which differs from the membrane teguments of trematodes and cestodes. Different types of nematodes have specific structural and biochemical adaptations at different stages of their life cycle. While creating specific areas of habitat and nutrition, some types of parasites change the morphology and functioning of the host tissues. *Ascaris suum* and *Caenorhabditis elegans* were widely used as model organisms in the study of genetics, biochemistry of nematodes. Studying of biochemistry and molecular biology of structural components of nematode surfaces is important for development of effective and safe anthelmintic drugs. The differences in the structure and functioning of transport enzymes of parasites and humans will help to create effective specific inhibitors and anthelmintic remedies. An important point of application of anthelmintic drugs can serve as inorganic ions transport proteins in the membranes of the surfaces. Glycolipids of cuticle contribute to the evasion from the host immune system, protecting the surface proteins from degradation by proteases. Study of helminth surfaces makes an important contribution to the development of anthelmintic drugs and vaccines, for helminthiasis treat.

Keywords: anthelmintic drugs, nematodes, helminthiasis.

РЕЗЮМЕ

СТРУКТУРНЫЕ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКРОВОВ НЕМАТОД И ВОЗМОЖНОСТИ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР)

Чебышев Н.В., Ларина С.Н., Беречкидзе И.А., Сахарова Т.В., Молодожникова Н.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Гельминтозы, вызываемые паразитическими нематодами, широко распространены в различных регионах мира. Основное приспособление для преодоления неблагоприятных условий - барьерные свойства кутикулы, поверхностной структуры, которая отличается от мембранных тегументов трематод и цестод. На различных стадиях жизненного цикла у различных видов нематод существуют специфические структурные и биохимические адаптации. Создавая специфические области обитания и питания, некоторые виды паразитов изменяют морфологию и функционирование тканей хозяина. *Ascaris suum* и *Caenorabditis elegans* широко использовались как модельные организмы в изучении генетики и биохимии нематод. Изучение биохимии и молекулярной биологии

структурных компонентов покровов важно для разработки эффективных и безопасных антигельминтных средств. Выявление различий в структуре и функционировании транспортных ферментов паразитов и их отличий от ферментных систем человека поможет создать эффективные специфические ингибиторы и антигельминтные средства.

Значимой точкой приложения антигельминтных препаратов могут служить транспортные белки в мембранах покровов, транспортирующие различные неорганические ионы. Гликолипиды кутикулы способствуют уклонению от иммунитета, защищая поверхностные белки от разрушения протеазами хозяина. Знания о покровах гельминтов являются значимым вкладом в разработку антигельминтных препаратов и вакцин, методов терапии гельминтозов.

რეზიუმე

ნემატოდების საფარის სტრუქტურული, მოლეკულური და ფუნქციური თავისებურებები და ანტიჰელმინთური პრეპარატების შემუშავების შესაძლებლობები (მიმოხილვა)

ნ. ჩებიშევი, ს. ლარინა, ი. ბერეჩიკიძე, ტ. სახაროვა, ნ. მოლოდოჟნიკოვა

სენენოვის სახელობის მოსკოვის პირველი სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ბიოლოგიისა და ზოგადი გენეტიკის კათედრა, რუსეთი

პარაზიტული ნემატოდებით გამოწვეული ჰელმინთოზები ფართოდაა გავრცელებული მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონში. არახელსაყრელ პირობებთან მათ შეგუებაში მეტად მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ზედაპირული სტრუქტურის - კუტიკულას ბარიერული ფუნქცია. ეს სტრუქტურა განსხვავებულია ტრემატოდისა და ცესტოდის მემბრანული ტეგუმენტებისგან. ნემატოდების სხვადასხვა სახეობას სასიცოცხლო ციკლის სხვადასხვა სტადიაზე გააჩნია განსხვავებული სპეციფიკური სტრუქტურული და ბიოქიმიური ადაპტაციური მექანიზმები აქვს. პარაზიტების ზოგიერთი სახეობა, ქმნის რა ცხოვრებისა და კვებისათვის სპეციფიკურ გარემოს, მასპინძლის ქსოვილებს უცვლის მორფოლოგიასა და ფუნქციას. *Ascaris suum* და *Caenorabditis elegans* ფართოდ გამოიყენებოდა როგორც ნემატოდების გენეტიკისა და ბიოქიმიის შესასწავლი მოდელი. მათი საფარის სტრუქტურული კომპონენტების ბიოქიმიისა და მოლეკულური ბიოლოგიის შესწავლა

მეტად მნიშვნელოვანია ეფექტური და უსაფრთხო ანტიჰელმინთური წამლების შესაქმნელად. პარაზიტების სატრანსპორტო ფერმენტების სტრუქტურისა და ფუნქციის თავისებურებებისა და ადამიანის ფერმენტული სისტემისგან მისი განსხვავების შესწავლამ, შესაძლოა, ხელი შეუწყოს სპეციფიკური ეფექტური ინჰიბიტორებისა და ანტიჰელმინთური წამლების შექმნას.

ანტიჰელმინთური მკურნალობის მნიშვნელოვანი სამიზნე შესაძლოა აღმოჩნდეს საფარი მემბრანების სატრანსპორტო ცილები, რომლებსაც გადააქვთ სხვადასხვა არაორგანული იონები. კუტიკულას გლიკოლიპიდები იმუნიტეტისგან თავდაცვას უზრუნველყოფენ, იცავენ რა ზედაპირულ ცილებს მასპინძლის ფერმენტების ზემოქმედებისგან. ჰელმინთების საფარის შესწავლას მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს ჰელმინთების საწინააღმდეგო პრეპარატებისა და ვაქცინების, ასევე ახალი თერაპიული მიდგომების შემუშავებაში.

HISTOLOGICAL EVALUATION OF THERAPEUTIC EFFECTS OF DEXPANTHENOL COMPOSITION WITH CERAMIDES IN RATS WITH SKIN BURN INJURY

¹Butko Ya., ¹Ulanova V., ¹Tkacheva O., ²Mishchenko O.

¹The National University of Pharmacy; ²Institute of qualification improvement for pharmacists of The National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Burn injury is one of the most common types of traumatic damage and most serious pathological condition that occurs in humans. Annually 6 mln. people with burns apply for medical help in the world [16].

The processes occurred in response to burn injury combine microcirculatory disorders such as hypoxia and necrosis of tissue, release of inflammatory mediators leading to development of metabolic and neurohormonal disorders with subsequent dysfunction of all organs and systems [2,12].

According to international classification of diseases in case of deep burns (III-A stage) all layers of epidermis and dermis are destroyed. Self-epithelization possible only in case of uncomplicated wound healing due to remaining of skin derivatives (hair follicles, sebaceous, sweat glands) in deep layers of dermis within 3-4 weeks. In case of skin destruction below papillary dermis skin restoring integrity always occurs through formation of coarse-fiber connective tissue - scar [4,10]. The most common type of scar is hypertrophic (up to 70%) in burn injuries [14]. The direction of collagen fibers in hypertrophic scars is not linear, and nodes are formed of fibers where collagen is laid more densely [4,10]. Appearance of rough scars, especially on exposed areas of body, often leads to decrease in quality of life, to development of psycho-emotional disorders [4,9].

Today, in Combustiology, thermal burns are not only urgent medical problem but they are social-economic one due to long period of hospitalization, high cost of drug therapy and / or surgical treatment of burn wounds [6,13].

Stimulation of wound healing is difficult process where intermittent or inadequate treatment of wounds may lead to poor scar formation [17]. Today in modern Combustiology methods aimed to fill newly epidermis of skin defect are used which are based on stimulation of epidermal cell proliferation for wound treatment [15].

Full structure restoring of epidermal barrier at burn injury is possible due to understanding its structure and dynamics of functioning. That is why drugs, containing plastic material for reconstruction of epidermis open new perspectives in medicine.

Ceramides (40-50%), cholesterol (20-25%), cholesterol sulfate (5-10%) and free fatty acid (15-20%) are known to be the main lipid matrix components of skin barrier [5]. This work is dedicated to experimental study aimed at introducing natural components of skin (ceramids) to existing wound-healing agents (dexpanthenol) for optimization of burns healing.

The purpose of these studies is histological evaluation of wound healing processes in terms of burn injuries during their treatment based on dexpanthenol with ceramides composition.

Material and methods. In experiment we used 48 white male rats weighing 200-240 g. Experimental animals were divided into 4 groups (n=12): group 1 - control pathology (CP), animals with burns that were not treated; 2-4 groups – were animals with burns treated with 0.2% ceramides cream; 5% dexpanthenol cream and 0.2% ceramides; Bepanten® cream containing 5% dexpanthenol («Bayer AG Konsyumer Kerr», Switzerland), re-

spectively. Cream was applied in experimental dose of 15 mg/cm² once a day.

Products containing ceramides have been developed by prof. M. O. Lyapunov. Chemical composition of Ceramides LS – glikoceramides (65-100%), cholesterol (1-3%), phospholipids (25-38%) are elements of drugs and they are similar to human skin composition by 4/5. According to manufacturer «Cognis», they bring endogenous ceramides, that improves balance of moisture, elasticity and firmness of skin and restore its barrier properties.

A burn injury modeling in animals was provided under tiopental anesthesia (30 mg/kg) on depilated skin area on backs of experimental rats, at distance 1.5 cm from back bone burn was made. A special heated device was used for this purpose. It was a round metal plate 2.5 cm in diameter. The temperature of hot plate was 200 °C and contact lasted 10 seconds [8]. This method allowed to obtain standard burns that meet parameters of III-A stage burns clinical classification by size and depth of damaged skin.

Studies were conducted in compliance with rules of Bioethics according to requirements of European Convention for laboratory animals Protection (c. Strasbourg, 1986) and IV-th National Congress on Bioethics (m. Kyiv, 2010). Euthanasia of animals was carried out by chloroform overdose according to covenants of bioethics.

For histological studies samples of burn skin were taken on 9-th and 18-th day after modeling of burn pathology and all material was fixed in 10% neutral formalin solution. They were dehydrated in spirits of increasing concentration, and poured into celloidin-paraffin. Samples were stained with hematoxylin and eosin. Microscopic examination of micropreparations was carried out with help of microscope Mikros 400 (Austria) and Microphotography of images with a digital camera Nikon Col Pix 4500. Photos were processed on a Pentium 4GHz computer on basis Nikon View 5 program.

Histological level of healing intensity (severity of necrotic layer, degree of maturity of granulation tissue and epithelialization surface) was assessed by 5-point scale in the state of burn wounds in animals of different experimental groups for comfortable comparison. The main criteria for semiquantitative visual assessment of capacity histochemical reactional capacity on a scale of evaluation was provided: no indication - 0 points; poorly intensive - 1 point; moderately intensive - 2 points; intensive - 3 points; very intensive - 4 points. The degree of granulation tissue maturity in burn wound was evaluated by saturation of cellular material mainly by material of hematogenous cells or cells of fibroblast origin along with severity and vascularization as well as reduction of vessel characteristics fiber formation (proliferation of fibroblasts, blood vessels and reduction fiber formation characteristic of more mature tissue).

Results of research were processed by modern statistical methods using «Statistica 6.0» programs. Reliability of intergroup differences was installed via using parametric and nonparametric methods. Level of acceptable differences was $p \leq 0,05$ [7].

Results and their discussion. Results of histological examination showed that on 9-th day after burn modeling in rats of CP group surface of wound was covered with thick crust that sometimes was broken away. Cavity of wounds was filled with pus, sanious fibrous exudate, necrotic tissue. Proliferation of round cell elements could be observed in subcutaneous adipose tissue sometimes (Fig. 1a). Often deepening area of necrosis in subcutaneous adipose tissue and muscle fibers - the secondary necrosis of tissues was observed in central areas of wounds. Emergence of very small cells of newly formed blood capillaries and a few young fibroblasts appeared in loose connective tissue adjacent to the layer of muscle fibers (Fig. 1 b). Under burn wound necrotic tissue was newly formed blood vessels with delicate granulation tissue and a high content of cells, including fibroblasts. Fiber formation was not intensive. Boundary epithelization of thickened epidermal basal cells surrounding the wound areas was noticed

in shape of small thin skin stripe penetrating under or between necrotic tissues (Fig. 1 c,d).

After 18 days of treatment dense healing crust was absent in 83.3% of rats samples. Burn wound some was reduced in size. Surface layers were of remaining defects was different by severity necrotic mass with fibrinous components. Middle and bottom layers of burn wounds in central zone were filled with vascularized tissue rich on fibroblasts granulation. Fibrylohenesis is visible at the bottom in wounds. Collagen fibers were thin, parallel to the surface of wound. On boundary areas wound tissue of collagen fibers content was increased and looked like fibrous. The process of epithelium regeneration was rather slowly in most rats (Fig. 1 e, g, h). Only one rat of this group had totally healed burn wounds with formed fibrous scar and small fester areas formation of fibrous scar with small cells festers. Recovery of individual hair follicles was presented and contraction was performed (Fig. 1f).

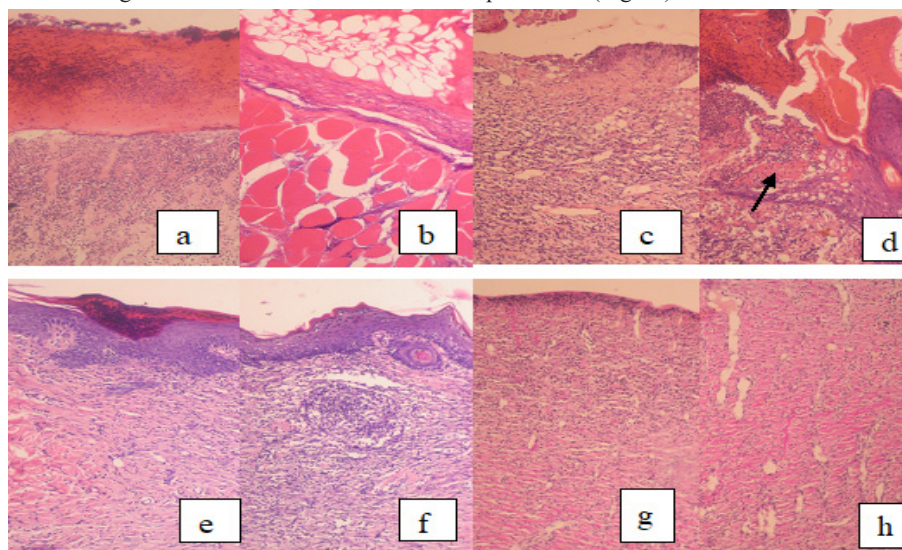


Fig. 1. State of burn wounds in rats that were not treated on 9-th day after injury. Central zone: wound filled with sanious fibrinous exudate; necrotic tissue, covered with thick crust (a); depth of necrosis in subcutaneous tissue and in muscle fibers (b), non intensive fiber formation (c); insufficient boundary epithelization (d). Burn wound of untreated rats on 18-th day after injury. Insignificant boundary epithelization, fibrous scar on the former site of defect, visible contraction (e), fester site (f). Distinctiveness of fiberformation in central area of wound (g - less) and boundary (h - more). Hematoxylin and eosin. (a, b, d, e, f) x100. Pikrofuksyn by Van Ghyson. (c, g, h) x 100

After treatment of burn wounds by dexpanthenol with ceramides cream on 9-th day of experiment central area of burn wound contained granulation tissue with a large number of newly formed blood vessels, cellular elements, including space oriented fibroblasts in 33.33% of rats. Granulation tissue was covered with thin layer of fibrin, infiltrated with degraded leukocytes. Sometimes with remained cells of subcutaneous tissue were seen under the area of granulation. Here, signs of more mature fiberfomation tissue were regested.. Bottom parts of wounds were developed by fibrous connective tissue with blood capillaries and a definite number of cellular elements (Fig. 2 a-d). Sequestration of necrotic mass was clearly traced in hypodermis of 50% of animals. There was a dense diffuse infiltration round cells elements mixed with fibroblasts; visible strands of granulation tissue on the border with adjacent layers along defect layers; fiberformation of different number of blood vessels in subcutaneous adipose tissue of central areas in burn wounds (Fig. 2 b). In all cases blood vessels filled with erythrocytes, which, indicated their good permeability, restored blood flow in parane-crotic area. In lumen there were white blood cells that indicated

their migration, lysis of necrotic tissue in wound, faster cleaning of wound. In boundary places of burn wounds granulation tissue had more mature character and good boundary epithelization surface in majority of rats. On boundary of burn wound skin areas had reduced symptoms of traumatic inflammation. Even in rat, which state of burn wounds was identical not treated one (16.66%), there was precence of small cells of newly formed blood capillaries and evidence of cell proliferation (Fig. 2 d).

On 18-th days of treatment with dexpanthenol and ceramides cream intensive formation of connective tissue was continued in all groups of rats. Fiber connective tissue with average amount of thinwalled vessels and cells filled up to 2/3 of wound volume in central areas. Surface units of newly formed tissue had less mature character and were covered with remains of detritus. In the peripheral zones of burn wounds visible connective tissue was formed, which structure was close to dermis (Fig. 2 g, h). Renewed skin derivatives were seen sometimes. Rate of epithelial regeneration was better. Regenerated epithelium was thickened and obligate layers of epidermotsyts were visible (Fig. 2 e, f).

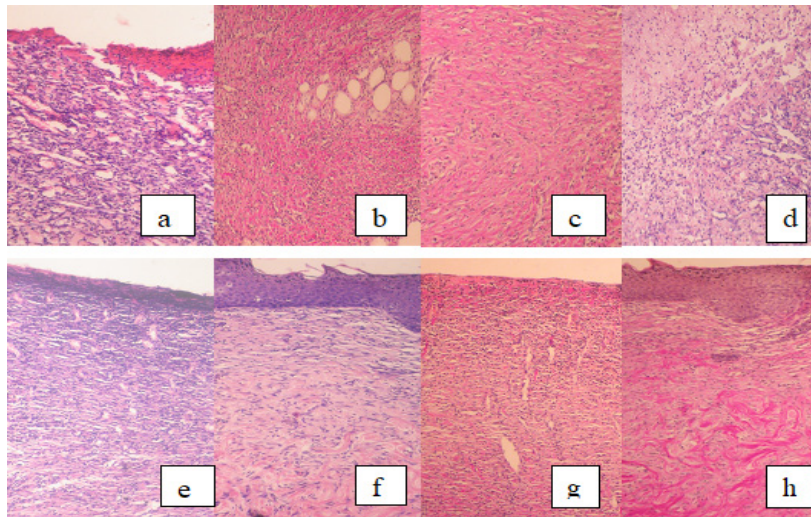


Fig. 2. Burn wounds in rats treated with dexpanthenol and ceramides cream on 9-th day after injury. The central zone: wound filled with granulation tissue rich in blood vessels (a); intensive fiber formation in granulation tissue of hypodermis (b); connective tissue character of wound (c), area of cells with newly blood vessels, proliferation signs were seen among structureless mass in area of necrosis (d). On 18-th day after injury burn wounds in rats treated with dexpanthenol and ceramides cream: newly formed tissue different that filled cavity of defect (e - central zone); formed connective tissue similar in structure to dermis (f - peripheral zone), surface covered by thickened regenerated epithelium; different content of collagen fibers in tissue which filled central zone of wound defect (g); bunch of collagen fibers in newly formed tissue (h). Hematoxylin and eosin (a, d, e, f), Pikrofuksyn by Van Ghyson. (B, c, g, h) x 100

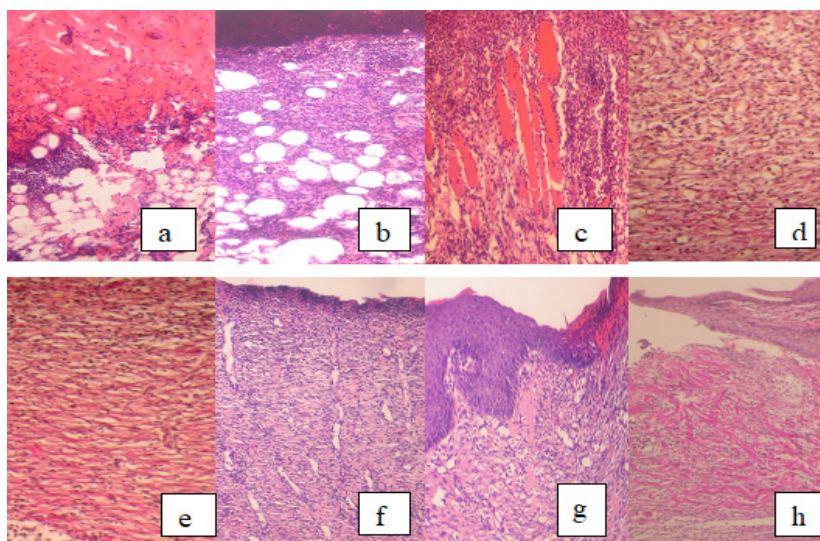


Fig. 3. Burn wounds in rats treated with ceramides cream, on 9-th day after injury, necrosis of epidermis, dermis and hypodermis (a), dense-cells macrophagal leukocyte infiltration of hypodermis (b) parts of muscle fibers (c). Hematoxylin-eosin x 100. Different levels of fiberformation (d - less; e - more). Pikrofuksyn by Van Ghyson. x 100. Burn wounds in rats treated with ceramides cream on 18-th day after injury, granulation tissue in defect cavity with signs of fiberformation, incomplete reduction of vessels (f); intensive regeneration of epithelial layer (g); beneath epithelium collagen fibers which are collected in bunches that have normal spatial orientation (h). Hematoxylin-eosin. x 100

Condition of burn wounds in rats was significantly fluctuated after 9 days of ceramides cream applying. In one rat (16.66%) condition of burn wounds was the same as in CP group (Fig. 3 a). In 33.33% cases fibrous-purulent and fibrous-ichor exudate - tissue detritus were seen on wound surface of animals. Hypodermis and muscle fiber fragments were infiltrated densely by macrophages and leukocytes under detritus (Fig. 3 b, c). Cavity of wound in remaining 50% of rats was filled with dense-cells granulation tissue with a small amount of thin-walled blood vessels, with distinct fiberformation. Boundary epithelization surface was clearly

visible on boundary zones (Fig. 3 d, e). After 18 days of ceramides cream application wound was filled with granulation tissue with distinct fiberformation characteristics (preserving parts of blood vessels), with good rate of epithelium regeneration. Regenerated epithelium brought to thickening of granulation collagen fibers which became gathered in bunch of granulation collagen fibers which became gathered in bunch with normal for dermis spatial orientation (Fig. 3 f, h).

After treatment with comparison drug - cream «Bepanten» on 9-th day 66.66% rats tissue condition in burn wound was neutral in comparison with animals treated with dexpanthenol and ceramides cream and cream with ceramides. The depth of defect

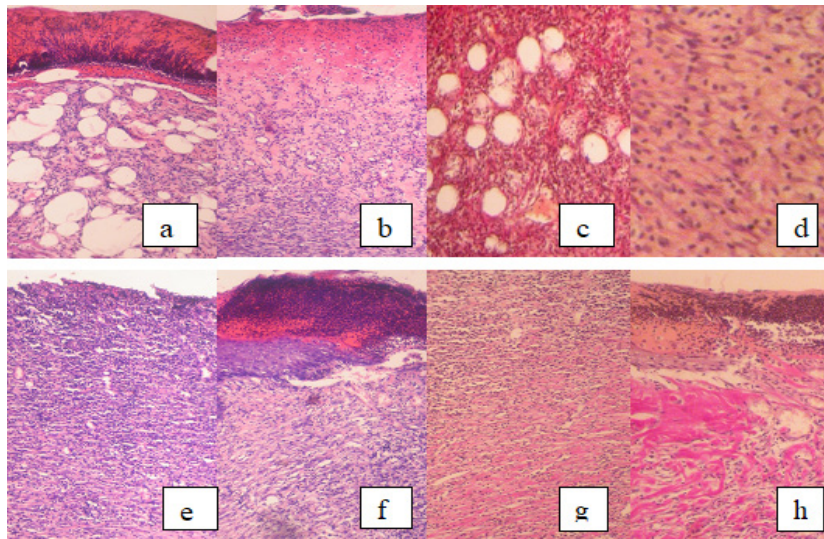


Fig. 4. Burn wound in rats treated with "Bepanten" cream on 9-th day after injury. Central zone: round-cells infiltration of hypodermis with remnants of degraded elements was seen beneath fibrinous ichos part (a); blood vessels were seen through remnants of necrotic fibers, at bottom of wound fibroblasts are located in order (b). Hematoxylin and eosin. x 100. Reasonable initial signs of fiberformation in granulation tissue cells (c); no sign of fiberformation (d). Picrofuksyn by Van Ghyson. x 200. Burn wounds in rats treated with "Bepanten" cream on 18-th day after injury. Central zone: different level of granulation tissue maturity (e), different intensity of fiber formation (g); peripheral zone: differentiation of layers in regenerated epithelium, connective and granulation nature of newly formed tissue (f), state of collagen matrix in wound (h). Hematoxylin and eosin, (ef), Picrofuksyn by Van Ghyson. (Gh) x 100

Table. Semiquantitative histological evaluation of burn wounds healing in rats, points, $Q_{25}-Q_{75}$, $n=6$

Indexes	Days of treatment	Experimental groups			
		Control pathology	Cream with dexpanthenol and ceramides	Cream with ceramids	"Bepanten" cream
Thickness of of necrotic layer	9	$3,20 \pm 0,29$ 3.5 (2.25 - 4)	$1,10 \pm 0,28^{**}$ 1 (1 - 1)	$2,10 \pm 0,31^*$ 2 (1.25 - 2.75)	$2,50 \pm 0,17$ 2.5 (2 - 3)
	18	$1,30 \pm 0,21@$ 1 (1 - 2)	-	$0,30 \pm 0,15^{*/@}$ 0 (0 - 0.75)	$0,60 \pm 0,22^{*/@}$ 0.5 (0 - 1)
Level of granulation tissue maturity	9	$0,60 \pm 0,22$ 0.5 (0 - 1)	$2,20 \pm 0,13^*$ 2 (2 - 2)	$1,50 \pm 0,31^*$ 2 (1 - 2)	$1,10 \pm 0,35$ 1 (0 - 2)
	18	$1,80 \pm 0,20@$ 2 (1.25 - 2)	$3,20 \pm 0,20^{**}/@$ 3 (3 - 3.75)	$2,60 \pm 0,22^{*/@}$ 2.5 (2 - 3)	$2,30 \pm 0,15@$ 2 (2 - 2.75)
Intensity of epithelialization	9	$0,60 \pm 0,24$ 1 (0 - 1)	$2,00 \pm 0,00^*$ 2 (2 - 2)	$1,40 \pm 0,24$ 1 (1 - 2)	$1,20 \pm 0,20$ 1 (1 - 1)
	18	$1,60 \pm 0,24$ 2 (1 - 2)	$3,00 \pm 0,00^{**}/@$ 3 (3 - 3)	$2,40 \pm 0,24^*$ 2 (2 - 3)	$2,20 \pm 0,20$ 2 (2 - 2)

note: * - significant deviation from control pathology group, $p < 0.05$; ** - significant deviations according to comparison drug, $p < 0.05$; @ - significant deviation on 9-th day of experiment, $p < 0.05$

was reduced, growth of epithelium was presented and wound was filled with hypodermis where round-cells infiltration, granulation tissue cells with moderate initial signs of fiberformation were seen in different areas (Fig. 4 a). Condition of wounds in remaining animals compared with CP group (Fig. 4 b, d).

After 18 days of «Bepanten» cream applying more mature character of granulation tissue in central areas of defects was noticed and regenerated collagen matrix of connective tissue in peripheral areas of burn wounds was fixed too (Fig. 4 e, f). Newly formed epithelial layer, which covered wound defect area, was thickened and differentiation of layers was seen. After 18 days of "Bepanten" cream applying more mature character

of granulation tissue in central areas of defects was noticed and regenerated collagen matrix of connective tissue in peripheral areas of burn wounds was fixed too (Fig. 4 e, f). Newly formed epithelial layer, which covered wound defect area, was thickened and differentiation of layers was seen.

Semiquantitative assessment of histological signs of healing (intensity of necrotic layer, maturity of granulation tissue, epithelialization of wound) on bases of point system given in Table.

The results of semiquantitative assessment of therapeutic effects of dexpanthenol with ceramides cream on the 9-th day of experiment: increase of newly formed tissue maturity that filled defect was 3.7 times, acceleration intensity of edge epithelialization was

3.3 times. Surface of wound is covered with less intensive necrotic layer, that proves more active cleaning of wound. All these features are significantly dominated in comparison with control pathology. On the 18th day of experiment granulation tissue turned into fibrous, that had intensive epithelization on surface, which was avoidance of more completed healing process.

Application on ceramides only improves histological signs of healing compared with CP group, but it is less efficient than complex application with dexpanthenol. Comparison drug turn out have less healing properties than dexpanthenol with ceramids cream and cream with ceramides according to semiquantative assessment.

Thus, we can conclude on basis of obtained microscopic data that control rats, which an experimental burn wounds were healed naturally, changes of necrotic-inflammatory character were observed on 9-th day. Formation and maturation of granulation tissue, its transformation into fibrous tissue, regeneration of epithelium was gradually activated on 18-th day .

Signs of regeneration in wounds were clearly seen after using of dexpanthenol cream with ceramides on 9-day after injury. Contrary to rats in CP group level of wound cleaning was accelerated a lot. Majority of rats had wounds filled with granulation tissue, main components of which were vertical vascular loops, fibroblasts became main cellular elements. Epithelium regeneration was accelerated too. Reorganization processes of granulation tissue and maturation of scar tissue were observed on 18-th day. All these factors created the decrease in size and intensity of wound epithelialization.

Use of cream with ceramides accelerated process of wounds regeneration in most rats after 9 days of treatment. Maturation and reconstruction of newly formed tissue, regeneration of epithelium were observed in comparison with CP group on 18-th day of treatment. But positive effect of ceramids on burn wounds healing process in case of monotherapy was decreased in comparison with dexpanthenol combination (especially on 9-th day of treatment).

«Bepanten» cream - comparison drug was less active in both periods of experiment than creams containing combination of dexanthanol and ceramides. According to semiquantitative assessment drug for comparison is inferior to effects of dexpanthenol and deramides cream and cream with deramides.

Thus, result of histological evaluation perform intensity of therapeutic action in such order: dexpanthenol with ceramides cream < cream with ceramides < cream “Bepanten”.

Complex research conducted proved that ceramides influence on healing process and their adding to dexpanthenol is suitable because they have different intensity and mechanism of reparative activity.

Tissue damaged tissue has a needs for construction (proteins, carbohydrates, lipids, water), energy and nutrition (including pantothenic acid) materials, because they are involved in variety of biochemical processes, which accelerate them and due to it restore injured tissue. Thus, from scientific data it is known that dexpanthenol with local application is quickly absorbed by skin, turning into pantothenic acid, which is part of coenzyme acetyl-CoA and plays an important role in cellular metabolism (ATP synthesis, acetylglucosamine and mucopolysaccharides, waste products demination of amino acids, metabolism optimization of fatty acids and phospholipids). Pantothenic acid accelerates cell division along with restorative properties due to which adds strength to collagen fibers that restores skin detects anti-inflammatory (being involved in anti-inflammatory hormones synthesis) and imunomodulating (stimulates of antibodies formation) effects [1].

Main components of ceramides are hlikokeramidy, cholesterol, phospholipids. Glycoceramids, which have endogenous glycoceramids content, save energy for biological material building (for synthesis of these substances) making important contribution to res-

toration of epidermis. Phospholipids and cholesterol make impact on recovery of lipid bilayer of cell membrane. Special attention was paid to the fact that moisturizing helps recovery process because it prevents from excessive drying of tissue necrosis that avoids development of scar deformations [3, 11]. In moist environment transporting of substances (histamine, serotonin, prostaglandins and nutrients) becomes easier and helps to growth factors (epidermal, fibroblast), hormones (aldosterone, corticoids), immune cells (neutrophils, lymphocytes, monocytes). Dermis cells have easier access to intercellular interaction, excretion of extracellular matrix and cytokines and they accelerate proliferation of keratinocytes and endothelial cells [3,11].

Conclusion. Histological confirmation of therapeutic effects of ceramides, which include dexpanthenol in their composition, was obtained in research presented.

Rationality of using ceramids, which provide healing without rough scars formation, was proved.

Prospects and cost-effective methods, which can increase efficiency of burn injuries treatment, were suggested.

REFERENCES

1. Вышковский Г.И. РЛС 2012 – Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. М.: РЛС-МЕДИА, 20-й вып.; 2012.
2. Глуткин А.В., Ковальчук В. И. Термический ожог кожи у детей раннего возраста (опыт эксперимента и клиники). Гродно:ГрГМУ; 2016.
3. Еремеев С.А, Чичиков О.В, Коваленко А.В. Сравнительная оценка эффективности способов лечения пострадавших с поверхностными ожогами кожи в условиях влажной среды // Науч. журн. 2010;10:288–94.
4. Ковалева Л.Н. Клинико-морфологические параллели у пациентов с рубцовой патологией кожи // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2016;1-4:108-17.
5. Норлен Л. Новые взгляды на формирование, структуру и функционирование кожного барьера // Косметика и Медицина.2002;5:8-17.
6. Унижаева А.Ю. Мартыничик С.А. Медико-экономическая оценка затрат и качества стационарной помощи при ожоговой травме // Социальные аспекты здоровья населения. 2012;6(28).
7. Халафян А.А. СТАТИСТИКА 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. М.:ООО «Бином-Пресс»; 2007.
8. Яковлева Л.В., Ткачова О.В., Бутко Я.О., Лар’яновська Ю.Б. Экспериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран. К.: ДЕЦ МОЗ України; 2013.
9. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, Pusic A, Sachdev M, Waibel J, Murcia C. International Advisory Panel on Scar Managements. Up-dated international clinical recommendations on scar management: part 2-algorithms for scar prevention and treatment // Dermatol. Surg. 2014;40(8):825-31.
10. Hawkins HK, Finnerty CC. Pathophysiology of the burn scar // Total Burn Care (Fourth Edition). 2012;46:507-16.
11. Jiang YJ, Kim P, Uchida Y. Ceramides stimulate caspase-14 expression in human keratinocytes // Exp. Dermatol. 2013;2(22):113-8.
12. Kearns RD. Thermal burn care: a review of best practices. What should prehospital providers do for these patients? //EMS World.2013;42(1):43-51.
13. Koç Z, Sağlam Z. Burn epidemiology and cost of medication in paediatric burn patients // Burns. 2012;6(38):813–19.
14. Mataro I, Delli Santi G, Palombo P, D’Alessio R, Vestita M. Spontaneous healing and scar control following enzymatic de-

bridement of deep second-degree burns // Annals of Burns and Fire Disasters. 2017 Dec.;XXX(4):313-16.

15. Pastar I, Stojadinovic O, Yin N. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review // Adv. Wound Care. 2014;3(7):445-64.

16. Vons BV, Chubka MB, Groshovi TA. The problem of treatment of burns' wounds and characteristic of drugs for the local treatment of burns // Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1):119-25.

17. Yang SW, Geng ZJ, Ma K, Sun XY, Fu XB. Comparison of the histological morphology between normal skin and scar tissue // J. Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2016.Apr; 36(2):265-9.

SUMMARY

HISTOLOGICAL EVALUATION OF THERAPEUTIC EFFECTS OF DEXPANTHENOL COMPOSITION WITH CERAMIDES IN RATS WITH SKIN BURN INJURY

¹Butko Ya., ¹Ulanova V., ¹Tkacheva O., ²Mishchenko O.

¹The National University of Pharmacy; ²Institute of qualification improvement for pharmacists of The National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

The objective of our research was histological evaluation of therapeutic effects in case of burn injury in rats.

Experiment was conducted on 84 test rats with burn injury of III-A stage. Therapeutic effect of studied medicines was evaluated using histological methods.

Results achieved gave evidence that on 18-th day of treatment with ceremids cream and dexpanthenol with ceramids cream the level granulation tissue maturing increased by 1,4 and 1,7 times and intensity of burn injury epithelization rose by 1,5 and 1,9 times in comparison with non-treated animals. Therapeutic effect of dexpanthenol with ceramids cream significantly overcome action of «Bepanten» cream.

Thus, experiment done proved efficiency of ceramids use in cream composition with dexpanthenol as one of the therapeutic methods aimed at increase of skin burn injury healing activation.

Keywords: burn injury, dexpanthenol, ceramids, healing injury.

РЕЗЮМЕ

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПОЗИЦИИ ДЕКСПАНТЕНОЛА С КЕРАМИДАМИ ПРИ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЕ КОЖИ У КРЫС

¹Бутко Я.А., ¹Уланова В.А., ¹Ткачева О.В., ²Мищенко О.Я.

¹Национальный фармацевтический университет; ²Институт повышения квалификации провизоров при Национальном фармацевтическом университете, Харьков, Украина

Целью исследования явилась гистологическая оценка лечебного действия композиции декспантенола с кера-

мидами в условиях ожоговой травмы. Опыт проведен на 84 экспериментальных крысах, у которых вызвали ожог кожи IIIA степени. Лечебное действие исследуемых препаратов оценивали с использованием гистологических методов исследования.

Результаты проведенных исследований показали, что на 18 день лечения ожогов кремом с керамидами и кремом декспантенол с керамидами достоверно повысилась степень созревания грануляционной ткани в 1,4 раза и 1,7 раза и выраженность эпителизации раневого дефекта в 1,5 раза и 1,9 раза, соответственно, в сравнении с нелеченными животными. Лечебное действие крема декспантенола с керамидами достоверно превышало действие крема «Бепантен».

Таким образом, проведенные исследования подтверждают целесообразность введения керамидов в состав крема с декспантенолом, как одного из лечебных методов повышения эффективности заживления ожоговых травм кожи.

რეზიუმე

კერამიდების შემცველი დექსპანტენოლის კომპოზიციის სამკურნალო მოქმედების ჰისტოლოგიური შეფასება ვირთავების კანის დამწვრობის ტრავმის დროს

¹ი. ბუტკო, ¹ვ. ულანოვა, ¹ო. ტკაჩოვა, ²ო. მიშენკო

¹ეროვნული ფარმაცევტური უნივერსიტეტი; ²ეროვნულ ფარმაცევტულ უნივერსიტეტთან არსებული პროვიზორთა კვალიფიკაციის ამაღლების ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანი იყო კერამიდების შემცველი დექსპანტენოლის კომპოზიციის სამკურნალო მოქმედების ჰისტოლოგიური შეფასება კანის დამწვრობის ტრავმის პირობებში.

ცდა ჩატარდა 84 ექსპერიმენტულ ვირთავებზე IIIA ხარისხის კანის დამწვრობით. გამოსაკვლევი პრეპარატების სამკურნალო მოქმედება შეფასდა კვლევის ჰისტოლოგიური მეთოდების გამოყენებით.

ჩატარებული კვლევების შედეგებმა აჩვენა, რომ კერამიდების შემცველი კრემით და კერამიდების შემცველი დექსპანტენოლის კრემით დამწვრობის მკურნალობის მე-18 დღეს მომწიფდა გრანულაციური ქსოვილი (1,4-ჯერ და 1,7-ჯერ) და ჭრილობის დეფექტის ეპიტელიზაცია (1,5-ჯერ და 1,9-ჯერ, შესაბამისად) ცხოველთა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. კერამიდების შემცველი დექსპანტენოლის კრემის სამკურნალო მოქმედება სარწმუნოდ აღემატება კრემ „დექსპანტენი“-ს სამკურნალო მოქმედებას.

ამგვარად, ჩატარებული კვლევები ადასტურებს დექსპანტენოლის კრემში კერამიდების შეყვანის მიზანშეწონილობას კანის დამწვრობის ტრავმის შესორცების ეფექტურობის ამაღლების მოხინთ.

INFLUENCE OF H₂S DONOR ON CHANGES IN THE CELL CYCLE AND THE APOPTOSIS PROCESS INDUCED BY DICLOFENAC IN THE RAT GASTRIC MUCOSA

¹Voloshchuk N., ¹Taran I., ²Toziuk O., ³Chereshniuk I., ¹Denysiuk O.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, ¹Pharmacology Department, ²Pharmacy Department,
³Scientific and Research Center, Ukraine

The success of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in treatment of various diseases in current medical practice is preconditioned by their high efficacy, variety of pharmaceutical forms, affordability and aggressive promotion. Today, the pharmaceutical industry offers about 100 original medicines and more than 500 invented names [15,18]. Despite this, the issue of NSAID safety remains open. Along with the search for and creation of new analgesic means, optimization of administration of already existing drugs is still quite promising. One of the options for this approach is administration of NSAIDs in combination with other medicines. Such a combination allows not only to increase the anti-inflammatory and analgesic activity, but also to reduce the toxicity. A high incidence of complications, accounting for 48.7 % of all undesirable pharmacotherapy effects, significantly limits the use of NSAIDs. The share of side effects in the upper gastrointestinal tract associated with administration of NSAID is more than 90.0 %. Among them, the most threatening are ulcerative bleeding and perforations, which often lead to lethal outcome [4,14,20].

Among mechanisms of development of NSAID-induced gastropathy, the leading role belongs to reduced production of the protective layer of mucosa and disturbance of the prooxidant-antioxidant balance. Also, one of the main elements in the pathogenesis of NSAID-driven gastropathy is an imbalance in the ratio of vasoconstrictors and vasodilators [9]. Vasoactive mediators, which have a powerful effect on the vascular tone, are nitrogen monoxide (NO) and carbon monoxide (CO). Yet, researchers pay growing attention to another representative of this group – hydrogen sulfide (H₂S) [11,19]. In addition to regulation of vascular tone, H₂S is involved in effects on myocardial contractility, neurotransmitters, etc. The researchers have described the essential role of H₂S in regulation of gastrointestinal motility, insulin secretion, and bile production [6,8]. Changes in H₂S content in a human body may occur due to administration of medicines, pathological conditions and diseases of patients. Given the foregoing, the issue of prevention and treatment of NSAID-driven gastropathy cannot be considered the finally resolved issue [14,20].

In previous experimental studies, we have determined that degree of damaging effect of diclofenac sodium increased when the H₂S-propargylglycine synthase inhibitor was administered to rats, and decreased with administration of hydrogen sulfide – sodium hydrosulfide to donor [1]. For more detailed disclosure of H₂S protective mechanisms and its ability to counteract damaging the gastric mucosa (GM) induced by diclofenac sodium, it was reasonable to investigate its effect on cell cycle indices and apoptosis processes in GM cells. Flow cytometry method is really helping for getting quick multiparameter characterization of cells and their organelles. The most of such studies have been performed *in vitro* (on cell cultures). Such a model is quite close to natural conditions, but we considered it reasonable to carry out the experiment and obtain material for cytometric studies *in vivo*. In this case, samples were taken directly from the stomach of animals, immediately subjected to appropriate treatment and further study.

The objective of the experiment was to study the effect of concomitant administration of sodium hydrosulfide and diclofenac sodium on gastric mucosa cell cycle parameters using DNA flow cytometry.

Material and methods. The experiments were conducted on 24 white Wistar rats, weighing 180–220 g. The animals were received from vivarium of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. Quarantine lasted for 2 weeks. Subjects screened after quarantine and previously individually marked animals were divided into the groups by 6 subjects to secure homogeneity of the groups by body weight ($\pm 10\%$). Rats were kept in standard conditions with 12/12 day/night light regime. Water and feed were taken *ad libitum*. All interventions were carried out in compliance with the general ethical principles for animal experiments according to the First National Congress of Bioethics (Kyiv, 2001) and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986).

The animals were divided into 4 groups: Group I – intact animals; Group II – rats administered diclofenac sodium (Voltaren, Novartis) once daily intragastrically (IG) at a dose of 8 mg/kg (control group); Group III – animals administered sodium hydrosulfide (Sigma, USA) once daily intraperitoneally (IP) at a dose of 1.5 mg/kg; Group IV – animals administered sodium hydrosulfide (1.5 mg/kg, IP) and diclofenac sodium (8 mg/kg, IG) once daily. Sodium hydrosulfide was used in phosphate buffer (pH 7.4) at a conventional therapeutic dose calculated by us [2]. Diclofenac sodium was administered in 1% starch gel at an optimal therapeutic dose, which is commonly used practice in preclinical studies [3]. Intact animals received an equivalent amount of solvent in similar administration regimens.

The study compounds were administered for 3 days in the morning at the same time. The first time – under normal nutrition, the second and third times – under fasting with free access to water. Euthanasia of animals was performed by cervical dislocation with Propofol as anesthetic drug (60 mg/kg) in accordance with bioethical requirements, 6 hours after the last administration of diclofenac, NaHS and the combination thereof. The withdrawn stomach was sectioned along the small curvature, washed in isotonic solution of potassium chloride and taken samples from the mucous membrane at a distance of 0.5 cm from gastric outlet using the trepane. DNA content in the nuclei of GM cells of rats was determined by the method of DNA flow cytometry.

The suspensions of rats' GM cell nuclei were obtained using a special set for studying the nuclear DNA – CyStain DNA Step 2 manufactured by Partec (Germany) according to the manufacturer's protocol/manual. This kit allows for the extraction of nuclei and labeling/marketing of nuclear DNA with diamidinophenylindole (DAPI). In the process of obtaining the nucleic suspensions, special disposable CellTrics 50 μ m filters (Partec, Germany) were used.

The flow analysis was conducted using a multifunctional flow cytometer Partec PAS (Partec, Germany) at the Research Center of the National Pirogov Memorial Medical University, Vin-

nytsya. UV radiation was used to stimulate DAPI fluorescence. 20 thousand events were analyzed in each sample of the nucleic suspension.

Cell cycle analysis was carried out using FloMax (Partec, Germany) software in full digital equivalence according to the mathematical model. The digital result was shown in the cell cycle analysis window based on the cell cycle algorithm, along with the graphical representation of the phases G0G1, S, G2 + M and the experimental data. Quantitative results of the cell cycle: G0G1 – percentage of G0G1 phase cells in all cells in the cell cycle (DNA content = 2 c); S – percentage of the DNA synthesis phase in all cells of the cell cycle (DNA content > 2 c < 4 c.); G2 + M – percentage of the G2 + M phase in all cells in the cell cycle (DNA = 4 c); IP – the proliferation index determined by the sum of indices S + G2 + M; BP – the proliferation block evaluated against the ratio S/(G2 + M) (an increase in the number of cells in the G2 + M phase at low values of S-phase indicates a delay in proliferation in the G2 + M stage).

The DNA fragmentation (apoptosis) was determined by analyzing the SUB-G0G1 section of the DNA histograms – RN1 before the G0G1 peak, indicating cell nuclei containing DNA < 2 c.

The digital data of the conducted research was processed by the method of variation statistics using the program STATISTICA 6.1 and nonparametric methods for evaluating the results. Evaluated were correctness of the distribution of characteristics

for each of the variation series received, the mean value of each studied feature, and the standard quadratic deviation. The probability of the difference between independent quantitative values was determined using the Mann-Whitney U-criterion. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and their discussion. The data obtained in our previous studies showed the connection between the H₂S concentration and protective potential of GM. It was established that the deficit of H₂S forced the degree of diclofenac sodium gastrotoxicity to grow. Under similar experimental conditions, an excess of H₂S exhibits an opposite effect. The administration of H₂S to a donor at the conditional dose (1/20 LD₅₀) reduced the negative effects of diclofenac on gastric metabolism, the state of cell membranes, and the contractility of mesenteric arteries. In this case, administration of H₂S synthesis inhibitor gave more potential to the gastrotoxic effect of the subject NSAID [1].

The results of studies of changes in the parameters of the GM cell cycle are shown in Table.

Fig. 1 shows an example of a DNA histogram of a nuclear suspension of the GM cells taken from rats of the intact group.

In the course of the experiment, it was found that the average therapeutic dose of diclofenac sodium caused significant degenerative changes in GM (Table) in IG administration mode. An example of typical DNA histogram of GM nuclear suspension related to administration of diclofenac sodium is shown in Fig. 2.

Table. Indicators of the cell cycle of rat gastric mucosal cells related to administration of diclofenac sodium and sodium hydrosulfide ($M \pm m$, $n=6$)

Experimental conditions	Cell cycle indicators						
	SUB-G0G1	G0G1	S	G2+M	IP	BP	CV
Intact animals	5.20± 1.81	81.94± 2.60	6.24± 2.02	11.82± 1.26	18.06± 2.60	0.53± 0.16	5.92± 0.30
Diclofenac sodium (control group)	12.63± 4.26*	81.32± 2.11	3.52± 1.16*	15.15± 1.21*	18.67± 2.11	0.23± 0.07*	6.86± 0.96
NaHS	6.58± 1.79	83.26± 2.43	6.37± 1.16	10.37± 2.09	16.74± 2.43	0.64± 0.18	6.65± 0.65
Diclofenac sodium + NaHS	7.49± 1.73*#	83.31± 4.04	6.07± 1.72#	10.62± 2.92#	16.69± 4.04	0.59± 0.14#	6.92± 0.97

* – statistically relevant for the intact group, $p < 0.05$; # – statistically relevant for the control group, $p < 0.05$

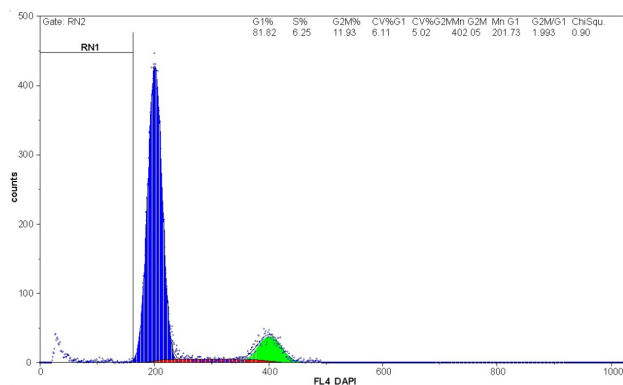


Fig. 1. DNA histogram of a nuclear suspension of intact rat gastric mucosal cells. RN1 – DNA fragmentation (SUB-G0G1, apoptosis) = 5.50 %. Synthesis of DNA (S %) = 6.25 %. G2 + M (4c) = 11.93 %. CV = 6.11 %. Number of events – 20000

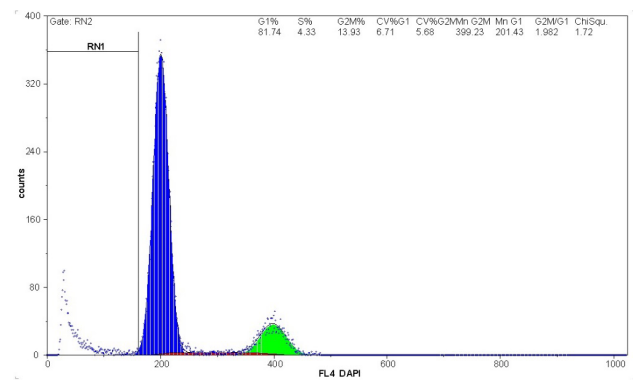


Fig. 2. DNA histogram of a nuclear suspension of rat gastric mucosal cells related to diclofenac sodium administration. RN1 – DNA fragmentation (SUB-G0G1, apoptosis) = 13.05 %. Synthesis of DNA (S %) = 4.33%. G2 + M (4c) = 13.93 %. CV = 5.33 %. Number of events – 20000

The leading role in the gastrototoxicity of the subject NSAID played the stimulation of apoptosis associated with the imbalance of the mucosal regeneration process. This was evidenced by a significantly higher indicator of the number of cell events in the interval G0G1 (2.43 times, $p < 0.05$) compared with the rats from the intact group. At the same time, a decrease in the percentage of GM cells in the phase of DNA synthesis (S-phase) (1.8 times, $p < 0.05$) was registered with a simultaneous increase of the number of cells containing DNA = 4c (phase G2 + M) by 1.3 times. In our opinion, such a delay in the G2 + M phase may be associated with a certain blockade of mitoses with underlying diclofenac sodium administration. The proliferation delay was also evidenced by a statistically significant decrease (2.3-fold, $p < 0.05$) in comparison with the intact group of animals, the average value of cell proliferation block of GM cells in animals administered diclofenac sodium. The “imbalance” between phases of synthesis and mitosis delay (phases S and G2 + M) on the background of diclofenac sodium administration revealed by us may be the basis for the mechanism of gastrotoxic action of this medicine, which is quite in agreement with findings of other researchers [5,17]. Thus, the experiments on GM cultures of rats and guinea pigs [7,10] have shown that NSAIDs induce apoptosis by direct exposure to cells. In the study [16], NSAID-induced cell death mechanisms (both necrosis and apoptosis) were caused by nonselective and selective COX-2 inhibitors, except for Rofecoxib. This property did not decrease with the exogenous administration of prostaglandin E₂, suggesting of COX-2-independent mechanisms of cytotoxicity. The bolus administration of NSAIDs in rats also provoked the development of apoptosis by TNF- α -mediated mechanism [5]. Subsequently, the amplification of apoptosis processes in GM related to NSAID administration was also registered in humans [21]. DNA fragmentation, condensation of nuclei and increase of caspase activity (caspase-3, -8 and -9, etc.) [13] may be used as indicators of the apoptosis. The sign of necrosis may be a release of such enzymes as lactate dehydrogenase and acid phosphatase.

According to the results of our studies, it has been established that NaHS monotherapy does not significantly influence the GM cell cycle of subject models. Thus, there were no statistically significant differences in the number of cell events in the G0G1 phase ($p > 0.05$), S phase ($p > 0.05$), and G2 + M ($p > 0.05$) compared with intact animals. It should be noted that a slight increase in the number of events in the range SUB-G0G1 was recorded in a group of rats receiving NaHS compared to intact animals. However, this increase did not reach statistically significant values ($p > 0.05$), therefore, we considered it as a trend. These results do not fully coincide with those described in the literature with regard to the anti-apoptotic and pro-apoptotic properties of H₂S, including those in the context of GM [6,12]. However, it should be noted that the ability of a donor of H₂S – S-Propargyl-Cysteine to stimulate the processes of apoptosis manifested in the model of gastric cancer cell culture, and was accompanied by an increase in the expression of anti-apoptotic genes (p53 and Bax) in the tumor and its cells [12]. Instead, the anti-apoptotic action of H₂S has been documented by other authors [6], which showed that preconditioning of the GM cell culture with the H₂S-NaHS donor prevented the apoptosis of the stomach cells caused by ischemia-reperfusion in a dose-depending mode. Such an effect was also observed with the endogenous hyperproduction of H₂S. Its mechanisms of

action consists in the ability to reduce c-Jun NH2-terminal kinase (JNK)-mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphorylation and NF- κ B activation induced by the ischemia-reperfusion. H₂S also induced s-sulfhydrylation of Keap1, further disassociation of Keap1/Nrf2, and activation of Nrf2. H₂S exhibited a protective effect through release of free oxygen radicals, inhibition of p38 and JNK-dependent cell apoptosis, and the NF- κ B-dependent inflammation process.

In our opinion, such an “apoptosis-neutral” position of H₂S under the experimental conditions may be explained by the fact that NaHS was administered to rats without a simulated pathology, at a dose being rather low (5 % of LD₅₀), and, therefore, an increase in its level in the body did not reach the toxicity threshold. In addition, the safety of H₂S for stomach of animals was grounded not only on lacking influence on the processes of DNA fragmentation, but also on the stability of other parameters of the cell cycle (Table, Fig. 3). It should be noted that the effects of H₂S on processes of apoptosis in the stomach and other organs described in the literature were usually manifested under pathological conditions.

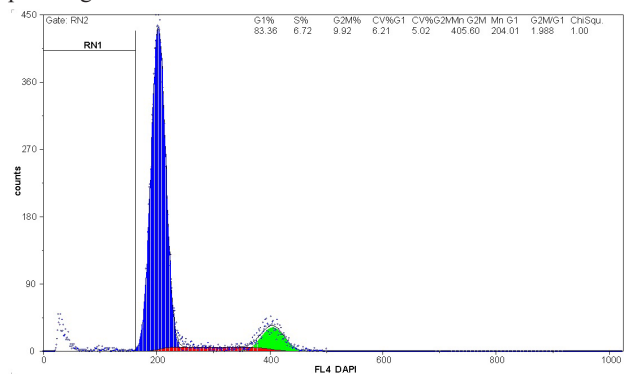


Fig. 3. DNA histogram of a nuclear suspension of rat gastric mucosal cells related to sodium hydrosulfide administration. RN1 – DNA fragmentation (SUB-G0G1, apoptosis)=6.07%. Synthesis of DNA (S %) = 6.72%. G2+M (4c) = 9.92%. CV=6.21%. Number of events – 20000

This hypothesis was confirmed when diclofenac sodium was administered in combination with H₂S (Fig. 4).

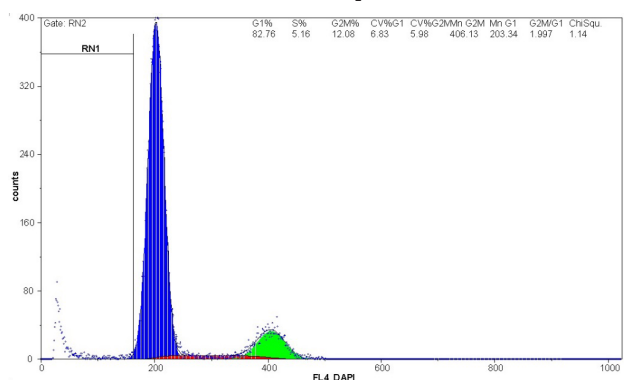


Fig. 4. DNA histogram of a nuclear suspension of rat gastric mucosal cells related to diclofenac sodium and NaHS administration. RN1 – DNA fragmentation (SUB-G0G1, apoptosis)=7.90 %. Synthesis of DNA (S %)=5.16 %. G2 + M (4c)=12.04 %. CV=6.77 %. Number of events – 20000

In this group of rats, the negative effect of the subject NSAID on the GM cell cycle was statistically significantly

($p < 0.05$) lower than in the group of control animals. The sign of antiapoptotic action was a 1.68 times decrease in the number of cell events in the SUB-G0G1 phase, a 1.7 times increase of the mean S-phase indicator, and almost by a third greater number of cells in G2 + M phase. At the same time, the indicator of proliferative block also increased by 2.5 times, compared to diclofenac monotherapy. The above parameters by size almost approached those in animals of the intact group (Table, Fig. 1, 4). That means that the increase of H₂S content showed a pronounced corrective effect on the negative changes in the cell cycle and the DNA-graph indicators of rats exposed to diclofenac sodium.

Thus, it has been found that diclofenac sodium, when administered to rats, causes significant dystrophic-degenerative changes in GM. One of the mechanisms underlying the gastrotoxic effect of diclofenac is stimulation of the apoptosis process associated with an imbalance of regeneration process in the mucous membrane. This was evidenced by statistically significant growth of the number of cell events in the interval G0G1, G2 + M with simultaneous decrease in the number of cells in the phases S and BP.

Combined administration of diclofenac sodium and NaHS neutralized the negative effect of the study NSAID on the GM cell cycle. Summing up the above, we should stress upon the ability of H₂S to significantly increase the protective potential of GM. This effect was realized by preventing the proapoptotic and antiproliferative effects of diclofenac sodium. The results obtained are in agreement with the literature suggesting of a dose-dependent anti-apoptotic effect of H₂S [6].

Conclusions.

1. The dominant position in the ulcerogenic action of diclofenac sodium belongs to apoptotic cell damage and significant reduction in the proliferative activity of GM.
2. The influence of a donor hydrogen sulfide administration on parameters of GM cycle in rats by DNA flow cytometry was studied first ever.
3. It was established that sodium hydrosulfide monotherapy at the conditional therapeutic did not affect the parameters of DNA fragmentation in GM and other parameters of the cell cycle.
4. Combined administration of NSAIDs and hydrogen sulfide contributed to a decrease in the number of cells with fragmented DNA and normalization of regenerative properties of the gastric mucosa.

REFERENCES

1. Волощук Н.І., Таран І.В. Вираженість гастротоксичної дії диклофенаку натрію на тлі дефіциту та надлишку гідроген сульфідів в експерименті. Фармакологія та лікарська токсикологія 2014; 4–5 (40): 17–24.
2. Волощук Н.І., Таран І.В. Гостра токсичність гідроген сульфідів та його вплив на протизапальний ефект диклофенаку в експерименті. Медична хімія 2011; 13 (4): 88–91.
3. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. К.: ВД «Авіцена», 2001. – 527 с.
4. Blackler R.W., Gemici B., Manko A., Wallace J.L. NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. *Curr Opin Pharmacol* 2014; 19: 11–16.
5. Fiorucci S., Antonelli E., Santucci L., Morelli O., Miglietti M., Federici B., Mannucci R., Del Soldato P., Morelli A. Gastrointestinal safety of nitric oxide-derived aspirin is related to inhibition of ICE-like cysteine proteases in rats. *Gastroenterol-*

- ogy 1999; 116(5): 1089–1106.
6. Guo C., Liang F., Shah Masood W., Yan X. Hydrogen sulfide protected gastric epithelial cell from ischemia/reperfusion injury by Keap1 s-sulfhydration, MAPK dependent anti-apoptosis and NF- κ B dependent anti-inflammation pathway. *Eur J Pharmacol* 2014; 15: 70–78.
7. Johal K., Hanson P.J. Opposite effects of flurbiprofen and the nitroxybutyl ester of flurbiprofen on apoptosis in cultured guinea-pig gastric mucous cells. *Br J Pharmacol* 2000; 130(4): 811–818.
8. Kanagy N.L., Szabo C., Papapetropoulos A. Vascular biology of hydrogen sulfide. *Am J Physiol Cell Physiol* 2017; 312(5): 537–549.
9. Kemmerly T., Kaunitz J.D. Gastrointestinal mucosal defense. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30(6): 583–588.
10. Kusuha H., Komatsu H., Sumichika H., Sugahara K. Reactive oxygen species are involved in the apoptosis induced by non-steroidal antiinflammatory drugs in cultured gastric cells. *Eur J Pharmacol* 1999; 383(3): 331–337.
11. Kwiecien S., Magierowska K., Magierowski M., Surmiak M., Hubalewska-Mazgaj M., Pajdo R., Sliwowski Z., Chmura A., Wojcik D., Brzozowski T. Role of sensory afferent nerves, lipid peroxidation and antioxidative enzymes in the carbon monoxide-induced gastroprotection against stress ulcerogenesis. *J Physiol Pharmacol* 2016; 67(5): 717–729.
12. Ma K., Liu Y., Zhu Q., Liu C., Duan J.L., Tan B.K.H., Zhu Y.Z. H₂S donor, S-propargyl-cysteine, increases CSE in SGC-7901 and cancer-induced mice: evidence for a novel anti-cancer effect of endogenous H₂S? *PLoS One* 2011; 6(6): 20525.
13. Song Z., Steller H. Death by design: mechanism and control of apoptosis. *Trends Biochem Sci* 2000; 9(12): 49–52.
14. Melo T.R.F.D., Chelucci R.C., Pires M.E.L., Dutra L.A., Barbieri K.P., Bosquesi P.L., Trossini G.H., Chung M.C., Santos J.L.D. Pharmacological evaluation and preparation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs containing an N-Acyl hydrazone subunit. *Int J Mol Sci* 2014; 15(4): 5821–5837.
15. Tarnawski A.S., Ahluwalia A., Jones M.K. The mechanisms of gastric mucosal injury: focus on microvascular endothelium as a key target. *Curr Med Chem* 2012; 19(1): 4–15.
16. Tomisato W., Tsutsumi S., Hoshino T., Hwang H.J., Mio M., Tsuchiya T., Mizushima T. Role of direct cytotoxic effects of NSAIDs in the induction of gastric lesions. *Biochem Pharmacol* 2004; 67(3): 575–585.
17. Tomisato W., Tsutsumi S., Rokutan K., Tsuchiya T., Mizushima T. NSAIDs induce both necrosis and apoptosis in guinea pig gastric mucosal cells in primary culture. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281(4): 1092–1100.
18. Varga Z., Kriska M., Kristova V., Petrova M. Analysis of non-steroidal anti-inflammatory drug use in hospitalized patients and perception of their risk. *Interdiscip Toxicol* 2013; 6(3): 141–144.
19. Wallace J.L., Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14(5): 329–345.
20. Yandrapu H., Sarosiek J. Protective factors of the gastric and duodenal mucosa: an overview. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17(6): 1–8.
21. Zhu G.H., Yang X.L., Lai K.C., Ching C.K., Wong B.C., Yuen S.T., Ho J., Lam S.K. Nonsteroidal antiinflammatory drugs could reverse *Helicobacter pylori*-induced apoptosis and proliferation in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 1998; 43(9): 1957–1963.

SUMMARY

INFLUENCE OF H₂S DONOR ON CHANGES IN THE CELL CYCLE AND THE APOPTOSIS PROCESS INDUCED BY DICLOFENAC IN THE RAT GASTRIC MUCOSA

¹Voloshchuk N., ¹Taran I., ²Toziuk O., ³Chereshniuk I.,
¹Denysiuk O.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya,
¹Pharmacology Department, ²Pharmacy Department, ³Scientific
and Research Center, Ukraine

The purpose of this work was to study the effect of concomitant administration of sodium hydrosulfide and diclofenac sodium on the parameters cell cycle of the gastric mucosa cells by DNA flow cytometry.

The experiments were performed on 24 white rats of Wistar strains. The parameters of the cell cycle of cells of the gastric mucosa of rats were determined by the method of flow-through DNA-cytometry. of mucosal cells of the stomach of rats was determined by DNA flow cytometry.

It was established that NaHS monotherapy in the conditional therapeutic dose of 1.5 mg/kg ip (1/20 LD₅₀) did not influence on DNA fragmentation and the parameters of the gastric mucosal cell cycle in the experimental rats. The sign of this was the lack of statistically significant differences in the parameters studied in comparison with the intact group. The data obtained suggested of the safety of H₂S when used at the conditional therapeutic dose.

The combined administration of NaHS and diclofenac sodium neutralized the negative effects of a non-steroidal anti-inflammatory agent on cell cycle indicators. An indication of the anti-apoptotic effect of NaHS was statistically significant reduction in number of cell events in the SUB-G0G1 interval by 1.68 times. The growth of BP, phase S and G2 + M indicators was also recorded. Therefore, the concomitant administration of diclofenac sodium and donor hydrogen sulfide reduced the number of cells with fragmented DNA and normalized regenerative properties of the mucous membrane of the stomach.

Keywords: hydrogen sulfide, diclofenac sodium, mucous membrane of the stomach, cell cycle, apoptosis, DNA flow cytometry.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ДОНОРА H₂S НА ИНДУЦИРОВАННЫЕ ДИКЛОФЕНАКОМ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА И ПРОЦЕССОВ АПОПТОЗА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА КРЫС

¹Волощук Н.И., ¹Таран И.В., ²Тозюк Е.Ю.,
³Черешнюк И.Л., ¹Денисюк О.Н.

Винницкий национальный медицинский университет им.
Н.И. Пирогова, ¹кафедра фармакологии, ²кафедра фармации,
³научно-исследовательский центр, Украина

Целью исследования явилось определение влияния натрия гидроген сульфида при одновременном применении с диклофенаком натрия на показатели клеточного цикла в слизистой оболочке желудка методом проточной ДНК-цитометрии.

Опыты выполнены на 24 крысах-самцах линии Вистар. Показатели клеточного цикла клеток слизистой оболочки желудка крыс определяли методом проточной ДНК-цитометрии. Проточный анализ выполнен на многофункциональном научно-исследовательском проточном цитометре «Partec PAS» (Partec, Германия).

Установлено, что монотерапия NaHS в условнотерапевтической дозе 1,5 мг/кг в/б, соответствующей 1/20 LD₅₀, не влияет на фрагментацию ДНК и показатели клеточного цикла слизистой оболочки желудка подопытных крыс, признаком чего явилось отсутствие достоверных различий исследуемых показателей в сравнении с интактной группой.

Комбинированное введение NaHS и диклофенака натрия нивелирует негативное влияние последнего на показатели клеточного цикла. Признаком антиапоптотического действия NaHS явилось достоверное уменьшение - в 1,68 раза количества клеточных событий в фазе SUB-G0G1. Зафиксировано увеличение показателей BP, фазы S и G2 + M. Таким образом, применение диклофенака натрия в сочетании с натрием гидроген водородом сульфида уменьшает количество клеток с фрагментированной ДНК и нормализует регенеративные свойства слизистой оболочки желудка.

რეზიუმე

H₂S-ის დონორის გაველენა უჯრედული ციკლის დიკლოფენაკით ინდუცირებულ ცვლილებებსა და აპოპტოზის პროცესებზე ვირთაგვების კუჭის ლორწოვან გარსში

¹ნ. ვოლოშჩუკი, ¹ი. ტარანი, ²ე. ტოზიუკი, ¹ი. ჩერეშნიუკი,
¹ო. დენისიუკი

ვინიცის ნ. პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹ფარმაკოლოგიის კათედრა; ²ფარმაციის კათედრა; ³სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა გამდინარე დნმ-ციტომეტრიის მეთოდის გამოყენებით ნატრიუმის ჰიდროგენ-სულფიდის გაველენის განსაზღვრა კუჭის ლორწოვანი გარსის უჯრედული ციკლის მაჩვენებლებზე ნატრიუმის დიკლოფენაკთან ერთდროული გამოყენებისას.

ექსპერიმენტები ჩატარდა ვისტარის ჯიშის 24 მამრ ვირთაგაზე. კუჭის ლორწოვანი გარსის უჯრედული ციკლის მაჩვენებლები განისაზღვრა გამდინარე დნმ-ციტომეტრიის მეთოდით. გამდინარე ანალიზი ჩატარდა მრავალფუნქციურ სამეცნიერო-კვლევით გამდინარე ციტომეტრზე «Partec PAS» (Partec, გერმანია).

დადგენილია, რომ მონოთერაპია NaHS-ით პირობით-თერაპიული დოზით 1,5 მგ/კგ ინტრაპერიტონეულად (რაც შეესაბამება 1/20 LD₅₀-ს) არ მოქმედებს დნმ-ის ფრაგმენტაციასა და ვირთაგვების კუჭის ლორწოვანი გარსის უჯრედული ციკლის მაჩვენებლებზე. რისი დასტურიცაა გამოკვლევითი პარამეტრების სარწმუნო ცვლილებების არარსებობა ინტაქტურ ჯგუფთან შედარებით.

NaHS-ის და ნატრიუმის დიკლოფენაკის კომბინირებული შეყვანა ახდენს უჯრედული ციკლის მაჩვენებლებზე ამ უკანასკნელის უარყოფითი გაველენის ნიველირებას. NaHS-ის ანტი-აპოპტოზური მოქმედების მაჩვენებელია უჯრედული მოვლენების სარწმუნოდ, 1,68-ჯერ შემცირება ფაზაში SUB-G0G1. დაფიქსირდა BP-ის მაჩვენებლების ზრდა ფაზებში S და G2 + M.

ამრიგად, ნატრიუმის დიკლოფენაკის და ნატრიუმის ჰიდროგენ-სულფიდის კომბინირებული გამოყენება ამცირებს ფრავმენტირებულ დნმ-იანი

მოლეკულების რაოდენობას და ახდენს კუჭის ლორწოვანი გარსის რეგენერაციული თვისებების ნორმალიზებას.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ МИОКАРДА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Квачадзе Т.И., Дгебуадзе М.А., Никобадзе Е.Г., Цагарели З.Г.

Тбилисский государственный университет им. И.А. Джавахишвили, Институт морфологии им. А. Натишвили, Грузия

Алкогольная интоксикация организма по сей день остается актуальной практической медико-социальной проблемой и часто является причиной смертности и инвалидности трудоспособного населения разных социальных групп. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016), в мире алкоголизмом страдает более 200 миллионов человек. Хроническое употребление алкоголя неизменно сопровождается поражением миокарда с развитием алкогольной кардиомиопатии (АКМП) и сердечной недостаточности, приводя к возникновению органной и системной патологии [3,8,10,14,15,16].

Алкогольная кардиомиопатия с 1996 года выделена Всемирной организацией здравоохранения в отдельную нозологическую единицу (МКБ - 142.6) и рассматривается в разделе «специфические дилатационные кардиомиопатии», в основе которой лежат алкоголь-зависимое некоронарогенное, невоспалительное и моноэтиологическое повреждение сердца, при которых традиционная лекарственная терапия (органические нитраты, β-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ) недостаточно эффективна.

По данным литературы [17], описанные и идентифицированные морфологические изменения АКМП неспецифичны, следовательно, не позволяют объяснить патогенез поражения миокарда при хроническом алкоголизме. Возможности клиники в этом направлении ограничены лишь наблюдениями аутопсийного материала. В связи с этим, особое значение приобретают экспериментальные исследования в плане необходимости разработки адекватных моделей и методов исследования [2,4,5]. Применение современных технологии морфологических исследований, в частности метода иммуногистохимии (ИГХ) расширило возможности решения диагностических задач [6,12,13]. Считаем, что только такой подход обеспечивает достоверную визуализацию различных клеточных рецепторов, ферментов, иммуноглобулинов, компонентов цитоскелета (сократительные и промежуточные филаменты). Все эти данные позволяют изучить секреторные, эксудативные и репаративные процессы на молекулярном уровне, что существенно важно, так как в большинстве случаев отравлений именно молекулярный уровень является патохимической мишенью действия яда, в том числе и этанола [9,10,17].

Целью исследования явилось определение первичных структурных и, конъюгированных с ними, молекулярных изменений миокарда, стромы и сосудов сердца при экспериментальной алкогольной интоксикации.

Материал и методы. Эксперименты проводили на беспородных белых крысах-самцах с начальной массой тела 180-200 г. Соответственно конкретным задачам, проводили 2 серии экспериментов: I серия - острая алкогольная инток-

сикация – животным (n=10) однократно внутривентриально вводили 35% раствор этанола из расчета 7 г/кг в сутки, так как эта доза, является адекватной для моделирования алкогольной висцеропатологии у крыс, что обуславливает достаточно быстрое развитие типичных для алкоголя поражений внутренних органов, однако не сопровождается массовой гибелью животных и квалифицируется как DL 50 [2].

II серия - моделирование хронической алкогольной интоксикации: животных (n=10) помещали в отдельные клетки, оснащенные трубочкой-поилкой объемом 50 мл; животные потребляли ежедневно 35% раствора этанола с сахаром (150.0 г сахара на 1000 мл спирта) в течение месяца вместо воды, параллельно фиксировали суточное количество потребления алкоголя [1]. В III серию вошли животные без каких-либо воздействий - условная «норма», (n=5). Животные содержались в стандартных условиях вивария на полноценном рационе. В I группе эксперимента материал забирался спустя 3 часа после инъекции, во II группе – спустя 30 суток с начала опыта. Все болезненные процедуры и эвтаназию животных проводили с соблюдением рекомендаций «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes» (European Treaty Series №№123,170 1986,2009), а также протоколов комиссии по этике при Тбилисском государственном Университете им И.А. Джавахишвили.

Для гистологического и иммуногистохимического исследования иссекали кусочки миокарда из стенки левого и правого желудочков, использовали как поперечные, так и продольные срезы с сохранением клапанного аппарата и сосочковых мышц, материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заключали в парафин и окрашивали гематоксилином и эозином (H&E).

Парафиновые срезы толщиной 5 мкм. для иммуногистохимических исследований использовали по следующим антителам: - Vimentin V9 («Leica», Catalog No: PA0640) для экстрацеллюлярного матрикса, CD31 1A10 («Leica», Catalog No: PA0250) и CD34 QBEnd/10 («Leica», Catalog No: PA0212) - маркеры эндотелиальных клеток. Степень повреждения клеточных ядер оценивали активностью экспрессии преапоптозного протеина p53 D0-7 («Leica», Catalog No: PA0057). Содержание и активность коллагена IV типа в базальной мембране - по степени окраски «Direct Red 80» («Sigma», Aldrich, USA). Оценку интенсивности экспрессии CD31, CD34 и Vimentin - производили с использованием компьютерной программы Immuno Membrane version 1.0 I [11,18]: слабая окраска 1+, средняя окраска 2+, сильная окраска 3+ степень; экспрессию p53 определяли по программе Immuno Ratio, просчитывали 10 окрашенных

полей зрения для каждого маркера. Статистический анализ проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Office Excel 2007, различия результатов считали достоверными при значении $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При острой алкогольной интоксикации на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, отмечалась гиперемия структур три- и бicuspidальных, а также аортальных клапанов с отчетливой деформацией ввиду отека (рис. 1), количество расширенных капилляров в обеих желудочках визуально, в сравнении с нормой увеличено, субэндокардиально присутствовал отек миокарда с дезорганизацией и эозинофилией стромы (рис. 2). Окраской гематоксилином и эозином выявлялось не только диффузное закрашивание изученных клапанов, но и четкая фокальная гомогенизация миокарда, особенно в местах клапанно-миокардиального сращения (рис. 3).

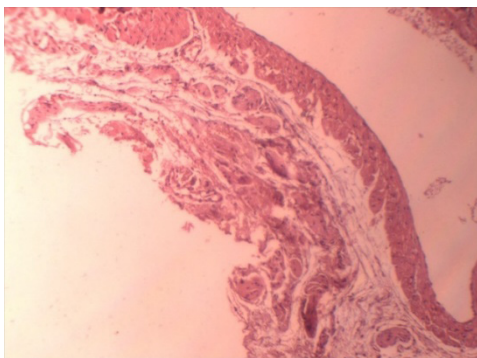


Рис. 1. Острая интоксикация этанолом. Отек и деформация аортального клапана крысы, H&E, X160

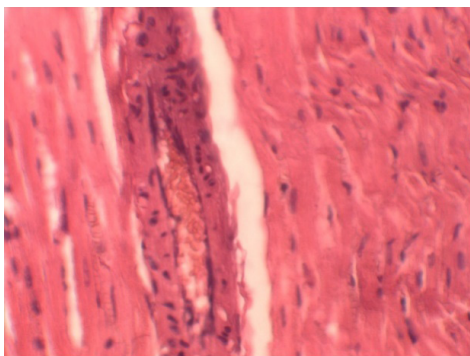


Рис. 2. Острая интоксикация этанолом. Левый желудочек крысы. Отек миокарда, дезорганизация и эозинофилия стромы, H&E, X160

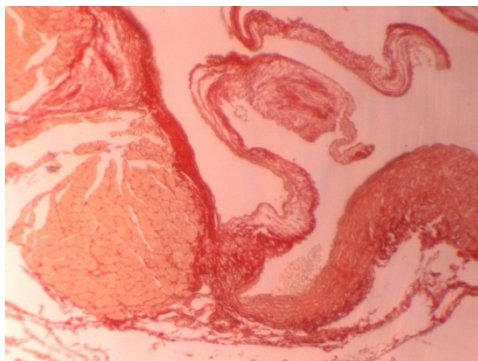


Рис. 3. Острая интоксикация этанолом, отек и набухание скелетных структур митрального клапана крысы, H&E, X160



Рис. 4. Острая интоксикация этанолом, миокард левого желудочка крысы, диффузно-фокальная экспрессия CD34. Иммунопероксидазная реакция (отмечены локусы экспрессии *), X160

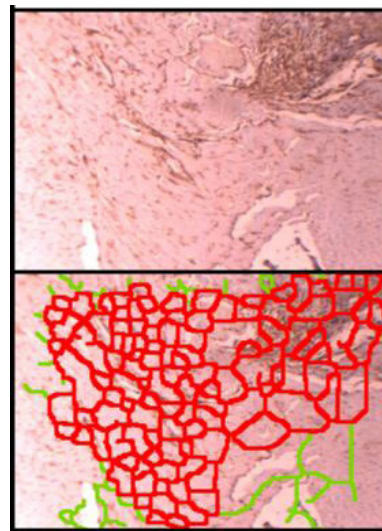


Рис. 5. Острая интоксикация этанолом, миокард левого желудочка крысы, экспрессия виментина в стромальных структурах в пределах условной «нормы». Иммунопероксидазная реакция, *, X160

В глубоких слоях мышечных волокон из левого желудочка выявлялась диффузно-фокальная фоновая, неоднородная по распределению, экспрессия CD 34 от слабой (1+) до средне-четкой (2+) (рис. 4). Активность CD31 в основном равномерно слабофоновая, единичные мелкие очаги продукта реакции имеют слабо-умеренную окраску (1+).

Активность белка p53 - одного из критериев оценки апоптоза, в остром опыте не определялась. Экспрессия виментина, по окраске и расположению продукта реакции, не отличалась от «нормы» (рис 5).

Во II серии эксперимента (хроническая интоксикация этанолом) количество потребляемого алкоголя регистрировалось по объему жидкости в соске поилке. В течение первой недели суточное потребление этанола составило 5,0 - 8,0 мл, при этом, первые 5 суток животные потребляли 2,0 - 3,0 мл. Суточное потребление этанола возрастало спустя 8 - 10 суток с начала опыта и достигало 15.0 -20.0 мл в конце эксперимента (30 суток).

При хронической интоксикации этанолом клапанные структуры отечны; интенсивное набухание с расщеплением волокон коллагена имеет место в митральном клапане. Изменения миофибрилл заключаются в гомогенизации и потере поперечной исчерченности, особенно, в волокнах миокарда левого желудочка. Следует отметить вакуолизацию миоцитов, окруженных расширенными полнокровными сосудами, некроз клеток с фибринозным экссудатом, некротический васкулит (рис. 6).

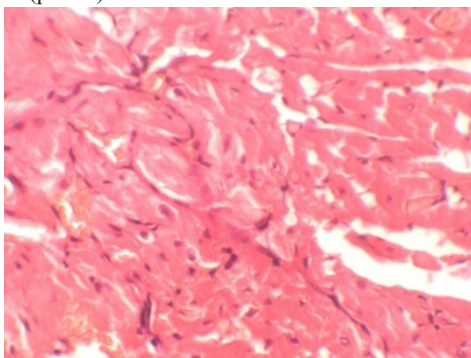


Рис. 6. Хроническая интоксикация этанолом, миокард левого желудочка крысы, гомогенизация и потеря поперечной исчерченности в миофибриллах, вакуолизация саркоплазмы, Н&Е, X160

Иммуногистохимические изменения в микроциркуляции миокарда регистрировались экспрессией CD31 и CD34: бледно-розовая точечная окраска всегда была локализована в соответствующих субэндокардиальных локусах. В местах нормальной структуры экспрессия была умеренно интенсивной. Активность эндотелиоцитов de novo выявлялась в субэпикардиальных участках в виде умеренной экспрессии CD34 (2+). Следует отметить, высокую частоту экспрессии CD34 (3+) в стенках крупных сосудов и в периваскулярных пространствах. Реакция на CD34 указывает на разрастание богатой сосудами молодой соединительной ткани (рис.7). Следовательно, потребление этанола в течение 30 суток приводит не только к некрозу миоцитов стромы, но и к коллагенизации и фиброзу. Реакция, ассоциированная с «Direct Red 80», имела место в субсарколеммальной зоне, местами вокруг сдавленных, истонченных и некротически измененных мышечных волокон регистрировались мелкие очаги фиброза (рис.8).

Аналогичную динамику повреждения наблюдали в отношении виментина с предельно четкой визуализацией продукта реакции в матриксе, в околоклапанной зоне и вокруг крупных сосудов (3+) (рис. 9).

На клеточном уровне в обоих желудочках определяли локусы миокарда, соответствующие умеренно выраженной экспрессии белка p53 (2+). (рис. 10). Исследованием 10 окрашенных полей зрения миокарда, в среднем - 13% просчитанных ядер выявлена позитивная реакция на p53.0.

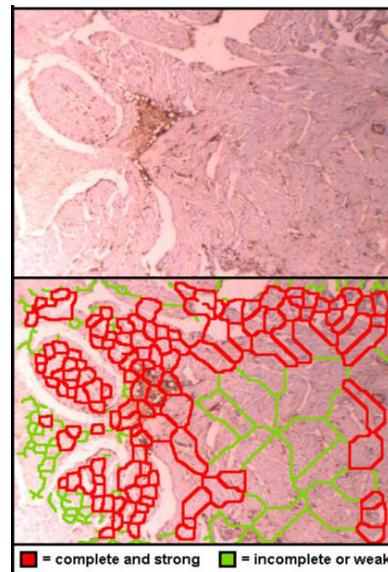


Рис. 7. Хроническая интоксикация этанолом, экспрессия CD34 в субэпикардиальных участках миокарда левого желудочка крысы. Иммунопероксидазная реакция, *, X160

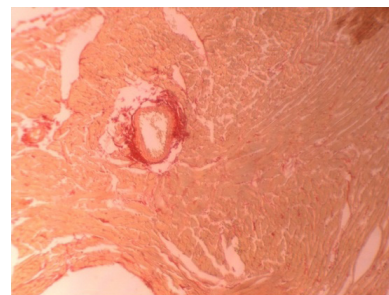


Рис. 8. Хроническая интоксикация этанолом, миокард левого желудочка крысы, просматриваются кровеносные капилляры с четкой визуализацией коллагена IV типа. Окраска «Direct Red 80», X180

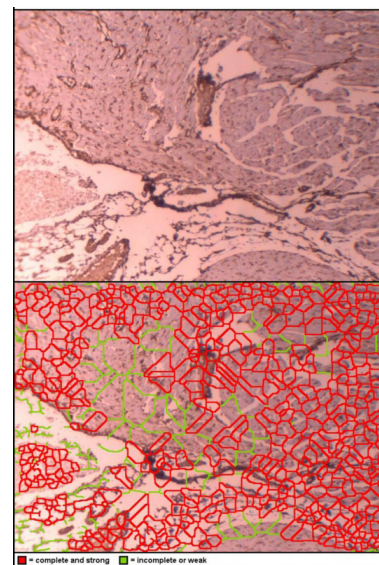


Рис. 9. Хроническая интоксикация этанолом, миокард левого желудочка крысы. Экспрессия виментина в виде диффузно-фоновой окраски мышечных волокон. Иммунопероксидазная реакция, *, X160

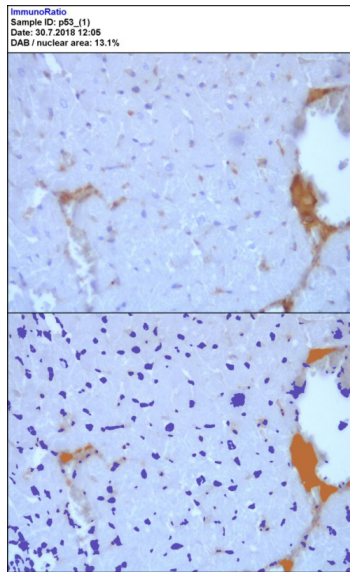


Рис. 10. Хроническая интоксикация этанолом. Экспрессия p53 в части кардиомиоцитах левого желудочка крысы в виде очагового прокрашивания ядер. Фоновая докраска ядер гематоксилином в интактных зонах. Иммунопероксидазная реакция, *, X160

Заключение. Таким образом, исследование миокарда правого и левого желудочков крыс при разных режимах потребления этанола выявило общие изменения как со стороны кардиомиоцитов, так и элементов внеклеточного матрикса – базальной мембраны, соединительной ткани и сосудов. Расстройство микроциркуляции, спустя 3 часа после внутрибрюшинной инъекции этанола приводит к острой гипоксии миокарда, и вакуолизации саркоплазмы.

При хронической (30 суток) интоксикации этанолом нарушения микроциркуляции усугубляются, однако ведущее значение приобретает повреждение сократительного аппарата в виде спектра изменений: потеря поперечной исчерченности, вакуолизация саркоплазмы, миолиза, что несомненно говорит в пользу кардиотоксического механизма поражения. Одновременно, в стенке мелких артерий и между миофибриллами появляются структуры, идентичные коллагену IV типа, что, возможно, свидетельствует о частичном расщеплении коллагенопродуцирующих белков и гликоконъюгированных связей мембранных лектинов, с выходом во внеклеточное пространство [7]. Маркер соединительнотканых структур - виментин, продуцируется в фибробластах, макрофагах, эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры. Известно, что виментин специфически связывает клетки фибробластного ряда, ответственные за продукцию проколлагеновых белков. В полном соответствии с этим обнаруживались локусы повышенной экспрессии коллагена IV типа в сосудах миокарда. В интактной сердечной мышце виментин-позитивные участки распределяются среди кардиомиоцитов, образуя тонкую строму, количество которой нарастает с прогрессией сердечной недостаточности [17]. Повышение экспрессии виментина в нашем эксперименте указывает на запуск динамических механизмов поражения миокарда, реализуемых по типу очагового кардиосклероза.

Данные по иммуногистохимии p53 указывают на то, что в наших условиях эксперимента, гомеостаз сердечно-мышечной ткани изменен, хотя полноценной информации

о роли p53 в поддержании физиологического равновесия в миокарде в настоящее время нет [6,13]. Возможной причиной экспрессии p53 при хронической интоксикации этанолом можно считать нарушение Cre-loxP- опосредованной регуляции кардиальных транскриптом, дезорганизацию архитектоники, вызванной биологическим и метаболическим стрессом [13]. Инициацией кардиосклероза также можно считать проявление эффектов p53, как фактора, формирующего критическую точку нарушения внутримиекардиальной регуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова Э.Н., Полянский В.Б., Никольская К.А. и др. Мозг и алкоголь. М. Наука.,1984. 224
2. Шельгин К.В. Кирпич И.А., Леонтьев В.Я. Использование лабораторных животных в токсикологическом Эксперименте (Методические рекомендации) – Лаборатория экспериментальной патоморфологии.
3. Balakrishnan R, Allender S, Scarborough P, Webster P, Rayner M. The burden of alcohol-related ill health in the United Kingdom. Public Health. 2009. V.31. №3. P.366-373
4. Becker H. C, Ron D. Animal models of excessive alcohol consumption: Recent advances and future challenges, j. alcohol., 2014,48(3): 205–208.
5. D'Souza El-Guindy N.B, Kovacs E. J, De Witte P, Spies C, Littleton J.M. and others. Laboratory models available to study alcohol-induced organ damage and immune variations; choosing the appropriate model. Alcohol Clin Exp Res. 2010 Sep 1; 34(9): 1489–1511.
6. Fernández-Solà J, Fatjó F, Sacanella E, Estruch R, Bosch X, Urbano-Márquez A, Nicolás JM- Evidence of apoptosis in alcoholic cardiomyopathy. Hum Pathol. 2006 Aug;37(8):1100-10.
7. Gabius HJ. How to Crack the Sugar Code. Folia Biol (Praha). 2017;63(4):121-131.
8. George A1, Figueredo VM. Alcoholic cardiomyopathy: a review. J Card Fail. 2011 Oct;17(10):844-9.
9. Gerstein M. B A Kundaje.,A, HariharanM,et. al. Architecture of the human regulatory network derived from ENCODE data. Nature, 2012, 489 (7414): 91-100.
10. Gonçalves A., Jhund PS, Claggett B, Shah AM, Konety S, Butler K, Kitzman DW, Rosamond W, Fuchs FD, Solomon SD. Relationship between alcohol consumption and cardiac structure and function in the elderly: the Atherosclerosis Risk In Communities Study, Cardiovasc Imaging.2015 Jun;8(6).
11. Helin H. O., Tuominen V. J., Ylilinen O, Helin H.J., Isola J. - Free digital image analysis software helps to resolve equivocal scores in HER2 immunohistochemistry, Virchows Arch,2016, 468: 191–198.
12. Hong B. K, Kwon H. M, Byun K. H, Kim D, M.D., Cho E.Y, Kang T.S, Kang S. et.al. Apoptosis in Dilated Cardiomyopathy. Korean J Intern Med. 2000 Jan; 15(1): 56–64.
13. Mak T.W., Hauck L, Grothe D., Billia F. - p53 regulates the cardiac transcriptome - PNAS 2017, February 28,114 (9) 2331-2336.
14. Maisch. B. Alcoholic cardiomyopathy. Herz, 2016; 41(6); 484-493.
15. Mostofsky E, Chahal HS, Mukamal KJ, et al. Alcohol and immediate risk of cardiovascular events: A systematic review and dose-response meta-analysis. Circulation. 2016;133(10):979–987.
16. Popjes E.D. Alcoholic Cardiomyopathy. Updated:Dec18, 2014 Drugs & Diseases > Cardiology
17. Radu R.I, Bold A, Pop O.T, MĂLĂESCU D.GH, Gheorghisor I. MOGOANTĂ L. Histological and immunohistochemical

changes of the myocardium in dilated cardiomyopathy. Rom. J. Morphol Embryol. 2012, 53(2):269–27

18. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to Image J: 25 years of image analysis. Nat Methods. 2012;9(7):671–5.

SUMMARY

HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE OF THE MYOCARDIUM DURING ALCOHOL INTOXICATION IN THE EXPERIMENT

Kvachadze T., Dgebuadze M., Nikobadze E., Tsagareli Z.

I. Javakhishvili Tbilisi State University; Al. Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia

The purpose of this study was to identify early structural and conjugated with them molecular changes in the myocardium, stroma and blood vessels under experimental alcohol intoxication, with histological and immunohistological methods. The experiments were carried out on white male rats with initial body weight 180-200gg. Accordingly, specific tasks were carried out 2 series of experiments: I series - acute alcohol intoxication, II series - chronic alcohol intoxication.

The study of the both myocardium ventricles at different regimes of ethanol consumption revealed changes in cardiomyocytes and extracellular matrix - basal membrane, connective tissue and vessels. Microcirculation disorder, after 3 hours of ethanol intraperitoneal injection leads to acute myocardial hypoxia, and sarcoplasm vacuolization. Under chronic (30 days) ethanol intoxication, microcirculatory disturbances are aggravated, however, it becomes important the damage of the contractile apparatus in the form of a spectrum of changes: the myolysis, the vacuolization of the sarcoplasm. At the same time, in the wall of small arteries and between myofibrils structures identical to type IV collagen appear. The increase of Vimentin expression, in our experiment, indicates the starting of myocardial damage dynamic mechanisms, realized by the type of focal cardiosclerosis.

Data on immunohistochemistry of p53 revealed that under our experimental conditions, the homeostasis of the cardiovascular tissue has changed. The initiation of cardiosclerosis can also be considered as the manifestation of p53 effects, as a factor forming a critical point of intramyocardial regulation disturbance.

Keywords: Alcohol intoxication, myocardium, immunohistochemistry, angiogenesis, vimentin, p53.

РЕЗЮМЕ

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ МИОКАРДА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Квачадзе Т.И., Дгебуадзе М.А., Никобадзе Е.Г., Цагарели З.Г.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Институт морфологии им. А. Нативили, Тбилиси, Грузия

Целью настоящего исследования явилось выявление первичных структурных и конъюгированных с ними молеку-

лярных изменений миокарда, стромы и сосудов сердца при экспериментальной алкогольной интоксикации, гистологическими и иммуногистологическими методами. Эксперименты проводили на беспородных белых крысах- самцах с начальной массой тела 180-200 г. Соответственно конкретным задачам проводили 2 серии экспериментов: I серия - острая алкогольная интоксикация, II серии - хроническая алкогольная интоксикация.

Исследование миокарда обеих желудочков при разных режимах потребления этанола выявило общие изменения как со стороны кардиомиоцитов, так и элементов внеклеточного матрикса – базальной мембраны, соединительной ткани и сосудов. Расстройство микроциркуляции, спустя 3 часа после внутривентрикулярной инъекции этанола приводит к острой гипоксии миокарда, и вакуолизации саркоплазмы.

При хронической (30 суток) интоксикации этанолом нарушение микроциркуляции усугубляются, однако ведущее значение приобретает повреждение сократительного аппарата в виде спектра изменений: миолиз, вакуолизация саркоплазмы. Одновременно, в стенке мелких артерий и между миофибриллами появляются структуры, идентичные коллагену IV типа. Повышение экспрессии виментина в нашем эксперименте указывает на запуск динамических механизмов поражения миокарда, реализуемых по типу очагового кардиосклероза.

Данные по иммуногистохимии p53 указывают на то, что в наших условиях эксперимента гомеостаз сердечной мышечной ткани изменен. Инициацией кардиосклероза также можно считать проявление эффектов p53, как фактора, формирующего критическую точку нарушения внутримиекардиальной регуляции.

რეზიუმე

მიოკარდიუმის ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური პროფილი ექსპერიმენტული ალკოჰოლური ინტოქსიკაციის დროს

თ. კვაჭაძე, მ. დგებუაძე, ე. ნიკობაძე, ზ. ცაგარელი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ა. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარამოადგენდა ექსპერიმენტული ალკოჰოლური ინტოქსიკაციის დროს გულის სტრომასა და სისხლძარღვებში მიმდინარე პირველადი სტრუქტურული და მასთან კონიუგირებული მოლეკულური ცვლილებების იდენტიფიცირება ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოლოგიური მეთოდებით. ექსპერიმენტი ჩატარდა უხაზო თეთრ მამრ ვირთაგვებზე სხეულის საწეისი მასით 180-200 გრამი. ჩატარდა ექსპერიმენტების ორი სერია: I სერია - მწვავე ალკოჰოლური ინტოქსიკაცია, II სერია - ქრონიკული ალკოჰოლური ინტოქსიკაცია.

გულის მარცხენა და მარჯვენა პარკუჭებში გამოავლინდა ცვლილებების საერთო სურათი კარდიომიოციტებში, შემავრთებელ ქსოვილსა და სისხლძარღვებში. ეთანოლის ინტრავენტრიკული ინექციიდან 3 საათის შემდეგ აღინიშნა მიკროცირკულაციის მოშლა, სარკოპლაზმის ვაკუოლიზაცია.

ქრონიკული (30 დღე) ალკოჰოლური ინტოქსიკაციის დროს წამყვანი როლი ენიჭება შემკუმშავი აპარატის დაზიანებას – მნიშვნელოვანია: განიზოლიანობის

დაკარგვა, სარკოპლაზმის ვაკუოლიზაცია, მიოლიზი. პარალელურად, მცირე ყალიბის არტერიების კედლებში და მიოფიბრილებს შორის ვლინდება სტრუქტურები, რომლებიც IV ტიპის კოლაგენის იდენტიურია. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგებმა აჩვენეს ვიმენტინის ექსპრესიის მატება ნორმასთან შედარებით ექსპერიმენტის 30-ე დღეს, რაც შემდგომში იწვევს ფი-

ბრინოგენეზსა და კარდიოსკლეროზის განვითარებას. პრეაპოპტოზური ცილის p53 ექსპრესია ამავე ვადაზე მიუთითებს მიოკარდიუმის ჰომეოსტაზის შეცვლაზე, რაც შესაძლოა, იყოს ფაქტორი, რომელიც ასევე წარმოადგენს ინტრამიოკარდიული რეგულაციის დარღვევის მანიშნებელ წერტილს და საბოლოო ეფექტის სახით იწვევს კარდიოსკლეროზის ინიცირებას.

EFFECT OF ESTROGENS ON THE FLUORESCENCE INTENSITY OF CATECHOLAMINES IN THE LIMBIC-HYPOTHALAMIC STRUCTURES OF THE BRAIN

Timofiychuk I., Savchuk T., Shvets V., Slobodian K., Slobodian O.

State Higher Educational Institution "Bukovinian State Medical University", Ukraine

In scientific works of recent years, there is much evidence that sex hormones are actively involved in the processes of neurogenesis, synaptogenesis. The high incidence of Alzheimer's disease in women during menopause pushes scientists into thinking about the influence of sex hormones on the development of neurodegenerative diseases. Studies, which goal is to analyze the effect of sex hormones on the functions and morphology of various parts of the brain, are particularly relevant. Alzheimer's disease (AD) is the cause of significant cytoarchitectonic changes in brain structures that are responsible for cognitive functions. The frontal lobes that are responsible for decision-making, personality, movement, speech are also affected; parietal lobe, which controls speech, tactile sensations, spatial and temperature sensations, and tonsils, which are responsible for emotional control. In AD, amyloid plaques and neurofibrillary tangles accumulate in all these structures. One of the mechanisms of neuroprotective action of estrogens is a decrease in the accumulation of amyloid. The age-related decrease in the concentration of sex hormones is the cause of various neuroendocrine changes and is accompanied by a decrease in brain volumes, neuron sizes, dendrites, apoptosis, neurodegenerative processes, manifested by a change in behavioral responses [12].

Electron microscopy data indicate the presence of membrane estrogen receptors (ER) in the prefrontal cortex, the dorsal striatum, the accumbens core, the hippocampus, the cerebellum, the blue spot, the medulla oblongata, in the suture nuclei, which confirms the role of sex hormones in learning and memory processes [14]. There is an evidence that estrogens affect cognitive function by changing transmission in neurotransmitter systems. The location of estrogen receptors at the sites of synthesis of neurotransmitters is of great clinical importance, since estrogens modulate fast effects, changing the electrical excitability of neurons, the functioning of synapses. In the basis of neurochemical mechanisms of the development of cognitive disorders, in addition to the hormonal component, the leading role belongs to noradrenergic and serotonergic neurotransmission in the structures of the brain [12]. So astrocytes of the cerebral cortex, which contain a certain amount of glycogen and are a reservoir of energy for neurons, are under noradrenergic control. Norepinephrine (NA) is produced in the neurons of a blue spot that is in the midbrain and innervates 70% of the cortex and limbic forebrain, and is also responsible for acquiring new information,

working memory and memorization. The hippocampus has a rich noradrenergic innervation from the blue spot. A high level of serotonin is determined: in the nuclei of the suture, hypothalamus, frontal cortex, hippocampus [2]. Serotonergic innervation of the hippocampus originates from the spinal cord and middle nuclei, 21% of the neurons form synapses with GABAergic neurons and are modulated by the administration of estradiol [17]. Serotonergic neurons of the seam nuclei form upward pathways to the cerebellum, limbic system, basal ganglia and cortex [9,13]. Morphologically, memory substrates are based on synaptic activity and modeling of neural networks. Neurogenesis in the adult brain actively occurs in the dentate gyrus and subventricular region and is a necessary condition for memory and learning processes. The number of new cells, the synaptic density depends on estrogens and decreases dramatically after ovariectomy [17]. There is a close relationship between ovarian and serotonergic system in learning and memory, due to inhibition of monoamine oxidase by serotonin (CT), which promotes the inactivation of serotonin [14].

It is shown that in the menopausal period, after pregnancy with hypoestrogenia, anxiety conditions and bipolar disorders develop in women. Studies in rats have shown that ovariectomy causes a significant decrease in the levels of CT, HA and the number of serotonin 5-HT₁ receptors in the hippocampus [4,13]. The study of central noradrenergic and dopaminergic systems has shown that in females in different parts of the brain the content of catecholamines is 2-3 times higher than in males. This correlates with the increased activity of catecholamine synthesis enzymes in females and the large size of the blue spot, the main noradrenergic source of brain formation [4,9,14].

Serotonergic system in the brain of female rats also develops more than in males. Estrogens affect in such a way that the adaptive systems of females are more dynamic, reliable, economical and have greater reserve power [6]. Age and surgical decline in the level of estrogen may cause the neurodegenerative changes, the pathophysiological mechanisms of development of which depend on the activation or inhibition of the catecholaminergic system of the brain. There is a lot of data about the effect of estrogens on the synthesis and production of serotonin, serotonin receptors, dopamine [7,12]. The study of the effect of estrogens as neuroprotectors in neurodegenerative diseases during menopause showed contradictory facts. While aging the concentration of sex hormones decreases, but the use of hor-

mones to treat cognitive impairment of menopause is ineffective in 20% of cases due to possible action through neurotransmitter systems of the brain, and the effect of estrogen deficiency on norepinephrine levels has not been studied enough, which determined the relevance and novelty of our study. [1,11].

The purpose of our study is to establish the effect of hypoes-trogenia on the level of catecholamines of the limbic-hypothalamic system of the brain.

Material and methods. The study was performed on 30 not-pedigreed female rats aged 4-5 months weighing 200-220 g. and 20 months weighing 300-320 grams. Animals were kept in vivarium conditions under the usual light regime, with free access to water and a standard nutritious diet. The animals were divided into several groups: the control group 4-5 month old who underwent a false operation, the study groups: 4-5 monthly ovariectomized and a group of 20 monthly rats that had no estrous cycles completely [7].

Ovariectomy was performed according to the method of Ya.M. Kabak. A cut of the skin was made in the lumbar region, then an incision was made into the abdominal cavity, an ovary with an oviduct and an upper part of the uterine horn were pulled out through the incision, after which it was removed and the procedure repeated on the other side [5]. Surgical intervention was performed under general calypsol anesthesia, 0.75 mg / kg body weight was administered intraperitoneally. The animals were euthanized under light ether anesthesia in accordance with the international principles of the European Convention for the Protection of Vertebrates used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 1985), the decisions of the First National Congress on Bioethics (Kiev, 2000).

The determination of monoamines was carried out by the Falk-Ovman method [16] in the modification of A.Yu. Budantsev [3]. For this, the brain was quickly removed in the cold place, fixed in liquid nitrogen. Cryostat sections were made, they were carried out in freeze drying under a vacuum of 0.66 x 10⁻⁵ -10⁻⁶ kPa. The dried sections were treated with para-form vapors. The method is based on the condensation reaction of monoamines with formaldehyde with the formation of fluorescent compounds. Keto-tautomers of the reaction products form a luminescent complex that gives emerald green fluorescence upon irradiation with visible blue-violet light. The method of cytospectrofluorimetry was used to quantitatively measure the luminescence intensity of catecholamines in brain structures. After that, fluorescence intensity measurements of catecholamines were carried out with the help of the ML-4 fluorescence microscope with the FMEL-1A microphotometric packing with a probe diameter of 0.5 mm and an output voltage of 900 V. For the determination of catecholamines, a 6 nm light filter with a wavelength of 480 nm was used. 50 measurements were made in each preparation in the studied structures and 50 background measurements, the difference in the obtained parameters was calculated. In a week the fluorescence intensity of monoamines was determined in the limbico-hypothalamic structures of the brain (hippocampus, amygdala complex, brain septum, hypothalamus) and expressed in conventional units. The histological preparations stained with toluidine blue by the Nissl method were studied with the Biolam Lomo C11 light-optical microscope, assessing the shape and dimensions of the neurons, and the intensity of the staining [18].

Statistical analysis of the data was carried out using a package of applied programs ("StatSoft" USA and "Stat Graf"). The data obtained in the research and control groups were compared. The following statistical indicators were calcu-

lated: arithmetic mean, mean deviation, standard error. The Student's parametric t-criterion was used to assess the differences in the mean values for a normal character of the distribution of sample populations. The quantitative results of the studies are presented in the tables in the form of mean arithmetic values and their standard errors. Statistically significant changes were considered for p<0.05.

Results and their discussion. In addition to hormonal regulation, the universal neurochemical mechanism is controlled by the catecholaminergic system of the brain. The higher the level of catecholamines, the higher cognitive functions, which is determined by the effect of catecholamines on neuronal energy metabolism [1].

Tables 1-4 show the effect of ovariectomy on the level of catecholamines (noradrenaline and epinephrine) in the limbic-hypothalamic complex of the brain. Constitutionally, in animals of the control group, the highest degree of fluorescence of catecholamines was observed in the paraventricular, ventromedial, arcuate nucleus of the hypothalamus; in the terminal strip of the amygdaloid complex, in the CA₃ field of the hippocampus. In the nuclei of the striate and reticular groups of the septum (Table 1), ovariectomy caused a decrease in the fluorescence of catecholamines compared with the control group: in both dorsal, lateral, medial, terminal band and diagonal ligament nuclei, a significant decrease in the fluorescence of catecholamines in 1.66, 1.87, 1.37, 1.51, 1.36, 1.36 times, respectively. In the third study group, there was a significant decrease in the level of catecholamines, relative to the control group, in 2.7, 2.9, 2.8, 2.5, 2.2, 2.12, respectively, in all investigated nuclei, respectively. The obtained data confirm the fact that age modifies the neurochemical status of neurons of the brain and aging is accompanied by a significant decrease in the level of catecholamines against the background of a decreased level of estrogens [1].

In the nucleus of the anterior hypothalamus (Table 2), ovariectomy caused a decrease in the level of catecholamines, in paraventricular 2.89 times, in preoptikomedial 2.72 times, in preopticolateral 2.7 times, in arcuate 2.73 times, in the ventromedial in 2.43 times. In the older age group, the decrease in the fluorescence of catecholamines in the nuclei of the hypothalamus: 5.14, 4.62, 3.68, 5.03, 3.9 times, respectively, which is explained by an increase in the synthesis of sex hormones by the adrenal cortex in sexually mature 4-5 month old rats and has an adaptive character. In 20 monthly rats, a significant sharp decrease in the level of catecholamines in all nuclei of the hypothalamus was observed: in 4.4, 4.62, 3.68, 5.03, 4.7 times, respectively.

A similar tendency in the age-related decline of catecholamines is observed in the arcuate and ventromedial nuclei of the hypothalamus. It is known that a number of enzymes participate in the metabolism of catecholamines, among which the main degradation enzymes are monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase (MAO and KOMT). Also in the data obtained by other researchers, it was noted that with increasing age, the activity of MAO and KOMT enzymes in the hypothalamus of rats increased. The observed decrease in the level of catecholamines in the study groups may be due to the activation of MAO, which arose because of estrogen deficiency [7].

In the amygdala nuclei there is a tendency to decrease the fluorescence of catecholamines in all investigated nuclei after ovariectomy and in old rats, but especially these changes are expressed in the region of the terminal strip: ovariectomy caused a decrease of 3.4 times, and the age decrease was fixed 6.68 times. In all structures, the obtained ones had a high degree of reliability.

Table 1. Intensity of fluorescence of catecholamines (conventional units) in striate and reticular group nuclei of the septum ($M \pm m$)

Observation group	Name of the nucleus					
	Dorsal	Lateral	Medial	Adjacent	Adjacent to the terminal band ligament	Diagonal ligament
Rats pseudo-operated	160,3±5,12	200,8±7,34	121,4±5,32	159,3±6,56	144,8±2,34	156,4±4,56
Rats with ovariectomy	96,45±3,45*	107,12±6,34*	88,14±4,35*	105,32±8,37*	106,12±6,58*	114,67±7,45*
Rats 20 months	59,32±3,67** ***	68,24±4,78** ***	45,23±3,87** ***	61,34±3,98** ***	65,65±2,34 ** ***	73,56±2,87** ***

note: here and in the following tables, the reliability of the changes:

* - in animals with ovariectomy relative to false-operated animals, ** - in animals 20 months. relative to false-operated animals,

*** - in animals 20 months relative to animals with ovariectomy. $p < 0.005$

Table 2. Intensity of fluorescence of catecholamines (conventional units) in the nuclei of the hypothalamus ($M \pm m$)

Observation group	Name of the nucleus				
	Paraventricular	Preopticomедial	Preopticolateral	Arcoat	Ventromедial
Rats pseudo-operated	650,3±8,56	548,4±8,53	454,7±5,89	580,3±7,95	460,2±8,24
Rats with ovariectomy	224,35±4,34*	201,34±3,67*	164,23±2,45*	212,2±8,98*	189,23±7,34*
Rats 20 months	146,23±6,34** ***	118,45±4,76** ***	123,34±3,29 ** ***	115,23±5,29** ***	96,67±2,99 ** ***

Table 3. Fluorescence intensity of catecholamines (conditional units) in the nuclei of the amygdaloide complex ($M \pm m$)

Observation group	Name of the nucleus			
	Corticomedial	Central	Basolateral	Terminal strip
Rats pseudo-operated	121,3±3,27	294,8±7,39	168,4±4,76	301,4±11,23
Rats with ovariectomy	45,21±2,35*	76,34±1,29*	48,56±1,11*	87,23±2,15*
Rats 20 months	19,23±1,17 ** ***	48,56±1,67 ** ***	23,26±1,91 ** ***	45,36±1,32 ** ***

Table 4. Fluorescence intensity of catecholamines in the fields of the hippocampus (conventional units) in n ($M \pm m$)

Observation group	Hippocampal field		
	CA ₁	CA ₂	CA ₃
Rats pseudo-operated	104,3±3,29	134,8±4,26	204,4±6,25
Rats with ovariectomy	32,42±1,25*	35,67±1,79*	32,14±2,11*
Rats 20 months	13,25±0,49** ***	18,34±0,89** ***	23,56±1,18** ***

In the hippocampus (Table 4) of mature females (4-5 months) after ovariectomy, there is a significant decrease in the fluorescence of catecholamines in all fields of the hippocampus, especially a strong decrease occurred in the field CA₃ to 6.35 times, relative indicators CA₁ and CA₂ 3.2 and 3.7 times, respectively. The tendency to decrease the level of biogenic amines in the field of CA₃ is also maintained in old rats (20 months) 8.67 times and 7.87 and 7.35 times in the fields CA₁ and CA₂. In all the study groups, the changes were of a reliable nature.

Histological studies have established that in the fields CA₁ and CA₂ of the hippocampus, normochromic neurocytes predominate. Neurocytes of the CA₃ field are large in size and larger in number of hyperchromic cells (Fig. 1,2).

Ovariectomy caused a decrease in the density of the location of neurocytes in the field of the CA₃ hippocampus, in places enlightenment of the neuropil, the number of altered cells, hyperchromic neurocytes, basophilous coloration of neurons and karyoplasm, nucleus with signs of karyopcnosis increases. A

similar tendency is maintained in animals of the older age group, but the structural changes are deeper (Fig. 3,4).

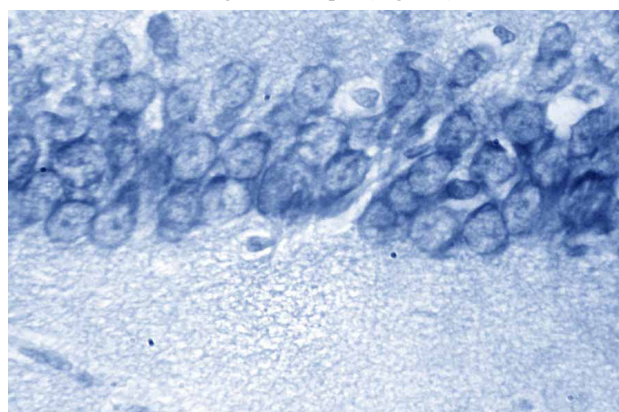


Fig. 1. Structural organization of the CA₁ field of the rat hippocampus is 4 months. Staining by Nissl. $\times 400$

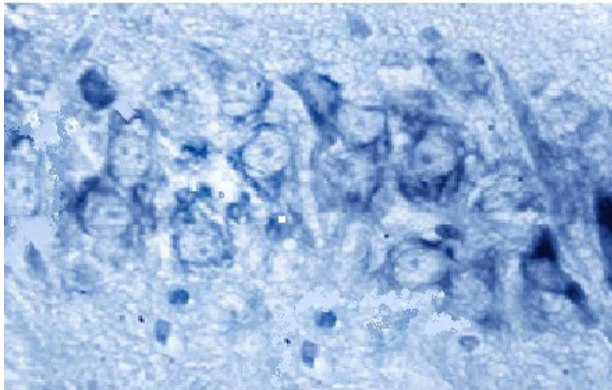


Fig. 2. Structural organization of the CA₃ hippocampal field of the rat for 4 months. Staining by Nissl. ×400

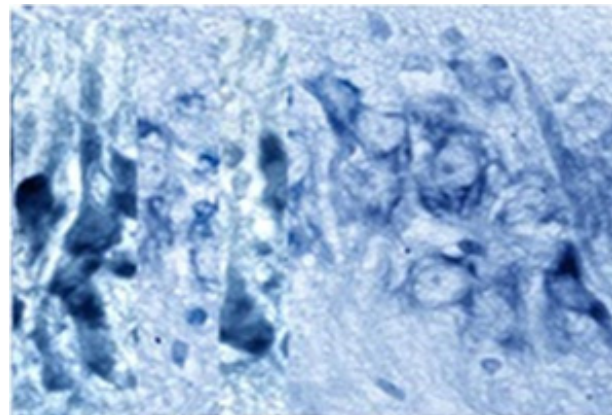


Fig. 3. Structural organization of the CA₃ hippocampal field of the rat for 4 months, after ovariectomy. Staining by Nissl. ×400

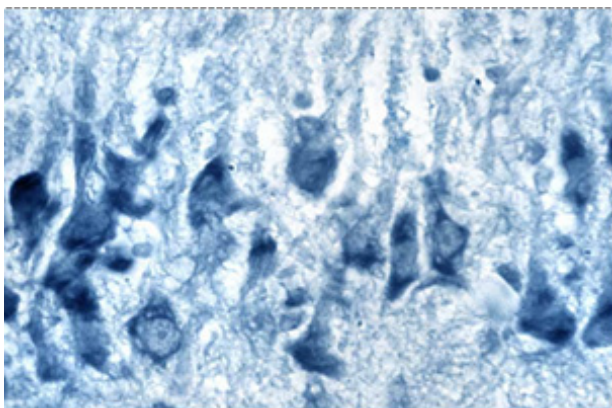


Fig. 4. Structural organization of the CA₃ field of the rat hippocampus is 20 months. Staining by Nissl. ×400

On micropoles of the mediobasal hypothalamus are located round-shaped, normochromic, with rounded cores and basophilic breast (Fig. 5). Ovariectomy caused a decrease in the density of the location of neurocytes, in places enlightenment of neuroplasma, tigrolisis. The bodies of hypochromic neurocytes are rounded, enlarged. Round nuclei of neurocytes have a light karyoplasm. Changes in protoplasmic astrocytes are manifested by edema of the bodies and processes (Fig. 7). At 20 months rats, the tendency to a decrease in the number of neurocytes with a change in the shape of tigrolisis phenomena increased (Fig. 8).

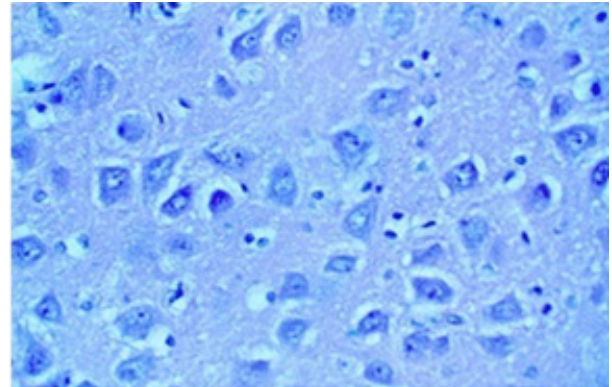


Fig. 5. Structural organization of the mediobasal hypothalamus (ventromedial nucleus) 4 months rats. Staining by Nissl. ×200

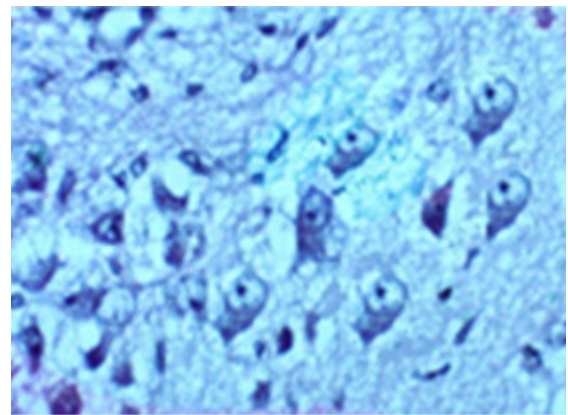


Fig. 6. Structural organization of the mediobasal hypothalamus (ventromedial nucleus) 4 months rats, after ovariectomy. Staining by Nissl. ×200

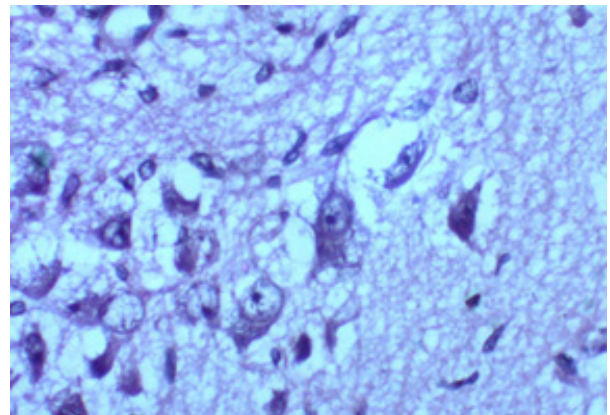


Fig. 7. Structural organization of the mediobasal hypothalamus (ventromedial nucleus) 20 months rats. Staining by Nissl. ×200

The results of the histological study of the preoptic region showed the accumulation of multipolar middle-sized neurocytosis with normochromic cytoplasm and basophilic granules. Neuroglia cells of small size, small blood vessels (Fig. 8).

Ovariectomy caused a decrease in the density of the location of neurocytes, the number of altered cells increases, in some of the neurocytes tigrolisis with a characteristic decrease in the number of basophilic substances. The bodies of the hypochromic neurons are enlarged, rounded, the processes are thickened, rounded nuclei with light karyoplasm. In the glia swelling of protoplasmic astrocytes (Fig. 9).

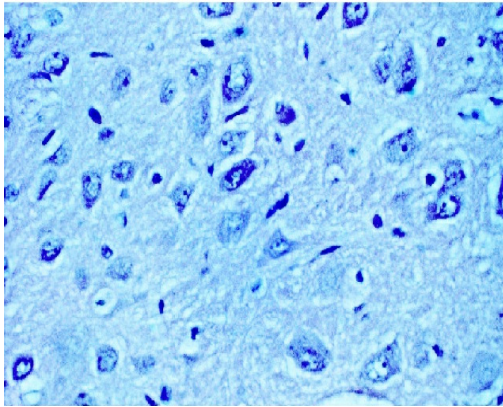


Fig. 8. Structural organization of the preoptic region of the hypothalamus 4 months rats. Staining by Nissl. $\times 200$

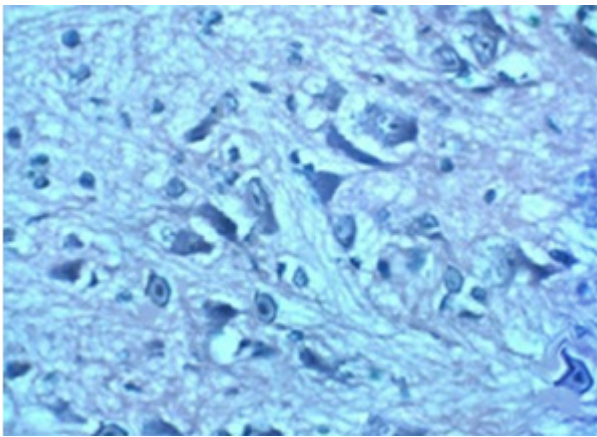


Fig. 9. Structural organization of the preoptic region of the hypothalamus 4 months rats after ovariectomy. Staining by Nissl. $\times 200$

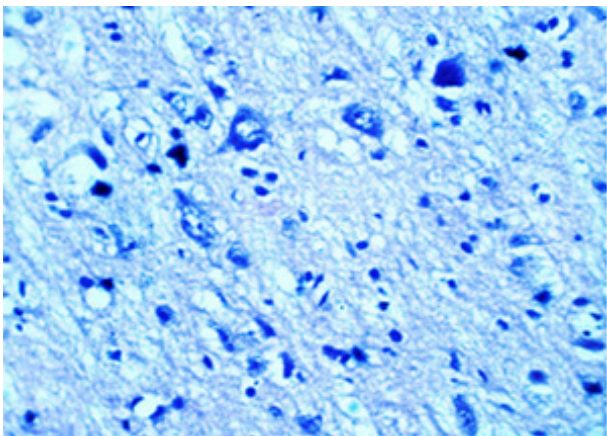


Fig. 10. Structural organization of the preoptic region of the hypothalamus 20 months rats. Staining by Nissl. $\times 200$

Aging is accompanied by a decrease in the density of the location of neurocytes, the change in their bodies. In the part of nerve cells, the amount of basophilic substance and the intensity of staining decrease. Hypochromic neurocytes are enlarged, the processes are thickened. The nuclei of such neurocytes have a rounded shape. Edema of the bodies and processes of astrocytes. Oligodendrogliaocytes of small size with narrow processes, dark cytoplasm and karyoplasm. Vessels

with narrow lumens significant perivascular spaces (Fig. 10).

Our results on the age-related decrease in the concentration of catecholamines in the limbic-hypothalamic structures are concordant with the literature that significant changes in the catecholaminergic activity of different brain cells are noted with aging, one of the reasons is a partial or complete loss of estrogen receptors. In the structures of the hypothalamus (preoptic region and arcuate nuclei), a decrease in the number of estrogen receptors and an age-related decrease in the level of biogenic amines are noted [1]. The age-related decrease in the level of catecholamines in the hypothalamus is characterized by desynchronization rather than a simultaneous decrease in catecholamines in the studied regions of the brain, so in our study the greatest decrease in the fluorescence of catecholamines was observed in the paraventricular and arcuate nuclei of the hypothalamus [7].

The decrease in the level of catecholamines in the brain structures studied was accompanied by structural changes, especially in the field of the hippocampus CA3 and in the ventromedial and preoptic regions of the hypothalamus, and were expressed in a decrease in the density of the location of neurocytes and degenerative structural changes.

An increase in the level of estrogens in the morning at the stage of proestrus causes the activation of estrogen of sensitive α -noradrenergic neurons in specialized zones of the medulla oblongata, which in turn transmit stimulating signals and increase the production of gonadoliberin by the hypothalamus. The activation of β -adrenoreceptors by estrogen has a retarding effect on the production of gonadoliberin. The density of the location of α and β -adrenergic receptors is regulated by estrogens. In our studies, a decrease in the level of catecholamines after ovariectomy in the nuclei of the septum was less pronounced than in other studied structures, which is explained by a lower concentration of estrogen receptors. Receptors in the structures of the brain, to which sex hormones bind, are located in special places - the signalosomes. Menopause is a factor that rearranges the structure of the signalosomes in the frontal cortex of the brain, the hippocampus and neurons become sensitive to neurodegenerative factors [19].

Deficiency of steroidogenesis, which causes a decrease in all forms of estrogen, deprives the nervous tissue of neuroprotection and makes it more sensitive to oxidative stress. The change in the content of biogenic amines is explained by the increased formation of reactive oxygen species, activation of NMDA receptors and apoptosis [10]. Similar changes occur with ovariectomy and with age changes, which is associated with the loss of antioxidant properties of estrogens and the extinction of energy processes that are controlled by catecholamines. Estrogens (estrone, estradiol) and progesterone are produced in the ovaries and partially in the adrenal cortex. They circulate in the blood in a free and bound to albumin or globulin state and can freely penetrate the hematoencephalic barrier. After castration, the synthesis of sex hormones in the adrenal cortex is compensatory ways, which is adaptive in nature and explains the decrease in the fluorescence of catecholamines in the limbic-hypothalamic structures of the brain of old rats with age-related atrophy [8].

Conclusions. Changes that occur after ovariectomy testify show the involvement of the catecholaminergic system in the process of estrogen regulation of cognitive functions. Ovariectomy caused a significant change in the level of catecholamines in the limbic-hypothalamic structures of the brain, but fluorescence rates were higher than in animals with aging, which is

explained by the compensatory activity of the adrenal cortex in sexually mature rats. In the arcuate and ventromedial nuclei of the hypothalamus and in the field of the hippocampus CA₃ in the group of animals with ovariectomy and in the group of old animals, the fluorescence level of catecholamines with structural changes in comparison with other nuclei of the hypothalamus and hippocampus fields was significantly reduced, indicating the presence of some desynchronoses and indicating prospects for further research.

REFERENCES

1. Гомазков О.А. Клеточные и молекулярные принципы старения мозга. Успехи современной биологии. 2012; 2(132):141–154.
2. Li J, Rao D, Gibbs RB. Effects of Cholinergic Lesions and Cholinesterase Inhibitors on Aromatase and Estrogen Receptor Expression in Different Regions of the Rat Brain. *Neuroscience*. 2018;1;384:203–213.
3. Буданцев А.Ю., Жариков С.И., Барилко Ш.И. Микроспектрофлуориметр с выводом информации на перфоратор. *Цитология*. 1978;4:476–479.
4. Валеева Л.А., Нурғалина Э.М., Шейда Л.А., Файзуллина Р.И. Серотониновые рецепторы мозга при экспериментальной менопаузе. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012. 1:126–128.
5. Кабак Я.М. Практикум по эндокринологии. Москва: Изд-во МГУ; 1968. 25–28.
6. Карпова И.В. Прошин, С.Н., Глушаков Р.И., Михеев В.В., Бычков Е.Р. Половые различия по содержанию моноаминов в симметричных структурах мозга мышей линии СЗ Н-АТV. *Педиатр*. 2014; 2:57–64
7. Милютин Ю. П., Корневский А. В., Степанов М.Г., Пустыгина А.В., Опарина Т.И., Залозная И.В., Арутюнян А.В. Влияние гипергомоцистеинемии на катехоламинергическое звено гипоталамической регуляции репродуктивной функции крыс. *Журнал акушерства и женских болезней* 2012; 1(LIX):41–46.
8. Сапин М.Р., Милюков В.Е., Долгов Е.Н., Богданов А.В. Современные представления о строении и функциях надпочечников. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2012; 1:14–20.
9. Сланевская Н.М. Мозг, мышление и общество. Часть 1 СПб.: Центр Междисциплинарной Нейронауки; 2012. 323 с.
10. Тапильская Н.И. Эндокринология когнитивных расстройств: возможности менопаузальной гормональной терапии. *Современная гинекология*. 2017; 2(10):30–34.
11. Тебелев Б.Г. Трансмиттеры при синдроме менопаузы у женщин и варианты альтернативной терапии. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2012;12(2):986–987.
12. Tamrakar P, Briski KP. Estradiol regulation of hypothalamic astrocyte adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase activity: role of hindbrain catecholamine signaling. *Brain Res Bull*. 2015 Jan;110:47–53.
13. Wang W, Bai W, Cui G, Jin B, Wang K, Jia J, Da Y, Qin L. Effects of estradiol valerate and remifemin on norepinephrine signaling in the brain of ovariectomized rats. *Neuroendocrinology*. 2015;101(2):120–32.
14. Almey A, Milner TA, Brake WG. Estrogen receptors in the central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females. *Horm Behav*. 2015 Aug;74:125–38.
15. Baher A, Ibrahim and Karen P. Briski Role of Dorsal Vagal Complex A2 Noradrenergic Neurons in Hindbrain Glucoprivic Inhibition of the Luteinizing Hormone Surge in the Steroid-Primed Ovariectomized Female Rat: Effects of 5-Thioglucose on A2 Functional Biomarker and AMPK Activity. *Neuroscience*. 2014 Jun 6; 269: 199–214.
16. Falck B., Owman C. A detailed description of the fluorescence method for the cellular localization of biogenic monoamine. *Acta Univ.Lundensis*. 1965;II:7–49.
17. Sotomayor-Zarate R, Cruz G, Renard GM, Espinosa P, Ramirez VD. Sex hormones and brain dopamine functions. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2014;14(2):62-71.
18. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy / E.S.Reynolds // *J.Cell. Biol.* - 1993. - Vol.17. - P.208–212.
19. Raquel M., Diaz M. Estrogen Interactions With Lipid Rafts Related to Neuroprotection. Impact of Brain Ageing and Menopause. *Front Neurosci*. 2018; 12: 128.

SUMMARY

EFFECT OF ESTROGENS ON THE FLUORESCENCE INTENSITY OF CATECHOLAMINES IN THE LIMBIC-HYPOTHALAMIC STRUCTURES OF THE BRAIN

Timofiychuk I., Savchuk T., Shvets V., Slobodian K., Slobodian O.

State Higher Educational Institution “Bukovinian State Medical University”, Ukraine

In scientific works of recent years, there is much evidence that sex hormones are actively involved in the processes of neurogenesis, synaptogenesis. Electron microscopy data indicate the presence of membrane estrogen receptors in limbic-hypothalamic structures, which confirms the role of sex hormones in learning and memory processes. In the basis of neurochemical mechanisms of the development of cognitive disorders, in addition to the hormonal component, a leading role belongs to noradrenergic and serotonergic neurotransmission. The purpose of our study is to establish the effect of hypoestrogenia on the level of catecholamines of the limbic-hypothalamic system of the brain.

The study was carried out on female rats. Animals were divided into three groups: false-operated, with ovariectomy, with no estrous cycles. Ovariectomy was performed according to the method of Ya.M. Kabak. The determination of monoamines was carried out by the Falk-Ovman method in the modification of A.Yu. Budantsev in the limbic-hypothalamic structures of the brain and expressed in conventional units. Statistically significant changes were considered for $p < 0.05$.

Ovariectomy caused a decrease in the level of catecholamines in the limbic-hypothalamic structures of the brain, but fluorescence rates were higher than in animals with aging. The age-related decrease in the fluorescence of catecholamines was observed in all the studied structures of the brain. In the nuclei of the hypothalamus and in the CA₃ field of the hippocampus, there was a more significant decrease in the fluorescence level of catecholamines, which may indicate the presence of some desynchronoses.

Keywords: fluorescence, catecholamines, limbic-hypothalamic complex, estrogens, ovariectomy.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ КАТЕХОЛАМИНОВ В ЛИМБИКО-ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ СТРУКТУРАХ МОЗГА

Тимофийчук И.Р., Савчук Т.П., Швец В.И., Слободян К.В., Слободян О.М.

Государственное высшее учебное заведение «Буковинский государственный медицинский университет», Украина

Цель исследования - установить влияние гипоестрогении на интенсивность флуоресценции катехоламинов лимбико-гипоталамической системы головного мозга.

Исследование проведено на самках крыс. Животные разделены на три группы: ложнопериовые, с овариэктомией, с отсутствием эстральных циклов. Овариэктомию проводили по методу Я.М. Кабака, определение моноаминов - по методу Фалька-Овмена в модификации А.Ю. Буданцева в лимбико-гипоталамических структурах мозга и выражали в условных единицах. Изучали морфологию исследуемых структур на гистологических препаратах. Статистически достоверными считали изменения при $p < 0,05$.

Овариэктомия вызвала снижение уровня катехоламинов и структурные изменения в лимбико-гипоталамических структурах мозга, однако показатели флуоресценции были выше, чем у животных при старении. Возрастное снижение флуоресценции катехоламинов наблюдалось во всех исследуемых структурах мозга. В ядрах гипоталамуса и в поле CA_3 гиппокампа выявлено более существенное снижение уровня флуоресценции катехоламинов, что, по всей вероятности, указывает на наличие некоторых десинхронозов.

რეზიუმე

ესტროგენების გავლენა კატექოლამინების ფლუორესცენციის ინტენსივობაზე თავის ტვინის ლიმბურ-ჰიპოთალამუსურ სტრუქტურებში

ი. ტიმოფეიჩუკი, ტ. სავჩუკი, ვ. შვეცი, კ. სლობოდანი, ო. სლობოდანი

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ჰიპოესტროგენიის გავლენის შეფასება კატექოლამინების ფლუორესცენციის ინტენსივობაზე თავის ტვინის ლიმბურ-ჰიპოთალამუსურ სტრუქტურებში.

კვლევა ჩატარდა მდედრ ვირთაგებებზე. ცხოველები დაიყო სამ ჯგუფად: ცრუპერიოებულები, ოვარიექტომიით და ესტრული ციკლის გარეშე. ოვარიექტომია ჩატარდა ი.კაბაკის მეთოდით. მონომინები ტვინის ლიმბურ-ჰიპოთალამუსურ სტრუქტურებში განისაზღვრა ფალკ-ოვმენის მეთოდით აბუდანცევის მოდიფიკაციით და გამოიხატა პირობით ერთეულებში. გამოკვლეული სტრუქტურების მორფოლოგია შესწავლილია ჰისტოლოგიურ პრეპარატებზე. სტატისტიკურად სარწმუნოდ ითვლებოდა ცვლილებები $p < 0,05$ -ის ფარგლებში. ოვარიექტომია იწვევს კატექოლამინების დონის შემცირებას და მორფოლოგიურ ცვლილებებს ტვინის ლიმბურ-ჰიპოთალამუსურ სტრუქტურებში, მაგრამ ფლუორესცენციის მაჩვენებლები მეტია, ვიდრე ცხოველებში დაბერების დროს. კატექოლამინების ფლუორესცენციის ასაკობრივი შემცირება აღინიშნება ტვინის ყველა შესწავლილ სტრუქტურაში. ჰიპოთალამუსის ბირთვებსა და ჰიპოკამპის მიდამო CA_3 -ში აღინიშნა კატექოლამინების ფლუორესცენციის უფრო მნიშვნელოვანი შემცირება, რაც, შესაძლოა, მიუთითებს გარკვეული დესინქრონოზების არსებობაზე.

PROLIFERATIVE/STEM CELL INDEX AND PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF PROLIFERATIVE PROCESSES IN ENDOMETRIUM

Kikalishvili N., Beriashvili R., Muzashvili T., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Proliferative Processes of Endometrium - endometrial hyperplasia/dysplasia/adenocarcinoma is one of the most widespread group of female genital system pathologies. Endometrial cancer is the most common gynaecological malignancy in the Western world and endometrial hyperplasia is its precursor [14,16]. By itself, the different grades of endometrial carcinomas tend to have different behavior and therefore, different outcomes, which, in addition to histoarchitectonic criteria, should include the proliferative, stem cell and phenotypic characteristics of endometrial tissue [7]. Endometrial hyperplasia is defined as irregular proliferation of the endometrial glands with an increase in the gland to stromal ratio when compared with proliferative endometrium. The incidence of endometrial hyperplasia is estimated to be at least three times higher than endometrial cancer and if left untreated it can progress to cancer [13,14]. Despite wide scientific interest several aspects of the mechanism of car-

cinogenesis in the endometrium remains unclear. Associations with genetic variation and mutations of cancer-related genes have been shown, but these do not provide a complete explanation [12].

Identification of genes which suppress the cellular proliferation and malignant neoplastic growth has been a major breakthrough among the medical scientific findings during the last decade. This discovery can significantly contribute to the resolution of fundamental problems as genomic therapy for tumors, genetic control of cellular proliferation and malignant neoplastic growth, development of new generation of targeted therapy drugs etc. [2]. Tumor suppressor genes, i.e. so-called anti-oncogenes prevent the malignant transformation of cells in the body. As a rule, they can be detected only during inactivating mutations, which phenotypically are revealed by formation of tumors [1]. The subject of our interest is the gene PTEN, which encodes

the homonymous phosphatase (phosphatase and tensin homologue), the latter is active for both protein and lipid substrates. PTEN gene is located on 10th chromosome, 10q23.31 region and is composed of 9 exons. Inactivating mutations of this gene have been detected in different neoplastic pathologies, as endometrial carcinoma, malignant melanoma, squamous cell carcinomas of head and neck region, follicular carcinoma of thyroid gland, prostatic tumor etc. [3,15].

PTEN gene until now represents the subject of active interest in science – during the study of 2 tumor lines of prostatic cells – DU145 and PC3, they were found to differ only by expression of PTEN-protein (PC3 tumor line cells did not express PTEN-protein at all, while the DU145 line did so); it has been demonstrated that functional status of PTEN-protein actually determined the sensitivity (resistance) of tumor cells to different chemotherapy drugs [8]. Loss of PTEN protein in prostate cancer has been mechanistically linked to disease aggressiveness and associated with unfavorable prognosis [20]. Hill et al. have found that loss of PTEN-protein is critical for normal stem cells and can lead to their transformation into tumor stem cells with subsequent neoplasia [3]. In endometrium, as highly proliferative and cyclically regenerative tissue, loss of PTEN tumor suppressor gene function heralds the beginning of multistep carcinogenesis. Loss of PTEN function occurs in approximately 50% of all endometrial carcinomas, increasing to 83% for tumors with adjacent premalignant lesions. An association between *PTEN* mutation and endometrial cancer risk is further supported by animal studies. PTEN mutation appears to be a gatekeeper for endometrial carcinogenesis [16]. Broaddus et al. have studied 154 cases of endometrial neoplasia and demonstrated that loss of PTEN-protein was more found in endometrial rather than non-endometrial carcinomas [4].

Endometrium has the unique abilities of regeneration, which presumably is conditioned by the presence and distribution of somatic stem cells in different components of tissue. According to the recent hypothesis, exactly the adult stem cells are responsible for the cell production during cycling regeneration of endometrium [9]. Endometrial stem cells take the special place among somatic stem cells of female reproductive system, since their essence and nature still remains unclear – cellular complexity of endometrium, its hormone-dependence and cycling remodeling makes the study of endometrial stem cells exclusively complicated [10,11]. Further study of endometrial stem cells will clarify their role in gynecologic pathologies associated with hyper-proliferative states of endometrium [5,17]. This will not only improve the understanding of pathogenesis of such conditions as endometrial hyperplasia, endometriosis/adenomyosis, endometrial carcinoma, but also will greatly support to the development of new treatment approaches and strategies for these conditions, using the direct targeted therapeutic agents [12]. It was found out that namely endometrial stem cells have especially high proliferative capacity and can preserve totally stable karyotype even after 40-times division, whereas the mean time for their division is 20 hours, being two times lower than the division time index for bone marrow stem cells [18]. Their retrieval is much less invasive and therefore, they carry the potential for becoming powerful instrument both in clinical-diagnostic as well as therapeutic tools, in addition they can play important role in tissue regeneration and reconstructive therapy [19].

The goals of our study was to explore the proliferative processes of endometrium to identify the characteristics of stem cell distribution and their significance, proliferation activity markers

and their importance, identification of their phenotypic characteristics by expression of PTEN protein in each condition, and detect the relationship between them.

The most common presentation of proliferative processes of endometrium is abnormal uterine bleeding. This includes heavy menstrual bleeding, intermenstrual bleeding, irregular bleeding, unscheduled bleeding on hormone replacement therapy (HRT) and postmenopausal bleeding [12,16]. Morphologic diagnostics of uterine curettage tissue patterns taken during pathologic bleeding cases refers to one of the most difficult procedures commonly encountered in routine practical pathology, which is preeminently caused by scantiness of the material, metaplastic processes ongoing in endometrium in perimenopause age females, frequency of hormone replacement therapy in the same age group and atypical hyperplasia of endometrium resulted from the latter. In these cases, the study of proliferative/stem cell index and phenotypic characteristics by expression of PTEN protein could become one of the possible assisting diagnostic criterion in morphology diagnostic algorithm.

Taking into account the above mentioned topics, our working hypothesis considered two main aspects: to study the proliferative/stem cell index in endometrial hyperplasia/dysplasia/adenocarcinoma on the one hand, to study the phenotypic characteristics of endometrium in each respective condition, on the other.

The **aim of the study** was to explore and identify the relationship between proliferative/stem cell index and phenotypic characteristics under proliferative processes of endometrium using statistical correlation analysis.

Material and methods. The study represents a retrospective research. The coded and depersonalized material data from Acad. N. Kipshidze Central University Clinic was used in the study. 5 study groups (83 cases) were selected from routine histopathologic tissue specimens of uterus: 1st study group “Endometrial Hyperplasia” condition (18 cases - 1.1 Reproductive age 15-44 years [WHO Women Health, Fact Sheet №3346 Updated September 2013]; 1.2 Menopause age 45-55 years; 1.3 Post menopause age 56 and more years), 2nd study group “Endometrial Dysplasia” condition (16 cases - 2.1 Reproductive age 15-44 years [WHO Women Health, Fact Sheet №3346 Updated September 2013]; 2.2 Menopause age 45-55 years; 2.3 Post menopause age 56 and more years), 3rd study group “Endometrioid Carcinoma Grade 1” (14 cases - 3.1 Reproductive age 15-44 years [WHO Women Health, Fact Sheet №3346 Updated September 2013]; 3.2 Menopause age 45-55 years; 3.3 Post menopause age 56 and more years), 4th study group “Endometrioid Carcinoma Grade 2” condition (23 cases - 4.1 Reproductive age 15-44 years; 4.2 Menopause age 45-55 years; 4.3 Post menopause age 56 and more years); 5th study group “Endometrioid Carcinoma Grade 3” condition (12 cases - 5.1 Reproductive age 15-44 years; 5.2 Menopause age 45-55 years; 5.3 Post menopause age 56 and more years).

The results of immunohistochemistry studies were evaluated by standard scheme, namely, by counting percentage of positive cell numbers in 20 randomly selected big magnification visual fields. Proliferative/stem cell index (PR/ST Index) was calculated by the ratio of Ki67-positive cell percentage value divided by CD146-positive cell percentage value. PTEN expression score was evaluated by next scheme - PTEN positive cell numbers <10% - conditional negative, PTEN positive cell numbers 10-50% - heterogenic, PTEN positive cell numbers >50% - positive.

Quantitative data retrieved in the study was treated by Pearson's and Spearman's correlation and X² test. Statistical analysis of acquired quantitative data was performed by use of SPSS V.19.0 program. The confidence interval of 95% was considered as statistically significant.

Table 1. PR/ST Index and PTEN expression value by study groups

	PR/ST Index range	PR/ST Index reproductive age	PR/ST Index menopause	PR/ST Index post-menopause	PTEN Heterogenic %	PTEN Negative %
Endometrial Hyperplasia	15.2-23.1	18.0	18.2	18.5	11.1	0
Endometrial Dysplasia	16.5-23.3	18.4	19.7	22.3	18.8	6.3
Endometroid Carcinoma G1	21.7-25.5	22.4	23.5	24.8	35.7	14.3
Endometroid Carcinoma G2	23.2-27.8	23.7	24.2	25.8	43.5	30.4
Endometroid Carcinoma G3	25.8-29.4	28.4	28.5	28.5	33.3	41.7

Table 2. Statistical analysis of PR/ST Index and phenotypic characteristics

Pearson correlation	Endometrial Hyperplasia	Endometrial Dysplasia	Endometroid Carcinoma G1	Endometroid Carcinoma G2	Endometroid Carcinoma G3
Pearson correlation	0.496	0.433	0.820**	0,862**	0,762**
(Two sided)	0.000	—	0.000	0.000	0.004
N	18	16	14	23	12
Spearman correlation	Endometrial Hyperplasia	Endometrial Dysplasia	Endometroid Carcinoma G1	Endometroid Carcinoma G2	Endometroid Carcinoma G3
Spearman correlation	0.429	0.418	0.817**	0,858**	0,847**
(Two sided)	0.000	—	0.000	0.000	0.001
N	18	16	14	23	12

** - the correlation is significant at the level 0,01 (two sided); * - not correlation

Results and their discussion. The study showed that in the 1st study group labeled as “Endometrial Hyperplasia”, the PR/ST Index ranges within the interval 15-23. Its mean average value in the age distribution subgroups accounts for: 1.1) reproductive age – 18; 1.2) menopause – 18.2; 1.3) post-menopause – 18.5 [6]. PTEN is diffusely positive with focal heterogeneity 11.1%.

In the 2nd study group labeled as “Endometrial Dysplasia”, the PR/ST Index ranges within the interval 16.5-23.3. Its mean average value in the age distribution subgroups accounts for: 2.1) reproductive age – 18.4; 2.2) menopause – 19.7; 2.3) post-menopause – 22.3. PTEN is heterogenic in 18.3% of cases, PTEN is negative in 6.3% of cases.

In the 3rd study “Endometroid Carcinoma Grade 1”, PR/ST Index ranges between 21.7 and 25.5. Its mean average value in the age distribution subgroups accounts for: 3.1) reproductive age – 22.4; 3.2) menopause – 23.5; 3.3) post-menopause – 24.8. [7] PTEN is heterogenic in 35.7% of cases, PTEN is negative in 14.3% of cases.

In the 4th study group labeled as “Endometroid Carcinoma Grade 2”, the PR/ST Index increases and ranges within the interval 23.2-27.8. Its mean average value in the age distribution subgroups accounts for: 4.1) reproductive age – 23.7; 4.2) menopause – 24.2; 4.3) post-menopause – 25.8. [7] PTEN is heterogenic in 43.5% of cases, PTEN is negative in 30.4% of cases.

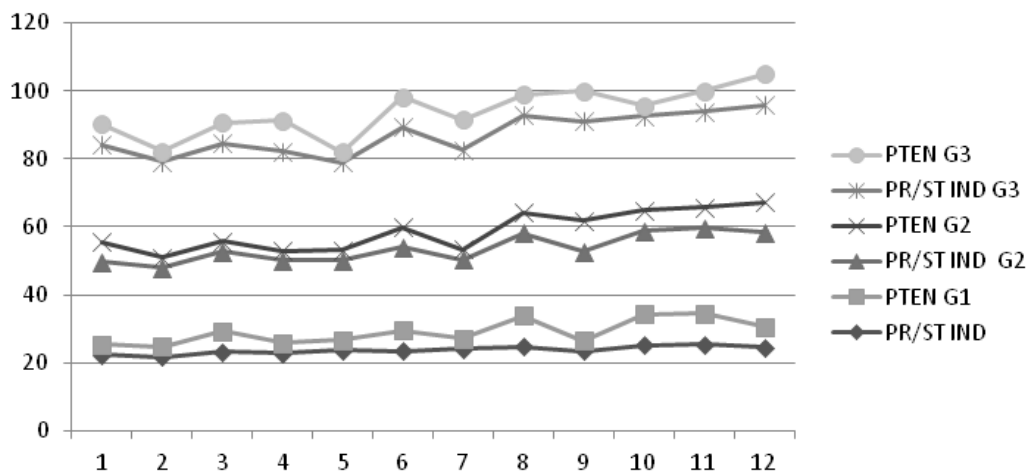


Fig. 1. Correlation of endometrial PR/ST Index and PTEN expression under endometrioid carcinoma of different grade of malignancy (EC Grade 1/2/3)

In the 5th study group labeled as “Endometrioid Carcinoma Grade 3”, the PR/ST Index ranges within the interval 25.8-29.4. Its mean average value in the age distribution subgroups accounts for: 5.1) reproductive age – 28.4; 5.2) menopause – 28.5; 5.3) post-menopause – 28.5 [7]. PTEN is heterogenic in 33.3% of cases, PTEN is negative in 41.7% of cases.

Upon statistical processing of above mentioned data the Pearson and Spearman correlation analysis showed the similar results. Though, to our minds especially noteworthy is Spearman’s nonparametric rank correlation analysis under which is established that within the conditions of hyperplasia and dysplasia of endometrium no statistically significant correlation were noted between PR/ST Index and phenotypic characteristics. The relation between these two figures is weak and direct for the I and II study group, but the figure of Spearman’s nonparametric correlation ratio is statistically insignificant and according to the groups amounts 0,429 and 0,418, but in the III, IV and V study groups (endometrial carcinoma G1, G2 and G3) the connection between these two figures is strong and direct, rank correlation connection is important – the figure of Spearman’s nonparametric correlation ratio is statistically important and according to the groups amounts 0,817, 0,858 and 0,847. So, pursuant to the both Pearson’s and Spearman’s correlation analysis, the PR/ST Index and phenotypic characteristics intensely and directly correlate in cases of endometrial carcinoma various degrees of malignancy.

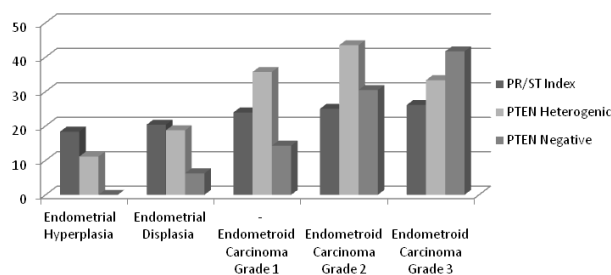


Fig. 2. Relationship between endometrial PR/ST Index distribution and PTEN expression under proliferative processes of endometrium

Conclusions. Pursuant to the above mentioned study is found out that in endometrial hyperplasia and dysplasia cases the PR/ST Index do not correlate with phenotypic characteristics, while in the cases of endometrial carcinoma different degrees of malignancy the proliferative/stem cell index and phenotypic characteristics intensely and directly correlate.

The high attention should be given to the fact that heterogeneity peak of PTEN expression takes place in the cases of endometrial carcinoma G2, but the negativity of PTEN protein is increasing in parallel with the malignancy increasing process and reaches peak performance in cases of endometrial carcinoma G3.

Project was supported by scientific grant PhDF2016_42 for PhD scholarships of Shota Rustaveli National Science Foundation.

REFERENCES

1. Bojana Djordjevic^{1,2}, Bryan T. Hennessy^{3,4}, Jie Li⁵, Bedia A. Barkoh⁶, Rajyalakshmi Luthra⁶, Gordon B. Mills⁵, and Russell R. Broaddus¹ Clinical Assessment of PTEN Loss in Endometrial Carcinoma: Immunohistochemistry Out-Performs Gene Sequencing. *Mod Pathol.* 2012 May ; 25(5): 699–708.
2. Castillo-Martin M1, Thin TH1, Collazo Lorduy A1, Cordon-Cardo C2. Immunopathologic Assessment of PTEN Expression. *Methods Mol Biol.* 2016;1388:23-37.

3. Hill R1, Wu H PTEN, stem cells, and cancer stem cells. *J Biol Chem.* 2009 May 1;284(18):11755-9
4. Karuna Garg, MD,¹ Russell R. Broaddus, MD, PhD,² Robert A Soslow, MD,¹ Diana L. Urbauer,³ Douglas A Levine, MD,⁴ and Bojana Djordjevic, MD^{2,5} Pathological Scoring of PTEN Immunohistochemistry in Endometrial Carcinoma is Highly Reproducible. *Int J Gynecol Pathol.* 2012 Jan; 31(1): 48–56.
5. Kato Kiyoko Stem cells in human normal endometrium and endometrial cancer cells: Characterization of side population cells. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, January 25, 2012 Vol. 28, Issue 2, p63–71
6. Kikalishvili N., Beriashvili R, Muzashvili T, Burkadze G. Age-related Specificities of Endometrial Proliferation/Stem Cell Index Distribution, *Georgian Medical News* No 9 (270) P. 95-100, 2017.
7. Kikalishvili N., Beriashvili R, Muzashvili T, Burkadze G. Specificities of Endometrial Proliferation/Stem cell Index Distribution In Endometrioid Carcinoma of Different Grade of Malignancy, *GMN* No 3 (276), 2018.
8. Lotan TL¹, Gurel B, Sutcliffe S, Esopi D, Liu W, Xu J, Hicks JL, Park BH, Humphreys E, Partin AW, Han M, Netto GJ, Isaacs WB, De Marzo AM. PTEN protein loss by immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2011 Oct 15;17(20):6563-73.
9. López A¹, Valdez-Morales FJ², Benítez- Bribiesca L³, Cerbón M² and García Carrancá A⁴. Normal and cancer stem cells of the human female reproductive system. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2013, 11:53 doi:10.1186/1477-7827-11-53
10. Masuda H1, Anwar SS, Bühring HJ, Rao JR, Gargett CE. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells. *Cell Transplant.* 2012;21(10):2201-14.
11. Mirantes C1, Espinosa I, Ferrer I, Dolcet X, Prat J, Matias-Guiu X. Epithelial-to-mesenchymal transition and stem cells in endometrial cancer. *Hum Pathol.* 2013 Oct; 44(10):1973-81
12. Mutter GL, Ince TA, Baak JPA, et al. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res.* 2001;61:4311–4314.
13. Richard A. Owings, MD; Quick, MD Endometrial Intraepithelial Neoplasia *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138:484–491.
14. RCOG/BSGE Joint Guideline Management of Endometrial Hyperplasia Green-top Guideline No. 67 | February 2016
15. Waniczek D1, Sniatura M2, Kopec A2, Scieglińska D3, Pigłowski W4, Lorenc Z1, Muc-Wierzgon M5, Nowakowska-Zajdel E6. A novel quantitative method of pten expression assessment in tumor tissue. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016 Jan-Mar;30(1):79-90.
16. William T Creasman, Francisco Talavera, Jori S Carter, Warner K Huh, John J Kavanagh. *Endometrial Carcinoma.* *Obstetrics & Gynecology, Medscape,* 2017
17. Yanping Xu, Huiting Zhu, Dongni Zhao, and Jichun Tan. Endometrial stem cells: clinical application and pathological roles. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(12)
18. Yanli Liu, Rongcheng Niu, Fen Yang, Yan Yan, Shengying Liang, Yuliang Sun, Ping Shen, Juntang Lin Biological characteristics of human menstrual blood-derived endometrial stem cells *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 26 December 2017
19. Zu K1, Martin NE, Fiorentino M, Flavin R, Lis RT, Sinnott JA, Finn S, Penney KL, Ma J, Fazli L, Gleave ME, Bismar TA, Stampfer MJ, Pollak MN, Loda M, Mucci LA, Giovannucci E. Protein expression of PTEN, insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR), and lethal prostate cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Nov;22(11):1984-93.

SUMMARY

PROLIFERATIVE/STEM CELL INDEX AND PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF PROLIFERATIVE PROCESSES IN ENDOMETRIUM

Kikalishvili N., Beriashvili R., Muzashvili T., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the study was to explore and identify the relationship between endometrial proliferative/stem cell index and phenotypic characteristics under proliferative processes of endometrium using statistical correlation analysis.

The study represents a retrospective research. The coded and depersonalized material data from Acad. N. Kipshidze Central University Clinic was used in the study. 5 study groups (83 cases) were selected from routine histopathology tissue specimens of uterus. Hematoxylin-eosin technology and immunohistochemistry with markers ki67, CD146, PTEN was performed. The proliferative/stem cell index (PR/ST index) was calculated by the ratio of Ki67-positive cell percentage value divided by CD146-positive cell percentage value. PTEN expression score was evaluated by next scheme - PTEN positive cell numbers <10% - conditional negative, PTEN positive cell numbers 10-50 % - heterogenic, PTEN positive cell numbers >50% - conditional positive.

The study showed that, PR/ST index in 1st study group Endometrial Hyperplasia ranges within the interval 15-23, PTEN is diffusely positive with focal heterogeneity 11.1%. 2nd study group Endometrial Dysplasia, the PR/ST index ranges within the interval 16.5-23.3. PTEN heterogeneity is 18.3%, negativity - 6.3%. 3rd study group Endometrioid Carcinoma Grade 1, the PR/ST index ranges between 21.7 and 25.5. PTEN is heterogenic in 35.7% of cases, negative in 14.3% of cases. 4th study group Endometrioid Carcinoma Grade 2, the PR/ST index ranges within the interval 23.2-27.8. PTEN is heterogenic in 43.5% of cases, negative in 30.4% of cases. 5th study group Endometrioid Carcinoma Grade 3, the PR/ST index ranges within the interval 25.8-29.4. PTEN is heterogenic in 33.3% of cases, negative in 41.7% of cases. It was found that, in endometrial hyperplasia and dysplasia cases the PR/ST index do not correlate with phenotypic characteristics, while in the cases of endometrial carcinoma different degrees of malignancy the PR/ST Index and phenotypic characteristics intensely and directly correlates. The high attention should be given to the fact that heterogeneity peak of PTEN expression takes place in the cases of endometrial carcinoma G2, but the negativity of PTEN protein is increasing in parallel with the malignancy increasing process and reaches peak performance in cases of endometrial carcinoma G3.

Key words: proliferative/stem cell index, stem cells, PTEN.

РЕЗЮМЕ

ПРОЛИФЕРАТИВНО/СТВОЛОВОКЛЕТОЧНЫЙ ИНДЕКС И ФЕНОТИПНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Кикалишвили Н.О., Бериашвили Р.В., Музашвили Т.З., Буркадзе Г.М.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между пролиферативно/стволовоклеточным индексом эн-

дометрия и фенотипными характеристиками при пролиферативных процессах эндометрия.

На базе архивных материалов Центральной университетской клиники им. Н. Кипшидзе проведено ретроспективное, неперсонифицированное исследование и из рутинных гистопатологических исследований матки составлены 5 групп (83 случая). Проведено иммуногистохимическое исследование с использованием маркеров ki67, CD146, PTEN. Пролиферативно/стволовоклеточный индекс (PR/ST Index) эндометрия рассчитывался делением процентного показателя ki67-позитивных клеток на процентный показатель CD146-позитивных клеток. Экспрессия PTEN определялась по следующей схеме: PTEN позитивные клетки <10% - условно негативная, PTEN позитивные клетки 10-50% - гетерогенная, PTEN позитивные клетки >50% - позитивная.

PR/ST Index эндометрия в I группе с гиперплазией эндометрия колебался в пределах 15-23, PTEN диффузно позитивный с фокальной гетерогенностью выявлен в 11.1%. PR/ST Index во II группе с дисплазией эндометрия колебался в пределах 16.5-23.3, PTEN негативный в 6.3% случаев. PR/ST Index в III группе с эндометриодной карциномой Grade 1 колебался в пределах от 21.7 до 25.5, PTEN гетерогенный в 35.7% случаев, PTEN негативный в 14.3% случаев. PR/ST Index в IV группе с эндометриодной карциномой Grade 2 колебался в пределах от 23.2 до 27.8, PTEN гетерогенный в 43.5% случаев, PTEN негативный в 30.4% случаев. PR/ST Index в V группе с эндометриодной карциномой Grade 3 колебался в пределах от 25.8 до 29.4, PTEN гетерогенный в 33.3% случаев, PTEN негативный в 41.7% случаев. Выявлено, что при гиперплазии и дисплазии эндометрия PR/ST Index не коррелирует с фенотипными характеристиками эндометрия, тогда как при эндометриодной карциноме различной степени злокачественности корреляция между этими показателями прямая и сильная. Следует отметить, что пик гетерогенности PTEN приходится на группу эндометриодной карциномы Grade 2, а его негативность нарастает с увеличением степени злокачественности опухоли и достигает пиковых показателей при эндометриодной карциноме Grade 3.

რეზიუმე

ენდომეტრიუმის პროლიფერაციული პროცესების პროლიფერაციულ/ღეროვანუჯრედოვანი ინდექსი და ფენოტიპური თავისებურებანი

ნ. კიკალიშვილი, რ. ბერიაშვილი, თ. მუზაშვილი, გ. ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ენდომეტრიუმის პროლიფერაციული პროცესების პროლიფერაციულ/ღეროვანუჯრედოვანი ინდექსისა და ფენოტიპური თავისებურებების ურთიერთკავშირის დადგენა სტატისტიკური კორელაციური ანალიზის საშუალებით.

განხორციელდა რეტროსპექტიული, არაპერსონიფიცირებული კვლევა. შესწავლილია აკად. ნ. კიფშიძის სახ. ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის ბოლო წლების საარქივო მასალა. საშვილოსნოს რუტინული პისტოპათოლოგიური გამოკვლევებიდან შერჩეული

იყო 5 საკვლევი ჯგუფი (83 შემთხვევა). იმუნოჰისტოქიმიური კვლევისათვის გამოყენებულია იმუნოჰისტოქიმიური მარკერები ki67, CD146, PTEN. პროლიფერაციულ/ღეროვანუჯრედოვანი ინდექსის (PR/ST Index) გამოთვლა განხორციელდა ki67–პოზიტიური უჯრედების პროცენტული მაჩვენებლის შეფარდებით CD146-პოზიტიური უჯრედების პროცენტულ მაჩვენებელთან. PTEN ექსპრესია შეფასდა შემდეგი სქემით: PTEN პოზიტიური უჯრედების რაოდენობა <10% - პირობითად ნეგატიური, PTEN პოზიტიური უჯრედების რაოდენობა 10-50% - ჰეტეროგენული, PTEN პოზიტიური უჯრედების რაოდენობა >50% - პოზიტიური.

PR/ST Index I საკვლევი ჯგუფში ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიით მერყეობდა 15-23. PTEN დიფუზურად პოზიტიური ფოკალური ჰეტეროგენობით იყო 11.1%. PR/ST Index II საკვლევი ჯგუფში ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიით მერყეობდა 16.5-23.3. PTEN ჰეტეროგენული 18.3%, ნეგატიური 6.3%. PR/ST Index III საკვლევი ჯგუფში ენდომეტროიდული კარცინომით Grade 1 მერყეობდა შეადგენდა 21.7-25.5. PTEN ჰეტეროგენული 35.7%, ნეგა-

ტიური - 14.3%. PR/ST Index IV საკვლევი ჯგუფში ენდომეტროიდული კარცინომით Grade 2 მერყეობდა 23.2-27.8. PTEN ჰეტეროგენული 43.5%, ნეგატიური 30.4%. PR/ST Index V საკვლევი ჯგუფში ენდომეტროიდული კარცინომით Grade 3 მერყეობდა 25.8-29.4. PTEN ჰეტეროგენული შეადგენდა 33.3%, ნეგატიური - 41.7%.

კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიისა და დისპლაზიის დროს PR/ST Index არ არის კორელაციაში ფენოტიპურ თავისებურებებთან, მაშინ როცა სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტროიდული კარცინომების პირობებში PR/ST Index და ფენოტიპური თავისებურებები ძლიერ და პირდაპირ კორელაციაში არიან. საყურადღებოა, რომ PTEN პროტეინის ჰეტეროგენურობის პიკი მოდის ენდომეტროიდული კარცინომის G2 შემთხვევებზე, ხოლო PTEN პროტეინის ნეგატიურობა მზრდადია სიმსივნური პროცესის ავთვისებიანობის ხარისხის ზრდის პარალელურად და პიკურ მაჩვენებლებს აღწევს ენდომეტროიდული კარცინომის G3 შემთხვევაში.

PATENTING OF MEDICINAL PRODUCTS: THE EXPERIENCE OF IMPLEMENTATION OF THE FLEXIBLE PROVISIONS OF THE TRIPS-PLUS AGREEMENT BY FOREIGN COUNTRIES AND THE FUNDAMENTAL PATENT REFORM IN UKRAINE

Deshko L.

Kyiv National University of Trade and Economics, Ukraine

The World Intellectual Property Organization notes that on the international level the purpose of the patent system (the system of legal protection of inventions and utility models) is to promote innovation, dissemination and transfer of technology by providing the exclusive right to prevent others from using the patented invention without the consent of the patent holder, on condition that the patent holder fully discloses the essence of the invention to the general public [19]. Patenting medicines is an indisputable tool that motivates researchers and manufacturers in the pharmaceutical industry to develop and research properties of drugs that can be positioned as innovative [7,18].

Today in many countries of the world the problem of legal regulation of patenting medicines is one of the most acute. Scientists and practitioners from different countries emphasize on the need to increase the efficiency of national patent systems, as well as draw attention to such shortcomings of national legislation as its partial harmonization with the TRIPS Agreement and EU legislation. These shortcomings lead to a weakness of national patents in the field of medicine and pharmacy, the formation in the countries of the legal field which allows the abuse of intellectual property rights.

As a convincing argument the expert O. Kashintseva gives Ukrainian example: “According to the data of the World Intellectual Property Organization the share of patents in Ukraine issued in the field of medicine is 9.85%, in the field of pharmacy - 5.5% of the total number of patents issued in all spheres of technology. For comparison, in Germany patents in the field of medicine in relation to other industries make it up to 3.89%, in the field of pharmacy - 3.64%, in Poland in the field of medicine - 3.81%, (there is no data on pharmacy products), in Austria in the field of medicine - 3.9%, in Spain in the field of medicine - 4.82%

“[5]. The current patent system makes it possible to abuse such rights in connection with the legally established monopoly of Ukraine as the market of patented medicines, which contributes to the non-admission to the market of alternative cheap generic drugs (with identical therapeutic effect and bioequivalence), reduces opportunities for the development of the national pharmaceutical sector, in particular, because of the existence of “evergreen patents”, and leads to a forced increase in budget expenditures to provide the society with vital, but branded medicines only [2,4,6]. For example, in order to purchase a viable combined lopinavir/ritonavir drug Ukraine spends more than 50% of all funds allocated for buying antiretroviral drugs for the treatment of patients with HIV/AIDS. This drug is protected in Ukraine by two secondary patents (on the derivative substance and method of treatment), which became possible due to the disadvantages of the national patent system and created an artificial monopoly in Ukraine until 2026. Instead, the effect of the primary patent expired in 2016, which would have made it possible right in 2017 to buy an alternative generic drugs three times cheaper. In general, savings of \$ 13 million would allow most patients to be treated [3].

Patent healthcare reforms were conducted in several countries to solve the above-mentioned problems. One of the countries that has recently begun radical patent reform in the healthcare sector is Ukraine. Taking into account foreign experience in Ukraine, new and improved existing legislation on the establishment and protection of proprietary rights of patent holders on objects of inventions and useful models, prevention of misuse of medicinal products in the registration of trademarks and provision of legal protection of information on medicinal products, were formulated the proposals that have also been made

for improving law-enforcement practice [1,11,12]. In addition, today's Ukraine is trying to solve an issue that is relevant for many countries: to relieve the burden of implementing international obligations under the TRIPS Agreement using the flexible statements of the same agreement.

The foregoing points mean the relevance of this study in the context of, firstly, the identification of common factors for countries that determine the need for patents in the health sector, and secondly, on the basis of the analysis of the "flexible elements" of the TRIPS-plus Agreement and experience of the implementation it by foreign countries, grounding the possibility of applying these provisions in those countries where there are strengthened requirements for protection of intellectual property; thirdly, the disclosure of the peculiarities of fundamental patent reform in the field of healthcare in Ukraine.

The purpose of this article is to analyze legal regulation of patenting medicinal products in Ukraine and foreign countries.

Material and methods. The methodological basis of the conducted research is the general methods of scientific cognitivism as well as concerning those used in legal science: methods of analysis and synthesis, formal logic, comparative law, statistical methods etc.

Main part.

The Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS) is one of the multilateral trade agreements that are adopted by all members of the World Trade Organization. By analyzing the standards provided in the Minimum Standards Agreement, herewith can be noted that it covers a wide range of issues: copyright and related rights, industrial designs, trademarks, undisclosed information, protection of rights in a variety of ways etc. At the same time the rules for all aspects of the protection of inventions are affecting the rights of patent holders and patients' rights to access medicines. After all, there are unified approaches to objects that can receive legal protection as inventions, the volume of rights of patent holders, and hence the public's access to pharmaceuticals [9].

When adopting the TRIPS Agreement and accession to the WTO, most developing as well as least developed countries received the delay up to 2016 for the implementation of patents relating to the production of medicines [9]. Patenting drugs is a process that definitely determines the level of innovation in the pharmaceutical industry. At the same time, a patent as the security document may create certain barriers, usually of a price nature for the access of citizens to safe and effective, and most importantly - relevant to their curative properties. That is why a number of questions were raised before governments of many countries concerning the way to ensure that people's access to innovative medicines that are still under patent protection are supposed to be inventions, while preserving the balance between the need to protect public health and the rights of patent holders [7]. The economic factors behind the need for patent reforms in different countries were the need to reduce the burden on the state budget for the proper supply of necessary medicines to the population. A commonly-known reduction of price for medicines in the domestic market is possible by expanding competition with generic medicines. One way to increase competition from generic drugs is to balance public policies on the issuance and protection of patents for medicinal products [4,5].

The introduction of the TRIPS Agreement into national legislation systems of different countries at the time of their accession to the WTO is rather different, and therefore today we observe a quite different set of rights and obligations for the same results of intellectual activity [9]. At the same time, according to

the TRIPS Agreement, the states-members may take use to its flexible provisions at their own discretion.

1) The exclusion of diagnostic, therapeutic and surgical methods of treatment from the legal protection of patent law.

German legislation contains direct indications of objects that cannot be considered as inventions, in particular, surgical or therapeutic methods for treating people or animals, and diagnostic methods that are practiced in humans or animals. Unlike Ukraine, the above-mentioned provisions of the TRIPS Agreement have been used for reforming their national legislation in Latvia, Lithuania, Estonia, Georgia. Experts O. Orlyuk, O. Kashintseva and others rightly emphasize that the legal anomaly is the protection of treatment methods in Ukraine [3,11]. Useful medical model has obtained absurd forms. The imperfection of domestic legislation of Ukraine made it possible to patent methods of treatment in a legal regime of a useful model, which directly contradicts its legal nature. In addition, this practice goes against the European intellectual property doctrine in this regard [5,6].

2) Bolar Exception, which determines the circumstances in which the patent holders lose the right to prevent third parties from committing acts that would otherwise be considered a violation of their patent rights.

According to the "Bolar" rule, a manufacturer of a generic medicinal product is allowed to manufacture series of such kind of medicines until they are tested for the expiration of their validity period of the patent on an original medicinal product if it has the registration data necessary for filing the application with the authorized regulatory authorities. On this basis, the implementation of the generics is allowed immediately after the expiration date of the patent. For example, in the United States with 8 years of data exclusivity protection, this provision applies to the last 3 years. In the European Union it is 2-year period from 10 years of data exclusivity protection [15]. Ukraine did not implement this provision into its national legislation;

3) The possibility of the experimental use of the patented invention without commercial purpose.

Restricting the rights of the owners by allowing the use of the invention for research or experiment purposes is an important tool for the development of innovation activity. The right to use the invention for experimental purposes contributes to the innovation process, as it is legally established possibility for a potential inventor to improve the patented invention. Most countries, including Ukraine, have envisaged this provision in their legislation. Thus, in some countries (in particular, in the USA), the carrying out of experimental and research activities without the permission of the patent holder is possible only for scientific purposes. In Europe the use of the invention for experimental purposes is also allowed in order of obtaining income (in commercial activity) [13].

4) The possibility of patent denial before granting the patent.

Ukraine has not used this provision. Instead, it was used by EU member states. For example, the essential features of the legislation in Germany can be considered as the presence in the patent procedure of the delayed examination system. It enables the author to apply to the Patent Office, which must be published in 18 months, while providing the invention with priority if no objections received [8].

Moreover, since cooperation between the EU countries is rather tight, there was a need to create the patent that would provide protection of intellectual property throughout Europe without contradicting the legislation of each country [8]. It became the European patent. Within 9 months from the date of the notice publication on the grant of the European patent, any person may send a protest against the grant of a patent to the European Pat-

ent Office. The objection should be filed in written form and contain the justification of the objection. The filed objection is to be considered only if the established fee for filing the objection is paid. This objection concerns the European patent in all countries to which it has been issued [10].

5) The possibility of patent rejection after issuing the patent.

Ukraine has used this provision partially, predicting the possibility of challenging the issuance of a patent in to court. In different countries civil-procedural rules are enshrined in acts of various levels: laws, by-law bills, precedents. Among the laws civil-procedural codes are applied mostly often, adopted in Europe, Japan, South Korea. The system of laws and regulations was created in the UK (laws on the activities of individual units of courts and by-laws bills as the rules of procedure for various courts and certain categories of cases). In the USA and some other countries an important source of procedural law is the precedent, which is supposed to become a court decision on a specific case, that is mandatory for courts of the same and lower levels when considering such kinds of cases [10; 13].

6) Issuance of compulsory license for an invention the object of which is a medicinal product.

In fact, it is a matter of the compulsory license, which concerns, for example, the manufacture of a medicinal product, and may be issued by the competent authority of the State being the member of the World Trade Organization where the manufacture of medicinal products is not only for the needs of the domestic market but also for the needs of another country which has not enough capacity for such production.

The example in this case may serve an accident when Canada developed the drug Apo TriAvir which was shipped to Rwanda (Africa) [17], where there was not enough capacity to produce the appropriate drugs. However, in this case, the question arises about approaches to understanding the lack of production capacity. According to Carlos Correa, the lack of production capacity should be considered in two respects: 1) technical feasibility, which depends on the availability of technologies, trained personnel, equipment, access to raw materials, etc., and 2) an economic possibility to sell products. In this case, the researcher notes that the assessment of opportunities should not be limited to the assessment of the technical side of production, since the manufacturer may have insufficient technical ability to produce them but has the ability to import the active ingredient for the production of the medicinal product [7,16].

Ukraine alike many other countries applies increased requirements for the protection of intellectual property, which makes it possible to apply the above-mentioned "flexible elements" of the TRIPS Agreement. Their application would ensure the innovative development of the domestic pharmaceutical industry, remove barriers to access of patients to innovative medicines, ensure balance between the rights of patent holders and health of the population, reducing the burden on the budget.

Today the state of the patent system in Ukraine and in most CIS countries (the system of legal protection of inventions and utility models) is characterized by the following problems in comparison with the countries with innovative economy and having a developed system of protection of intellectual property:

1) invention claiming for legal protection must be the result of inventive activity (creative activity), and therefore meet the criterion of "inventive level", in fact it receives a "weaker" legal protection than a useful model that does not have to meet this criterion, and therefore often enough being not the result of inventive activity;

2) useful model obtains intellectual property rights under

simplified procedure, provides unscrupulous applicants with the possibility of circumventing the inventions, intellectual property rights belong to third parties without their consent, and complicates the procedure for protecting the rights to such inventions;

3) useful model, the intellectual property rights of which are acquired under simplified procedure, provides the possibility for unscrupulous owners to prohibit third parties from using obvious technical solutions, that is, in fact, provides an opportunity to "privatize" a part of the public domain in various fields of technology and thereby restrict competition on the market, creates growth factor for prices and generates patent trolling;

4) the presence of only two criteria of legal protection (industrial suitability and novelty) complicates (and in the vast majority of cases makes it impossible) the invalidation of intellectual property rights to an object that is not the result of inventive activity and thereby actually violates the rights of others to use obvious and already known knowledge in various fields of technology;

5) useful model, the rights of which are granted in accordance with the current legislation of Ukraine, discredit the system of legal protection of intellectual property contributing to decrease the activity of scientific and technical creativity. Owners of patents for weak, but often obvious solutions, receive benefits in comparison to patent holders for truly significant and creative solutions in a variety of industries [1,11,12].

In Ukraine, for example, the same results of intellectual activity can be protected as inventions, and as useful models. However, obtaining a patent on the utility model is more advantages than obtaining a patent for an invention: 1) less time spent as well as financial expenses; 2) less requirements for patentability and consequently higher level of protection of received results; 3) lower risks for recognition rights as invalid. As a result the correlation between registered utility models and inventions in Ukraine is disproportionately high in favor of useful models compared to countries with innovative economies and have more advanced system of protection for intellectual property. The large share of patents issued without a qualification examination (patents for utility models) and the lack of procedures for "post-grant opposition" leads to a high level of abuse within intellectual property rights, which as a matter of fact means lowering the level of intellectual property protection for honest rights holders [1,12].

In order to address the above-mentioned problems in Ukraine a radical patent reform in the healthcare sector was launched. The reform of the national patent law of Ukraine takes into account the requirements of the TRIPS Agreement and EU standards. In Ukraine, the following model of legal protection of utility models is created: 1) the object of the utility model is the device; 2) the conditions for the provision of legal protection - industrial suitability, novelty; 3) formal examination of utility model application for the issuance of patent; 4) the validity period of intellectual property rights is 10 years; 5) establishment of administrative procedure for the invalidation of intellectual property rights for a utility model; 6) the duty of the patent office is to be established on the request of any person to provide official search report on the application filed within 6 months. The proposed model has the following advantages: 1) there is a possibility to quick obtaining a patent for utility model; 2) establishing the possibility of a quick cessation of activity for unscrupulous owners of the so-called "trolling" patents through the administrative procedure for the recognition of ineligible rights (in the Appeals Chamber); 3) the possessor of the patent to the utility model is to be given an opportunity to evaluate the prospects of its

compliance with the conditions of patentability through obtaining an official search report from the department [1,11,12].

Taking into account the requirements of European Union law in the field of protection of the rights for inventions and utility models as well as the provisions of the Association Agreement in the Ukrainian legislation the following laws are envisaged: 1) the list of technology objects that are not subject to legal protection is expanded; 2) application filing in electronic form is granted; 3) any person's right to submit a reasoned objection to the application as for examination institution within six months from the issue date of the information about the application for invention is granted; 4) the procedure for granting additional protection of the rights to inventions is specified; 5) the list of rights and obligations of inventions right-holders (utility models) is expanded; 6) the possibility of recognizing the rights for invention and utility model invalidity within administrative procedure is granted ("post-grant opposition") [11,12].

Acquiring the experience of radical patent reform in Ukraine would be useful for other countries as it results in increasing the efficiency of the national patent system, harmonization with the EU legislation and the TRIPS Agreement, the formation of legal framework that does not allow the abuse of intellectual property rights.

Conclusions.

1. The common social and economic, political and legal factors which determine the necessity of patent reform in the sphere of healthcare are revealed: 1) the necessity of innovative development of the pharmaceutical industry; 2) removal of barriers for patients access to innovative medicines; 3) establishing balance between the rights of patent holders and the healthcare activity among the population of the country; 4) reduction of the burden on the budget of the country; 5) fulfillment of international obligations by the State under international agreements.

2. The analysis of the provisions of the TRIPS-plus Agreement made it possible to experience their implementation by foreign countries to substantiate the feasibility and justify the possibility of applying these provisions in those countries where there are increased requirements for the protection of intellectual property in order to relieve the burden of implementation of international obligations by different countries under this Agreement using its flexible provisions.

3. The attention is paid to the fact that in comparison to the countries with innovative economy and having more developed system of protection of intellectual property than in Ukraine and in most CIS countries, the current state of the system of legal protection of inventions and utility models (patent system) is characterized by significant disadvantages. Patent reform has been launched in Ukraine to eliminate them taking into account the best practices of foreign countries. Borrowing Ukraine's experience would be useful for other countries as it results in the creation of progressive model of legal protection for inventions and utility models.

Finally, it should be noted that the issue of legal regulation of patenting of medicinal products on international and national levels should be investigated on in order to increase the effectiveness of such kind of regulation. Countries should intensify cooperation within the framework of specialized international institutions. The criterion for measuring the success of international cooperation in this area is not only the existence of effective international organizational-legal and normative-legal mechanisms of cooperation of different countries, but the implementation of norms of international law into national law. Improvement of the national legislation should carry on complex nature.

REFERENCES

1. Висновок Головного науково-експертного управління від 02.07.2018. Available from: <http://w1.c1.rada.gov.ua>
2. Дешко Л. Виробництво та торгівля виробами медичного призначення та медичною технікою як види господарської діяльності у сфері охорони здоров'я // Порівняльно-аналітичне право, 2016; 1: Available from: <http://pap.in.ua/index.php/arhiv-vidannja>
3. Демецька О. Реформування сфери охорони здоров'я механізмами інтелектуальної власності. Available from: <http://fp.com.ua/articles/reformuvannya-sfery-ohorony-zdorov-ya-mehanizmy-prava-intelektualnoyi-vlasnosti>
4. Кашинцева О. Національна патентна реформа у сфері охорони здоров'я на засадах верховенства прав людини // Теорія і практика інтелектуальної власності, 2015; 3: 6-12.
5. Кашинцева О. Національна патентна реформа у сфері охорони здоров'я: основні напрями // Теорія і практика інтелектуальної власності, 2016; 5: 45-48.
6. Кашинцева О. Права людини та патентування методів діагностики та лікування людини в контексті реформування сфери охорони здоров'я // Теорія і практика інтелектуальної власності, 2014; 4: 5-10.
7. Клочко Т.Ю. Цивільно-правовий режим лікарських засобів як об'єктів права інтелектуальної власності [Дисертація]. Київ; 2016. 200 с.
8. Лузан А. Проблеми правової охорони винаходів у європейському науково-технічному просторі // Теорія і практика інтелектуальної власності. 2016; №4: 88-95.
9. Москалюк Н.Б. Теоретичні передумови та практичні аспекти паралельного імпорту в системі реалізації прав інтелектуальної власності на лікарські засоби // Часопис Академії адвокатури України. 2013; 3: 1-3.
10. Порівняльне патентне право і захист комерційної таємниці / Уклад. О.Я. Трагнюк. Х.:2010. 214 с.
11. Пояснювальна записка до Проекту Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо вдосконалення правової охорони винаходів і корисних моделей» від 01.02.2018. Available from: <http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2>
12. Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо вдосконалення правової охорони винаходів і корисних моделей: Проект Закону України №2351-V III від 20.03.2018 р. Available from: <http://w1.c1.rada.gov.ua/pls>
13. Становлення глобальної системи охорони інтелектуальної власності http://p-for.com/book_391_glava_9_2.1.
14. Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights dated April 15, 1994 Available from: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/981_018.
15. Членство в ВТО – новый этап участия России в международной торговой системе: моногр. / под ред.: С.Ф. Сутырина, Н.А. Ломагина. СПб: ЭФ СПбГУ, 2013.
16. Carlos Correa Trade related aspects of intellectual property rights a commentary on the TRIPS Agreement / Correa Carlos. New York : OXFORD University Press. 2007.
17. Compulsory licensing and access to drugs. Available from: <http://www.cresse.info/uploadfiles/Compulsory>
18. Deshko L. International cooperation in the field of Innovations and Investment / EUROPEAN INTEGRATION OF ECONOMICS, EDUCATION AND LAW: Proceedings of the International Scientific Conference, March 22-23, 2018. Warsaw: BMT Eridia Sp. z o.o. Wydawnictwo Erida, 2018: 245-247.
19. World Intellectual Property Organization. Available from: <https://geneva.mfa.gov.ua/ua/ukraine-io/wipo>.

SUMMARY

PATENTING OF MEDICINAL PRODUCTS: THE EXPERIENCE OF IMPLEMENTATION OF THE FLEXIBLE PROVISIONS OF THE TRIPS-PLUS AGREEMENT BY FOREIGN COUNTRIES AND THE FUNDAMENTAL PATENT REFORM IN UKRAINE

Deshko L.

Kyiv National University of Trade and Economics, Ukraine

The purpose of this article is to analyze the legal regulation of patenting medicinal products in Ukraine and foreign countries. To solve this problem, the author examines the experience of foreign countries, offers directions for improving the legal regulation of pharmaceutical patenting. The empirical basis for the study is international documents, valid legal acts of various countries that regulate this area of legal relations, draft acts, statistics, give assessment of Ukrainian and foreign experts. The methodological basis of the conducted research is the general methods of scientific cognitivism as well as those used in legal science: methods of analysis and synthesis, formal logic, comparative law, statistical methods etc. There are revealed the common social and economic, political and legal factors that determine the necessity of patent reform in health care. The analysis of the provisions of the TRIPS-plus Agreement made it possible for them to be implemented by foreign countries to substantiate the feasibility and justify the possibility of applying these provisions in those countries where there are increased requirements for the protection of intellectual property.

The peculiarities of the patent reform in the sphere of public health services in Ukraine are revealed. The attention is

focused on the problems that exist in the patent system of Ukraine and most of the CIS countries compared to countries with innovative economies and have developed system of protection of intellectual property. The model of legal protection of inventions and useful models, which is introduced in Ukraine, its advantages as well as innovations in the legislation of Ukraine are described. It is argued that Ukraine is an example of the state that has come up with reform in a comprehensive manner and in carrying out it has borrowed the best foreign experience. It is noted that the issue of legal regulation of patenting of medicinal products at international and national levels should be investigated in order to increase the effectiveness of this type of regulation. Countries should intensify cooperation within the framework of specialized international institutions. Improvement of the national legislation should carry on a complex nature.

Keywords: medical patent, registration for a medicinal product, medical intellectual property, patent medicine, intellectual property protection, patent reform in the healthcare sector, legal protection of inventions, Ukraine

РЕЗЮМЕ

ПАТЕНТОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ОПЫТ ИМПЛЕМЕНТАЦИИ ГИБКИХ ПОЛОЖЕНИЙ СОГЛАШЕНИЯ TRIPS-ПЛЮС ЗАРУБЕЖНЫМИ СТРАНАМИ И КОРЕННАЯ ПАТЕНТНАЯ РЕФОРМА В УКРАИНЕ

Дешко Л.М.

Киевский национальный торгово-экономический университет, Украина

Целью данного исследования является анализ правового регулирования патентования лекарственных средств в Украине и зарубежных странах. Для решения этой проблемы автор исследует опыт зарубежных стран, предлагает пути совершенствования правового регулирования патентования лекарственных средств. Эмпирической базой исследования являются международные документы, действующие правовые акты различных стран, регулирующие эту сферу правоотношений, проекты таких актов, данные статистики, оценка украинских и зарубежных экспертов. Методологической основой проведенного исследования являются общие методы научного познания, а также применяемые в юридической науке: методы анализа и синтеза, формально-логический, сравнительно-правовой, статистический. В результате проведенного исследования выявлены общие для стран основные факторы, обуславливающие необходимость проведения патентных реформ в сфере здравоохранения. На основе анализа «гибких элементов» Соглашения TRIPS-плюс и опыта имплементации их зарубежными странами аргументирована целесообразность и обоснована возможность применения этих положений в странах, в которых существен-

но ужесточены требования к охране интеллектуальной собственности. Раскрыты особенности патентной реформы в сфере здравоохранения в Украине. Акцентировано внимание на проблемах, которые существуют в патентной системе Украины и большинства стран СНГ в сравнении со странами с инновационной экономикой и развитой системой охраны интеллектуальной собственности. Охарактеризована модель правовой охраны изобретений и полезных моделей, которая вводится в Украине, ее преимущества, а также новации в законодательстве. Аргументировано, что Украина является примером государства, которое к реформе подошло комплексно и при ее проведении заимствовало лучший зарубежный опыт. В выводах отмечается, что вопросы правового регулирования патентования лекарственных средств на международном и национальном уровнях должны и впредь комплексно исследоваться с целью его регулирования.

Государства должны усилить сотрудничество в рамках специализированных международных организаций. Совершенствование национального законодательства должно носить комплексный характер.

რეზიუმე

სამკურნალწამლო საშუალებების დაპატენტება: TRIPS-პლიუს შეთანხმების მოქნილი დაბუღების იმპლემენტაციის გამოცდილება საზღვარგარეთის ქვეყნების მიერ და ძირეული საპატენტო რეფორმა უკრაინაში

ლ. დეშკო

კიევის ეროვნული სავაჭრო-ეკონომიკური უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა უკრაინაში და საზღვარგარეთის ქვეყნებში სამკურნალწამლო საშუალებების დაპატენტების სამართლებრივი რეგულირების ანალიზი. აღნიშნული პრობლემის გადაწყვეტის მიზნით ავტორი შეისწავლის საზღვარგარეთის ქვეყნების გამოცდილებას და გვთავაზობს სამკურნალწამლო საშუალებების დაპატენტების სამართლებრივი რეგულირების სრულყოფის გზებს. კვლევის ემპირულ ბაზას წარმოადგენს საერთაშორისო დოკუმენტები, მოქმედი სამართლებრივი აქტები, რომლებიც არეგულირებენ სამართლებრივი ურთიერთობის სფეროს, აღნიშნული აქტების პროექტები, სტატისტიკური მონაცემები და უკრაინელი და საზღვარგარეთის ექსპერტების შეფასებები. ჩატარებული კვლევის მეთოდოლოგიურ საფუძველებს წარმოადგენს შემეცნების საერთო მეთოდები, რომლებიც გამოიყენება აგრეთვე იურიდიულ მეცნიერებაში: ანალიზის და

სინთეზის მეთოდი, ფორმალურ-ლოგიკური, შედარებით-სამართლებრივი, სტატისტიკური. ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა ზოგადი ფაქტორები, რომლებიც განაპირობებს ჯანდაცვის სფეროში პატენტური რეფორმის ჩატარების აუცილებლობას. TRIPS-პლიუს შეთანხმების "მოქნილი ელემენტების" და საზღვარგარეთის ქვეყნების მიერ მათი იმპლემენტაციის გამოცდილების ანალიზის საფუძველზე არგუმენტირებული და დასაბუთებულია ამ დებულებების გამოყენების შესაძლებლობა იმ ქვეყნებში, რომლებშიც გამკაცრებულია ინტელექტუალური საკუთრების დაცვის მოთხოვნები. განხილულია უკრაინაში ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში საპატენტო რეფორმის თავისებურება. აქცენტირებულია ყურადღება პრობლემებზე, რომლებიც არსებობს უკრაინისა და დსთ-ს ქვეყნებში პატენტურ სისტემაში, განსხვავებით ქვეყნებისაგან ინოვაციური ეკონომიკით და ინტელექტუალური საკუთრების დაცვის განვითარებული სისტემით. დახასიათებულია გამოგონებათა სამართლებრივი დაცვის მოდელი, რომელიც ინერგება უკრაინაში, მისი უპირატესობა და ნოვაციები კანონდებლობაში. არგუმენტირებულია, რომ უკრაინა არის იმ სახელმწიფოს მაგალითი, რომელიც კომპლექსურად მიუდგა რეფორმას და მისი განხორციელების დროს გაინაწილა უცხოეთის საუკეთესო გამოცდილება. დასკვნებში აღნიშნულია, რომ სამკურნალწამლო საშუალებების დაპატენტების რეგულირება საერთაშორისო და ეროვნულ დონეზე უნდა გაგრძელდეს მომავალშიც რეგულირების ეფექტურობის ამაღლების უზრუნველსაყოფად.

КОМПЛЕКСНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ ЭМУЛЬСИИ ЭВГЕНОЛА В ПОЛИСОРБАТЕ-80 НА ЭТАЛОННЫЙ ШТАММ *Candida albicans* ATCC 885-653

Федорченко В.И., Полянская В.П., Зачепило С.В., Боброва Н.А., Лобань Г.А.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Грибы рода *Candida*, в частности *Candida albicans* относятся к группе возбудителей оппортунистических инфекций [1], следовательно, не являются высоко патогенными. Однако, особенности эпидемиологии кандидоза заключаются в том, что данный микроорганизм может присутствовать в составе резидентной микрофлоры здоровых людей. Кандидоз, как проявление дисбиоза, возникает на фоне снижения колонизационной резистентности слизистых оболочек и кожи в силу тех или иных причин [15,16], чему может способствовать широкое применение антибактериальных средств (в первую очередь - антибиотиков), особенно самостоятельное и бесконтрольное их применение, прием кортикостероидных гормонов, цитостатиков, контрацептивов.

Проблема профилактики и лечения данной оппортунистической инфекции является чрезвычайно актуальной для широкого круга лиц. Склонны к возникновению кандидоза лица с преходящим иммунодефицитом, который возникает после перенесенного основного заболевания. Актуальна эта проблема и для лиц с постоянным нарушением иммунного статуса, в том числе для ВИЧ-инфицированных и, в частности для лиц со СПИДом. Влияют также возрастные особенности функционирования иммунной си-

стемы, что касается также новорожденных детей и лиц пожилого возраста. Разработан ряд эффективных противогрибковых препаратов для системного, а также для местного применения. Однако, недостатком химических препаратов часто являются побочные действия, особенно в условиях системного применения.

Разработка противогрибковых препаратов на основе растительного сырья также может быть полезной, особенно это касается препаратов для местного применения. Существует большое количество растений и экстрактов из них, для которых характерна антимикробная активность [5]. Одним из средств растительного происхождения со значительным антимикробным действием является эвгенол [9,12]. Для него характерны антисептические, противовоспалительные и обезболивающие свойства. Он широко применяется в стоматологической практике как один из компонентов цинк-оксидных паст для временного и постоянного пломбирования зубов [18]. Однако, эвгенол не получил широкого применения в качестве антисептика для кожного применения и для обработки слизистых оболочек.

Исследование антимикробной активности эвгенола проводилось в виде растворов этого вещества в спирте и ди-

метилсульфоксиде [10,11]. Представляет интерес создание эмульсии эвгенола с использованием других веществ, обладающих выраженными эмульгирующими свойствами, побочное действие которых является минимальным. В литературе не освещены вопросы о возможности получения эмульсии эвгенола в полисорбате-80, который характеризуется эмульгирующими и солюбилизующими свойствами, легко разлагается во внешней среде.

Указанные свойства полисорбата-80 могут оказаться полезными не только в роли эмульгатора эвгенола. Данное вещество, вероятно, также способствует дезинтеграции микроорганизмов как между собой, так и со структурами кожных покровов и слизистых оболочек. Воздействуя на липидные структуры оболочек микроорганизмов, полисорбат-80, по всей вероятности, является причиной нарушения процессов адгезии и колонизации микроорганизмов.

Целью данного исследования явилось комплексное изучение действия эвгенола, эмульгированного в полисорбате-80 на культуру *Candida albicans* ATCC 885-653 путем определения минимальной ингибирующей, микоцидной и микостатической концентраций, а также показателей интенсивности размножения грибов в постмикостатических концентрациях эвгенола.

Материал и методы. В качестве основного исследуемого вещества использовали эвгенол (производитель ООО «Латус», Украина). Для получения эмульсии применяли эмульгатор полисорбат-80, способный обеспечить качественное распределение действующего вещества в эмульсии. Эвгенол первично эмульгировали в полисорбате-80 в соотношении 1:1. Следовательно, в рабочем растворе концентрации эвгенола и полисорбата-80 были одинаковыми и составили 50 объём.%. Количественное определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) эвгенола для культуры грибов исследовали с помощью метода последовательных макроразведений [3,7] в жидкой среде Сабуро в диапазоне от 0,1 до 0,00313 объём.%. Указанный диапазон разведений выбран на основании данных литературы [8,10] об уровне противокандидозной активности эвгенола в различных растворителях, а также собственных предварительных исследований эмульсии препарата в полисорбате-80.

В исследовании использован эталонный штамм *Candida albicans* ATCC 885-653, заимствованный из ГУ «Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громышевского АМН Украины» (Киев). Инокулом готовили путем получения суспензии с 5 типичных колоний суточной культуры *Candida albicans* ATCC 885-653 в жидкой среде Сабуро с использованием стандарта 0,5 Мак-Фарланда [3]. К 1 мл эмульсии эвгенола с концентрацией в диапазоне от 0,1 до 0,00313 объём.%, добавляли по 100 мкл культуры микроорганизмов и инкубировали пробы в течение 2 суток.

МИК препарата определялась по признаку отсутствия видимого роста грибов в жидкой питательной среде. В опыт-

ной серии содержались все компоненты в соответствующих концентрациях. В контроль эмульгатора эвгенол не вносился. Контроли культуры содержали: в опытной серии – питательную среду, полисорбат-80 (ПС-80) и культуру; в контроле эмульгатора – питательную среду и культуру.

Для определения фунгицидного и фунгиостатического действия препарата проводили пересев содержимого пробирок, в которых видимые признаки роста микроорганизмов отсутствовали, на плотную среду Сабуро.

Количественная оценка влияния эвгенола на клетки грибов проводилась путем определения количества колониеобразующих единиц в 1мл инокулюма (КОЕ/мл). Для этого проводили пересев из опытных и контрольных пробирок после двух суток культивирования при 37°C секторным методом [6] на плотную питательную среду Сабуро в чашки Петри. Чашки с посевами выдерживали при 37°C в течение суток. Контроль культуры содержал питательную среду Сабуро и соответствующее количество исследуемой культуры. Контроль эмульгатора содержал полисорбат-80 в разведениях, соответствующих таковым в опытных пробах.

Эксперименты выполнены в количестве 5 серий. Показатели минимальной микостатической и микоцидной активности и КОЕ/мл в каждой серии являлись постоянной величиной, что, по всей вероятности, обусловлено степенью чувствительности применяемых стандартных методов исследования с одной стороны, а с другой - точностью их воспроизведения. В связи с вышеизложенным, статистическая обработка данных по определению стандартного отклонения полученных показателей не проводилась.

Результаты и их обсуждение. Результаты определения противогрибкового действия эвгенола методом серийных разведений в жидкой среде Сабуро представлены в таблице 1. Среда оставалась прозрачной (видимого роста не наблюдалось) после двух суток культивирования в концентрации эвгенола до 0,025 объём.%, включительно, а в контроле эмульгатора - в концентрации 0,1 объём.%. Таким образом, МИК эвгенола для культуры *Candida albicans* ATCC 885-653 составила 0,025 объём.%, полисорбата-80 - 0,1 объём.%. После посева содержимого пробирок на среду Сабуро в чашках Петри отсутствие роста обнаружено в концентрации до 0,05 объём.%, (таблица 2), что расценивается как минимальная фунгицидная концентрация.

В контроле эмульгатора в указанных разведениях фунгицидная активность не обнаружена.

Полученные результаты подтверждают литературные данные относительно высокого уровня противогрибковой активности эвгенола [17].

Механизм антимикробной активности эвгенола заключается в воздействии на синтез компонентов клеточной стенки (бета-гликаны, хитин, маннаны) путем воздействия на значимые мембрано-связанные ферменты [8,10]. Влияние на структуру оболочки *C. albicans* считается практически значимым, поскольку это означает

Таблица 1. Определение МИК эмульсии эвгенола в полисорбате-80 для эталонного штамма *Candida albicans* ATCC 885-653 в жидкой среде Сабуро

Серии эксперимента \ Объём.%	0,1	0,05	0,025	0,0125	0,00625	0,00313	Контроль культуры
Опыт	-	-	-	+	+	+	+
Контроль эмульгатора	-	+	+	+	+	+	+

примечания: «+» - видимый рост культуры; «-» - отсутствие видимого роста

Таблица 2. Определение минимальной микоцидной и микостатической концентраций эмульсии эвгенола в полисорбате-80 для эталонного штамма *Candida albicans* ATCC 885-653

Серии эксперимента \ Объем. %	0,1	0,05	0,025	0,0125	0,00625	0,00313	Контроль культуры
Опыт	-	-	+	+	+	+	+
Контроль эмульгатора	+	+	+	+	+	+	+

примечания: «+» - видимый рост культуры; «-» - отсутствие видимого роста

Таблица 3. Количество КОЕ/мл эталонного штамма *Candida albicans* ATCC 885-653 в среде Сабуро в условиях культивирования с различными концентрациями эмульсии эвгенола в полисорбате-80

Серии эксперимента \ Объем. %	0,1	0,05	0,025	0,0125	0,00625	0,00313	Контроль культуры
Опыт	-	-	<10 ³	5×10 ⁷	5×10 ⁷	5×10 ⁷	5×10 ⁶
Контроль эмульгатора	<10 ³	5×10 ⁶	5×10 ⁶	5×10 ⁶	5×10 ⁶	5×10 ⁶	5×10 ⁶

возможность воздействия на такой фактор патогенности, как адгезивные свойства (уменьшение способности гриба колонизировать ткани организма-хозяина) [13,14], что также приводит к морфологической трансформации в гиловую форму (увеличение его инфекционности) [2,14].

Однако, в литературных источниках не освещены вопросы влияния эвгенола на грибы рода *Candida* в концентрациях меньше микостатической. Поэтому осуществлен пересев культуры с жидкой питательной среды на плотную среду Сабуро секторным методом для оценки количественных показателей влияния эмульсии эвгенола на грибы рода *Candida* в концентрациях ниже микостатической. Результаты секторного посева представлены в таблице 3.

В контроле культуры количество КОЕ/мл составило 5×10⁶. Эвгенол в концентрации 0,025 объем. % уменьшал количество КОЕ/мл до <10³. В концентрациях от 0,0125 до 0,00313 объем. % количество КОЕ превышало соответствующий показатель контроля на один порядок, стабильно равнясь 5×10⁷.

Такое увеличение количества КОЕ/мл в опытных пробах в интервале концентраций эвгенола от 0,0125 объем. % до 0,00313 объем. % в сравнении с контролем (постмикостатическое действие) заслуживает дополнительного анализа. Предполагаем, что в данном диапазоне концентраций эвгенола:

- создает неблагоприятное влияние на эталонный штамм, вследствие чего культура активизирует генетически обусловленный потенциал;

- под влиянием эвгенола уменьшается прочность связи между клетками и они в большей степени разъединяются при встряхивании;

- это могут быть также определенные неучтенные воздействия.

Выяснение реальной причины указанного явления требует проведения дополнительных исследований. Однако, безусловным является факт различия данных опытных показателей от контрольной пробы, следовательно, наблюдается определенное влияние эвгенола в указанных разведениях.

Выводы. В результате проведенных исследований установлено, что эвгенол, эмульгированный в полисорбате-80, оказывает сильное противогрибковое воздействие на культуру *Candida albicans* ATCC 885-653 (минимальная мико-

цидная концентрация составляет 0,5 объем. %, минимальная микостатическая концентрация – 0,025 объем. %).

Постмикостатические концентрации эвгенола приводят к увеличению количества КОЕ/мл в сравнении с контролем в 10 раз. Снижение концентрации эвгенола ниже МИК может способствовать повышению колонизационного потенциала грибов *Candida albicans* ATCC 885-653. Полисорбат-80 обеспечивает получение эмульсии эвгенола, которая характеризуется противогрибковой активностью в концентрации до 0,1 объем. % включительно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобань ГА, ВІ. Мікробіологія, вірусологія та імунологія порожнини рота. Полтава: Верстка; 2003.
2. Капустина ОА, Карташова ОЛ. Факторы патогенности грибов *Candida* и возможность их регуляции эфирными маслами. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). 2013; 1:1-10.
3. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 167, 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». <http://www.mif-ua.com/archive/article/4835>
4. Мінухін ВВ, Коваленко НІ, Ткаченко ВЛ, Замазій ТМ, Гвоздецька АВА, Коваленко ЮД. Комбінована дія ефірної олії мануки з антибіотиками по відношенню до збудників інфекцій верхніх дихальних шляхів в дослідях in vitro. Biomedical and biosocial anthropology 2014; 22 : 67- 70.
5. Челпаченко ОЕ., Перунова НБ., Иванова ЕВ., Андрющенко СВ., Данилова ЕИ., Федотова ЛП. Микробиологические аспекты антимикотической фитотерапии. Проблемы мед. Микологии. 2014; Т.16, 3:13-19.
6. Шевченко БФ, Бабій ОМ, Татарчук ОМ, Макаручк ВА, Петишко ОП, Вінник НВ. Діагностичні особливості вмісту кістозних утворень підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2016 № 6: 28-31.
7. Ananieva MM, Faustova MO, Basarab IO, Loban GA. Antimicrobial effect of proteflazid extract on microflora of peri-implant areas in infectious and inflammatory complications after dental implantation. Запорожский медицинский журнал 2017 Ноябрь-декабрь 19; 6(105): 809–812.
8. Bennis S., Chami F., Chami N., Bouchiki T., Remmal A. Lett.

Surface alteration of *Saccharomyces cerevisiae* induced by thymol and eugenol. *Appl. Microbiology*. 2004;38:454.

9. Boonchird C., Flegel T.W. In vitro antifungal activity of eugenol and vanillin against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Can. J. Microbiol.* 1982; 28(11):1235-1241.

10. Braga PC, Dal Sasso M, Culici M, Alfieri M. Эвгенол и тимол по отдельности и в сочетании вызывают морфологические изменения оболочки *Candida albicans*. Репродуктивное здоровье в Беларуси. 2009; 5(05):38-44.

11. Cox SD., Mann CM., Markham JL., Bell HC., Gustafson JE., Warmington JR., et al. The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *Journal of Applied Microbiology*. 2000; 88: 170–175.

12. Gallucci MN, Carezzano ME, Oliva MM, Demo MS, Pizzolitto RP, Zunino MP, et al. In vitro activity of natural phenolic compounds against fluconazole-resistant *Candida* species: a quantitative structure-activity relationship analysis. *J Appl Microbiol.* 2014 Apr;116(4):795-804.

13. Moyes DL, Richardson JP, Naglik JR. *Candida albicans*-epithelial interactions and pathogenicity mechanisms: scratching the surface. *Virulence*. 2015;6(4):338-46.

14. Odds F. C. Pathogenesis of fungal disease. *Oxford Textbook of Medical Mycology: A Handbook of Scientists and Clinicians*: Oxford; 2017.

15. Petrushanko TA, Chereda VV, Loban GA. Role of oral cavity colonization resistance in dental caries development. *Stomatologiya (Mosk)*. 2013;92(1):43-5.

16. Petrushanko TA, Tchereda VV, Loban GA. The screening diagnostic of micro ecological disorders of oral cavity. *Klin Lab Diagn.* 2014 Jun;(6):48-50.

17. Reginato CF, Bandeira LA, Zanette RA, Santurio JM, Alves SH, Danesi CC. Antifungal activity of synthetic antiseptics and natural compounds against *Candida dubliniensis* before and after in vitro fluconazole exposure. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017; 50(1):75-79.

18. Espir CG, Guerreiro-Tanomaru JM, Spin-Neto R, Chávez-Andrade GM, Berbert FL, Tanomaru-Filho M. Solubility and bacterial sealing ability of MTA and root-end filling materials. *J Appl Oral Sci.* 2016; 24(2):121-5.

SUMMARY

COMPREHENSIVE STUDY OF ANTI-FUNGAL EFFECT OF EVGENOL EMULSION IN POLYSORBATE-80 ON REFERENCE STRAIN OF *CANDIDA ALBICANS* ATCC 885-653

Fedorchenko V., Polyanskaya V., Zachepilo S., Bobrova N., Loban G.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

The aim of this research was a comprehensive study of the polysorbate - 80 emulsified eugenol effect on the culture of *Candida albicans* ATCC 885-653 by determining of minimal mycostatic, mycocidal concentrations and indexes of fungi reproduction intensity in postmycostatic eugenol concentrations.

Minimal mycostatic and mycocidal concentrations was determined by sequential makrodilution of eugenol emulsion in Sabouraud liquid medium with next transferring the tubes' contents on the solid Sabouraud medium. The amount of colony forming units /ml of *Candida albicans* ATCC 885-653 was determined by the sector method.

The high antifungal activity of the eugenol emulsion in polysorbate-80 for the *Candida albicans* ATCC 885-653 culture has been proven. However, postmycostatic concentrations of eugenol led to increasing the number of colony-forming units per 1ml 10 times compared with control, it can promote increasing the colonization potential of fungi in this range of concentrations.

Keywords: eugenol, polysorbate-80, *Candida albicans*, antifungal action.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ ЭМУЛЬСИИ ЭВГЕНОЛА В ПОЛИСОРБАТЕ-80 НА ЭТАЛОННЫЙ ШТАММ *Candida albicans* ATCC 885-653

Федорченко В.И., Полянская В.П., Зачепило С.В., Боброва Н.А., Лобань Г.А.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Целью данного исследования явилось комплексное изучение действия эвгенола, эмульгированного в полисорбате-80 на культуру *Candida albicans* ATCC 885-653 путем определения показателей минимальной ингибирующей, микоцидной и микостатической концентраций и интенсивности размножения грибов в постмикостатических концентрациях эвгенола.

Минимальную ингибирующую, микоцидную и микостатическую концентрации эмульсии эвгенола в полисорбате-80 для грибов *Candida albicans* ATCC 885-653 определяли методом последовательных макроразведений в жидкой питательной среде Сабуро с последующим пересевом содержимого пробирок на плотную среду Сабуро. Количество колониеобразующих единиц в 1 мл культуры *Candida albicans* ATCC 885-653 определяли секторным методом.

Доказана высокая противогрибковая активность эмульсии эвгенола в полисорбате-80 для культуры *Candida albicans* ATCC 885-653. Постмикостатические концентрации эвгенола приводят к увеличению количества колониеобразующих единиц в 1мл в 10 раз в сравнении с контролем, что способствует повышению колонизационного потенциала грибов в данном диапазоне концентраций.

რეზიუმე

Candida albicans ATCC 885-653 ეტალონურ შტამზე პოლისორბატ-80-ში ევგენოლის ემულსიის სოკოს-საწინააღმდეგო მოქმედების კომპლექსური შესწავლა

ვ. ფედორჩენკო, ვ. პოლიანსკაია, ს. ზაჩეპილო, ნ. ბობროვა, გ. ლობანი

უკრაინის უმაღლესი სასჯელმწიფო სასწავლო დაწესებულება “უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია”, პოლტავა, უკრაინა

მოცემული კვლევის მიზანი იყო *Candida albicans* ATCC 885-653 კულტურაზე პოლისორბატ-80-ში ემულსირებული ევგენოლის მოქმედების კომპლექსური

შესწავლა მინიმალური ინჰიბიტორული, მიკოციდური და მიკოსტატიკური კონცენტრაციების განსაზღვრის გზით და სოკოს გამრავლების ინტენსივობის მანკვენების განსაზღვრა ევგენოლის პოსტმიკოსტატიკურ კონცენტრაციებში.

Candida albicans ATCC 885-653 სოკოებისთვის პოლი-სორბატ-80-ში ევგენოლის ემულსიის მინიმალური ინჰიბიტორული, მიკოციდური და მიკოსტატიკური კონცენტრაციები განისაზღვრა საბუროს თხევად საკვებ გარემოში თანმიმდევრული მაკროგაზავების მეტოდით, სინჯარის შიგთავსის მომდევნო გადათესვით საბუროს მკვრივ გარემოში. *Candida albicans* ATCC

885-653 კულტურის 1 მლ კოლონიების ფორმირების ერთეულთა რაოდენობა განისაზღვრა სექტორული მეთოდით.

Candida albicans ATCC 885-653 კულტურისთვის დადასტურებულია პოლისორბატ-80-ში ევგენოლის ემულსიის მაღალი სოკოსაწინააღმდეგო აქტივობა. ამავდროულად, ევგენოლის პოსტმიკოსტატიკურმა კონცენტრაციებმა გამოიწვია 1 მლ კოლონიების ფორმირების ერთეულების რიცხვის 10-ჯერადი ზრდა კონტროლთან შედარებით, რაც უზრუნველყოფს ამ კონცენტრაციის დიაპაზონში სოკოების კოლონიზაციური პოტენციალის მომატებას.

УРОВЕНЬ МУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ В ТАБАЧНОМ ДЫМЕ

Зурабашвили Д.З., Парулава Г.К., Дарсания Т.Н.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Грузинский государственный учебный университет физического воспитания и спорта; Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

«Пассивный курильщик» постоянно находится в среде, содержащей огромное число реально и потенциально вредных веществ по своему количеству и составу не только сопоставимых, но в ряде случаев превышающих вдыхаемый дым [3]. На фоне высоких температур вторичные компоненты табачного дыма проявляют активную способность необратимо реагировать на отдельные компоненты окружающей среды (процессы фотосинтеза, пиролиза), создавая новые токсические соединения, не присутствующие в «донорных» компонентах табачных изделий. Некоторые авторы [6] указывают на более высокую токсичность вторичного табачного дыма (ВТД) в сравнении с вдыхаемым. Идентификация каждого компонента ВТД в разный период времени и на различных расстояниях от активного курильщика дает представление об уровне реальной опасности, которой подвергается «пассивный» курильщик. Обсуждая реальную опасность, необходимо учитывать также форму и длительность непосредственного контакта «пассивного» курильщика с ВТД. При длительном нахождении в зоне ВТД может произойти куммуляция его токсичных компонентов в легочной ткани с дальнейшим переходом в целостный организм и последующими нарушениями функционального состояния его отдельных жизненно важных систем. ВТД способствует развитию хронических неспецифических болезней легких, воспалительных изменений верхних дыхательных путей и легочной ткани, снижению пиковой скорости потока легочного воздуха, что приобретает особую значимость для лиц с постоянно высокой физической нагрузкой (виды спорта, требующие направленно высокую легочную вентиляцию, регулярные тренировки, требующие увеличения легочной вентиляции во много раз не только за счет роста частоты и глубины дыхания, но и включения дополнительных объемов в процесс газообмена) [4]. Суммарная поверхность стенок легочных альвеол в момент глубокого вдоха может превышать 100 м².

В момент затяжки вследствие происходящих фотохимических и пиролизических процессов (температура центральной зоны 630-800°C, над зоной 110-190°C, под зоной 90-110°C) в табачном дыме формируются новые

структуры, принадлежащие к определенным классам веществ. С медико-экологической точки зрения значительный интерес представляют карбоновые кислоты и ангидриды. В настоящее время по количеству индивидуальных компонентов этот класс превышает 240. Показано присутствие во вторичном табачном дыме муравьиной кислоты (3,1% в общей токсичности), уксусной кислоты (1,2% в общей токсичности) [5]. Муравьиная кислота, являясь простейшей (жирной) одноосновной карбоновой кислотой, наряду с типично кислыми свойствами, проявляет и свойства альдегидов, входя в группу неводных амфитропных растворителей. Количественное определение муравьиной кислоты в ВТД проведено рядом авторов [1,11]. Используя хроматографические методы исследования, авторы подтвердили ее незначительное присутствие в ВТД свежесыкуренной сигареты. Однако вопросы, связанные с характером миграции муравьиной кислоты, влияние температурных факторов окружающей среды на эти процессы, связь интенсивности курительного процесса (количество «напасов») с уровнем муравьиной кислоты на разных расстояниях от «курильщика» требуют уточнения.

Проведено количественное определение муравьиной и уксусной кислот в ВТД сигареты “Winston” после первой затяжки. Показано влияние температурных факторов на миграционную способность карбоновых кислот, повышение температуры резко меняло их содержание в ВТД [1,2]. Химический состав сигаретного дыма зависит не только от сорта и условий выращивания, но и от состава и характера почвы [2,10]. Указанные факторы значительно влияют на композицию сигаретного дыма и характер миграции каждого индивидуального компонента в отдельности.

В настоящее время весьма актуально определение величины присутствия продуктов сгорания табачных изделий в окружающей атмосфере, характера летучести каждого компонента (скорость, дальность, температурная зависимость) и особенности миграции его производных.

Значимой производной побочного табачного дыма является муравьиная кислота. Среди карбоновых кислот она

отличается наиболее высоким показателем токсичности (11680), долей токсичности (3,1%), а также миграционной способностью (летучесть), которая может резко меняться в зависимости от температурных условий. Оптимальная удаленность пассивного курильщика от источника загрязнения обычно составляет 2-4 метра при комфортной температуре воздуха 18°C.

Целью исследования явился количественный анализ уровня муравьиной кислоты в табачном дыме на расстоянии 2, 4 и 6 м от «активного» курильщика, спустя 3, 5 и 10 минут после второй затяжки курительной машины при температуре помещения 18°C.

Исследование влияния конкретной дистанции на содержание муравьиной кислоты в строго определенное время после конкретной затяжки проводится не только с идентификационной, но и с целью показать проблему прямой и косвенной опасности потока дыма в накуренном помещении с пониженным «индексом свежести».

Материал и методы. Исследования проводились на 80 добровольцах, 48 (60%) мужчин и 32 (40%) женщины, средний возраст 25 лет.

Количественное определение уровня муравьиной кислоты в табачном дыме сигареты «Астра» проведено на хроматографе PPE-Millipor-Waters (США) методом газовой хроматографии и подробно описано в работе [4]. Согласно «точечному отбору» (2-, 4- и 6-метровая дистанция, интервал: 3 мин, 5 мин и 10 минут после второй затяжки) анализ повторялся 6 раз для каждой зоны (1,0 м³ воздуха) с интервалом 10 дней с целью очистки помещения.

Нормативные величины аналитических процессов: курительная машина ГОСТ ИСО 3308-97; сопротивления затяжки ГОСТ ИСО 656-97; отбор проб ГОСТ 3039-98 (ИСО-8243-91).

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерной программы SPSS версия 17.0. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В таблице приведены усредненные величины содержания муравьиной кислоты в 1 м³ воздуха на расстоянии 2, 4 и 6 метров от горящей сигареты.

Согласно полученным данным, уровень муравьиной кислоты в ВТД спустя 3 минуты после второго «напаса» на дистанции 2 м от горящей сигареты составил $2,4 \pm 0,1$ ppm. На этом же расстоянии спустя 5 минут он не превышал $2,8 \pm 0,2$ ppm, различия недостоверны ($p > 0,5$). Только на 10 минуте анализа уровень муравьиной кислоты снизился до $1,0 \pm 0,001$ ppm ($p < 0,001$). Таким образом, на дистанции

2 метра от сигареты уровень муравьиной кислоты в течение 3 и 5 минут практически одинаков. Только на десятой минуте идентифицировано достоверное снижение уровня муравьиной кислоты в ВТД. В отличие от 2-метровой дистанции в матрице, забранной на расстоянии 4 м, уровень муравьиной кислоты спустя 3 минуты после второй затяжки достиг $3,4 \pm 0,2$ ppm. На той же дистанции на пятой минуте не превышал $1,6 \pm 0,01$ ppm ($p < 0,001$). Заслуживает внимания, что на десятой минуте уровень муравьиной кислоты на расстоянии 4 метров от горящей сигареты не превышал следовых величин. Таким образом, на дистанции 4 метров от горящей сигареты уровень муравьиной кислоты в ВТД постепенно снижается и не превышает следовых величин уже спустя 10 минут после начала эксперимента.

Уровень муравьиной кислоты в ВТД на расстоянии 6 метров от источника на третьей минуте измерения достиг $3,2 \pm 0,2$ ppm, а на пятой минуте - не превышал $1,0 \pm 0,01$ ppm ($p < 0,001$). На десятой минуте анализа идентифицированы только следы. Таким образом, муравьиная кислота на дистанции 6 метров от горящей сигареты количественно идентифицирована только на 3 и 5 минутах измерения, в то время как на 10 минуте этот показатель не превышал следовых величин.

Оценка полученных данных с учетом анализа времени выявила следующую зависимость: на дистанции 2 метров от горящей сигареты уровень муравьиной кислоты в ВТД спустя 3 минуты после второй затяжки не превышала $2,4 \pm 0,1$ ppm, в то время как спустя 5 минут этот показатель составил $2,8 \pm 0,1$ ppm, различие недостоверно ($p > 0,5$). На десятой минуте измерения этот показатель оказался достоверно сниженным ($1,0 \pm 0,001$, $p < 0,001$). Таким образом, на дистанции 2 метра от горящей сигареты уровень муравьиной кислоты в ВТД практически одинаков в первые 3 и 5 минут, и только на 10 минуте достоверно снижается.

Проведенные на расстоянии 4 метров от горящей сигареты измерения показали, что спустя 5 минут после второй затяжки уровень муравьиной кислоты в ВТД достоверно ниже данных, полученных на третьей минуте измерения ($1,6 \pm 0,01$ ppm и $3,4 \pm 0,2$ ppm, соответственно, $p < 0,001$). На 10 минуте уровень муравьиной кислоты также не превышал следовых величин. Сравнительно схожие колебания зафиксированы на дистанции 6 метров. Спустя 3 и 5 минут после второй затяжки уровень муравьиной кислоты в ВТД понижается ($3,2 \pm 0,2$ ppm и $1,0 \pm 0,01$ ppm, соответственно, снижение достоверно $p < 0,001$). На 10 минуте уровень муравьиной кислоты не превышает следовых величин.

В медико-экологическом аспекте на «пассивного» ку-

Таблица. Уровень муравьиной кислоты (ppm) на различных расстояниях от сигареты в 1 м³ табачного дыма

Дистанция (м)	Экспозиция (мин)	Удерживание (мин)	Площадь пика (мм ²)	Форма	Уровень (ppm)
2,0	3,0	6,2±0,1	36,4±0,1	HL	2,4±0,1
	5,0	6,1±0,1	37,2±0,2	HL	2,8±0,1
	10,0	6,2±0,1	24,0±0,1	L	1,0±0,001
4,0	3,0	6,2±0,1	38,8±0,1	HL	3,4±0,2
	5,0	6,1±0,1	26,1±0,1	L	1,6±0,01
	10,0	6,3±0,2	-	SAL	следы
6,0	3,0	6,1±0,2	38,2±0,2	H	3,2±0,2
	5,0	6,2±0,2	24,2±0,2	H	1,01±0,01
	10,0	6,2±0,2	-	-	следы

рильщика одновременно воздействуют основной и побочный потоки сигаретного дыма. Основной поток образуется в «горящей зоне» в момент паса. Его вдыхает почти полностью «активный» курильщик. Побочный поток выделяется из торца сигареты между каждой затяжкой. Для активного курильщика со стажем около 10-15 лет количество затяжек обычно колеблется в пределах 9-12 в минуту, длительность затяжки - несколько секунд.

Необходимо подчеркнуть, что температура горения значимо зависит от количества ободковой бумаги, ее пористости и регуляторов горения, которыми пропитана сигаретная бумага. В случае одинакового содержания, температура пламени сигареты связана с характером, активностью и скоростью «напаса».

Проведен анализ уровня муравьиной кислоты (сумма основного и побочного потоков) после второй затяжки курительной машины. Согласно литературным данным [6], масса сигаретного дыма (основного и побочного) после одной полностью выкуренной сигареты составляет 300-500 мг. Около 90% общей массы составляют газообразные компоненты, которые содержат более 400-500 составляющих, основными из них являются азот - около 55%, кислород - около 12%, двуокись углерода - не менее 15% и окись углерода - не более 2-3%. Остальная часть находится в парообразном состоянии, которая называется твердой фазой дыма. В парообразной части ВТД идентифицированы карбоновые кислоты. Значимым цианатоксическим компонентом дыма является муравьиная кислота. Согласно Cheng K. и соавт. [7] в свежесигаретном дыме (основной и побочный суммарно) уровень муравьиной кислоты после полностью выкуренной одной сигареты колеблется от 80 мкг до 600 мкг в твердой фазе дыма. Колебание концентрации связано с тем, что содержание карбоновых кислот, их миграционная способность зависит от многих факторов. Согласно полученным в результате исследования данным, уровень муравьиной кислоты спустя 3 мин. после второй затяжки достоверно увеличивается по мере удаления от источника. На дистанции 4 и 6 метров он значительно превосходит уровень двухметровой дистанции и достоверно не меняется, что, очевидно, связано со снижением процесса миграции. По мнению King B. и соавт. [9], количество муравьиной кислоты, вдыхаемой «активным» курильщиком при выкуривании одной сигареты, и количество муравьиной кислоты, вдыхаемой «пассивным» курильщиком в течение одного часа, составляет 4,0 к 0,1. Что касается уровня токсичности табачного дыма, то показатель токсичности для муравьиной кислоты (во сколько раз содержание вещества в табачном дыме превышает значение ПДК) соответствует 11680 [13]; доля в общей токсичности - 3,1. Сигаретный дым атакует и необратимо поражает легкие, мочевой пузырь, полость рта, гортань, глотку, пищевод, поджелудочную железу, почки и более всего, сердечно-сосудистую систему. Пассивный курильщик вдыхает «букет» веществ, образующихся в результате возгонки (сухая перегонка) при беспламенном горении (тление), многократно усиливающимся в результате втягивания через сигарету новых порций воздуха. В этом процессе основную роль играет кислород воздуха, без которого невозможен процесс окисления. Продукты пиролиза и тления попадают в дыхательные пути «пассивного» курильщика, куммулируют в легких и желудочно-кишечном тракте. Вначале организм реагирует только кашлем, затруднением дыхания, раздражением слизистых глаз, головной болью, головокружением, однако при длительном вдыхании вторич-

ного табачного дыма хроническими воспалительными реакциями, и в итоге после разрушения ресничек бронхиального дерева необратимой дегенерацией легочной ткани и ее перерождением. Согласно полученным в ходе исследования данным, уровень муравьиной кислоты на третьей минуте измерения достоверно увеличивается по мере роста расстояния (2, 4 и 6 м) от горящей сигареты, а уже на пятой минуте с увеличением дистанции начинает достоверно уменьшаться и не превышает минимальных величин на десятой минуте. Приблизительно 2/3 дыма от полностью сгоревшей сигареты переходит в окружающую атмосферу [5]. Выкуривание одной сигареты требует нескольких затяжек, каждая длится около 3-4 сек. Показатель уровня муравьиной кислоты в табачном дыме определяли на десятой минуте и на дистанции 2 метра от источника. Однако, на большем удалении (4 и 6 метров) и на десятой минуте измерение показателя уровня муравьиной кислоты оказалось невозможным, так как не превышало следовых величин. Согласно современным представлениям, не существует общепринятого мнения относительно «количественного порога», однако, если в матрице содержится вещество в исключительно малых количествах, определение «следовые величины» является общепринятым. В настоящее время «следовым» считается количество вещества в матрице, не превышающее миллионных долей (система СИ). Согласно современным аналитическим возможностям, качественно и количественно определено свыше 2500 индивидуальных химических веществ, присутствующих в листьях табака и табачном дыме (основной и вторичный). Однако, еще в большем количестве - около 4700, идентифицированы только качественно, так как их присутствие в табачных листьях и табачном дыме как в основном, так и вторичном суммарно невелико и в большинстве случаев не превышает «следовых величин». Поэтому в классе веществ «карбоновые кислоты, ангидриды» количественно и качественно определено не более 240 компонентов табачного дыма, в том числе муравьиная кислота. Согласно Zhang X. и соавт. [16] она формируется, в основном, в процессе сублимации компонентов табачных листьев в результате высоких температур в момент затяжки, в то время как участие в этом процессе других «донорских» составляющих структур сигареты (ободковая бумага, красители, стабилизаторы, ароматизаторы, клей) незначительно.

Исследование распределения веществ между основным и побочным потоками сигаретного дыма выявило, что для муравьиной кислоты соотношение концентрации в побочном и основном потоках соответствует 1,4 к 1,6; различие незначительно [12]. Таким образом, муравьиная кислота присутствует, в основном, в побочных потоках сигаретного дыма почти в равных количествах. Обладая ярко выраженными цитотоксическими свойствами, она способна разрушать клеточные мембраны, ускорять лизисные процессы. Поступая в дыхательные пути не только активного, но и пассивного курильщика, муравьиная кислота способна куммулировать в легких. При длительном вдыхании возможно развитие хронических воспалительных процессов, что ведет к необратимым изменениям легочной ткани. По мнению Helen G. и соавт. [8] **безопасного уровня воздействия** табачного дыма на окружающих практически не существует. Несмотря на низкое содержание муравьиной кислоты в табачном дыме, в процессе выкуривания в закрытом помещении, она способствует снижению количества легких ионов, ответственных за «индекс свежести». Вследствие понижения этого параметра пассивный курильщик даже на

довольно больших расстояниях от активного курильщика подвергается значительному воздействию табачного дыма, т.к. в результате снижения «индекса свежести» косвенная токсичность резко возрастает.

Биологические исследования табачного дыма [13] неопровержимо показывают, что большинство генотоксических и канцерогенных веществ находятся в твердой фазе табачного дыма в виде частиц. Вещества, содержащиеся в газообразной фазе табачного дыма, ответственны за поражения дыхательных путей, приводящих к хроническим неспецифическим воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей и легких. Целый ряд компонентов газообразной фазы табачного дыма, в том числе и муравьиная кислота, обладают общетоксическим действием [14]. Серьезную угрозу здоровью человека, особенно детей и хронически больных представляет так называемое «пассивное курение», т.е. пребывание в атмосфере, отравляемой активно курящими людьми [15].

Указанные вопросы приобретают особую значимость для лиц с постоянно высокой физической нагрузкой – виды спорта, требующие высокой легочной вентиляции. При длительном вдыхании муравьиная кислота способствует развитию хронических воспалительных процессов, что приводит к необратимым изменениям легочной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. გვიშიანი ზ. ატმოსფეროს დაბინძურება თამბაქოს ბოლის კომპონენტებით. ავტორეფერატი. 03.00.23. ბიოტექნოლოგია. თბილისი 2005.
2. გვიშიანი ზ. თამბაქოს კვამლის ტოქსიკური კომპონენტები. საქართვე. მეცნ. აკად. მაცნე. ბიოლოგიის სერია. 2005. 31, 1, 23-26.
3. Всемирная организация здравоохранения. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии. Создание среды, свободной от табачного дыма. 2015.
4. Зурабашвили З.А., Парулава Г. К., и др. Уровень содержания нафталина и его производных в табачном дыме. Мед. нов. Грузии. 2016, 1(250):93-97.
5. Криминалистическое исследование табачных изделий и их остатков. М.: Мин. Юстиции и Судебной экспертизы. 2000; 50.
6. Brinkman M., Hyoshink., et al. Comparison of True end Smoother Puff profile Replication of Smoking Behavior and Mainstream Smoke Emissions. Chem. Res. Toxicology 2015, 28(2):189-198.
7. Cheng K., Okechukwu C., Millen R. Association between clean indoor air laws and voluntary smokefree rules in homes and cars. Tob. Control 2015;24(2):168-174.
8. Helen G., Yakob P., et al. Intake of Toxic and Carcinogenic Volatile Organic Compounds from Secondhand Smoke. Cancer Epidem. Biomarkers. Prev. 2014. Nov. 14 (Medline).
9. King B., Dube S., Homa D. Smoke free rules and secondhand smoke exposure in homes and vehicles among US adults. Prev. Chronic Dis. 2013; 10: 220-228.
10. Longuo Y., Mc Kone T., Sherman M., Singer B. Hazard assessment of chemical air contaminants measured in residences. Y Indor Air. 2011; 21(2): 92-109.
11. Mariner D., Ashley M., Shepperd C., et al. Mouth leve; exposure using analysis of filters from smoked cigarettes. Am Y. Public Health. 2013, 61, 39-50.
12. Thomas Y., Hecht S., Lun X. et al. Third hand tobacco smoke: A tobacco-specific lung carcinogen on surfaces in smokers homes. Nicotine Tob. Res. 2014; 16(1):26-32.
13. World Health Organization. WHO Global Inform: NCD

Indicators: Tobacco use prevalence. Info. Base Commone Accessed August 16, 2014.

14. Wuindon G., Boisclar D. Economics of tobacco controlo paper no 6: past, current and future friends in tobacco us. Health, Nutrition and Population (HNP). Discussion Paper Series/ Resources/281627/ Accessed August 24, 2012.

15. Xills A., White M., Pierce Y., Messer K. Home smoking bans among US households with children and smokers. Opportunities for intervention. Am. Y. Prev. Med. 2011; 41 (6): 559-65.

16. Zhang X., Martiner A., et al. How is smoking handled in your home? Agreement between parental report on home smoking lans in the United State. Nicotine Tob. Res. 2014; 14(10): 1170-1179.

SUMMARY

THE LEVEL OF FORMIC ACID IN TOBACCO SMOKE

Zurabashvili D., Parulava G., Darsania T.

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University; Georgian State Teaching University of Physical Education and Sport; Tbilisi State Medical University. Georgia

Evaluation of the level of contamination of environment by specific components of tobacco smoke (ambient and indoor level of Formic Acid) consider the volume and physico-chemical space parameters of the “passive smokers” location.

By method of gasliquid capillary chromatography the content of Formic acid in the air samples of Tobacco Smoke was revealed. Investigations are carried on chromatograph PPE-Millipo-Waters (USA) provided with fireionized detector. Estimation of the corrected volume of holding is conducted with the help of integration Data Module Model 730. Temperature of the environment 18,0°C. The tobacco smoke volume was taken and analyzed from beginning of the experiment (after the second enfale in 3 min, 5 min and 10 minuts in the distance of 2, 4 and 6 m. from lighting cigarette. Our data shows that the level Formic Acid in the Tobacco smoke samples taken an 3,0 min after beginning of the experiment (distance 4) was practically the same as a distance 6 m.

After 10 min of exposition (same distance) the level of Formic Acid did not exceed tracing values. Due to airdynamic and physiochemical peculiarities Formic Acid has different rate of migration and cover different distance. The obtained data is very important from the point of ecological assessment of the environment and individual sensitivity in the components of ambient and indoor tobacco smoke.

Keywords: tobacco-smoke, Formic Acid, chromatography.

РЕЗЮМЕ

УРОВЕНЬ МУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ В ТАБАЧНОМ ДЫМЕ

Зурабашвили Д.З., Парулава Г.К., Дарсания Т.Н.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Грузинский государственный учебный университет физического воспитания и спорта; Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явился количественный анализ уровня муравьиной кислоты в табачном дыме на расстоянии

2, 4 и 6 м от «активного» курильщика спустя 3, 5 и 10 минут после второй затяжки курительной машины при температуре помещения 18°C.

Исследования проводились на 80 добровольцах, 48 (60%) мужчин и 32 (40%) женщины, средний возраст 25 лет.

Анализ осуществлен методом газожидкостной распределительной хроматографии на хроматографе "PPE-Millipor-Waters" (США). Капиллярная колонка 120 метров. Неподвижная жидкая фаза OV-101. Покрытие 5,0 микрон. Уровень муравьиной кислоты в табачном дыме спустя 3 мин. после второй затяжки наиболее высок на дистанции 4 и 6 метров от горящей сигареты, спустя 10 мин на указанной дистанции не превышает "следовых величин". Безопас-

ного воздействия табачного дыма на окружающих ни при каком уровне практически не существует. На фоне высоких температур минимальные компоненты табачного дыма проявляют способность необратимо реагировать с отдельными компонентами окружающей среды (процессы фотосинтеза, пиролиза), создавая новые токсические соединения, не присутствующие в табачных изделиях.

Указанные вопросы приобретают особую значимость для лиц с постоянно высокой физической нагрузкой – виды спорта, требующие высокой легочной вентиляции. При длительном вдыхании муравьиная кислота способствует развитию хронических воспалительных процессов, что приводит к необратимым изменениям легочной ткани.

რეზიუმე

ჭიანჭველმჭავას დონე თამბაქოს კვამლში

დ. ზურაბაშვილი, გ. ფარულავა, თ. დარსანია

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; საქართველოს ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის სახელმწიფო სასწავლო უნივერსიტეტი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ჩატარდა კვლევა თამბაქოს კვამლში ჭიანჭველმჭავას რაოდენობრივი განსაზღვრის თაობაზე, რისთვისაც გამოყენებული იყო სიგარეტები "ასტრა", "ლაგოდეხი", "საქართველო". დაკვირვებები ჩატარდა მწვეელი და ნაღვარიდან 2, 4 და 6 მეტრის დაშორებით მეორე ნაფაზიდან ყოველ 3, 5 და 10 წთ-ში.

შენიშნა, რომ ოთახის ტემპერატურა შეადგენდა 18°C. ანალიზი გაკეთებულია გაზური ქრომატოგრაფიის მეთოდით, ქრომატოგრაფზე "PPE MILLIPOR-WATERS" (აშშ). ჭიანჭველმჭავას დონე (ძირითადისა და მეორეულის ჯამი) შედარებით მაღალი იყო წყაროდან 4 და 6 მეტრის დაშორებით მეორე ნაფაზიდან 3 წუთის შემდეგ. გაზომვების მეხუთე და მეათე წუთებზე კი მისი დონე არ აღემატებოდა "საკვლევ სიდიდეებს". ზოგადად მიღებული აზრის თანახმად, თამბაქოს კვამლის

ზემოქმედების უსაფრთხოების რაიმე დონე ფაქტობრივად არ არსებობს. პიროლიზური და ფოტოქიმიური რეაქციების შედეგად თამბაქოს კვამლში ხდება ახალი სტრუქტურების შექმნა, რომლებიც თავისთავად თამბაქოს კვამლში არ არსებობს, ხასიათდება უფრო მეტი ტოქსიკურობით და მუტაგენურობით, ვიდრე მათი პრედიქტორები.

გამოვლენილი ფაქტები განსაკუთრებულ საშიშროებას წარმოადგენენ იმ პირებისათვის, რომლებიც ინტენსიურად არიან დაკავებული სპორტის ისეთი სახეობებით, რომელიც საჭიროებს ფილტვის გაძლიერებულ ვენტილაციას. თამბაქოს კვამლით ხანგრძლივად სუნთქვის შემთხვევაში შესაძლებელია ქრონიკული ანთებითი პროცესების განვითარება და საბოლოოდ ფილტვის ქსოვილის შეუქცევადი რღვევა.

* * *