

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 11 (284) Ноябрь 2018

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 11 (284) 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),
Алекс Герасимов (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 Гогешаши, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили,
Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),
Amiran Gamkrelidze (Georgia), Alex Gerasimov (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 Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Gianluigi Melotti,
Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili,
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. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალებების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Солопова А.Г., Власина А.Ю., Макацария А.Д., Москвичёва В.С., Капанадзе Д.Л. ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ: АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА И ПРОБЛЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИИ.....	7
Gogoladze T., Tkeshelashvili V., Alibegashvili T., Jorbenadze M., Manjgaladze K. EVALUATION OF RESIDUAL LESIONS FOLLOWING CONSERVATIVE TREATMENT OF HIGH GRADE CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA	13
Куля Е.О. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ, ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС ПУПОВИННОЙ КРОВИ	19
Mikheiev I. LAPAROSCOPIC LATERAL PANCREATOJEJUNOANASTOMOSIS IN TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS: REPORTING THE FIRST EXPERIENCE IN UKRAINE	24
Vashakidze N., Mebonia N., Gvamichava R. EFFECT OF AGE AT DIAGNOSIS ON THE PROGNOSSES IN FEMALE BREAST CANCER PATIENTS IN GEORGIA	27
Miskinli R., Ozgursoy O. DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF 59 PATIENTS WITH LIP CANCER AT A TERTIARY UNIVERSITY HOSPITAL IN TURKEY – A SINGLE-CENTER EXPERIENCE	32
Khubua I., Aladashvili A., Pantsulaia I. HIPEC IN THE MANAGEMENT OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS AND POTENTIAL MARKERS OF TREATMENT EFFICIENCY	37
Lupyr A., Yurevych N., Domina Y., Kalashnyk I., Bondarenko O. PREVAILING CLINICO-PATHOGENETIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH POLYPOUS RHINOSINUSITIS	41
Chernatska O., Demikhova N. IMPROVEMENT OF TREATMENT IN PERSONS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....	47
Сейдинова А.Ш., Ишигов И.А., Пейами Дж., Сейдинов Ш.М. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОМПОВОЙ ИНСУЛИНОВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 (ОБЗОР).....	51
Martovytskyi D., Kravchun P., Shelest O. EFFECT OF OBESITY PRESENCE ON INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 AND ENDOSTATIN IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION.....	55
Бабак О.Я., Башкирова А.Д. АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПАРАМЕТРЫ ЛИПИДНО-УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ	59
Распопова Н.И., Джамантаева М.Ш. РОЛЬ ЭТНОКУЛЬТУРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ	66
Kajaia T., Maskhulia L., Chelidze K., Akhalkatsi V., Mchedlidze T. IMPLICATION OF RELATIONSHIP BETWEEN OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT STATUS IN BLOOD SERUM	71
Koziy T., Topcii M. ADAPTIVE CHANGES OF THE HEMODYNAMICS PARAMETERS IN ATHLETES TRAINING TO DEVELOP STABILITY	76

Parkosadze Kh., Kunchulia M., Kezeli A. VISUAL PROCESSING IN GEORGIAN CHILDREN WITH NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS	82
Tabatadze T., Kherkheulidze M., Kandelaki E., Kavlashvili N., Ivanashvili T. ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER AND HAIR HEAVY METAL AND ESSENTIAL TRACE ELEMENT CONCENTRATIONS. IS THERE A LINK?	88
Berezenko V., Bogdanova T., Krotevich M., Savenko Y., Vankhanova T. MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN ADOLESCENTS WITH FOOD HYPERSENSITIVITY	93
Bakhtadze T., Nemsadze K., Beridze V. MATERNAL STRESS AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS OF CHILDHOOD ASTHMA	98
Kapanadze N., Pantsulaia I. Chkhaidze I. CYTOKINES PROFILE AND ITS CONNECTION WITH DISEASE SEVERITY IN COMMUNITY-ACQUIRED PEDIATRIC PNEUMONIA	103
Жоржوليანი Ш.Т., Крашенинников С.В., Шепелев А.Д., Тенчурин Т.Х., Городков А.Ю. Бокерия Л.А. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИЧЕСКОЙ БИОМЕХАНИЧЕСКОЙ СОВМЕСТИМОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ <i>IN VITRO, EX VIVO И IN VIVO</i>	108
Likhodiiievsky V., Korsak A., Klimovskaya A., Chaikovsky Yu. SILICON WIRES FOR NERVE GAP MANAGEMENT: ROLE OF SURFACE PROPERTIES IN NERVE REGENERATION	115
Savchuk R., Kostev F., Golovko S., Nasibullin B., Iatsyna O. FEATURES OF HISTOCHEMICAL CHANGES IN THE ACTIVITY OF SUCCINATE DEHYDROGENASE OF ARTIFICIAL BLADDER IN DYNAMICS (EXPERIMENTAL STUDY)	120
Рыкова Ю.А., Вовк О.Ю. УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЭКЗОГЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕРМИИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ	124
Proshin S., Bagaturiya G., Karpova I., Kurbanov R., Glushakov R. UNEQUAL HORMONAL RESPONSE OF MALE AND FEMALE C3H-A MICE TO THE THYROID AND ANTITHYROID AGENT TREATMENTS	128
Чликадзе Н.Г., Соломония Р.О., Шукакидзе А.А., Арабули М.Б., Митагвария Н.П. НЕКОТОРЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ЗОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ ПЕНУМБРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР)	132
Бодня Е.И., Марченко О.С., Шевченко Л.С., Бодня И.П., Кадельник Л.А. ИТЕРАТИВНЫЙ ПОДХОД К ЦЕНООБРАЗОВАНИЮ НА ЛАБОРАТОРНЫЕ УСЛУГИ ПРИ ПРЕДОСТАВЛЕНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (КОПРОПРОТОЗООСКОПИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НА ЛЯМБЛИОЗ)	136
Barbakadze M., Bilanishvili I., Khizanishvili N., Dumbadze M., Nanobashvili Z. NEOCORTICAL IMPACT ON THE AUDIOGENIC SEIZURE ACTIVITY DEVELOPMENT	140
Shevchuk O., Shevchuk V., Zuy V., Chub O., Rzhevskaya O. LEGAL REGULATION OF PROCUREMENT OF NARCOTIC DRUGS IN UKRAINE WITH INVOLVEMENT OF INTERNATIONAL SPECIALIZED ORGANIZATIONS	143
Гетманець О.П., Матвийчук А.В., Коробцова Д.В., Котляр А.А., Телестакова А.А. ФИНАНСОВО-ПРАВОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ В УКРАИНЕ	149
Теремецкий В.И., Музычук А.Н., Салманова Е.Ю., Казначеева Д.В., Кныш С.В. УКРЕПЛЕНИЕ ДОГОВОРНЫХ НАЧАЛ В ПРАВООТНОШЕНИЯХ МЕЖДУ ПАЦИЕНТОМ И ЛЕЧЕБНЫМ ЗАВЕДЕНИЕМ ПРИ РЕФОРМИРОВАНИИ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УКРАИНЕ	155
Derevianchenko N., Lytovska O., Diurba D., Leshchyna I. IMPACT OF MEDICAL TERMINOLOGY ON PATIENTS' COMPREHENSION OF HEALTHCARE	159

НАУКА

**ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ:
АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА И ПРОБЛЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИИ**

Солопова А.Г., Власина А.Ю., Макацария А.Д., Москвичёва В.С., Капанадзе Д.Л.

ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия

Среди нозологий, относящихся к объёмным образованиям яичников, выделяют отдельную группу, занимающую промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными заболеваниями – пограничные опухоли яичников (ПОЯ) [34]. В структуре овариальных опухолей их доля составляет 15% [5]. ПОЯ включены в классификацию рака яичников (РЯ), занимая почти 1/5 часть злокачественных новообразований (ЗНО) данной локализации [18]. Заболеваемость в мире варьирует в пределах от 1,8 до 5,5 на 100 000 женщин в год, причем ряд авторов отмечает тенденцию ее увеличения [62,66]. Средний возраст пациенток – 40 лет, при этом 1/3 всех ПОЯ выявляется у женщин в возрасте 15-30 лет [29,59]. В 85% случаев заболевание диагностируется на ранней стадии. В таких случаях 5-летняя выживаемость приближается к 100% [55]. Показатели смертности составляют 0,7%, 4,2%, и 26,8% для I, II, и III стадий, соответственно. Частота развития рецидивов в большей степени зависит от стадии заболевания и объема проведенного лечения [51].

Изучение ПОЯ, которые, согласно последней классификации, также называют атипичными пролиферативными, начал немецкий гинеколог Герман Иоганн Пфанненштиль, хорошо

известный в кругу врачей благодаря одноименному разрезу, используемому при хирургических вмешательствах на органах малого таза. Именно он описал группу папиллярных цистаденом, «стоящих на границе со злокачественными образованиями» [цит. по 49]. Особого интереса заслуживают исследования американского гинеколога Говарда Тейлора, опубликованного в 1929 году статью, ставшей в дальнейшем классической, где он выделял в качестве отдельной нозологической единицы полужлокачественные серозные цистаденокарциномы [58]. Однако до 70-х годов XX века ПОЯ не имели своего места в системе ЗНО, и только в 1971 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) приняли классификацию общих первичных эпителиальных опухолей [25]. Согласно системе FIGO они подразделялись на три категории: доброкачественные цистаденомы, опухоли с низким потенциалом злокачественности¹ (в настоящее время – ПОЯ) и цистаденокарциномы [54]. В 2014 году ВОЗ опубликовала IV классификацию опухолей яичников [34]. В таблице 1 представлена только та часть, которая касается ПОЯ – это более 20 типов опухолей из 5 абсолютно разных гистологических групп.

Таблица 1. Гистологическая классификация ПОЯ [34]

I.	ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ
•	Серозная пограничная/атипичная пролиферативная серозная опухоль (8442/1)
•	Серозная пограничная опухоль – микропапиллярный вариант/неинвазивная высокодифференцированная серозная карцинома (8460/2)
•	Муцинозная пограничная/атипичная пролиферативная муцинозная опухоль (8472/1)
•	Эндометриодная пограничная/атипичная пролиферативная эндометриодная опухоль (8380/1)
•	Светлоклеточная пограничная/атипичная пролиферативная светлоклеточная опухоль (8313/1)
•	Пограничная опухоль/атипичная пролиферативная опухоль Бреннера (9000/1)
•	Пограничная серозно-муцинозная/атипичная пролиферативная серозно-муцинозная опухоль (8474/1)
II.	ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА
•	Клеточная фиброма (8810/1)
•	Гранулёзоклеточная опухоль ювенильного типа (8622/1)
•	Опухоль из клеток Сертоли (8640/1)
•	Опухоль из клеток полового тяжа с трубчатыми структурами (8623/1)
•	Опухоли из группы Сертоли-Лейдига – умеренно дифференцированные (8631/1)
•	Опухоли из группы Сертоли-Лейдига – умеренно дифференцированные с гетерогенными элементами (8634/1)
•	Опухоли из группы Сертоли-Лейдига – ретиформные (8633/1)
•	Опухоли из группы Сертоли-Лейдига – ретиформные с гетерогенными элементами (8634/1)
•	Опухоли стромы полового тяжа, не классифицируемые (8590/1)
III.	МОНОДЕРМАЛЬНАЯ ТЕРАТОМА И ОРГАНОИДНЫЕ ОПУХОЛИ, ФОРМИРУЮЩИЕСЯ ИЗ ДЕРМОИДНЫХ КИСТ
•	Струма-карциноид (9091/1)
IV.	СМЕШАННЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ И ОПУХОЛИ ИЗ КЛЕТОК СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА
•	Гонадобластома, в том числе гонадобластома со злокачественными герминогенными клетками (9073/1)
•	Смешанные опухоли из герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа неуточнённой локализации (не классифицируемые) (8594/1)
V.	ПРОЧИЕ ОПУХОЛИ
•	Опухоль из клеток Вольфа протока (9110/1)
•	Параганглиома (8693/1)
•	Солидная псевдопапиллярная опухоль (8452/1)

¹Термин устарел; в настоящее время ВОЗ рекомендует использовать термин «пограничные/атипичные пролиферативные» опухоли яичников

На современном этапе развития медицины каких-либо особенностей клинической картины ПОЯ не выявлено. В 30% заболевание протекает бессимптомно. В остальных случаях пациентки предъявляют абсолютно неспецифичные жалобы – дискомфорт в брюшной полости, боли различной выраженности, нарушение функции мочевого пузыря и кишечника, изменения менструального цикла [2].

С каждым годом в медицинской литературе появляется все больше данных, подтверждающих прямую связь применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с развитием ПОЯ [22,45,60,64]. Учитывая, неуклонный рост числа женщин, которые обращаются к специалистам по вопросам бесплодия и то, как активно развивается это направление [28], становится очевидным, что количество случаев ПОЯ будет только увеличиваться.

На сегодняшний день даже внушительный арсенал методов диагностики, включающий физикальный и гинекологический осмотр, УЗИ, КТ и МРТ органов брюшной полости и малого таза, морфологическое исследование соскобов из полости матки и цервикального канала, фиброгастроскопию, колоноскопию, определение уровня онкомаркеров СА125, HE4, не всегда позволяет поставить точный диагноз до проведения операции [16].

На данный момент наибольшие надежды возлагаются на МРТ [14,23,26,35,36,40,43,44,46,47,65]. Перспективной представляется разработка новых программ оценки структуры овариальной ткани и опухолей яичника, позволяющих проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными, пограничными и злокачественными образованиями [26].

Активно изучаются молекулярные методы дифференциальной диагностики овариальных опухолей. Ведутся исследования мутаций в генах BRAF, KRAS, PTEN, в качестве предикторных факторов рассматривается экспрессия Ki67, p53, циклинов – белков, участвующих в регуляции пролиферации, а также белков апоптоза – bcl-2, bcl-x, Вах, Сурвивин [20,33,52,56,63,67,68]. Для иммунопрофилирования пограничных муцинозных опухолей характерно изменение экспрессии CK7, CK20, Pax8, ER, PgR [34]. Многие авторы уделяют внимание возможности использования металлопротеиназ и циркулирующих протеазом в качестве маркеров, определяющих инвазивный потенциал опухолевых клеток и возможность их метастазирования [1,4,17,39]. Значительный интерес представляют работы, посвященные белкам семейств интегринов, иммуноглобулинов, селектинов, кадгерининов, - непосредственно участвующих в злокачественных трансформациях клетки пугём воздействия на пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, адгезию и миграцию клеток [2,48]. Значимую роль играют белки внеклеточного матрикса (ВКМ) – различные типы протеогликанов, коллагена, остеоонектина, остеопонтинина, эластина, ламинина и тромбоспондина, представляющие собой лиганды для интегриновых рецепторов. Наблюдения показывают значительную изменчивость клеток в зависимости от состояния ВКМ, в ряде случаев стимулирующих, а иногда оказывающих ингибирующее действие на опухолевую прогрессию. Однако следует отметить, что исследований, изучающих экспрессию белков ВКМ непосредственно в опухолях яичников, в частности ПОЯ, проводится очень мало, хотя они могли бы стать перспективным направлением в оценке прогноза заболевания и в качестве маркеров при дифференциальной диагностике [9,37,41,42].

ПОЯ стадиируются в соответствии с классификациями FIGO и TNM [50]. В некоторых случаях могут выявляться импланты (экстраовариальные очаги опухоли), по своей сути

очень напоминающие метастазы. Ранее они подразделялись на инвазивные, значительно ухудшающие течение заболевания, и неинвазивные [19,21,57]. Согласно примечаниям редакторов IV издания классификации опухолей женской половой системы, инвазивные импланты расцениваются как признак высокодифференцированной серозной карциномы, в остальных случаях рекомендуется использовать термин «импланты» [8,15,34].

Лечение больных ПОЯ может варьировать в пределах от резекции повреждённого яичника с обязательной множественной биопсией контрлатерального яичника (актуально для женщин репродуктивного возраста) до пангистерэктомии, оментэктомии и множественной биопсии брюшины (для возрастных пациенток) [53].

Актуальной проблемой остается поиск новых и оценка существующих прогностических факторов, позволяющих планировать проведение операций, сохраняющих фертильность у пациенток, которые желали бы реализовать свой репродуктивный потенциал. В настоящее время в качестве прогностических факторов рассматривают:

- стадию опухолевого процесса;
- наличие перитонеальных имплантов и их характер;
- микропапиллярный подтип;
- наличие микроинвазии;
- наличие микрососочковой структуры опухоли;
- плоидность опухолевых клеток [2,10,27,29,38].

Несмотря на признание пограничных опухолей в качестве отдельной нозологической единицы, представления клиницистов и патологоанатомов об этом заболевании по сей день остаются предметом активных дискуссий. Заложниками разногласий между учёными и практикующими врачами становятся пациенты. Так, у женщин, которым проведено избыточное лечение – радикальная операция (хотя имела место возможность органосохраняющего лечения) или неоправданная химиотерапия – увеличивается частота осложнений, утрачиваются биологические, психофизиологические и социальные функции и снижается качество жизни (КЖ). У молодых пациенток оперативное вмешательство может приводить к развитию сексуальной дисфункции, снижению, а иногда и полной потере фертильности и посткастрационному синдрому [6,12]. Лучевая, химио- и гормонотерапия не влияют на прогноз ПОЯ, поэтому в настоящее время не рекомендованы в качестве методов лечения данного заболевания.

В настоящее время пришло осознание того, что больным ПОЯ необходима этапность лечения и продолжительное наблюдение (реабилитация). Важен мультидисциплинарный и обязательно персонализированный подход к каждой пациентке [13]. Степень выраженности клинической симптоматики при ПОЯ значительно уступает таковой при ЗНО, тем не менее, диагноз «опухоль» влияет на психоэмоциональный статус больной и вызывает дистресс. Этот феномен представляет собой негативную реакцию организма, которая сопровождается душевными переживаниями, дезорганизует поведение женщины, ухудшает протекание психофизиологических функций, препятствует саногенезу и снижает эффективность лечения [3]. Кроме того, значительно страдают сексуальная и репродуктивная функции, что обусловлено не только тревожно-депрессивными расстройствами, но и последствиями заболевания и его лечения (гормональный дисбаланс, снижение либидо, диспареуния, аноргазмия). Все вышеперечисленное указывает на необходимость проведения длительных и комплексных медицинских восстановительных мероприятий с обязательным включением психотерапевти-

ческой помощи еще на этапе пре-реабилитации, то есть с момента постановки диагноза.

Большая ответственность в вопросе реабилитации пациенток с ПОЯ, в частности пре-реабилитации, возлагается на врачей первичного звена, заподозривших данный диагноз, а также на специалистов онкологических диспансеров, одна из основных задач которых – ранняя диагностика рецидивов. Соблюдение принципов онкологической настороженности позволяет своевременно выявлять повторные проявления заболевания, которые возможны спустя значительный временной промежуток (30 и более лет).

В компетенции амбулаторных специалистов должны входить первичный осмотр, диагностика тех или иных отклонений, а также оценка КЖ, психологическая поддержка, консультативная помощь и определение дальнейшей маршрутизации больных ПОЯ. Такой подход позволит, во-первых, улучшить доступности медицинской помощи, а во-вторых – разгрузить специализированные учреждения.

К сожалению, в большинстве своём наши соотечественники очень мало заботятся о своём здоровье, хотя это показатель культуры (или отсутствия таковой) у человека. Именно поэтому не редки случаи, когда ПОЯ выявляется не при самостоятельном обращении пациентки с жалобами, а при проведении плановых профилактических осмотров или, например, при комплексном обследовании беременных.

Необходимо продумывать организационные и методические аспекты оказания реабилитационной помощи при ПОЯ – это тот случай, когда научная мысль должна реализоваться в практической деятельности врача с учётом потребностей каждой конкретной женщины и общества в целом. Требуется не только обучение квалифицированных кадров, формирующих мультидисциплинарную команду специалистов (примерный состав: врач-онколог, врач-реабилитолог, медицинская сестра по реабилитации, клинический психолог - онкопсихолог, психотерапевт, врач ЛФК, врач-физиотерапевт, врач-репродуктолог, врач-эндокринолог, сексолог), но и освоение новых медицинских технологий и детальная проработка финансовых вопросов.

Успешность восстановительных мероприятий во-многом зависит от настроения пациентки и поддержки ближайшего окружения. Чёткое понимание цели реабилитации, доверие специалистам, тщательное соблюдение врачебных рекомендаций, активное участие в процессе лечения делают женщину полноправным членом команды по преодолению последствий ПОЯ и проведённого лечения и являются залогом быстрого возвращения женщины к полноценной жизни.

В 2018 году в России распоряжением Правительства утверждена Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период [7]. Продолжительность реализации составит 11 лет – с 1 января 2019 года по 31 декабря 2029 года. Целями программы среди прочих являются снижение общей смертности при онкологических заболеваниях, повышение доступности и качества медицинского обслуживания, создание развитой системы медицинской реабилитации. Для женщин с ПОЯ это означает возможность улучшения КЖ, получение высококвалифицированной помощи, психосоциальной поддержки, восстановление репродуктивного потенциала. Такой подход позволит не только повысить комплаентность пациентки, но и оптимизировать диагностику рецидивов в процессе реабилитации.

С 2014 года постепенно формируется интегральная модель комплексной реабилитации, приказом Минздрава установлено трёхэтапное оказание медицинских реабилитационных услуг в зависимости от фазы заболевания и реабилитационного потенциала пациента (таблица 2).

На сегодняшний день в мире не существует стандартов проведения реабилитационных мероприятий пациенткам с ПОЯ. Немногочисленные исследования по этому вопросу уделяют внимание поддержанию высокого уровня КЖ, восстановлению сексуальной функции, сохранению фертильности и репродуктивного потенциала, влиянию органосохраняющего лечения на прогноз заболевания. Однако имеется ряд проблем разработки и внедрения восстановительных программ для больных ПОЯ:

- недостаточная изученность данной группы заболеваний;
- отсутствие комплексного и мультидисциплинарного подхода при ведении пациенток с ПОЯ;

Таблица 2. Этапность медицинской реабилитации в зависимости от фазы заболевания [7]

Этап медицинской реабилитации	Период заболевания	Медицинская организация, где оказывается помощь
1 этап	Острый	Профильное отделение медицинской организации, оказывающее специализированную помощь (включая высокотехнологичную медицинскую помощь)
2 этап (стационарные условия)	Ранний восстановительный период, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений	Центр реабилитации или профильное реабилитационное отделение (в зависимости от класса и нозологической формы)
3 этап (амбулаторно)	Ранний и поздний реабилитационный период, период остаточных явлений	Кабинет (отделение) реабилитации медицинской организации первичной медико-санитарной помощи (в том числе на дому)
Санаторно-курортное лечение	Ключевой этап медицинской реабилитации, направленный на восстановление и/или компенсацию нарушенных функций организма, предупреждение инвалидности, улучшение КЖ пациента	

- отсутствие четких критериев для оценки реабилитационного потенциала;

- ограниченность применения физиотерапевтических и других методов реабилитации (сложность проведения клинических исследований у онкогинекологических больных);

- при определении КЖ оцениваются лишь некоторые его аспекты - состояние сексуальной и репродуктивной функции, показатели дистресса [24,30-32,61].

В России, помимо вышеперечисленного, сдерживающими факторами являются:

- становление медицинской реабилитации как отдельной специальности произошло гораздо позже, чем в ряде других стран;

- утверждение стандарта «Специалист по медицинской реабилитации» состоялось лишь 3 сентября 2018 года[11];

- труднодоступность реабилитационных программ – ограниченная материально-техническая база большинства государственных учреждений.

За последнее время медицинское сообщество достаточно сильно продвинулось в изучении ПОЯ. Имеющиеся данные позволили не только более четко представить «портрет опухоли» и оценить возможности лечения, но и уделить пристальное внимание КЖ больных ПОЯ. Стало понятно, что с учётом молодого возраста пациенток и благоприятного прогноза заболевания, одного хирургического лечения недостаточно для возвращения женщин к полноценной жизни. С этой целью необходимо восстанавливать их биологические, психофизиологические и социальные функции после специального противоопухолевого лечения по поводу ПОЯ, что возможно только при проведении комплексных реабилитационных мероприятий.

Однако по сей день имеется ряд проблем, препятствующих развитию и внедрению реабилитации больных ПОЯ. Основными сдерживающими факторами являются: недостаточное количество врачей, компетентных в данном вопросе, отсутствие стандартов, методических разработок и клинических рекомендаций, трудности финансового характера. В России в ближайшие 10 лет предстоит решать эти проблемы в рамках Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями. Внедрение реабилитационных программ позволит улучшить здоровье и повысить КЖ не только конкретной женщины с ПОЯ, но и здоровье нации в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумова Т.В. и др. Эпителиально-стромальные взаимоотношения и уровень стромальной матриксной металлопротеиназы при распространенных стадиях серозного рака яичников // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Приложение № 1: материалы конференции. – С. 7.
2. Васильев А. Н. Интегриновые рецепторы и белки внеклеточного матрикса при пограничных, доброкачественных опухолях и раке яичников: дис. – Новосибирский Государственный Медицинский Университет, 2017. – 146 с.
3. Генс Г. П., Сирота Н. А., Олейникова И. Н., Шикина В. Е., Киркин В. В. Дистресс у больных раком яичников // Доктор. Ру. 2018. № 2 (146). С. 59–62.
4. Герштейн Е.С. и др. Фактор роста эндотелия сосудов и опухоли женской репродуктивной системы. Часть 2. Рак яичника и рак эндометрия // Онкогинекология. – 2015. – № 2. – С. 4–11.
5. Давыдова И. Ю., Кузнецов В. В., Карселадзе А. И. Серозные пограничные опухоли яичников (клиническое течение, морфология, лечение) // Опухоли женской репродуктивной

системы. – 2012. – №. 3-4. – С. 165–168.

6. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И., Мещерякова Л.А. Пограничные опухоли яичников: современный взгляд на проблему. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014; 2: 53-55.

7. Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года. – 48 с. <http://oncology-association.ru/files/national-strategy.pdf>.

8. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года. 2014. – Т. 15. - №. 4. – С. 143–152.

9. Осинский С.П. Микроокружение опухолевых клеток и опухолевая прогрессия. Факторы стромального микроокружения // Здоровья Украины. – 2013. – № 3. – С. 36–39.

10. Покатаев И.А. Мифы о лекарственном лечении пограничных опухолей яичников // Рак яичников: материалы 3-й международной междисциплинарной конференции –Москва, 2016. –С. 18–21.

11. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 3 сентября 2018 г. № 572н “Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по медицинской реабилитации» www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71954304.

12. Солопова А.Г., Идрисова Л.Э., Чуканова Е.М. Медицинская реабилитация больных с индуцированной менопаузой: оценка качества жизни и клинической эффективности. Психиатрия. 2017; 4(76): 61-68.

13. Солопова А.Г, Власина А. Ю., Розанов И. А. и др. Реабилитация больных пограничными опухолями яичников: современное видение проблемы // Врач. – 2018; 29(8): 21–25.

14. Солопова А.Е., Макацария А.Д., Сдвижков А.М., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике образований яичника. Возможности количественной мультипараметрической оценки. Акушерство и гинекология. 2017; 2: 80-5.

15. Франк Г.А., Москвина А.В., Андреева Ю.Ю. Новая классификация опухолей яичника. Архив патологии. 2015; 4: 40-50.

16. Шелкович С.Е., Демидчик Ю.Е., Анищенко А.Е. Результаты органосохраняющих операций при пограничных злокачественных опухолях яичников. Злокачественные опухоли. 2012. – Т. 2. - №. 1. – С.29-34.

17. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. Протеасомы и экзосомы при раке яичников: связь с особенностями клинического течения и прогнозом // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 53–59.

18. Abascal-Saiz A. et al. Management of borderline ovarian tumours: a comprehensive review of the literature // *ecancermedicinescience*. – 2014. – Т. 8.–P. 403.

19. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J ClinPathol* 2005; 123(Suppl.): S13–S57.

20. Ardighieri L. et al. Mutational analysis of BRAF and KRAS in ovarian serous borderline (atypical proliferative) tumours and associated peritoneal implants // *The Journal of pathology*. – 2014. – Т. 232. – №. 1. – С. 16-22.

21. Berman JJ. Borderline Ovarian Tumor Workshop, Bethesda, Maryland, August 27–28, 2003. *HumPathol* 2004;35:907–9.

22. Bhandari H. M., Choudhary M. K., Stewart J. A. Complications of assisted reproductive technology treatment and the factors influencing reproductive outcome // *The Obstetrician & Gynaecologist*. – 2018. – Т. 20. – №. 3. – С. 177-186.

23. Borrelli G. M. et al. Role of Imaging Tools for the Diagnosis of Borderline Ovarian Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of minimally invasive gynecology*. – 2017. – Т. 24. – №. 3. – С. 353-363.

24. Campos S. M. et al. Young women diagnosed with early-stage ovarian cancer or borderline malignancy of the ovary: a focus on fertility and sexual function // *Journal of psychosocial oncology*. – 2012. – T. 30. – №. 4. – C. 387-401.
25. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50: 1–7.
26. Denewar F. A. et al. Multi parametric MRI for differentiation of border line ovarian tumors from stage I malignant epithelial ovarian tumors using multivariate logistic regression analysis // *European journal of radiology*. – 2017. – T. 91. – C. 116-123.
27. du Bois A. et al. Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group // *European journal of cancer*. – 2013. – T. 49. – №. 8. – C. 1905-1914.
28. Dyer S. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology 2008, 2009 and 2010 // *Human reproduction*. – 2016. – T. 31. – №. 7. – C. 1588-1609.
29. Erin K. Crane and Premal H. Thaker. Borderline tumors of the ovary. In: D. Raghavan, M. S. Ahluwalia, Ch. D. Blanke, J. Brown, E. S. Kim, G. H. Reaman, and M. A. Sekeres (Eds.), *Textbook of Uncommon Cancer, Fifth Edition*. Wiley Blackwell, 2017. pp. 572-581.
30. Farthmann J. et al. Quality of life and sexual function in patients with border line tumors of the ovary. A sub study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) study group ROBOT study // *Supportive Care in Cancer*. – 2015. – T. 23. – №. 1. – C. 117-123.
31. Fauvet R. et al. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study // *Fertility and sterility*. – 2005. – T. 83. – №. 2. – C. 284-290.
32. Helpman L. et al. Safety of ovarian conservation and fertility preservation in advanced borderline ovarian tumors // *Fertility and sterility*. – 2015. – T. 104. – №. 1. – C. 138-144.
33. Kanter M. et al. Survivin and cyclin D1 expressions are associated with malignant potential in mucinous ovarian neoplasms // *Journal of molecular histology*. – 2016. – T. 47. – №. 2. – C. 145-152.
34. Kurman R. J. et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs // *Lyon: International Agency for Research on Cancer*. – 2014. – T. 307.
35. Li Y. A. et al. MRI features and score for differentiating borderline from malignant epithelial ovarian tumors // *European journal of radiology*. – 2018. – T. 98. – C. 136-142.
36. Liu J., Liu H., Yuanjing H. U. Differential diagnosis value of borderline ovarian tumor and stage I epithelial ovarian cancer: using MRI combined with tumor markers // *Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy*. – 2016. – T. 23. – №. 22. – C. 3460-3464.
37. Liu H. et al. PRL-3 suppresses c-Fos and integrin $\alpha 2$ expression in ovarian cancer cells // *BMC Cancer*. – 2013. – Vol. 18. – 13–80.
38. Longacre T. A. et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (≥ 5 -year) follow-up // *The American journal of surgical pathology*. – 2005. – T. 29. – №. 6. – C. 707-723.
39. Luo Z. et al. Tumor microenvironment: The culprit for ovarian cancer metastasis? // *Cancer Lett.* – 2016 – Vol. 4 – P. 174–82.
40. Ma F. H. et al. MRI appearances of mucinous borderline ovarian tumors: pathological correlation // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2014. – T. 40. – №. 3. – C. 745-751.
41. Malpica A., Wong K. K. The molecular pathology of ovarian serous borderline tumors // *Annals of Oncology*. – 2016. – T. 27. – №. suppl_1. – C. i16-i19.
42. Malpica A., Longacre T. A. Prognostic indicators in ovarian serous borderline tumours // *Pathology*. – 2018. – T. 50. – №. 2. – C. 205-213.
43. Mimura R. et al. Comparison between borderline ovarian tumors and carcinomas using semi-automated histogram analysis of diffusion-weighted imaging: focusing on solid components // *Japanese journal of radiology*. – 2016. – T. 34. – №. 3. – C. 229-237.
44. Nakai G. et al. MRI appearance of ovarian serous borderline tumors of the micropapillary type compared to that of typical ovarian serous borderline tumors: radiologic-pathologic correlation // *Journal of ovarian research*. – 2018. – T. 11. – №. 1. – C. 7.
45. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical guideline CG11. London: NICE; 2013 [https://www.nice.org.uk/guidance/cg11].
46. Naqvi J., Nagaraju E., Ahmad S. MRI appearances of pure epithelial papillary serous borderline ovarian tumours // *Clinical radiology*. – 2015. – T. 70. – №. 4. – C. 424-432.
47. Park S. B. et al. Ovarian serous surface papillary borderline tumor: characteristic imaging features with clinicopathological correlation // *The British journal of radiology*. – 2018; 91: 20170689.
48. Paul N.R. et al. $\alpha 5\beta 1$ integrin recycling promotes Arp2/3-independent cancer cell invasion via the formin FHOD3 // *J. Cell Biol.* – 2015. – 139 Vol. 210 (6). – P. 1013–31.
49. Pickel H, Tamussino K. History of gynecological pathology: XIV. Hermann Johannes Pfannenstiel. *Int J Gynecol. Pathol* 2003;22:310–14.
50. Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2014;124:1–5.
51. Romeo M. et al. Incomplete staging surgery as a major predictor of relapse of borderline ovarian tumor // *World journal of surgical oncology*. – 2013. – T. 11. – №. 1. – C. 1215.
52. Semczuk A. et al. The Putative Role of TP53 Alterations and p53 Expression in Borderline Ovarian Tumors-Correlation with Clinicopathological Features and Prognosis: A Mini-Review // *Journal of Cancer*. – 2017. – T. 8. – №. 14. – C. 2684.
53. Seong S.J., D.Kim, M. K. Kim, T. Song. Controversies in borderline ovarian tumors. *J Gynecol Oncol*. 2015 Oct; 26(4): 343–349.
54. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. International Histological Classification and Staging of Tumors. No. 9 Histologic Typing of Ovarian Tumors. Geneva: World Health Organization, 1973:37–41.
55. Shen F. et al. The prevalence of malignant and borderline ovarian cancer in pre-and post-menopausal Chinese women // *Oncotarget*. – 2017. – T. 8. – №. 46. – C. 80589-80594.
56. Suardi D. KRAS and BRAF Mutation in Borderline Epithelial Type Ovarian Tumor // *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2016;37-2: 107-12.
57. Tavassoli FA, Devilee P: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France, PA, IARC Press, 2003. p. 119-122.
58. Taylor HC. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg. Gynecol. Obstet* 1929;48:204–30.
59. Tropé C. G., Kaern J., Davidson B. Borderline ovarian tumours // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2012. – T. 26. – №. 3. – C. 325-336.
60. Van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M. et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod* 2011; 26: 3456–65.

61. Vancraeynest E. et al. Fertility preservation is safe for serous borderline ovarian tumors // International Journal of Gynecological Cancer. – 2016. – Т. 26. – №. 8. – С. 1399-1406.
62. Vasconcelos I, Darb-Esfahani S, Sehouli J. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates. BJOG 2016;123:498–508.
63. Wang H. et al. Small-molecule inhibitor of Bcl-2 (TW-37) suppresses growth and enhances cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells // Journal of ovarian research. – 2015. – Т. 8. – №. 1. – С. 1.
64. Williams C. L. et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation // BMJ – 2018. – Т. 362. – С. 2644.
65. Woo S. et al. Magnetic resonance imaging findings of mucinous borderline ovarian tumors: comparison of intestinal and endocervical subtypes // Abdominal imaging. – 2015. – Т. 40. – №. 6. – С. 1753-1760.
66. Yahata T. et al. Histology-specific long-term trends in the incidence of ovarian cancer and borderline tumor in Japanese females: A population-based study from 1983 to 2007 in Niigata // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2012. – Т. 38. – №. 4. – С. 645-650.
67. Zeppernick F. et al. BRAF mutation is associated with a specific cell-type with features suggestive of senescence in ovarian serous borderline (atypical proliferative) tumors // The American journal of surgical pathology. – 2014. – Т. 38. – №. 12. – С. 1603.
68. Zuo T. et al. KRAS mutation of extraovarian implants of serous borderline tumor: prognostic indicator for adverse clinical outcome // Modern Pathology. – 2018. – Т. 31. – №. 2. – С. 350.

SUMMARY

BORDERLINE OVARIAN TUMORS: CURRENT ISSUES AND REHABILITATION PROBLEMS

Solopova A., Vlasina A., Makatsariya A.,
Moskvichyova V., Kapanadze D.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Objective of the review - to demonstrate the topicality of borderline ovarian tumors; to analyze the current state of the rehabilitation in patients who undergo specific antitumor treatment.

Borderline ovarian tumors (BOT) more frequently occur in young patients (below age 40 years); herewith five-year survival rate exceeds 95%. The cumulative data on pathogenesis, clinical progression, therapy and rehabilitation possibilities together with epidemiological features gave an opportunity to take a fresh look not only at the disease itself but at the necessity of rehabilitation of patients and quality of their life. The problem of complex rehabilitation programs implementation is being thoroughly discussed. Among the important features of such programs are sufficient duration, personalized approach, continuity in the management of oncogynecological patients by various medical specialists, the complexity with the compulsive psychotherapeutic assistance.

Index of the successful rehabilitation measures implementation is the recovery of the biological, psychophysiological and social functions. The dynamic conduct of rehabilitation programs will give the opportunity to improve medical state not only of the concrete woman but the state of the whole nation.

Keywords: borderline ovarian tumors, rehabilitation, quality of life, organ-preserving treatment, recurrence, sexual function, National Strategy.

РЕЗЮМЕ

ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ: АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА И ПРОБЛЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

Солопова А.Г., Власина А.Ю., Макацария А.Д.,
Москвичёва В.С., Капанадзе Д.Л.

ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия

Цель обзора - продемонстрировать актуальность вопроса пограничных опухолей яичников, проанализировать современное состояние проблемы реабилитационной помощи больным, перенёвшим специальное противоопухолевое лечение.

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) всё чаще встречаются среди женщин молодого возраста (до 40 лет), при этом пятилетняя выживаемость превышает 95%. Накопленные данные о патогенезе, клиническом течении, возможностях терапии в совокупности с особенностями эпидемиологии позволили по-новому взглянуть не только на само заболевание, но и на необходимость реабилитации пациентов и качество их жизни.

Обсуждается вопрос о разработке и внедрении комплексных реабилитационных программ для возвращения больных ПОЯ к полноценной жизни. Среди значимых характеристик таких программ – индивидуальный подход, мультидисциплинарность, преемственность и многокомпонентность с обязательным включением психотерапевтической помощи.

Показатель успешности применения реабилитационных мероприятий – восстановление биологических, психофизиологических и социальных функций. Активное проведение реабилитационных программ позволит улучшить здоровье не только конкретной женщины с ПОЯ, но и здоровье нации в целом.

რეზიუმე

საკვერცხეების საექვო წარმონაქმნები: საკითხის აქტუალურობა და რეაბილიტაციის პრობლემები

ა. სოლოპოვა, ა. ვლასინა, ა. მაქაცარია, ვ. მოსკვიჩოვა,
დ. კაპანაძე

რუსეთის ჯანდაცვის სამინისტროს მოსკოვის ი. სენე-ნოვის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სენენოვის უნივერსიტეტი), რუსეთი

შრომის მიზანს წარმოადგენს საკვერცხეების საექვო/სიმსივნესთან მოსაზღვრე წარმონაქმნების აქტუალურობის დემონსტრაცია და თერაპიის შემდგომი რეაბილიტაციის პრობლემის თანამედროვე მდგომარეობა.

საკვერცხეებზე საექვო წარმონაქმნები უფრო ხშირად გვხვდება ახალგაზრდა ქალთა შორის (40 წლამდე), აქედან ხუთწლიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობა შეადგენს 95%-ზე მეტს. დაავადების პათოგენეზის, კლინიკური მიმდინარეობის, შესაძლებელი მკურნალობის, ეპიდემიოლოგიური თავისებურების მიღებულმა მონაცემებმა, მოგვცეს საშუალება ახლიდან გადაგვეხედა არა მარტო თვით დაავადებაზე, არამედ პაციენტთა რეაბილიტაციის

აუცილებლობაზე და მათი ცხოვრების ხარისხზე. განხილულია საკვრცხის საეჭვო წარმონაქმნების მქონე პაციენტთა კომპლექსური რეაბილიტაციური პროგრამის შემუშავების და დანერგვის საკითხი, რათა ისინი დროულად დაუბრუნდნენ ჩვეულ ცხოვრებას ამ პროგრამის მნიშვნელოვანი დამახასიათებლებია - ინდივიდუალური მიდგომა, მულტიდისციპლინარობა და უწყვეტობა და მრავალკომპონენტობა, ფსიქოთერაპიული დახმარების ჩათვლით. ნაჩვენებია რეაბილიტაციური ღონისძიებების ეფექტურობა, რომელიც გამოიხატება ბიოლოგიური, ფსიქოფიზიოლოგიური და სოციალური ფუნქციების აღდგენაში. რეაბილიტაციური პროგრამების აქტიური

ჩატარება გააუმჯობესებს არა მარტო კონკრეტული ქალის ცხოვრებას, არამედ ერის ჯანმრთელობას სრულად. ცხოვრებას ამ პროგრამის მნიშვნელოვანი დამახასიათებლებია - ინდივიდუალური მიდგომა, მულტიდისციპლინარობა და უწყვეტობა, მრავალკომპონენტობა, ფსიქოთერაპიული დახმარების ჩათვლით. ნაჩვენებია რეაბილიტაციური ღონისძიებების ეფექტურობა, რომელიც გამოიხატება ბიოლოგიური, ფსიქოფიზიოლოგიური და სოციალური ფუნქციების აღდგენაში. რეაბილიტაციური პროგრამების აქტიური ჩატარება გააუმჯობესებს არა მარტო კონკრეტული ქალის ცხოვრებას, არამედ ერის ჯანმრთელობას სრულად.

EVALUATION OF RESIDUAL LESIONS FOLLOWING CONSERVATIVE TREATMENT OF HIGH GRADE CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

^{1,2}Gogoladze T., ¹Tkeshelashvili V., ²Alibegashvili T., ³Jorbenadze M., ²Manjgaladze K.

¹University of Georgia, School of Health Sciences; ²Georgian National Screening Center; ³I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is a premalignant lesion that is diagnosed by histology as CIN1, CIN2 or CIN3. If left untreated, CIN2 or CIN3 (collectively referred to as CIN2+) can progress to cervical cancer [1-3]. large loop electrosurgical excision (LEEP) of the transformation zone is most common cervical treatment modality worldwide for the treatment of CIN2+ lesions. The advantage is given to the excisional treatment as far as the procedure itself is simple, it is financially favourable, manipulation is performed in outpatient scenario and histomorphological examination of excised tissue is possible. The manipulation allows removing the transformation zone with the minimal thermal damages of tissues [4,5].

The Papanicolaou (Pap) test is most common screening method for detection of CIN and cervical cancer, and it has been effective in reducing the prevalence of this cancer and the associated mortality rates among women [6]. Despite of the huge success of the Pap test in cervical cancer prevention, several wide scale studies have shown high incidence of false negative results. Studies also suggested that 20% to 40% of new cervical cancer cases were diagnosed in those women, who had previously received screening, based on Pap test [7-9].

Recent studies have evaluated accuracy of cytology ranging from 52% to 94% [10] and accuracy of colposcopy to corresponding biopsy with outcomes ranging from a sensitivity of 70% to 98% and specificity 45% to 90% [11].

It should be noted that the treated women still remain under high risk of developing invasive cancer in comparison to the women of the general population of screening. This is determined by the existence of residual/recurrent diseases following the treatment [12]. The risk of residual disease may vary from 5% to 30% [13,14]. The majority of residual diseases are detected during 24 months post treatment [15]. There are some data, according to which the risk of persistent lesions exists during 10-20 years [16]. The likelihood of residual lesion is higher after the incomplete excision (In case of positive margins) [17].

In Georgian National Screening Center (GNSC) the treatment of precancerous conditions provided by LEEP. Suspicious on High Grade SIL based on the cytology (ASC-H, HSIL) and colposcopy GR2, or punch biopsy CIN2+ as well as persistence

of CIN1 more than 2 years and/or CIN localization into cervical canal are considered as indication for LEEP procedures.

The research aimed at the assessment of diagnostic value of screening tests, evaluation of efficiency of the excisional treatment and determination of predictor risk factors for residual lesions.

Material and methods. A retrospective analysis was used to examine women who underwent LEEP for CIN at Georgian national screening center between 2012-2016 years. In total, 613 patients underwent LEEP for CIN during the study period. In this group of patients CIN2+ was observed in 285 women including 12 women with invasive carcinoma and 1 woman with adenocarcinoma. 15 women underwent a hysterectomy during the study period and 45 had no or only one follow-up visit after LEEP. Finally 223 patients satisfied the inclusion criteria.

The definition of residual/recurrent disease during follow-up was biopsy proven CIN1 or worse, using punch or re-LEEP specimen. Women with two consecutive negative cytology smears and normal colposcopy findings were considered negative for residual/recurrent lesion. In all cases conventional Pap smear test was performed. Diagnoses were classified as negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM), atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H), high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). The results of cytological examinations were grouped into two categories: low grade cytological abnormalities, including NILM, ASCUS, LSIL and high grade cytological abnormalities, including ASC-H, HSIL.

Colposcopy with or without biopsy were performed in all cases. After applying acetic acid to the cervix, the colposcopist inspected the cervix and identified the squamous columnar junction (SCJ) and transformation zone. The IFCPC 2011 nomenclature was used to grade colposcopic lesions. Colposcopic impressions were classified as normal, GR1 (low grade SIL), GR2 (high-grade SIL), or cancer. All LEEP specimens were evaluated by an experienced pathologist. The pathological report described the severity of disease, margin status and glandular involvement.

Women with two consecutive negative Pap cytology smears and normal colposcopy were considered negative for a residual/recurrent lesion.

We examined patients age, gravidity, parity, positive margins, endocervical gland involvement, smoking status, high grade cytological abnormality, transformation zone type III and severity of morphology result as a possible predictive factors for residual disease.

Statistical analyses were performed using SPSS version 21.0. Data were analyzed using Fisher's exact test and logistic regression analysis. By using descriptive indices, we determined the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of conventional Pap smear and colposcopy. P value <0.05 considered to be statistically significant.

Results and their discussion. The average age of the investigated women was 41 years (from 25 to 60 years). Pap test results of all 613 patients were evaluated from whom: AGUS - 3 (0.5%), ASC-H - 65 (10.6%), ASCUS - 113 (18.4%), HSIL - 220 (35.9%), LSIL - 130 (21.2%), NILM - 82 (13.4%) (Table1).

Table 1. Frequency of distribution of diagnostic results of cytology

Pap	N	%
AGUS	3	0.5
ASC-H	65	10.6
ASCUS	113	18.4
HSIL	220	35.9
LSIL	130	21.2
NILM	82	13.4
Total	613	100.0

Colposcopy Findings: 613 women in total, from whom GR1 -262 (42.7%), GR2 -329 (53.7%), Normal colposcopy findings - 19 (3.1%), inadequate colposcopy - 3 (0.5%) (Table2).

Table 2. Frequency of distribution of diagnostic results of colposcopy

Colposcopy	n	%
GR1	262	42.7
GR2	329	53.7
Inadequate	3	0.5
Normal TZ	19	3.1
Total	613	100.0

Results of Histomorphological Examinations: 613 women in total, from them AIS - 1 (0.2%), Carcinoma - 12 (2.0%), CIN - 304 (49.6%), CIN2 - 153 (25.0%), CIN3 - 115 (18.8%), CIS - 2 (0.3%), negative for intraepithelial lesion - 26 (4.2%) (Table 3).

To achieve the results of Sensitivity, Specificity, Positive and Negative predictive value, of Pap smear test and colposcopy before treatment data were analyzed (Tables 4,5).

Sensitivity of Pap smear test: 83.3% (95% CI 78.53-87.53%), Specificity: 76.3% (95% CI 72.40-80.84%), PPV: 72.6% (95% CI 68.34-76.54%), NPV: 76.8% (95% CI 73.05-80.22%), Accuracy 74.8% (95% CI 71.25-78.27%).

Table 3. Distribution of patients according to histopathology result

Morphology	n	%
AIS	1	0.2
Carcinoma	12	2.0
CIN1	304	49.6
CIN2	153	25.0
CIN3	115	18.8
CIS	2	0.3
Negative	26	4.2
Total	613	100.0

Table 4. Correlation of abnormal PAP smear (ASC/H/HSIL) with histopathology (CIN 2+) before LEEP

Pap ASC-H/HSIL	CIN2+		Total
	Positive	Negative	
Positive	207	78	285
Negative	76	252	328
Total	283	330	613
p<0,001			

Table 5. Correlation of abnormal Colposcopy (GR2) with histomorphology (CIN 2+) before LEEP

Colposcopy GR2	CIN2+		Total
	Positive	Negative	
Positive	228	101	329
Negative	55	229	284
Total	283	330	613
p<0,001			

Sensitivity of colposcopy: 83.3% (95% CI 78.53%-87.53%), Specificity: 69,3% (95% CI 64.11-74.32%), PPV: 69.3 % (95% CI 65.52-72.84%), NPV: 80.6% (95% CI76.47-77.96%), Accuracy: 74.5 % (95% CI 70.91-77.96%).

Follow-up observation after LEEP was carried out in 6, 12 and 24 months in 223 patients. During 2-year follow-up after LEEP, cytological abnormalities including ASC-H/HSIL were observed in 39 patients (17.4%), colposcopic abnormalities including ≥GR1 were observed in 56 patients (25.1%).

Forty one (18.4%) of 223 patients had residual/recurrent lesion during follow-up. Residual or recurrent lesions included CIN1 12 (5.4%) and CIN2+ 29 (13.0%). The research data were obtained by punch biopsy in 11 cases, and by repeated excisional treatment in 30 cases. The results of histomorphological examinations were distributed as follows (Fig.).

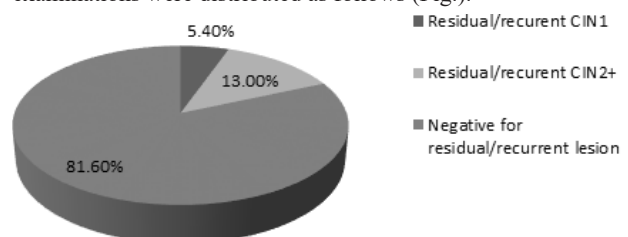


Fig. Residual/recurrent CIN following LEEP treatment

Table 8. Correlation of abnormal PAP smear (ASC/H /HSIL) with Hystopathology (CIN 2+) after LEEP

PAP ASC -H/ HSIL	CIN2+		Total
	Positive	Negative	
Positive	24	15	39
Negative	5	179	184
Total	29	194	223
p<0,001			

Table 9. Correlation of abnormal Colposcopy with Hystomorphology (CIN 2+) after LEEP

Colposcopy GR1/GR2	CIN2+		Total
	Positive	Negative	
Positive	18	38	56
Negative	11	156	167
Total	29	194	223
p<0,001			

Table 10. Logistic regression analysis of risk factors predicting residual/recurrent disease

Parameter	No.	Recurrence	Odds ratio (95% CI)	P-value
Age (yr)			3.19 (1.335-8.38)	0.0034
≤40	105	7		
>40	118	22		
Gravidity			Variable removed	0.2
≤ 3	157	19		
>3	66	10		
Parity			Variable removed	0.3
≤ 2	148	20		
> 2	75	9		
TZ type			4.96 (2.125-11.54)	0.00003
TZ 1,2	143	9		
TZ 3	80	20		
Glandular involvement			6.17 (2.67 - 15.1)	0.000004
No	152	9		
Yes	71	20		
Margin involvement			Variable removed	0.3
No	182	23		
Yes	41	6		
Smoking			7.70 (3.336-17.77)	<0.000001
No	171	11		
Yes	52	18		
Morphology			1.81 (0.818-4.101)	0.06
CIN2	121	12		
CIN3	102	17		
PAP test			2.72 (0.963-9.512)	0.031
Low grade	63	4		
High grade	160	25		

To achieve the results of Sensitivity, Specificity, Positive and Negative predictive value, of Pap smear test and colposcopy after treatment data were analyzed (Tables 8,9).

PAP smear Sensitivity: 82.7% (95% CI 64.23-99.15%), Specificity: 92.2% (95% CI 87.57-95.61%). PPV: 61.54% (95% CI

48.41-72.78%) NPV: 97.28% (95% CI 94.16-98.76%), Accuracy 91.0% (95% CI 86.49-94.44%). Sensitivity of colposcopy: 62.0% (95% CI 42.26-79.31%); Specificity: 80% (95% CI 74.12-85.75%); PPV: 32.1% (95% CI 24.05-41.47%); NPV: 93.4% (95% CI 89.86-95.78%); Accuracy 78.0% (95% CI 72.01-83.28%).

Table 10 shows the risk factors for residual /recurrent disease, analyzed using logistic regression. Univariate analysis showed significantly higher percentages of residual disease in patients aged >40, those with transformation zone type III, those with glandular involvement, those with major abnormal cytology and in smokers.

Sensitivity, specificity positive and negative predictive value of each risk factor were analyzed. According to our study patient's age Se: 75.7%, Sp: 50.5%, PPV: 18.6%, NPV: 93.3% ($p<0.01$) OR 3.19 (95% CI 1.3-8.4), transformation zone type III Se: 67.0%, Sp: 69.1%, PPV: 25.0%, NPV:93.7% ($p<0.01$) 5.0 (95%CI 2.1-11.5), glandular involvement Se: 69.0% Sp: 73.7%, PPV :28.2%, NPV: 94.1% ($p<0.01$) OR 6.2 (95%CI 2.7 - 15.1), smoking Se: 61.1% Sp: 82.2%, PPV: 34.6%, NPV: 93.6% ($p<0.001$) OR 7.7 (95% CI 3.3-17.8) are the significant risk factors for the prediction of the residual/recurrent lesion. However, gravidity, parity, severity of disease, positive margins were not relevant factors for residual/recurrent disease.

Cervical cancer screening and treatment of precancerous lesions significantly reduces the risk of cervical cancer [18].The risk of invasive cervical cancer among treated women is about five times greater than that among the general population, the possible reason for this may be poor long-term follow-up [19-21].

Currently, the Pap test and colposcopy are provided as diagnostic tests within the Georgian national screening program. According to our study sensitivity of Pap smear cytology before and after treatment is nearly similar (83.4% vs 82.8%), sensitivity of colposcopy is much more higher before treatment 83.3% than after treatment 62.1%. Our results are within the range of other estimates in the literature [11,22]. As the GNSC data outcomes reveals the similarities with results of other European studies they could be considered as The National parameters for Georgia. The low-sensitivity of the colposcopic examinations in the treated women may be determined from the one hand by the fact that, after the treatment in frequent cases is observed the transformation zone type III, (SCJ is not visualized, the lesion is localized in the cervical canal) while on the other hand the immature squamous metaplastic epithelium, which often leads to imitation of CIN. All the above listed outlines the need for high sensitivity screening test for the detection of residual lesion. The HPV DNA test is suggested today as such test [23,24]. A number of studies have established high-sensitivity and high-specificity of HPV test, compared to Pap smear cytology and colposcopy for the detection of the residual lesions during the follow up observations [25,26].

According to our research, the CIN lesion following the excisional treatment, was reported in 18.4% of patients in total (CIN2 + 13.0%, CIN1 5.4%), while if we consider CIN2+ dysplasia, defined by histomorphological research, as the true residual lesion, then the percentage rate of residual disease is 13.0%. The CIN1 lesion following the treatment may be the result of repeated HPV infection rather than the residual lesion, although it is noteworthy that often low grade and high grade dysplasia is combined in one lesion [27,28]. This finding is similar to the reported incidence in previous studies [29-31]. Such number of residual lesions then again underlines the necessity of the follow-up.

According to the published literature, risk factors related to CIN residual/recurrent disease after LEEP may include: age, cytologic grade [32], HPV viral load before and after surgery [29,33], endocervical involvement [34] and transformation zone type III [35]. The majority of authors agree that one of the main predictors of residual lesion is margin involvement [36,37,39].

According to our study patient's age ($p<0.01$) OR 3.19 (95% CI 1.3-8.4), types of the transformation zone type III ($p<0.01$)

OR 5.0 (95%CI 2.1-11.5), glandular involvement ($p<0.01$) OR 6.2 (95% CI 2.7 - 15.1), smoking status ($p<0.01$) OR 7.7 (95% CI 3.3-17.8), high grade cytology $p<0.05$ OR2.72 95% CI 0.963-9.512) are the significant risk factors for the prediction of the residual/recurrent lesion. Smokers have greater risk of recurrence than nonsmokers, this may be the previously unrecognized risk factor. Positive cone margins does not represent an important risk factor for the prediction of the residual lesion.

Patients with older age, glandular involvement, TZ type III, smokers should be identified for close surveillance and monitoring. Consideration and implementation of these predictive factors will allow avoiding delayed treatment or overtreatment within the patient surveillance protocol.

REFERENCES

1. World Health Organization. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ. WHO Guidelines, 2014.
2. Winer R.L. et al. Development and Duration of Human Papillomavirus Lesions, after Initial Infection. The Journal of Infectious Diseases 2005.
3. McCredie M.R. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. The Lancet Oncology 2008.
4. Sun L.L., D.Y. Cao, J.X. Yang, M.L. Bian, L.H. Wei, Shen K. Value-based medicine analysis on loop electrosurgical excision procedure and CO2 laser vaporization for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2012.
5. Prendiville W. The treatment of CIN:What are the risks? Cytopathology 2009.
6. Peirson L., Fitzpatrick-Lewis, D., Ciliska, D., Warren, R.", L. Peirson, D. Fitzpatrick-Lewis, D. Ciliska, and R. Warren, Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Systematic reviews 2013.
7. Subramaniam A. et al. Invasive cervical cancer and screening: What are the rates of unscreened and underscreened women in the modern era? Journal of Lower Genital Tract Disease 2011.
8. Leyden W.A. et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: Attributable factors in the screening process. Journal of the National Cancer Institute 2005.
9. Cuzick J. et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. International journal of cancer. Journal international du cancer 2006; 119(5): -1095–101.
10. Koliopoulos G. et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017.
11. Davies K.R., S.B. Cantor, D.D. Cox, Follen M. An alternative approach for estimating the accuracy of colposcopy in detecting cervical precancer. PLoS ONE 2015.
12. van der Heijden E., A.D. Lopes, A. Bryant, R. Bekkers, Galaal K. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015.
13. Fuste P. et al. HPV determination in the control after LEEP due to CIN II-III: Prospective study and predictive model. International Journal of Gynecological Pathology 2009.
14. Nuovo J., J. Melnikow, A.R. Willan, Chan B.K.S. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2000.

15. Kocken M. et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: A long-term multi-cohort study. *The Lancet Oncology* 2011.

16. Melnikow J., McGahan C., Sawaya G.F., Ehlen T., Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: Long-term follow-up from the british columbia cohort study. *Journal of the National Cancer Institute* 2009.

17. Ghaem-Maghami S., Sagi S., Majeed G., Soutter W.P. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007.

18. Smith R.A. et al. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2017.

19. Soutter W.P. et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997.

20. Strander B., Andersson-Ellström A., Milsom I., Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: Population based cohort study. *British Medical Journal* 2007.

21. Rebolj M. et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: Population based cohort study. *BMJ (Online)* 2012.

22. Ghosh I. et al. Study of accuracy of colposcopy in VIA and HPV detection-based cervical cancer screening program. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2014.

23. Ryu A., Nam K., Kwak J., Kim J., Jeon S. Early human papillomavirus testing predicts residual/ recurrent disease after LEEP. *Journal of Gynecologic Oncology* 2012.

24. Zielinski G.D. et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: Review of the literature and meta-analysis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2004.

25. Baloglu A., Uysal D., Bezircioglu I., Bicer M., Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2010.

26. Duesing N. et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2012.

27. Park J.Y. et al. Role of high risk-human papilloma virus test in the follow-up of patients who underwent conization of the cervix for cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Gynecologic Oncology* 2009.

28. Giannella L., Mfuta K., Gardini G., Rubino T., Fodero C., Prandi S. High-grade CIN on cervical biopsy and predictors of the subsequent cone histology results in women undergoing immediate conization. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2015.

29. Alonso I. et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecologic Oncology* 2006.

30. Lubrano A. et al. Follow-up after LLETZ: A study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2012.

31. Zappacosta R. et al. Detection of residual/recurrent cervical disease after successful LEEP conization: the possible role of mRNA-HPV test. *Curr.Pharm..Des.* 2013.

32. Fu Y. et al. Residual disease and risk factors in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and positive margins after initial conization. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015.

33. Ayhan A., Tuncer H.A., Reyhan N.H., Kuscu E., Dursun

P. Risk factors for residual disease after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and positive surgical margins. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2016.

34. Papoutsis D. et al. Endocervical Crypt Involvement by CIN2-3 as a Predictor of Cytology Recurrence after Excisional Cervical Treatment. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2015.

35. Del Mistro A. et al. Long-term clinical outcome after treatment for high-grade cervical lesions: A retrospective monoinstitutional cohort study. in *BioMed Research International* 2015.

36. Chambo Filho A., Garbeloto E., Guarconi J.R.A., Partele M.P. Positive Endocervical Margins at Conization: Repeat Conization or Colposcopic Follow-Up? A Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine Research* 2015.

37. Cho H.Y., Kim Y.B., Hong J., Kim K. Endocervical margin involvement as an important risk factor for abnormal cytology after LLETZ. *International Journal of Gynecological Pathology* 2012.

38. Lu C.H., Liu F.S., Kuo C.J., Chang C.C., Ho E.S.C. Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III. *Obstetrics and Gynecology* 2006.

39. Serati M. et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: A 10-year study. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2012.

SUMMARY

EVALUATION OF RESIDUAL LESIONS FOLLOWING CONSERVATIVE TREATMENT OF HIGH GRADE CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

¹Gogoladze T., ¹Tkeshelashvili V., ²Alibegashvili T.,
³Jorbenadze M., ²Manjgaladze K.

¹University of Georgia, School of Health Sciences; ²Georgian National Screening Center; ³I. Javakhsishvili Tbilisi State University, Georgia

The purpose of this study was to determine the diagnostic value Pap smear test and colposcopy in Georgian National Screening Center, evaluation of efficiency of the excisional treatment and determining the main risk factors for prediction of residual/recurrent disease in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia.

We retrospectively analyzed 613 patients, who underwent excisional treatment of the cervix (LEEP). Follow-up was performed by Pap smear test, colposcopy and histomorphological examinations.

Accuracy of Pap smear test and colposcopy prior to the the excisional treatment revealed Pap: Se 83.4%; Sp 76.4%; PPV 72.6%; NPV76.8%; Colposcopy: Se 83.4%; Sp 69.4%; PPV 69.3%; NPV 80.6%; After the excisional treatment: Pap: Se 82.8%; Sp 92.3%; PPV 61.5%; NPV 97.3%; Colposcopy: Se 62.1%; Sp 80.4%; PPV 32.1%; NPV 93.4%. After LEEP colposcopy is less sensitive than before LEEP. After LEEP sensitivity of the Pap smear test exceeds the sensitivity of the colposcopy. Forty one (18.4%) of 223 patients had residual/recurrent lesion during follow-up. According to univariate analysis the patient's age ≥ 40 years ($p < 0.01$) OR 3.2 (95% CI 1.3-8.4), transformation zone type III ($p < 0.01$) OR 5.0 (95% CI 2.1-11.5), endocervical gland involvement ($p < 0.01$) OR 6.2 (95% CI 2.7 - 15.1), smoking status ($p < 0.001$) OR 7.7 (95% CI 3.336-17.8), major abnormal cytology ($p < 0.05$) OR 2.72 (95% CI 0.963-9.512) were significant risk factors for residual/recurrent disease. However, gravidity, par-

ity, severity of disease and positive margins were not relevant factors for the residual/recurrent disease ($P>0.05$). Consideration and implementation of these predictive factors in patient surveillance protocol will allow avoiding delayed treatment or overtreatment.

Keywords: Pap smear, colposcopy, cervical intraepithelial neoplasia, LEEP.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ОСТАТОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ CIN2+

^{1,2}Гоголадзе Т.Н., ¹Ткешелашвили В.Т.,
²Алибегашвили Т.Дж., ³Джорбенадзе М.Т.,
²Манджгаладзе К.Т.

¹Университет Грузии, Школа медицинских наук; ²Национальный скрининг-центр Грузии; ³Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Целью данного исследования явилась оценка эффективности диагностических тестов, применяемых в Национальном скрининг-центре Грузии в рамках цервикального скрининга, и консервативного лечения пациентов с высокой степенью цервикальной интраэпителиальной неоплазии и определение факторов-предикторов резидуального/рекуррентного поражения.

Ретроспективно исследованы 613 пациентки, которым проведено эксцизионное лечение шейки матки (LEEP). Послеоперационный мониторинг пациентов осуществлялся посредством Пап мазка, кольпоскопического и гистологического исследования.

Определена диагностическая ценность Пап мазка и кольпоскопического исследования: до лечения Пап составил: Se 83.4%; Sp 76.4%; PPV 72.6%; NPV 76.8%; Кольпоскопия: Se 83.4%; Sp 69.4%; PPV 69.3%; NPV 80.6%; после лечения Пап: Se 82.8%; Sp 92.3%; PPV 61.5%; NPV 97.3%; Кольпоскопия: Se 62.1%; Sp 80.4%; PPV 32.1%; NPV 93.4%. После консервативного лечения чувствительность кольпоскопического исследования были ниже, чем до лечения. После эксцизионного лечения чувствительность цитологического мазка превышала чувствительность кольпоскопии. У 41 (18%) пациента после лечения обнаружено резидуальное/рекуррентное поражение. Унивариативный анализ исследуемых риск факторов выявил, что возраст ≥ 40 лет ($p<0.01$) OR 3.2 (95% CI 1.3-8.4), тип зоны трансформации III ($p<0.01$) OR 5.0 (95% CI 2.1-11.5), вовлечение эндоцервикальных крипт ($p<0.01$) OR 6.2 (95% CI 2.7 - 15.1), курение ($p<0.001$) OR 7.7 (95% CI 3.336-17.8), высокая степень цитологической атипии ($p<0.05$) OR 2.72 (95% CI 0.963-9.512) являются значительными риск факторами остаточных поражений. Количество беременностей и родов, высокая степень гистологической атипии и позитивные края не являются предикторами резидуальных поражений ($P>0.05$). Рассмотрение и внедрение этих прогностических факторов в протоколе послелечебного мониторинга позволит избежать запоздавшее или чрезмерное лечение.

რეზიუმე

საშვილოსნოს ყელის მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიების CIN2+ კონსერვატიული მკურნალობის შემდგომი რეზიდუალური დაზიანებების შეფასება

^{1,2}თ. გოგოლაძე, ¹ვ. ტყეშელაშვილი, ²თ. ალიბეგაშვილი, ³მ. ჯორბენაძე, ²კ. ანჯგალაძე

¹საქართველოს უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა; ²საქართველოს ეროვნული სკრინინგის ცენტრი; ³ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქ. თბილისში საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგული პროგრამის ფარგლებში სადღეისოდ არსებული სკრინინგული ტესტების (Pap ტესტი, კოლპოსკოპიური კვლევა) დიაგნოსტიკური ღირებულების და ექსციზიური მკურნალობის ეფექტიანობის შეფასება და რეზიდუალური/რეკურენტული დაზიანების პრედიქტორი რისკ ფაქტორების განსაზღვრა.

ჩატარდა 613 პაციენტის რეტროსპექტიული ანალიზი, რომლებსაც ჩატარდა საშვილოსნოს ყელის ექსციზიური მკურნალობა (LEEP). პაციენტების მკურნალობის შემდგომი მონიტორინგი განხორციელდა Pap ტესტით, კოლპოსკოპიური და ჰისტომორფოლოგიური კვლევებით.

ექსციზიურ მკურნალობამდე Pap ტესტის Se 83.4%; Sp 76.4%; PPV 72.6%; NPV 76.8%; კოლპოსკოპიური კვლევის - Se 83.4%; Sp 69.4%; PPV 69.34%; NPV 80.6%. ექსციზიური მკურნალობის შემდეგ Pap ტესტის: Se 82.8%; Sp 92.3%; PPV 61.5%; NPV 97.3%; კოლპოსკოპიური კვლევის Se 62.1%; Sp 80.4%; PPV 32.1%; NPV 93.4%. საშვილოსნოს ყელის ექსციზიური მკურნალობის შემდეგ კოლპოსკოპიური კვლევის მგრძობელობა ნაკლები იყო, ვიდრე ექსციზიურ მკურნალობამდე. ექსციზიური მკურნალობის შემდეგ Pap ტესტის მგრძობელობა მეტი იყო, ვიდრე კოლპოსკოპიური კვლევის მგრძობელობა.

მკურნალობის შემდეგ რეზიდუალური დაზიანება აღინიშნა პაციენტების 18%-ში. ჩატარებული კვლევით დადგინდა, რომ პაციენტის ასაკი ≥ 40 წელი ($p<0.01$) OR 3.2 (95% CI 1.3-8.4), დისპლაზიური პროცესის გავრცელება ენდოცერვიკალურ ჯირკვლებში ($p<0.01$) OR 6.2 (95% CI 2.7-15.1), ტრანსფორმაციის ზონის ტიპი III ($p<0.01$) 5.0 (95% CI 2.1-11.5), მწვევლობა ($p<0.001$) OR 7.7 (95% CI 3.336-17.8) და მაღალი ხარისხის ციტოლოგიური ატიპია ($p<0.05$) OR 2.72 (95% CI 0.963-9.512) წარმოადგენენ მნიშვნელოვან რისკ ფაქტორებს რეზიდუალური დაზიანების პრედიქციისთვის. ორსულობათა და მშობიარობათა რაოდენობა, რეზექციის პოზიტიური კიდეები და მაღალი ხარისხის მორფოლოგიური ატიპია ($p>0.05$) არ წარმოადგენენ რეზიდუალური დაზიანების პრედიქტორ რისკ ფაქტორებს. მიღებული შედეგების იმპლემენტაციით პაციენტების მეოთხედიანი პრობლემების შესაძლებელი იქნება დაგვიანებული ან გადაჭარბებული მკურნალობის თავიდან აცილება.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ, ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС ПУПОВИННОЙ КРОВИ

Куля Е.О.

Коммунальное учреждение «Луцкий клинический родильный дом»;
Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина

В последние годы интерес к изучению витамина D существенно увеличился. Существуют новые взгляды на значение витамина D для организма человека и многочисленные положительные аспекты его воздействия [4]. Распространенность дефицита витамина D в развитых странах составляет около 10%, недостаточная обеспеченность – 50%. В Украине у детей дефицит витамина D составляет 72-90% [2].

Доказана связь между дефицитом витамина D и повышенным риском развития преэклампсии и эклампсии во время беременности, гестационного диабета, бактериального вагиноза, малой массы при рождении [4], раннего неонатального сепсиса [10], острой инфекционной бронхолегочной патологии у новорожденных [6,8]. В исследованиях на животных продемонстрировано влияние дефицита витамина D во время беременности на развитие головного мозга плода (уменьшается количество извилин, их глубина, а также размеры боковых желудочков) [11].

Исследования, проведенные в Мичиганском университете, показали, что 50% матерей и 65% новорожденных имели дефицит витамина D, хотя большинство матерей при планировании беременности принимали поливитаминные комплексы [8].

Подобные исследования по определению уровня витамина D₃ проводили у беременных и их новорожденных в г. Одессе в совместном научном проекте проф. Поворознок В.В., проф. Зелинский А.А., д.м.н. Манасом Г.С. Они доказали, что уровень витамина D в пуповинной крови новорожденных достоверно ниже, чем у их матерей, а также продемонстрировали недостаточность витамина D у 35% исследуемых младенцев [2].

Традиционно роль витамина D связана с регуляцией кальций-фосфорного обмена [2,4,5]. Интересен и требует дальнейшего изучения вопрос о взаимосвязи витамина D и кальция с другими макроэлементами (натрий, калий, хлор), которые принимают участие в обменных процессах и в адаптации новорожденного ребенка к внеутробному существованию. Соответственно, антенатальная профилактика гиповитаминоза D является весьма актуальной, так как насыщенность организма витамином D весьма значима на всех возрастных этапах развития человека, начиная с антенатального и раннего неонатального периодов. Антенатальную профилактику рекомендуют проводить в период с 28-32 недель беременности [4], но она в нормативных документах (акушерские и неонатальные протоколы) в Украине не указана и в должном объеме не проводится. Поэтому этот вопрос требует дальнейшего изучения и решения.

Целью исследования явилось определить влияние кальция и витамина D на течение беременности, родов, показатели физического развития младенцев и уровень электролитов в пуповинной крови: кальция, калия, натрия, хлора; обосновать целесообразность назначения препарата «Кальций - D₃ Никомед» беременным женщинам с риском развития преэклампсии.

Материал и методы. На базе Луцкого клинического родильного дома (Украина) проведено когортное исследование. В исследование включены новорожденные от жен-

щин в возрасте 19-40 лет. Критериями включения были наследственность по развитию преэклампсии, дисфункция плаценты, гипертензионные нарушения при предыдущих беременностях, диффузный зоб; критериями исключения - наличие факторов риска по развитию недостаточности витамина D, многоплодная беременность, ожирение, хронические болезни почек, печеночная недостаточность, прием противосудорожных, глюкокортикоидов, антиретровирусных препаратов, сахарный диабет 1 и 2 типа. Для решения поставленной цели изучали особенности течения беременности и родов, общее состояние новорожденных при рождении, массу, показатели их физического развития и содержание электролитов (кальция, калия, натрия, хлора) в пуповинной крови. Под наблюдением находилось 60 новорожденных детей, которых разделили на две группы: I (основную) группу составили 30 новорожденных, матери которых во время беременности получали «Кальций - D₃ Никомед», II группу (контрольную) составили 30 детей, матери которых во время беременности ввиду собственных убеждений не получали назначенные врачом препараты кальция и витамина D. В I группе возраст женщин на момент родов составил 29,1±3,9 года, в контрольной группе – 29,2±10,8 года, p>0,05. Существенных гендерных различий между новорожденными обеих групп не отмечено. Среди новорожденных основной группы было 17 мальчиков и 13 девочек, в контрольной группе — 16 мальчиков и 14 девочек. Новорожденные I и II групп не отличались по сроку гестации (39,14±0,36 и 39,16±3,36 недели, соответственно, p>0,05), массе при рождении (соответственно, 3,43±0,48 кг и 3,16±0,84 кг, p>0,05). Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте в I группе составила 7,5±1,5 баллов, на пятой минуте — 8,6±2,4 балла, в контрольной группе 7,67±1,33 и 8,83±1,17 балла, соответственно (p>0,05). Коэффициент вариации для всех подсчетов не превышал 13,5%, поэтому группы исследования были достаточно однородными.

Витамин D₃ назначался во 2-3 триместрах с 16 недель беременности до 34 недель гестационного возраста в течение 3-4 недель в виде препарата «Кальций - D₃ Никомед», одна таблетка которого содержит кальция карбоната 1250 мг, эквивалентного 500 мг кальция, и холекальциферола 200 МЕ, по 1 таблетке 1-2 раза в сутки. Назначение препаратов кальция рекомендуют для профилактики преэклампсии из расчета 2 г/сутки в перерасчете на элементный кальций, начиная с 16 недель беременности (приказ МОЗ Украины № 676 от 31.12.2004 «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи»).

Общеклинические методы предусматривали детальное изучение анамнеза, объективное клиническое обследование. Помимо традиционного клинического осмотра, оценивали размеры родничков и состояние швов, соответствие массы и длины тела гестационному возрасту.

Содержание электролитов в пуповинной крови определяли при помощи биохимического анализатора Cobas b 221 фирмы Roche. Использовали реактивы S1 Rinse Solution, Roche OMNI S и S 2 Fluid Pack, Roche OMNI S (Германия).

Статистический анализ результатов исследования выпол-

нили на персональном компьютере с помощью статистического пакета «Statistica - 10» и программы «Microsoft Excel». Рассчитывались средние величины (M) и стандартные ошибки среднего (m). Количественные показатели для двух групп сравнивались с использованием критерия Стьюдента. Разница принималась статистически значимой при уровне значимости $p < 0,05$ (в некоторых случаях уровень был еще меньше $p < 0,01$).

Результаты и их обсуждение. Изучение течения антенатального периода у пациентов позволило выявить некоторые особенности. Так, у женщин основной группы наблюдались ранние гестозы в 20% случаев (6 женщин), что существенно не отличалось от контрольной группы - 23,3% (7 женщин) ($p > 0,05$). В то же время, поздние гестозы регистрировались у 6 женщин, среди них у 2 (6,6%) беременных основной группы и 4 (3,3%) - контрольной группы ($p < 0,01$). Инфекция мочеполовой системы во время беременности (бактериальный вагиноз, дрожжевой кольпит, бессимптомная бактерурия, пиелонефрит) наблюдались чаще в контрольной группе - 9 (30%) женщин против 6 (20%), $p < 0,05$. Угрозы прерывания беременности и преждевременных родов также в контрольной группе были зарегистрированы почти в 2 раза чаще, чем в основной - 9 (30%) женщин против 5 (16,6%), $p < 0,01$. Анемии во II-III триместрах беременности несколько чаще наблюдались во II группе - 9 (30%) женщин против 7 (23,3%), $p < 0,05$. Следует предположить, что это связано с положительным влиянием на кровотворную систему препарата «Кальций - Д₃ Никомед». Однако, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

После детального изучения анамнеза течения беременности установлено, что матери детей I группы имели проявления острой респираторной инфекции во втором триместре беременности чаще — 7 (23,3%) против 9 (30%), $p < 0,05$.

Множеством исследований доказано положительное влияние витамина D на иммунную систему человека [4,6]. Рецепторы витамина D обнаружены в нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, T- и B-лимфоцитах, а также эпителиальных клетках [4]. Однако, в нашем случае можно предположить имеющееся иммуномодулирующее влияние витамина D на уровне генома клетки, но нормализация обмена веществ в организме беременной происходила медленно, поэтому женщины I группы имели проявления вирусной инфекции чаще, однако клинически она проходила не тяжело (нормальная или субфебрильная температура, незначительное першение в горле, легкий насморк) и без осложнений.

Таким образом, результаты проведенных исследований совпадают с данными Квашниной Л.В. [4] о том, что женщины с дефицитом витамина D (в нашем исследовании женщины II группы не принимали витамин D) имеют чаще проявления преэклампсии и бактериального вагиноза, что объясняется косвенным влиянием витамина D на нормализацию артериального давления путем уменьшения секреции ренина, нефропротекции и противовоспалительным действием.

У женщин контрольной группы во время беременности чаще были проявления гипокальциемии: боли в икроножных мышцах, мышечные подергивания в нижних конечностях - у 6 (20%) против 2 (6,7%) в I группе, $p < 0,01$. Доказано, что при дефиците витамина D болевой синдром довольно часто развивается во многих участках тела, однако чаще в мышцах нижних конечностей. Так как витамин D обладает противовоспалительными свойствами, снижение его метаболитов становится причиной болевого синдрома [2].

Итак, проведенные исследования подтверждают данные, на которых акцентировала внимание Н.В. Григорьева [2], о необходимости повышения до 1,5 г/сут. нормы потребления кальция беременными женщинами (Рекомендации ВОЗ, 2013 г.), поскольку в I триместре к плоду поступает 2-3 мг/сут. кальция из организма матери, а в III триместре потребность увеличивается до 250-300 мг/сут. [2].

Роды путем кесарева сечения у беременных первой группы проводились достоверно реже, чем в контрольной - 5 (16,6%) случаев против 9 (30%), $p < 0,01$. Показаниями к операции в основной группе были оперированная матка и несостоятельность рубца на матке - 2 (6,6%) женщины, поздние тяжелые гестозы - 1 (3,3%) беременная, дистресс плода - 1 (3,3%) случай в сочетании со слабостью, которая не поддавалась медикаментозной коррекции, отслойка плаценты - 1 (3,3%) пациент. В контрольной группе показания к операции были почти такие же, однако в другом последовательном соотношении: 2 (6,6%) случая преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, поздние тяжелые гестозы - 2 (6,6%) женщины, дистресс плода - 2 (6,6%) беременных (рис).

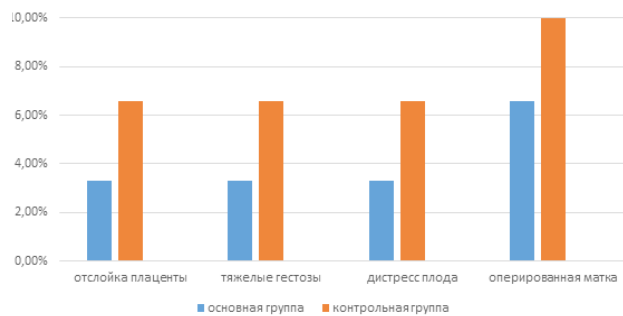


Рис. Показания к операции кесарева сечение у женщин обеих групп

Послеродовые кровотечения, преждевременную отслойку или предлежание плаценты чаще диагностировали в контрольной группе — 5 (16,6%) случаев против 3 (10%), $p < 0,05$. Можно предположить, что применение препаратов кальция влияло на свертываемость крови и снижало частоту геморрагических проявлений.

Полученные нами данные совпадают с таковыми Квашниной Л.В. о тесной связи между дефицитом кальция и витамина D и необходимостью проведения кесарева сечения, нарушением свертывающей системы крови [3].

Вагинальные роды у матерей обеих групп имели определенные особенности. Затяжные роды, слабость родовой деятельности, которая требовала назначения окситоцина с одинаковой частотой регистрировались в обеих группах (10%, $p > 0,05$). Стремительные и быстрые роды чаще наблюдали у женщин основной группы — 5 (16,6%) против 2 (6,6%), $p < 0,05$. Возможно, это обусловлено тесной связью уровня витамина D с окситоцином, который стимулирует активность матки [2].

Общее состояние новорожденных в обеих группах было удовлетворительным (27 (90%) детей I группы и 25 (83,3%) детей II группы, $p > 0,05$), в то же время в контрольной группе 6,6% детей были в тяжелом состоянии при рождении, связанном с дыхательными проблемами и развитием инфекции. В основной группе младенцев с тяжелым состоянием при рождении не отмечено. Таким образом, проведенных исследований совпадают с результатами других исследо-

вателей [2] о возможной связи дефицита витамина D с инфекционными заболеваниями и проблемами дыхательной системы у новорожденных.

В основной группе детей с проявлениями задержки внутриутробного развития не отмечено, в контрольной группе таких детей было 2 (6,6%). Аналогичные результаты представлены Котовой Н.В., Старец А.А., Хищенко Т.М., которые доказали связь недостаточности массы тела с гипокальциемией [6].

Достоверно значимой разницы длины тела у новорожденных основной и контрольной групп не выявлено (соответственно, $51,34 \pm 1,66$ см и $50,74 \pm 1,16$ см, $p > 0,05$). Возможно, это следует объяснить задержкой внутриутробного развития по асимметрическому типу, когда длина тела остается в пределах нормы при сниженной массе тела.

Известно, что нарушение фосфорно-кальциевого обмена и недостаточность витамина D приводят к остеопении, которая характеризуется пониженным содержанием минеральных веществ в костной ткани [11], поэтому прицельно изучали состояние костей головы, размеры родничков, стреловидного и других швов. При осмотре головы наблюдали в большинстве случаев долихоцефалическую форму - 22 (76,67%) новорожденных основной и 18 (60%) новорожденных контрольной группы, $p > 0,05$, округлая форма была у всех младенцев, родившихся путем кесарева сечения - 5 (16,6%) пациентов основной и 9 (30%) новорожденных контрольной групп, реже — брахицефаличная форма - 3 (10%) детей основной и столько же детей контрольной групп. Размеры родничков у новорожденных обеих групп отличались: в I группе размеры большого родничка составили $0,5-1$ см \times $0,5-1$ см, а во II группе — $0,3-2,5$ см \times $0,3-2,5$ см. У 3 (10%) младенцев контрольной группы отмечался синдром «фетровой шляпы», а в основной — только у 1 (3,3%), $p < 0,01$. У детей контрольной группы был открыт малый родничок при рождении почти в 2 раза чаще, чем в основной группе - 8 (26,67%) новорожденных против 4 (13,3%), $p < 0,05$. Подобную тенденцию мы наблюдали с открытым до 0,3 см стреловидным швом - 5 (16,67%) младенцев контрольной группы против 3 (10%) младенцев основной группы, $p < 0,05$.

На сегодняшний день аксиомой считается связь между структурно-функциональными изменениями костной ткани и дефицитом витамина D [2]. В наших исследованиях установлена связь между несколько большими размерами большого родничка, открытым малым родничком, открытым стреловидным швом, наличием симптома «фетровой шляпы» и отсутствием приема беременной женщиной препарата «Кальций - D₃ Никомед».

Грудная клетка у всех детей обеих групп имела цилиндрическую форму.

Концентрация ионов кальция влияет на тонус мышц скелетной мускулатуры, участвует в проведении нервного возбуждения [1,3,7]. Поэтому мы изучали эти показатели у наших пациентов и обнаружили, что мышечный тонус у 4 (13,3%) детей контрольной группы и 2 (6,67%) детей основной группы ($p < 0,01$) был незначительно снижен, а легкая мышечная дистония и тремор конечностей регистрировался у 1 (3,3%) пациента основной группы и 3 (10%) пациентов контрольной группы ($p < 0,01$).

Таким образом, применение препарата «Кальций - D₃ Никомед» с 16 недель гестации влияет на особенности течения беременности, родов, состояние новорожденных детей.

Анализируя результаты содержания электролитов в пу-

винной крови наших пациентов мы отметили, что средние показатели ионов кальция у детей основной и контрольной групп были в пределах нормы ($1,28 \pm 0,12$ и $1,18 \pm 0,54$ ммоль/л соответственно), но, если в I группе гипокальциемия ($< 1,12$ ммоль/л) наблюдалась только у 1 (3,3%) ребенка, то во II группе — у 5 (16,67%) детей, $p < 0,01$. Причем, клинические признаки гипокальциемии в виде тремора конечностей, периодического беспокойства, мышечной дистонии в сочетании с лабораторным снижением содержания кальция в пуповинной крови отмечались у 1 (3,3%) пациента основной группы и 3 (10%) пациентов контрольной группы ($p < 0,01$).

Средние показатели значений калия у детей I и II групп составили $7,37 \pm 3,03$ ммоль/л и $6,65 \pm 2,73$ ммоль/л, соответственно, $p > 0,05$. У 22 (73,3%) новорожденных основной группы и 23 (76,7%) новорожденных контрольной группы показатели макроэлемента калия были в пределах нормы (3,6-6,5 ммоль/л), соответственно, $5,35 \pm 1,52$ ммоль/л и $4,16 \pm 0,24$ ммоль/л, $p > 0,05$. Количество ионов калия было выше нормы у 8 (26,7%) детей основной группы и 6 (20%) детей контрольной группы (соответственно $9,98 \pm 3,38$ ммоль/л и $8,35 \pm 1,84$ ммоль/л, $p > 0,05$). Следует отметить, что у детей, матери которых не принимали препарата «Кальций - D₃ Никомед», показатели калия были ниже.

Клинических признаков гиперкалиемии в виде мышечной слабости у новорожденных не наблюдались. Поэтому, гиперкалиемия возможно объяснить дефектом забора пуповинной крови (механическое выдавливание и, соответственно, разрушение клеток с высвобождением внутриклеточного калия).

Изучен уровень основного катиона внеклеточной жидкости натрия в пуповинной крови. Нормальными считаются показатели натрия 135-145 мэкв/л. Средние значения его содержания в пуповинной крови новорожденных I и II групп существенно не отличались и составляли $132,4 \pm 17,1$ мэкв/л и $136,33 \pm 8,07$ мэкв/л, соответственно, $p > 0,05$. Привлекает внимание, что 15 (50%) детей основной группы и 9 (30%) младенцев контрольной имели гипонатриемию (соответственно $126,96 \pm 8,03$ мэкв/л и $126,73 \pm 5,67$ мэкв/л), хотя клинических симптомов гипонатриемии не наблюдалось.

Известно, что диета с повышенным содержанием натрия увеличивает выведение кальция из организма [3,4,6,7]. Гипокальциемия сочетается с гипернатриемией [7]. По нашему мнению, гипотетически, такие результаты связаны с нарушением секреции антидиуретического гормона вследствие родового стресса или острой асфиксии. Итак, связи нарушения количества ионов натрия с гипокальциемией не отмечено.

Уровень хлора в пуповинной крови был в пределах нормы (норма 98-107 ммоль/л) в I и II группах ($102,84 \pm 3,7$ ммоль/л и $104,13 \pm 11,8$ ммоль/л, $p > 0,05$).

Итак, между средними уровнями макроэлементов (натрия, калия и хлора) и кальцием в пуповинной крови статистически значимой связи не обнаружено.

Выводы.

1. Применение препарата «Кальций - D₃ Никомед» со второго триместра беременности положительно влияет на течение беременности, родов, состояние новорожденных.
2. Дефицит кальция более выражен у новорожденных, матери которых во время беременности не принимали препарат «Кальций - D₃ Никомед», и сочетается с открытым малым родничком, несколько большими размерами большого родничка, синдромом «фетровой шляпы».
3. Применение витамина D со второго триместра беременности не влияет на содержание калия, натрия и хлора в пуповинной крови.

4. Полученные в результате проведенного исследования данные имеют практическое значение и могут стать основой для рекомендации назначения препаратов кальция и витамина D со второго триместра беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережний В.В. Вплив вітамінно-мінерального забезпечення на ріст і розвиток дітей. Сучасні способи корекції вітамінодефіцитів // Современная педиатрия 2017; 88(8): 27-32.
2. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение / под ред. В.В. Поворознюка, П. Плутовски. К.: Издатель Заславский А.Ю., 2015; 261.
3. Квашнина Л.В. Алиментарный дефицит кальция у детей и подходы к его коррекции // Современная педиатрия. — 2016. — Т.79, № 7.—С. 26-32.
4. Квашніна Л.В. Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забули http://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2017/Pediatrics_4_2017_str_29_31.pdf.
5. Квашніна Л.В. Застосування вітаміну D та його препаратів у сучасній педіатрії / Л.В. Квашніна, В.П. Родіонов, О.В. Онисько // Современная педиатрия 2011; 40(6):68-71.
6. Котова Н.В., Старець О.О., Хіменко Т.М. Роль макро- і мікроелементів у зростанні та розвитку на першому році дітей, народжених передчасно // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина 2016; VI, № 4(22):61-65.
7. Стабілізація стану новонародженої дитини перед транспортуванням і допомога під час транспортування: навчальний посібник / Кол. авт.; за ред. Гойда Н.Г., Добрянський Д.О., Шунько Є.Є. — Київ, 2011. — С. 87-109.
8. Чуйко М.М. Обґрунтованість потреби застосування вітаміну D у дітей різного віку. Якому з препаратів надати перевагу? // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина 2015; V, № 2(16):129-134.
9. Шарман А.Т. Кто особенно уязвим к дефициту витамина D. <https://www.zdrav.kz/novosti/kto-osobenno-uyazvim-k-deficitu-vitamina-d>.
10. Lower Vitamin D Levels Are Associated With Increased Risk of Early-Onset Neonatal Sepsis in Term Infants / M. Cetinkaya, F. Sekmez [et al] // J. Perinatol. — 2015. — V.35, T.1. — P. 39-45.
11. Maternal vitamin D deficiency alters fetal brain development in the BALB/c mouse / JEHawes, D. Tesic [et al] // Behav Brain Res. - 2015 . Mar 6. pii: S0166-4328(15)00152-7.
12. Rustico S.E. Metabolic bone disease of prematurity / S.E. Rustico, A.C. Calabria, S.J. Garber // Journal of Clinical & Translational Endocrinology 2014; 1:81-95.

SUMMARY

STUDY OF THE INFLUENCE OF CALCIUM AND VITAMIN D PRESCRIPTION DURING THE PREGNANCY PERIOD ON THE STATE OF NEWBORNS' HEALTH AND ON THE ELECTROLYSITES BALANCE UMBILICAL CORD BLOOD

Kulia O.

Maternity Hospital of Lutsk; Lvivsky National Medical University by Danilo Galitsky, Ukraine

The main aim of our research was to explore influence of calcium and vitamin D on pregnancy, childbirth, qualities of babies' physical development and on the level of their electrolytes in umbilical cord blood: calcium, potassium, sodium, chlorine, and to justify the

reasonability of prescription the medicine «Calcium - D₃ Nikomed» to pregnant women with the risk of pre-eclampsia development.

Sixty newborn babies were under the research, which were divided into two principal groups: to the major group entered 30 newborn babies, whose mothers were getting the medicine «Calcium - D₃ Nikomed». To the second control group entered 30 another newborn babies, whose mothers were not receiving the mentioned vitamin-medicine.

In the process of research it was defined, that in the first group of respondents the ghettoizes and threats of abortion were observed two times less often. Another dangerous consequences like infections of the genitourinary system, anemia, placental detachments, postpartum bleedings occurred 1,5 times less often.

The defined connections between the size of the great feather, the opened small feather, the arrowhead, and existence of felt-hat syndrome, breath problems and the application of the «Calcium - D₃ Nikomed» were found and confirmed.

The average content of calcium ions in newborn babies from both groups was inside the norm, thought hypocalcaemia in the first group occurred more seldom. The average levels of sodium, potassium and chlorine between the described groups showed the absence of any statistical differences.

The conducted research allowed us to make the conclusion:

1. The usage of «Calcium - D₃ Nikomed» during the second trimester has the positive influence on the course of pregnancy, childbirth, the state of newborns.
2. The calcium deficiency was expressed more significantly in the second control group of women, which were not taking in «Calcium - D₃ Nikomed» during the pregnancy and associated with the opened small feather, larger sizes of big feather, existence of felt-hat syndrome.
3. The usage of «Calcium - D₃ Nikomed» during the second trimester of pregnancy doesn't play role in the content of potassium, sodium and chlorine in the umbilical cord blood.
4. The results we obtained are of practical importance and can become the basis for recommending the appointment of calcium and vitamin D preparations from the second trimester of pregnancy.

Keywords: newborns, umbilical cord blood, electrolyte content, «Calcium - D₃ Nikomed».

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ, ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС ПУПОВИННОЙ КРОВИ

Куля Е.О.

Коммунальное учреждение «Луцкий клинический родильный дом»; Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина

Целью исследования явился анализ влияния потребления кальция и витамина D на течение беременности, родов, показатели физического развития младенцев и уровень электролитов в пуповинной крови: кальция, калия, натрия, хлора, обосновать целесообразность назначения препарата «Кальций - D₃ Никомед» беременным женщинам с риском развития преэклампсии.

Под наблюдением находилось 60 новорожденных детей. Дети были разделены на две группы: I основную группу составили 30 новорожденных, матери которых во время беременности получали «Кальций - D₃ Никомед», II контрольную группу - 30 детей, матери которых препарата не получали.

Обнаружили, что в I группе в 2 раза реже наблюдались поздние гестозы, угрозы прерывания беременности и преждевременных родов, в 1,5 раза реже инфекции мочеполовой системы, а также анемии, отслойка плаценты, послеродовые кровотечения, роды путем кесарева сечения, чем женщин II группы.

Установлена корреляция между размерами большого родничка, открытым малым родничком и стреловидным швом, наличием синдрома «фетровой шляпы», дыхательными проблемами, проявлением инфекции у новорожденных и приемом во время беременности препарата «Кальций - D₃ Никомед».

Средние показатели содержания ионов кальция у детей I и II групп находились в пределах нормы, однако, в I группе гипокальциемия наблюдалась реже. Между средними уровнями натрия, калия, хлора и кальция в пуповинной крови статистически значимой связи не обнаружено.

Проведенное исследование позволило заключить, что:

1. Применение препарата «Кальций-D₃ Никомед» со второго триместра беременности положительно влияет на течение беременности, родов, состояние новорожденных.
2. Дефицит кальция более выражен у новорожденных, матери которых во время беременности не принимали препарат «Кальций - D₃ Никомед» и сочетается с открытым малым родничком, синдромом «фетровой шляпы», несколько увеличенными размерами большого родничка.
3. Применении витамина D со второго триместра беременности не влияет на содержание калия, натрия, хлора в пуповинной крови.
4. Полученные в результате проведенного исследования данные имеют практическое значение и могут стать основой для рекомендации назначения препаратов кальция и витамина D со второго триместра беременности.

რეზიუმე

ორსულობის დროს კალციუმის და ვიტამინი D-ს მიღების გავლენა ახალშობილთა ჯანმრთელობის მდგომარეობასა და ჰიპლარის სისხლის ელექტროლიტურ ბალანსზე

მ. კულია

კომუნალური დაწესებულება “ლუცკის კლინიკური სამშობიარო სახლი”, ლვოვის დანილა გალიცკის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კალციუმის და ვიტამინი D-ს გავლენის შესწავლა ორსულობის მიმ-

დინარეობაზე, ჩვილების ფიზიკური განვითარების ხარისხზე და ელექტროლიტების (კალციუმი, კალიუმი, ნატრიუმი, ქლორი) დონეზე ჰიპლარის სისხლში, ასევე, პრეპარატის “კალციუმ-D₃-ნიკომედი” დანიშვნის მიზანშეწონილობის დასაბუთება პრეეკლამპსიის განვითარების რისკის მქონე ორსულებში.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ორ ჯგუფად გაყოფილი 60 ახალშობილი: ძირითადი I ჯგუფი შეადგინა 30 ახალშობილი, რომელთა დედეები ორსულობის დროს იღებდნენ “კალციუმ-D₃-ნიკომედს”, საკონტროლო II ჯგუფის 30 ბავშვის დედა აღნიშნულ პრეპარატს არ იღებდა.

გაირკვა, რომ I ჯგუფში, II ჯგუფთან შედარებით, 2-ჯერ უფრო იშვიათად განვითარდა გვიანი გესტოზები, ორსულობის შეწყვეტის და ნაადრევის მშობიარობის საფრთხე, 1,5-ჯერ უფრო იშვიათად – შარდსასხესო სისტემის ინფექცია, ასევე, ანემია, პლაცენტის აშრეება, მშობიარობის შემდგომი სისხლდენა, საკეისრო კვეთით მშობიარობა.

დადგენილია კავშირი დიდი ყიფლიბანდის ზომებს, ღია მცირე ყიფლიბანდსა და ისრისებურ ნაკერს, “ფეტრის შლაპის” სინდრომს, სუნთქვით პრობლემებს, ახალშობილთა ინფექციის გამოვლენასა და ორსულობის დროს “კალციუმ-D₃-ნიკომედის” მიღებას შორის.

ორივე ჯგუფის ბავშვებში კალციუმის შემცველობის საშუალო მაჩვენებელი იყო ნორმის ფარგლებში. I ჯგუფში ჰიპოკალციემია უფრო იშვიათი იყო, ვიდრე II. ჰიპლარის სისხლში ნატრიუმის, კალიუმის და ქლორის საშუალო მაჩვენებლებს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი არ გამოვლინდა.

დადგენილია, რომ:

1. “კალციუმ-D₃-ნიკომედის” მიღება ორსულობის მეორე ტრიმესტრიდან დადებითად მოქმედებს ორსულობის, მშობიარობის მიმდინარეობასა და ახალშობილთა მდგომარეობაზე;

2. კალციუმის დეფიციტი უფრო გამოხატულია იმ ახალშობილებში, ვისი დედაც ორსულობის დროს არ იღებდა “კალციუმ-D₃-ნიკომედს” და ეს შერწყმულია ღია მცირე ყიფლიბანდთან, “ფეტრის შლაპის” სინდრომთან, დიდი ყიფლიბანის რამდენადმე დიდ ზომასთან;

3. ვიტამინი D₃-ის მიღება ორსულობის მეორე ტრიმესტრიდან არ მოქმედებს კალიუმის, ნატრიუმის და ქლორის შემცველობაზე ჰიპლარის სისხლში;

4. მიღებულ შედეგებს აქვს პრაქტიკული მნიშვნელობა და შეიძლება საფუძვლად დაედოს რეკომენდაციას ორსულობის მეორე ტრიმესტრიდან კალციუმის და ვიტამინი D₃-ის პრეპარატების დანიშვნის შესახებ.

LAPAROSCOPIC LATERAL PANCREATOJEJUNOANASTOMOSIS IN TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS: REPORTING THE FIRST EXPERIENCE IN UKRAINE

Mikheiev I.

*SI Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine,
Department of Surgery and Minimally Invasive Technologies, Ukraine*

Chronic pancreatitis (CP) is a disease of the pancreas in which recurrent inflammatory episodes result in replacement of the pancreatic parenchyma by fibrous connective tissue. This fibrotic reorganisation of the pancreas leads to progressive exocrine and endocrine pancreatic insufficiency [1]. Patients with End Stage CP typically struggle with pain relief, stigmatization, unemployment, and depression and often have among the worst quality of life measures for any chronic disease [2]. Progression of CP an increased risk of pancreatic cancer [3]. Almost all treatment options for CP aim to combat pain, and only surgical interventions that have more pronounced and long lasting effect compared with, for example, endoscopic interventions, are most effective [1,4]. Laparoscopic surgical procedures today due to technological progress are actively used and implemented in pancreatic surgery, but their use in CP remains insufficient. The first report on the successful implementation of laparoscopic lateral pancreatojejunostomy (LLPJS) was made by Kurian and Gagner in 1999 [5]. Today there is a small number of reports on the successful implementation of the LLPJS, with the largest number of operations 12 and 17 among two surgeons [6,7]. The number of LLPJS performed in other surgeons, according to these publications by 2015, together did not exceed 50 operations [8-11]. But assessments of the relevance and feasibility of LLPJS are limited by an abundance of publications and very controversial among known pancreatic surgeons.

Material and methods. For the period 2016-2018, four attempts were made by the LLPJS on the basis of the Department of Surgery and Minimally Invasive Technologies, which was 16% among all patients with CP operated during this time. Among them were two women and two men, the average age was 42,6 years. Inclusion criteria were patients with CP disease without enlargement of the head of pancreas and dilatation of the main pancreatic duct over 10 mm (mean diameter 12,8 mm) and the presence of concerns only in its lumen, without biliary and portal hypertension.

Surgical technique. Position of the patient on the operating table on the back with dilated legs. The operating surgeon was located from the beginning between the legs of the patient, the assistants are on the right and on the left, then at the stage of formation of pancreatojejunostomosis on the right, and the cameramen is between the legs of the patient. The inclination angle of the operating table during the operation was changed for greater convenience of the surgical team and better access to the area of interest. The first trocar is set slightly below the navel after reaching the pressure in the abdominal cavity 12-14 mm Hg. In addition, two trocars mounted on the right and one or two to the left of the navel (Fig. 1) were additionally fanciful.

The lesser sac was opened with the aid of an ultrasound dissection device Sonicision, the stomach was lifted upward, the pancreas was identified, then punctured (Fig. 2), and the opening of the main pancreatic duct from the isthmus to the body using a monopolar hook was performed (Fig. 3).

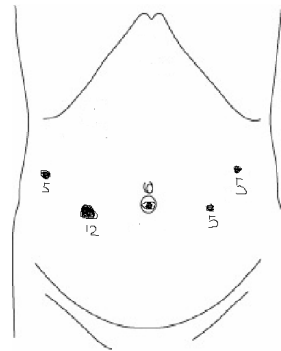


Fig. 1. Portplacement for Laparoscopic Lateral Pancreatojejunostomy

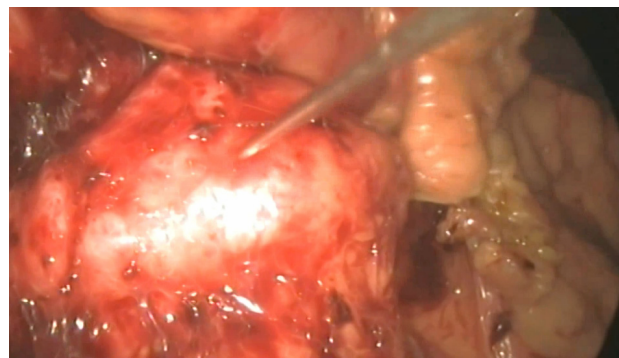


Fig. 2. Puncture of the main pancreatic duct

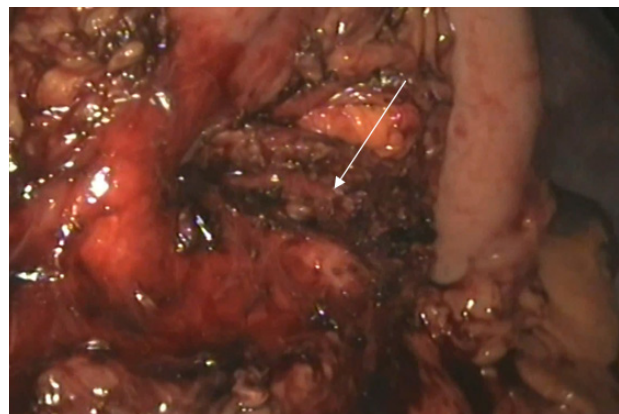


Fig. 3. Appearance of the main pancreatic duct (indicated by an arrow)

Concrements were removed from the main pancreatic duct. Using the stapler, Endo GIA 60 (blue cassette) the small intestine at a distance of 20 cm from the ligament of Treitz (Fig. 4) was intersected, and its detachable part was carried through a hole in the mesocolon to the pancreas. With the help of barbed suture V-lok 2-0 length of 30 cm we formed longitudinal pancreatojejunostomosis with a single-row continuous suture (Fig. 5).



Fig. 4. Intersection of the small bowel stapler Endo GIA 60

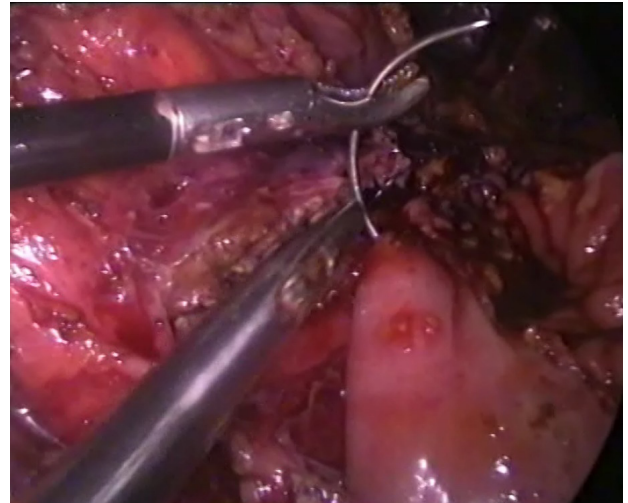


Fig. 5. Formation of laparoscopic lateral pancreato-jejunal anastomosis

At the expense of the Stapler, Endo GIA 60 (blue cassette) was formed by jejunojejunostomy (Roux-loop), the hole after the stapler was sutured with a single-row suture V-lok 2-0 15 cm. For all patients cholecystectomy with separate clumping of the bladder duct and artery was performed. The operation was completed by drainage of the abdominal cavity and sewing of the ports.

Results and their discussion. The Table shows the results of operations.

With four attempts, the total laparoscopic operation was performed in 2 patients. In 2 patients, a conversion was made: in one case, due to uncontrolled bleeding from the pancreas, in the other - because of the inability to find the main pancreatic duct. It is possible to avoid conversion by using intraoperative ultrasound. The average transaction time was 207 minutes. The post-operative stay was an average of 9 days, and the average follow-up observation period was 15 months. One patient was observed to have a flow of bile by drainage up to 4 days, which spontaneously stopped. There were no pancreatic fistulas and fatal cases. All patients in the long-term outcome noticed pain disappearance and weight gain. According to the questionnaires SF-36 and EORTC BCH there was a significant improvement on functional scales, one patient even became pregnant and gave birth to a child.

Until recently it was believed that lateral pancreatic pancreato-jejunal anastomosis was emerged from the arsenal of surgical operations in the CP due to a high percentage (up to 15-40%) of unsatisfactory results, the spread of duodenum-preserving resection of the pancreas and the emergence of other mechanisms for explaining pain other than central pancreatic duct hypertension [12].

But there is a group of patients on the CP, which shows a fairly simple operation. These are patients with an enlarged major pancreatic duct without enlarging the pancreas head [1, 13]. Moreover, 1 retrospective single-centered studies in the Freiburg University Clinic, which included 224 patients, showed that a higher survival rate of post-operative pain was noted when the duration of the disease was over 3 years [14]. Therefore, even in recent guidelines, understanding and treatment of chronic pancreatitis pain reveal that existing data on the timing of surgical treatment in patients with CP suggests early surgery, that is, within the first 2-3 years after the diagnosis or the onset of symptoms [1]. It is precisely for the «early surgery» with CP that the implementation of LLPJS is optimal. Elimination of central pancreatic hypertension can hold back the progression of CP, prevent the development of irreversible changes in parenchyma and the inclusion of other mechanisms of pain development, such as intraparenchymal hypertension, perineural infiltration and hypertrophy of nerve fibers [15].

Unfortunately, the situation with patients with CP is such that they have to address to a pancreatic surgeon after prolonged exhausting treatment with substitute enzyme preparations, after endoscopic or symptomatic operations. Therefore, the selection of patients, which is possible to perform LLPJS is extremely difficult. The LLPJS itself is a technically uncomplicated procedure with sufficient laparoscopic surgery skills.

Conclusions

1. Laparoscopic surgery in the treatment of chronic pancreatitis is not widespread, but attractive and opens up new opportunities for “old methods”.

Table. Results of laparoscopic lateral pancreatojejunoanastomosis

Number of patients	4
Successful total LLPJS	2
Conversion	2
Duration of operation	175 and 240 min
Intraoperative blood loss	50 and 120 ml
Mortality	-
Complications	1 (grade II by Clavien-Dindo)
Duration of stay in hospital	7 and 15 days
Follow-up	20 and 10 months

2. Laparoscopic lateral pancreaticojejunostomy is a safe, effective and expedient operation, especially with “early chronic pancreatitis” without enlarging the head of pancreas, but requires a strict selection of patients and further research.

REFERENCES

1. Dominguez-Munoz J.E., Drewes A.M., Lindkvist B. et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis // *Pancreatology* 2018; 18(8):847-854.
2. Machicado JD, Amann ST, Anderson MA, Abberbock J, Sherman S, Conwell DL, et al. Quality of life in chronic pancreatitis is determined by constant pain, disability/unemployment, current smoking, and associated Co-Morbidities // *Am J Gastroenterol* 2017;112(4):633-642.
3. Beyer G., D’Haese J.G., Ormanns S., Mayerle Chronic Pancreatitis and Pancreatic cancer-tumor risk and screening // *J. Dtsch Med Wochenschr.* 2018; 143(12):895-906.
4. Kawashima Y., Kawaguchi Y., Kawanishi A. et al. Comparison between Endoscopic Treatment and Surgical Drainage of the Pancreatic Duct in Chronic Pancreatitis // *Tokai J Exp Clin Med.* 2018 Sep 20;43(3):117-121.
5. Kurian M.S., Gagner M. Laparoscopic side-to-side pancreaticojejunostomy (Partington-Rochelle) for chronic pancreatitis // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6(4):382-386.
6. Tantia O., Jindal M.K., Khanna S. et al. Laparoscopic lateral pancreaticojejunostomy: our experience of 17 cases // *Surg Endosc.* 2004;(18):1054–1057.
7. Palanivelu C., Shetty R., Jani K. et al. Laparoscopic lateral pancreaticojejunostomy. A new remedy for an old ailment // *Surg Endosc.* 2006;(20):458–461.
8. Zhang J.S., Li L., Liu S.L., Hou W.Y., Diao M., Zhang J. et al. Laparoscopic pancreaticojejunostomy for pancreatic ductal dilatation in children // *J Pediatr Surg* 2012;(47):2349-52.
9. Andrianov A., Khatkov I., Tsvirkun V., Alikhanov R. The first experience of the laparoscopic drainage operations for treatment of the patients with chronic pancreatitis // *Pancreatology.* 2014;(3):114-115.
10. Kuroki T., Eguchi S. Laparoscopic longitudinal pancreaticojejunostomy is a technically feasible, safe and effective surgical procedure in selected patients with chronic pancreatitis // *JOP. J Pancreas (Online)* 2015 Sep 08; 16(5):438-443.
11. Khaled Y.S., Ammori M.B., Amori B.J. Laparoscopic Lateral Pancreaticojejunostomy for Chronic Pancreatitis: A Case Report and Review of the Literature // *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques.* 2011;21(1):e36–e40.
12. Drewes A.M., Bouwense S.A.W., Campbell C.M, Ceyhan G.O., Delhaye M., Demir I.E., Garg P.K., van Goor H., Halloran C., Isaji S., Neoptolemos J.P., Olesen S.S., Palermo T., P.J. Pasricha, A. Sheel, T. Shimosegawa, E. Szigethy, D.C. Whitcomb, D. Yadav; Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis // *Pancreatology.* 2017;17(5):720-731.
13. Shuji Isaji. Has the Partington procedure for chronic pancreatitis become a thing of the past? A review of the evidence // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010; (17):763–769.
14. Riediger H., Adam U., Fischer E., Keck T., Pfeffer F., Hopt U. T., Makowicz F. Long-term Outcome After Resection for Chronic Pancreatitis in 224 Patients // *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2007;11(8):949–960.
15. Yareshko V.G., Yevseiev A.V., Mikheiev Y.A. Morphological and Immunohistochemical Features of the Pancreatic Duct

System in Patients with Chronic Pancreatitis // *Gastro Med Res.* 2018;1(3): GMR.000514. 2018.

SUMMARY

LAPAROSCOPIC LATERAL PANCREATOJEJUNOANASTOMOSIS IN TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS: REPORTING THE FIRST EXPERIENCE IN UKRAINE

Mikheiev I.

SI Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine, Department of Surgery and Minimally Invasive Technologies, Ukraine

Surgery is a more effective option for pain relief in chronic pancreatitis. It relates to those patients who don't have an increase in the head of the pancreas, and there is only dilatation of the main pancreatic duct, a good results can give the performance of laparoscopic lateral pancreaticojejunostomy.

Four attempts of laparoscopic lateral pancreaticojejunostomy were made in patients with early chronic pancreatitis without an increase in the head of the pancreas. There were two females and two men and average age was 42,6. The indications for surgery in all patients was abdominal pain and dilatation main pancreatic duct (the average diameter was 12,8 mm). We used five-port technique. After opening omental bursa, we found, punctured and opened the main pancreatic duct. Then, using a two linear staplers Endo-Gia 60 to handle the jejunum loops by Roux-en-Y. We we performed single-row longitudinal pancreaticojejunostomy with barbed-suture V-Loc.

We had two conversion to open surgery, because of the inability to find the main pancreatic duct and bleeding. The average operation time was 207 minutes. Post-operative stay was average 9 days and on median follow-up of 12 month. Post-operatively, there were no major morbidity and nil mortality. All patients had complete pain relief and significant weight gain.

Laparoscopic longitudinal pancreaticojejunostomy is safe, effective and feasible, especially with “early chronic pancreatitis” without an increase in the head of the pancreas.

Keywords: chronic pancreatitis, laparoscopic lateral pancreaticojejunostomy.

РЕЗЮМЕ

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ЛАТЕРАЛЬНАЯ ПАНКРЕАТОЕЮНОСТОМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ. СООБЩЕНИЕ О ПЕРВОМ ОПЫТЕ В УКРАИНЕ

Михеев Ю.А.

Государственное учреждение "Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины", кафедра хирургии и малоинвазивных технологий, Украина

Хирургия является эффективным способом купирования боли при хроническом панкреатите. При центральной панкреатической гипертензии без увеличения головки поджелудочной железы хорошие результаты выявлены при проведении лапароскопической продольной панкреатоеюностомии.

Четыре лапароскопические продольные панкреатоеностомии выполнены пациентам с ранним хроническим панкреатитом без увеличения головки поджелудочной железы (две женщины и двое мужчин), средний возраст - 42,6 года. Показаниями к операции у всех пациентов были боль в животе, расширение главного панкреатического протока, средний диаметр составил 12,8 мм. Использована пятипортовая техника. После открытия сальниковой сумки идентифицировали и пунктировали главный панкреатический проток с его дальнейшим продольным рассечением. Затем с помощью двух линейных степлеров Endo-Gia 60 формировали изолированную петлю тощей кишки по Roux-en-Y, после чего выполняли однорядный продольный панкреатоеностомию с помощью нити V-Loc.

Ввиду невозможности обнаружить главный панкреатический проток и обильного кровотечения отмечались две конверсии на открытую операцию. Среднее время операции - 207 минут. Послеоперационное пребывание в больнице составило, в среднем, 9 дней, а follow-up наблюдение - 12 месяцев. В послеоперационном периоде случаев летальности не отмечено. Достигнуто полное купирование болевого синдрома и значимое увеличение массы тела.

В результате проведенного исследования авторами делается вывод, что лапароскопическая латеральная панкреатоеностомию является безопасной, эффективной процедурой, особенно при раннем хроническом панкреатите без увеличения головки поджелудочной железы

რეზიუმე

ლაპაროსკოპიული ლატერალური პანკრეატოენოსტომია ქრონიკული პანკრეატიტის დროს. შეტყობინება პირველი გამოცდილების შესახებ უკრაინაში

ო.უ. მისხევი

ზაპროსოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, ქირურგიის და მცირეინვაზიური ტექნოლოგიების კათედრა

ქირურგიული ჩარევა განიხილება ტკივილის კუპირების ეფექტურ საშუალებად ქრონიკული პანკრეატიტის დროს. ცენტრალური პანკრეასული პიპერტენზიის დროს პანკრეასის თავის გადიდების გარეშე კარგი შედეგები აღინიშნება ლაპაროსკოპიული გასწვრივი პანკრეატოენოსტომიის ჩატარების შემდგომ.

ოთხ პაციენტს ადრეული ქრონიკული პანკრეატიტით (ორი ქალი, ორი მამაკაცი; საშუალო ასაკი-42,6 წელი) ჩატარდა ლაპაროსკოპიული გასწვრივი პანკრეატოენოსტომია. ყველა პაციენტში ოპერაციის ჩვენებას წარმოადგენდა ტკივილი მუცლის არეში, პანკრეასის სადინარის გაფართოება, საშუალო დიამეტრით - 12,8 მმ. ლაპაროსკოპიულად იდენტიფიცირდებოდა პანკრეასის მთავარი სადინარი მისი შემდგომი გასწვრივი კვეთით. შემდეგ ორი ხაზოვანი სტეპლერით Endo-Gia 60 ფორმირდებოდა მლივი ნაწლავის იზოლირებული

მარყუქი Roux-en-Y-ით, რის შემდეგაც კეთდებოდა ერთ-მომენტური გასწვრივი პანკრეატოენოსტომია მათი V-Loc.

პანკრეასის თავის აღმოჩენის შეუძლებლობის და ძლიერი სისხლდენის გამო ჩატარდა ორი კონვერსია ღია ოპერაციად. ოპერაციის საშუალო ხანგრძლივობა - 207 წუთი. ოპერაციის შემდეგ სტაციონარში დაყოვნების დრო - საშუალოდ 9 დღე, follow-up დაკვირვება კი - 12 თვე. ოპერაციის შემდგომ პერიოდში ლეტალობა არ აღინიშნა. მიღწეულია ტკივილის სინდრომის სრული კუპირება და სხეულის წონის მნიშვნელოვანი მატება.

ავტორები დაასკენიან, რომ ლაპაროსკოპიული ლატერალური პანკრეატოენოსტომია წარმოადგენს უსაფრთხო, ეფექტურ პროცედურას, განსაკუთრებით - ადრეული ქრონიკული პანკრეატიტის დროს პანკრეასის თავის გადიდების გარეშე.

EFFECT OF AGE AT DIAGNOSIS ON THE PROGNOSIS IN FEMALE BREAST CANCER PATIENTS IN GEORGIA

¹Vashakidze N., ^{1,2}Mebonia N., ¹Gvamichava R.

¹Tbilisi State Medical University; ²National Center for Disease Control and Public Health of Georgia

Breast cancer (BC) survival is associated with many prognostic factors, such as tumor stage and size, histological grade, lymph node status, estrogen receptor status, and the effectiveness of treatment. Significant patient characteristics that could affect BC survival include age at diagnosis and presence of comorbidity. However, numerous studies have reported data about the effect of age on

survival, and the results have been conflicting, this issue is still controversial [5,7]. In addition, not only survival, but also the role of different prognostic factors can vary according to age at diagnosis.

The results of previous statistical analysis, which is given in the table 1, showed that, in Georgia BC diagnosed among older women (60 years and over) had a higher hazard of death [12].

Table 1. Age at diagnosis of patients included in the study and Hazard Ratio (HR) for Mortality

Age at diagnosis	n (%)	HR (95% CI)	p-value
cancer diagnosed under 41 years of age	380 (9.9%)	reference	
cancer diagnosed between 41-59 years of age	1907 (49.5%)	1.45 (1.02-2.04)	0.04
cancer diagnosed 60 years and over	1565 (40.6%)	2.40 (1.70-3.39)	0.00

The aim of the present study was to describe prognostic factors of BC survival in relation to patient's age at diagnosis.

Material and methods. Cox proportional hazard regression model was constructed to analyze the effect of age at diagnosis on patients' survival. The data for analysis was extracted from the national population-based cancer registry. All women aged ≤80 years, diagnosed from 2006 to 2015 with invasive BC and included in the population-based cancer registry database, were eligible for inclusion in the analysis. We divided patients into the following three groups: a young group (under 41 years), a middle age group (41-59 years), and an elderly group (60 years and over) to investigate the correlation between age at diagnosis and hazard of mortality. We estimated hazard (mortality) ratio and 95% of confidence interval (95%CI) among the patients, who were diagnosed at different age and had dissimilar tumor characteristics, such as stage at diagnosis and histological grade. In addition, the hazard ratio was assessed in relation with radio and chemotherapy usage status. In estimation of hazard ratio, the patients under 41 years were selected as a reference group. Survival was calculated from the date of diagnosis until the date of death or the date of last follow up visit. The cut-off point of data for the survival analysis was set at December 31ST, 2016. Patients who were alive after the cut-off date were considered as censored. High risk of death was defined as a mortality of BC patients within 5 years after diagnosis. Data were analyzed using Statistical package of EpiInfo version 7.

Results and their discussion. Total number of BC cases enrolled in the study is 3852. Table 2 summarises tumor characteristics and treatment status of patients with BC by age at diagnosis. There were some age-specific differences in almost all the variables of interest: for example, 53.3% of patients aged under 41 years were detected at early stages (the first and second) compared with 46% in patients aged 41-59 years, and 45% in patients aged ≥60 years old. Younger women were more likely

to have histologically poorly differentiated tumor; it was 42%, 35%, and 31% in patients aged under 41 years, 41-59 years, and over 59 years old accordingly. Proportion of BC patients, who receive surgical treatment is high and approximately the same despite of age at diagnosis, but utilization of radio and chemotherapy was lower among older women (Table 2).

Figures 1 and 2 represent utilization of radio and chemotherapy by age of patients and stage of disease at diagnosis: application of radiotherapy under 41 years for tumors, detected at first, second and third stages is ≥50%, while among patients 60 years and over it is low and varies from 26 to 30%. In addition, after 59 years proportion of patients who receive chemotherapy, is lower in comparison with other age groups for any stages of tumor.

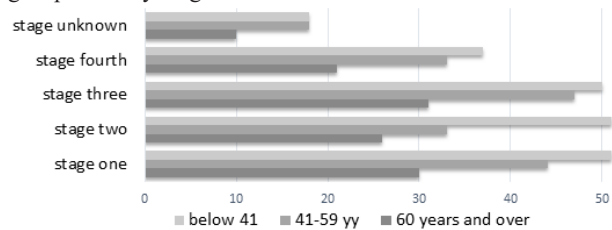


Fig. 1. Utilization of radiotherapy by age of patients and stage of disease at diagnosis

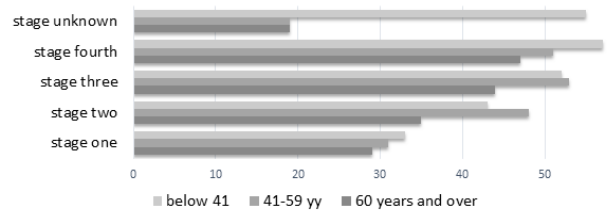


Fig. 2. Utilization of chemotherapy by age of patients and stage of disease at diagnosis

Table 2. Tumor characteristics and treatment of patients with breast cancer by age group (total number of patients: n=3852)

Factors	Age at diagnosis (in years)		
	under 41, n (%)	41-59, n (%)	60 years and over, n (%)
number of patients	380	1907	1565
stage at diagnosis			
first	75 (19.3%)	285 (15%)	186 (12%)
second	129 (34%)	596 (31%)	511 (33%)
third	102 (27%)	547 (29%)	441 (28%)
fourth	63 (17%)	345 (18%)	300 (19%)
unstaged	11 (2.7%)	134 (7.1%)	128 (8.2%)
Histological grade			
well differentiated	20 (5.3%)	55 (2.9%)	40 (2.8%)
moderately differentiated	134 (35%)	701 (37%)	553 (35%)
poorly differentiated	159 (42%)	675 (35%)	482 (31%)
undifferentiated	0 (0%)	7 (0.4%)	3 (0.2%)
unknown	67 (18%)	469 (25%)	487 (31%)
Treatment*			
radio-therapy	180 (47%)	711 (37%)	397 (25%)
chemo-therapy	175 (46%)	860 (45%)	589 (38%)

*note: some patients received both - radio and chemotherapy

Table 3. Hazard (mortality) ratio of breast cancer patients according to age at diagnosis, tumor stage, histological grade, and treatment

Factors	n (%)	HR (95% CI)	p-value
stages			
first stage			
cancer diagnosed under 41 years of age	75	reference	
cancer diagnosed between 41-59 years of age	285	0.77 (0.21-2.81)	0.43
cancer diagnosed at 60 years and over	186	0.54 (0.12-2.45)	0.70
second stage			
cancer diagnosed under 41 years of age	129	reference	
cancer diagnosed between 41-59 years of age	596	2.43 (0.88-6.74)	0.09
cancer diagnosed at 60 years and over	511	<u>2.84 (1.02-7.95)</u>	<u>0.05</u>
third stage			
cancer diagnosed under 41 years of age	102	reference	
cancer diagnosed between 41-59 years of age	547	1.04 (0.58-1.89)	0.89
cancer diagnosed at 60 years and over	441	1.78 (0.99-3.22)	0.06
fourth stage			
cancer diagnosed under 41 years of age	63	reference	
cancer diagnosed between 41-59 years of age	345	1.50 (0.91-2.5)	0.12
cancer diagnosed at 60 years and over	300	<u>2.71 (1.64-4.49)</u>	<u>0.0001</u>
Histological grade			
well differentiated			
cancer diagnosed under 41 years of age	20	very small sample size	
cancer diagnosed between 41-59 years of age	55		
cancer diagnosed at 60 years and over	40		
moderately differentiated			
cancer diagnosed under 41 years of age	134	reference	
cancer diagnosed between 41-59 years of age	701	1.09 (0.58-2.06)	0.79
cancer diagnosed at 60 years and over	553	1.09 (0.59-2.02)	0.78
poorly differentiated			
cancer diagnosed under 41 years of age	159	reference	
cancer diagnosed between 41-59 years of age	675	1.47 (0.85-2.55)	0.17
cancer diagnosed at 60 years and over	482	<u>2.78 (1.61-4.80)</u>	<u>0.0003</u>
treatment			
no radio-therapy		1.33 (0.96-1.86)	0.09
no chemo-therapy		<u>1.32 (1.02-1.71)</u>	<u>0.04</u>

In a given sample for breast cancer cases detected at the first stage hazard of mortality decreases with age; However, if cancer detected at the second, third, or fourth stages the risk of mortality is the highest among the patients 60 years and over. Moreover, the risk ratio is statistically significant for cancer cases detected at the second and fourth stages. The analysis revealed that poorly differentiated cancer has the worst outcome among

elderly (60 years and over), while moderately differentiated cancer survival is not related with patients' age during detection of cancer. We were not able to evaluate the hazard of mortality of well differentiated cancer according to the age of detection because of small number of patients. In addition, absence of a radio or chemotherapy treatment is associated with increased hazard of mortality.

The relationship between patient's ages, patient's other characteristics, treatment, and prognosis in women breast cancer is complex [1]. In general, survival of young women with BC differs from that of their older counterparts. BC cases, detected in women under 40 years, have more aggressive tumor features, are at greater risk for psychological distress, and tend to be diagnosed at the advanced stages. Early detection of BC in this population is challenging due to increased breast density; other explanation could be that, screening mammography is not recommended at young ages. On the other hand, older age is related to a high prevalence of comorbidities, which may reduce overall and diseases-specific survival [2,7]. The appropriate treatment for elderly women with BC remains a subject of debate. The incidence of toxicity after adjuvant treatments [11] and the presence of comorbidities [4,8] reduce the use of advance therapies; but as some studies have shown, less than standard treatment can have negative impact on survival of older patients [2,9,10]. Furthermore, a few studies performed comprehensive analysis involving patients of all ages and show that middle-age patients have the lowest risk of death then younger and older women; but conception of "middle age" is based on life of expectancy and varies according to countries: in the retrospective cohort study, conducted in Brazil, Balabram D. et al. [2] revealed that women aged ≥ 70 and ≤ 35 exhibited shorter cancer-specific survival than patients aged between 36 and 69 years. In Australia was found that women under 40 years and over 70 years exhibited poorer overall survival than women between 40 and 69 years. Similarly, at a single institution in Sweden found that women under 40 and above 80 years of age had poorer prognosis than women in other age groups [2,5].

Our study results are generally consistent with reports in the literature, which show that younger patients with BC have a better outcome [1,3,7]. The reasons for the unfavourable breast cancer prognosis in older patients might be explained with tumor biology and treatment dissimilarities that existed between different age groups and was detected during statistical analysis: the results of present study showed a higher proportion of patients with early stage at diagnosis and increased likelihood of poorly differentiated tumor in younger BC patients than in their older counterparts. In addition, the study revealed that the proportion of patients who underwent to chemo and radiotherapy decreased with age. These findings are in line with those reported in many studies where treatment in older patients with BC was frequently less aggressive [3,7]. Finally, despite the fact that we were unable to collect information about comorbidity, to evaluate overall outcome of BC in Georgia, high morbidity and mortality of cardio-vascular diseases should be taken into consideration, as the circulatory system diseases are a major cause of death, especially in women diagnosed with BC at an older age [6].

In conclusion, the relatively low risk of mortality among young women diagnosed with BC in Georgia can be explained by the higher proportion of cases in the early stages and the high level of use of chemotherapy and radiotherapy.

REFERENCES

1. AMG Ali, Greenberg D, Wishart GC, Pharoah P. Patient and tumor characteristics, management, and age-specific survival in women with breast cancer in the East of England. *British Journal of cancer*, 2011; volume104: 564–570.
2. Balabram D, Turra CM, Gobbi H. Association between age and survival in a cohort of Brazilian patients with operable breast cancer. *Cad Saude Publica*. 2015; 31(8):1732-42.
3. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ. et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *J. Breast Cancer Research and Treatment*. 2010; 124 (3): 801–807.
4. Berglund A, Wigertz A, Adolfsson J, Ahlgren J, Fornander T, Wärnberg F, Lambe M. Impact of comorbidity on management and mortality in women diagnosed with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012, 135(1):281-9.
5. Chen HL, Zhou MQ, Tian W, Meng KX, He HF. Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER18 Database. *PLoS One*. 2016; 11(10): 1-11.
6. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, Czene K. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (30):4014-21
7. Dialla PO, Quipourt V, Gentil J, Marilier S, Poillot ML, Roignot P, Altwegg T, Darut-Jouve A, Guiu S, Arveux P, Dabakuyo-Yonli TS. In breast cancer, are treatments and survival the same whatever a patient's age? A population-based study over the period 1998-2009. *Geriatr Gerontol Int*. 2015; 15(5):617-26.
8. Jorgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. *Br J Cancer*. 2012; 106(7):1353-60.
9. Schonberg MA, Marcantonio ER, Ngo L, Li D, Silliman RA, McCarthy EP. Causes of death and relative survival of older women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2011;29 (12):1570-7.
10. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol*. 2010;28 (12):2038-45.
11. Turner N, Zafarana E, Becheri D, Mottino G, Biganzoli L. Breast Cancer in the Elderly. Which Lessons Have We Learned? *Future Oncol*. 2013, 9: 1871-81.
12. Vashakidze N, Mebonia N, Kereselidze M, Gvamichava R, Zhizhilashvili S. Effect of selected prognostic and risk factors on survival of women with breast cancer in Georgia. *Georgian Medical News* 2018;6 (279).

SUMMARY

EFFECT OF AGE AT DIAGNOSIS ON THE PROGNOSIS IN FEMALE BREAST CANCER PATIENTS IN GEORGIA

¹Vashakidze N., ^{1,2}Mebonia N., ¹Gvamichava R.

¹Tbilisi State Medical University; ²National Center for Disease Control and Public Health of Georgia

The aim of the study was to describe prognostic factors of Breast Cancer (BC) survival in relation to patient's age at diagnosis.

Cox proportional hazard regression model was constructed. All women aged ≤ 80 years, diagnosed from 2006 to 2015 with invasive breast cancer, and included in the national cancer registry database, were eligible for inclusion in the analysis. We estimated hazard (mortality) ratio (HR) and 95% of confidence interval (95%CI). The patients under 41 years were selected as a reference group. High risk of death was defined as a mortality of BC patients within 5 years after diagnosis.

Total number of BC cases enrolled in the study is 3852, about 10% of patients was under 41 years (a young group), 50% - 41-59 years (a middle age group), and 40% - 60 years and over (an elderly group). There were some age-specific differences in almost

all the variables of interest: for example, 53.3% of patients aged under 41 years were detected at early stages (the first and second) compared with 46% in patients aged 41-59 years, and 45% in patients aged ≥ 60 years old. Younger women were more likely to have histologically poorly differentiated tumor; it was 42%, 35%, and 31% in young, middle, and elderly age group of patients accordingly. Utilization of radio and chemotherapy decreased with age. Application of radio and chemotherapy among young group of patients in comparison with older counterparts were about twice and 1.2 times higher accordingly. The HR for cancer cases detected at any stage, except of the first stage, was increasing with age and it was the highest and statistically significant for older patients, diagnosed at the second (HR=2.84; 95%CI=1.02-7.95) and fourth stages (HR=2.71; 95%CI=1.64-4.49). Poorly differentiated cancer has the worst outcome among elderly - aged ≥ 60 years old (HR=2.78; 95%CI=1.61-4.80), while moderately differentiated cancer survival is not related with patients' age during detection of cancer. In addition, absence of a radio or chemotherapy treatment is associated with increased hazard of mortality.

In conclusion, the relatively low risk of mortality among young women diagnosed with BC in Georgia can be explained by the higher proportion of cases in the early stages and the high level of use of chemotherapy and radiotherapy.

Keywords: female breast cancer, survival, prognostic factors, age at diagnosis, hazard ratio.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА ЖЕНЩИН ПРИ ДИАГНОСТИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ В ГРУЗИИ

¹Вашакидзе Н.М., ^{1,2}Мебония Н.М., ¹Гвамичава Р.Р.

¹Тбилисский государственный медицинский университет;
²Национальный центр контроля заболеваний и общественного здравоохранения

Целью исследования явилось описание прогностических факторов выживаемости РМЖ по отношению к возрасту пациентов при постановке диагноза.

Построена модель пропорциональной регрессии Кокса. Проанализированы гистологически подтвержденные и зарегистрированные в базе данных реестра рака случаи рака молочной железы (РМЖ), выявленные в 2006-2015 годах у пациенток моложе 80 лет. Рассчитано соотношение рисков (смертности) и 95% доверительного интервала (95%ДИ). При оценке риска пациенты в возрасте до 41 года выбраны в качестве контрольной группы. Высокий риск смертности определялся как смерть пациентов с РМЖ в течение 5 лет после постановки диагноза. Общее количество случаев рака молочной железы, среди пациентов, участвовавших в исследовании, составляет 3852, около 10% пациентов были моложе 41 года (молодые), 50% - 41-59 лет (среднего возрастного группы) и 40% - старше 59 лет (пожилые). На ранних стадиях заболевание выявлено у 53,3% пациентов в возрасте до 41 года, у 46% пациентов в возрасте 41-59 лет и 45% пациентов в возрасте 60 лет и старше. У более молодых женщин было больше шансов иметь гистологически низкодифференцированную опухоль, распространенность которой в молодой, средней и пожилой возрастной группе пациентов составила 42%, 35% и 31%, соответственно. Необходимость применения радио- и

химиотерапии снижалась с возрастом - среди молодых групп пациентов в сравнении со старшими в два раза и в 1,2 раза чаще, соответственно. Соотношение рисков (СР) для случаев рака, обнаруженных на любой стадии, за исключением первой стадии, возрастало с возрастом и самым высоким и статистически значимым было для пожилых пациентов, диагностированных на второй (СР=2.84; 95%ДИ=1.02-7.95) и четвертой (СР=2.71; 95%ДИ=1.64-4.49) стадии. Низкодифференцированный рак имеет худший прогноз в возрасте 60 лет и старше (СР=2.78; 95%ДИ=1.61-4.80), в то время как выживаемость больных умеренно дифференцированным типом рака не связана с возрастом. Повышенный риск смерти обнаружен также у пациентов, которые не получали радио- или химиотерапию.

Относительно низкий риск смертности среди молодых женщин с диагнозом РМЖ в Грузии можно объяснить более высокой долей случаев выявления на ранних стадиях и высоким уровнем применения лучевой и химиотерапии.

რეზიუმე

ქალის ასაკი ძუძუს კიბოს გამოვლენისას და დაავადების პროგნოზი საქართველოში

¹ნ. ვაშაკიძე, ^{1,2}ნ. მებონია, ¹რ. ღვამიჩავა

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო; ²დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პროგნოზული ფაქტორების ზემოქმედების აღწერა ძუძუს კიბოს გადარჩენაზე დაავადების დიაგნოზირების ეტაპზე პაციენტის ასაკის მიხედვით.

აგებულია კოქსის პროპორციული რეგრესიის მოდელი. გაანალიზებულია პისტოლოგიურად ვერიფიცირებული და კიბოს რეგისტრის მონაცემთა ბაზაში რეგისტრირებული ძუძუს კიბოს შემთხვევები, დიაგნოზირებული 2006-2015 წლებში 80 წელზე ნაკლები ასაკის ქალებში. გამოთვლილია რისკების (სიკვდილიანობის) თანაფარდობა (რო, HR-Hazard Ratio) და 95%-იანი სარწმუნობის ინტერვალი (სი, 95%). რისკის შეფასებისას 41 წლამდე ასაკის პაციენტები მიჩნეულია საკონტროლო ჯგუფად. სიკვდილიანობის მაღალ რისკად განისაზღვრა პაციენტის ლეტალობა დიაგნოზირებიდან 5 წლის განმავლობაში.

კვლევაში სტატისტიკურად გაანალიზდა ძუძუს კიბოს 3852 შემთხვევა, რომელთა 10% იყო 41 წლამდე (ახალგაზრდა), 50% - 41-59 წლის (საშუალო ასაკის), ხოლო 40% - 59 წელზე მეტი ასაკის (ხანდაზმული). 41 წლამდე ასაკის პაციენტთა 53.3% გამოვლენილი იყო ადრეულ (პირველ და მეორე) სტადიაზე, ხოლო 41-59 წლის და 60 წლის და მეტი ასაკის ჯგუფებში - 46%- და 45%-ში, შესაბამისად. ახალგაზრდა პაციენტებში პისტოლოგიურად დაბალდიფერენცირებული კიბოს გამოვლენის შანსი უფრო მაღალია: ახალგაზრდა, საშუალო და ხანდაზმული ასაკის პაციენტებში ის გამოვლინდა, შესაბამისად, 42%-, 35%- და 31%-ში. სხივური და ქიმიოთერაპიის გამოყენება ახალგაზრდებში, უფროსი ასაკის პაციენტებთან შედარებით, 2-ჯერ და 1.2-ჯერ მაღალია, შესაბამისად. რო ნებისმიერ სტადიაზე გამოვლენილი კიბოსთვის, გარდა პირველი სტადიისა, იზრდება ასაკის მატებასთან ერთად; მისი

მნიშვნელობა ყველაზე მაღალი და სტატისტიკურად სარწმუნოა ხანდაზმული ასაკობრივი ჯგუფისთვის, რომელთაც დიაგნოზი მეორე (HR=2.84; 95%CI=1.02-7.95) ან მეოთხე (HR=2.71; 95%CI=1.64-4.49) სტადიაზე დაესვა. დაბალდიფერენცირებულ კიბოს უფრო ცუდი გამოსავალი გამოვლინდა 60 წლის და მეტი ასაკის ჯგუფში (HR=2.78; 95%CI=1.61-4.80), საშუალო დიფერენცირების კიბოს შემთხვევაში კი გადარჩენის ხარისხი არ კორელირებს პაციენტის ასაკთან დიაგნოზის

დასმის მომენტში. ასევე, სიკვდილიანობის გაზრდილი რისკი გამოვლინდა იმ პაციენტებში, რომელთაც არ ჩატარებია სხივური და ქიმიოთერაპია.

ძუძუს კიბოს დიაგნოზის მქონე ახალგაზრდა ქალებში სიკვდილიანობის შედარებით დაბალი რისკი საქართველოში შეიძლება აიხსნას ადრეულ სტადიაზე გამოვლენილი შემთხვევების მაღალი ხვედრითი წილით და ქიმიო- და სხივური თერაპიის გამოყენების მაღალი დონით.

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF 59 PATIENTS WITH LIP CANCER AT A TERTIARY UNIVERSITY HOSPITAL IN TURKEY – A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

Miskinli R., Ozgursoy O.

Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Turkey

Lips are specialized anatomical structures between facial skin and intraoral mucosa. Lip cancers are the tumors originated from the vermillion, which is a pigmented structure formed of non-keratinized transitional epithelium [1]. These cancers are accounted for 12% of all head and neck cancers excluding non-melanoma skin cancers, and approximately 30% of all oral-cavity cancers [2]. Among all lip cancers, 88-98% are on lower lip, 95% are squamous cell carcinomas, 70% are well-differentiated [3,4]. On the other hand, basal cell carcinomas are the most frequent histological subtypes of the upper lip cancers [5].

Most important etiological factor for the progression of lip cancers is direct exposure to ultraviolet radiation from sunlight [6], and remaining etiological factors includes smoking, immune suppression, chronic HPV infections, and chronic alcohol consumption. Phenotypically light-skinned and blue-eyed individuals, males, and age groups of 5th and 6th decades are more prone to lip cancer progression [7].

Current epidemiological data about lip cancers in Turkey suggests that the age-standardized incidence rates are 2.7 and 1.5 per 100,000, 5-year prevalence rates are 7.5 and 4.3 per 100,000, and age-standardized mortality rates are 0.9, and 0.5 per 100,000 for males and females, respectively [8]. Although not ranked among most frequent cancers in Turkey, lip cancers cause significant health problems for deteriorating the quality of life of the patients both functionally and also esthetically.

The aim of the current study is to evaluate the general demographic and clinical features, and our treatment outcomes in our patients with lip cancers, during the last 15 years.

Material and methods. This study was conducted as a retrospective chart-review, and included a total of 59 patients with lip cancer, who were diagnosed, treated, and followed-up at the otorhinolaryngology department of Ankara University, Faculty of Medicine, Ibn-i Sina Hospital between 2000 to 2015.

Patient data were extracted from patients' files, hospital database management system, and departmental archives. Demographic and clinical data were recorded. Clinical characteristics included detailed medical history, diagnostic work-up, surgical and other treatment-related notes, and follow-up records.

Institutional review board approved the use of patient data for chart review. Descriptive statistics were presented with mean and standard deviation for numerical variables, and with frequency and percent for categorical variables. Independent groups were compared with Mann-Whitney U test for numerical variables, and with Chi-square test for categorical variables. Kaplan-Meier method was used for survival analysis, and log-rank test was used for comparisons of survival times

between groups. A p value <0.05 was considered as statistical significance. All analyses were performed with PASW 18 software (IBM Inc., Chicago, IL).

Results and their discussion. A total of 59 patients (M/F: 54/5) with a mean age of 60.6±12.7 years were evaluated. Regarding the major risk factors of lip cancer, 39% of cases were farmers, 83.1% were smoking for a mean of 23.4±16.8 pack.years, and 5.1% were regular alcohol drinkers. Rates of smoking and alcohol intake were higher in men. For the other risk factors, 40.7% of patients used dental prosthesis and 67.8% had poor oral hygiene. The general characteristics of the patients were shown in Table 1.

Table 1. General characteristics of patients

Sex, n(%)	
Male	54 (91.5)
Female	5 (8.5)
Age, mean±SD	
Male	61.2±12.4
Female	54.2±16.6
Occupation, n (%)	
Farmer	23 (39)
Official	15 (25.4)
Worker	9 (15.3)
Retired	8 (13.6)
Housewife	4 (6.8)
Smoking, n (%)	
Male	47 (87)
Female	2 (40)
Alcohol intake, n (%)	
Male	3 (5.6)
Female	-
Dental prosthesis, n (%)	24 (40.7)
Oral hygiene, n (%)	
Poor	40 (67.8)
Moderate	5 (8.5)
Good	14 (23.7)

Table 2. Clinical features of the patients

	Mean±SD
Time from first signs to diagnosis (month)	19±22.7
Duration of symptoms (month)	14.7±16.5
Localization of tumor	n (%)
Lower lip	55 (93.2)
Upper lip	4 (6.8)
Lateralization of tumor	
Right	22 (37.3)
Left	17 (28.8)
Midline	19 (32.2)
Bilateral	1 (1.7)
Stage	
1	43 (72.9)
2	11 (18.6)
3	1 (1.7)
4a	4 (6.8)
Preoperative biopsy assessment	
Well-differentiated squamous cell carcinoma	40 (67.8)
Moderately-differentiated squamous cell carcinoma	9 (15.3)
Poor-differentiated squamous cell carcinoma	4 (6.8)
Non-differentiated squamous cell carcinoma	3 (5.1)
Verrucous carcinoma	2 (3.4)
Microcystic adnexal carcinoma	1 (1.7)
Postoperative pathological assessment	
Well-differentiated squamous cell carcinoma	35 (58.3)
Moderately-differentiated squamous cell carcinoma	14 (23.3)
Basal-cell carcinoma	2 (3.3)
Verrucous carcinoma	2 (3.3)
Mucoepidermoid carcinoma	1 (1.7)
Poor-differentiated squamous cell carcinoma	1 (1.7)
Low-grade spindle-cell malignant mesenchymal tumor	1 (1.7)
Microcystic adnexal carcinoma	1 (1.7)
Keratosis	1 (1.7)
Chronic inflammation	1 (1.7)
Surgical reconstruction method	
Wedge resection	16 (27.1)
V flap	16 (27.1)
W flap	14 (23.7)
Karapandzic flap	5 (8.5)
Bernard flap	3 (5.1)
Abbe-Estlander flap	1 (1.7)
Abbe flap	1 (1.7)
Local flap	1 (1.7)
Mucosal advancement flap	1 (1.7)
Nakajima flap	1 (1.7)

Table 3. Comparisons of clinical features of patients with and without neck dissection

	Neck dissection (-)	Neck dissection (+)	P
	Mean±SD	Mean±SD	
Time from first signs to diagnosis (month)	17.8±20.2	20.1±25	0.363
Duration of symptoms (month)	12.9±15.9	16.3±17.2	0.149
	n (%)	n (%)	p
Localization of tumor			0.337
Lower lip	25 (89.3)	30 (96.8)	
Upper lip	3 (10.7)	1 (3.2)	
Lateralization of tumor			0.022
Right	8 (28.6)	14 (45.2)	
Left	5 (17.9)	12 (38.7)	
Midline	14 (50)	5 (16.1)	
Bilateral	1 (3.6)	-	
Stage			0.041
1	25 (89.3)	18 (58.1)	
2	3 (10.7)	8 (25.8)	
3	-	1 (3.2)	
4a	-	4 (12.9)	
Surgical reconstruction method			0.509
Wedge resection	10 (35.7)	6 (19.4)	
V flap	7 (25)	9 (29)	
W flap	7 (25)	7 (22.6)	
Karapandzic flap	1 (3.6)	4 (12.9)	
Bernard flap	1 (3.6)	2 (6.5)	
Local flap	1 (3.6)	-	
Mucosal advancement flap	-	1 (3.2)	
Nakajima flap	1 (3.6)	-	
Abbe-Estlander flap	-	1 (3.2)	
Abbe flap	-	1 (3.2)	

The first signs and symptoms of the lip cancers have emerged for a mean 19±22.7 months and 14.7±16.5 months prior to the diagnosis, respectively. 93.2% of the cancers were on lower lip, and 6.8% were on the upper lip. The lateralization of the tumors distributed as 37.3% on the right side, 28.8% on the left side, 32.2% on the midline, and 1.7% on both sides. The distribution of the disease grade were as 72.9% for grade 1 tumors, 18.6% for grade 2 tumors, 1.7% for grade 3 tumors, and 6.8 for grade 4a tumors. Preoperative biopsy assessments revealed well-differentiated, moderately-differentiated, poor-differentiated, and non-differentiated squamous-cell carcinoma in 67.8%, 15.3%, 6.8%, and 5.1% of cases, respectively. Post-operative pathological evaluations of resected specimens revealed these figures as 58.3%, 23.3%, and 1.7% for well-differentiated, moderately differentiated, and poor-differentiated tumors. The surgical reconstruction methods used were wedge resection in 27.1%, V flap in 27.1%, and W flap in 23.7% of patients. General clinical features of the patients were presented in Table 2.

Neck dissection was performed in 52.5% of cases. Mean number of excised lymph nodes in neck dissections was 24.5±16. Duration from first signs and symptoms to diagnosis, localization,

and reconstruction methods used in patients with and without neck dissection were similar. But, midline-localized tumors, and earlier stage tumors were found to be significantly higher in patients without neck dissection. Comparisons of clinical features of patients with and without neck dissection were presented in Table 3.

Patients were followed-up for median 48 months (2-156 months). Two patients (3.4%) had recurrence, and 7 patients (11.9%) took radiotherapy during follow-ups. Eight patients (13.6) had deceased due to causes other than lip cancer. Median survival was not reached and mean survival during follow-up period was 133+ months, 5-year survival was 96.1% and 10-year survival was 72.1%. When survival was evaluated separately, it was found to be 133+ and 107+ months for patients without and with neck dissection, respectively (p=0.978) (Fig.).

In this study, we have evaluated the patients that diagnosed, operated, and followed-up at our clinic with lip cancer during the last 15-year period. Our results about the general demographics of the patients regarding sex and age distribution was found to be in accordance with the previous epidemiological data reported in previous national and international studies[9-15]. Accordingly, male and individuals over 60 years-of-age are at increased risk for the progression of lip cancers. Our results confirmed these facts as 91.5%

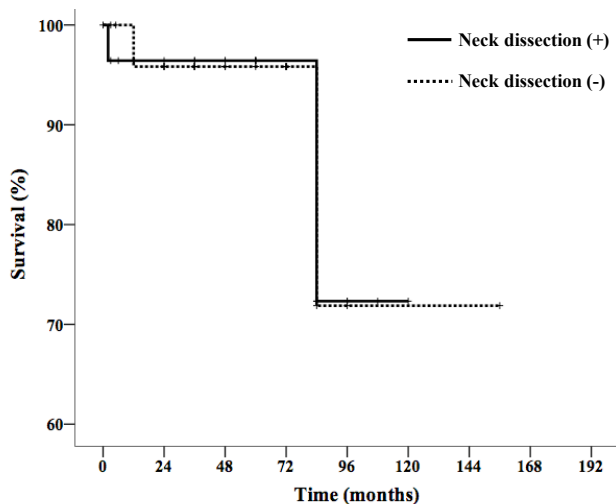


Fig. Survival of patients with and without neck dissection

Most prominent risk factor for development of lip cancer is direct exposure to ultraviolet radiation from the sun. Patients with lip cancer are phenotypically light skinned elder males who work in occupations that have significant exposure to direct sunlight [2]. In accordance with this data, forty-percent of our cases were farmers, who have the greatest occupational risk of direct exposure to sunlight. Another significant risk factor is smoking in lip cancers. Daily consumption of more than 5 cigars or 1 pack of cigarettes is associated with a dramatic increase in oral and throat cancers. Our results also consistent with this data, and more than eighty-percent of our cases were smokers.

The vermilion border on the lower lip is the most frequent site for squamous cell carcinoma due to exposure to sunlight [16], and most frequent histological type of lip cancers is squamous cell carcinomas [2,5]. In accordance with this clinical background of lip cancers, majority of our cases also had tumors on lower lips, and most frequent histological subtype of tumors was squamous cell carcinomas. Nevertheless, there was also a discrepancy of detailed histological subtyping of our cases with some studies in the literature. Pathological assessments of our cases revealed that most frequent histological subtype was well-differentiated squamous cell carcinoma. But, a previous Nigerian study with a large-series of oral squamous cell carcinomas reported that most frequent histological subtype was poorly-differentiated squamous cell carcinoma in 47.6% of their cases [17]. This difference between studies may be associated with the genetic and ethnic differences between populations, as well as the early detection at an earlier stage in westernized countries and nature of the local environmental risk factors and exposures [11].

Our results revealed that cases with advanced disease stages have undergone neck dissection. The cases without neck dissection had tumors more localized on the midline, and patients with neck dissection had tumors more on either side of their lips. Current treatment guidelines suggest neck dissection in advanced cases. Tumors localized on lateral sides of the lower lip drain into ipsilateral submental and submandibular lymph nodes, and then to internal jugular lymph nodes. Management of regional lymph nodes in lower lip cancers is controversial. Luce [18] suggests suprahyoid neck dissection as initial approach to tumors >3 cm, and with poor-differentiation, local recurrence, and clinical N positivity. Wurman et al. [7] suggests prophylactic suprahyoid neck dissection to cases with clinical N0 or N+ disease. And, Califano et al. [19] recommended supraomohyoid or advanced dissection including regions 1 and 5.

The prognosis of lower lip cancers is related with tumor size and differentiation, perineural invasion, cervical metastasis, and locoregional recurrence. Five-year disease-free survival in early-stage lesions is over 90%, and low than 50% in large lesions or lesions with mandible invasion [2,5]. Patients with neck metastasis have five-year survival between 29-68%. In our study, the overall survival of the patients was higher than the literature, and 5-year survival was higher than 95%. These high survival rates may be associated with diagnosing the tumors at an early-stage, as well as an effective surgery and close follow-up of the patients.

Conclusion. Lip cancers are frequent cancers, and constitute a significant health problem regarding functional and esthetic roles of the mouth region. Early-diagnosis provides effective treatment, but advanced cases require complex resection and reconstruction techniques. This study provides valuable data about general demographic and clinical features of cases with this significant health problem.

REFERENCES

- Greene F.L., American Joint Committee on Cancer., and American Cancer Society., AJCC cancer staging manual. 6th ed. 2002, New York: Springer-Verlag. XIV, 421.
- Zitsch R.P., 3rd, Carcinoma of the lip // Otolaryngol Clin North Am, 1993. 26(2): p. 265-77.
- Jorgensen K., O. Elbrond, and A.P. Andersen, Carcinoma of the lip. A series of 869 cases // Acta Radiol Ther Phys Biol, 1973. 12(3): p. 177-90.
- Baker S.R., Krause C.J. Carcinoma of the lip. Laryngoscope, 1980. 90(1): p. 19-27.
- Luce E.A. Reconstruction of the lower lip // Clin Plast Surg, 1995. 22(1): p. 109-21.
- Massari L.P., Kastelan M., Gruber F. Epidermal malignant tumors: pathogenesis, influence of UV light and apoptosis // Coll Antropol, 2007. 31 Suppl 1: p. 83-5.
- Wurman L.H., Adams G.L., Meyerhoff W.L. Carcinoma of the lip // Am J Surg, 1975. 130(4): p. 470-4.
- Ferlay J. et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. 2013 13/10/2017; Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
- Moore S.R. et al. Lip cancer in South Australia, 1977-1996 // Pathology 2001; 33(2): 167-71.
- Casal D. et al. Lip cancer: a 5-year review in a tertiary referral centre // J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010; 63(12): 2040-5.
- Abreu L., Kruger E., Tennant M. Lip cancer in Western Australia, 1982-2006: a 25-year retrospective epidemiological study // Aust Dent J, 2009. 54(2): p. 130-5.
- Eryılmaz A. et al. Dudak Kanseri: Cerrahi Tedavi Sonuçları. K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi, 1993. 1: p. 29-32.
- Erdibil HH. et al., Dudak Kanseri. K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1995; 3: 231-235.
- Tuna EÜ, et al. Alt dudak kanserlerine cerrahi yaklaşım. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2008; 18(3): 148-152.
- Karanfil H. et al. Kliniğimizde Alt Dudak Kanseri nedeniyle opere edilen hastaların retrospektif analizi // Türkiye Klinikleri J Dermatol. 2009; 19(4): 179-83.
- Langdon J.D. Ord R.A. The surgical management of lip cancer // J Craniomaxillofac Surg, 1987; 15(5): p. 281-7.
- Effiom O.A. et al. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathologic review of 233 cases in Lagos, Nigeria // J Oral Maxillofac Surg, 2008; 66(8): 1595-9.
- Luce E.A. Carcinoma of the lower lip // Surg Clin North Am, 1986; 66(1): 3-11.

19. Califano L. et al. Lymph-node metastasis in squamous cell carcinoma of the lip. A retrospective analysis of 105 cases // Int J Oral Maxillofac Surg. 1994; 23(6 Pt 1): 351-5.

SUMMARY

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF 59 PATIENTS WITH LIP CANCER AT A TERTIARY UNIVERSITY HOSPITAL IN TURKEY – A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

Miskinli R., Ozgursoy O.

Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Turkey

The aim of this study is to evaluate the general demographic and clinical features, and our treatment outcomes in our patients with lip cancers, during the last 15 years.

This study was conducted as a retrospective chart-review, and included a total of 59 patients with lip cancer, who were diagnosed, treated, and followed-up at the otorhinolaryngology department of Ankara University, Faculty of Medicine, Ibn-i Sina Hospital between 2000 to 2015.

91.5% of cases were male with a mean age of 61.2 years, 39% were farmers, 87% were smoking, 40.7% had dental prosthesis and 67.8% had poor oral hygiene. 93.2% of the cases had lower-lip tumors and 72.9% had stage 1 tumors. Postoperative pathological assessments revealed well-differentiated squamous-cell carcinoma in 58.3% of cases. Neck dissection was performed in 52.5% of patients. Five-year survival rate was 96.1% and 10-year survival was 72.1%. Patients with and without neck dissection had similar survival rates.

Lip cancers are frequent cancers, and constitute a significant health problem regarding functional and esthetic roles of the mouth region. Early-diagnosis provides effective treatment, but advanced cases require complex resection and reconstruction techniques. Neck dissection in early-diagnosed cases did not contributed to survival in our cases.

Keywords: lip cancer, epidemiology, neck dissection, survival

РЕЗЮМЕ

ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РАКОМ ВЕРХНЕЙ И НИЖНЕЙ ГУБЫ В УНИВЕРСИТЕТСКОЙ БОЛЬНИЦЕ АНКАРЫ (ТУРЦИЯ) - ОДНОЦЕНТРОВЫЙ ОПЫТ

Мискинли Р., Озгурсо О.

Университет Анкары, факультет медицины, департамент отоларингологии, Турция

Целью исследования явилась оценка общей демографической и клинической характеристики и результатов лечения больных раком губы за последние 15 лет.

Исследование представляет ретроспективный обзор данных 59 пациентов с патологией рака губы, которых обследовали, лечили и наблюдали в отделении оториноларингологии Госпиталя Ибн-Синна Университета Анкары за 2000-2015 гг. В 54 (91,5%) случаях заболевание выявлено у мужчин,

средний возраст которых составил 61,2 г., 21 (39%) были фермерами, 47 (87%) - курильщиками, 22 (40,7%) носили зубные протезы, у 36 (67,8%) выявлена плохая гигиена полости рта. В 55 (93,2%) случаях выявлена опухоль нижней губы, у 43 (72,9%) пациентов диагностирована I стадия. Послеоперационное патоморфологическое исследование в 34 (58,3%) случаях выявило высокодифференцированную плоскоклеточную карциному. Шейная лимфодиссекция выполнена 31 (52,5%) пациенту. 5-летняя выживаемость составила 96,1%, 10-летняя – 72,1%. Пациенты имели аналогичную выживаемость, вне зависимости от выполнения шейной лимфодиссекции.

Раннее выявление патологии обеспечивает эффективное лечение, тогда как распространенный процесс требует выполнения сложных техник резекции опухоли и реконструкции. В проведенном исследовании выполнение шейной лимфодиссекции пациентам на ранней стадии заболевания не коррелирует с показателями выживаемости.

რეზიუმე

ზედა და ქვედა ტუჩის კიბოთი ავადმყოფთა დემოგრაფიული და კლინიკური მახასიათებლები ანკარის საუნივერსიტეტო-კლინიკაში (მონოცენტრული-კვლევა)-

რ. მისკინლი, ო. ოზგურსო

ანკარის უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტი, ოტორინოლარინგოლოგიის-დეპარტამენტი, თურქეთი-

კვლევის მიზანს შეადგენდა ბოლო 15 წლის პერიოდში ტუჩის კიბოთი დაავადებულ პაციენტთა ზოგადი დემოგრაფიული და კლინიკური მახასიათებლების შეფასება.

კვლევა წარმოადგენს ტუჩის კიბოთი 59 პაციენტის მონაცემების რეტროსპექტულ მიმოხილვას. ყველა პაციენტი გამოკვლეულია, მკურნალობას იტარებდა და მეთვალყურეობის ქვეშ იმყოფებოდა ანკარის უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის ოტორინოლარინგოლოგიის დეპარტამენტში, იბნ-სინას ჰოსპიტალში 2000-2015 წწ. დაავადება გამოუვლინდა 54 (91,5%) მამაკაცს, საშუალო ასაკით 61,2 წ., მათგან 21 (39%) ფერმერი იყო, 47 (87%) - თამბაქოს მომხმარებელი, 22 (40,7%) მოხმარდა კბილის პროთეზს, 36 (67,8%) კი დაუდგინდა პირის ღრუს ცუდი ჰიგიენა. 55 (93,2%) შემთხვევაში აღინიშნა ქვედა ტუჩის კიბო, 43 (72,9%) - I სტადიის.

ოპერაციის შემდგომი პათომორფოლოგიური შეფასებით 34 (58,3%) პაციენტს დაუდგინდა მაღალდифერენცირებული ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა. კისრის ლიმფოდისექცია ჩატარდა 31 (52,5%) პაციენტს. ხუთწლიანმა გადარჩენისუნარიანობამ შეადგინა 96,1%, ათწლიანმა კი - 72,1%. კისრის ლიმფოდისექციის ჩატარების მიუხედავად პაციენტების გადარჩენისუნარიანობა ერთნაირია.

დაავადების ადრეული გამოვლენა წარმოადგენს ეფექტური მკურნალობის წინაპირობას, გავრცელებული პროცესი კი მოითხოვს სიმსივნის რეზექციისა და რეკონსტრუქციის როული ტექნიკის გამოყენებას. წინამდებარე კვლევის შედეგების მიხედვით, კისრის ლიმფოდისექციის ჩატარება დაავადების ადრეულ სტადიაზე არ კორელირებს გადარჩენის მაჩვენებლებთან.

HIPEC IN THE MANAGEMENT OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS AND POTENTIAL MARKERS OF TREATMENT EFFICIENCY

^{1,3}Khubua I., ^{1,2}Aladashvili A., ²Pantsulaia I.

¹New Vision University; ²Tbilisi State Medical University, V. Bakhtashvili Institute of Medical Biotechnology;
³J.S.C K. Eristavi National Center of Experimental and Clinical Surgery, Tbilisi, Georgia

Gastric cancer (GC) is the second most common cause of cancer-related death in the world, and it remains difficult to cure in Western countries. Many gastric cancers are unresectable at the time of diagnosis, and in the subset of patients undergoing resection, few are cured [39]. GC is characterized by a clear geographical distribution, with over 70% of the cases occurring in developing countries. This is partly due to dietary habits as well as *Helicobacter pylori* infection prevalence. Indeed, the reasons accounting for the decreased GC incidence in most countries are related to changes in dietary habits, amelioration of food preservation, reduction in *H. pylori* chronic infection [15,36,40] as well as reduction in smoking [32].

Peritoneal carcinomatosis (PC) is a stage IV factor of gastric cancer and has been regarded as a palliative condition, and these patients have considered receiving systemic chemotherapy or palliative therapy [26,31]. However, no standard treatment for PC has been proposed and surgery or chemotherapy alone has no beneficial effect on survival. Unfortunately, systemic chemotherapy has not been shown to have a significant benefit to patients with peritoneal carcinomatosis. Despite short-duration response rates (43%) for visceral metastases with epirubicin-, cisplatin-, and 5-fluorouracil-based regimens, the response rate for peritoneal carcinomatosis is less than 14% [2,12]. The blood peritoneal barrier which is 90mm wide prevents a high concentration of intravenous chemotherapy from accumulating in the peritoneal surface, and this has led to increased interest in loco-regional treatment for peritoneal carcinomatosis (PC) from gastric cancer [12].

Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)

In the mid-1990s Sugarbaker [16] developed a new therapeutic approach in the treatment of peritoneal surface malignancies with combination of peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy applications. Since then, cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) have been recognized as a useful treatment for patients with PC arising from gastrointestinal cancer, gynecological malignancies or primary peritoneal surfaces malignancies.

The meta-analysis of HIPEC has shown that its use of adjuvant treatment - in case of high-risk operative stomach cancer - improves life time and reduces the risk of recurrence. Despite the existing research [19,23], HIPEC role is still controversial in the treatment of stomach cancer. A survey was conducted in Europe 15, where 150 patients were involved, which showed that total survival of 9.2 months and 5 years survival was 13%. Later in the first randomized study, 68 Chinese patients were involved - one group was undergoing cytotoxication + HIPEC, and the other group was only cytotoxic. HIPEC has been conducted with mitomycin and cisplatin, total survival - 11.2 months vs. 5.6 months, $p=0.046$. A detailed study of randomized, non-randomized and prospective cohort studies has been conducted. Pituitary carcinomatosis caused by stomach cancer in patients with HIVC, was a total survival of 7.9 months (6.1-9.2), and in patients with radical cytotoxication + HIPEC, total survival improved for 15 months. It also found that a 1-year survival rate was 43% [19].

© GMN

Research is currently underway, where HIPEC is used in 3 directions, as 1) adjuvant therapy after radical surgery. Expected results Improve common survival and reduction of peritoneal recurrence; 2) Primary treatment diagnostic peritoneal carcinomatosis, which includes cytotoxicity and HIPEC simultaneously and significantly increases general survival; 3) Palliative treatments, which resulted in the paracentesis rate decreased. Although survival benefit of this procedure has been reported in numerous literatures, this treatment is still not widely accepted worldwide because of the necessity of long learning curves for application of these techniques and high postoperative mortality and morbidity rates.

The basic goal of intraperitoneal administration of a cytotoxic drug is to increase the concentration and total amount of drug delivered to the tumor while decreasing the drug reaching the plasma. Thus, exposure of malignant foci to chemotherapeutic agent is greatly increased with little side effects, also because the intraperitoneal administration of a drug always leads to a higher area under the curve (AUC) for the peritoneal fluid than for the rest of the body. From 1990 to 1995, 248 patients with proven advanced gastric cancer were randomized by Yu [6] after complete resection and anastomosis to receive or not receive early postoperative adjuvant chemotherapy (EPIC). All patients underwent D2 total or subtotal gastrectomy, the EPIC group was treated intraperitoneally with Mitomycin C 10mg/m² the first day and with 5-FU 700mg/m² the following four days, always in 1 Liter of dialysis solution. Five year and ten-year survival rate for the EPIC group were 54.2% and 49.3% respectively vs. 40.1% and 36.2% for the control group.

A Japanese group [20] carried out surgery combined with HIPEC to prevent peritoneal recurrence in 15 patients comparing the postoperative outcome with that of patients treated with surgery alone. Peritoneal recurrence was less frequent (26%) and the 5-year survival rate was significantly higher (39%) in the patients treated with HIPEC compared to 40 control patients (42% vs 17% respectively). Over the past decade many randomized studies from Japan and Korea have evaluated HIPEC in an adjuvant setting after potentially curative gastric cancer resection. The first of these studies found no significant difference between the two groups of patients, presumably because of the small number of patients enrolled. Three other studies made an affirmative response: Fujimoto et al. [37] included 141 patients and showed that HIPEC significantly reduced the incidence of peritoneal recurrence ($p<0.001$) improving survival rate ($p=0.03$) without adverse postoperative events. Yonemura et al. [16] randomized 139 patients in three arms, surgery alone vs surgery plus HIPEC vs. intraperitoneal chemotherapy without hyperthermia. The 5-year survival was 61% in HIPEC group compared to 43% and 42% in the other groups. The last study which was published in 2017 [3], evaluation of the obtained results, confirmed promising results in improving the DFS and the OS, for patients treated with surgery plus HIPEC. Kim and Bae [30] published on 2001 the results of a controlled study on 103 serosa-involving gastric carcinoma patients who underwent surgical resection alone vs surgical resection plus HIPEC. The

5-year survival rate was significantly higher in the experimental group when excluding stage IV patients ($p=0.0379$). The most common recurrence patterns were loco-regional in the HIPEC group and peritoneal in the control group. Recently, Yan et al. [34] reported a meta-analysis that also demonstrated that HIPEC used in an adjuvant setting significantly improved survival of patients with gastric cancer (Hazard Ratio [HR] = 0.60; 95% CI=0.43 to 0.83; $p=0.002$).

Peritoneal carcinomatosis: angiogenic and tumor growth factors

The risk factors associated with peritoneal carcinomatosis are: T3/T4, age ≤ 60 , histological type, lymph angiogenesis and angiogenesis, ascites, metastases in the liver, female sex. PC development is a multistep process, which includes several stages. Many molecules and receptors become the marker of the process, until 1990 - 2017, a lot of articles are dedicated to this topic, which clearly shows the candidates creating metastasis in the clinical setting - IGF-1, HIF1A, TGF, VEGF, EGFR (Fig.) [24,26,31,32,34,39,40]. Even though these promising candidate biomarkers have been identified, all of these require extensive further validation prior to clinical application. Yet, the pace of the proteomics revolution makes that the question is not if, but when biomarkers will be introduced to improve diagnosis and ultimately outcome of patients with PM due to gastric cancer. Tumor angiogenesis is derived by several key angiogenic mediators, such as VEGF-A, and is crucial for the growth and dissemination of tumor cells. VEGF-A is induced by hypoxia and is a target of the TGF- β signaling pathway [5]. PC being rich in VEGF-A, TGF- β and TNF indicates a successful pre-metastatic niche development that has progressed to metastatic formation. This is mediated by the lack of TH1 cells in PC, supporting epithelial tumor seeding [9], the abundance of TNF, promoting tumor growth in experimental models of colitis-associated cancer [10], and by TGF- β , facilitating tumor growth, invasion and metastasis in advanced stages of CRC [28].

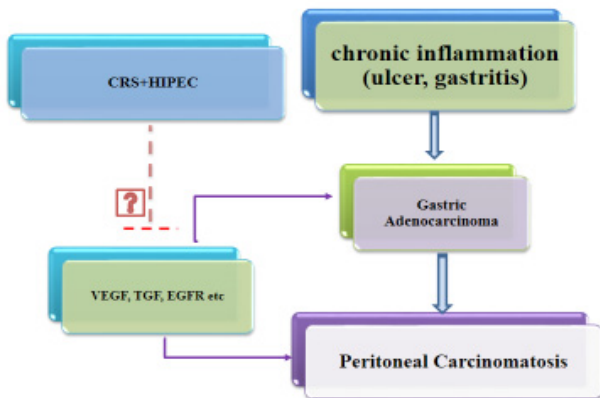


Fig. The potential biomarkers of HIPEC procedure efficiency and possible mechanism

Among them VEGF is the most prominent determinant of angiogenesis in stomach cancer. The VEGF family consists of seven members - VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F and PlGF. It has been established that high concentrations of VEGF are caused by aggressive progression and rapid metastasis. Patients who have VEGF positive tumors are characterized by more bad predictions than patients with VEGF negative tumors. The results of the study were published in 2016, involving 52 gastric cancer patients. They had surgery - gastric reconstruction. All cases were primary, or pa-

tients did not have any cystostatic treatment. It was established that VEGF-C expression is closely related to metastatic damage to lymph nodes during stomach cancer. VEGF-C may also be used to evaluate the disease forecasting and suggest evidence in developing the optimal treatment strategy. With the latest research available today [33,35], the existence of VEGF is related to local and distant metastasis; Also, some authors indicate increased VEGF concentration in stomach cancer, it should be noted that its level decreased in accordance with the disease regulation, thus it can be used as a progressive progressor. It was also observed that the VEGF high level is closely correlated with bad prognosis and low survival [38]. Thus, VEGF is the most intensively studied angiogenic factor that can be used to assess progression and remission of the disease.

TGF- β 1 has a dual role in cancer, as a tumor suppressor in earlier stages and tumor promoter in later stages [21]. The main sources of TGF- β 1 are stromal cells, such as fibroblasts, lymphocytes, and macrophages [1]. The clinicopathological characteristics vary in different histological gastric cancer subtypes. Although TGF- β 1 signaling in gastric cancer cells appears hyper-activated in intestinal-type GC compared to diffuse-type GC, the Smad-dependent pathway seems down-regulated while the Smad-independent pathway seems up-regulated in both histological subtypes. Of note, the expression of p-ERK1/2, a Smad-independent pathway factor, was significantly increased in intestinal type GC [27].

The epidermal growth factor (EGF) and its receptor (EGFR) play an important role in the pathogenesis of tumors. The receptor expression of the epidermal growth factor is revealed in patients with various epileptic tumors and is associated with aggressive phenotype, poor forecasts and disease progression. The results of the study were published in 2013, where 78 samples of stomach cancer were studied. The goal of the research was to establish a connection between EGFR exposure and clinical pathological characteristics during stomach cancer [14,22]. Higher expression of EGFR in gastric cancer is also associated with increased risk of recurrence [11], poor differentiation, higher stage disease, and large tumor size [4]. And EGFR promoter methylation may be an important epigenetic regulation for EGFR expression and may be an epigenetic biomarker. EGFR promoter was associated with the presence of distant metastasis, representing an unfavorable prognostic factor. Thus, suggested that evaluation of high methylation levels of EGFR may be useful in identifying high-risk gastric cancer patients who eligible for multimodal treatments. It is hyper methylation at the EGFR promoter in gastric cancer, which could be one of the mechanisms for high expression level of EGFR in gastric cancer. Consequently, the methylation levels of EGFR could be considered as a potential epigenetic biomarker for gastric cancer status and progression [17]. So, it is of great value to determine EGFR status to interpret future clinical trials properly using EGFR targeted agents. Currently the FDA has approved 4 EGFR inhibitors that are successfully used in the treatment of tumors (lung, intestine, pancreatic cancer). According to available data, EGFR inhibitors may be involved in the treatment of solid tumors, including colorectal tumors.

A well-designed prospective clinical trial that can evaluate the prognostic and/or predictive role of EGFR expression in proper subgroup for anti-EGFR therapy is therefore needed in future studies. One of the studies evaluated the prognostic value and frequency of epidermal growth factor receptor expression and amplification using immunohistochemistry and silver in situ hybridization in a large cohort of curatively resected gastric cancer. This study included patients who were diagnosed with gastric cancer and received surgical resection between January

2000 and September 2003 at Yonsei University Health System (YUHS), Seoul, and Republic of Korea. The study provides information epidermal growth factor receptor positivity was an independent favorable prognostic factor for gastric cancer, especially in Stage III disease [18].

Inflammatory reaction factors and cancer prognosis

Recent studies have shown that stomach cancer prognosis is closely linked to systemic inflammatory processes. The preoperative high platelet rate (PLT) and lymphocytopenia are associated with high risk of metamorphosis of lymph nodes, increased risk of invasive invasion (T3 + T4) and low overall survival. In addition, monitoring of the platelet after surgery may determine the risk of recurrence. Moreover, inflammatory reaction factors based on blood analysis parameters such as neutrophil lymphocytes (NLR), platelet lymphocytes (PLR), etc. have close relations with gastric cancer prognosis. Among them, the high NLR is a negative predictor of gastric cancer prognosis. According to the latest data, the previous PLR and NLR in the operation are closely linked to metastatic damage to the lymph nodes. The new assessment system allows for metastatic damage of lymph nodes in patients with early stage of stomach cancer. Despite existing research, there are still contradictory and uncertainties that are due to different designs, small clinical experiences, etc. Therefore, it is necessary to conduct additional long-term studies using high-sensitive methods for their clinical purposes. Recent investigations have shown that cancer-related inflammation leads to worse prognosis. It is clear that the host's inflammatory response to the tumor plays a key role in cancer development, progression, and metastasis. Based on this knowledge, a number of inflammation-based prognostic parameter such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) has been investigated in gastric cancer patients. NLR is an inflammation marker. There is a strong relationship between inflammation and cancer. But the mechanism of neutrophilia in cancer patients is not fully understood, and it is believed to be the result of a combination of factors. One obvious cause of neutrophilia is paraneoplastic production of myeloid growth factors, such as granulocyte colony-stimulating factor, by cancer cells themselves. Other possible factors that because neutrophilia are coexistent are infection and cancer-related inflammation [7]. Lymphocytes play a critical role in tumor defense, inducing cytotoxic cell death through the immune response. Lymphopenia frequently observed in patients with advanced cancer, reflecting cancer-related immunosuppression [29]. Therefore, neutrophilia and lymphopenia worsen with the progression of cancer. A total of 182 Gastric Cancer patients, diagnosed between January 2011 and January 2014, were enrolled in the study. The association between NLR, PLR, and clinicopathological characters was analyzed with univariate and multivariate analyses. High NLR was associated with age, surgery, node status, and clinical stage. High level of NLR and PLR was associated with poor OS (overall survival) and PFS (Progression free survival) in GC patients. NLR was identified as an independent prognostic factor for GC patients. Larger, prospective, and randomized studies are needed to confirm these findings and to elucidate the potential mechanism of systemic inflammatory response against tumor cells [25].

Conclusions. Thus, based on above discussion evaluation the influence on HIPEC procedure on angiogenic and tumor growth factors, which is very important in recurrence process will be useful for validation this procedure. Moreover, we hypothesize that pre-operative assessment of these markers give the possibility to choose patient who could benefit from cytoreductive surgery and/or hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Supported by Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia.

REFERENCES

1. Achyut BR, Yang L. Transforming growth factor- β in the gastrointestinal and hepatic tumor microenvironment. *Gastroenterology* 2011; 141(4):1167–1178.
2. Allum W.H, Cunningham D, Stenning S.P et al., Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(1):11-20.
3. Ansaloni L, Baggi P, Gregis F, et al. Overall and disease-free survival in patients treated with CRS + HIPEC with cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Gastrointest. Oncol.* 2017; 8(3): 572–582.
4. Anzai H, Bucana C.D, Omoto R. Expression of metastasis-related genes in surgical specimens of human gastric cancer can predict disease recurrence. *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 558–565
5. Attisano L, Bernabeu C, Botella LM, et al. Synergistic cooperation between hypoxia and transforming growth factor-beta pathways on human vascular endothelial growth factor gene expression. *J Biol Chem* 2001; 276:38527-35.
6. Averbach A, Yu W, Whang I, et al., Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial. *World J Surg.* 2001; 25(8): 985-90.
7. Bae Y.S, Cheong J.H, Kim H.S, Kim H, Noh S.H, Rha S.Y, Park J. Prognostic significance and frequency of EGFR expression and amplification in surgically resected advanced gastric cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2016; 46; 6 507–516.
8. Bandou E, Endou Y, Fujimura Y, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(42): 1776-82.
9. Breier G, Foersch S, Lindner C et al. VEGFR2 Signaling Prevents Colorectal Cancer Cell Senescence to Promote Tumor genesis in Mice with Colitis. *Gastroenterology* 2015; 149:177-89.
10. Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumor development and shape tumor immunogenicity. *Nature* 2001; 410:1107-11.
11. Castellano P, Lieto E, Orditura M, Pinto M. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15; 69–79.
12. Calvo F, Degiuli M, Sasako M, Ponti A. Survival results of a multicenter phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90(9):1727-32.
13. Chen M.B, Du Y, Feng C.X, Lu J.J, Wang L.Q, Zhang Y. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in gastric cancer. *Medicine* 2018; 97(12).
14. Cheon J.H, Kim D.H, Kim H, Lee D.H, Pak K.H. Differences in TGF- β 1 signaling and clinicopathologic characteristics of histologic subtypes of gastric cancer *BMC Cancer* 2016;16: 60.
15. Cui A, Cui J, Dong X, Li F, Ni Z, et al. The endothelial lipase protein is promising urinary biomarker for diagnosis of gastric cancer. *Diagn Pathol.* 2013.
16. Cunliffe W.J, Schlag P, Sugarbaker P.H, et al., Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol.* 1989.16(4 Suppl 6).83-97.
17. Davaris PS, Kouraklis GP, Koullias GJ. Increased estrogen receptor and epidermal growth factor receptor gene product co-expression in surgically resected gastric adenocarcinomas. *J. Surg. Oncol.* 1996; 63: 166–171.
18. Deng J, He L, Liu Y, Kan M, Weng X, Ye J, Zhang H. Hypermethylated Epidermal growth factor receptor (EGFR) promoter is associated with gastric cancer. *Sci Rep.* 2015; 5: 10154.

19. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, et al. The Thirty-Year Experience - A Meta-analysis of Randomized and High Quality Non-Randomized Studies of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the Treatment of Gastric Cancer. *Eur J Cancer* 2017; 79: 1–14.

20. Du P, Huang YN, Liu Y, et al. Effect of preoperative intra-peritoneal injection of Sapylin in advanced gastric cancer. *Chin J Cancer*. 2010; 29(4):365-8.

21. Fushida S, Oyama K, Kinoshita J, et al. VEGF is a target molecule for peritoneal metastasis and malignant ascites in gastric cancer: prognostic significance of VEGF in ascites and efficacy of anti-VEGF monoclonal antibody. *OncoTargets and therapy* 2013;6:1445-1451.

22. Galizia G, Lieto V, Orditura M, Pinto M. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J Surg*. 2007; 31: 1458–1468.

23. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, Vaudoyer D. AIGAS-TRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer* 2014; 14: 183.

24. Graham DY, Matsueda S. Immunotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(7):1657-66.

25. Gramazio A, Indelli M, Maltoni M, Marinari M, Nanni O, Pirovano M. et al. Biological indices predictive of survival in 519 Italian terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 1997; 13:1–9.

26. Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet*. 2009, 374(9688):477-90.

27. Ikushima H, Miyazono K. TGFbeta signaling: a complex web in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2010; 10(6):415–424.

28. Kaneko S, Kagaya T, Kitamura K, et al. Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J ClinInvestig* 2008; 118:560-70.

29. Kawahara M, Kitano T, Kishida Y, Kubota K, Komuta K, Teramukai S, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organization LC00-03. *Eur J Cancer*. 2009; 45:1950–8.

30. Kim J.Y., Bae H.S. A controlled clinical study of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP). *Gastric Cancer* 2001; 4(1): 27-33.

31. Kranenbarg EM, Putter H, Sasako M, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(5):439-49.

32. Li L, Wang HJ, Wang YY, Zhao ZS. Clinical utility of measuring expression levels of KAP1, TIMP1 and STC2 in peripheral blood of patients with gastric cancer. *World J Surg. Oncol*. 2013.

33. Lu W, Yanli C, Jianjun X, Qingyun Z. Predictive Significance of Serum Level of Vascular Endothelial Growth Factor in Gastric Cancer Patients. *Biomed Res Int*. 2016: 8103019. Published online 2016 Aug 11.

34. Machata T, Watanabe Y, Yamamoto H, et al. An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: insights from bench to bedside and vice versa. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(14):3927-37.

35. Massague J, Padua D. Roles of TGFbeta in metastasis. *Cell Res* 2009; 19:89-102.

36. Mohri Y, Ohi M, Tanaka K, et al. Inflammation-based prognostic score as a predictor of postoperative gastric cancer recurrence. *Anticancer Res*. 2012;32 (10):4581-4.

37. Mutou T, Fujimoto S, Kobayashi K, et al. Successful intra-

peritoneal hyperthermicchemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85(3):529-34.

38. Nienhüser H, Schmidt T. Angiogenesis and Anti-Angiogenic Therapy in Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 2018;19(1):43.

39. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65 (2):87e108.

40. Xiong Y, Xu W, Yan Z, et al. Identification of recurrence-related genes by integrating microRNA and gene expression profiling of gastric cancer. *Int J Oncol*. 2012;41(6):2166-74.

SUMMARY

HIPEC IN THE MANAGEMENT OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS AND POTENTIAL MARKERS OF TREATMENT EFFICIENCY

^{1,3}Khubua I., ^{1,2}Aladashvili A., ²Pantsulaia I.

¹New Vision University; ²Tbilisi State Medical University, ³V. Bakhutashvili Institute of Medical Biotechnology; ³J.S.C K. Eristavi National Center of Experimental and Clinical Surgery, Tbilisi, Georgia

Gastric cancer is a major health burden worldwide and is one of the leading causes of cancer deaths. The average 5-year survival rate is less than 20% and prognosis is very dramatic. It remains difficult to cure, primarily because most patients present with advanced. Peritoneal carcinomatosis (PC) is a stage IV of gastric cancer and has been regarded as a lethal condition, and these patients have considered receiving systemic chemotherapy or palliative therapy. However, no standard treatment for PC has been proposed and surgery or chemotherapy alone has no beneficial effect on survival. Currently many researchers have demonstrated progress in the use of cytoreductive surgery (CRS) in combination with heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of peritoneal carcinomatosis, but how HIPEC influence on the tumor growth or angiogenic factors, which are involved in metastases/recurrence of cancer not understandable.

Therefore, in this review, we try to hypothesize that removal of the primary tumor combined with HIPEC procedure may improve survival in patient's though decrease the angiogenic and tumor growth factors (TGF, VEGF, EGFR).

Keywords: gastric cancer, CRS, HIPEC, VEGF, EGFR, tumor growth factor, angiogenesis.

РЕЗЮМЕ

HIPEC СОВРЕМЕННЫЙ СПОСОБ БОРЬБЫ С КАНЦЕРОМАТОЗОМ БРЮШИНЫ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

^{1,3}Хубуа И.Д., ^{1,2}Аладашвили А.М., ²Панцулая И.Дж.

¹Университет New Vision; ²Институт медицинской биотехнологии им. В. Бахуташвили, Тбилисский государственный медицинский университет; ³Национальный центр экспериментальной и клинической хирургии им. К. Эристави, Тбилиси, Грузия

Рак желудка является одной из наиболее распространенных патологий в мире и ведущей причиной смерти от рака. Сред-

ნია 5-ლენთა ვაჟივალობა მოსართულო 20%, პროგნოზ - ნებლაგოპრიატნაი. ლეჩენი პო სეი დენი ოსართულო სლოჟნაი, თაკ თაკ ვ ბოლშინოსთე სლუაჟი დიაგნოსტიროვანიე პროიხოდი ნა ჰოპოზდოლიე ნეოპერაბელნიე სთადიე. პერიტონეალნიე კარცინომატოზი (პიკი) პრედსთავლიე ივ სთადიე რაკი ჯელუდკი დი სჩითაღთა სმერტელნიე აბოლევანიე, ოდიწნენნიე მეთოდო ეო ლეჩენიე იაღლეთა ხიმიოთერაპიე ილი პალიატივნიე პოშოღი. რეზულთათი მნოჟესთა ისსლედოვანიე პროდემონსტრიროვანიე პრეიმუშესთო ციოტორედუქტივნიე ხირურგიე ვ სოხეარეზიუმიე

ნიი ს ჰიპერტერმიჩესკოი ვნუტრიბრიუშინნიე ხიმიოთერაპიეი (ნიპეც) ვ ლეჩენიე პერიტონეალნიე კარცინომატოზი, ოდნაკო ვლიანიე ვნუტრიბრიუშინნიე ჰიპერტერმიჩესკოი ხიმიოთერაპიეი ნა ანგიოგენეზი დი ფაქტორი როსთა ოპუოლი, კოტორე უაღსოვლიე პრი მეთასთაჟი/რეციდივთა, დო კონცა ნე ისლუქო. ვ დანიე ობზორე ნა ოსოვანიე ისლუქოვანიე რეტროსპექტივნიე დი თეკუშეი ინფორმაციე ვიდეწიგაღთა ჰიპოთეზა, თო ოდოღლენიე პრეიმარნიე ოპუოლი ვ სოხეარეზიუმიე ს პროცედურე ნიპეც მოქოღთა ვაჟივალობა პაციენტო, ვლიანიე ფაქტორი ანგიოგენნიე დი ოპუოლეოვო როსთა.

რეზიუმიე

ჰიპერტერმიჩესკოი ინტრაპერიტონეალნიე ქიმიოთერაპიე პერიტონეალნიე კარცინომატოზის მართვაში
და მკურნალობის ეფექტურობის შეფასების პოტენციური მარკერები

¹ი. ხუბუა, ²ა. ალადაშვილი, ³ი. ფანცულაია

¹უნივერსიტეტი New Vision; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ვ. ბახუტაშვილის სახ. სამედიცინო ბიოტექნოლოგიების ინსტიტუტი; ³კ. ერისთავის სახ.
კლინიკური და ექსპერიმენტული ქირურგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კუჭის კიბო ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა, რომელიც ონკოლოგიურ დაავადებათა შორის სიკვდილობის მიხედვით წამყვან ადგილზეა მსოფლიოში. როგორც სავადალო, 5-წლიანი გადარჩენადობის მაჩვენებელი 20%ზე ნაკლებია, რადგან შემთხვევათა უმრავლესობა დიაგნოსტიკის ეტაპზე არაოპერაბელურია. პერიტონეალური კარცინომატოზი კუჭის კიბოს ივ სთადის გამოვლინებაა და ასოცირებულია ლეტალურ გამოსავალთან. მკურნალობის ერთადერთ მეთოდს წარმოადგენს ქიმიოთერაპიე ან პალიატიური მზრუნველობა. ციტორედუქტიული ქირურგიისა და ინტრაპერიტონეალური ჰიპერტერმიჩესკოი ქიმიოთერაპიის კომბინაციის

გამოყენების საკითხებს და მის უპირატესობას სხვა მეთოდებთან შედარებით მიეძღვნა არა ერთი სამედიცინო კვლევა. ინტრაპერიტონეალური ჰიპერტერმიჩესკოი ქიმიოთერაპიე გავლენას ახდენს სიმსივნის ანგიოგენეზისა და ზრდის ფაქტორებზე, რომლებიც მონაწილეობენ მეტასტაზირებისა და რეციდივირების პროცესში, თუმცა მოქმედების მექანიზმი საბოლოოდ გარკვეული არ არის. მიმოხილვის ავტორები გამოთქვამენ ვარაუდს, რომ პირველადი სიმსივნური კერის მოცილება და ინტრაპერიტონეალური ჰიპერტერმიჩესკოი ქიმიოთერაპიე აუმჯობესებს საერთო გადარჩენადობას სიმსივნის ანგიოგენეზისა და ზრდის ფაქტორების კონცენტრაციის შემცირების მეშვეობით.

PREVAILING CLINICO-PATHOGENETIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH POLYPOUS RHINOSINUSITIS

Lupyr A., Yurevych N., Domina Y., Kalashnyk I., Bondarenko O.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The polypous rhinosinusitis is an old and at the same time very actual problem of the modern otorhinolaryngology.

One of the topical aspects of the polypous rhinosinusitis problem is insufficient efficacy of its anti-relapse treatment [1]. The distinguishing of the core meaningful factors (including inflammatory, infectious, immunological, social and other factors) of the disease's development is important in terms of threatment modernization [2-4].

Aim - Improvement of polypous rhinosinusitis anti-relapse treatment efficacy by distinguishing of the core meaningful factors of the disease's development.

Material and methods. In order to integrate the evaluation of clinical, clinical and epidemiological, immunological, general morphological, immunohistochemical and biochemical parameters, as well as the results of practical testing of the use of bacterial autovaccine in the system of anti-relapse therapy of polyposis rhinosinusitis, a logical and statistical analysis of the data of the examination of 300 patients with polypous rhinosinusitis aged 18-77 years on the basis of the otorhinolaryngological clinic of the

Kharkiv National Medical University, the communal healthcare institution "Regional Clinical Hospital - Center of urgent care and disaster medicine" of Kharkov during the 2000-2009 period has been performed as the basis of development of new diagnostic and preventive measures.

Comprehensive evaluation of the data is done by means of factor analysis by the method of the main components with subsequent varimax-rotation of the factor axes (rotation of the coordinate system in such a way that factors become orthogonal, that is, minimally correlated with each other and maximally with real variables) [5].

A standard set of investigations have been performed. In order to evaluate the immune recognition as one of main lymphocyte functions the lymphocyte interaction parameter which is based on an ability of lymphocytes to recognize foreign substances and produce a cytokine capable to limit in vitro E-rosetting [6].

Some qualitative (categorical) indicators have been converted quantitatively to their score. Thus, the points assessment of the degree of polyposis was expressed according to the prevalence

of polyps in the nasal cavity: 1 point - middle nasal meatus, 2 points - middle and common nasal meatus, 3 points - obstruction of the nasal cavity on both sides or any half of the nose.

The points assessment of the type of excretions was the following: 0 points in their absence, 1 point - for their mucous character, 2 points - serous, 3 points - purulent. The morphological degree of maturity of a polyp was expressed through its rank number: 1 point – «young», 2 points – «mature», 3 points – «old».

Partly main results of factor analysis superficially have been represented in our earlier publication [7], now we describe the fundamentals. The critical value of p-level has been 0.05.

Results and their discussion. Sixty-one variables were included in the analysis. On the basis of the interconnections between them, 6 factors were identified, which together explained 53.72% of the empirical data variation.

At the same time, the ranking of the detected factors by the power of their influence (by descendent order) showed that factor 1 (the most powerful) explained 34.26% of the variability of the variables, while the remaining five factors had significantly less influence (Table 1).

The analysis of data in the table 1 demonstrated that among the variables some constellations took place - 46.47% of all fluctuations and changes observed in empirical data were due to two latent causes of higher degree, that is, the effect of two factors (and six factors explained more than a half of variability).

Table 2 shows the factor loads of the six selected factors (only variables with loads ≥ 0.46 are presented, while cross-correlations began with lower values of indicators, i. e. one variable was included in several factors).

Table 1. Ranking of the most powerful factors influencing the variability of the parameters in patients with polypous rhinosinusitis

Factors	The power of the explained influence on the variability of indicators, %
Factor 1	34.26
Factor 2	12.21
Factor 3	2.15
Factor 4	2.87
Factor 5	1.31
Factor 6	0.92
Total	53.72

Table 2. Characteristics of factor loading of parameters in patients with polyposis rhinosinusitis

Parameters	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	Factor 6
Age						0.750
Duration of polypous rhinosinusitis history, years						0.952
Operations for polypous rhinosinusitis quantity in past	0.947					
Degree of polyposis intensity, points		0.941				
Acute respiratory diseases quantity per last year						0.938
Points assessment of excretions character				0.864		
Functional condition of the nasal breathing, mm of water	0.938					
Degree of odor perception disturbances	0.951					
Motor activity of the ciliated epithelium, minutes	0.894					
Polypous rhinosinusitis prevalence in a region of living, per 10000 of population						0.815
T-lymphocytes CD2 count, %	-0.911					
T-lymphocytes CD3 count, %	-0.887					
T-lymphocytes CD4 count, %	0.815					
T-lymphocytes CD8 count, %	-0.837					
B-lymphocytes CD19 count, %	0.953					
Total leukocytes count, $\times 10^9/l$	0.864					
Lymphocytes interaction parameter	-0.823					

Phagocytic parameter	-0.724				
Phagocytic index	0.719				
Immunoglobulin A, g/l	-0.937				
Immunoglobulin M, g/l	0.815				
Immunoglobulin G, g/l	0.871				
Natural killers activity, %	-0.784				
Mean quantity of <i>Klebsiella pneumoniae</i> in nasopharynx, colony forming unit per ml				0.996	
Mean quantity of <i>Staphylococcus aureus</i> in nasopharynx, colony forming unit per ml				0.975	
Mean quantity of <i>Streptococcus pyogenes</i> in nasopharynx, colony forming unit per ml				0.957	
Antibodies to <i>Klebsiella pneumoniae</i> lipopolysaccharide titer, \log_2				0.935	
Antibodies to <i>Staphylococcus aureus</i> titer, \log_2				0.923	
Antibodies to <i>Streptococcus pyogenes</i> titer, \log_2				0.896	
Ig E to <i>K. pneumoniae</i>				0.937	
Ig E to <i>S. aureus</i>				0.941	
Migration inhibition index to <i>Klebsiella pneumoniae</i> lipopolysaccharide				-0.703	
Migration inhibition index to <i>Streptococcus pyogenes</i> Streptolysin O				-0.722	
Migration inhibition index to <i>Staphylococcus aureus</i> protein A				-0.914	
Circulating immune complexes, units of optical density	0.891				
Complement C3 component	-0.753				
Complement C4 component	-0.760				
Interleukin 1 β serum concentration, pg/ml			0.927		
Interleukin 2 serum concentration, pg/ml			-0.726		
Interleukin 6 serum concentration, pg/ml			0.769		
Interleukin 10 serum concentration, pg/ml			-0.737		
Interferon γ serum concentration, pg/ml			-0.965		
Prostagrandin E ₂ serum concentration, pg/ml			0.738		
Secretory IgA contents in oropharyngeal secretion, g/l					-0.895
Monomeric IgA contents in oropharyngeal secretion, g/l					0.872
Ig G contents in oropharyngeal secretion, g/l					0.914
Lactoferrin contents in oropharyngeal secretion, mkg/ml					-0.967

Interferon γ contents in oropharyngeal secretion, pg/ml					-0.955	
Morphological degree of polyp maturity		0.710				
T-lymphocytes CD4 contents in polyps stromal infiltrates, %		0.797				
T-lymphocytes CD8 contents in polyps stromal infiltrates, %		0.711				
CD4/CD8 ratio in polyps stromal infiltrates		0.724				
CD16 contents in polyps stromal infiltrates, %		0.742				
HLA-DR carrier cells contents in polyps stromal infiltrates, %		0.774				
Ig M-producer cells contents in polyps stromal infiltrates, %		0.793				
Ig G-producer cells contents in polyps stromal infiltrates, %		0.809				
Ig E-producer cells contents in polyps stromal infiltrates, %		0.787				
Hexokinase activity in polyp tissue, mkmol/g protein/hour		0.753				
Phosphofruktokinase activity in polyp tissue, mkmol/g protein/hour		0.803				
Lactate dehydrogenase activity in polyp tissue, mkmol/g protein/hour		0.766				
Creatinphosphokinase activity in polyp tissue, mkmol/g protein/hour		0.708				

Taking into account the factors that were loaded with the most powerful factor 1 (number of operations on polypous rhinosinusitis in past, functional condition of the nasal breathing, degree of olfactory analyzer dysfunction, motor activity of the ciliated epithelium, the number of T-lymphocytes (CD2, CD3, CD4, CD8), CD19 lymphocytes, total number of leukocytes, lymphocytes interaction parameter, phagocytic parameter, phagocytic index, immunoglobulins A, M, G, natural killers activity, circulating immune complexes, C3 and C4 complement components), it was named "Clinical and immune-causative factor". At the same time, the indicators, which were at the positive pole of the factor, acquired high values (increased), and indicators at the negative pole of the factor had low values.

The combined effect of factor 1 together with the second on factor significance (factor 2) was explained by almost half (46.47%) variability of indicators.

Taking into account the variables included in factor 2 (points of the degree of polyposis intensity, morphological degree of polyp maturity, the contents of CD4, CD8, CD4/CD8, CD16, HLA-DR antigen carriers, cells producing Ig M, Ig G, Ig E in polyps stromal infiltrates, activity of hexokinase, phosphofruktokinase, lactate dehydrogenase, creatinphosphokinase in polyp tissue), it has obtained the descriptive name of "Clinical and pathomorphological factor".

Factors 3, 4, 5 and 6, to a lesser extent, influenced the variability of the indicators, however, it is interesting that they were loaded with certain groups of indicators.

Thus, factor 3, called "Immunoregulatory factor", was loaded with indicators of concentration of interleukines 1 β , 2, 6, 10,

interferon γ and prostaglandin E2 cytokines in serum.

Taking into account that the factor 4 load included mainly the characteristics of the etiological infectious factor and the corresponding clinical manifestations (points assessment of excretions character, mean quantity of *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* in the nasal meatus, antibody titers to *Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharides, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, immunoglobulin E titer to *K. pneumoniae* and *S. aureus*, migration inhibition index to *Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharide, *Streptococcus pyogenes* streptolysin-O, *Staphylococcus aureus* protein A), it was given the name of "Clinico-microbiological factor".

Factor 5 was characterized by a load of indices of predominantly local immune and non-immune protection (contents of: secretory Ig A, monomeric Ig A, Ig G, lactoferrin, interferon γ in oropharyngeal secretion), because of what it was called "Violation of local defense factor".

Finally, factor 6 was loaded mainly with clinical, anthropodemographic and epidemiological parameters (age, duration of history of polypous rhinosinusitis, number of acute respiratory diseases exacerbations last year, polypous rhinosinusitis prevalence in a region of living), it was called "Epidemiological and demographic factor".

At the next stage, the intensity of the factors in the groups of patients with the newly diagnosed polypous rhinosinusitis and the recurrent course of the disease has been studied (Table 3).

There are statistically significant differences between the factor estimates in all groups with $p < 0.01$ (Table 4).

Table 3. Averaged factor estimates in the groups of patients with newly diagnosed and recurrent polypous rhinosinusitis

Groups	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	Factor 6
Primarily diagnosed polypous rhinosinusitis	0.517 ± 0.025	0.071 ± 0.062	0.157 ± 0.081	0.238 ± 0.107	0.217 ± 0.092	0.053 ± 0.009
Recurrent polypous rhinosinusitis	0.623 ± 0.047	0.156 ± 0.092	0.023 ± 0.026	0.063 ± 0.033	0.101 ± 0.054	0.139 ± 0.037

Table 4. Differences between groups of patients with newly diagnosed and recurrent polyposis rhinosinusitis by factors

Groups	Distances between groups		p-level value
Primarily diagnosed polypous rhinosinusitis – recurrent polypous rhinosinusitis	Factor 1	1.507	p<0.01
	Factor 2		p>0.05
	Factor 3	1.059	p<0.01
	Factor 4		p<0.05
	Factor 5	3.072	p<0.01
	Factor 6		p<0.01

Taking into account the variables that loaded the factors, these provisions can be interpreted as follows: for patients of the group for the first time diagnosed polypous rhinosinusitis characterized by high levels of intensity of immune inflammation, changes of microbiocenosis due to low values of local defense dysfunction and clinical and epidemiological parameters. On the contrary, during the next relapse of polypous rhinosinusitis, along with the unchanged dominance of immune-inflammatory shifts, the importance of the clinical-morphological factor, the depression changes of specific and nonspecific local protection, and the immunological factor in general.

Conclusions.

1. Thus, as a result of the factorial analysis, 6 main factors were identified, the joint action of which explains 53.72% of the variability of indicators for the polypous rhinosinusitis.

2. The factor analysis allowed to distinguish the groups of indicators and estimate the specific weight of individual pathogenetic factors in the development of polypous rhinosinusitis, which might be conditionally combined under the general names of “clinic-immune”, “clinic-pathomorphological”, “immunoregulatory”, “clinical-microbiological”, “violation local protection”, “epidemiological and demographic “factors.

3. The effect of two of the most powerful factors (“clinical-immune” and “clinic-pathomorphological factor”) is explained by 46.47% of the variability of indicators.

4. Factor estimates for the most potent “clinically-immune-causative factor” with a high degree of reliability distinguished groups of patients with the first identified polypous rhinosinusitis and its relapse.

5. Perspectives of further investigations are related to mathematical modeling of the pathological process using artificial neural networks.

REFERENCES

- Zhang Y.Y., Lou H.F., Wang C.S., Zhang L. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. Mechanisms underlying glucocorticoid resistance in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. 2018; 53(2): 154-160.
- Wu D., Wei Y., Bleier B.S. Emerging role of proteases in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. // Front Cell Infect Microbiol. 2018; 7: 538.

3. Tengroth L., Arebro J., Larsson O. et al. Activation of Activin receptor-like kinases curbs mucosal inflammation and proliferation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Sci Rep. 2018; 8(1): 1561.

4. Ickrath P., Kleinsasser N., Ding X. et al. Characterization of T-cell subpopulations in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Allergy Rhinol (Providence) 2017; 8(3): 139-147.

5. Ланг Т.А., Сесик М. Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. Как описывать статистику в медицине. М.: Практическая медицина, 2011: 480.

6. Хмельницкая Н.М., Рязанцев С.В., Кокряков В.Н. и др. Оценка иммунного статуса слизистых оболочек при хроническом риносинусите. Вестник оториноларингологии 1998; 4: 47–49.

7. Лупыр А.В. Результати факторного аналізу клініко-патогенетичних показників у пацієнтів з поліпозним риносинуситом та протокол оцінки подальшого прогнозу після комплексного лікування із застосуванням бактеріальної аутовакцини. Актуальні проблеми сучасної медицини 2016; 16, №4 (56), частина 1: 161–164.

SUMMARY

PREVAILING CLINICO-PATHOGENETIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH POLYPOUS RHINOSINUSITIS

Lupyr A., Yurevych N., Domina Y., Kalashnyk I., Bondarenko O.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Aim - Improvement of polypous rhinosinusitis anti-relapse treatment efficacy by distinguishing of the core meaningful factors of the disease’s development.

The study included 300 patients with polypous rhinosinusitis aged 18-77 years. Comprehensive evaluation of the data is done by means of factor analysis by the method of the main components with subsequent varimax-rotation of the factor axes. The critical value of p-level was 0.05.

As a result of the factorial analysis, 6 main factors were identified, the joint action of which explains 53.72% of the variability of indicators for the polypous rhinosinusitis. The factor analysis

allowed to distinguish the groups of indicators and estimate the specific weight of individual pathogenetic factors in the development of polypous rhinosinusitis, which might be conditionally combined under the general names of «clinic-immune», «clinic-pathomorphological», «immunoregulatory», «clinical-microbiological», «violation local protection», «epidemiological and demographic «factors. The effect of two of the most powerful factors («clinical-immune» and «clinic-pathomorphological factor») is explained by 46.47% of the variability of indicators. Factor estimates for the most potent «clinically-immune-causative factor» with a high degree of reliability distinguished groups of patients with the first identified polypous rhinosinusitis and its relapse. Perspectives of further investigations are related to mathematical modeling of the pathological process using artificial neural networks.

Keywords: polypous rhinosinusitis, pathogenesis, factor analysis.

РЕЗЮМЕ

ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ

Лупыр А.В., Юрвич Н.А., Демина Е.В.,
Калашник Ю.М., Бондаренко О.В.

*Харьковский национальный медицинский университет,
Украина*

Цель - повышение эффективности лечения полипозного риносинусита путем выделения основных значимых факторов развития заболевания.

Исследование включало 300 пациентов с полипозным риносинуситом в возрасте 18–77 лет. Многомерная оценка данных осуществлена с помощью факторного анализа методом основных компонентов с последующим варимакс-ротацией осей-факторов.

В результате факторного анализа выявлено 6 основных факторов, совместное действие которых объясняет 53,72% изменчивости показателей полипозного риносинусита. Факторный анализ позволил отличить группы показателей и оценить удельный вес отдельных патогенетических факторов в развитии полипозного риносинусита. Факторы объединили под условными общими названиями «клинико-иммунологический», «клинико-патоморфологический», «иммунорегуляторный» «клинико-микробиологический», «нарушения местной защиты», «эпидемиолого-демографический». Эффектом двух наиболее сильных факторов («клинико-иммунологический» и «клинико-патоморфологический») объясняется 46,47% изменчивости показателей. Оценка наиболее сильного «клинико-иммунологического» фактора с высокой достоверностью отличают группы пациентов с впервые выявленным

полипозным риносинуситом и его рецидивом, что следует учитывать при определении тактики противорецидивного лечения. Перспективы дальнейших исследований связаны с математическим моделированием патологического процесса с использованием искусственных нейронных сетей.

რეზიუმე

პოლიპოზური რინოსინუსიტით პაციენტების ძირითადი კლინიკო-პათოგენური მაჩვენებლები

ა. ლუპირი, ნ. ურევიჩი, ე. დემინა, იუ. კალაშნიკი,
ო. ბონდარენკო

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი,
უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პოლიპოზური რინოსინუსიტის მკურნალობის ეფექტურობის გაზრდა დაავადების განვითარების ძირითადი მნიშვნელოვანი ფაქტორების დადგენის მეშვეობით.

კვლევაში ჩართული იყო 300 ავადმყოფი პოლიპოზური რინოსინუსიტით 18- 77 წწ. ასაკში. მონაცემების შეფასება განხორციელდა ფაქტორული ანალიზის მეშვეობით - ძირითადი კომპონენტების მეთოდით, შემდგომი ვარიმაქს-როტაციით. ფაქტორული ანალიზის შედეგად გამოვლინდა 6 ძირითადი ფაქტორი, რომელთა ერთობლივი მოქმედებითაც აიხსნება პოლიპოზური რინოსინუსიტის მაჩვენებლების ცვლილებათა 53,72%. ფაქტორული ანალიზის გამოყენებით შესაძლებელი გახდა მაჩვენებელთა ჯგუფის გამოყოფა და ცალკეული პათოგენური ფაქტორების ხვედრითი წონის შეფასება პოლიპოზური რინოსინუსიტის განვითარებაში. ფაქტორები გაერთიანებულია შემდეგი ზოგადი პირობითი სახელწოდების ქვეშ: "კლინიკო-იმუნოლოგიური", "კლინიკო-პათომორფოლოგიური", "იმუნორეგულატორული", "კლინიკო-მიკრობიოლოგიური", "ადგილობრივი დაცვის დარღვევის", "ეპიდემიოლოგიურ-დემოგრაფიული". ორი შედარებით უფრო ძლიერი ფაქტორების (კლინიკო-იმუნოლოგიური და კლინიკო-პათომორფოლოგიური) ეფექტით შეიძლება აიხსნას მაჩვენებლების ცვლილებების 46,47%. უფრო მეტად ძლიერი "კლინიკო-იმუნოლოგიური", ფაქტორები მაღალი სარწმუნოებით ავლენენ პაციენტთა ჯგუფებს პირველადი პოლიპოზური რინოსინუსიტით მის რეციდივებთან ერთად. ავტორები დაასკვნან, რომ ყოველივე ზემოთხსენებული გათვალისწინებული უნდა იყოს ავადმყოფებისათვის რეციდივის საწინააღმდეგო მკურნალობის ტაქტიკის გამომუშავების დროს. შემდგომი კვლევის პერსპექტივას წარმოადგენს პათოლოგიური პროცესის მათემატიკური მოდელირება ხელოვნური ნეირონული ქსელების გამოყენებით.

IMPROVEMENT OF TREATMENT IN PERSONS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Chernatska O., Demikhova N.

Sumy State University, Ukraine

According to World Health Organization statistics, cardiovascular diseases take the lives of 17,7 million people every year. That is 31% of all global deaths [9]. No doubt that arterial hypertension (AH) is a global problem nowadays. Limited comparable data are available on the prevalence of such disorder in different European countries. Furthermore, overall the prevalence of AH appears to be around 30–45% of the general population, with a steep increase with ageing [7]. It's a fact, that type 2 diabetes mellitus (DM) is the noninfection epidemic. In addition, it is an independent risk factor of cardiovascular morbidity and mortality [1]. Researches have suggested that there are a lot of common links in the pathogenesis of AH and type 2 DM. Therefore, the improvement of diagnostic and treatment of such coexistent pathology is very important for primary and secondary prevention of cardiovascular complications.

The aim of our study was the improvement of treatment in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus by detail analysis of lisinopril and telmisartan protective action and the development of a differentiated approach to the appointment according to the level of endothelin-1.

Material and methods. We examined 96 people with AH and coexistent type 2 DM; 15 practically healthy people treated in Sumy City Clinical Hospital № 1 during 2014–2017 years. Two comorbid persons were excluded on their own from our trial. Consequently, the dynamic of treatment was analyzed in 94 people.

Firstly, patients with AH and type 2 DM were divided in two subgroups according to the renin-angiotensin-aldosterone system blockers consumption. Persons from the I subgroup ($n = 54$) were treated by telmisartan (40–80 mg/day); II ($n = 40$) – by lisinopril (10–20 mg/day) with following comparison of their protective action.

Secondly, people from the I subgroup ($n = 54$) were divided in Ia ($n = 25$) and Ib ($n = 29$) depend on endothelin-1 (ET-1) levels. The level of ET-1 is less than 10 pg/ml in Ia subgroup and more than 10 pg/ml in Ib subgroup. The dose of telmisartan was 40 mg/day for people from Ia subgroup and 80 mg/day for people from Ib subgroup. After six months of treatment we made the analysis of albumin excretion rate (AER), left ventricular (LV) mass index for all patients.

All patients with AH and type 2 DM had cardiovascular complications 4,97±0,2 years ago. The myocardial infarction, the stroke, ischemic episodes were confirmed. At first we determined AH in all observed patients. Type 2 DM was the coexistent pathology.

Persons with AH and type 2 DM were 62,31±0,2 years old, practically healthy people – 60,73±1,05 years old. The level of systolic blood pressure were 153,0±0,07 mmHg, 126,7±0,12 mmHg; diastolic blood pressure – 101,9±0,04 mmHg, 83,4±0,13 mmHg; glycated hemoglobin (HbA1c) – 8,48±0,14%, 3,83±0,2%, $p < 0,0001$; AER – 56,11±6,9 mg/l, 3,27±0,76 mg/l, $p = 0,0032$; LV mass index – 73,2±3,38 g/m, 32,95±0,99 g/m, $p < 0,0001$ respectively for patients with coexistent pathology and practically healthy people. The DM was compensated in 13 (13,54%) people, subcompensated – in 10 (10,42%) people, decompensated – in 73 (76,04%) people.

All persons with coexistent pathology were observed and treated according to the guidelines of Ministry of Health of

Ukraine №1118 (21.12.2012 year) [3], №384 (24.05.2012 year) [2], guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology (2013) [7], American Diabetes Association (2017) [4].

The methods of our trial were clinical, anthropometric, biochemical, immunoassay, instrumental, statistical. We collected anamnesis, made the complex detail examination of each person. The high in meters was measured with help of centimeter tape for LV mass index calculation. The level of HbA1c was defined by photolorimetric method. The level of AER was determined by one-site competitive immunoassay, ET-1 – by enzyme immunoassay included affinity chromatography. The echocardiography was done in M- and B- regimes on «Alpinion» and «Kontron» devices. LV mass index was calculated as a LV mass to height in the degree of 2,7 ratio in order to the guidelines of American Society of Echocardiography (2005) [5,7]. We used ASE-recommended formula for estimation of LV mass from LV linear dimensions based on modeling the LV as a prolate ellipse of revolution [5].

Statistical analyses were performed using Microsoft Excel 2016. The hypothesis of normal samples distribution was tested with the help of Kolmagorov-Smirnov criterium. In our trial there was no base for refutation the hypothesis connected with normal samples distribution. Finally, Student's test for independent and paired samples was used. We calculated the mean, the standard error of the mean (SEM), the reliability of the differences between indicators (p). The results were considered significant if the levels of p were less than 0,05.

Results and their discussion. We evaluate the dynamic of complaints in I and II subgroups after 6 months of treatment (Table 1).

Consequently, patients with AH and type 2 DM felt well because of the renin-angiotensin-aldosterone system blockers consumption. Furthermore, the regress of complaints has been confirmed.

We estimated some functional markers of heart and kidney in patients from these I and II subgroups. AER is a well-known major marker of diabetic nephropathy. The positive correlation between the level of AER and HbA1c is the confirmation of it [6]. The echocardiography's data, LV mass index, AER were measured secondly after six months of treatment. The level of HbA1c was assessment in three months (Table 2).

Our study clearly demonstrated, that the LV mass index was decreased on 5,96% in patients with comorbidity treated by telmisartan (40-80 mg/day) and on 3,3% in people consumed lisinopril (10–20 mg/day).

On the basis of our observations, the level of AER was also decreased on 7% and 6,51% respectively for persons from the I and II subgroup.

It was also found the improvement of type 2 DM compensation in patients with coexistent AH. Therefore, we fixed the decreased levels of HbA1c in two subgroups.

Finally, in patients with AH and type 2 DM the prescription of telmisartan and lisinopril is effective. These antihypertensive drugs had confirmed additional effects connected with improvement of heart and kidney disorders.

Furthermore, we made the analyses of AER and LV mass index in patients with AH and type 2 DM from Ia and Ib subgroup treated by differential doses of telmisartan (Table 3).

Table 1. The dynamic of complaints after telmisartan and lisinopril treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus

Indicator	I subgroup, n=54			II subgroup, n = 40		
	before treatment, n	after treatment, n	dynamic, n	before treatment, n	after treatment, n	dynamic, n
drought	30 (55,6%)	26 (48,1%)	-4 (7,5%)	24 (60%)	22 (55%)	-2 (5,0%)
fatigue	40 (74,1%)	36 (66,7%)	-4 (7,4%)	38 (95%)	35 (87,5%)	-3 (7,5%)
headache	40 (74,1%)	34 (63%)	-6 (11,1%)	38 (95%)	36 (90%)	-2 (5,0%)
dizziness	31 (57,5%)	26 (48,1%)	-5 (9,4%)	21 (52,5%)	19 (47,5%)	-2 (5,0%)
polyuria	46 (85,2%)	42 (77,8%)	-4 (7,4%)	34 (85%)	31 (77,5%)	-3 (7,5%)
polyphagia	10 (18,5%)	8 (14,8%)	-2 (3,7%)	6 (15%)	5 (12,5%)	-1 (2,5%)
itch	28 (51,9%)	24 (44,4%)	-4 (7,5%)	23 (57,5%)	20 (50,0%)	-3 (7,5%)
weakness	49 (90,7%)	44 (81,5%)	-5 (9,2%)	38 (95%)	34 (85%)	-4 (10 %)
oral cavity dryness	47 (87,0%)	40 (74,1%)	-7 (12,9%)	36 (90%)	33 (82,5%)	-3 (7,5%)
vision reduction	50 (92,6%)	45 (83,3%)	-5 (9,3%)	38 (95%)	34 (85%)	-4 (10%)
paresthesia	45 (83,3%)	41 (75,9%)	-4 (7,4%)	39 (97,5%)	35 (87,5%)	-4 (10 %)
numbness of the extremities distal parts	37 (68,5%)	33 (61,1%)	-4 (7,4%)	28 (70%)	25 (62,5%)	-3 (7,5%)
swelling of the extremities	15 (27,8%)	13 (24,1%)	-2 (3,7%)	12 (30%)	10 (25%)	-2 (5%)
muscle pain	17 (31,5%)	15 (27,8%)	-2 (3,7%)	18 (45%)	16 (40%)	-2 (5%)
dyspnea during physical activity	46 (85,2%)	42 (77,8%)	-4 (7,4%)	38 (95%)	3 (87,5%)	-3 (7,5%)
dyspnea at rest	18 (33,3%)	16 (29,6%)	-2 (3,7%)	14 (35%)	12 (30%)	-2 (5,0%)
heart pain	41 (75,9%)	38 (70,4%)	-3 (5,5%)	38 (95%)	35 (87,5%)	-3 (7,5%)

note: - n is the number of persons

Table 2. The comparative effectiveness of telmisartan and lisinopril protective action in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus

Indicator	I subgroup (n = 54) mean±SEM	II subgroup (n = 40) mean±SEM	control group (n = 15) mean±SEM	p
left ventricular mass index (g/m ^{2.7})	<u>71,42±1,3</u> 67,16±0,9	<u>76,03±0,09</u> 73,52±1,1	32,95±0,99	p ₁ = 0,003 p ₂ < 0,0001 p ₃ < 0,0001
	p = 0,0082	p = 0,0257		
↓ or ↑	↓ на 5,96 %	↓ на 3,3 %		
albumin excretion rate (mg/l)	<u>56,18±1,3</u> 52,25±1,4	<u>58,87±1,24</u> 55,04±1,4	3,27±0,76	p ₁ = 0,1419 p ₂ < 0,0001 p ₃ < 0,0001
	p = 0,0421	p = 0,0439		
↓ or ↑	↓ на 7 %	↓ на 6,51 %		
glycated hemoglobin (%)	<u>8,8±0,18</u> 8,32±0,04	<u>8,35±0,05</u> 8,1±0,08	3,83±0,2	p ₁ = 0,0380 p ₂ < 0,0001 p ₃ < 0,0001
	p = 0,0106	p = 0,0097		
↓ or ↑	↓ на 5,45 %.	↓ на 3 %		

note: "n" is the number of persons; the numerator data - the value of the indicator before treatment; the denominator data - the value of the indicator after treatment; p₁ - the reliability of differences between the indicators I and II subgroups; p₂ - the reliability of differences between the indicators of I subgroup and control group; p₃ - the reliability of differences between the indicators of the II subgroup and the control group; p - the reliability of differences between the indicators before and after treatment

Table 3. The dynamic of albumin excretion rate and left ventricular mass index in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus treated by differential doses of telmisartan

Indicator	I subgroup (n=54)		control group (n=15) mean±SEM	p
	Ia	Ib		
	ET-1 ≤ 10 pg/ml (n=25) mean±SEM	ET-1 > 10 pg/ml (n=29) mean±SEM		
albumin excretion rate, mg/l	20,38±0,9 18,4±0,04	87,65±1,78 83,36±1,07	3,27±0,66	p ₁ < 0,0001 p ₂ = 0,0023 p ₃ < 0,0001
↓ or ↑	↓ на 9,7 %	↓ на 4,9 %		
	p = 0,0328	p = 0,0435		
left ventricular mass index, g/m ^{2.7}	73±0,8 68,1±1,1	91±0,54 88,2±0,2	32,95±0,99	p ₁ < 0,0001 p ₂ < 0,0001 p ₃ < 0,0001
↓ or ↑	↓ на 6,7 %	↓ на 3,1 %		
	p = 0,0007	p < 0,0001		

note: the numerator data – the value of the indicator before treatment; the denominator data – the value of the indicator after treatment; p₁ – the reliability of differences between the indicators of Ia and Ib subgroups; p₂ – the reliability of differences between the indicators of Ia subgroup and control group; p₃ – the reliability of differences between the indicators of Ib subgroup and the control group; p – the reliability of the differences between the indicators before and after treatment

In persons with AH and coexistent type 2 DM treated by telmisartan 40 mg/day during 6 months the level of AER and LV mass index was decreased on 9,7% (p=0,0328) and 6,7% (p=0,0007) respectively.

In patients with coexistent pathology treated by telmisartan 80 mg/day during 6 months the level of AER and LV mass index was decreased on 4,9% (p=0,0435) and 3,1% (p<0,0001) respectively.

It was found that in patients with AH and type 2 DM treated by telmisartan (40–80 mg/day) the level of AER, HbA1c, LV mass index decreased more compared with comorbid persons treated by lisinopril (10–20 mg/day). As a result of our finding the prescription of this angiotensin receptor blocker is advisable for people with coexistent pathology.

Previous studies indicated the decrease of LV mass index on 6,8 % during 3 months of telmisartan (80 mg/day) consumption in hypertensive patients. Type 2 DM was not determined in such category [11]. Our clinical trial involved people with AH and coexistent type 2 DM. It can be the explanation of less percent (5,96 %; p = 0,0082) of LV mass regression. On the other hand, the duration of treatment in our study was twice more. According to this fact such level can be more. To our mind, the less level of LV mass index decrease in our trial was connected with third stage of AH in all persons, presence of cardiovascular complications according to the anamnesis and observation, confirmed coexistent type 2 DM. The level of LV mass index decrease was not very big. We suggested that it can be connected with short period of treatment.

Other researcher examined the effect of telmisartan (20–40–80 mg/day) on the control of urinary albumin excretion in patients with hypertension. Several investigations showed the median reduction (14 %) of AER from a baseline [10]. In our study, the percentage of AER decrease was 7%. In this difficult context, we connected such result with presence of third stage of AH in all persons, confirmed coexistent type 2 DM.

Angiotensin-receptor blockers are becoming available that are intended to not only antagonize angiotensin receptors, but also block endothelin receptors, or stimulate the peroxisome proliferator-activated receptor gamma [8]. According to this fact

we made the differentiated approach of telmisartan prescription depend on endothelin-1 levels. Specifically, this approach has enabled us to determine the contribution of endothelial dysfunction in efficacy of treatment.

Conclusions.

1. Telmisartan is not worse than lisinopril according to heart and kidney protection. It should be recommended in persons with arterial hypertension and coexistent type 2 diabetes mellitus because of confirmed additional positive effects.

2. It is advisable to use differential method of telmisartan prescription according to the level of endothelin-1. In patients with arterial hypertension and type 2 diabetes the prescriptions of telmisartan 40 mg/day, if the level of endothelin is less than 10 pg/ml, and 80 mg/day of corresponding drug, if the level of ET-1 is greater than 10 pg/ml is expediently.

REFERENCES

- Біловол ОМ, Шалімова АС, Кочуєва ММ. Коморбідність гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу – актуальна проблема сучасної медицини // Український терапевтичний журнал 2014;1:11–17.
- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 24.05.2012 № 384. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах.
- Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу»: Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118; 118.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017 // Diabetes Care. 2017; 40(1): 1–142.
- ASE committee recommendations. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch

- of the European Society of Cardiology // Journal of the American Society of Echocardiography. 2005; 18(12):1440 – 1463.
6. Demikhova N, Chernatska O, Mazur T, et al. Markers of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension // Bangladesh Journal of Medical Science Vol. 17 No. 02 April'18:137-140.
7. ESH/ESC 2013 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) // Eur. Heart J. 2013; 34:2159-2219.
8. Kurtz T, Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers // Hypertens Res. 2009; 32(10):826–834.
9. Marushchak M, Krynytska I, Mikolenko A, et al. Chronic heart failure causes osteopathy or is osteopathy a factor in development of chronic heart failure? // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2018;11(1):111-115.
10. Voght L, Navis G, Köster G et al. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Journal of Hypertension. 2005; 23(11):2055–2061.
11. Yarema N, Bilochytska V. Combined telmisartan / hydrochlorothiazide therapy of the patients with essential hypertension and associated atherosclerosis of the lower extremities' main arteries // European Scientific Journal. 2013;3:281–285.

SUMMARY

IMPROVEMENT OF TREATMENT IN PERSONS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Chernatska O., Demikhova N.

Sumy State University, Ukraine

The aim of study was the optimization of treatment in patients with arterial hypertension and coexistent type 2 diabetes mellitus. The study involved 96 persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus (2 of them were excluded). Patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus (n=94) were divided in two subgroups: persons from the first (n=54) were treated by telmisartan 40–80 mg/day; second (n=40) – by lisinopril 10–20 mg/day. People from the first subgroup (n=54) were divided in Ia (n=25) and Ib (n=29) according to the level of endothelin-1. Persons from the Ia subgroup with less than 10 pg/ml levels of endothelin were treated by telmisartan 40 mg/day. People from the Ib subgroup with more than 10 pg/ml levels of endothelin were treated by telmisartan 80 mg/day. Patients were observed by echocardiography, albumin excretion rate in six months and by glycated hemoglobin in 3 months. Telmisartan is not worse than lisinopril according to protection of heart and kidney. Under the influence of treatment with telmisartan at a dose of 40 mg/day in subjects with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus and less than 10 pg/ml level of endothelin-1, the values of albumin excretion rate decreased by 9,7% (p=0,0328), and left ventricular mass index – by 6,7% (p=0,0007). In coexistent patients with greater than 10 pg/ml level of endothelin-1 and 80 mg/day dose of telmisartan, the level of albumin excretion rate was reduced by 4,9% (p=0,0435), and left ventricular mass index – by 3,1% (p<0,0001). If the level of this indicator is less than 10 pg/ml, the dose of telmisartan is 40 mg/day, if the level of endothelin-1 is

more than 10 pg/ml, the dose of telmisartan is 80 mg/day.

Keywords: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, endothelin.

РЕЗЮМЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Чернацкая О.Н., Демихова Н.В.

Сумской государственной университет, Украина

Целью исследования явилась оптимизация лечения больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2.

Обследовано 94 больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом типа 2 (СД2). Больные разделены на две группы: пациенты I группы (n=54) принимали 40–80 мг/сутки телмисартана; пациенты II группы (n=40) – 10–20 мг/сутки лизиноприла. Пациентов I группы в зависимости от уровня эндотелина-1 разделили на 2 подгруппы: Ia (n=25) и Ib (n=29). Больные Ia подгруппы (эндотелин-1 ≤10 пг/мл) принимали 40 мг/сутки, Ib (эндотелин-1 >10 пг/мл) – 80 мг/сутки телмисартана. Спустя 3 месяца определено значение гликозилированного гемоглобина, 6 месяцев спустя – альбуминурия, сделана эхокардиография.

Что касается нефро- и кардиопротекторного действия, телмисартан не уступает лизиноприлу. У больных АГ и СД2 на фоне приема 40 мг/сутки телмисартана уровень альбуминурии уменьшился на 9,7% (p=0,0328), а индекс массы миокарда левого желудочка – на 6,7% (p=0,0007). У коморбидных пациентов, принимающих 80 мг/сутки телмисартана, уровень альбуминурии уменьшился на 4,9% (p=0,0435), индекс массы миокарда левого желудочка – на 3,1% (p<0,0001).

В результате исследования установлено, что больным АГ и СД2 целесообразно назначать 40 мг/сутки телмисартана, если уровень эндотелина-1 не превышает 10 пг/мл и 80 мг/сутки телмисартана, если уровень эндотелина-1 превышает 10 пг/мл.

რეზიუმე

არტერიული ჰიპერტენზიით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულთა მკურნალობის ოპტიმიზება

ო. ჩერნაცკაია, ნ. დემიხოვა

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არტერიული ჰიპერტენზიით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულთა მკურნალობის ოპტიმიზება. გამოკვლეულია 94 პაციენტი არტერიული ჰიპერტენზიით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით. პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფის პაციენტებს (n=54) დაენიშნად ტელმისარტანი, 40-80 მგ/დღე-ღამეში, II ჯგუფი (n=40) – ლიზინოპრილს, 10-20 მგ/დღე-ღამეში. I ჯგუფის პაციენტები, ენდოთელინ-1-ის შემცველობის მიხედვით, დაიყო ორად: Ia (n=25) და Ib (n=29). Ia ქვეჯგუფის პაციენტები (ენდოთელინ-1 - ≤10 პგ/მლ) იღებდნენ ტელმისარტანს, 40 მგ/დღე-ღამეში, Ib ქვეჯგუფის პაციენტები (ენდოთელინ-1 - >10 პგ/მლ)

იღებდნენ ტელმისარტანს, 80 მგ/დღე-ღამეში. სამი თვის შემდეგ განისაზღვრა გლიკოზოლირებული ჰემოგლობინის რაოდენობა, 6 თვის შემდეგ კი - ალბუმინურია და გაკეთდა ექოკარდიოგრაფია.

ნეფრო- და კარდიოპროტექტორული თვალსაზრისით, ტელმისარტანი არ ჩამორჩება ლიზინოპრილს. არტერიული ჰიპერტენზიით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებს ტელმისარტანის (40 მგ/დღე-ღამეში) მიღების ფონზე ალბუმინურია შეუმცირდათ 9.7%-ით ($p=0,0328$), მარცხენა პარკუჭის მიოკარდიუმის მასის ინდექსი კი - 6.7%-ით ($p=0,0007$). კომორბიდულ

პაციენტებს, ვინც იღებდა ტელმისარტანს დოზით 80 მგ/დღე-ღამეში ალბუმინურია შეუმცირდა 4.9%-ით ($p=0,0435$), მარცხენა პარკუჭის მიოკარდიუმის მასის ინდექსი კი - 3.1%-ით ($p=0,0001$).

წინამდებარე კვლევით დადგენილია, რომ მიზანშეწონილია, პაციენტებს არტერიული ჰიპერტენზიით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაენიშნოთ ტელმისარტანი დოზით 40 მგ/დღე-ღამეში, თუ ინდოთელინ-1-ის დონე არ აღემატება 10 პგ/მლ-ს; ენდოთელინ-1 - >10 პგ/მლ-ის შემთხვევაში კი - ტელმისარტანი დოზით 80 მგ/დღე-ღამეში.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОМПОВОЙ ИНСУЛИНОВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 (ОБЗОР)

¹Сейдинова А.Ш., ¹Ишигов И.А., ²Пейами Дж., ¹Сейдинов Ш.М.

¹Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави, Туркестан, Республика Казахстан;

²Университет Гази, кафедра эндокринологии, Анкара, Турецкая Республика

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сахарный диабет на сегодняшний день является неинфекционной пандемией. В 2016 г. в докладе ВОЗ по проблеме сахарного диабета (СД) озвучено, что во всем мире 422 миллиона населения страдают сахарным диабетом [1]. Схемы лечения СД типа 2 и СД типа 1 схожи, что обусловлено не только патогенезом развития заболевания, но и осложнениями. Несмотря на сформированные популярные схемы лечения СД типа 2, проблема требует унифицирования существующего лечения для дальнейшего улучшения показателей гликемии и привлечения новых технологий. Известно, что существует несколько периодов в лечении СД типа 2: период лечения пероральными сахароснижающими препаратами, период использования смешанной схемы лечения, инсулинопотребный период. Особое внимание

следует обратить на инсулинопотребный период, который отличается не только психологическими составляющими для пациента, но и индивидуальным подбором инсулинотерапии со стороны врача. На сегодняшний день самым оптимальным методом лечения пациентов с СД2 на инсулинопотребном периоде является инсулиновая помповая терапия - метод лечения, схожий с физиологическими механизмами регулирования инсулина в организме. С помощью инсулиновой помповой терапии удалось создать, т.н. искусственную поджелудочную железу, однако нерешенной остается профилактика осложнений СД и остро стоит вопрос усовершенствования методов лечения и привлечения новых технологий для контроля уровня сахара в крови. Таблица 1 демонстрирует положительные стороны и недостатки помповой инсулиновой терапии (ПИТ).

Таблица 1. Положительные стороны и недостатки помповой терапии (постоянная подкожная инсулиновая инфузия) [10]

Положительные качества ПИТ	Недостатки ПИТ
Лучший контроль за гликемией	Высокая стоимость
Комфорт и удобство	Необходимость реализации обучающей программы
Нечастые гипогликемические состояния	Требует технологических навыков и помощи в управлении помпой
Минимальное увеличение или отсутствие веса после перехода на ПИТ	Не подходит для лиц с умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями
Меньше пропущенных инъекций инсулина	Технические неполадки - блокировка набора для инфузий
Схема, приближенная к физиологической доставке инсулина	Опасность развития местных кожных инфекций
Снижение потребления общей суточной дозы инсулина	
Более благоприятное течение фармакодинамики и фармакокинетики базального инсулина в организме	
Меньше социального бремени	

Показания к помповой инсулинотерапии: неудовлетворительные показатели гликемического уровня у больных СД1: HbA1c >7,0%; частые легкие гипогликемии (≥ 1 раза в сутки); тяжелые гипогликемии (≥ 1 раза в год), также вследствие низкой чувствительности к гипогликемии, независимо от HbA1c; синдром «утренней зари», при невозможности коррекции дозы инсулина в ночное или ранние утренние часы; дети и подростки с СД; противопоказаниями к помповой инсулинотерапии являются: отказ или неспособность пациента проводить процедуры, связанные с помпой; наличие психического заболевания, наркотическая зависимость и алкоголизм; ограничения, связанные с выраженным снижением зрения, трудности в распознавании надписи на дисплее помпы [2].

ПИТ в основном используется у больных СД1, последнее десятилетие начали использовать и у больных СД2 в инсулинопотребном периоде, что способствовало снижению и предупреждению в целом осложнений сахарного диабета [3-5], уменьшению гипогликемических эпизодов, особенно в ночное время [5-9], улучшению метаболического контроля [3]. Проведенное в 2013 г. рандомизированное открытое исследование Optimize показало, что постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) более эффективна для снижения уровня HbA1c, чем множественная ежедневная инъекционная терапия инсулиновым шприцем у пациентов с диабетом типа 2, у которых адекватный гликемический контроль не может быть достигнут с применением интенсифицированного вида инсулинотерапии с использованием базис-болюсной схемы инсулина [8,9].

Согласно статистическим данным, использование инсулиновых помп снижает смертность на 29% от всех существующих причин и на 43% - от сердечно-сосудистых заболеваний. В научных исследованиях последних лет [11,12] показано, что ППИИ эффективна и у пациентов с СД2. Немаловажным моментом в жизни больных диабетом является их психологическое состояние и социальный статус. Среди лиц с СД весьма распространены стресс и дискомфорт от ежедневных инъекций. Перед каждой едой человек с диабетом переживает стресс, чувствует дискомфорт. Инсулиновая помпа значительно улучшает качество жизни, самооценку больных, физическое здоровье благодаря встроенным программам появилась гибкость в режиме принятия пищи, проста управление диабетом в путешествиях, активное участие в социальных мероприятиях. Можно утверждать, что для пациентов с диабетом в психо-социальном отношении появился прорыв [13-15].

Существуют и отрицательные стороны помповой терапии - необходимость каждые 3 дня менять место прикрепления инфузионной системы, более частый мониторинг уровня глюкозы крови в течении дня в сравнении с множественной инсулиновой инъекцией, высокая стоимость [7]. К минусам следует отнести определенный стресс в управлении аппаратом, трудность рассчитывать скорость подачи инсулина во время физической нагрузки, сложность в обучении старшего поколения, что, в свою очередь, является стрессом и требует определенных навыков.

Сахарный диабет типа 2 и метаболические проявления при инсулиновой помповой терапии. Наличие сахарного диабета нарушает липидный обмен, влияет на вес, нестабильность гликированного гемоглобина — чаще показатели повышаются. В исследованиях [3,12] группа ученых изучала индекс массы тела (ИМТ) у больных СД находящихся на ин-

сулиновой помповой терапии. В заключении установлено, что ИМТ не увеличивается от исходного значения на фоне ППИИ. Почти во всех проведенных по сей день исследованиях [3-5,8,12,14-16,34] выявлено, что на фоне применения инсулиновой помповой терапии значимо снижается уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Недостаточно исследованы липидные изменения, происходящие после ППИИ. Авторами Megson I.L., Treweek A.T. [14] проведено исследование плазменного маркера окислительного стресса (окисленный липопротеин низкой плотности), который оценивался в начале исследования и на 16 неделе применения ППИИ для коррекции глюкозы в крови. На основании чего подтвердилась гипотеза о том, что улучшение контроля глюкозы является основным фактором снижения окислительного стресса у пациентов с СД2 после ППИИ. Следует учитывать, что данный эффект усиливается под влиянием препаратов группы статинов, что требует проведения дальнейших исследований [17].

Влияние ППИИ на липидный обмен и ИМТ недостаточно изучено у больных СД2, которые нуждаются в более детальном исследовании возможности оказания помповой инсулинотерапии для улучшения качества жизни.

Помповая инсулинотерапия и когнитивные функции. В последние годы ученые начали обращать внимание на изучение когнитивных функций больных СД, в частности когнитивных расстройств, так как нервная система является одной из основных мишеней данного заболевания [18-20]. Известно, что коморбидность депрессии и сахарного диабета является фактором риска для инсульта [21]. Согласно результатам проведенного мета-анализа, в рамках которого изучено 817 статей, наиболее частым проявлением дисфункции головного мозга при СД являются когнитивные нарушения (КН) [22]. С целью наилучшего управления диабетом необходимо изучать у пациентов когнитивные нарушения. Следует учитывать КН у пожилых лиц с СД2, так как именно этой возрастной категории необходимо иметь хорошую память для получения и обработки информации из внешней среды, что весьма значимо для лечения СД и профилактики его осложнений. Со своей стороны наличие СД является одним из рисков развития когнитивных нарушений и деменции [23]. Крупное исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk), включающее субисследование по оценке памяти ACCORD-MIND у 2977 пациентов с СД типа 2, продемонстрировало наличие взаимосвязи между повышенным уровнем гликемии и снижением показателей когнитивного тестирования по четырем использованным оценочным шкалам [24]. Когнитивные или познавательные способности состоят из нескольких функций головного мозга: осуществление процессов рационального познания окружающей среды; восприятие информации; анализ информации; запоминание и воспроизведение; обмен информацией, построение и осуществление программы действий [25]. Выделяют лёгкие, умеренные и тяжёлые КН, деменция относится к их тяжелой форме [26]. Известно, что из групп дисметаболических заболеваний самым тяжелым фактором для развития КН является сахарный диабет, совместно с сосудистыми - и осложнениями атеросклеротического генеза [27-30]. По некоторым данным в возрасте после 65 лет самым распространенным видом расстройств является умеренное когнитивное нарушение (УКН). Возраст является одним из глав-

ных рисков КН. Тяжелая стадия КН снижает на качество жизни: пациенты забывают ввести инсулин, принимать лекарства каждый раз, нарушается анализ получаемой информации, понижается память. По данным некоторых исследований, в этом возрастном периоде сахарный диабет диагностируется примерно у 18-20%, а когнитивные нарушения – примерно у 25% [31]. Сравнительный анализ психического статуса с использованием шкалы Mini-Mental State Examination (MMSE) выявил, что у пожилых пациентов с СД2 оценка на 1-2 балла ниже, чем у лиц того же возраста без СД, а в перспективе 2 лет оценка по MMSE у больных СД снизится на 0,5 баллов быстрее, чем без СД [32,33]. При оценке когнитивных функций у больных СД обнаруживаются нарушения как в общих когнитивных функциях, так и в отдельных когнитивных дисфункциях. В одном из исследований, проведенном в Китае, учитывались несколько факторов влияния на КН у больных СД: курение, наличие АД, стаж заболевания и возраст, употребление инсулина, окружность талии. Следует подчеркнуть, что у пожилых с СД2 больше распространено УКН и деменция [18].

На основании проведенного изучения ретроспективных и текущих источников литературы по вопросу эффективности ППИИ в лечении сахарного диабета установлена необходимость в оптимизации диагностических подходов к проблеме когнитивной дисфункции с использованием скрининговых и диагностических шкал, охватывающих более широкий спектр интеллектуальных функций; высокую частоту встречаемости когнитивных расстройств при СД, а также факторов, влияющих на расстройства сосудистых и метаболических параметров, доказана эффективность применения помповой инсулиновой терапии для лечения СД2 и его осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ, Первый глобальный доклад ВОЗ по проблеме сахарного диабета, 2016 г. <http://www.who.int/en>
2. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И., Ибрагимова Л.И., Пекарева Е.В., Лаптев Д.Н., Глазунова А.М. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом. М.: 2014.
3. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, et al. «Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes». «JAMA» 2017 Oct 10; 318(14):1358-1366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
4. Matthew Leinung, Shannon Thompson, Mingfei Luo, Lina Leykina, and Elizabeth Nardacci «Use of Insulin Pump Therapy in Patients with Type 2 Diabetes After Failure of Multiple Daily Injections». *Endocrine Practice*: January 2013, Vol. 19, No. 1, 9-13.
5. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Chapple O, Lubina-Solomon A, Chadwick TJ, et al. «Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2x2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS)». *Diabetes Care*. 2014 Aug; 37(8):2114-22. Epub 2014 May 22.
6. Richard M. Bergenstal, M.D., David C. Klonoff, M.D., Satish K. Garg, M.D., Bruce W. Bode, M.D., et al, for the ASPIRE In-Home Study Group. «Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia». *J Med* 2013; 369:224-232.
7. Paolo Pozzilli, Tadej Battelino, Thomas Danne, Roman Hovorka, Przemyslaw Jarosz-Chobot, Eric Renard, «Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics». *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 22 June 2015.
8. Reznik Y, Cohen O. «Insulin pump for type 2 diabetes: use and misuse of continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes». *Diabetes Care* 2013; 36.
9. Ignacio Conget, MD, Javier Castaneda, MSc, Goran Petrovski, MD, Bruno Guerci, MD, Anne-Sophie Racault, et al, for the OpT2mise Study Group, *Diabetes Technol Ther*. 2016 Jan 1; 18(1): 22–28.
10. Zohar Landau, Itamar Raz, Julio Wainstein, Yosefa Bar-Dayan, Avivit Cahn. «The role of insulin pump therapy for type 2 diabetes mellitus». *Diabetes/metabolism research and reviews*. *Diabetes Metab Res Rev* 2017.
11. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, Lee SW; OpT2mise Study Group. «Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial». *Lancet*. 2014 Oct 4; 384 (9950):1265-72. Epub 2014 Jul 2.
12. Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. «Glycemic Control During Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Insulin Injections in Type 2 Diabetes: Individual Patient Data Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Controlled Trials». *Diabetes Care* 2017; 40(5):715-722.
13. Michele A O'Connell, Elisabeth A Northam, Katherine Lee, Amy Brown, et al. «Assessing the impact of insulin pump therapy on behaviour, mood, cognition and glycaemia in youth with Type 1 Diabetes – a randomised controlled trial». *Australian Diabetes Society and the Australian Diabetes Educators Association Annual Scientific Meeting 2016, 24th - 26th August 2016, Gold Coast, Queensland*.
14. Megson IL, Treweeke AT, Shaw A, MacRury SM, Setford S, Frias JP, Anhalt H. «Continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 2 diabetes: a cohort study to establish the relationship between glucose control and plasma oxidized low density lipoprotein». *J Diabetes Sci Technol*. 2015 May; 9(3):573-80. Epub 2015 Feb 3.
15. Haider Ghazanfar, Syed Wajih Rizvi, Aliya Khurram, et al. «Impact of insulin pump on quality of life of diabetic patients». *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 3-Jun-2016.20(4)506-511.
16. WHO: Global Databases on Body Mass Index.
17. Gao Y, Xiao Y, Miao R, Zhao J, Zhang W, Huang G, Ma F. «The characteristic of cognitive function in Type 2 diabetes mellitus». *Diabetes Res Clin Pract*.-2015.- Vol. 109, Issue 2.- P. 299-305.
18. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. «Impact of diabetes on cognitive function and brain structure» *N Y Acad Sci*.-2015.- Vol. 1353.- P.60-71.
19. Kim C, Sohn JH, Jang MU, Kim SH, Choi MG, Ryu OH, Lee S, Choi HC. «Association between Visit-to-Visit Glucose Variability and Cognitive Function in Aged Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study». *PLoS One*. 2015;1:10-17.
20. Bangen KJ, Gu Y, Gross AL and all. «Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Change in a Multiethnic Elderly Cohort» *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(6): 1075-1083.
21. David G, Gill M, Gunnarsson C1, Shafiroff J, Edelman S. «Switching from multiple daily injections to CSII pump therapy: insulin expenditures in type 2 diabetes». *Am J Manag Care*. 2014 Nov.
22. Cognitive computing and personalised wellness information

in diabetes, with Medtronic and IBM Watson Health Huzefa Neemuchwala, Medtronic Diabetes, Northridge, CA, United States; 2016.

23. Kravitz E, Schmeidler J, Schnaider Beerli M. «Type 2 diabetes and cognitive compromise: potential roles of diabetes-related therapies», *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42:489–501.

24. Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Williamson J.D. et al. «Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial». *Diabetes Care* 2009; 32(2): 221–226

25. Захаров В.В., Яхно Н.Н. «Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей». — М.: 2005.

26. Barry I, Freedman Kaycee, Sink M., Hugenschmidt Ch., Timothy, et al. «Associations of Early Kidney Disease With Brain Magnetic Resonance Imaging and Cognitive Function in African Americans With Type 2 Diabetes Mellitus», *American Journal of Kidney Diseases*, November 2017, Volume 70, Issue 5, Pages 627–637.

27. Chen B. et al, «Increased risk of cognitive impairment in patients with components of metabolic syndrome» 2016, *Medicine(Baltimore)* 95(36) e4791

28. Horie N. C. et al. «Cognitive Effects of Intentional Weight Loss in Elderly Obese Individuals With Mild Cognitive Impairment». *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):1104-12.

29. Moon J. H., «Endocrine Risk Factors for Cognitive Impairment». *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016 Jun; 31(2):185-92.

30. Strachan M.W.J., Reynolds R.M., Frier B.M. «The relationship between type 2 diabetes and dementia», *British Medical Bulletin.* 2008; Vol.88.- P.131-146.

31. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E. et al. «Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review», *Lancet Neurol.*- 2006; Vol.5.- P. 64–74.

32. Yuxi Gao, Yanyu Xia, Rujuan M. et al, «The characteristic of cognitive function in Type 2 diabetes mellitus» *Diabetes Research and Clinical Practice.* Volume 109, Issue 2, August 2015, Pages 299-305.

33. Bhagoji SB, Patil M, Mirje M. «Effect of duration of type 2 diabetes on short term and working memory», *IJMPS.*- 2014.- Vol. 4, Iss. 6.- P. 26-30.

34. Сейдинова А.Ш., И.А. Ишигов, Ж.А.Аблайулы «Анализ гликемических данных с сахарным диабетом 2 типа на инсулиновой помповой терапии и инъекционной терапии», *Журнал: ОҚМФА ХАБАРШЫ*» 2017; №4(81).

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF PUMP INSULIN THERAPY IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS (REVIEW)

¹Seidinova A., ¹Ishigov I., ²Peyami C., ¹Seidinov Sh.

¹International Kazakh -Turkish University named after H.A. Yassawi, Turkestan, Kazakhstan;

²Gazi University, Department of Endocrinology. Ankara, Turkey

In the literature review, data are presented on the effect of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or insulin pump therapy on patients with diabetes mellitus. The article consists of epidemiology of diabetes mellitus, the effect of pump therapy on cognitive functions and on metabolic parameters in patients with diabetes mellitus. Over 132 sources were studied, 39 of them are the newest complete studies and meta analyzes. Excluded sources above 10 years ago, abstracts. The advantages and disadvantages of pump therapy are shown. Different sources

unanimously indicate an improvement in glycated hemoglobin after CSII. Comparisons were made between CSII and daily multiple injections of insulin. A review of the literature was conducted covering the 10-year period of various treatments for diabetes mellitus in electronic databases Pub Med, Science Direct, Springer and Google-Scholar.

Keywords: diabetes mellitus, treatment of diabetes, insulin pump therapy, CSII.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОМПОВОЙ ИНСУЛИНОВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 (ОБЗОР)

¹Сейдинова А.Ш., ¹Ишигов И.А., ²Пейами Дж., ¹Сейдинов Ш.М.

¹Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави, Туркестан, Республика Казахстан;

²Университет Гази, кафедра эндокринологии, Анкара, Турецкая Республика

В литературном обзоре приведены данные о влиянии постоянной подкожной инсулиновой инфузии (ППИИ) - помповой инсулинотерапии в лечении пациентов с сахарным диабетом. В статье представлены эпидемиология сахарного диабета, влияние помповой терапии на когнитивные функции и метаболические параметры больных сахарным диабетом. Изучено свыше 132 источников, из них 39 новейших полных исследований и мета-анализов. Показаны преимущества и недостатки инсулиновой помповой терапии. В источниках указано на улучшение гликированного гемоглобина на фоне проведения ППИИ. Проведено сравнение между ППИИ и ежедневной множественной инъекцией инсулином. На основании проведенного изучения

ретроспективных и текущих источников литературы по вопросу эффективности ППИИ в лечении сахарного диабета установлена необходимость в оптимизации диагностических подходов к проблеме когнитивной дисфункции с использованием скрининговых и диагностических шкал, охватывающих более широкий спектр интеллектуальных функций; высокую частоту встречаемости когнитивных расстройств при СД, а также факторов, влияющих на расстройства сосудистых и метаболических параметров, доказана эффективность применения помповой инсулиновой терапии для лечения СД2 и его осложнений.

რეზიუმე

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფების ინსულინური პომპით მკურნალობის ეფექტურობა (მიმოხილვა)

¹ა. სეიდინოვა, ¹ი. იშიგოვი, ²ჯ. პეიამი, ¹შ. სეიდინოვი

¹ხ. იასავის სახ. საერთაშორისო ყაზახურ-თურქული უნივერსიტეტი, თურქესტანი, ყაზახეთის რესპუბლიკა; ²გაზის უნივერსიტეტი, ენდოკრინოლოგიის კათედრა, ანკარა, თურქეთის რესპუბლიკა

ლიტერატურის მიმოხილვაში მოტანილია მონაცემები მუდმივი კანკემა ინსულინური ინფუზიის - ინსულინური პომპით თერაპიის გავლენა შაქრიანი დიაბეტით პაციენტებზე. სტატია მოიცავს შაქრიანი

დიაბეტის ეპიდემიოლოგიას, მონაცემებს ინსულინური პომპით თერაპიის გავლენის შესახებ კოგნიტიურ ფუნქციებსა და მეტაბოლურ პარამეტრებზე შაქრიანი დიაბეტით პაციენტებში. შესწავლილია 132 წყარო, მათგან 39 უახლესი სრული კვლევა და მეტაანალიზი. ნაჩვენებია ინსულინური პომპის უპირატესობანი და ნაკლოვანებები. სხვადასხვა წყაროში ერთხმად მიუთითებენ გლიკოზირებული ჰემოგლობინის გაუმჯობესების შესახებ მუდმივი კანკემა ინსულინური ინფუზიის შემდგომ. შედარებულია ეს უკანასკნელი და ინსულინის ყოველდღიური მრავალჯერადი ინიექცია. ლიტერატურის მიმოხილვა მოიცავს Pub Med-, Science Direct-, Springer- და Google-Scholar-ის ელექტრონული ბაზების 10-წლიანი პერიოდის მონაცემებს შაქრიანი დიაბეტის სხვადასხვა მეთოდით მკურნალობის შესახებ.

EFFECT OF OBESITY PRESENCE ON INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 AND ENDOSTATIN IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Martovytskyi D., Kravchun P., Shelest O.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Myocardial infarction (MI) leads to complex changes in the structure of the damaged and intact myocardium. Dilation of the left ventricle and thinning of the damaged tissue are the most significant structural changes that increase the risk of further complications. One of the leading mechanisms in the healing process in MI is the change of tissue metabolism and intensity of angiogenesis, resulting in left ventricular myocardial remodeling. Obesity is the important comorbidity in cardiovascular diseases [1]. Unfortunately, there are only limited treatment options for improvement of metabolic status and prevention of cardiovascular events in comorbid pathology [2].

Regulators of metabolic processes with direct effect on various tissues and organs include insulin-like growth factor-1 (IGF-1), a peptide hormone that resembles insulin by structure and actively participates in anabolic reactions in connective tissue, muscles and heart. The main amount of IGF-1 is synthesized by the liver cells, but there are other types of cells that are also capable of producing IGF-1, in particular cardiomyocytes and endotheliocytes. The number of receptors for IGF-1 in the vascular endothelium is even greater than that for insulin receptors.

Unlike insulin, which is not produced in the tissues of the cardiovascular system, the local secretion of IGF-1 occurs through autocrine or paracrine mechanisms. In vitro studies administration of IGF-1 to transgenic mice caused proliferation of smooth muscle cells and inhibition of apoptosis that lead to the stabilization of atherosclerotic plaque. There is evidence that IGF-1 reduces the proliferation of smooth muscle cells in the intact endothelium, but stimulates in the damaged ones. IGF-1 is known to participate in the synthesis of nitrogen monoxide (NO) in endothelial cells, causing additional vasodilation of the arteries. Thus, it seems likely that many atherosclerotic and proliferative changes in arteries occur through “mediation” by IGF-1.

It is known that prolonged hypersecretion of IGF-1, which is observed in patients with acromegaly, underlies the formation of

concentric hypertrophy of the myocardium and of an increase of the total mass of the heart [3]. According to Laplace’s law, the contractile possibilities of the cardiac muscle gradually decrease and the dilatation of all chambers of the heart develops, which also inevitably leads to heart failure. In addition, patients with hypersecretion of IGF-1 are 4-5 times more likely to develop hypertension and dyslipidemia in comparison with the general population, that accelerates the development of cardiovascular diseases.

Pilot studies have shown that the administration of exogenous IGF-1 to patients with severe heart failure (including patients with dilated cardiomyopathy) may improve structural changes in the myocardium and reduce the functional class of heart failure [4]. Resistance to IGF-1 is reported to be associated with a change of the thickness of the intima-media complex of the vascular wall in obesity [5].

People with cardiac ischemia, overweight and obesity of the I-II degrees have a lower risk of both general and cardiovascular mortality in comparison with normal and low weight persons [6]. Whether IGF-1 plays a protective role in the heart in these patients is not known yet.

The endogenous angiogenesis inhibitor, endostatin, was discovered in 1997 in the cultured media of hemangioblastoma cells [7]. Endostatin neutralization is known to promote angiogenesis in the myocardium, dramatically induce tissue fibrosis and remodeling, leading to worse outcomes. These results suggest that angiogenesis therapy may not be beneficial in the left ventricle (LV) remodelling after MI [8], nevertheless angiogenesis is believed to have a beneficial effect on LV remodelling after MI [9], therefore our study is necessary to reveal the effects of angiogenesis markers on LV remodelling.

The aim of the study - to study the markers of angiogenesis - IGF-1 and endostatin - in patients with acute MI according to the presence or absence of obesity.

Material and methods. The study involved 105 patients with acute MI and obesity who were treated in the infarction department (mean age 64.6±7.4years). 55 of them had acute MI with obesity and 60 patients – acute MI without obesity. The groups studied were comparable by sex and age. The control group consisted of 20 healthy persons of corresponding age and sex.

MI was diagnosed according to the present guidelines (European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, 2017).

Obesity was diagnosed according to American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for Comprehensive Medical Care of Patients With Obesity, 2016. Body mass index (BMI) was 18.5 to 24.9 kg/m² for normal weight and 30 kg/m² for obesity.

All patients underwent echocardiography with measurement of end-diastolic diameter (EDD), end-systolic diameter (ESD), end-systolic volume (ESV), end-diastolic volume (EDV), ejection fraction (EF). Echocardiography was performed by standard techniques with transducer (Siemens ACUSON X150).

ELISA was used for detection of the levels of troponin I (VEDALAB, France), total cholesterol (BIOCON, Germany), IGF-1 (MEDIAGNOST, Germany) and endostatin (BIOMEDICA, Austria).

Statistical processing was carried out using the program STATISTICA 7.0. Correlation analysis was performed by Spearman. Data are presented as M±m, where M – is mean

and m – is standard error of mean. Significant differences were considered at p<0.05.

Results and their discussion. Patients with MI showed increased levels of IGF-1 as compared to the control group (p<0.05) (Table 1). ePatients with MI and obesity also had significantly higher levels of IGF-1 as compared to the controls (180.64±12.2ng/ml, 114.3±7.2 ng/ml, accordingly).

The levels of IGF-1 in obese MI patients were statistically significantly higher than in the serum of non-obese patients with MI (p<0.05). Either obese or non-obese patients with MI showed higher endostatin levels than controls (p<0.05).

However, on the contrary to IGF-1 the levels of endostatin in the group of patients with MI and obesity were lower, than in the group of MI without obesity (148.26±6.04pmol/l and 169.83±8.39 pmol/l, accordingly, p<0.05).

Obese and non-obese patients with acute MI had higher levels of total cholesterol, triglycerides (TG), low-density lipoproteins (LDL), very-low-density lipoproteins (VLDL), atherogenic coefficient (AC) and lower levels of high-density lipoproteins (HDL) as compared to controls (p<0.05). Comparison of lipid profile parameters in acute MI patients with obesity showed significant differences in triglycerides (p<0.05).

Correlation analysis in the group of the persons with MI and obesity revealed a presence of positive association between BMI and IGF-1 (r=0.21, p<0.05). Both in patients with MI and obesity and without obesity BMI correlated with endostatin (r=0.22, r=0.2, p<0.05) (Table 2, 3).

Table 1. Parameters of metabolism and angiogenesis in MI and concomitant obesity

Parameter	Patients with MI and obesity (n=22)	Patients with MI (n=24)	Controls (n=20)
IGF-1, ng/ml	180.64±12.2 #*	128.76±8.1 *	114.3±7.2
Endostatin, pmol/l	148.26±6.04 #*	169.83±8.39 *	130.05±7.3
Troponin I, mmol/l	4.67±0.74 #*	4.0±0.95*	0.09
Total cholesterol, mmol/l	5.18±0.18 *	5.05±0.25 *	4.4±0.15
HDL, mmol/l	1.17±0.03 *	1.12±0.04 *	1.37±0.03
Triglycerides, mmol/l	2.04±0.06 #*	1.7±0.11 *	0.56±0.01
LDL, mmol/l	3.12±0.2 *	3.02± 0.21 *	2.18±0.14
VLDL, mmol/l	0.86±0.03 *	0.81±0.06 *	0.28±0.01
Atherogeniccoefficient	3.63±0.21 *	3.42±0.24 *	2.42±0.11

note: * – p<0.05 as compared to controls, # – p<0.05 as compared to patients with MI, HDL – high-density lipoproteins, LDL – low-density lipoproteins, VLDL – very-low-density lipoproteins

Table 2. Correlation between the parameters of echocardiography and biochemical data for patients with myocardial infarction comorbidant obesity

Parameter	IGF-1	Endostatin	Troponin I	Total cholesterol
Troponin I	0,36*	0,06	–	-0.02
Total cholesterol	-0.23*	0.01	-0.02	–
EDD	-0.21*	0.24*	0.13	0.07
ESD	-0.22*	0.35*	0.11	0.03
ESV	-0.24*	0.25*	0.1	-0.04
EDV	-0.25*	0.27*	0.12	0.02
EF	0.1	0.03	0.03	0.12
Interventricular septum thickness	0.44*	-0.08	0.18	0.01
BMI	0.21*	0.22*	0.01	0.22*

note: * – p<0.05

Table 3. Correlation between the parameters of echocardiography and biochemical data for patients with myocardial infarction without obesity

Parameter	IGF-1	Endostatin	Troponin I	Total cholesterol
Troponin I	0,35*	-0,19	–	-0.12
Total cholesterol	-0.24*	0.15	-0.12	–
EDD	-0.21*	0.38*	0.13	0.14
ESD	-0.24*	0.4*	0.11	0.05
ESV	-0.37*	0.28*	0.05	0.09
EDV	-0.29*	0.28*	0.13	0.17
EF	0.45*	-0.15	-0.27	0.08
Interventricular septum thickness	0.52*	0.13	0.23	0.03
BMI	0.14*	0.2*	-0.29	0.08*

note: * – $p < 0.05$

In patients with MI and obesity we observed negative correlation between IGF-1 and cardiohaemodynamic parameters: EDD ($r = -0.21$, $p < 0.05$), ESD ($r = -0.22$, $p < 0.05$), ESV ($r = -0.24$, $p < 0.05$), EDV ($r = -0.25$, $p < 0.05$) and positive correlations between IGF-1 and troponin I ($r = 0.36$, $p < 0.05$) and interventricular septum thickness ($r = 0.44$, $p < 0.05$).

On the contrary to IGF-1 endostatin showed positive correlations with cardiohaemodynamic parameters: EDD ($r = 0.24$, $p < 0.05$), ESD ($r = 0.35$, $p < 0.05$), ESV ($r = 0.25$, $p < 0.05$), EDV ($r = 0.27$, $p < 0.05$), endostatin whereas in patients with MI correlated stronger with EDD, ESD, ESV and EDV ($r = 0.38$, $r = 0.4$, $r = 0.28$, $r = 0.28$, $p < 0.05$). Total cholesterol positively correlated with BMI ($r = 0.22$, $p < 0.05$) in patients with MI and obesity and did not correlate in patients without obesity.

Increased risk of cardiovascular events is observed both in excess and deficiency of IGF-1. The number of studies have shown a positive relationship between IGF-1 and atherosclerosis. On the other hand, a low level of IGF-1 is a predictor of MI and mortality, confirming the positive effects of IGF-1 – anti-apoptotic, antioxidative and stabilizing of atherosclerotic plaque, though in large prospective cohort studies these data were not confirmed [2].

In the present study levels of IGF-1 in MI and obesity were more increased as compared to the patients with MI. Similar findings have been found in other studies [10], that suggest the role of IGF-1 in atherogenesis in the intima of the vessels in MI and obesity.

Our study also demonstrated a relationship between BMI and IGF-1. These data did not contradict results of Jessica M. Faupel-Badger [11]. The increase of IGF-1 was positively associated with the severity of dyslipidemia. The obtained results testify to involvement of IGF-1 in the pathogenesis of atherosclerosis.

Patients with MI and obesity showed lower levels of endostatin as compared to non-obese. Thus, obesity leads to decrease of angiogenesis inhibitor factor activity and activation of angiogenesis promoter.

The obtained correlations indicate the relationship between serum changes of endostatin and IGF-1 and remodelling of the left ventricular myocardium, confirming the notion, that IGF-1 is involved in hypertrophy of myocardium, that is also demonstrated by other investigations [12].

Conclusions. Our findings demonstrate that patients with acute MI have increased IGF-1 and endostatin in comparison with the controls. The presence of obesity is accompanied by an increase of angiogenesis activator IGF-1 and decrease of angiogenesis inhibitor endostatin.

High activity of IGF-1 is accompanied by increase of proatherogenic lipids and thickening of the wall of the left ventricle in patients with MI and obesity, whereas hyperendostatinemia is associated with left ventricle dilation.

REFERENCES

- Bernhard R. Accelerated renal function decline in obese post myocardial infarction patients – is weight reduction per se an adequate therapeutic consequence? *European Journal of Preventive Cardiology* 2018, Vol. 25(1) 87–89.
- Anette Varbo, Jacob J. Freiberg, and Borge G. Nordestgaard. Remnant Cholesterol and Myocardial Infarction in Normal Weight, Overweight, and Obese Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clinical Chemistry* 2018 Vol.64(1) 219-230.
- Шпагина О.В., Бондаренко И.З., Куклина М.Д. Манченко О.В., и др. Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1 в прогнозе течения ИБС у пациентов с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2014; (4); 33-40
- Ahmad Hazem, Mohamed B Elamin, Irina Bancos, German Malaga, et al. Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* (2012) 166. 13–20.
- Shuang Liang, Yanyan Hu, Caihong Liu, Jianhong Qi, Guimei Li. Low insulin-like growth factor 1 is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in Chinese nondiabetic obese children and adolescents: a cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease*. 2016. Vol 112 (15) Ibrahim Akin and Christoph A Nienaber. “Obesity paradox” in coronary artery disease. *World Journal of Cardiology*. Vol.7(10); 2015. PMC 4620071.
- Kashi Javaherian, Tong-Young Lee, Robert M. Tjin Tham Sjin, George E. Parris, Lynn Hlatky. Two endogenous antiangiogenic inhibitors, endostatin and angiostatin, demonstrate biphasic curves in their antitumor profiles. *Dose Response*. 2011; 9 (3): 369–376. PMID: PMC3186931.
- Jeffrey J. Rice, Pär Gerwins and Witold W. Kilariski. Mechanisms of angiogenesis: perspectives from antiangiogenic tumor therapies. *Current Angiogenesis*, 2012, 1, 139-147.
- Maemura K. Role of Endostatin in Cardiovascular Remodeling. *Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2010 Vol.74: 45-46
- Yusuke Higashi, Henry C. Quevedo, Summit Tiwari, Sergiy Sukhanov, Shaw-Yung Shai, et al. The interaction between IGF-1, atherosclerosis and vascular aging. *Front Horm Res*. 2014; 43: 107–124. PMID: 24943302
- Jessica M. Faupel-Badger, David Berrigan, Rachel Ballard-Barbash, Nancy Potischman. Anthropometric correlates of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3) levels by race/ethnicity and gender. *Ann Epidemiol*. 2009; 19(12): 841–849.

11. Arnold Piek, Weijie Du, Rudolf A. de Boer & Herman H. W. Silljé. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? Critical reviews in clinical laboratory sciences 2018, vol. 55, no. 4, 246–263.

SUMMARY

EFFECT OF OBESITY PRESENCE ON INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 AND ENDOSTATIN IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Martovytskyi D., Kravchun P., Shelest O.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Aim of the study - to study the markers of angiogenesis—IGF-1 and endostatin – in patients with acute myocardial infarction according to the presence or absence of obesity.

The study involved 105 patients with acute myocardial infarction (MI) with concomitant obesity who were treated in the infarctional department (mean age 64.6±7.4 years), 55 of them – with acute MI with comorbidant obesity and 60 patients – with acute MI without obesity. The groups were comparable by sex and age. The control group consisted of 20 healthy persons of corresponding age and sex.

In obese and non-obese patients with MI the levels of IGF-1 were statistically significantly higher than those of persons in the control group ($p<0.05$). The levels of IGF-1 in acute MI with obesity were statistically significantly higher than in the serum of patients with MI without obesity (180.64±12.2 ng/ml and 128.76±8.1 ng/ml, accordingly, $p<0.05$).

Patients with acute MI showed increased IGF-1 and endostatin in comparison with the controls. The presence of obesity in MI was accompanied by an increased IGF-1 and decreased endostatin as compared to patients with MI.

In patients with MI and obesity, high activity of IGF-1 was accompanied by high levels of proatherogenic lipids with reduced volumes and thickening of the interventricular wall of the left ventricle. Unlike IGF-1 hyperendostatinemia was associated with left ventricle dilation.

Keywords: endostatin, insulin-like growth factor-1, myocardial infarction, obesity.

РЕЗЮМЕ

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1 И ЭНДОСТАТИН У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ОЖИРЕНИЯ

Мартовицкий Д.В., Кравчун П.Г., Шелест А.Н.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилось изучить маркеры ангиогенеза – инсулиноподобный фактор роста-1 и эндостатин, у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия или отсутствия ожирения.

В исследовании приняли участие 105 пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) с сопутствующим ожирением,

которые лечились в инфарктном отделе (средний возраст 64,6±7,4 года), 55 из них с острым ИМ и сопутствующим ожирением и 60 пациентов с острым ИМ без ожирения. Контрольная группа состояла из 20 здоровых лиц соответствующего возраста и пола.

Установлено, что у пациентов с ИМ с ожирением и без ожирения уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и эндостатина были выше, чем у лиц контрольной группы ($p<0,05$). Уровень ИФР-1 при остром ИМ с ожирением был статистически достоверно выше, чем в сыворотке пациентов с ИМ без ожирения (180,64±12,2 нг/мл и 128,76±8,1 нг/мл, соответственно, $p<0,05$).

У больных ИМ с ожирением были увеличены показатели ИФР-1 и уменьшены показатели эндостатина в сравнении с больными острым ИМ без ожирения.

Выявлено, что у пациентов с ИМ и ожирением повышение активности ИФР-1 сопровождалось высоким уровнем проатерогенных липидов, уменьшенными объемами полостей сердца и утолщением межжелудочковой стенки левого желудочка. Гиперэндостатинемия ассоциировалась с дилатацией левого желудочка.

რეზიუმე

ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი-1 და ენდოსტატინი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით პაციენტებში სიმსუქნეზე დამოკიდებულებით

დ. მარტოვიცკი, პ. კრავჩუნი, ა. შელესტი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანგიოგენეზის მარკერების – ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორ-1-ის და ენდოსტატინის შესწავლა მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით პაციენტებში სიმსუქნის არსებობა/არარსებობაზე დამოკიდებულებით.

კვლევაში ჩართული იყო მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით (მმი) 105 პაციენტი თანამდევით სიმსუქნით, საშუალო ასაკი – 64,6±7,4 წელი, მათ შორის 55 - მწვავე ინფარქტით და სიმსუქნით, 60 – მწვავე ინფარქტით სიმსუქნის გარეშე. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა შესაბამისი ასაკისა და სქესის 20 ჯანმრთელმა პირმა.

დადგინდა, რომ მმი-თ პაციენტებში სიმსუქნით და სიმსუქნის გარეშე ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორ-1-ის (იზფ) და ენდოსტატინის დონე უფრო მაღალია, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში ($p<0,05$). იზფ-1-ის დონე მმი-ით და სიმსუქნით პაციენტებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ მეტია, ვიდრე სიმსუქნის არმქონე პაციენტებში (180,64±12,2 ნგ/მლ, 128,76±8,1 ნგ/მლ, შესაბამისად, $p<0,05$). მმი-ით და სიმსუქნით პაციენტებში მომატებულია იზფ-1-ის მაჩვენებლები და შემცირებულია ენდოსტატინის მაჩვენებლები, მმი-ით და სიმსუქნის გარეშე პაციენტებთან შედარებით.

დადგენილია, რომ პაციენტებში მმი-ით და სიმსუქნით იზფ-1-ის მაღალ აქტივობას თან ახლავს პროატეროგენული ლიპიდების დონის ზრდა, გულის ღრუების მოცულობათა შემცირება და მარცხენა პარკუჭის პარკუჭთაშუა ძვიდის გასქელება. ამასთან, შიპერენდოსტატინემია ასოცირებულია მარცხენა პარკუჭის დილატაციასთან.

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПАРАМЕТРЫ ЛИПИДНО-УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

Бабак О.Я., Башкирова А.Д.

Харковский национальный медицинский университет, Украина

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется высокой распространенностью, выявляется у 20-30% населения западноевропейских стран и США и у 15% населения Азии. [3]. НАЖБП увеличивает общую смертность у больных в сравнении с общей популяцией того же возраста и пола. Основными факторами смертности пациентов с НАЖБП являются кардио-васкулярные заболевания (25%) [1]. По данным G. Marchesini et al. [8] 67% пациентов с НАЖБП страдают от избыточной массы тела; 57% имеют нарушения толерантности к глюкозе; 47% - гипертриглицеридемия; 27% - низкий уровень альфа-холестерина; 17% - гипертоническую болезнь (ГБ).

По причине ГБ страдает 30-35% взрослого населения мира [11]. На сегодняшний день особое внимание уделяется изучению НАЖБП в сочетании с ГБ, так как развитие данной патологии повышает риск развития осложнений кардиоваскулярных заболеваний и смертности пациентов [12].

Патогенез НАЖБП включает в себя большое количество патогенетических механизмов, ассоциированных с избыточной массой тела и инсулинорезистентностью: оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, изменение секреции адипоцитокинов [13].

Следует обратить внимание, что точные механизмы, с участием которых НАЖБП способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, по-прежнему остаются предметом исследований. В этом аспекте, особый интерес заслуживают данные о том, что возраст дебюта сердечно-сосудистых событий у пациентов с НАЖБП колеблется в диапазоне от 45 до 65 лет, а диагноз НАЖБП ассоциируется с атерогенной дислипидемией. Отмеченные взаимосвязи сохраняются и после коррекции некоторых метаболических нарушений и НОМА-IR, что свидетельствует о возможной независимой патофизиологической ассоциации НАЖБП с дислипидемией [10].

Долгое время «золотым стандартом» диагностики НАЖБП являлась биопсия печени, метод позволяющий оценить наличие патогномичных морфологических признаков, определить изменения структуры органа и степень развития соединительной ткани [18]. Однако данный метод имеет ряд недостатков, первым из которых является инвазивность. Проведение биопсии связано с риском развития осложнений, наиболее частым из них является боль в животе (примерно 25% случаев). На долю осложнений, требующих госпитализацию пациентов или продление срока стационарного наблюдения, приходится от 1 до 3% случаев. Согласно анализу структуры и этиологии осложнений, ассоциированных с проведением биопсии, частота развития осложнений возрастает при увеличении объема биоптата, числа процедур и проведении биопсии у пациентов с наличием противопоказаний к ее выполнению [16].

Наиболее доступным из неинвазивных методов диагностики стеатоза печени служит ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. УЗИ - лучший метод первой линии диагностики НАЖБП, поскольку обеспечивает получение дополнительной диагностической информации. Уровень доказательности A1 [6].

Все пациенты с НАЖБП и избыточной массой тела имели признаки инсулинорезистентности (ИР), которая оценивается посредством определения индекса НОМА-IR [17]. В качестве неинвазивных диагностических маркеров при измерении количественных характеристик ИР на фоне различий в уровне активности синтеза адипонектина, чувствительность и специфичность показателей НОМА-IR и коллагена 4 составили 94% и 74%, соответственно [15]. В настоящее время доказано, что ИР и эндотелиальная дисфункция являются звеньями одной цепи и играют значимую роль в формировании метаболических нарушений и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний. Именно эндотелиальная дисфункция приводит к формированию атеросклероза и обуславливает развитие атеротромбоза [9].

Согласно рекомендациям [6] по диагностике и лечению НАЖБП, наиболее проверенными шкалами для оценки стеатоза является индекс ожирения печени (fatty liver index; FLI), SteatoTest и шкала содержания жира при НАЖБП (NAFLD liver fat score). Их внешняя валидность подтверждена в общей популяции и у лиц с ожирением, они дают возможность с различной степенью точности прогнозировать результаты и смертность, связанные с метаболическими, печеночными и сердечно-сосудистыми проявлениями. Эти показатели связаны с ИР и позволяют с точностью прогнозировать наличие стеатоза. NAFLD liver fat score включает такие показатели, как метаболический синдром (МС) и сахарный диабет типа 2, уровень инсулина сыворотки крови, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и соотношение АСТ/Аланинаминотрансферазы (АЛТ) [7].

Одним из неблагоприятных факторов, способствующих формированию кардиоваскулярного риска при НАЖБП на фоне ГБ, является низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), в метаболизме которого ведущую роль играет активность эндотелиальной липазы (ЭЛ), что происходит под контролем микро-РНК [5].

ЭЛ идентифицирована как новый член семейства триглицеридов и очень схожа с липопротеинлипазой и печеночной липазой, но является более чувствительным маркером гидролиза фосфолипидов. ЭЛ является единственной липазой, которая синтезируется эндотелиальными клетками. Данные лабораторных исследований показали, что ЭЛ может играть ключевую роль в модуляции метаболизма ЛПВП и способствует метаболизму атерогенных апо-В-содержащих липопротеинов. Увеличение плазменной концентрации ЭЛ связывают с повышением триглицеридов и концентрации аполипопротеина В в плазме крови. Данные факты свидетельствуют, что ЭЛ является одним из нескольких ключевых регуляторных ферментов липидного обмена [14]. Таким образом следует отметить, что ЭЛ - новый маркер кардиоваскулярного риска, который тесно связан с дислипидемией, ИР и практически не изучен в случаях НАЖБП на фоне ГБ.

Целью исследования явилось определение наличия взаимосвязи между антропометрическими характеристиками, параметрами липидно-углеводного метаболизма, уровнем эндотелиальной липазы сыворотки крови в зависимости от

степени стеатоза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Национального института терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины в рамках научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины №1 Харьковского национального медицинского университета «Клиническое значение маркеров воспаления и метаболических нарушений у больных НАЖБП с учетом коморбидности».

Исследование одобрено этической комиссией Харьковского национального медицинского университета (протокол №7 от 15.09.2016 г.) и проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследовано 60 больных НАЖБП на фоне ГБ и избыточной массы тела. Диагноз НАЖБП установлен согласно критериям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [2] и Европейских рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП [6]; диагноз ГБ - согласно клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии (2013) Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC). Диагноз стеатогепатита устанавливали на основании ультразвуковых данных и печеночных трансаминаз.

В связи с тем, что была гипотезирована связь между выраженностью стеатоза и нарушениями липидного статуса у пациентов с НАЖБП, избыточным весом и ГБ [4], проведено деление обследованных пациентов на три группы: с ГБ без повышения NAFLD liver fat score (I группа, n=16), со стеатозом на фоне ГБ (II группа, n=20), со стеатозом на фоне ГБ и с лабораторными признаками стеатогепатита (III группа, n=24). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц.

Критериями исключения являлись: острые и хронические воспалительные процессы любой локализации в период обострения; возраст старше 60 лет и моложе 45; ожирение III степени и выше; диффузные заболевания соединительной ткани; онкологические заболевания; симптоматические гипертензии; вирусные (HBV-, HCV-, HDV), токсические и медикаментозные гепатиты; злоупотребление алкоголем (более 30г этанола или 3,75 алкогольных юнитов в день для мужчин и 20 г или 2,5 алкогольных юнитов для женщин); сахарный диабет I типа; ГБ III стадии и выше; данные анамнеза о болезни Вильсона-Коновалова, идиопатический гемохроматоз и врожденная недостаточность α 1-антитрипсина; ИБС с постинфарктным кардиосклерозом; сердечная недостаточность III стадии; гипо- и гипертиреоз; отказ пациента на любом этапе исследования.

УЗИ органов брюшной полости проводили с помощью ультразвуковых диагностических систем с доплером LOGIQ 5 США (№ 1822SU6, 2003г.) и Vivid 3 США (зав. № 6009, в 2004 г.).

Для идентификации стеатоза печени использован индекс жира печени (NAFLD liver fat score) по формуле: $\text{NAFLD liver fat score} = -2,89 + 1,18 \times \text{Метаболический синдром (да=1/нет=0)} + 0,45 \times \text{СД 2 типа (да=2/нет=0)} + 0,15 \times \text{инсулин (mU/L)} + 0,04 \times \text{АСТ (U/L)} - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ}$.

Всем больным определяли индекс массы тела (ИМТ). Измеряли артериальное давление (АД) по стандартному аускультативному методу (офисное измерение), используя сфигмоманометр №31304500 (Erka, Chemnitz, Германия).

С целью контроля питания проведено анкетирование для установления данных по употреблению 15 основных «за-

прещенных» продуктов питания. Предложенные ответы включали варианты частоты употребления продуктов ежедневно; - несколько раз в неделю, - несколько раз в месяц, - несколько раз в год; - никогда, и имели градацию баллов от 4 до 0, соответственно. Сумма баллов оценивалась как: 0-15 - коэффициент 0: диетические рекомендации выполнялись почти без срывов; 15-30 - коэффициент 1: диетические рекомендации выполнялись с редкими срывами; 30-45 - коэффициент 2: диетические рекомендации выполнялись с частыми срывами; 45-60 - коэффициент 3: диетические рекомендации практически не соблюдались.

Всем больным с целью исключения алкогольного генеза НАЖБП проводилось анкетирование, определение алкогольных юнитов по формуле:

$\text{количество единиц алкоголя} = \text{количество (литры)} \times \text{крепость (\%)} \times 0,789$

Злоупотребление алкоголем исключалось по показателям меньше, чем 30 г этанола или 3,75 алкогольных юнитов в день для мужчин (14 юнитов в неделю) и 20 г или 2,5 алкогольных юнитов для женщин (8 юнитов за неделю).

Концентрацию глюкозы в образцах венозной крови определяли фотометрическим методом с помощью автоматического биохимического анализатора - фотометр общего назначения «Humalyzer 2000» (зав. № 18300 - 5397, Германия). Для оценки долгосрочной компенсации углеводного обмена определяли концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA1c) с использованием набора «Реагент» (Украина) по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Концентрацию инсулина определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов DRG (США).

Для количественной оценки степени выраженности ИР использовали математическую модель НОМА-ИР:

$\text{НОМА-ИР} = (\text{инсулин крови натощак (Ед/мл)} \times \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)})/22,5$.

Значение $\text{НОМА-ИР} \geq 2,77$ расценивали как наличие ИР.

Показатели липидного профиля исследовали ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Humalyzer 2000» (зав. № 18300 - 5397, Германия) с использованием набора реактивов фирмы «Human» и «Cormay» (Германия).

Концентрацию ЭЛ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Aviscera Bioscience INC (США).

Статистическую обработку данных исследования проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 7.0 с использованием стандартных методов вириционной статистики.

Результаты и их обсуждение. Показатели выраженности стеатоза печени представлены в таблице 1.

Разница в группах по выраженности НАЖБП проявляется в виде прогрессивного роста соотношения АЛТ/АСТ за счет увеличения АЛТ. Необходимо отметить высокие значения щелочной фосфатазы у пациентов с признаками стеатогепатита. Отмечается достоверная разница в группах по суррогатному коэффициенту NAFLD liver fat score, что также включает чувствительность к инсулину, достоверно ($p=0,002$) увеличивается от группы к группе (рис. 1).

В качестве дополнительного фактора, способного углублять нарушения обмена липидов при стеатозе, обращает на себя внимание достоверная тенденция к повышению уровня щелочной фосфатазы от группы к группе, максимальная концентрация которой зарегистрирована при стеатогепатите.

Таблица 1. Показатели выраженности стеатоза печени

Параметры	I группа, n=16		II группа, n=20		III группа, n=24	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
АЛТ, Ед/л	22,44*	6,29	24,65*	7,19	62,54*	40,78
АСТ, Ед/л	24,56*	7,84	22,90*	10,18	38,71*	20,70
АЛТ/АСТ	0,95*	0,26	1,19*	0,38	1,75*	0,77
NAFLD liver fat score	-0,308*	1,14	2,308*	2,43	4,48*	3,21
Щелочная фосфатаза, нмоль/с.л	1422,50*	302,46	1457,13*	384,29	1834,06*	690,13

примечание * - разница показателей между группами статически значима ($p < 0,05$)

Таблица 2. Антропометрические параметры, показатели артериального давления с учетом выраженности стеатоза печени

Параметры	Контроль, n=20		I группа, n=16		II группа, n=20		III группа, n=24	
Рост, см	171,15	5,64	167,94	10,02	173,40	9,48	174,63*	7,92
ИМТ	21,44	1,57	25,91*	3,42	30,00*	2,79	29,04*	5,44
ОТ, см	75,50	6,83	79,31*	8,58	98,08*	10,53	104,10*	8,67
ОТ/Рост	0,44	0,03	0,47*	0,04	0,57*	0,05	0,60*	0,04
САТ, мм рт.ст.	116,00	4,17	161,56*	17,77	163,89*	17,54	169,17*	22,20
ДАТ, мм рт.ст.	73,50	5,16	101,56*	7,47	102,78*	8,26	101,46*	9,94

примечание: * - разница по показателям относительно контрольной группы статически значима ($p < 0,05$)

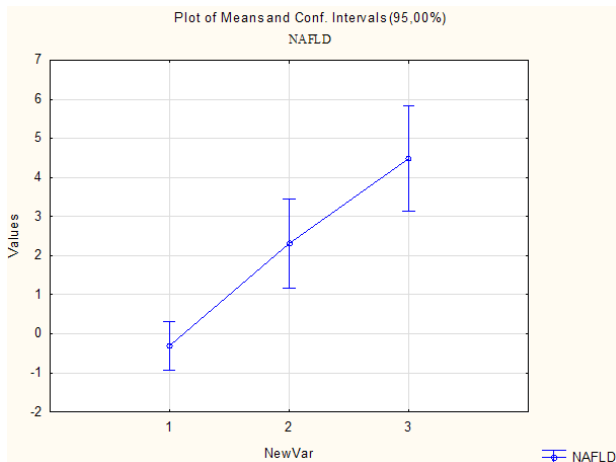


Рис. 1. Значение индекса NAFLD liver fat score в группах, распределенных по соотношению печеночных трансаминаз

Согласно данным таблицы 2, ИМТ увеличивается от нормального значения в группе сравнения к избыточному весу

при стеатозе печени. Значимым является, что, несмотря на отсутствие достоверной разницы в показателях ИМТ у пациентов со стеатозом и признаками стеатогепатита, у последних окружность талии и отношение окружности талии к росту является достоверно больше: у пациентов со стеатогепатитом выраженность абдоминального жира больше, чем у больных стеатозом.

Как видно из представленных в таблице данных, пациенты по уровню систолического и диастолического артериального давления не отличаются независимо от наличия и выраженности стеатоза, однако имеют достоверную гипертензию как в сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$), так и по классификации.

Поскольку параметры липидограммы являются ключевыми в понимании печеночного жира, их тщательный анализ показал, что уровень общего холестерина уже повышен у пациентов с гипертонической болезнью без повышения NAFLD liver fat score даже при избыточной массе тела, которые представлены в таблице 3. При этом во время увеличения ИМТ и абдоминального жира достоверно увеличивается концентрация триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП.

Таблица 3. Показатели липидного обмена в зависимости от выраженности стеатоза печени

Параметры	Контроль, n=20		I группа, n=16		II группа, n=20		III группа, n=24	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Общий холестерин, ммоль/л	3,85	0,77	5,25	1,47	5,74	0,85	5,80	1,42
ТГ, ммоль/л	0,92	0,16	1,13*	0,38	1,70*	0,83	1,96*	0,67
ЛПВП, ммоль/л	1,77	0,28	1,47*	0,42	1,42*	0,30	1,20*	0,27
ЛПНП, ммоль/л	2,36	0,46	3,45*	1,41	3,34*	0,85	3,75*	1,25
ЛПОНП, ммоль/л	0,38	0,05	0,56	0,16	0,70*	0,40	0,92*	0,34
ЭЛ, нг/мл	8,23	2,47	10,54*	2,69	13,21*	3,59	13,71*	3,71

примечание: * - разница показателей относительно контрольной группы статически значима ($p < 0,05$)

Таблица 3. Параметры, которые ассоциируются с выраженностью стеатоза печени

Параметры	Контроль, n=20		I группа, n=16		II группа, n=20		III группа, n=24	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Питание (анкетирование)	2,36	0,81	2,57	0,53	2,64	1,15	2,08	0,86
Алко юниты	4,26	2,27	4,29	1,82	6,39*	2,99	6,62*	2,98

примечание * - разница показателей относительно контрольной группы статически значимая ($p < 0,05$)

Таблица 4. Показатели углеводного обмена в зависимости от выраженности стеатоза печени

Параметры	I группа, n=16		II группа, n=20		III группа, n=24	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Глюкоза крови, ммоль/л	5,01	0,60	6,32*	1,75	5,73*	0,91
Инсулин крови, мкМЕ/мл	17,77	6,86	24,51*	9,49	33,28*	13,82
НОМА-IR	3,61	1,80	7,02*	4,76	8,35*	5,25
НbA1C, %	5,40	0,63	6,64*	1,76	5,79*	0,49

примечание: * - разница показателей между группами статически значимая ($p < 0,05$)

Что касается ЛПВП, то у пациентов I группы их уровень не достигает протективного уровня и является достоверно наименьшим у больных стеатогепатитом.

Концентрация ЭЛ, участвует в метаболизме ЛПВП и самая низкая у пациентов группы контроля (не превышает 10 ммоль/л) и достоверно возрастает от группы контроля к группе с гипертонической болезнью без повышения NAFLD liver fat score. Достоверно ($p < 0,01$) выше концентрация ЭЛ при стеатозе с гипертонией и при стеатогепатите ($p < 0,03$) в срав-

нении с теми, кто страдает ГБ без повышения NAFLD liver fat score. При этом различия уровня эндотелиальной липазы в зависимости от выраженности стеатоза не установлено.

Следует отметить, что одним из факторов, провоцирующих стеатоз, является количество потребления алкоголя, которое является достоверно повышенным у тех, кто имеет стеатоз и стеатогепатит, однако не отличается в группе контроля и пациентов с ГБ без повышения NAFLD liver fat score (таблица 3).

Достоверной разницы в соблюдении режима питания в

Таблица 5. Исследуемые параметры в зависимости от наличия нарушений метаболического обмена

Параметры	Нарушения метаболического обмена “-“		Нарушения метаболического обмена “+”		p
	Mean, n=18	SD	Mean, n=42	SD	
Рост, см	168,11	9,77	174,29	8,57	0,02
ИМТ	26,07	3,34	29,58	4,46	0,00
ОТ, см	80,00	8,32	102,12	9,50	0,00
ОТ/Рост	0,48	0,04	0,59	0,05	0,00
Алко юниты	4,71	2,41	6,44	2,90	0,03
Питание (анкетирование)	2,83	0,79	2,88	1,02	0,86
АЛТ\АСТ	0,95	0,27	1,52	0,70	0,00
АЛТ, Ед/л	22,39	6,38	46,43	36,18	0,01
АСТ, Ед/л	24,44	7,39	31,91	18,75	0,11
NAFLD liver fat score	-0,34	1,30	3,69	2,95	0,00
Холестерин общий, ммоль/л	5,27	1,46	5,79	1,18	0,15
ТГ, ммоль/л	1,17	0,39	1,87	1,05	0,01
ЛПВП, ммоль/л	1,45	0,42	1,29	0,30	0,13
ЛПНП, ммоль/л	3,37	1,33	3,62	1,13	0,50
ЛПОНП, ммоль/л	0,57	0,25	0,83	0,50	0,04
ЭЛ, нг/мл	10,19	2,18	12,43	3,23	0,009
Глюкоза крови, ммоль/л	5,06	0,58	6,03	1,41	0,01
Инсулин крови, мкМЕ/л	17,62	7,58	29,91	17,61	0,01
НОМА-IR	3,64	1,92	7,93	5,04	0,00
НbA1C, %	5,41	0,61	6,21	1,44	0,03
ЩФ, ммоль/л	1439,00	298,90	1666,43	1296,18	0,55

Таблица 6. Параметры множественной регрессии для прогнозирования стеатоза печени

Параметры	b*	Std.Err. - of b*	p-value
Инсулин крови, мкМЕ/л	1,227	0,120	0,000
АЛТ, Ед/л	0,240	0,020	0,000
ОТ, см	0,242	0,071	0,003
НbA1C, %	0,159	0,026	0,000
ИМТ	-0,050	0,032	0,134
ЛПНП, ммоль/л	-0,138	0,055	0,021
ДАТ, мм.рт.ст	-0,063	0,020	0,005
НОМА-IR	-0,491	0,129	0,001
ЛФ, ммоль/л	0,109	0,026	0,000
Триглицериды, ммоль/л	0,207	0,058	0,002
Алко юнити	-0,038	0,024	0,123
Глюкоза крови, ммоль/л	0,087	0,044	0,063
ЭЛ, нг/мл	-0,042	0,023	0,003
ОТ/Рост	-0,079	0,079	0,328

группах не установлено. Потребление алкоголя не отличалось в группах контроля и ГБ без повышения NAFLD liver fat score, однако достоверно превышало таковые в группах со стеатозом и стеатогепатитом. Впрочем, количество потребляемых алкогольных единиц не отличалось в зависимости от выраженности стеатоза.

В связи с тем, что печеночному стеатозу предшествует инсулинорезистентность, изучены соответствующие показатели углеводного обмена (таблица 4).

Таким образом, у пациентов с различной степенью стеатоза гликемия натощак является повышенной в сочетании с нарастающей гиперинсулинемией. При этом у пациентов с ГБ без повышения NAFLD liver fat score показатели уровня инсулина и глюкозы в крови не превышают референтных значений. Подобная тенденция отмечается в динамике индекса НОМА-IR и уровня НbA1C. Анализ углеводных параметров натощак по средним значениям и стандартным отклонениям свидетельствует о наличии у некоторых больных сахарного диабета типа 2, который может иметь отношение к патогенезу стеатоза на фоне дислипидемии.

Очевидно, что часть обследованных имела метаболические нарушения обмена, поэтому проведено распределение обследованных на следующие подгруппы: группа 0 - менее 3 компонентов, I группа - более 3 компонентов. Сравнение исследуемых параметров показало, что лица с метаболическими нарушениями обмена были выше ростом, имели более высокий показатель ИМТ, абдоминальное ожирение, были более инсулинорезистентны с достоверной проатерогенной дислипидемией. Разница в пищевых предпочтениях не выявлена, однако лица с нарушениями метаболического обмена достоверно больше потребляли алкоголь и имели признаки стеатогепатита. Уровень ЭЛ у этих пациентов был достоверно выше (таблица 5).

Множественный регрессионный анализ показал, что достоверная прогностическая модель ($p < 0,001$) выраженности стеатоза по NAFLD liver fat score включает параметры, которые представлены в таблице 6.

Выводы. Выраженность стеатоза печени непосредственно связана с избыточным весом, абдоминальным ожирением, но не отличается относительно систолического и диастолического артериального давления. Однако все пациенты имеют

гипертензию как в сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$), так и классификации 2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines.

Отмечается достоверная разница в группах по суррогатному коэффициенту NAFLD liver fat score, который учитывает чувствительность к инсулину, достоверно увеличивается от группы со стеатозом до группы со стеатогепатитом.

Все пациенты с НАЖБП на фоне ГБ имеют проатерогенный профиль липидограммы и повышенную концентрацию ЭЛ независимо от выраженности стеатоза печени. Однако липидные нарушения усугубляются по мере увеличения стеатоза в условиях повышения уровня щелочной фосфатазы и ассоциируются с ростом инсулинорезистентности.

Таким образом, уровень ЭЛ у пациентов со стеатозом на фоне ГБ значимо превышает таковой контрольной группы. Повышение эндотелиальной липазы ассоциируется с наличием метаболических нарушений обмена, что позволяет отнести ее к независимым маркерам атеросклеротического процесса и кардиоваскулярного риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barritt AS 4th, Gitlin N, Klein S, Lok AS, Loomba R, Malahias L., Sanyal A. Design and rationale for a real-world observational cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease: The TARGET-NASH study. *Contemp Clin Trials*. 2017; 61:33-38.
2. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., Charlton, M. and Sanyal, A. J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55: 2005-2023.
3. Cheah MC, McCullough AJ, Goh GB. Current Modalities of Fibrosis Assessment in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Sep 28;5(3):261-271.
4. Cho YK, Kang YM, Yoo JH, Lee J, Lee SE, Yang DH, Kang JW, Park JY, Jung CH, Kim HK, Lee WJ. The impact of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome on the progression of coronary artery calcification. *Sci Rep*. 2018 Aug 13;8(1):12004.
5. DiMarco, D. M., & Fernandez, M. L. (2015). The Regulation of Reverse Cholesterol Transport and Cellular Cholesterol Homeostasis by MicroRNAs. *Biology*, 4(3), 494–511.

6. European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease //Obesity facts.-2016.-9(2). 65-90.

7. Gummeson A, Strömberg U, Schmidt C, Kullberg J, Angerås O, Lindgren S, Hjelmgren O, Torén K, Rosengren A, Fagerberg B, Brandberg J, Bergström G. Non-alcoholic fatty liver disease is a strong predictor of coronary artery calcification in metabolically healthy subjects: A cross-sectional, population-based study in middle-aged subjects. PLoS One. 2018 Aug 22;13(8):e0202666.

8. Karim MF, Al-Mahtab M, Rahman S, Debnath CR. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). A Review. Mymensingh Med J. 2015 Oct;24(4):873-80. Review. PubMed PMID: 26620035.

9. Madan SA, John F, Pysopoulou N, Pitchumoni CS. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 27(11):1237-48.

10. Mathews SE, Kumar RB, Shukla AP. Nonalcoholic steatohepatitis, obesity, and cardiac dysfunction. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018 Oct;25(5):315-320.

11. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. Heart. 2018 Aug 7: 313599.

12. Ogunsina K, Dibaba DT, Akinyemiju T. Association between life-course socio-economic status and prevalence of cardiometabolic risk factors in five middle-income countries. J Glob Health. 2018 Dec;8(2):020405.

13. Rau M, Weiss J, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Dtsch Med Wochenschr. 2015 Jul;140(14):1051-5.

14. Schilcher I, Kern S, Hrzjenjak A, Eichmann TO, Stojakovic T, Schamagl H, Duta-Mare M, Kratky D, Marsche G, Frank S. Impact of Endothelial Lipase on Cholesterol Efflux Capacity of Serum and High-density Lipoprotein. Sci Rep. 2017 Oct 2;7(1):12485.

15. Shimada M., Kawahara H., Ozaki K., Fukura M., Yano H., Tsuchishima M., Takase S.. (2007). Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 102: 1931-1938

16. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Aug 30: S2213-8587.

17. Tomic D, Kemp WW, Roberts SK. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 Oct;30(10):1103-1115.

18. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Sharma BC, Mostafa I, Bugianesi E, Wong VW, Yilmaz Y, George J, Fan J, Vos MB. Global Perspectives on Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis. Hepatology. 2018 Sep 4.

SUMMARY

ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS AND PARAMETERS OF LIPID-CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND HYPERTENSION DEPENDING ON THE DEGREE OF HEPATIC STEATOSIS

Babak O., Bashkirova A.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The aim of the study was to establish the relationship between anthropometric characteristics, lipid-carbohydrate metabolism parameters, endothelial lipase (EL) levels of blood serum depend-

ing on the degree of liver steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension.

60 patients with NAFLD on the background of hypertension and overweight were examined. The examined patients were divided into three groups: with hypertension without increasing the NAFLD liver fat score (group 1, n = 16), with steatosis on the background of hypertension (group 2, n = 20), with steatosis with hypertension and with laboratory signs of steatohepatitis (group 3, n = 24). All patients were divided with accordance of age and sex. The control group consisted of 20 healthy individuals.

To identify liver steatosis, NAFLD liver fat score was used according to the formula:

NAFLD liver fat score = - 2.89 + 1.18 × Metabolic syndrome (yes = 1/no = 0) + 0.45 × type 2 DM (yes = 2/no = 0) + 0.15 × insulin (mU /L) + 0.04 × AST (U/L) - 0.94 × AST/ALT.

The concentration of EL serum was determined by ELISA method using Aviscera Bioscience INC reagents kit (USA).

The study revealed a significant difference in groups of surrogate coefficient hepatic steatosis (NAFLD liver fat score), which also takes into account the sensitivity to insulin, significantly (SS effect 27,39; MS effect 13,69; F = 6,73; p = 0,002) increases from group to group with steatosis to steatohepatitis.

In patients with steatohepatitis, the expression of abdominal fatty deposits is greater than in those who have steatosis. Thus, simultaneously with increasing BMI and abdominal fat deposition, significantly increases the concentration of triglycerides, LDL, and VLDL.

The concentration of EL, which is involved in the metabolism of HDL, is lowest in patients of the control group (does not exceed 10 mmol / l) and increases progressively with steatosis with hypertension and with steatohepatitis compared with those suffering from hypertension without steatosis. In addition, an increase in EL is associated with the presence of metabolic disorders, which, in aggregate, makes it possible to attribute it to independent markers of the atherosclerotic process and cardiovascular risk.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, endothelial lipase, liver steatosis.

РЕЗЮМЕ

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПАРАМЕТРЫ ЛИПИДНО-УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

Бабак О.Я., Башкирова А.Д.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между антропометрическими характеристиками, параметрами липидно-углеводного метаболизма, уровнем эндотелиальной липазы сыворотки крови в зависимости от степени стеатоза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни.

Обследовано 60 больных неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни (ГБ) и избыточной массы тела. Обследованные разделены на три группы: I группа – 16 больных ГБ без повышения индекса жира печени (NAFLD liver fat score), II группа – 20 больных стеатозом на фоне ГБ, III группа – 24 больных стеатозом на фоне ГБ и с

лабораторными признаками стеатогепатита. Больные были сопоставлены по возрасту и полу. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц.

Для идентификации стеатоза печени рассчитан NAFLD liver fat score по формуле: $NAFLD\ liver\ fat\ score = -2,89 + 1,18 \times \text{метаболический синдром (да=1/нет=0)} + 0,45 \times \text{СД2 типа (да=2/нет=0)} + 0,15 \times \text{инсулин (mU/L)} + 0,04 \times \text{АСТ (U/L)} - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ}$.

Концентрацию эндотелиальной липазы (ЭЛ) сыворотки крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Aviscera Bioscience INC (США).

Исследование показало достоверное различие в группах по суррогатному коэффициенту печеночного стеатоза (NAFLD liver fat score), который также учитывает чувствительность к инсулину, достоверно (SS effect 27,39; MS

effect 13,69; $F = 6,73$; $p = 0,002$) увеличивается от группы со стеатозом до группы со стеатогепатитом. У пациентов со стеатогепатитом выраженность абдоминального жира отложения выше, чем у больных стеатозом. Одновременно с увеличением ИМТ и абдоминального жира отложения, достоверно увеличивается концентрация триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП.

Концентрация ЭЛ, участвующая в метаболизме ЛПВП, самая низкая у пациентов группы контроля (не превышает 10 ммоль/л) и прогрессивно достоверно возрастает при стеатозе с гипертензией и стеатогепатите в сравнении с пациентами, страдающими ГБ без стеатоза. Повышение ЭЛ ассоциируется с метаболическими нарушениями, что, в совокупности, позволяет отнести его к независимым маркерам атеросклеротического процесса и кардиоваскулярного риска.

რეზიუმე

ლიპიდურ-ნახშირწყლოვანი ცვლის ანთროპომეტრული მახასიათებლები და პარამეტრები ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადებით პაციენტებში ჰიპერტონული დაავადების ფონზე ღვიძლის სტეატოზის ხარისხის გათვალისწინებით

ო. ბაბაკი, ა. ბაშკიროვა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კავშირის დადგენა ანთროპომეტრულ მახასიათებლებს, ლიპიდურ-ნახშირწყლოვანი მეტაბოლიზმის პარამეტრებსა და სისხლის შრატში ენდოთელური ლიპაზას დონეს შორის ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადებით (NAFLD) პაციენტებში არტერიული ჰიპერტონიის ფონზე და ღვიძლის სტეატოზის ხარისხის გათვალისწინებით.

გამოკვლეულია 60 პაციენტი NAFLD-ით, არტერიული ჰიპერტონიით და ჭარბი წონით. კვლევაში ჩართული პაციენტები დაყო სამ ჯგუფად: I ჯგუფი - ჰიპერტონული დაავადებით 16 პაციენტი, ღვიძლის გაცხიმოვნების ინდექსის მომატების გარეშე, II ჯგუფი - ღვიძლის სტეატოზით 24 პაციენტი ჰიპერტონული დაავადებით, III ჯგუფი - სტეატოზით 24 პაციენტი ჰიპერტონული დაავადებით და სტეატოპეპატიტის ლაბორატორიული მანკვებლებით. ჯგუფებში სქესისა და ასაკის მიხედვით პაციენტები იყო პროპორციული. საკონტროლო ჯგუფი შედგებოდა 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირისაგან.

სტეატოზის საიდენტიფიკაციოდ ღვიძლის გაცხიმოვნების ინდექსის (NAFLD liver fat score) გამოთვლა ხდებოდა ფორმულით: $NAFLD\ liver\ fat\ score = 2,89 + 1,18 \times \text{მეტაბოლური სინდრომი (კი=1/არა=0)} + 0,45 \times \text{შაქრიანი დიაბეტი, ტიპი 2 (კი = 2/არა = 0)} + 0,15 \times \text{ინსულინი (mU/L)} + 0,04 \times \text{AST (U/L)} - 0,94 \times \text{AST/ALT}$. სისხლის შრატის ენდოთელური ლიპაზას კონცენტრაცია განისაზღვრა

იმუნოფერმენტული მეთოდით, Aviscera Bioscience INC (aSS)-ის რეაქტივებით.

გამოკვლევაში გამოავლინა ღვიძლის სტეატოზის სუროგატული კოეფიციენტის განსხვავება ჯგუფებს შორის, რაც, ასევე, მოიცავს ინსულინმგრძობელობას და სარწმუნოდ (SS effect 27,39; MS effect 13,69; $F=6,73$; $p=0,002$) იზრდება მეორე ჯგუფიდან (სტეატოზით) მესამე ჯგუფამდე (სტეატოპეპატიტით).

პაციენტებს სტეატოპეპატიტით აბდომინური სიმსუქნე უფრო მკვეთრად აქვთ გამოხატული, ვიდრე სტეატოზით. სხეულის მასის ინდექსის და აბდომინური სიმსუქნის ზრდასთან ერთად მნიშვნელოვნად მატულობს ტრიგლიცერიდების, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების და ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების კონცენტრაცია სისხლში. მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების მეტაბოლიზმში მონაწილე ენდოთელური ლიპაზას (EL) კონცენტრაცია ყველაზე დაბალი აღმოჩნდა საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებს (არაუმეტეს 10 მმოლ/ლ), რომელიც პროგრესიულად მატულობდა სტეატოზით, ჰიპერტენზიით და სტეატოპეპატიტით პაციენტებში, შედარებით იმ ჯგუფთან, სადაც ჰიპერტონული დაავადებისას სტეატოზი არ იყო დიაგნოსტირებული. EL-ის მატება ასოცირდება მეტაბოლური დარღვევების არსებობასთან, რაც EL-ის ათეროსკლეროზული პროცესის და კარდიოვასკულური რისკის დამოუკიდებელ მარკერად განხილვის საფუძველს იძლევა.

РОЛЬ ЭТНОКУЛЬТУРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Распопова Н.И., Джамангаева М.Ш.

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

Распространённость суицидов является одним из наиболее достоверных индикаторов состояния психического здоровья населения и уровня социального и экономического благополучия общества. В последние годы проводятся широкомасштабные эпидемиологические исследования динамики суицидальной активности в различных странах мира, свидетельствующие о наличии связи между социальной ситуацией и популяционной частотой суицидов [9], при этом выявляются существенные различия как в половозрастном составе суицидентов, так и в способах реализации суицидальных намерений [6]. Что касается Республики Казахстан, то показатели суицидальной активности населения в течение последнего десятилетия колеблются в пределах критического уровня, определенного ВОЗ (20 на 100 тыс. населения), и в 2017г. составили 19,9.

В международных скрининговых проектах: Teen Screen, National Survey on Drug Use and Health, WHO European Network on Suicide Prevention, ориентированных на оценку риска суицидального поведения в общей популяции, выявлены наиболее часто встречающиеся факторы риска суицида, такие как депрессия, злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ), прошлые попытки суицида и случаи самоповреждения [1].

Современные исследования свидетельствуют о том, что суицидальный риск в значительной мере связан с состоянием психического здоровья, и среди лиц с психическими расстройствами он в 35 раз выше, чем в общей популяции [2]. Неослабевающий интерес исследователей направлен на изучение суицидальной активности лиц с различными нозологическими формами психических расстройств: посттравматические стрессовые расстройства [3], депрессии [4], органические психические расстройства [11], непсихотические психические расстройства [5], эпилепсия [7]. Отмечается, что у пациентов с одинаковым психиатрическим диагнозом взгляды на суицид могут быть диаметрально противоположны. В одном случае самоубийство представляется как наилучший способ решения проблем, в других, даже на фоне тяжелой депрессии, оно, как таковое, не рассматривается. Причины такого расхождения усматриваются в специфических чертах личности суицидентов [8].

Известно, что экобиологические факторы играют значимую роль в формировании специфической для конкретного этноса культуральной среды, включающей единство базовых мотиваций, общие черты поведения и суждений, что проявляется в национальных традициях, фольклоре и определяет этнопсихологический уровень реагирования. В современной литературе встречаются лишь отдельные сообщения об исследованиях суицидального поведения, проводимых с учетом этнической принадлежности суицидентов [10]. Вопросы же этнических особенностей формирования суицидальной мотивации у представителей основных этнических групп, проживающих в Республике Казахстан, до настоящего времени не изучались, что определяет актуальность настоящего исследования.

Целью исследования явилось изучение этнокультуральных особенностей социальных и клинических факторов,

формирующих суицидальное поведение у больных психическими расстройствами и разработка на их основе дифференцированных программ профилактики суицидов.

Материал и методы. 550 больных с психическими расстройствами были госпитализированы в «Центр психического здоровья» города Алматы в течение двух календарных лет в связи с различными формами суицидального поведения.

Методы исследования - клинико-психопатологический; клинико-катамнестический; экспериментально-психологический; математико-статистический, включавший в себя стратифицированный анализ количественных закономерностей с использованием программы “AGStat” и оценку достоверности параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (критерий Фишера) различий.

Результаты и их обсуждение. Исследование проводилось с учетом этнической принадлежности пациентов, которая определялась в процессе интервью на основании их самооценки. Среди обследованных пациентов большинство составили русские и другие представители славянских национальностей – 59,6%, казахов было относительно меньше – 35,7%, а лица других национальностей, в связи с их малой численностью, были объединены в отдельную группу и составили – 4,7%. Распределение пациентов с суицидальным поведением по полу и возрасту в основных сравниваемых этнических группах (казахи/славяне) представлено на рис. 1 и 2.

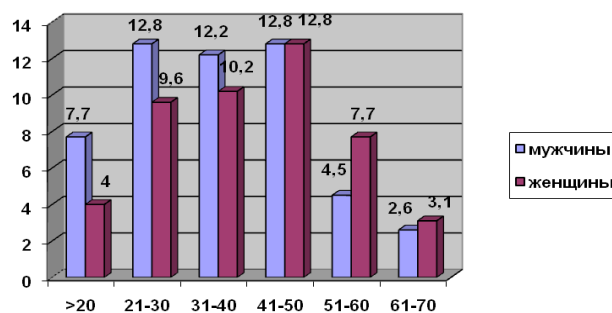


Рис. 1. Распределение суицидентов казахской национальности по полу и возрасту (%)

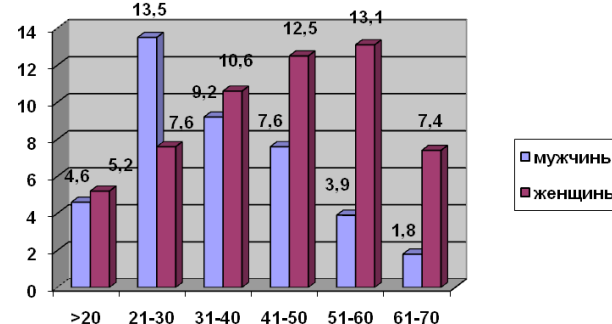


Рис. 2. Распределение суицидентов славянских национальностей по полу и возрасту (%)

У мужчин в обеих этнических группах случаи суицидального поведения чаще наблюдались в молодом возрасте (с 20 лет), а у женщин усиление суицидальной активности прослеживалось в зрелом возрасте (40-60 лет), что возможно связано с повышенным риском дезадаптации в пре-климактерическом и климактерическом периодах. Следует отметить, что для мужчин славянских национальностей максимальное количество случаев суицидального поведения приходится на возрастную подгруппу 21-30 лет, с последующим равномерным снижением суицидальной активности в старших возрастных подгруппах, а у мужчин казахской национальности возрастной диапазон максимальной суицидальной активности шире и приходится на возраст 21-50 лет.

У женщин славянских национальностей наиболее часто суицидальное поведение наблюдалось в возрастной подгруппе 51-60 лет с последующим снижением в старших возрастных подгруппах, а у женщин казахской национальности максимум суицидальной активности проявлялся несколько раньше – в возрасте 41-50 лет.

По социальному положению среди обследованных пациентов большую часть составили больные, имеющие инвалидность по психическому заболеванию - 40,2%. Значительно меньше было работающих (предприниматели, служащие, рабочие) – 19,5%, определенную долю составили лица, не участвующие в трудовой деятельности в связи с учебной и пенсионным возрастом – 15,8%. Особого внимания заслуживает значительная доля больных с явными признаками трудовой дезадаптации, которые на момент госпитализации в психиатрический стационар не имели инвалидности и не были трудоустроены – 24,5%. Наиболее дезадаптированными оказались лица славянских национальностей, среди них доля нетрудоустроенных больных составила – 25%, среди казахов – 22,9%.

Полученные в исследовании статистические данные позволяют также сделать вывод о низком уровне семейной адаптации обследованных пациентов с суицидальным поведением. Состояли в браке и имели свою семью лишь четверть пациентов – 25,6%, большинство составили холостые (незамужние) и разведенные – 51,8% и 18,1%, небольшая часть больных были вдовы – 4,5%. Причем, доля лиц, состоящих в браке, среди славянских национальностей была больше – 28,4%, чем у казахов - 22,4%.

Суицидальное поведение у обследованных пациентов проявлялось как в форме демонстративно-шантажных угроз суицида без тенденций к их реализации, так и в форме глубоких антивитальных переживаний, которые нередко приводили к опасным для жизни суицидальным попыткам (рис. 3).

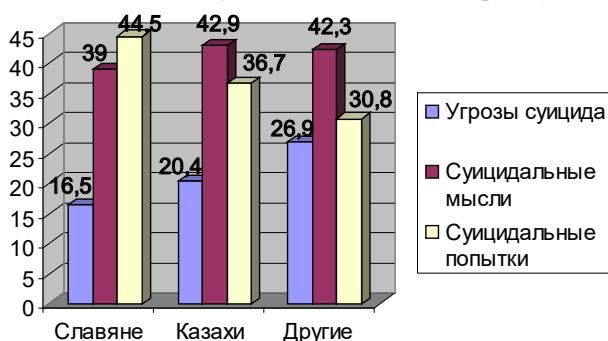


Рис. 3. Формы суицидального поведения у суицидентов в сравниваемых этнических группах (%)

Приведенные на рис. 3 данные свидетельствуют о том, что лица славянских национальностей в большей степени, чем

лица казахской и других национальностей обнаруживают склонность к реализации суицидальных намерений. Частота суицидальных попыток у них выше (44,5%), чем у казахов (36,7%) и у представителей других национальностей (30,8%). Сравнение способов реализации суицидальных намерений в основных этнических группах (казахи/славяне) выявило у лиц казахской национальности преимущественное нанесение самоповреждений - 34,7%, а у лиц славянских национальностей – отравления - 43,8%.

В клинической структуре психических расстройств у пациентов с суицидальным поведением более половины всех случаев составили шизофрения, шизотипическое и шизоаффективное расстройства - 58,2%. Значительно ниже оказалась доля органических психических расстройств – 23,5%; еще реже встречались расстройства, связанные со стрессом – 8,7%, расстройства личности – 4,5%, аффективные расстройства – 2,7% и умственная отсталость – 2,4%. Больные, страдающие шизофренией и шизотипическими расстройствами, встречались во всех этнических группах, однако преобладали среди лиц казахской национальности - 67,9%, у славян – 53,7%, среди лиц других национальностей – 42,4%. Соответственно лица казахской национальности относительно реже встречались при других формах психических расстройств.

Следует отметить, что многие среди лиц казахской национальности (21,3%) до первичного обращения к психиатрам прибегали к средствам народной медицины - лечились у народных целителей - «баксов», обращались к мулле, ездили по «святым местам предков», т.к., следуя народным поверьям, связывали своё душевное неблагополучие и суицидальные мысли с влиянием на них злых духов – «арухов».

Комплексный подход к пониманию причин и условий формирования суицидального поведения у психически больных позволил выделить понятие механизма суицидального поведения, под которым подразумевается ведущее системообразующее звено в сложном взаимодействии психопатологических, личностных и ситуационных факторов, детерминирующих суицидальное поведение больного с психическим расстройством.

При этом выявленный в каждом конкретном случае основной механизм суицидального поведения не может рассматриваться как его единственная причина. Занимая ведущее место в динамике переживаний и поведения больного, направленных на прекращение собственной жизни, он также принимает участие в формировании других составляющих суицидального поведения. Выделение механизма суицидального поведения служит специфическим ориентиром при изучении закономерностей сложного взаимовлияния всех отмеченных выше факторов суицидального риска у лиц с психическими расстройствами.

В результате исследования выделены 3 основные группы механизмов суицидального поведения: продуктивно-психопатологические, негативно-психопатологические, личностно-психологические, имеющие существенные различия по ряду клинико-психопатологических, личностно-психологических, социодемографических и ситуационных (социально-стрессовых) параметров.

Согласно полученным в результате исследования данным, статистически значимых различий по структуре основных групп механизмов суицидального поведения у психически больных казахов и славян не выявлено. В обеих сравниваемых группах преобладали продуктивно-психопатологические механизмы (среди казахов – 75,3%, среди славян – 65,8%).

Этнокультуральные различия в мотивации суицидального поведения были выявлены лишь при углубленном изучении отдельных групп механизмов суицидального поведения.

Среди пациентов, находящихся в пресуициде в психотическом состоянии (72,5% от общего числа обследованных), в структуре продуктивно-психопатологических механизмов суицидального поведения этнические различия прослеживались лишь в особенностях клинической структуры психопатологического синдрома в пресуициде с некоторым преобладанием бредовых расстройств у славян, а у казахов – галлюцинаторных. Однако вне зависимости от этнической принадлежности пациента, риск суицидального поведения этих больных был связан с остротой и глубиной психотических переживаний, а доля участия сохранных сторон личности в формировании суицидальных мотивов была минимальной.

Негативно-психопатологические механизмы суицидальной мотивации выявлены у психически больных, в клинической картине заболевания которых присутствовала негативная симптоматика, преимущественно в форме психопатоподобных расстройств, обусловленных дисгармонией личности вследствие основного психического заболевания. Патологически измененные структуры личности делали больных уязвимыми в отношении определённых ситуаций, в которых их суицидальное поведение носило преимущественно демонстративно-шантажный характер в форме реакций «протеста», «призыва к вниманию и сочувствию» или «избегания наказания и позора» (рис. 4).

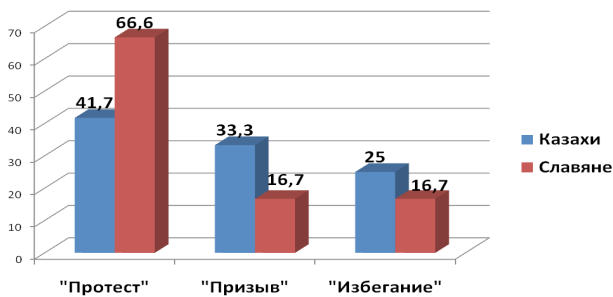


Рис. 4. Структура негативно-психопатологических механизмов в сравниваемых этнических группах (%)

На рисунке 4 показано, что реакции «протеста» статистически достоверно чаще наблюдались в группе славян, а у казахов в 2 раза чаще наблюдались реакции «призыва к вниманию и сочувствию» (казахи – 33,3%, славяне – 16,7%), чаще отмечены реакции «избегания» (казахи – 25,0%, славяне – 16,7%).

Ещё более значимые этнокультуральные различия в формировании мотивации суицидального поведения выявляются при сравнении личностно-психологических механизмов, обусловленных реакцией сохранных структур личности больных на психотравмирующие ситуации (рис. 5).

Представленные на рис. 5 данные наглядно показывают, что у больных славянских национальностей преобладают реакции «протеста» (57,1%), которые нехарактерны для казахов и по материалам настоящего исследования встречались только в 4,5% случаев, в то время как реакции «призыва» в 2 раза чаще наблюдались у казахов (казахи – 52,3%, славяне – 26,1%). Особо обращает на себя внимание в плане формирования суицидального поведения психологическая значимость для казахов такого психотравмирующего фактора как «потеря значимого» (25,0%), чаще всего обусловленного распадом семьи или смертью близких.

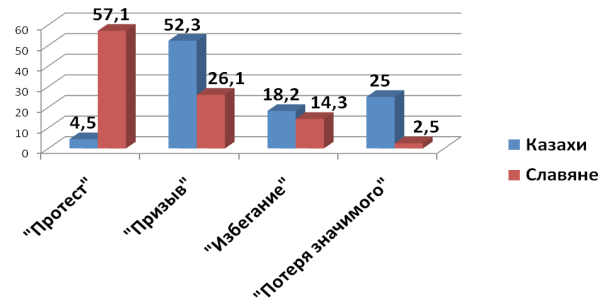


Рис. 5. Структура личностно-психологических механизмов суицидального поведения в сравниваемых этнических группах (%)

Таким образом, вне острых психотических состояний, в условиях реакции патологически измененных и сохранных структур личности на психотравмирующие ситуации суицидальное поведение у казахов статистически достоверно ($p < 0.05$) чаще, чем у славян было обусловлено реакциями «призыва к вниманию и сочувствию» и реакцией «потери значимого» на утрату близких, а у славян - реакцией «протеста».

Таким образом, приведенные выше статистические данные свидетельствуют о том, что степень влияния этнокультуральных факторов на мотивацию суицидального поведения у лиц с психическими расстройствами зависит от доли участия в механизме её формирования сохранных сторон личности с присущими ей этнокультуральными особенностями. Это позволяет не только выделить четкие предикторы суицидального поведения, но и открывает возможности дифференцированного подхода к разработке лечебно-реабилитационных мероприятий по превенции суицидов, ориентированных на половые, возрастные и этнические особенности отдельных групп населения.

Сравнительный статистический анализ клинико-психопатологических, личностно-психологических и социальных характеристик пациентов с первичными и повторными эпизодами суицидального поведения позволил установить, что наибольшая частота рецидивов суицидального поведения отмечается у пациентов с негативно-психопатологическими механизмами - 66,3% случаев. При продуктивно-психопатологических механизмах частота рецидивов почти в 2 раза ниже - 33,3%. В исследовании установлено, что механизм суицидального поведения является стойкой индивидуальной особенностью и статистически достоверно ($p < 0.05$) повторяется в последующих эпизодах по типу «клише», причем, с возрастанием кратности эпизодов суицидального поведения увеличивается и вероятность повторения механизма его формирования по аналогичному варианту (рис. 6).

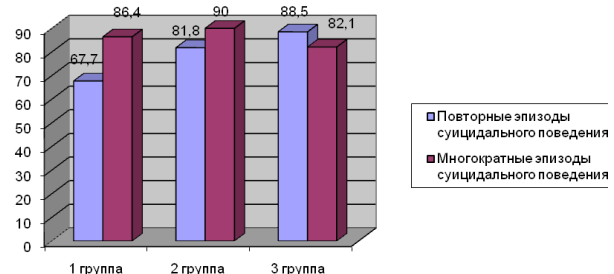


Рис. 6. Повторяемость механизма суицидального поведения (по типу «клише») в его повторных и множественных эпизодах (%). 1 группа – продуктивно-психопатологические механизмы; 2 группа – негативно-психопатологические механизмы; 3 группа – личностно-психологические механизмы

Таким образом, определение механизма суицидального поведения может служить основой не только для прогнозирования риска его рецидивирования, но и наиболее вероятного механизма формирования суицидальных мотивов в будущем, что является основой для разработки дифференцированных программ профилактики, ориентированных на ведущий механизм суицидального поведения с учетом индивидуальных этнокультуральных особенностей пациента.

При продуктивно-психопатологических механизмах суицидального поведения лечебно-реабилитационные мероприятия должны быть приоритетно направлены на редукцию психотических переживаний, обуславливающих суицидальную опасность этих пациентов. Подбор биологических методов терапии (психофармакотерапии) определяется диагнозом и ведущим психопатологическим синдромом, национальная принадлежность пациента не имеет существенного значения.

При формировании суицидального поведения по личностно-психологическим механизмам лечебно-реабилитационные психотерапевтические мероприятия должны проводиться дифференцированно с учетом этнической принадлежности пациентов, определяющей «мишени» психотерапевтического воздействия.

Для казахов более эффективной оказалась семейная психотерапия, проводимая на родном языке, с использованием элементов национального фольклора и мифологии, которая преимущественно ориентирована на осознание пациентами сильных черт их характера, выработку нового конструктивного мировоззрения, проработку позитивных моделей будущего, а также способов и путей их достижения через интеграцию в семью.

Для лиц славянских национальностей показано проведение индивидуальной психотерапии, ориентированной, преимущественно, на коррекцию личности пациента, проработку причин межличностных конфликтов, выработку конструктивных подходов к решению конфликтных ситуаций и навыков совладания со стрессом, активацию потенциальных возможностей и способностей личности, расширяющих резервы ее адаптации.

Таким образом, изучение этнокультуральных особенностей механизмов суицидального поведения у лиц с психическими расстройствами позволяет не только выделить четкие предикторы и корреляты суицидального поведения, но и открывает возможности дифференцированного подхода к разработке лечебно-реабилитационных мероприятий по превенции суицидов, ориентированных на половые, возрастные и этнические особенности отдельных групп населения.

Изучение этнокультуральных особенностей суицидального поведения у лиц с психическими расстройствами позволило выявить некоторые различия в социально-демографических и клинических факторах, участвующих в формировании суицидальной мотивации в основных этнических группах (казахи/славяне) населения Республики Казахстан.

Среди лиц славянских национальностей преобладали женщины (58,8%), суицидальная активность которых, преимущественно, проявлялась в возрастной подгруппе 51-60 лет. У мужчин славянских национальностей суицидальное поведение наиболее часто проявлялось в возрасте 21-30 лет. Из социальных факторов, снижающих уровень социальной адаптации пациентов славянских национальностей, следует отметить относительно большее количество лиц, не имеющих инвалидности и работы – 25% в сравнении с лицами казахской национальности – 22,9%. В структуре психических расстройств у лиц славянских национальностей чаще, чем у лиц

казахской национальности встречались органические психические расстройства и расстройства, связанные со стрессом. Эти больные обнаруживали больший риск в реализации суицидальных намерений с преобладанием суицидальных попыток путем отравления.

Среди лиц казахской национальности преобладали мужчины (52,6%), суицидальная активность которых проявлялась в довольно широком возрастном диапазоне (21-50) лет. Суицидальное поведение у женщин-казашек чаще проявлялось в возрастной подгруппе 41-50 лет. Среди факторов, снижающих уровень социальной адаптации, для лиц казахской национальности более значимо было их семейное неблагополучие. Количество лиц, не вступавших в брак и разведенных составило 74% (среди славян – 66,7%). Доля больных шизофренией и шизотипическими расстройствами у лиц казахской национальности относительно больше – 67,9%, у славян – 53,7%. В формах суицидального поведения преобладали антивитагические переживания без тенденции к реализации (42,9%), а суицидальные попытки чаще совершались путем нанесения самоповреждений колюще-режущими предметами (34,7%).

Систематизация полученных в исследовании данных позволила построить типологию механизмов суицидального поведения и выделить 3 основные группы: продуктивно-психопатологические, негативно-психопатологические, личностно-психологические. В сравниваемых группах (казахи и славяне) преобладали пациенты с суицидальным поведением в психотическом состоянии, у которых мотивация суицидального поведения формировалась по продуктивно-психопатологическим механизмам (среди казахов – 75,3%, среди славян – 65,8%).

У пациентов, находящихся в психотическом состоянии, вне зависимости от этнической принадлежности пациента, риск суицидального поведения связан с остротой и глубиной психотических переживаний, а доля участия сохранных сторон личности в формировании суицидальных мотивов была минимальной. Этнокультуральные различия в мотивации суицидального поведения выявлены при углубленном изучении отдельных групп механизмов суицидального поведения у пациентов, суицидальная активность которых проявлялась вне острых психотических состояний. В условиях реакций патологически измененных и сохранных структур личности на психотравмирующие ситуации суицидальное поведение у казахов чаще было обусловлено реакциями «призыва к вниманию и сочувствию» и реакцией «потери значимого» на утрату близких, а у славян - реакцией «протеста», что очевидно связано с особенностями этнопсихологии.

В исследовании установлено, что механизм суицидального поведения является стойкой индивидуальной особенностью и повторяется в его последующих эпизодах по типу «клише», причем, с возрастанием кратности эпизодов суицидального поведения увеличивается и вероятность повторения механизма его формирования по аналогичному варианту. Полученные в исследовании данные явились основой для разработки дифференцированных программ профилактики, ориентированных на ведущий механизм суицидального поведения с учетом индивидуальных этнокультуральных особенностей пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банников Г.С., Вихристок О.В., Павлова Т.С., Летова А.В., Баженова М.Д. Результаты скрининга актуальных и потенциальных факторов риска суицидального поведения

- несовершеннолетних. // Стратегические направления охраны и укрепления общественного психического здоровья: материалы VII Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии (г. Тюмень, 23-25 мая 2018 года). Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2018. – С.28-29.
2. Баурова Н.Н., Днов К.В., Рутковская Н.Н. Ранний постсуицидальный период у пациентов психиатрического стационара // Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее. Сборник материалов VI Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии – Уфа, 18-20 мая 2016 г. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2016. С.61.
3. Зайнуллина А.Г., Зайнуллин И.А., Ахмерова И.Ю., Марфина Н.А., Кунафина Е.Р. Валинуров Р.Г.4, Хуснутдинова Э.К. Роль генов, участвующих в реализации стресс-реакции, в развитии суицидального поведения // Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее. Сборник материалов VI Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии – Уфа, 18-20 мая 2016 г. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2016. С.131.
4. Ильичина К.И., Посвянская А.Д. Клинико-социальные характеристики больных с депрессивными расстройствами и суицидальным поведением // Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее. Сборник материалов VI Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии – Уфа, 18-20 мая 2016 г. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2016. С.146-147.
5. Канаева Л.С., Аведисова А.С., Гришкина М.Н., Меньшикова А.А., Галкина И.В., Яковлев А.А. Предикторы суицидальности у больных с непсихотическими психическими расстройствами // Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее. Сборник материалов VI Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии – Уфа, 18-20 мая 2016 г. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2016. С.152.
6. МакЛафлин Дж., Киртли О.Дж., Миллер Дж., Кэррол Р.Е., Коннор Р. Сравнение суицидальной ситуации в Шотландии, Англии и Уэльсе. В кн. Суициды в России и Европе / Под ред.Б.С. Положего. –М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – С.188-189.
7. Носов С.Г., Юрьева Л.Н. Суицидальная активность больных эпилепсией при лечении антиэпилептическими препаратами // Суицидология №1 (22). Том 7, 2016. С.55-65.
8. Паршин А. Н., Семенова Е. В., Еденова А. Н. Суицид как сценарное поведение // Стратегические направления охраны и укрепления общественного психического здоровья: материалы VII Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии (г. Тюмень, 23-25 мая 2018 года). Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2018. – С. 156-157.
9. Положий Б.С. Суициды в России и Европе / Под. ред.Б.С. Положего. –М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – С.36-40.
10. Семёнова Н.Б. Причины суицидального поведения у коренных народов Сибири: религиозно-мировоззренческие аспекты отношения к смерти // Суицидология №1 (30). Том 9, 2018. С.36-43.
11. Сергеева Е. А., Васильев В. В. Суицидальное поведение при органических психических расстройствах. // Стратегические направления охраны и укрепления общественного психического здоровья: материалы VII Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии (г. Тюмень, 23-25 мая 2018 года). Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2018. – С.199-200.

SUMMARY

THE ROLE OF ETHNOCULTURAL FACTORS IN THE FORMATION OF SUICIDE BEHAVIOR IN PERSONS WITH MENTAL DISORDERS

Raspopova N., Jamantaeva M.

Kazakh national medical University. S.D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan

Study aim - research of ethnocultural features of social and clinical factors that shape suicidal behavior in patients with mental disorders and development on their basis of differentiated programs for the prevention of suicides

The study of 550 patients with mental disorders with various forms of suicidal behavior.

Study methods - clinical-psychopathological, clinical- catamnesic. experimental-psychological, mathematical-statistical.

The study found that in the psychotic condition, regardless of the ethnicity of patients, the risk of suicidal behavior is associated with the severity and depth of psychotic experiences. Outside the psychotic conditions, suicidal behavior among the Kazakhs was more often due to the reactions of «call to attention and sympathy» and the reaction «significant loss», and the Slavs the reaction of «the protest»

Motivation of suicidal behavior of persons with mental disorders depends on the share of participation in the mechanism of its formation intact sides of the personality with its inherent ethnocultural characteristics. That allows us the development of differentiated approaches to diagnosis, therapy and prevention of suicidal behavior.

Keywords: suicidal behavior, mental disorders, ethnocultural psychiatry.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ЭТНОКУЛЬТУРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Распопова Н.И., Джамантаева М.Ш.

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

Целью исследования являлось изучение этнокультуральных особенностей социальных и клинических факторов, формирующих суицидальное поведение больных психическими расстройствами и на их основе разработка дифференцированных программ профилактики суицидов.

Обследованы 550 больных психическими расстройствами с различными формами суицидального поведения. Методы исследования - клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, экспериментально-психологический, математико-статистический.

Установлено, что в психотическом состоянии, вне зависимости от этнической принадлежности пациентов, риск суицидального поведения связан с остротой и глубиной психотических переживаний. Вне психотических состояний суицидальное поведение у казахов чаще обусловлено

реакциями «призыва к вниманию и сочувствию» и реакцией «потери значимого», у славян - реакцией «протеста».

Мотивация суицидального поведения лиц, имеющих психические расстройства, зависит от доли участия в механизме её формирования сохранных сторон личности с присущими ей этнокультуральными особенностями, что позволяет разработать дифференцированные подходы к диагностике, терапии и профилактике суицидального поведения.

რეზიუმე

ეთნოკულტურული ფაქტორების როლი სუიციდური ქცევის ჩამოყალიბებაში ფსიქიკური დარღვევებით პირებში

ბ. რასპოპოვა, მ. ჯამანტაევა

ყაზახეთის ს. ასფენდიაროვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ალმატი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ფსიქიკური დარღვევებით პირებში სუიციდური ქცევის ფორმირებაზე მოქმედი სოციალური და კლინიკური ფაქტორების ეთნოკულ-

ტურული თავისებურებების კვლევა და ამის საფუძველზე სუიციდის პროფილაქტიკის დიფერენციული პროგრამების შემუშავება. გამოკვლეულია ფსიქიკური დარღვევებით 550 პაციენტი სუიციდური ქცევის სხვადასხვა ფორმით. კვლევის მეთოდები: კლინიკურ-ფსიქოპათოლოგიური, კლინიკურ-კატამნეზური, ექსპერიმენტული-ფსიქოლოგიური, მათემატიკურ-სტატისტიკური.

დადგენილია, რომ ფსიქოზურ მდგომარეობაში, პაციენტების ეთნიკური კუთვნილებისაგან დამოუკიდებლად, სუიციდური ქცევის რისკი დამოკიდებულია ფსიქოზური განცდების სიმწვავესა და სიღრმეზე. ფსიქოზური მდგომარეობის მიღმა ყაზახების სუიციდური ქცევა უფრო ხშირად პირობადებულია “მოწოდებით ყურადღებისა და თანადგომისაკენ” და რეაქციით “მნიშვნელოვანის დაკარგვაზე”, ხოლო სლავებში – “პროტესტის” რეაქციით.

ფსიქიკური დარღვევების მქონე პირებში სუიციდური ქცევის მოტივაცია დამოკიდებულია შენარჩუნებული პიროვნული თვისებების და დამახასიათებელი ეთნოკულტურული თავისებურებების მონაწილეობის წილზე მათ ფორმირებაში, რაც იძლევა სუიციდური ქცევის დიაგნოსტიკის, თერაპიის და პროფილაქტიკის დიფერენციული მიდგომების შემუშავების შესაძლებლობას.

IMPLICATION OF RELATIONSHIP BETWEEN OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT STATUS IN BLOOD SERUM

Kajaia T., Maskhulia L., Chelidze K., Akhalkatsi V., Mchedlidze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Progress of performance as a result of athletic training is achieved through increased training loads. Increased loads are tolerated only through appropriate alternation of rest and recovery periods due to training periodization. Functional overreaching (FO) is considered an accumulation of training load that leads to performance decrements requiring days to weeks for recovery [12,16,17]. However, functional overreaching followed by appropriate rest can ultimately lead to performance increases. Every athletic training program includes a component of repetitive overloading, but with an inadequate recovery time or an abrupt increase in training load, overloading may produce undesired effects. If overreaching is extreme and combined with an additional stressor, non-functional overreaching (NFO), and then overtraining syndrome (OTS) may result [17]. OTS may be caused by systemic inflammation and subsequent effects on the nervous system, including depressed mood, central fatigue, and resultant neurohormonal changes [12,16,20,21].

Oxidative stress (OS) has been suggested as one of the causes of overtraining syndrome [14,22]. Cellular damage, especially on the muscular level, is associated with the inflammatory processes that occur during the repair of damaged tissue, and this inflammation can lead to further production of prooxidants by neutrophils and macrophages [2,22,23]. Research in regards of the relationship between exercise and oxidative stress has shown that intense muscular contractile activity can result in the production of reactive oxygen species (ROS) [4,8,18], and that protein oxidation limits muscle force and triggers fatigue. However, ROS production should not be

considered solely in negative terms, since reactive oxygen species are important in the adaptation mechanism and play a role in cell signaling [19] and subsequent stimulation of gene transcription of many antioxidant protective enzymes, such as SOD (superoxide dismutase), catalase, glutathione peroxidase and thioredoxin [11]. These antioxidant enzymes together with non-enzymatic antioxidants make up the biological antioxidant potential (BAP). When there is a balance between ROS production and the BAP, immediate recovery after exercise is possible [1]. Oxidative stress could occur due to an imbalance between oxidant production and the antioxidant capacity of the tissue. Only recently, an altered response to oxidative stress was found to be associated with training overload, and athletes' impaired antioxidant capacity has been suggested to play a role in the pathophysiology of NFO/OTS [14,22]. Impaired antioxidant capacity and increased oxidative stress, where the production of reactive oxygen species overwhelms antioxidant defense, could be predisposing factors to overtraining [1,3,13]. Because of a small number of studies, the importance of oxidative stress in the development of overtraining is still unclear. On the other hand, the majority of investigators have explored oxidative stress induced by aerobic exercise (running, swimming, cycling, triathlon, etc.), but there is a somewhat smaller number of studies on the relationship between anaerobic exercise and oxidative stress (sprinting, jumping, weight lifting, training with resistance, etc.), as well as oxidative stress in team sports or in those sporting disciplines characterized by a combination of aerobic and anaerobic capabilities (basketball, football, water-polo, etc.).

The purpose of the present study was to examine the relationship between oxidative stress and overtraining syndrome in athletes by evaluation in serum oxidant and antioxidant status - diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROMs) and biological antioxidant potential (BAP).

Material and methods. On the initial stage of the study conducted in the Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Tbilisi State Medical University physical condition and health state of 348 high level male athletes (aged 22±4,7y.o.) were examined and 43 subjects with NFO/OTS were revealed [9,10]. Diagnosis of OTS was based on the checklist provided by the consensus statement of the European College of Sports Science (ECSS) and the American College of Sports Medicine (ACSM) [17], and other clinical conditions were ruled out as explanation for decreased performance.

On the following stage of the study, in 43 athletes with NFO/OTS and in 40 age matched athletes of the same sporting disciplines but without NFO/OTS – control athletes (CA), serum d-ROMs and BAP were measured to determine oxidant and antioxidant status. The athletes were instructed not to take antioxidant supplements in the preceding 72 hours. All participants had fasted overnight and had refrained from exercise for at least 36 hours before being tested. Data were collected over a two-year period because of the rare nature of overtraining syndrome.

To differentiate between NFO and OTS the group of athletes with NFO/OTS refrained from sports training during 28 days. After 28 days of rest they were assessed for OTS again, according to the checklist suggested by the consensus statement of the ECSS/ACSM, and 6 out of 43 athlete met OTS criteria. These 6 athletes had continued rest period during 2 more months. Providing for the abovementioned reasons the study design was consisted of the following three stages:

Stage 1 - baseline data collection in both groups of athletes - with NFO/OTS and CA;

Stage 2 - data collection in athletes with NFO/OTS after 28-days period of rest;

Stage 3 - data collection in athletes suspicious for OTS after 2 more months of rest.

Oxidative stress assessment was performed by means of an integrated analytical system composed of a photometer and a mini-centrifuge (FRAS4, H&D s.r.l., Parma, Italy). Samples of whole capillary blood were centrifuged, immediately after being harvested by finger puncture, at 6000 x g for 5 min and 10

µL of plasma tested for total oxidant capacity (using a d-ROMs test kit) and BAP as iron-reducing activity (using a BAP test kit) (Diacron International s.r.l., Grosseto, Italy). The d-ROMs test is based on the ability of a plasma sample to oxidize the N,N-diethylparaphenylendiamine (colorless) to its radical cation (red); the reaction is monitored photometrically at 37°C at 505 nm, and the results are expressed as Carratelli Units (CARR U, ΔAbs5050 nm/min), where 1 U-CARR corresponds to 0.8 mg/dl H₂O₂. The normal values of a d-ROMs test range between 250 and 300 CARR U. Values between 301-320 considered as borderline status, values >320 U-CARR indicate a condition of oxidative stress (321-340 – low, 341-400 – middle, 401-500 – high, and >500 - very high level of oxidative stress). The BAP test is based on the ability of a plasma sample to reduce the iron of a colored complex containing ferric ions to its colorless ferrous derivative; the reaction is monitored photometrically at 37°C at 505 nm, and the results are expressed in µmol/L of reduced iron using ascorbic acid as a standard. The normal value of a BAP test is >2200 µmol/L. Values lower than 2200 µmol/L indicate a reduced “biological potential” and hence a decreased effectiveness of the antioxidant plasma barrier, according to an arbitrary scale of severity is following: 2200-2000 borderline, 2000-1800 - moderate shortage, 1800-1600 –shortage, 1400-1600 –severe shortage, and <1400 – very severe shortage.

To maintain consistency, the same set of kits was used for all tests, and all tests were carried out by the same operator using the same machine. The analytical instrumentation was also calibrated before the analytical set with serum standards with known d-ROMs and BAP values.

Ratio of d-ROMs and BAP test measurements is established as a marker of oxidative stress – BAP/d-ROM ≥7,5 is considered as normal value [5-7,24].

SPSS 12 software was used for statistical analysis. Obtained data were processed according Student’s t-criterion, and data are presented as mean±SD. The level of statistical significance was set as p value <0,05.

Results and their discussion. At baseline d-ROM values were higher in NFO/OTS athletes than in athletes without NFO/OTS showing some prolongation of OS condition in NFO/OTS athletes, whereas antioxidant potential in CA was significantly higher, than in NFO/OTS athletes, showing higher level of effectiveness of the antioxidant plasma barrier (Table 1).

Table 1. Variables of d-ROMs and BAP measured in athletes with NFO/OTS and control group of athletes without NFO/OTS

Variables/Unit	Athletes with NFO/OTS, n=43	Control Group of Athletes (CA), n=40	p value
d-ROM values, CARR U	340,1±41,5	296±32,6	<0,05
BAP values, µmol/L	2147,8±411,7	3205±375,3	<0,01
BAP/d-ROM	6,3±0,7	9,8±1,1	<0,01

Table 2. Distribution of non-functional overreaching and overtraining in 348 athletes according to the sports disciplines

Sport Discipline	Athletes with NFO, n (%)	Athletes with OTS, n (%)
Cycling, n=6	0	
Basketball, n=32	2 (6,25)	
Boxing, n=15	1 (6,7)	
Rugby, n=38	2 (5,3)	
Football, n=114	9 (7,9)	2 (1,8)
Weightlifting, n=10	1 (10,0)	
Water-polo, n= 29	3 (10,3)	
Wrestling, n=104	19 (18,3)	4 (3,8)

Table 3. Variables of d-ROMs and BAP measured in athletes with NFO/OTS after 28-days of rest

Variables/ Unit	d-ROM values, CARR U		BAP values, μmol/L		BAP/d-ROM	
	Baseline	After 28 days of rest	Baseline	After 28 days of rest	Baseline	After 28 days of rest
Athletes with NFO	326±39,4	291±26,7*	2364±394,2	2536±346,4	7,2±1,3	8,6±1,4
Athletes with OTS	350,3±45,0	302,5±22,0*	1969,8±408,8	1927,5±257,2	5,7±1,5	6,4±1,1

* - $p < 0,05$ – Baseline data compared to the data after 28 days of rest

After 28 days of rest 43 athletes with NFO/OTS underwent repeated assessment regarding existence of the overtraining syndrome, according to the checklist provided by the consensus statement of the ECSS/ ACSM. Based on the checklist data athletes were distributed into two groups: athletes with NFO and athletes with OTS, among them 37(10,6%) athletes with non-functional overreaching and 6 (1,7%) athletes with overtraining of different severity and duration (Table 2) [9].

In this study prevalence of NFO and OTS was seen in team sports (football, water-polo, rugby, basketball) and in sporting disciplines with mixed high and high-to-moderate intensity

workload (boxing, wrestling), characterized by a combination of aerobic and anaerobic capabilities, among them 27 (62,8%) NFO and 4 (9,3%) OTS cases, particularly, majority of NFO/OTS were revealed in wrestling: NFO-19(44,2%) and OTS- 4(9,3%) [9].

According to the retrospective analyzes of the data, there was significant decrease in d-ROM values in both groups of athletes: with NFO and with OTS, after 28-days of rest. Baseline level of BAP values in athletes with NFO was within the normal range and even tended to small, not significant improvement after 28 days of rest, whereas BAP values in athletes with OTS remained reduced despite period of rest (Table 3, Figs. 1, 2).

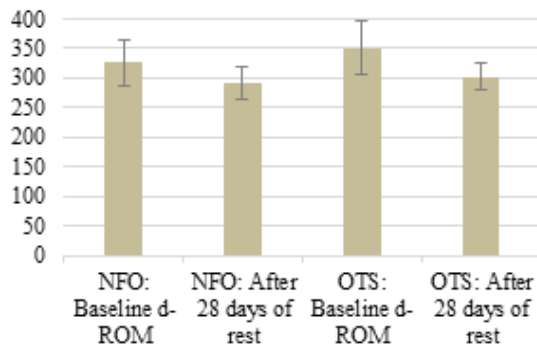


Fig. 1. Comparison of d-ROM values in athletes with NFO and OTS after 28 days of rest

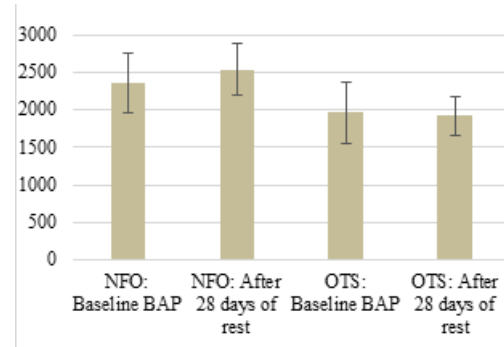


Fig. 2. Comparison of BAP values in athletes with NFO and OTS after 28 days of rest

Many researchers consider overreaching and overtraining as a continuum [16], others suggest that NFO precedes OTS [16,25]. Early detection of NFO is very important in terms of prevention of overtraining, as well as for interruption of NFO/OTS progression.

Total three month of rest showed improvement in the oxidative status of athletes with OTS, reaching normal values, though

antioxidant status remained without significant improvement, showing subnormal BAP values and decreased BAP/d-ROM ratio. The results demonstrate increased oxidative stress in overtraining state, even in resting conditions, creating disbalance between d-ROM production and antioxidant capacity (Table 4, Figs. 3,4).

Table 4. Variables of d-ROMs and BAP measured in 6 athletes with OTS after total 3 months of rest

Athlete №	d-ROM values, CARR U			BAP values, μmol/L			BAP/d-ROM		
	Baseline	After 28 days of rest	After 3 months of rest	Baseline	After 28 days of rest	After 3 months of rest	Baseline	After 28 days of rest	After 3 months of rest
1	341	291	282	1839	1873	1926	5,4	6,4	6,8
2	389	326	317	2563	2101	2135	6,6	6,4	6,7
3	412	328	279	1543	1567	1672	3,7	4,8	6,0
4	352	306	267	1528	1711	1896	4,4	5,6	7,1
5	289	271	265	2115	2067	2059	7,3	7,6	7,8
6	319	293	249	2231	2246	2106	7,0	7,7	8,4
Mean±SD	350,3 ±45,0	302,5 ±22,0* *p=0,041	276,5 ±23,1* *p=0,005	1969,8 ±408,8	1927,5 ±257,2 *p=0,83	1965,7 ±173,1 *p=0,982	5,7±1,5	6,4±1,1 *p=0,387	7,1±0,9 *p=0,71

*p - Baseline data compared to the data after 28 days of rest; *p - Baseline data compared to the data after 3 months of rest of rest

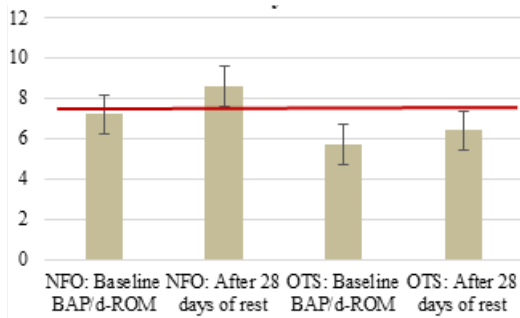


Fig. 3. Comparison of BAP/d-ROM ratio in athletes with NFO and OTS after 28 days of rest

The primary cause of overtraining may be the long-term imbalance between stressors and factors of recovery. Although regular exercise training improves resistance to oxidative stress, decompensation and lack of adaptation during overtraining may have the opposite effect, that overtraining is a maladaptation state and an ability to cope with different tasks seems to be weakened. During the experimental period most of the OTS athletes showed no signs of full recovery. Athlete #3 (wrestler) suffered from paronychia of right 3rd finger, afterwards he developed phlebitis of the right upper arm, and axillary lymphadenitis and was intensively treated with antibiotics. Athletes #1 (football player) and #2 (wrestler) struggled from muscular pain, mostly lower limbs, and cramps in lower limbs. Athlete #4 (wrestler) apart of muscular pain in lower limbs, suffered from repeated catarrhal bronchitis and was treated with antibiotics. After 6 month of follow up athletes #2, #3, and #4 were not able to train regularly because of slow recovery from training and the presence of muscle pain and general fatigue, contributing to a detraining. Other athletes (#5 and #6) were able to train regularly with some cautious planning, but their training volume had not returned to normal and they required more time for recovery from a training session than usual.

Thus, results of the study show progression of oxidative stress - higher baseline level of BAP/d-ROM were seen in athletes with NFO ($7,2 \pm 1,3$) compared with athletes with OTS ($5,7 \pm 1,5$), considering that the more the BAP/d-ROM ratio the less the oxidative stress. We may assume the non-functional overreaching, as an early stage of the overtraining. On the other hand, reduction of antioxidant capacity and its ability to balance oxidative agents in blood serum and cope different tasks of maladaptation was significantly prolonged in athletes with OTS, as after 28 days of rest BAP/d-ROM in athletes with NFO was $8,6 \pm 1,4$ vs. $6,4 \pm 1,1$ ($p < 0,05$) in athletes with OTS. Furthermore, even after 3 month of rest improvement in BAP/d-ROM mean values in the group of athletes with OTS was not statistically significant ($5,7 \pm 1,5$ vs. $7,1 \pm 0,85$, $p = 0,71$, Table 4).

In this study most frequently NFO and OTS were seen in wrestling, which needs further investigation and regular medical monitoring of these athletes. Assessment of oxidative balance, such as the d-ROMs and BAP tests can be useful to give indications and it seems to be a promising diagnostic tool for early detection of overtraining. Excessive OS could lead to alterations in redox homeostasis and athletes may develop OTS. Athletes who suffer from OTS may need months or even years to completely recover, leading frequently to cessation of a sports career.

Conclusions. Increased oxidative stress plays a role in the pathophysiology of overtraining syndrome in high level athletes. Our results suggest that antioxidant protection against long-term exercise-induced stress was impaired and resting oxidative stress increased in athletes with OTS. This prolonged imbalance between oxidant production and antioxidant protection via attenuation

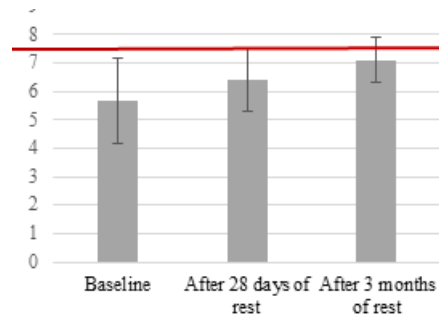


Fig. 4. Comparison of BAP/d-ROM ratio in athletes with OTS within 3 months of rest

of antioxidant capacity can be a cause of OTS in highly trained athletes. Monitoring physiological responses to long-term physical exercise, including oxidative stress and antioxidant capacity, could be useful additional tool to determine the need for adequate recovery to avoid OTS in athletes.

REFERENCES

1. Corsetti R, Villa M, Pasturenzi M, et al. Redox state in professional cyclists following competitive sports activity // *Open Sports Med.* 2012;6:34-41.
2. Dragojlovic Ruzicic R., Jakovljevic V. et al. Oxidative stress in training, overtraining, and detraining: from experimental to applied research // *Serb J Exper & Clin. Res.* 2016; 17(4): 343-348.
3. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training // *Sports Med.* 2006;36(4):327-58.
4. Gomez-Cabrera M.C, Martinez A, Santangelo G. et al. Oxidative stress in marathon runners: interest of antioxidant supplementation // *Br J Nutr* 2006; 96 (Suppl 1): S31-3.
5. Iorio EL, Carratelli M, et al. Oxidative stress evaluation in athletes. Proc. 2nd Intern. Conf. on Oxidative Stress and Aging. April 2-5, 2001. Maui, Hawaii (USA). 2001, p 60.
6. Iorio E.L. D-ROMs test and global assessment of oxidative stress. Diacron International Eds., Grosseto, Italy, 2004.
7. Iorio EL. Oxidative stress, sport trauma and rehabilitation. New proposals for an integrated approach. Proceedings XIV Intern. Congr. on Sports Rehabilitation and Traumatology "The accelerated rehabilitation of the injured athlete". April 9-10th, 2005, pp 127. Bologna, Italy.
8. Ji LL. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: role of redox signaling // *Free Radic Biol Med* 2008; 44(2):142-52.
9. Kajaia T., Chelidze K., Akhalkatsi V, Kakhabrishvili Z., Maskhulia L. Detection of overreaching and overtraining due to physical activity in high level Georgian athletes with use of contemporary diagnostic criteria // *Collection of Scientific Works, Tbilisi State Medical University.* XLIX. Tbilisi: 2015; 122-125.
10. Kajaia T., Maskhulia L., Chelidze K., Akhalkatsi V., Kakhabrishvili Z. The effects of non-functional overreaching and overtraining on autonomous nervous system function in highly trained Georgian athletes // *Georgian Medical New* 2017;3(264): 97-103.
11. Kobayashi M, Yamamoto M. Molecular mechanism activating the Nrf2-Keap1 pathway of antioxidant gene regulation. *Antiox Redox Signal* 2005; 7: 389-94.
12. Kreher J.B, Schwartz J.B, MD. Overtraining Syndrome: A Practical Guide // *Sports Health.* 2012 Mar; 4(2): 128-138.
13. Lewis NA, Howatson G, Morton K, Hill J, Pedlar CR. Alterations in redox homeostasis in the elite endurance athlete // *Sports Med* 2015; 45(3):379-409.

14. Margonis K, Fatouros IG, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Douroudos I, Chatzinikolaou A, et al. Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: implications for diagnosis // *Free Radic Biol Med* 2007; 43(6):901-10.
15. Martinovic J, Dopsaj V, Dopsaj MJ, et al. Long-term effects of oxidative stress in volleyball players // *International Journal of Sports Medicine*. 2009;30(12):851–856.
16. Meeusen R, Duclos M, Gleeson M, et al. Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome: ECSS Position Statement Task Force // *Eur J Sport Sci*. 2006;6(1):-14.
17. Meeusen R, Duclos M, Foster C, Fry A, Gleeson M, Nieman D, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine // *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45(1):186-205.
18. Radak Z, Pucsek J, Mecsek S, et al. Muscle soreness-induced reduction in force generation is accompanied by increased nitric oxide content and DNA damage in human skeletal muscle // *Free Radic Biol Med* 1999; 26(7-8): 1059-63.
19. Reid MB. Invited Review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't // *J Appl Physiol* 2001; 90(2): 724-31.
20. Robson PJ. Elucidating the unexplained underperformance syndrome in endurance athletes: the interleukin-6 hypothesis // *Sports Med*. 2003; 33:771-781.
21. Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? // *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32:317-331.
22. Tanskanen M, Atalay M, Uusitalo A. Altered oxidative stress in overtrained athletes // *J Sports Sci* 2010; 28(3):309-17.
23. Tiidus PM. Radical species in inflammation and overtraining // *Can J Physiol Pharm*, 1998; 76(5): 533-8.
24. Trotti R, Carratelli M, Barbieri M. Performance and clinical application of a new, fast method for the detection of hydroperoxides in serum // *Panminerva Med*. 2002. 44 (1): 37–40.
25. Wyatt F, Donaldson A, Brown E. The overtraining syndrome: A meta-analytic review // *J Exerc Physiol* 2013, vol 16/2:12-23.

SUMMARY

IMPLICATION OF RELATIONSHIP BETWEEN OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT STATUS IN BLOOD SERUM

Kajaia T., Maskhulia L., Chelidze K., Akhalkatsi V., Mchedlidze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Aim of the study was to examine the relationship between oxidative stress and overtraining syndrome in athletes by evaluation in serum oxidative and antioxidant status. In 43 athletes with non-functional overreaching (NFO)/overtraining syndrome(OTS) and 40 athletes without NFO/OTS –control athletes (CA), diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROMs) and biological antioxidant potential (BAP) in serum, as well as ratio of d-ROMs and BAP test measurements - marker of oxidative stress, were assessed. Baseline data collection performed in both groups of athletes - with NFO/OTS and CA, followed by data collection in athletes with NFO/OTS after 28 days of rest. In athletes suspicious for OTS all measurements were performed after 2 more months of rest.

Results of the study showed higher baseline d-ROMs in NFO/OTS athletes than in athletes without NFO/OTS, whereas antioxi-

dant potential in CA was significantly higher, than in NFO/OTS athletes. After 28 days of rest there was significant decrease in d-ROM values in both: athletes with NFO and with OTS, as well as normalization of antioxidant status in athletes with NFO. Total 3 month of rest showed improvement in the oxidative status of athletes with OTS, reaching normal values, though antioxidant status remained without significant improvement, showing subnormal BAP values and decreased BAP/d-ROM ratio. The results demonstrate increased oxidative stress in overtraining state, creating disbalance between d-ROM production and antioxidant capacity.

Thus, prolonged imbalance between oxidant production and antioxidant protection via attenuation of antioxidant capacity can be a cause of overtraining in highly trained athletes. In this study most frequently NFO and OTS were seen in wrestling, which needs further investigation and regular medical monitoring.

Keywords: non-functional overreaching, overtraining syndrome, oxidative stress, biological antioxidant potential.

РЕЗЮМЕ

ВЫЯВЛЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ОКСИДАЦИОННЫМ СТРЕССОМ И СИНДРОМОМ ПЕРЕТРЕНИРОВКИ СПОРТСМЕНОВ ПОСРЕДСТВОМ ОЦЕНКИ ОКСИДАЦИОННОГО И АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА СЫВОРОТКИ КРОВИ

Каджаия Т.З., Масхулия Л.М., Челидзе К.Л., Ахалкаци В.И., Мчедлидзе Т.Ш.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между оксидационным стрессом и синдромом перетренировки спортсменов посредством оценки оксидационного и антиоксидантного статуса сыворотки крови. Оценивались наличие диакрон-реактивных кислородных метаболитов (d-ROMs) и биологический антиоксидантный потенциал (BAP) в сыворотке крови 43 спортсменов с нефункциональным перенапряжением (НФП)/синдромом перетренировки (СП) и у спортсменов без НФП/СП, а также отношение d-ROMs /BAP значений – маркер оксидационного стресса. Сбор исходных данных производился как в группе спортсменов с НФП/СП, так и без НФП/СП. Сбор данных осуществлялся также в группе спортсменов с НФП/СП спустя 28 дней после отдыха, а затем спустя 2 месяца после отдыха – в группе спортсменов с предполагаемым синдромом перетренировки. Результаты исследования показали более высокий исходный уровень d-ROM у спортсменов с НФП/СП, чем у спортсменов без НФП/СП, в то время как антиоксидантный потенциал у спортсменов без НФП/СП был достоверно выше, чем у спортсменов с НФП/СП. После 28-дневного отдыха отмечалось достоверное снижение значений d-ROM как у спортсменов с НФП, так и у спортсменов с СП, а также нормализация антиоксидантного статуса у спортсменов с НФП. После полных трех месяцев отдыха у спортсменов с СП отмечалось улучшение оксидационного статуса и восстановление нормальных показателей, хотя антиоксидантный статус оставался без существенного улучшения, характеризуясь субнормальными значениями антиоксидантного потенциала и снижением соотношения BAP/d-ROM. Результаты исследования показали рост оксидационного стресса во время перетренировки из-за наличия дисбаланса между выработкой d-ROM и антиоксидант-

ной мощностью. НФП и СП чаще наблюдались у борцов, что диктует необходимость дальнейшего изучения и регулярного медицинского контроля.

Авторы статьи предполагают, что продолжительный дисбаланс между выработкой оксидантов и антиоксидантной защитой за счет ослабления антиоксидантной мощности, по всей вероятности, является причиной развития синдрома перетренировки у спортсменов высокого класса.

რეზიუმე

სპორტსმენებში გადაწვრთნის სინდრომსა და ოქსიდაციურ სტრესს შორის კავშირის დადგენა შრატში ოქსიდანტური და ანტიოქსიდანტური სტატუსის შეფასებით

თ. ქაჯაია, ლ. მასხულია, კ. ჭელიძე, ვ. ახალკაცი,
თ. მჭედლიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სპორტსმენებში გადაწვრთნის სინდრომსა და ოქსიდაციურ სტრესს შორის კავშირის დადგენა შრატში ოქსიდანტური და ანტიოქსიდანტური სტატუსის შეფასებით. არაფუნქციური გადაბების (ავგ)/გადაწვრთნის სინდრომის (გწს) მქონე 43 სპორტსმენისა და საკონტროლო ჯგუფის (სჯ) სპორტსმენთა (40 სპორტსმენი ავგ/გწს-ს გარეშე) სისხლის შრატში განისაზღვრა ჟანგბადის დიაკონრეაქციული ნაერთები (d-ROMs) და ბიოლოგიური ანტიოქსიდანტური პოტენციალი (BAP), ოქსიდაციური სტრესის არსებობა და ხარისხი შეფასდა BAP/d-ROMs სინჯების შედეგების შეფარდებით. საბაზისო მონაცე-

მები შეგროვდა სპორტსმენთა ორივე ჯგუფში - ავგ/გწს-ს მქონე და სჯ, შემდეგ იგივე მონაცემები შეგროვდა ავგ/გწს-ს მქონე სპორტსმენებში 28-დღიანი დასვენების შემდეგ, ხოლო სპორტსმენებში გწს-ს საგარეულო დიაგნოზით - დამატებით ორთვიანი დასვენების შემდეგ. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ d-ROMs საბაზისო მაჩვენებელი უფრო მაღალია ავგ/გწს-ს მქონე სპორტსმენებში ვიდრე სპორტსმენებში ავგ/გწს-ს გარეშე, ანტიოქსიდანტური პოტენციალი სარწმუნოდ უფრო მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფში, ვიდრე ავგ/გწს-ს მქონე სპორტსმენებში. 28-დღიანი დასვენების შემდეგ სარწმუნოდ შემცირდა d-ROM მაჩვენებელი როგორც ავგ-ს, ისე გწს-ს ჯგუფებში. ავგ-ს მქონე სპორტსმენებში, ამასთანავე, მოხდა ანტიოქსიდანტური სტატუსის ნორმალიზება. სამთვიანი დასვენების შედეგად გაუმჯობესდა გწს-ს მქონე სპორტსმენთა ოქსიდაციური სტატუსი, რამაც მიაღწია ნორმის ფარგლებს, თუმცა ანტიოქსიდანტური სტატუსი სარწმუნოდ არ გაუმჯობესდა, რაც გამოვლინდა BAP-ის სუბორმალური მაჩვენებლით და BAP/d-ROM-ის შემცირებით. აღნიშნული შედეგები მიუთითებს გაზრდილ ოქსიდაციურ სტრესზე გადაწვრთნის დროს, რაც ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების წარმოქმნასა და ანტიოქსიდანტურ პოტენციალს შორის არსებული დისბალანსის შედეგია.

საგარეულო, რომ ხანგრძლივი დისბალანსი ოქსიდანტების წარმოქმნასა და ანტიოქსიდანტურ პოტენციალს შორის, ანტიოქსიდანტური სიმძლავრის შესუსტების ხარჯზე, შესაძლებელია გადაწვრთნის მიზეზი იყოს მაღალი კვალიფიკაციის სპორტსმენებში. ავგ და გწს უფრო ხშირად გამოვლინდა მოჭიდავეებში, რაც მომავალში შესწავლას და რეგულარულ სამედიცინო მონიტორირებას მოითხოვს.

ADAPTIVE CHANGES OF THE HEMODYNAMICS PARAMETERS IN ATHLETES TRAINING TO DEVELOP STABILITY

¹Koziy T., ²Topcii M.

¹Kherson State University; ²South Ukrainian National Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Odessa, Ukraine

The work is a fragment of research work “Restoration of health of people of different age groups by physical therapy and application of the newest technologies of healing”, the state registration number 0117U001766 and “Adaptation of children and youth to educational and physical activity (boys 17–22 years old)”, state registration number 0114U007158.

The importance of studying the adaptive changes in the body of athletes under the influence of physical activity can not be overestimated, since, on the one hand, the level of adaptation determines the sporting result, and on the other – the state of health of the athlete. In accordance with the generally accepted concept of P. M. Baevsky, the cardiovascular system (CS) is an indicator of the adaptive capacity of a holistic organism, so blood circulation indicators are considered to be essential in evaluating the athlete's health [10, 15]. The high level of functional ability of the cardiovascular system characterizes the high level of physical health and physical performance of the body, since blood circulation plays an important role in meeting the increased metabolic rate caused by intense muscular activity [18].

Monitoring for hemodynamic parameters is of particular importance for adolescent athletes, since the puberty period is characterized by the heterochronous physical development, which consists in the accelerated development of the musculoskeletal system and lagging maturation of the circulatory system [8,16]. Systematic inadequate exercise in the exercise can lead to overexertion of the circulatory system and manifest fatal arrhythmias, which sometimes lead to the sudden death of athletes and sportsmen, especially adolescence, or heart failure in the distant period after the end of exercise [19,21,23]. Consequently, hemodynamic control in athletes and sportsmen of different age and sex groups is very important in the planning, organization and correction of the training process.

The purpose of the study was to identify adaptive changes in the parameters of systemic hemodynamics of adolescent athletes who train on the development of endurance during one calendar year. To achieve the goal, the following tasks are set: 1) to allocate athletes to groups by age, gender, grade and somatotype; 2) to

calculate and estimate the indicators of adaptive capacity and to determine the level of cardiovascular performance by Ruffie's breakdown in each group of athletes; 3) to investigate the type of hemodynamic reaction of athletes with different discharges on the aerobic load of the test by Leutunov.

Material and methods. The examination of athletes was held in March-April 2015–2016 during scheduled medical examinations based on the Kherson Regional Center for Health and Sport Medicine. The study was attended by 29 athletes of adolescence who were engaged in sections on sport orienteering and athletics based on Children's and Youth Sports School and at general education schools of Kherson and Kherson region. All athletes were grouped by age, gender, and qualification. The first age group included 12 persons 11–12 years old, in the second group were adolescents aged 13–14 years in the number of 6 people, and in the third group – 11 people 15–16 years old. By sex, athletes distributed almost equally – 15 girls and 14 boys. According to the level of sports qualification three groups were received: athletes from the 3rd and 2nd youth grades (8 persons); athletes from the 1st youth and 2nd adult disciples (16 people); athletes with 1 adult level (5 people).

In order to achieve this goal and to perform the tasks, the data of the anthropometric measurements and their annual dynamics, namely, mass, body length, standing chest, chest circumference (CC), were analyzed first of all. The obtained data allowed calculating the strength index of the body structure (Pine's index) of athletes by the following formula [13]:

$$PI=H-(W+OGKv),$$

where PI – Pine's index; H – the length of the body standing (cm); W – body weight (kg); OGKv – circumference of the chest in the exhalation phase (cm).

Criteria for evaluating Pine's index: ≤ 10.9 – very solid body structure; 11.0–15.9 – solid body structure; 16.0–20.9 – harmonic body structure; 21.0–25.9 – average body structure; 26.0–30.9 – weak body structure; ≥ 31 – very weak body structure. The Pine's index value ≥ 30 was evaluated as asthenic type of the body structure, from 10 to 30, normostenic, and ≤ 10 – hypersthenic.

After evaluating the physical development of all athletes, they were divided into groups according to their types of body structures, and for each group separately, the level of functional state of the cardiovascular system according to the indicator of adaptive potential (AP) and by means of functional tests with metered physical activity were determined for each group separately.

Adaptation potential was calculated according to the following formula [3,12,20]:

$$AP=0,011 \times HR+0,014 \times SBP+0,008 \times DBP+0,009 \times M-0,009 \times P+0,014 \times B-0,273,$$

where HR is the heart rate (beats / min); B – age (full years); SBP and DBP – systolic and diastolic blood pressure (mm Hg); M – body weight (kg); P – the length of the body standing (cm).

Attributing athletes to one or another class of functional states

was performed on the following scale of adaptive potential values (in balls): < 2.60 – satisfactory adaptation; 2.60–3.09 – voltage of adaptation mechanisms; 3.10–3.59 – poor adaptation; ≥ 3.60 – breakdown of adaptation.

The assessment of the cardiovascular performance of athletes was carried out with the help of Ruffie's test, which consisted of performing metered physical activity. At first, the patient, who was in the position lying on the back, was determined by heart rate in a state of rest for 15 s. Then he performed 30 sit-ups for 45 seconds. Immediately after the completion of the load, the test subject lay down, and he recalculated the heart rate for the first and last 15 with the 1 st minute of the recovery period. The results of the loading test were evaluated according to the Ruffie's index (RI), which was calculated according to the formula [5]:

$$RI=[4 \times (P_1+P_2+P_3)-200]/10,$$

where P_1 – heart rate for 15 s in the state of functional rest; P_2 – heart rate for the first 15 s after loading; P_3 – heart rate for the last 15 with 1 st minute of recovery.

The Ruffie's index score was measured by the index (conditional units): 0.1–3.0 – good working capacity; 3.1–6.0 – average working capacity; 6.1–9.0 – satisfactory performance; 9.1–15.0 – unsatisfactory working capacity.

To determine the type of hemodynamic response in athletes, a test of Letunov with an endurance load (2-minute run in place) was used. Athlete after 2–3 minutes of rest was determined pulse and arterial pressure in sitting position. Then the subject performed the work on «endurance», after which he was sitting in position for the first 5 minutes. The recovery was measured by heart rate and blood pressure in the following order: for the first 10 sec, the heart rate was determined, and the blood pressure was measured over the next 50 sec at each minute of recovery [2,13].

Depending on the direction and degree of severity of changes in the values of heart rate and BP, distinguish 5 types of reaction of the cardiovascular system to the load [1]: normotonic, hypertonic, hypotonic, dystonic, stepwise. In the norm, after exercise stress, systolic blood pressure (SBP) rises by 40–60 mm Hg, diastolic blood pressure (DBP) decreases by 20–40 mm Hg, pulse pressure (PP) increases by 100–120 %, heart rate increases by 100–120 %. Restitution is evaluated as satisfactory, if the heart rate and blood pressure return to the baseline at the last minute of recovery; as good – 1 minute before the end of the recovery period, as excellent – 2 minutes before the end of recovery.

The obtained research material was processed by means of parametric statistics using the Excel 2007 computer program. The following indices were calculated: M – average mathematical, $\pm m$ – error of the average mathematical. The reliability of the differences between the dynamic indicators was determined by the Student's t-distribution for the related samples.

Results and their discussion. The nature of the changes in the Piney index (PI) for athletes engaged in athletics and sports orienteering is shown in Table 1.

Table 1. Dynamics of the Peine Index indexes (units of units) of athletes-orienteers and athletes during one calendaryear ($M \pm m$)

Indexes Durability of body type	2015	2016	t	p
Very strong body type ($< 10,9$) (n=3)	5,7 \pm 0,4	5,2 \pm 0,5	0,8	$>0,05$
Strong body type (11,0–15,9) (n=4)	14,3 \pm 0,5	13,5 \pm 0,6	2,5	$>0,05$
Harmonious body type (16,0–20,9) (n=5)	20,3 \pm 0,5	18,7 \pm 1,8	0,7	$>0,05$
Middle durability body type (21,0–25,9) (n=3)	23,3 \pm 1,5	20,3 \pm 1,1	2,1	$>0,05$
Weak durability body type (26,0–30,9) (n=6)	28,7 \pm 0,4	23,9 \pm 1,7	5,6	$<0,05$
Very weak durability body type (> 31) (n=8)	36,6 \pm 1,7	34,9 \pm 0,8	1,5	$>0,05$

It was shown that 3 very strong physical developments (PD) had 3 teenagers, whose Piney index did not significantly change during the year. A solid body structure was observed in 4 athletes, whose PI has decreased significantly for the year. A harmonious physical development was detected in 5 adolescents. The average level of physical developments was determined only in 3 people, who showed an annual dynamics in the direction of harmonization of the body. The weakness of the physical developments is established in 6 adolescents, but a significant decrease in the Piney index shows the transformation of their physical developments to an average level. A very weak physical development was observed in 8 athletes, whose Piney index also declined in a year, although unreliable. In general, the indicators of the Piney index of surveyed athletes revealed a tendency to decrease during the year, indicating the harmonizing effect of aerobic stress on the physical developments.

By the values of the Pine's index, the somatotypes of athletes (Fig. 1) were determined, among which the normosthenic type of body structure (18 persons – 62 %) predominated, 3 athletes (10 %) had a hypersensical body structure, and 8 persons (28 %) were asthenics. During the year, this distribution has not changed.

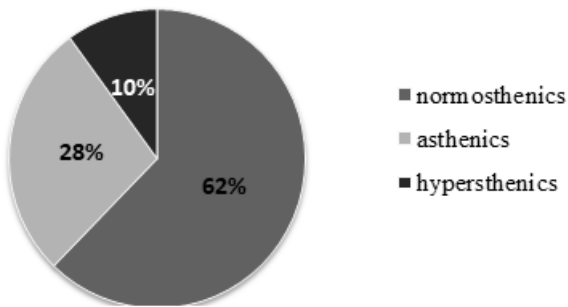


Fig. 1. Distribution of athletes-orientees and athletes according to their somatotypes

The predominance of asthenics and normosthenics among investigated athletes can be explained by the fact that these types of body structures determine the aerobic type of energy supply for athletes-orientees and athletes [11].

At the next stage of the study, indicators of the adaptive capacity of the circulatory system for each group of athletes are calculated, depending on their age, sex, athletic qualification and type of body structure (Table 2).

It was shown that the average adaptive potential of all the examined adolescents, who are trained for the development of aerobic endurance and the average performance of the adaptive potential of athletes of certain groups, corresponded to a satisfactory level, which indicates the sufficient and high functional capabilities of their body. Among athletes of all ages, the qualitative higher score of the adaptive potential was at its lowest value by adolescents aged 15–16 years. At the same time, the adaptive potential did not find links with the sex and the level of qualification of athletes, as indicated by the absence of a difference between the performance of boys and girls and between athletes of different levels. Among persons with different somatotypes, adaptive potential was higher in the normosthenic group. In addition, the adaptive potential of 13–14 year old athletes and people with asthenic body building showed a tendency to improve, as evidenced by a slight decrease in the value of the indicator during the year. In the rest of the athletes, the adaptive potential rate in the year deteriorated qualitatively, that is, the value of the adaptive potential was slightly higher, but the dynamic difference in average figures was not statistically significant. The most pronounced increase in the size of the adaptive potential and, consequently, it's more severe deterioration during the year was observed in the hypertensives, indicating a tendency to the possible strain of adaptation mechanisms.

The obtained results are consistent with the data of the literature [4,14], which testify to the presence of a reliable connection between the somatotype and the state of the circulatory apparatus and indicate a tendency to reduce the adaptive capacity of the cardiovascular system in individuals with a hypersensitive somatotype. The manifestation of the tendency to decrease the level of adaptive potential during the year, albeit unreliable, may be due to the simultaneous increase in total body size and the formation of the circulatory system of adolescents whose maturation does not have time to increase body mass [16].

Next, the results of the functional test of Ruffie's (Table 3) were analyzed, which examined the performance of the heart muscle of athletes, which is the leading indicator of the functional state of the organism as a whole and the adaptation of the cardiovascular system to physical activity. It was established that the cardiac performance of all surveyed athletes corresponded to a satisfactory level, but after one year improved to the average level, as indicated by a significant decrease in the average index of the Ruffie's index. It was also shown that, among different-age athletes, a higher level of cardiovascular performance was reported by adolescents

Table 2. Indicator dynamics ($M \pm m$) of adaptive potential of athletes-orientees and athletes during one calendar year

Groups	Indexes	2015	2016	Dynamics	t
All sportsmen (n=29)		1,6±0,1	1,7±0,1	+0,1	1,8
11–12 years old (n=12)		1,6±0,1	1,8±0,2	+0,2	1,7
13–14 years old (n=6)		1,7±0,1	1,6±0,1	-0,1	0,7
15–16 years old (n=11)		1,5±0,2	1,7±0,1	+0,2	0,7
Girls (n=15)		1,6±0,1	1,7±0,1	+0,1	1,2
Boys (n=14)		1,6±0,1	1,7±0,1	+0,1	1,6
III i II youth grades (n=8)		1,6±0,1	1,7±0,1	+0,1	1,2
I youth and II adult grades (n=16)		1,6±0,1	1,7±0,1	+0,1	0,3
I adult grade (n=5)		1,6±0,1	1,7±0,0	+0,1	0,8
Normosthenics (n=18)		1,5±0,1	1,7±0,1	+0,2	1,9
Asthenics (n=8)		1,7±0,1	1,6±0,1	-0,1	0,4
Hypersthenics (n=3)		1,7±0,1	2,0±0,4	+0,3	1,1

$p > 0,05$

Table 3. Indicator dynamics (M±m) of the Ruffi index (units of units) of athletes-orientees and athletes during one calendar year

Groups	Indexes	2015	2016	Dynamics	t	p
All sportsmen (n=29)		6,6±0,2	5,7±0,3	-0,9	3,8	<0,05
11–12 years old (n=12)		7,7±0,7	6,8±0,8	-0,9	1,4	>0,05
13–14 years old (n=6)		6,1±0,4	5,6±0,3	-0,5	2,5	>0,05
15–16 years old (n=11)		6,0±0,3	4,9±0,7	-1,1	3,7	<0,05
Girls (n=15)		6,8±0,5	5,9±0,4	-0,9	2,1	>0,05
Boys (n=14)		6,6±0,7	5,7±0,5	-0,9	1,9	>0,05
III i II youth grades (n=8)		7,3±0,5	5,8±0,1	-1,5	3,3	<0,05
I youth and II adult grades (n=16)		6,4±0,3	5,7±0,3	-0,7	2,7	<0,05
I adult grade (n=5)		5,2±0,5	4,2±0,8	-1,0	1,5	>0,05
Normosthenics (n=18)		5,7±0,5	4,7±0,4	-1,0	3,2	<0,05
Asthenics (n=8)		7,3±0,8	6,5±0,6	-0,8	0,9	>0,05
Hypersthenics (n=3)		7,1±0,8	6,6±0,7	-0,5	0,7	>0,05

aged 15–16, with a Ruffie's index of which corresponded to an average level and significantly decreased that is, improved during the year. Indicators of Ruffie's index in adolescents aged 11–12 and 13–14 corresponded to a satisfactory level of cardiovascular performance, but during the year in a group of 11–12 year old athletes, these indicators did not go up to a qualitatively higher level, although there was some decrease in them, in contrast to older people's Ruffie's index, in which the index of functional capacity of the heart during the year decreased and became consistent with the average level.

The obtained results can be explained by the morphological and functional immaturity of the cardiovascular system, as well as the incomplete formation of regulatory mechanisms for adaptation of the heart and blood vessels in adolescents 11–14 years, as also indicated by a number of authors [17,22,24], which indicate that the parameters of systemic hemodynamics that provide muscle work, are quantitatively smaller in athletes of younger adolescents than in older adolescents. Therefore, the circulatory system of 11–14-year-old athletes responds to the load less economically, thereby causing lower adaptive capabilities of their cardiovascular system than at the age of 15-16 years.

There was no significant difference between the average indicators of the Ruffie's index of different-sex athletes and their annual dynamics. The efficiency of the heart corresponded to a satisfactory level, both for girls and for boys, and improved over the course of the year to an average level. The Ruffie's index of athletes of different qualifications was qualitatively higher in the group of people with the first adult grade, but after a year athletes of lower grades also significantly improved their result of performing a sample with metered physical activity to the average level of cardiovascular performance. Among people with different types of body building, the highest level of cardiovascular function was found in the normosthenic group, which corresponded to the average level of Ruffie's index and during the year it significantly decreased, that is, it became qualitatively higher. Athletes with asthenic and hypersensitive type of body building had a satisfactory level of myocardial performance. In addition, the decrease in their Ruffie's index indicators during the year did not show a true dynamics.

Consequently, the more senior, more qualified and harmoniously compiled were athletes, the lower the value of the index of Ruffie's index, which indicates a higher functional ability of their myocardium to withstand short-term intense stress. At the same time, the sharpest intergroup difference in the indicators of Ruffie's

index was detected among athletes of different discharges, which may be due to a stronger relationship of cardiac performance with the level of qualification and special training of athletes trained in the development of endurance.

To test the assumption that the level of adaptation possibilities of cardiovascular system of athletes was determined by the level of their qualification, the results of the test of Letutov (endurance stage – 2-minute running on site) were analyzed separately for the categories of persons having different sports discharges (Fig. 2).

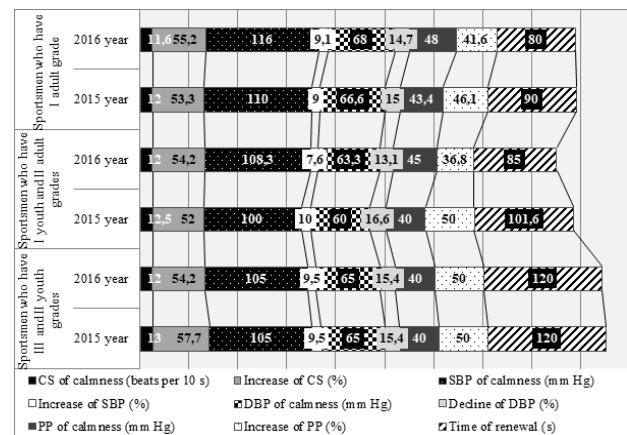


Fig. 2. Hemodynamic indices of athletes-orientees and athletes of different qualifications during the trial of Letunov

While comparing the hemodynamic indices of athletes of different skill levels during the trial of Letunov, it was established that the heart rate index of all examined athletes in the state of functional rest corresponded to the median age, but the lowest heart rate was found in athletes and adult grade, which indicates a more pronounced long-term adaptation of the cardiovascular system in the group more skilled athletes. During the year, this indicator has shifted towards a decrease in all 11–16 year-old athletes. The heart rate of athletes in the first minute of the recovery period moderately increased, but athletes from the 3rd and 1st grade youths had the highest pulse rate. A year later, athletes experienced an increase in heart rate after dosage loading, but the more skilled athletes, on the contrary, have increased, indicating a greater rate of deployment of their urgent adaptive reactions of the cardiovascular system.

Medium-group indices of the systolic blood pressure rest of all 11–16-year-old athletes fitted in the age range, but at the lower limit the systolic blood pressure was attended by athletes with 1 youth and 2nd adult grades, and at the upper limit of the norm – systolic blood pressure of athletes and adult category. During the year, this hemodynamic rate increased slightly with more skilled athletes, while for persons with the 3rd and 2nd youth grades, the systolic blood pressure remained unchanged. Immediately after the endurance exercise, the systolic blood pressure were moderate and almost uniform (in absolute terms, by about 10 mm Hg) increased in all investigated athletes, but in percentage terms this gain was somewhat lower for athletes and adults. The annual dynamics of the growth rate of the systolic blood pressure (%) immediately after the completion of the sample was multi-directional, namely, there was no change in athletes of the third and the second youth categories, athletes with an I and adult grades, the growth rate of systolic blood pressure increased somewhat, while athletes and youth and II adults discharges increase systolic blood pressure, on the contrary, declined.

The relatively small growth rates of systolic blood pressure and heart rate are explained by the fact that the proposed aerobic endurance load in this study was habitual for athletes-orientees and athletes and therefore did not cause a more pronounced urgent adaptive response.

Diastolic blood pressure rest in athletes of 11–16 years corresponded to normal age and during the year it did not change at all with people from III and II youth grades, in contrast to more qualified athletes, where this indicator slightly increased during the year. Immediately after loading, GAT adequately decreased by 10 mm Hg in all investigated athletes, but according to the relative indicator, the most significant changes were registered in the group of persons having both youthful and second adult grades. During the year, the rate of reaction of diastolic blood pressure in % of load revealed some negative dynamics in the persons of the higher sports levels, in the group of less skilled athletes, this indicator was stable.

Pulse pressure athletes in a state of rest were within the limits of normative indicators, but more distinct difference between systolic blood pressure and diastolic blood pressure had more qualified athletes. In addition, in these adolescents, there was a tendency to increase the resting distance during the year, while those who had the 3rd and 2nd youth grades did not change this indicator. At the first minute of recovery, pulse pressure showed moderate increases in all 11–16 year-old athletes, but the most pronounced changes were observed in less skilled athletes. In this group, the rate of growth of pulse pressure during the year has not changed, and in the rest of the adolescents, this figure has decreased, with a more pronounced negative dynamics in individuals who had and adult sports rank.

Indicators for the recovery of hemodynamic parameters in all investigated athletes were evaluated as «excellent», but the fastest recovery of heart rate and blood pressure was recorded at athletes and adult category. That is, it can be assumed that the level of adaptation of cardiovascular system to aerobic load in athletes in this group is higher than that of athletes of lower levels, due to different levels of their special *trenirovannosti*. This assumption is confirmed by the rate of recovery of pulse and blood pressure after such a load, executed in a year, namely, in people of higher discharges, time indicators significantly decreased, in contrast to the restitution of less skilled athletes, which remained stable and significantly more during the year.

Consequently, the revealed character of hemodynamic changes in orienteeing athletes and sportsmen in response to the metered

physical load corresponded to the normotonic type of reaction of the cardiovascular system. The analyzed results of the test with endurance stress are consistent with the data of literature [1,6,9], which shows that in normal exercise, the cardiovascular system reacts with an increase in heart rate and systolic blood pressure due to an increase in the strength of cardiac contractions, and a decrease in diastolic blood pressure, since decreases peripheral resistance arterioles, which provides an increase in the amount of blood to working muscles. Correspondingly, pulse pressure is increased. All indicators return to the rest level in the normal range of 3–5 minutes. Moreover, the higher the adaptance of the athlete to a certain load, the faster the heart rate and blood pressure are restored [7].

Conclusions.

1. Athletes-orientees and athletes had a satisfactory level of adaptive potential of the blood circulation system, indicating that they had sufficient and high functional capabilities of their body, but the hypersteins showed a tendency towards the stress of the mechanisms of adaptation of the cardiovascular system.

2. The efficiency of the heart according to the Ruffie's index in the surveyed athletes corresponded to satisfactory and average levels and was higher in older, more skilled and harmoniously drawn athletes, indicating a higher ability of their cardiac muscle to withstand short-term loads of high intensity.

3. All investigated athletes found the normotonic type of cardiovascular system reaction on the dosage stress tolerance, as evidenced by unidirectional changes in heart rate and systolic blood pressure in the direction of their moderate increase, and an adequate reduction in the level of diastolic blood pressure during the recovery. That is, the adaptation of their circulatory system to loads was carried out by increasing pulse pressure with moderate increase in heart rate. Complete recovery of hemodynamic parameters occurred within 1–2 minutes after the completion of the test.

Prospects for further research may be related to the definition of adaptive responses from other visceral systems to athletes of strength and aerobic orientation.

REFERENCES

1. Ащеулова Т.В., Амбросова Т.Н., Смирнова В.И. Исследование пульса и артериального давления: методические указания для студентов медицинских факультетов. Харьков: ХНМУ; 2016: 20.
2. Бабенкова Е.А., Приймаков А.А., Присяжнюк С.И., Хорошуха М.Ф. Использование здоровьесберегающих технологий адаптивного физического воспитания в специальных медицинских группах учебных заведений. Учебное пособие. К.: Издательский центр НУБиП Украины; 2011: 262.
3. Басев О.А. Дослідження адаптаційного потенціалу організму студентської молоді // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2012; 6 (114): 283–289.
4. Букина Л.Г., Тятенкова Н.Н. Соматотип и показатели соматического здоровья девочек-подростков // Ярославский педагогический вестник 2012; 2: 124–128.
5. Егорова М. А. Функциональные пробы: Учебное пособие по курсу «Основам врачебного контроля». Брянск, ФГБОУ СПО «БГУОР»; 2013: 48.
6. Козий Т. П. Морфо-функціональні адаптаційні зміни серця спортсменів-орієнтувальників. Фізична культура і спорт: досвід та перспективи: Науковий журнал «Молодий вчений» за матеріалами Міжнародної науково-практичної конференції (6–7 квітня 2017 року, м. Чернівці). Чернівці: «Гельветика» 2017; 3.1 (43.1): 167–171.

7. Комар Е. Б. Влияние физических нагрузок различной направленности на показатели морфометрии сердца спортсменов-легкоатлетов // Вестник Бурятского государственного университета 2012; 13: 102–106.
8. Корепанов А. Л. Функциональные показатели деятельности сердца у подростков с разными темпами физического развития // Теория и практика физической культуры 2016; 12: 49–51.
9. Ланда Б. Х. Методика комплексной оценки физического развития и физической подготовленности: учебное пособие. М.: Советский спорт; 2011: 348.
10. Минина Е. Н., Богач И. Н. Возрастные особенности кардиореспираторного функционирования у школьников // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского (Серия «Биология, химия») 2015; Том 1 (67), № 2: 83–93.
11. Неханевич О. Б., Курята О. В., Корнілова Т. В., Нікітенко В. О., Летюча Н. П. Рівень фізичної працездатності та підготовленості у студентів з ознаками гіпермобільності суглобів // Вісник проблем біології і медицини 2017; 1 (135): 337–340.
12. Тетянкова Н. Н., Кузнецова А. П. Функциональные возможности сердечно-сосудистой системы девочек с разным уровнем габаритного варьирования // Фундаментальные исследования 2014; 9–10: 2236–2240.
13. Шахлина Л. Я.-Г., Коган Б. Г., Терещенко Т. А., Тищенко В. П., Футорный С. М. Спортивная медицина: Учебник для студентов высших учебных заведений физического воспитания и спорта / под ред. Л. Я.-Г. Шахлиной. Киев: Наукова думка; 2016: 452.
14. Щанкин А. А. Связь конституции человека с физиологическими функциями: монография. М.–Берлин: Директ-Медиа; 2015: 105.
15. Bosenco A. I., Topcii M. S., Evtuchova L. A. On the normative values of the adaptive potential and their practical application // Известия Гомельского государственного университета имени Франциска Скорины, Естественные науки 2017; № 6 (105): 27–32.
16. Colleen A. Quinn, David Rollock, and Scott R. Vrana. A Test of Spielberger's State-Trait Theory of Anger with Adolescents: Five Hypotheses // Emotion. 2014; 14(1): 74–84.
17. Eisenmann J. C., Laurson K. R., Welk G. J. Aerobic fitness percentiles for US adolescents // American Journal of Preventive Medicine. 2011; 41(4): 106–110.
18. Kovacs R., Baggish A. Cardiovascular adaptation in athletes // Trends in Cardiovascular Medicine. 2016; 26(1): 46–52.
19. Matthias Wilhelm, Christian Seiler. The athlete's heart: different training responses, gender and ethnicity dependencies // Cardiovascular Medicine 2012; 15(3): 69–78.
20. Mechanism of changing adaptation potential and morpho-biochemical parameters of erythrocytes in students with different modes of daily activity after physical loading / S. L. Popel, B. M. Mytckan, E. Y. Lapkovskiy, B. P. Lisovskiy, Y. N. Yatsiv et al // Regulatory Mechanisms in Biosystems, 2017, 8(2): 124–134. doi: 10.15421/021721.
21. Navin Chandra, Rachel Bastiaenen, Michael Papadakis, Sanjay Sharma. Sudden Cardiac Death in Young Athletes // JACC. - 2013. - Vol. 61, No. 10: 1027–40.
22. Raquel Chaves, Adam Baxter-Jones, Thayse Gomes, Michele Souza, Sara Pereira and José Maia. Effects of Individual and School-Level Characteristics on a Child's Gross Motor Coordination Development // Int J Environ Res Public Health. 2015; 12(8): 8883–8896.
23. Ricci C., Gervasi F., Gaeta M., Smuts C.M., Schutte A.E.,

Leitzmann M.F. Physical activity volume in relation to risk of atrial fibrillation. A non-linear meta-regression analysis // Eur J Prev Cardiol. 2018; 25(8): 857–866. doi: 10.1177/2047487318768026.

24. Zverev A. A., Krulova A. V., Anikina T. A., Zaineev M. M., Zefirov T. L. Adaptive Reactions of the Cardiovascular System of Girls of Different Stages of Puberty on Physical Activity during the Academic Year // Indo Am. J. P. Sci. 2017; 4 (09): 3050–3054.

SUMMARY

ADAPTIVE CHANGES OF THE HEMODYNAMICS PARAMETERS IN ATHLETES TRAINING TO DEVELOP STABILITY

¹Koziy T., ²Topcii M.

¹Kherson State University; ²South Ukrainian National Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Odessa, Ukraine

The purpose of the study was to identify adaptive changes in the parameters of systemic hemodynamics of adolescent athletes which train to development of stability during one year. All athletes were divided into groups by age, sex, sports qualification and body type. For each group of athletes the indices of the adaptation potential were calculated and the level of cardiac efficiency by the Ruthier index and the type of hemodynamic response to aerobic load by Letunov test were determined. All the examined athletes had a satisfactory level of the adaptive potential of the circulatory system, but athletes from the hypersthenic type of constitution had large indicators of the adaptive potential, which indicated a tendency to strain adaptation mechanisms. Index indicators Ruthier corresponded to the average and satisfactory levels of efficiency of the heart of athletes. More senior and qualified athletes had a higher level of functional performance of the myocardium. In addition, all athletes have identified a normotonic type of hemodynamic response to aerobic exercise, as evidenced by a moderate increase in the heart rate and systolic blood pressure and an adequate decrease in diastolic pressure immediately after the performance of the functional test. Complete recovery of hemodynamics occurred during the first two minutes of the restitution period.

The revealed adaptive changes in parameters of hemodynamics of the athletes in conditions of functional rest and under the influence of dosed physical activity indicate a high level of functional capabilities of their organism.

Keywords: adaptive changes, parameters of hemodynamics, athletes, endurance.

РЕЗЮМЕ

АДАПТАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ СПОРТСМЕНОВ, КОТОРЫЕ ТРЕНИРУЮТСЯ НА РАЗВИТИЕ ВЫНОСЛИВОСТИ

¹Козий Т.П., ²Топчий М.С.

¹Херсонский государственный университет; ²Государственное учреждение «Южноукраинский национальный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Одесса, Украина

Целью исследования явилось определение адаптационных изменений параметров системной гемодинамики спортсменов подросткового возраста, которые тренируются на разви-

тие выносливости в течение одного года. Спортсмены были разделены на группы с учетом возраста, пола, спортивной квалификации и типа телосложения. Для каждой группы спортсменов рассчитаны показатели адаптационного потенциала и определен уровень работоспособности сердца по индексу Руфье и тип гемодинамической реакции на аэробную нагрузку по пробе Летунова. Все обследованные спортсмены имели удовлетворительный уровень адаптационного потенциала системы кровообращения, однако спортсмены с гиперстеническим типом телосложения имели высокие показатели адаптационного потенциала, что указывает на тенденцию к напряжению механизмов адаптации. Показатели индекса Руфье соответствовали среднему и удовлетворительному уровням работоспособности сердца спортсменов.

Старшие и квалифицированные спортсмены имели более высокий уровень функциональной производительности миокарда. Все спортсмены выявили нормотонический тип гемодинамической реакции на аэробную нагрузку, о чем свидетельствует умеренное увеличение частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления и адекватное снижение диастолического давления сразу после выполнения функциональной пробы. Полное восстановление гемодинамики происходило в течение первых двух минут периода реституции. Таким образом, выявленные адаптационные изменения параметров гемодинамики спортсменов в условиях функционального покоя и под влиянием дозированной физической нагрузки указывают на высокий уровень функциональных возможностей их организма.

რეზიუმე

გამძლეობის განვითარების ტრენინგებით დაკავებული სპორტსმენების ჰემოდინამიკის პარამეტრების ადაპტაციური ცვლილებები

¹ტ. კოზი, ²მ. ტოპჩი

¹ხერსონის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;

²სამხრეთ უკრაინის კ. უშინსკის სახ. ეროვნული პედაგოგიური უნივერსიტეტი, ოდესა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისტემური ჰემოდინამიკის ადაპტაციური შესაძლებლობების შეფასება მოზარდი ასაკის სპორტსმენებში, რომლებიც ერთი წლის განმავლობაში ვარჯიშობდნენ გამძლეობის განვითარებაზე.

ასაკის, სქესის, სპორტული კვალიფიკაციის და სხეულის აღნაგობის ტიპის მიხედვით სპორტსმენები დაყოფილი იყო ჯგუფებად. თითოეული ჯგუფისათვის ხდებოდა ადაპტაციური პოტენციალის მანევრების გამოთვლა; რუფიეს ინდექსით განისაზღვრა გულის შრომისუნარიანობის დონე, ლეტუნოვის სინჯით კი – ჰემოდინამიკური რეაქციის ტიპი აერობულ დატვირთვაზე. ყველა გამოკვლეულ სპორტსმენს ჰქონდა სისხლის მიმოქცევის სისტემის ადაპტაციური პოტენციალის დამაკმაყოფილებელი დონე, სპორტსმენებს სხეულის ჰიპერსტენიული ტიპით აღენიშნათ ადაპტაციური პოტენციალის უფრო მაღალი მანევრებლები, რაც მიუთითებს ადაპტაციური მექანიზმების დაძაბვის

ტენდენციას. რუფიეს ინდექსის მანევრებლები შეესაბამებოდა სპორტსმენტა გულის შრომისუნარიანობის საშუალო და დამაკმაყოფილებელ დონეს. ასაკით უფროს და უფრო კვალიფიციურ სპორტსმენებს ჰქონდათ მთლიანობის ფუნქციური წარმადობის უფრო მაღალი დონე. ყველა სპორტსმენი ხასიათდებოდა ჰემოდინამიკური რეაქციის ნორმოტონული ტიპით აერობულ დატვირთვაზე, რაზეც მიუთითებს გულის ცემის სისხლის, სისტოლური არტერიული წნევის ზომიერი მატება და დიასტოლური არტერიული წნევის ადეკვატური შემცირება ფუნქციური სინჯის დასრულებისთანავე. ჰემოდინამიკა სრულად აღდგებოდა რესტიტუციის პერიოდის პირველი ორი წუთის განმავლობაში. ამრიგად, სპორტსმენების ჰემოდინამიკის პარამეტრების ადაპტაციური ცვლილებები ფუნქციური მოსვენების და დაბრუნებული ფიზიკური დატვირთვის პირობებში მიუთითებს მათი ორგანიზმის ფუნქციური შესაძლებლობების მაღალ დონეზე.

VISUAL PROCESSING IN GEORGIAN CHILDREN WITH NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS

Parkosadze Kh., Kunchulia M., Kezeli A.

I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Laboratory of Vision Physiology, Tbilisi, Georgia

Neurodevelopmental disorders are disabilities that are associated with the functioning of the brain and cause impairment in learning, language, or behavior areas. Neurodevelopmental disorders in children include attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), autism, learning disabilities, mental retardation, impairments in vision and hearing etc. Among these conditions, ADHD and learning disabilities had the greatest prevalence [12]. The incidence of ADHD among the school age children is about

6-10% and persists into adulthood in about 30–50% of cases [11]. The prevalence of specific learning disorders across the academic domains of reading, writing and mathematics is 5%-15% among school age children across different languages and cultures (DSM V, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5); the 2013 update to the American Psychiatric Association's (APA) classification and diagnostic tool). The exact statistics for those conditions in Georgian population is not

Table 1. Mean data of age, IQ and WRAT values for participants

	Dyslexia	ADHD+dyslexia	Controls	t-test
n	12	9	12	
Age	9.37±1.6	9.18±1.8	9.9±1.6	p=0.587
IQ	102.36±13.7	99.54±12.3	107±10.5	p=0.365
WRAT	58.82±5.38	56.09±3.62		p=0.127

known but because the learning disability is dominant disability worldwide among the children with specific need, we assume the statistics in Georgia is the same.

Many children affected by neurodevelopmental disorders have more than one of these conditions and ADHD often occurs in combination with learning disorders, especially with dyslexia [10]. Approximately 15-30% of dyslexic children also have ADHD. It is assumed that these two disorders share the same genetic basis and have common etiology with the same biological, and neurocognitive dysfunctions [9].

Children with ADHD have worse educational level than their age-match healthy children. However, children with dyslexia generally have normal intelligence to their age, but still their ability to learn reading is impaired. It is obvious that visual perception is essential for development of academic abilities. Accordingly, it is very important question whether visual processing is affected in children with neurodevelopmental disorders or not. Many opposite evidences exist about that. It is shown that visual perception is quite different between 7 years old children with ADHD and their age match typically developing children [8]. Recent brain imaging studies have found that in children with ADHD the brain matures in a normal pattern but is simply delayed by about 3 years [3]. Despite the fact that ADHD is widely investigated problem there are still open questions which aspects of visual processing and cognitive functions are affected with this disorder.

Furthermore, there is an ongoing discussion whether visual deficits limit the reading skills of people with dyslexia. Some studies showed that children with dyslexia or related learning disabilities have intact ocular health and the same visual function and visual processing as children without such conditions [4,5]. Other studies have suggested that deficits in magnocellular system are associated to dyslexia; other studies attributed to visual deficits to spatio-temporal mechanisms of attention and visuospatial attention [6,7]. Such controversy of scientific evidences keeps the question about connection of specific visual perceptual deficits and dyslexia still open.

There are evidences about atypical neurophysiological patterns in fronto-striatal, fronto-parietal, and sensory circuits in children and adults with ADHD and neural abnormalities are assumed to affect cognitive abilities [1]. Now it is obvious that problem of dyslexia is associated to the problem in brain, namely in word analysis pathways of brain that should include language areas (inferior frontal area, e.g. Broca's area), parietal temporal region (word analysis), left occipito-temporal area (word-form and fluent reading) and posterior inferior temporal cortex (lexical retrieval). Those brain areas are involved in processing of visual information, in integration of sensory inputs and are responsible for attention. It should be mentioned that in the same brain areas are found atypical activity in children with ADHD. Hence, it is very important to check whether visual processing is different in children with ADHD and dyslexia.

Here we investigated such aspects of visual processing as visual attention and visual working memory. Three groups of children participated in our study: children with dyslexia, children having

ADHD and dyslexia together (ADHD+dyslexia) and typically developing children (controls).

Different paradigms and tasks were used; two types of attentions were evaluated with two different tasks: selective attention using visual search task and sustained attention using Go/NoGo tasks; short-term visual working memory was investigated using Visual N-back Test.

It is well known that different visual functions have very different developmental time-courses. [2]. Since there are evidences about developmental processes of visual attention and that visual attention and working memory might be affected in neurodevelopmental disorders, we hypothesize that the deficiency of those functions in children with neurodevelopmental disorders is caused by ongoing developmental processes.

Material and Methods. Participants: Thirty three age and IQ match children (aged between 7 and 12 years) participated in our study. 12 children (9 boys) were evaluated as having dyslexia, 9 (8 boys) were having ADHD+dyslexia and 12 were typically developing children (8 boys) (Table 1).

Ministry of Education and Science of Georgia has multi-disciplinary group of qualified psychologists, occupational therapists and special education teachers, who are trained to evaluate child's cognitive abilities and adaptive skills. Pupils are referred from their schools to this multidisciplinary group for evaluation, due to below proficiency in academics. In the beginning of our study we got special permission from the Ministry of Education and Science of Georgia for accessing children evaluated by multidisciplinary groups. After informing parents and children about the purpose of our study they were invited for participation. Some of our participants were also clinically diagnosed by neuropsychologists; and children of control group were recruited from public schools of Tbilisi.

For evaluation of general intelligence officially standardized tests TONI-4 (Test for nonverbal intelligence fourth edition) was used, and for reading, writing and math abilities WRAT-4-R (Wide Range Achievement Test, Fourth Edition) was used. Both tests have cross cultural adaptation and are normalized on Georgian population.

The study was approved by the local Bioethics Committee of Ivane Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. Parents of all participants gave their informed consent prior to starting the experiment. All participants received compensation for participation.

Apparatus: Data were collected on a Windows PC with LCD display (screen resolution 1280x800 pixels). We used The Psychology Experiment Building Language (PEBL) program for running experiments.

Stimuli and Procedure: Different paradigms and tasks were used.

Experiment 1. Visual Search task: This test is a good measure of visual selective attention. The task of a participant was to find and respond on presence of target stimulus - a green horizontal line within distractors (red and green lines). The display

elements were presented on a uniform grey background. The stimulus field consisted of 4, 9 or 16 lines and the numbers of elements were changed trial-by-trial. In order to detect the target, a conjunction of features (color and orientation) is required. Participants were instructed to search and respond as soon as possible by giving answer 'yes' if a target was presented and press the green button in right hand and 'no' if it was not presented and press the red button with left hand. At the beginning of a trial, a central fixation dot appeared for 700 milliseconds (msec), then the fixation dot was replaced by the stimulus field which was presented for 200 msec. Participants performed a single block of 120 trials in which there were equal numbers of target present and target absent trials. We recorded reaction times (RT) and response accuracies.

Experiment 2. Go/NoGo Task: Go/NoGo task is very good measure of information processing and sustained attention. In this task different color squares were presenting in a random order. The duration of stimulus was 200 msec and inter-stimulus interval varied from 950 to 1500 msec. all color squares (red, green and blue) were dedicated as 'Go' stimulus except the black one that was assigned as 'NoGo' stimulus. Participants were required to press a mouse button as soon as they see 'Go' square and not to press when 'NoGo' square appeared. We recorded RTs and response accuracies.

Experiment 3. Visual N-back Test: The N-back task is a continuous performance task that is commonly used to assess working memory and where N refers on how many previous stimuli must be remembered. We used simple version of visual N-back task – 1-back, in which participants were presented with a sequence of visual stimuli (pictures of different objects) and they were indicated when the current stimulus matched to the previous one. The Stimuli were presented in pseudorandom sequences in a fixed central location on a computer screen for 500 msec duration with 2500 ms interstimulus interval. Percent of correct responses were measured (accuracy).

Data Analyses: Performances of each task were comparing between the groups of participants. Reaction times (RT) faster than 150 msec were categorized as 'fast guesses' and slower than 3500 msec as 'too slow' for that age of children and were excluded from the analysis. Both of these categories occurred in <1% of trials. Performance and RTs were analyzed with analysis of variance (ANOVA) in SPSS statistical program (IBM corp., Version 20.0). Correlation analysis was also performed to see relationship between performance of different tasks, age and IQ.

Results and their discussions. Experiment 1. The means of performance levels of three groups for all search displays (4, 9 and 16 stimuli on the search display) are shown in Fig. 1. Mean performances varied across the different displays and groups, $F(2,30) = 5.379, p = 0.01$. Pair-wise comparison between the groups showed that for 4 elements search displays there were no significant differences between the performance of dyslexia and ADHD+dyslexia groups ($p = 0.328$) and dyslexia and control group ($p = 0.180$), but there was significant difference between the performance of ADHD+dyslexia and control groups ($p = 0.007$); for 9 elements search displays there were no significant differences between the performance of dyslexia and ADHD+dyslexia groups ($p = 0.126$) and dyslexia and control group ($p = 0.246$), but there was significant difference between the performance of ADHD+dyslexia and control groups ($p = 0.003$); for 16 elements search displays there were no significant differences between the performances of all groups ($p = 0.528$).

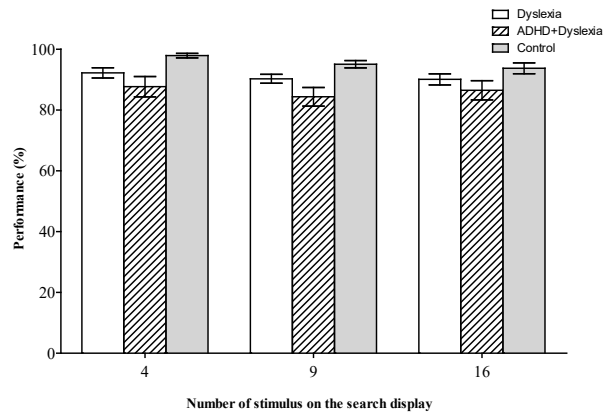


Fig. 1. Performance of Ternus Search Task for three groups of participants. Y axis shows the percent of correct responses (performance)

According to these results, during simple conditions, like searching for target among relatively small numbers of distractors, visual attention is slightly affected in children with ADHD and dyslexia together compare to typically developed children, but as soon as the task is becoming complex, like searching for target among large number of distractors (16 elements in our case), performance for all groups is decreased. The results show that selective visual attention continues developmental processes during the age range of our participants.

Fig. 2 shows Mean RTs for three groups and all search displays. Mean RTs varied across different groups for 4 and 9 elements search displays, $F(2,30) = 5.379, p = 0.010$ and $F(2,30) = 6.697, p = 0.004$ respectively, but did not differ for 16 elements display, $F(2,30) = 2.388, p = 0.109$. Pair-wise comparison between the groups reaction time showed the same statistics as for performance. Children of group of ADHD+dyslexia have longer RTs compare to other two groups of children ($p = 0.003$). Despite the fact that participants were asked to respond as soon as possible, they all were trying to respond correctly and accordingly RTs were longer for correct responses.

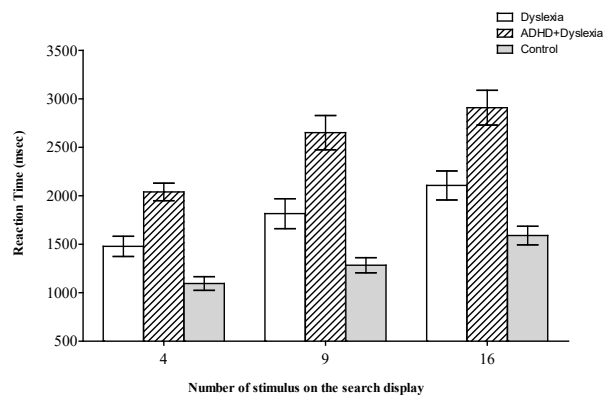


Fig. 2. Reaction time of ternus search task. Y axis shows the RT in milliseconds

Experiment 2. The means of performances of three groups for Go/NoGo task is shown in Figure 3. There were no differences in mean performances of 'Go' stimuli between the groups, $F(2,30) = 2.083, p = 0.142$. Pair-wise comparison of performances between the groups also showed no significant difference ($p = 0.290$). There was significant differences in performance of 'NoGo' stimulus, $F(2,30) = 6.18, p = 0.000$. Children with ADHD+dyslexia are worse in performance of the task ($p = 0.001$). As was mentioned in material and methods section this task measures sustained attention that seems to be hard to follow in ADHD condition.

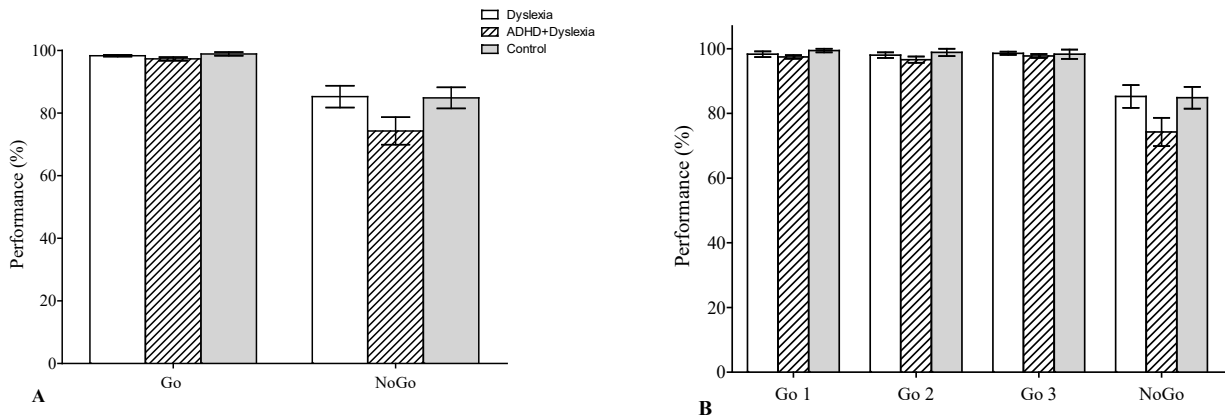


Fig. 3. Performance of Go/NoGo task. Y axis shows the percent of correct responses (performance). (A) Mean performance for all 'Go' stimuli. (B) Performances for all 'Go' stimuli separately where 'Go 1' is red square, 'Go 2' is green one and 'Go 3' is blue one. There are no differences in performance for different color stimuli

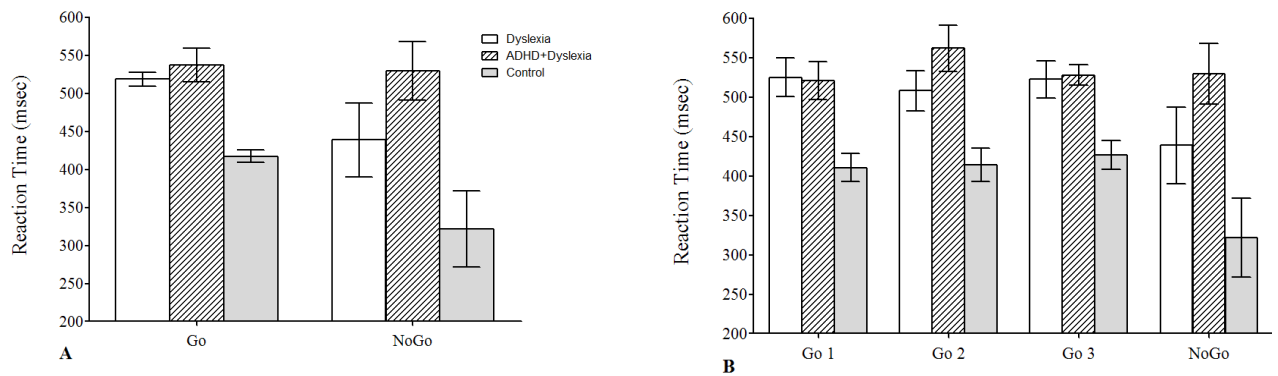


Fig. 4. Reaction times of Go/NoGo task. Y axis shows the response times in milliseconds. (A) Mean reaction times of all 'Go' stimuli. (B) Reaction times for all 'Go' stimuli separately where 'Go 1' is red square, 'Go 2' is green one and 'Go 3' is blue one. There are no statistically different reaction times for stimuli of different color

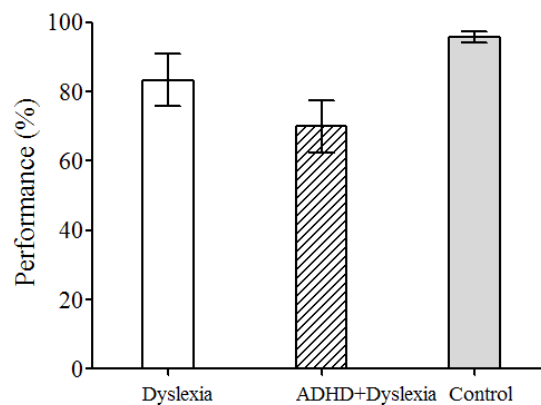


Fig. 5. Performance of 1-back. Y axis shows the percent of correct responses (performance)

Fig. 4 shows mean RTs of three groups. Mean RTs varied across the groups for 'Go' stimuli, $F(2,30)=8.589$, $p=0.001$ and 'NoGo' stimulus, $F(2,30)=5.112$, $p=0.012$. Pair-wise comparison between the groups' reaction time showed that RTs for 'Go' stimuli was statistically different between Dyslexia and Control Children groups ($p=0.003$) and ADHD+dyslexia and Control groups ($p=0.004$). As for RT of 'NoGo' stimulus, there was statistical difference between ADHD+dyslexia and control groups ($p=0.009$).

The results showed that dyslexic or ADHD+dyslexia children have longer reaction times compare to their age match typi-

cally developed children. These results are in comparison of literature evidences showing longer reaction time in children with neurodevelopmental disorders.

Experiment 3. The means of performance levels of three groups is shown in Fig. 5. Mean performance varied across the groups, $F(2, 30)=4.246$, $p=0.024$. Pair-wise comparison between the groups showed that there was no significant difference between the performance of dyslexia and ADHD+dyslexia groups ($p=0.299$) and dyslexia and control group ($p=0.354$), but there was significant difference between the performance of ADHD+dyslexia and control groups ($p=0.018$).

Inter-experimental correlation analysis did not reveal any significant correlation between the performances of different tasks. No correlation was found between performances and IQ or WRAT values (Fig. 6).

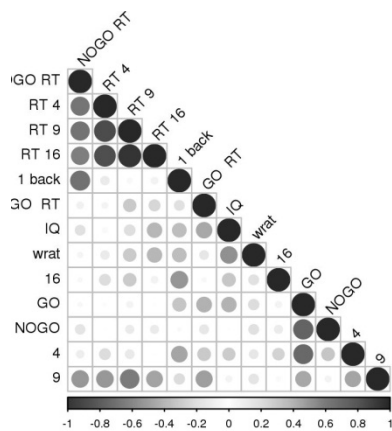


Fig. 6. Inter-experiment correlation. r values are presented on X axis. There were non-significant correlations between the performances of different tasks, RTs, age or IQ values

Conclusion. Our results showed no deficits for children with dyslexia in visual working memory or visual selective and sustained attention even when reaction times are prolonged. But we found deficits for children having more than one neurodevelopmental condition (ADHD+dyslexia). However, there was no relationship between performances of different tasks, age and IQ. We conclude that deficits of visual attention and visual working memory might not be related to impairment of reading skills in dyslexic children. Even when children with more than one neurodevelopmental disorders show some deficits in visual attention and visual working memory, those deficits alone cannot be accounted for specific deficits of complex neurobehavioral disorders.

Acknowledgement. The work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation (SRNSF) [YS-2016-38].

REFERENCES

1. Alderson R.M., Hudec, K.L., Patros, C.H., & Kasper, L.J. Working memory deficits in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an examination of central executive and storage/rehearsal processes. *Journal of Abnormal Psychology*. 2013, 122 (2), 532–541
2. Bremner A.J., & de Fockert J. Sensory Development: Childhood Changes in Visual Cortical Function. *Current Biology*. 2016, 26(1): R36-R37.
3. Donnadieu S., Berger C., Lallier M., & Laurent A. Is the impairment in temporal location of visual attention in children with ADHD related to a developmental delay or a structural cognitive deficit? *Research in Developmental Disabilities*. 2015, 36, 382-385.
4. Doron A., Manassi M., Herzog M.H. & Ahhisar M. Intact crowding and temporal masking in dyslexia. *Journal of Vision*. 2015, 15(14):13, 1–17.
5. Franceschini S., Gori S., Ruffino M., Pedrolli K., & Facoetti A. A causal link between visual spatial attention and reading acquisition. *Current Biology*. 2012, 22, 814–819.
6. Gilger J.W., Allen K., & Castillo A. Reading disability and enhanced dynamic spatial reasoning: A review of the literature. *Brain and Cognition*. 2016, 105, 55-65.

7. Goswami U. Sensory theories of developmental dyslexia: three challenges for research. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015, 16, 43–54.
8. Mirzakhany N., Dehghan F., Razjouyan K., Tabatabaei S.M., Taghizadeh A., & Sani A.T. The Comparison of Visual Perception Skills in 7 - 12-Year-Old Children With or Without Dyslexia Who have Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Biomedicine*. 2016, 1(3):e7995.
9. Pavlidis, G. & Giannouli, V. Linking ADHD – dyslexia and specific learning difficulties. In P. Garner K. James & E. Julian, *The SAGE handbook of emotional and behavioral 30 difficulties*. 2013, pp. 221-235.
10. Peterson R.L., & Pennington, B.F. Developmental dyslexia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2015, 11:283–307.
11. Themas R., Sanders S., Doust J., & Beller E. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015, 135, 994-1001.
12. Zablotzky B, Black LI, Blumberg SJ. Estimated prevalence of children with diagnosed developmental disabilities in the United States, 2014–2016. *NCHS Data Brief*. 2017, MD: National Center for Health Statistics.

SUMMARY

VISUAL PROCESSING IN GEORGIAN CHILDREN WITH NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS

Parkosadze Kh., Kunchulia M., Kezeli A.

I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Laboratory of Vision Physiology, Tbilisi, Georgia

Neurodevelopmental disorders are disabilities that cause impairment in learning, language, or behaviour areas. ADHD and learning disabilities, namely dyslexia have the greatest prevalence among these disorders and very often co-occur together. As visual perception is essential for development of academic abilities, it is very important question whether visual processing is affected in children with neurodevelopmental disorders or not. There are controversial scientific evidences whether visual perceptual deficits are related to neurodevelopmental disorders or not.

Here we investigated such aspects of visual processing as visual attention and visual working memory. Three groups of Georgian children participated in our study: children with dyslexia, children having ADHD and dyslexia together and typically developing children. Two types of attentions were evaluated with two different tasks: selective attention using visual search task and sustained attention using Go/NoGo tasks; short-term visual working memory was investigated using Visual N-back Test.

We found that performances of all tasks were similar for dyslexia and control groups in simple conditions but performance deteriorated for all three groups as soon as task was complex. Children having ADHD and dyslexia together had worse performance. Our results showed no deficits for children with dyslexia in visual working memory or visual selective and sustained attention even when reaction times are prolonged. But we found deficits for children having more than one neurodevelopmental condition (ADHD+dyslexia). There was not found any correlation between performances of different tasks.

We conclude that deficits of visual attention and visual working memory might not be related to impairment of reading skills in dyslexic children. Even when children with more than one neurodevelopmental disorders show some deficits

in visual attention and visual working memory, those deficits alone cannot be accounted for specific deficits of complex neurobehavioral disorders.

Keywords: neurodevelopmental disorders, dyslexia, ADHD, visual attention, visual search.

РЕЗЮМЕ

ЗРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ У ГРУЗИНСКИХ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ НЕЙРОРАЗВИТИЯ

Паркосадзе Х.А., Кунчулия М.О., Кезели А.Р.

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Берташвили, лаборатория физиологии зрения, Тбилиси, Грузия

Расстройства нейроразвития вызывают нарушения в области обучения, речи и поведения. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и расстройства способности к обучению, в частности дислексия наиболее распространены и часто встречаются одновременно. Высокая значимость зрительного восприятия в развитии способности к обучению ставит перед необходимостью изучения процесса зрительного анализа у детей с расстройствами нейроразвития.

Исследованы аспекты зрительного анализа: зрительное внимание и зрительная рабочая память. В исследовании приняли участие три группы детей: (1) дети с дислексией, (2) дети с дислексией в сочетании с СДВГ и (3) нормально развитые дети (контрольная группа). Использованы тесты зрительного поиска, "Go / NoGo" и "N-Back".

Выявлено, что дети с дислексией и нормально развивающиеся дети выполняют простые задачи одинаково, однако производительность ухудшается у детей всех трех групп, как только задача становится сложнее. Дети с дислексией и диагнозом СДВГ выполняли простые задачи хуже, чем дети только с дислексией и нормально развивающиеся дети. Результаты проведенного исследования дефицита у детей с дислексией в зрительной рабочей памяти и в зрительном внимании не выявили, хотя время реакции было увеличено. Однако, дефицит обнаружен у детей с более чем одним расстройством нейроразвития (ADHD + дислексия).

Авторы статьи считают, что у детей с дислексией дефицит зрительного внимания и зрительной рабочей памяти с нарушением навыков чтения не связан. Хотя у детей с более чем одним расстройством нейроразвития и наблюдается некоторый дефицит зрительного внимания и зрительной рабочей памяти, вряд ли такие сложные нейроповеденческие нарушения могут быть объяснены только наличием дефицитов подобного рода.

რეზიუმე

მხედველობითი პროცესინგი ქართველ ბავშვებში ნეიროგანვითარების დარღვევით

ხ. ფარქოსაძე, მ. კუნჯულია, ა. კეხელი

ო. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, მხედველობის ფიზიოლოგიის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო

ნეიროგანვითარების დარღვევების დროს ზიანდება დასწავლის, მეტყველების ან/და ქცევის პროცესები. ასეთ დარღვევებს შორის ყველაზე ხშირად აღინიშნება ყურადღების დეფიციტის/ჰიპერაქტიურობის სინდრომი (ADHD) და დასწავლის უნარის დარღვევები, კერძოდ კი დისლექსია, რომლებიც შესაძლებელია ერთადვე გამოვლინდეს. ვინაიდან მხედველობითი აღქმა აუცილებელია აკადემიური უნარების განვითარებისათვის, საინტერესოა იმის გარკვევა, დარღვეულია თუ არა მხედველობითი ინფორმაციის დამუშავების პროცესები ბავშვებში ნეიროგანვითარების დარღვევით.

შესწავლილია მხედველობითი ინფორმაციის დამუშავების ისეთი ასპექტები, როგორცაა მხედველობითი ყურადღება და მხედველობითი მუშა მესხიერება ბავშვების 3 ჯგუფში: (1) დისლექსიით, (2) ერთდროულად ADHD და დისლექსიით და (3) ტიპური განვითარებით ბავშვები (საკონტროლო ჯგუფი). გამოყენებულია მხედველობითი ძიების, "Go / NoGo" და "N-Back" ტესტები.

აღმოჩნდა, რომ დისლექსიით და საკონტროლო ჯგუფის ბავშვები მარტივ ამოცანებს ერთნაირად ასრულებენ, თუმცა შესრულება ყველა ჯგუფისთვის უარესდება ამოცანის გართულებასთან ერთად; ერთდროულად ADHD და დისლექსიით ბავშვები მარტივ ამოცანებსაც უფრო ცუდად ასრულებენ დანარჩენ ჯგუფებთან შედარებით. მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ ბავშვებში დისლექსიით მხედველობითი ყურადღებისა და მუშა მესხიერების პროცესები არ არის დარღვეული, თუმცა გაზრდილია რეაქციის დრო. რაც შეეხება ერთდროულად ADHD და დისლექსიით ბავშვებს, მათ ეს პროცესები დარღვეული აღმოაჩნდათ.

მიღებული შედეგების საფუძველზე სტატიის ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა იმის შესახებ, რომ კითხვის უნარის დარღვევა დისლექსიის დროს არ უნდა იყოს დაკავშირებული მხედველობითი ყურადღებისა და მხედველობითი მუშა მესხიერების დეფიციტთან. ბავშვებში, რომლებსაც ნეიროგანვითარების ერთზე მეტი დარღვევა აქვთ გამოვლინდა გარკვეული დეფიციტი მხედველობით ყურადღებასა და მხედველობით მუშა მესხიერებაში. სავარაუდოა, რომ მხოლოდ ეს პროცესები არ უნდა იყოს იმ რთული ქცევითი დარღვევების მიზეზი, რაც ამ სინდრომს ახასიათებს.

ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER AND HAIR HEAVY METAL AND ESSENTIAL TRACE ELEMENT CONCENTRATIONS. IS THERE A LINK?

Tabatadze T., Kherkheulidze M., Kandelaki E., Kavlashvili N., Ivanashvili T.

M. Iashvili Children's Central Hospital, Child Development Center; Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

“Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common childhood behavioural disorder. Systematic reviews indicate that the community prevalence globally is between 2% and 7%, with an average of around 5%. At least a further 5% of children have substantial difficulties with overactivity, inattention, and impulsivity that are just under the threshold to meet full diagnostic criteria for ADHD. ADHD often persists into adulthood and is a risk factor for other mental health disorders and negative outcomes, including educational underachievement, difficulties with employment and relationships, and criminality. The timely recognition and treatment of children with ADHD-type difficulties provides an opportunity to improve long-term outcomes”[1].

The relationship between micro nutrient deficiency and behavior development in early years has captured attention recently as on one hand micro nutrient deficiencies and exposure to heavy metals is one of the serious problems for many countries and on other hand micro element imbalance affect all age groups, but young children are most at risk [2-,6]. First years of life is critically important for child physical growth and rapid cognitive, emotional and social development and misbalance of essential nutrients and exposure to heavy metals is likely to have adverse consequences for brain function and thus mental health and behavior [7-11].

Recent studies show influence of micro- elemental status on infant and child behavioral and developmental outcomes. The study of Liu J, Hanlon A et al investigated impact of blood zinc and iron deficiency on behavior problem scores, including internalizing and externalizing behaviors [4]. This study suggests that micronutrient deficiencies and socio-demographic factors are associated with behavior problems in preschoolers. Some studies show the association between the iron deficiency and ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) in children [6-9]. Both, animal and human studies suggests that zinc deficiency may affect cognitive development, though the mechanisms remain unclear [5,7,10]. Some authors proved that zinc supplementation in children with very low serum zinc levels improved neuropsychological performance and growth upon zinc repletion, especially when accompanied by other micronutrients [10]. Iron supplementation in infancy was associated with more adaptive behavior at age 10 year, which may improve performance at school, mental health, and personal relationships [12]. Some studies shows, that ADHD children may be more vulnerable than the general school-age population to the neurotoxic effects of manganese exposure, which lead to an elevated risk of developing co-morbid mental conditions [13,14]. These researches mostly focused on impact of one or two micronutrients on child developmental and behavioral outcomes. Micronutrients are related to many specific physiological processes and little is known about the impact of multiple micronutrients deficiencies on behavior development. This highlights the need for studies that address co-occurrence and interrelationships among microelements and influence of microelement misbalance on child development and behavior.

The aim of our study was to assess hair micro-elemental status (27 elements: Zn, Fe, Cu, Mn, Co, Se, K, Cr, S, Cl, Ag, V, Ni, Rb, Sr, Mo, Sr, Pb, Hg, Br, Ti, Ba, As, Zr, Sb, Sn, Cd, among them toxic elements) in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), determine micro-elemental misbalances and heavy metal concentrations and evaluate its impact on child behavior.

Material and methods. Case-control study was conducted at Child Development Center of M. Iashvili Children's Central Hospital in 2015-2017 years (Tbilisi, Georgia). We studied 70 children from 6 to 8 year, from those 35 children with attention deficit hyperactivity disorder were involved in target group) and 35 healthy children without behavioral problems - in control group. To diagnose behavioral problems multi-profile group (pediatrician, neurologist, psychologist) assessed and followed up children (for 1 year) and final diagnosis was based on DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders from the American Psychiatric Association) and ICD-10 (International Classification of Disease-10) criteria. We assessed full pre and postnatal history (gestational age, birth weight, complications during neonatal and perinatal period, neurodevelopment delay and etc.) and family characteristics (parental education, economical status, single parent, stressors in family and etc.). Demographic and family characteristics in control and study group were similar (Table 1). It was important to rule out acute and chronic biological and psychological stressors that might be disrupting the child's behavior, so following inclusion and exclusion criteria were used (Table 2).

Micro-elemental status was detected in the hair, with roentgen-fluorescence spectrometer method (Method МВИ 081/12-4502-000, Apparatus ELVAX-CIP, USA-UKRAIN) [22,23]. The study was statistically analyzed using computer program SPSS 21 (Statistical Package for the Social Science 21, Independent Samples T-Test) [23].

From 70 studied children 51% (n=36) were boys and 49% (n=34) girls. The demographic characteristics of children inside groups is presented in Table 2.

Results and their discussion. The results of our study revealed deficiency of major elements (Fe, Mn, Co, Se), only in target group (Fig. 1), and deficiency of zinc (Zn) and cooper (Cu) in both (control and target) groups, but the mean concentrations of manganese (Mn-sig 0,200; p>0,05), cooper (Cu-sig 0,813; p>0,05) and selenium (Se-sig 0,320; p>0,05) does not show significant difference between control and target groups. Only in case of zinc (Zn-sig 0,000; p<0,05), iron (Fe-sig 0,000; p<0,05) and cobalt (Co-sig 0,000; p<0,05) mean concentrations we got significant values and meaningful associations between microelement's deficiency and ADHD (Table 3). Diagram 1 shows the percentage of microelement's deficiency in control and target groups. Our research didn't reveal any changes in other 17 elements levels (K, Cr, S, Cl, Ag, V, Ni, Rb, Sr, Mo, Sr, Ba, As, Zr, Sb, Sn, Cd), so further we discuss only the microelements which show significant imbalances.

Table 1. Characteristics of Study Children

Characteristics of children		Control Group (n*=35) child 100%*	Target Group ADHD (n=35) child 100%*	
		ADHD (n*= 35) child		
Gender	Boy	51% (n=18)	52% (n=19)	
	Girl	49% (n=17)	48% (n=16)	
Age	From 6 to 8 year			
Parental Education	Above Secondary	84% (n=29)		83% (n=28)
	Secondary	16% (n=6)	19 % (n=4)	17% (n=7)
Family Annual Income	High	30% (n=11)	33 % (n=7)	29%(n=10)
	Middle	70% (n=24)	67% (n=14)	71% (n=25)
Parent's Age	25y >	54% (n=19)	60% (n= 13)	56% (n=20)
	25y <	46% (n=16)	46% (n= 10)	44% (n=15)
Mother's Pregnancy Anamnesis	Jaundice	6% (n=2)	5% (n=1)	6% (n=2)
	Infections	8% (n=4)	10% (n=2)	8% (n=4)
	Stress	6% (n=2)	6% (n=1)	8% (n=4)

* % - was calculated inside the control and target group; mo* - month; n*- number of children

Table 2. Study Inclusion and Exclusion Criteria

Study Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Child's age from 6 to 8 year	6 year < Child's age > 8 year
Absence of severe complications in neonatal history	Prematurity and low birth (<2500g) weigh; neonatal intensive care, neonatal seizures, asphyxia
Absence of genetic, endocrine, metabolic and mental problems in child and family history	Genetic pathology; endocrine, metabolic and mental disorders in history
Parental informed consent to participate in study;	Parents refuse to participate in study
Parental education (secondary and above)	Parental education less than secondary;
Middle and high income family	Low income family

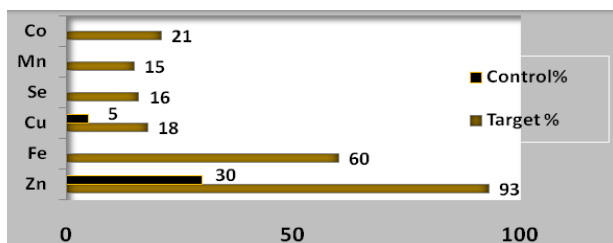


Fig. 1. Percentage of microelement's deficiency in target and control groups

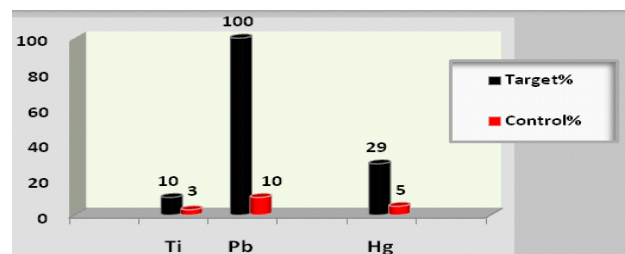


Fig. 2. Percentage of toxic elements concentrations in target and control groups

Table 3. Statistical Significance of Study Results

Essential Elements $\mu\text{g/g}^*$	Control Group Children with Normal Behavior	Target Group Children with ADHD	Significance T-test $P < 0,05$
	Element's Mean Concentration + Standard Deviation, $\mu\text{g/g}$		
Norm			
Zn (120-200)	142,94 \pm 26,7	76,64 \pm 16,4	0,000
Fe (15-35)	26,16 \pm 5,4	10,15 \pm 3,4	0,000
Co (0,0-2,0)	1,36 \pm 0,3	0,98 \pm 0,5	0,000
Cu (9,0-30)	18,86 \pm 4,9	17,24 \pm 5,9	0,813
Mn (0,5-2,0)	1,18 \pm 0,1	1,84 \pm 0,4	0,200
Se (0,3-1,2)	0,66 \pm 0,5	0,82 \pm 3,9	0,320
Heavy Metals, $\mu\text{g/g}^*$			
Pb (0,0-5,0)	0,54 \pm 1,71	5,89 \pm 2,3	0,001
Hg (0,0-2,0)	0,20 \pm 0,6	1,29 \pm 1,2	0,000
Ti (0,0-4,4)	2,00 \pm 1,3	1,29 \pm 1,2	0,177

So, study revealed severe deficiency of zinc in children with behavioral problems. As it is seen from the Table 3, Fe (iron) mean concentration in the hair was significantly lower in target group compare with control and cobalt deficiency in target group compare with control was significant. There wasn't significant (sig 0,117; $p>0,05$) difference in case of copper deficiency (Table 3). Hair manganese (sig 0,320; $p>0,05$) and selenium (sig 0,320; $p>0,05$) concentrations were decreased only in target group but it was not significant values.

Regarding the heavy metal concentration our study revealed contamination with heavy metals such as Pb (lead), Hg(mercury) and Ti (titanium) in both groups. More expressed contamination revealed in case of lead and mercury (Fig. 2). In target group lead was detected in 100% of cases (mean content $5,89\pm 2,3$ $\mu\text{g/g}$). In the control group lead in hair was detected only in 10% of cases (mean content $0,54\pm 1,71$) and the difference between the level of lead in control and study groups was meaningful (sig 0,001; $p<0,05$). Mercury was detected in both, target (mean $1,29\pm 1,2$ $\mu\text{g/g}$) and control ($0,20\pm 0,6$ $\mu\text{g/g}$) group. Titanium mean content was $1,29\pm 1,2$ and $2,00\pm 1,3$ $\mu\text{g/g}$ in the study and control groups respectively, but only lead (sig 0,001) and mercury (sig 0,000) concentrations were statistically significant (Table 3).

Our study shows significant link between low mean concentrations of zinc(Zn), iron (Fe)and cobalt (Co) and ADHD. In case of copper, selenium and manganese deficiency there was not found statistically significant difference between the groups. The almost same result revealed in the study of Kozielc et al [25] where zinc(Zn),copper(Cu),iron(Fe)and calcium(Ca) level of plasma,erythrocytes, urine and hair in children with hyperactivity, were examined and average concentration of all trace elements was lower compared with the control group. In contrast of these, our study does not reveal calcium deficiency. Low calcium, high cadmium and manganese levels were found in children with behavioral problems [19], but in contrast to this study, we did not detect high levels of manganese and cadmium. The cobalt deficiency was noted in children with hyperactivity syndrome in reaserch of Bednenko L. Tohonova [32] in children with ADHD. We also revealed expressive deficiency of this microelement in target group. Some studies show significant direct correlations between hair selenium level and teacher's responses to the Walker Problem Behavior Identification Checklist for school-aged children [26,27], but in our study correlation between hair selenium levels and child behavior was not significant. Some studies show that, mercury exposure was associated with emotional instability, irritability, memory impairment learning disabilities, and behavioral disorders [28]. Elevated hair mercury levels have been reported for emotionally disturbed children when compared to controls while a significant inverse relationship has been observed between hair mercury levels and intelligence scores in elementary school children [28]. Our results show that increased level of mercury was highly linked with behavioral problems in children. Significantly high levels of lead have been detected in the blood and urine of hyperactive children versus controls in school aged children in study of Minder B et al [30]. Low-level environmental lead exposure during childhood was associated with poorer emotional / behavioral functioning in later childhood and adolescence [29-31]. In the study of Lisa M. Chiodo, Sandra W. et al regression analyses in which lead exposure was dichotomized at 10 $\mu\text{g/dl}$ (in the blood) were

no more likely to be significant than analyses dichotomizing exposure at 5 $\mu\text{g/dl}$. Given that associations were found between lead levels as low as 3 $\mu\text{g/dl}$ form multiple outcomes, these data provide additional evidence that there is no apparent lower bound threshold for postnatal lead exposure [18]. So, no level of lead exposure appears to be 'safe' and even the current 'low' levels of exposure in children are associated with neurobehavioral deficits. [18]. In our study we got significant linking between lead exposure levels (5,89 $\mu\text{g/g}$) and children's hyperactivity.

Conclusions. So, study results clearly indicate that significant deficiency of essential trace elements such as zinc, iron and cobalt and high mean levels of toxic elements such as lead and mercury is highly linked with ADHD. Our study suggests that zinc, iron and cobalt deficiency as well as high level of lead and mercury concentrations are associated with ADHD. It is important to continue research on detection of essential trace elements, toxic elements and heavy metals concentrations in the hair as well as in the blood of children with developmental and behavioral problems, especially during early years, in the period of most active growth and development.

Analyzing influence of microelement deficiencies and heavy metal concentration on health and development can support to work out additional recommendations of management of behavioral problems in children.

REFERENCES

1. Sayal K., Prasad V., Daley D., Ford T., Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *revue, Lancet. Psychiatry.* 2018; 5(2): 175-186.
2. Ekweagwu E, Agwu AE, Madukwe E. The role of micronutrients in child health: A review of the literature *African Journal of Biotechnology* Vol. 7 (21), pp. 3804-3810, 5 November, 2008 Available online at <http://www.academicjournals.org>
3. Mendelson AL, Dreyer BP, Fierman AH et al. Low level lead exposure and behavior in early childhood. *Pediatrics* 1998; 101(3): E10.
4. Liu J, Hanlon A, Ma C, Zhao SR, Cao S, Compher C, Low blood zinc, iron, and other socio-demographic factors associated with behavior problems in preschoolers. *Nutrients* 2014; 6(2): 530-45.
5. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr.* 2001; 85(2): 139-45.
6. Kracke KR: Biochemical bases for behavior disorders in children. *J Orthomolecular Psychiat.* 1982; 11: 289-296.
7. Prasad AS. Zinc deficiency in human subjects. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1981; 77: 165-177.
8. Juneja M, Jain R, Singh V, Mallika V. Iron deficiency in Indian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal Indian Pediatrics* 2010; 47(11): 955-958.
9. Bener A, Kamal M, Bener H, Bhugra D. Higher prevalence of iron deficiency as strong predictor of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Ann Med Health Sci Res.* 2014; 4(Suppl 3): 291-7.
10. Yeiser EC, Vanlandingham JW, Levenson CW. Moderate zinc deficiency increases cell death after brain injury in the rat. *Nutr. Neurosci* 2002; 5: 345-352.
11. Sandstead HH, Penland JG, Alcock NW, et al. Effects of repletion with zinc and other micronutrients on neuropsychologic performance and growth of Chinese children. *Am J Clin. Nutr.* 1998; 68:470S-475S.
12. Lozoff B, Castillo M, Clark KM, Smith JB, Sturza J. Iron

supplementation in infancy contributes to more adaptive behavior at 10 years of age. *J Nutr.* 2014; 144(6): 838-45.

13. Oulhote Y, Mergler D, Barbeau B, et al. Neurobehavioral function in school-age children exposed to manganese in drinking water. *Environ Health Perspect.* 2014;122(12):1343-50.

14. Hong SB, Kim JW, Choi BS, et al. Blood manganese levels in relation to comorbid behavioral and emotional problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 2014 Dec 15;220(1-2):418-25.

15. Bonithon-Kopp C, Huel G, Moreau T, Wendling R. Prenatal exposure to lead and cadmium and psychomotor development of psychomotor development of the child at 6 years. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 1986; 8(3): 307-10.

16. Black M. Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(2 Suppl): 464S-469S.

17. Bellinger DC. Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:172-177.

18. Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. Neuro-developmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol.* 2004; 26(3): 359-71.

19. Le Clair, JA, Quig DW. Mineral status, toxic metal exposure and children's behavior. *J. Orthom. Prasad. Med.* 2001; 16: 13-32.

20. Torrente M, Gascon M, Vrijheid M et al. Levels of Metals in Hair in Childhood: Preliminary Associations with Neuropsychological Behaviors. *Toxics* 2014; 2: 1-16.

21. Squires J, Bricker D, Twombly E, Yockelson S, Davis M. S, Kim Y. Ages & Stages Questionnaires. Copyright 2002 by Paul H. Brookes Publishing. 2-8.

22. Bass DA, Hickockm D, Quigm D, Urek K. Trace element analysis in hair: factors determining accuracy, precision and reliability. *Altern. Med. Rev.* 2001; 6(5): 472-81.

23. Billets S. Elvax XRF Analyzer, Innovative Technology Verification Report. US Environmental Protection Agency, DC 20460, EPA/540/R-06/006. February 2006: 1-7.

24. Field A. Discovering Statistics Using IBM Statistics. Fourth edition. 2013; Chapter 18: 686-698.

25. Koziolec T, Starobrat-Hermelin B, Kotkowiak L. Deficiency of certain trace elements in children with hyperactivity. *Psychiatr Pol.* 1994; 28(3): 345-53.

26. Marlowe M, Errera J, Case J. Hair selenium levels and children's classroom behavior. *J Orthomol. Med.* 1986; 1: 91-97.

27. Marlowe M, Ballowe T, Errera J, et al. Low metal levels in emotionally disturbed children. *Journal of Abnormal Psychology* 1983; 92(3).

28. Marlowe M, Errera J, Stellern J, et al. Lead and mercury levels in emotionally disturbed children. *J Orthomol. Psychiat.* 1983; 12: 260-267.

29. Eskenazi B, Chevrier J, Stephen A, et al. In utero and Childhood Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposures and Neurodevelopment in the CHAMACOS Study. *Environ Health Perspect.* 2013; 121(2).

30. Minder B, Das-Smaal EA, Brand EFMJ, Orlebeke JF. Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *J Learn Disabil.* 1994;27:393-399.

31. McFarlane AC, Searle AK, Van Hooff. Metall Prospective associations between childhood low-level lead exposure and adult mental health problems: the Port Pirie cohort study. *Neurotoxicology.* 2013; 39:11-7.

32. Bednenko L, Tohonova M. Analysis of elements status at children with syndrome of Attention Deficit and Hyperactivity. medical center "Soyuz", city children hospital N5, Kharkiv, Ukraine.

SUMMARY

ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER AND HAIR HEAVY METAL AND ESSENTIAL TRACE ELEMENT CONCENTRATIONS. IS THERE A LINK?

Tabatadze T., Kherkheulidze M., Kandelaki E., Kavlashvili N., Ivanashvili T.

M. Iashvili Children's Central Hospital, Child Development Center; Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

The aim of our study was to assess hair micro-elemental status in children with attention deficit hyperactivity disorder, determine micro-elemental misbalances and heavy metal concentrations and evaluate its impact on child behavior.

Case-control study was conducted at Child Development Center of M. Iashvili Children's Central Hospital in 2015-2017 years (Tbilisi, Georgia). We studied 70 children, mean age from 6 to 8 year. Target group involved 35 children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Control group include 35 children of same age with normal behavior. Groups were homogenous based on different characteristics. To diagnose behavioral problems multi-profile group (pediatrician, neurologist, psychologist) assessment was used and final diagnostic was based on DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders from the American Psychiatric Association) and ICD-10 (International Classification of Disease-10) criteria. Micro-elemental status was detected in the hair, with roentgen-fluorescence spectrometer method (Method MBI 081/12-4502-000, Apparatus ELVAX-CIP, USA-UKRAINE). We study the content of 27 microelements (Zn, Fe, Cu, Mn, Co, Se, K, Cr, S, Cl, Ag, V, Ni, Rb, Sr, Mo, Sr, Pb, Hg, Br, Ti, Ba, As, Zr, Sb, Sn, Cd) in the hair in target and control groups. Computer program SPSS - 21 (Statistical Package for the Social Science - 21; Independent Samples T-Test,) was used for statistical analysis.

The results of our study revealed deficiency of major elements (Fe, Mn, Co, Se), in target group and deficiency of zinc and cooper in both (control and target) groups, but the mean concentrations of manganese (sig 0,200; p>0,05), cooper (sig 0,813; p>0,05) and selenium (sig 0,320; p>0,05) does not show significant difference between control and target groups. Only in case of zinc (sig 0,000; p<0,05), iron (sig 0,000; p<0,05) and cobalt (sig 0,000; p<0,05) deficiency we got significant values and meaningful associations between microelement's deficiency and ADHD. Our research didn't reveal any changes in other 17 elements (K, Cr, S, Cl, Ag, V, Ni, Rb, Sr, Mo, Sr, Ba, As, Zr, Sb, Sn, Cd) levels. We detected contamination with Pb (lead), Hg (mercury) and Ti (titanium) in both groups, but there were significant difference in Pb (sig 0,000; p<0,05) and Hg (sig 0,000; p<0,05) values between control and study groups, while difference of Ti (sig 0,177; p>0,05) level was not significant.

Our study suggests that zinc, iron and cobalt deficiency as well as contamination with high lead and mercury are associated with attention deficit hyperactivity disorder.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder; hair microelements; hair heavy metals, hair toxic elements.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОЗМОЖНОЙ СВЯЗИ КОНЦЕНТРАЦИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ

Табатадзе Т.Д., Херхеулидзе М.Н., Канделаки Е.Т.,
Кавлашвили Н.И., Иванашвили Т.О.

Детская центральная больница им М. Иашивили, Центр развития ребенка; Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилось изучение уровня эссенциальных микроэлементов и тяжелых металлов в волосах детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью и оценка ассоциаций выявленных дисбалансов с этими нарушениями.

В исследовании (случай-контроль) принимали участие 70 детей в возрасте 6-8 лет. Основную целевую группу (n=35) представляли дети с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), контрольную группу – 35 здоровых детей. Изучен элементный статус (27 элементов, в том числе эссенциальные микроэлементы и тяжелые металлы) методом рентгено-флюоресцентной спектрометрии в волосах детей обеих групп. Диагностическая и контрольная группы по пре- и постнатальной, семейной и социальной историям были идентичны. Из исследования исключены дети с генетическими, эндокринными и социальными проблемами, а также дети с тяжелыми неонатальными осложнениями. Диагноз СДВГ ставился с участием педиатра и психолога согласно критериям DSM V (Диагностическое и статистическое руководство расстройств психики от Американской Психиатрической Ассоциации) и ICD 10.

Исследование выявило значительный (sig 0,000) дефицит цинка, железа (sig 0,000) и кобальта (sig 0,000) и контаминацию тяжелыми металлами: свинцом (mean concentration 5,89µg/g; sig 0,001) и ртутью (mean concentration 1,29µg/g; sig 0,000) в целевой группе в сравнении с контрольной. Статистические результаты исследования подтвердили, что дефицитные концентрации цинка, железа и кобальта, а также повышенная концентрация тяжелых металлов ассоциируются с СДВГ. Полученные результаты предполагают возможную роль тяжелых металлов и эссенциальных микроэлементов в патогенезе СДВГ.

რეზიუმე

მძიმე მეტალებისა და ესენციური მიკროელემენტების კონცენტრაცია ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტივობის სინდრომის მქონე ბავშვთა თმაში. არის თუ არა კავშირი?

თ. ტაბატაძე, მ. ხერხეულიძე, ე. კანდელაკი,
ნ. ყავლაშვილი, თ. ივანაშვილი

მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო, ბავშვის განვითარების ცენტრი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა 6-8 წლის ასაკის, ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტივობის სინდრომის მქონე ბავშვთა თმის ელემენტური სტატუსის (27 ელემენტი, მათ შორის-ტოქსიური მეტალები) შესწავლა და მიკროელემენტური დისბალანსის და მძიმე მეტალებით კონტამინაციის გავლენის შეფასება ამ დაავადებაზე.

შემთხვევა-კონტროლის ტიპის კვლევა მოიცავდა 6-8 წლის ასაკის 70 ბავშვს. სამიზნე ჯგუფს შეადგენდა ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტივობის სინდრომის მქონე 35 ბავშვი, საკონტროლო ჯგუფს იმავე ასაკის 35 ჯანმრთელი ბავშვი. თმის ელემენტური სტატუსი შესწავლილია რენტგენოლოგურ რესცენტული სპექტრომეტრიის მეთოდით. სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფების პრე-, პოსტნატალური, ოჯახური და სოციალური ისტორიები იყო იდენტური. ჯგუფების ჰომოგენიზაციის მიზნით კვლევიდან გამოირიცხა ბავშვები გენეტიკური, ენდოკრინული, ოჯახური და სოციალური პრობლემებით. კვლევის შედეგები სტატისტიკურად დამუშავდა კომპიუტერულ პროგრამაში SPSS v 21.

კვლევამ გამოავლინა თუთიის, რკინისა და კობალტის მნიშვნელოვნად (sig 0,000) დეფიციტური კონცენტრაციები, აგრეთვე, მძიმე მეტალებით (ტყვია და ვერცხლისწყალი) მნიშვნელოვანი (sig 0,001; sig 0,000) კონტამინაცია სამიზნე ჯგუფში საკონტროლოსთან შედარებით.

მიღებული შედეგები მეჭვტვლებს მძიმე მეტალებისა და ესენციური მიკროელემენტების შესაძლო პათოგენეზურ როლზე ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტივობის სინდრომის განვითარების გენეზში.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN ADOLESCENTS WITH FOOD HYPERSENSITIVITY

^{1,2}Berezenko V., ¹Bogdanova T., ³Krotevich M., ¹Savenko Y., ¹Vankhanova T.

¹O. Bogomolets National Medical University, Department of Pediatrics №1, Kyiv; ²SI "Academician O.M. Lukyanova Institute of pediatrics, obstetrics and gynaecology of NAMS of Ukraine"; ³National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Chronic diseases of the gastroduodenal zone, namely chronic gastritis and gastroduodenitis, duodenitis require morphological verification. They are characterized by inflammatory and dystrophic processes in the mucous membrane, fibrosis, a decrease of the functionally active glands number and atrophy development. Concurrently development of metaplasia and also change the structure and functions of the glands [9,16].

Since 1990, the "Sydney system" is often used in pediatric practice for the assessment of histological changes in the mucous membrane of the stomach and duodenum, the main principles of which is a combination of the diagnosis of etiology, topography and histological characteristics. The Sydney classification distinguishes three main types of gastritis: acute, chronic and special forms. Variants of chronic gastritis are: type A gastritis (autoimmune, multifocal, atrophic); type B gastritis - bacterial H.pylori-associated; gastritis A and B (mixed); gastritis of type C (chemical-toxic, reflux gastritis). According to topographic characteristics, they are antral, fundus and pangastrite. The Sydney system is characterized by the following histological characteristics: inflammation, activity, atrophy, metaplasia, and the presence of Hp infection. It is also necessary to evaluate the presence of edema of the mucous membrane, erosion, fibrosis, hemorrhages, vascular enlargement, granuloma and eosinophilia [6,12,13,15].

In 2015, the Kyoto Consensus was published in the Gut Magazine, which addressed four issues: the definition of the new classification of chronic gastritis and duodenitis; allocation of functional dyspepsia as its independent form, namely - dyspepsia, which is caused by H.pylori infection; modern approaches to the diagnosis of chronic gastritis associated with H.pylori; and conducting eradication therapy (who, when and how) [2,9]. This consensus defines new aspects of the classification of gastritis and duodenitis, in which H.pylori-associated gastritis refers to infectious gastritis. By the Kyoto consensus, allergic and eosinophilic gastritis and duodenitis are identified as separate nosological forms. Previously, all eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract were considered as allergic diseases, then, following consensus recommendations, eosinophilic esophagitis, gastritis and eosinophilic bowel disease may be considered beyond the scope of an allergic reaction [1,5].

In 2005, the pathomorphologists M. Rugge (Italy) and R. Genta (USA) proposed the OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) system for the classification of gastritis. This system is not yet validated in pediatrics, and for the application it is necessary to pick up five biopsies of the mucous membrane. The OLGA system allows estimating the total expressiveness of inflammatory infiltration and atrophic changes in the gastric mucosa [3,4,8,12,14,17].

In recent years, only few studies have been published in the scientific literature on the peculiarities of the morphological changes in the mucous membrane of the stomach and duodenal in children with chronic pathology of the gastroduodenal zone, combined with allergic diseases. According to the authors, the children with gastroduodenitis in the background of atopic dermatitis, morphological changes were characterized by inflammatory

changes in the mucous membrane of the stomach antrum due to an increase in the number of mast cells. There was also observed emphysema-cell infiltration, an increase in the number of Panet cells and their degranular forms, moderate hemorrhages, decrease of the enterocyte-villi and enterocyte-villi to enterocyte-crypt the ratio in the duodenal mucous membrane [13,16]. It was found, that in children with diseases of the gastroduodenal zone on the background of bronchial asthma, morphologically there was observed significant diffuse lympho-plasmocytic infiltration of the mucous membrane of the stomach. The progression of bronchial asthma in the gastroduodenal mucous membrane zone, atrophy, which develops initially in highly specialized cell populations, and then of the entire mucous membrane [10].

The purpose of our work was to evaluate the morphological features of the mucous membrane of the stomach and duodenum in children with chronic diseases of the gastroduodenal zone on the background of food hypersensitivity focusing on the cellular and intercellular relation details.

Material and methods. Morphological study was conducted for 50 adolescents aged 12 to 17 years who were in inpatient treatment in the gastroenterology department of Children's Clinical Hospital №9 in Kyiv. The average age of children is 14.3±0.23% years (12-17 years). Among those surveyed, 26% (n=13) were girls and 74% (n=37) were boys ($\chi^2=23.04$; $p<0.001$).

Teens were divided into two groups: Group I with chronic gastroduodenal pathology and food hypersensitivity 64% (n=32), which in turn, according to IgE status, was divided into 2 subgroups: I-A with IgE+ 56% (n=18) and I-B with IgE- 44% (n=14). II control group 36% (n=18) with chronic gastroduodenal pathology and non-food hypersensitivity.

In order to verify the diagnosis, all children were checked by fibroesophagogastroduodenoscopy (FEGDS) of the upper digestive tract with biopsy of the mucous membrane of the antral part of the stomach and the descending part of the duodenum (DPK), by the Gif-RZ fibroscope of the OLYMPUS company. The obtained biopsies the mucous membrane were fixed in 10% neutral buffer formalin solution and processed according to the generally accepted histological protocol staining by hematoxylin-eosin, also by Van Gieson. The determination of H. pylori was performed by urease and respiratory «Helik test» and by immunohistochemical method using rabbit polyclonal antibodies (Dako, IS523). Biopsy studies were performed on a Nikon Eclipse100 microscope, the length of villi of duodenum was measured morphometrically by using a microscope (Olympus CH30). Morphological evaluation was carried out by the Sydney system. The assessment of the stomach mucous membrane was performed on a visual analog scale. In 100% (n=50) of patients, chronic gastroduodenitis was morphologically observed.

The informed consent on the research was received from the parents (or curators). The research was conducted in accordance with the general Declaration on Bioethics and Human Rights, adopted by the General Conference of UNESCO on October 19, 2005. The protocol of the research was approved by the Local Ethics Committee (LEC).

The statistical processing of the results was conducted while using the SPSS 23.0 and MS Excel program packages. The difference between the indicators was calculated while using Pearson's χ^2 criterion. The feasibility of a sample size of less than 5 persons was determined by Fisher's exact two-way criterion. The risk ratio used was the OR indicator: the "odds ratio", its confidence interval of 95% (CI) and the value of p. In addition, the general statistical analysis envisaged computing the median and intermediate intervals Me [UQ-LQ], the difference was considered reliable at values of $p < 0.05$. The Hodges-Lehman median difference with a confidence interval of 95%, with a significance level of $p < 0.05$, was calculated by the non-parametric method for independent samples.

Results and their discussion. According to our data, the duration of the disease in children of both groups did not have a statistical difference and was equal to 3 [1-10] for the first group and to 3 [1-13] for the second group of observation.

According to our results, chronic non-atrophic gastritis was diagnosed in 84.4% (n=27) patients of the 1st group and 94.4% (n=17) of the second group. Chronic atrophic gastritis was found in 15.6% (n=5) of the first group and 5.6% (n=1) of the second, which had not statistically significant difference ($\chi^2=1.1$; $p=0.39$) (Fig. 1).

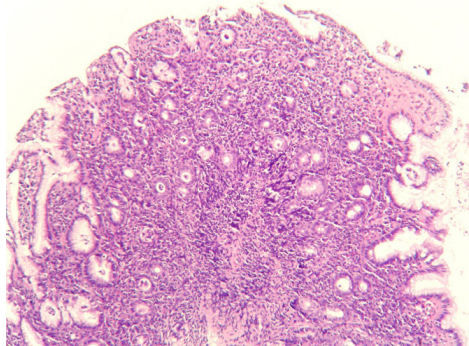


Fig. 1. The biopsy specimen of the stomach mucous membrane. Focal reduction of the fundus glands. Patient of the I-st group A. 12 years old. D-s: chronic gastroduodenitis, I degree activity. Hematoxylin-eosin, $\times 100$

Features of lympho-plasmacytic and neutrophilic infiltration of the mucous membrane of the antrum of the stomach in adolescents of both groups are presented in Table 1.

According to the data given in the table, the lung lympho-plasmacytic infiltration of the stomach mucous membrane was more commonly observed in adolescents of the second group (50% (n=9)), in contrast to the first, where it was detected only in 18.8% (n=6) ($\chi^2=5.36$; $p=0.028$). Moderate inflammation of the antral of the stomach was determined in 75% (n=24) of children group I and in 44.4% (n=8) patients of group II ($\chi^2=4.67$; $p=0.038$). The light activity of the chronic process prevailed in 94.4% (n=13) of patients of the second group, in contrast to Group I - 37.5% (n=12) ($\chi^2=5.56$; $p=0.037$). Neutrophil infiltration of the lamina propria gastric mucosa at II stage was significantly more prevalent in adolescents of group I (59.5% (n=19)), in contrast to 5.6% (n=5) children of the II group ($\chi^2=4.61$; $p=0.04$).

Helicobacter pylori infection in the gastric mucosa biopsy was diagnosed in 34% (n=17) adolescents of both groups. The frequency of H. pylori contamination in the studied groups was not statistically significant and was equal to 34% (n=12) in patients in the first group and to 28% (n=5) of the second group ($\chi^2=0.49$; $p>0.05$). In 100% of patients in both groups with H. pylori contamination, in contrast to H. pylori (-) patients, moderate degree of activity of chronic gastritis was diagnosed ($\chi^2=30.76$; $p<0.05$).

Peculiarities of pathological changes of gastric mucosa acid in the examined groups are presented in Table 2.

According to the presented data, a significant difference in the frequency of pathological signs in the studied groups of children was not detected.

It should be noted that in both groups of patients with gastric mucosa, the number of eosinophils was on average from 0 to 7 cells in the field of view, which had no statistical difference.

According to our data, chronic atrophic duodenitis was significantly more common in children with food hypersensitivity 50% (n=16), as opposed to 6% (n=1) in the second group ($\chi^2=10.14$; $p=0.002$) (Fig. 2).

Table 1. Degree of inflammation and activity of the chronic process of inflammatory mucus of the stomach in patients of the first and second observation groups, absolute numbers (%)

Observation groups	Degree of inflammation of the stomach mucus			Degree of activity		
	Light	Mild	Expressive	I	II	III
I (n=32)	6 (18,8)	24 (75)*	2 (6,2)	12 (37,5)	19 (59,5)*	1 (3)
II (n=18)	9 (50)*	8 (44,4)	1 (5,6)	13 (94,4)*	5 (5,6)	0

note * - the difference is significant ($p < 0,05$)

Table 2. Peculiarities of pathological changes of the gastric mucosa in adolescents of the first and second observation groups, abs. (%)

Pathological changes	I group (n=32)	II group (n=18)
Erosion	1(3)	0
Microerosion	4(12,5)	0
Fibrosis	18(56,3)	7(38,9)
Shortening pits	28(87,5)	14(77,8)
Perivascular edema	3 (9,4)	2(11,1)
Full blood vessels	28(87,5)	15 (83,3)
Hemorrhage	13(40,6)	3 (16,7)

note * - the difference is significant ($p < 0,05$)

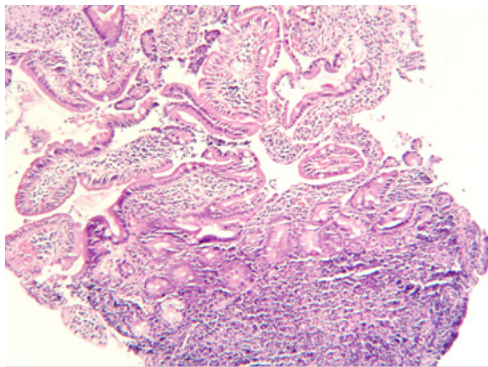


Fig. 2. The biopsy specimen of the duodenum. In submucosa focal decrease and dysplasia of the Brunner glands. Patient of the I-st group of P. 15 years old. D-s: chronic gastroduodenitis, activity of the II degree. Hematoxylin-eosin, $\times 100$

According to the results presented in Table 3, inflammatory changes in the duodenal mucus biopsy in the exacerbation of chronic gastroduodenitis did not have a statistically significant difference between both groups. The activity of chronic inflammation of the duodenal mucosa of the second stage was diagnosed mainly in adolescents with food hypersensitivity ($\chi^2=5.82$; $p=0.028$).

According to the given data in Table 4, microerosion in the duodenal mucosa occurred only in adolescents of the first group - 22% (n=7) ($\chi^2=5.5$; $p=0.02$). In 62.5% (n=20) of the children of the 1st group, in contrast to 33.3% (n=6) of patients of the II group, the fibrous changes in the duodenum were observed ($\chi^2=3.93$; $p=0.048$).

It should be noted that crypts in the duodenal mucosa are more likely to be found in patients without food hypersensitivity than in patients with food hypersensitivity ($\chi^2=4.43$; $p=0.035$). The visualization of Brunner glands was in 67% (n=12) adolescents without food hypersensitivity, compared to 34% (n=11) of patients with food hypersensitivity ($\chi^2=4.8$; $p=0.028$). Brunner's glands with advanced cystic lining were found in 22% (n=11) of children,

25% (n=8) of them were in the first group and 17% (n=3) in the second group, which had not statistically significant difference and could indicate disturbance of the secretory function of the stomach and protective function of the duodenal mucosa.

In 41% (n=13) of children with food hypersensitivity, infiltration by eosinophils was detected in their own plate of the duodenal mucosa (Fig. 3), the number of which reached 10-20 in the field of vision. In patients without food hypersensitivity, eosinophilic infiltration was diagnosed only in 6% (n=1) of patients ($p=0.009$; $\chi^2=7.03$). The defined eosinophilic infiltration in these patients may be a sign of intestinal allergy, which occurs by increasing the permeability of mucosa for potential allergens and the manifestation of the reparative and remodeling function of tissue eosinophils [1,2,11].

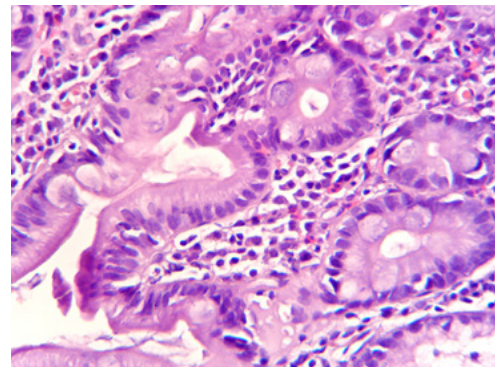


Fig. 3. The biopsy of the duodenal mucosa. Eosinophilic infiltration. Patient of the I-st group D. 12 years old. D-s: chronic gastroduodenitis, activity of the II degree. Hematoxylin-eosin. $\times 400$

The evaluation of morphological changes in the mucous membrane of the stomach and duodenum, depending on the status of IgE patients, did not reveal a statistical difference in the studied groups.

Table 3. Degree of inflammation and activity of inflammatory changes in the duodenal mucosa in patients of the I and II observation groups, absolute numbers (%)

Observation groups	Degree of inflammation of the duodenal mucosa			Degree of activity		
	Light	Mild	Expressive	I	II	III
I (n=32)	4 (12,5)	27 (84,4)	1 (3,1)	7 (21,9)	25 (78,1)*	0
II (n=18)	6 (33,4)	12 (66,6)	0	10 (55,6)	8 (44,4)	0

note * - the difference is significant ($p < 0,05$)

Table 4. Peculiarities of pathological changes of the duodenal biopsy specimens in adolescents of the I and II observation groups, absolute numbers (%)

Morphological signs	I group (n=32)	II group (n=18)
Microerosion	7 (22)*	0
Fibrosis	20 (62,5)*	6 (33,3)
Hemorrhage	19 (59,4)	6 (33,3)
Hyperemia	28 (87,5)	18 (100)
Brunner glands	11 (34)	12 (67)*
Glands with an enlarged cyst-like lumen	8 (25)	3 (16,7)
Crypts	22 (68,8)	17 (94,4)*
Eosinophils from 10-20 in pp	13 (41)*	1 (6)

note * - the difference is significant ($p < 0,05$)

Table 5. Comparative data of duodenal mucosa villi length according to Hodges-Lehman median criterion in patients of groups I and II

I gr. Me [LQ-UQ]	1,01 [0-2]
II gr. Me [LQ-UQ]	1,5 [1-4]
P	0,039
(M1-M2) 95% Hodges	(-0,82 – -0,23)
General Me	1 [1-4]

note * with a level of significance $p < 0,05$

Based on the morphometry results (Fig. 4) in patients with food hypersensitivity, it was found that these patients had a decreasing villi (mm) in the period of exacerbation of the chronic gastroduodenitis ($p=0.039$), which is presented in Table 5.

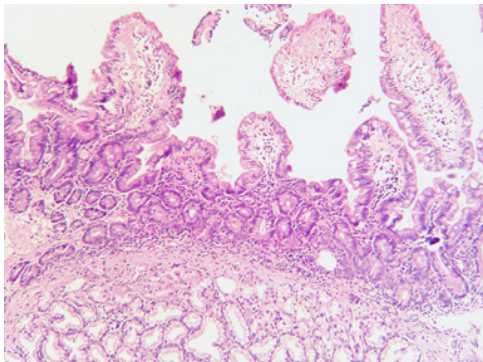


Fig. 4. The biopsy of the duodenal mucosa, shortening of the villi, hypertrophy of the Brunner glands in submucosa. Patient of the 1st group I. 17 years old. D-s: chronic gastroduodenitis, activity of the II degree. Hematoxylin-eosin. $\times 200$

The analysis of chances assessment showed that adolescents with food hypersensitivity have a 17 times higher risk of developing chronic atrophic duodenitis (OR=17 (2.015-143.41)), a 3 times higher risk of developing fibrosis (OR=3.3 (0, 9-10,7)) and 11 times the higher frequency of eosinophilic infiltration of mucous membrane of the duodenum.

Conclusions.

1. In adolescents with chronic gastroduodenitis, which runs along the background of food hypersensitivity, the moderate degree and activity of inflammation of the stomach and duodenum is prevalent.

2. The presence of food hypersensitivity in adolescents with chronic gastroduodenitis leads to the development of atrophic changes, microerosion, decreases in the number of crypts and Brunner glands, and to the reduction of the length of the villi in the mucous membrane of the duodenum.

3. Adolescents with chronic gastroduodenitis and food hypersensitivity have 17 times higher risk of developing atrophy of duodenal mucous membrane, 11 times higher frequency of eosinophilic infiltration and 3 times higher incidence of mucous membrane fibrosis in the duodenum.

REFERENCES

- Adriana Bold, Diana Maria Trașcă, Lavinia Olar, P. Mitruț / Gastric eosinophilia – clinical and morphological Correlations Romanian Journal of Morphology & Embryology / 2013, 54(3 Suppl):805–809.
- Bansil R, Celli J.P., Hardcastle J.M., Turner B.S. The Influence of Mucus Microstructure and Rheology in Helicobacter pylori Infection // Front Immunol. 2013; 4: 310.

- Capelle L.G. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. / L.G. Capelle, A.C. de Vries, J. Haringsma, E.J. Kuipers // Gastrointest Endosc. 2010; 71(7): 1150-1158.
- Dinis-Ribeiro M., Areia M., deVries A.C., R. Marcos-Pinto, Monteiro-Soares M., O'Connor A., Pereira C. Management of pre-cancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) // Endoscopy 2012; 44: 74–94.
- Jacobsen EA, Helmers RA, Lee NA. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease, Blood 2012; 120(19): 3882–3890.
- Rugge M., Genta R.M. Staging and grading of chronic gastritis // Human Pathology 2005; 36: 228-233.
- Sugano Kentaro, Jan Tack, Ernst J Kuipers, David Y Graham, Emad M El-Omar, Soichiro Miura, Ken Haruma Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori Gastritis // Gut Online First, published on July 23, 2015 as 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Yoram Elitsur, Deborah L. Preston Helicobacter-pylori Negative Gastritis in Children - A New Clinical Enigma // Journal Diseases 2014; 2: 301-307.
- Yu-Xiao Yang, Joel Brill, Prashant Krishnan, Grigorios Leontiadis American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Upper Gastrointestinal Biopsy to Evaluate Dyspepsia in the Adult Patient in the Absence of Visible Mucosal Lesions // Gastroenterology 2015;149:1082–1087.
- Войтенкова О.В. Частота и клинико-функциональные особенности патологии пищеварительной системы у детей, страдающих бронхиальной астмой. Автореф. дисс... кан. мед. наук. Смоленск: 2010.
- Горюнова М.М. Клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита у детей с atopическим дерматитом. Автореф. дисс... кан. мед. наук. Санкт-Петербург: 2011.
- Зак М.Ю. Классификация хронического гастрита: от Сиднейской системы к системе OLGA // Сучасна гастроентерологія 2010; 56 (6): 116-126.
- Майданник В.Г. Болезни органов пищеварения у детей.- К.: СП «Интертехнопродукт», 2010.- 1157.
- Мосийчук Л.Н. Хронический гастрит: современный взгляд на проблему // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология 2010; 377.
- Ткаченко Е.И. Гастроэнтерология: руководство для врачей. Под ред. Е.И. Ткаченко. – Г22 СПб.: ООО «Издательство «СпецЛит»»: 2013; 637.
- Чаплыгина С.И., Каганова Т.И. Особенности синдрома диспепсии у детей при сочетанном течении с atopическим дерматитом // Труды 14-й международной конференции - конкурса «Актуальные проблемы современной науки». Часть 24. Самара: 2013; 39–44.
- Януль А.Н., Любутина Г.П. Система OLGA-2008: современная Международная гистологическая классификация хронических гастритов // Журнал «Военная медицина», Минск 2011: 3.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN ADOLESCENTS WITH FOOD HYPERSENSITIVITY

^{1,2}Berezenko V., ¹Bogdanova T., ³Krotevich M., ¹Savenko Y., ¹Vankhanova T.

¹O. Bogomolets National Medical University, Department of Pediatrics №1, Kyiv; ²SI "Academician O.M. Lukyanova Institute of pediatrics, obstetrics and gynaecology of NAMS of Ukraine"; ³National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

The aim of our work was to evaluate the morphological features of the mucous membrane of the stomach and duodenum in children with chronic diseases of the gastroduodenal zone on the background of food hypersensitivity.

Morphological study was conducted for 50 adolescents aged 12 to 17 years who were in inpatient treatment in the gastroenterology department. In order to verify the diagnosis, all children were checked by fibroesophagogastroduodenoscopy of the upper digestive tract with biopsy of the mucous membrane of the stomach antrum and the descending part of the duodenum. Bioplates were stained by hematoxylin-eosin, Van Gieson and performed on light microscope.

The results of the research of the mucous membrane of the stomach and duodenum show that adolescents with chronic gastroduodenitis and food hypersensitivity have 17 times higher risk of developing atrophy of duodenal mucous membrane, 11 times higher frequency of eosinophilic infiltration and 3 times higher incidence of mucous membrane fibrosis in the duodenum.

Keywords: adolescents, chronic gastroduodenitis, food hypersensitivity, morphological features.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ПОДРОСТКОВ С ПИЩЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ

^{1,2}Березенко В.С., ¹Богданова Т.А., ³Кротеви́ч М.С., ¹Савенко Ю.А., ¹Ванханова Т.А.

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра педиатрии №1, Киев; ²ГУ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. А.Н. Лукьяновой НАМН Украины»; ³Национальный институт рака, Киев, Украина

Целью исследования явилось определение морфологических особенностей слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом на фоне пищевой гиперчувствительности.

Морфологическое исследование проведено 50 пациентам в возрасте от 12 до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении. Для верифика-

ции диагноза проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия верхних отделов пищеварительного тракта с биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка и нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки. Биоптаты окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону, оценивали под световым микроскопом.

Изучение морфологических особенностей слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки показали, что подростки с хроническим гастродуоденитом и пищевой гиперчувствительностью в 17 раз имеют более высокий риск развития атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, в 11 раз более высокую частоту эозинофильной инфильтрации и в 3 раза более высокую частоту фиброза слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в сравнении с детьми с хроническим гастродуоденитом без пищевой гиперчувствительности.

რეზიუმე

ქრონიკული გასტროდუოდენიტის მორფოლოგიური დახასიათება მოზარდებში კვებითი ჰიპერმგრძობელობით

^{1,2}ვ. ბერეზენკო, ¹ტ. ბოგდანოვა, ³მ. კროტევიჩი, ¹ი. სავენკო, ¹ტ. ვანხანოვა

¹ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, პედიატრიის №1 კათედრა; ²აკად. ა. ლუკიანოვას სახელობის პედიატრიის, მეანობისა და გინეკოლოგიის ინსტიტუტი; ³კიბოს ეროვნული ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კუჭის და თორმეტგოჯა ნაწლავის ღორწოვანი გარსის მორფოლოგიური თავისებურებების განსაზღვრა ბავშვებში ქრონიკული გასტროდუოდენიტით კვებითი ჰიპერმგრძობელობის ფონზე.

მორფოლოგიური კვლევა ჩატარდა 12-17 წლის ასაკის 50 ბავშვს, რომლებიც სტაციონარულად მკურნალობდნენ გასტროენტეროლოგიურ განყოფილებაში. დიაგნოზის ვერიფიკაციისათვის ყველა ბავშვს ჩატარდა საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის ზედა განყოფილებების ფიბროეზოგასტროდუოდენოსკოპია, კუჭის ანტრული ნაწილის და თორმეტგოჯა ნაწლავის დაღმავალი ნაწილის ღორწოვანი გარსის ბიოფსიით. ბიოპტატი შეიღება ჰემატოქსილინ-ეოზინით ვან გიზონის მიხედვით და შეფასდა მიკროსკოპულად.

კუჭის და თორმეტგოჯა ნაწლავის ღორწოვანი გარსის მორფოლოგიური თავისებურებების შესწავლამ აჩვენა, რომ მოზარდებს ქრონიკული გასტროდუოდენიტით და კვებითი ჰიპერმგრძობელობით აღენიშნებათ თორმეტგოჯა ნაწლავის ღორწოვანი გარსის ატროფიის განვითარების 17-ჯერ უფრო მაღალი რისკი, ეოზინოფილური ინფილტრაციის 11-ჯერ და თორმეტგოჯა ნაწლავის ღორწოვანი გარსის ფიბროზის 3-ჯერ უფრო მაღალი სიხშირე.

MATERNAL STRESS AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS OF CHILDHOOD ASTHMA

¹Bakhtadze T., ¹Nemsadze K., ²Beridze V.

¹David Tvildiani Medical University, Tbilisi; ²Batumi Shota Rustaveli State University, Georgia

Childhood asthma results in a great deal of burden worldwide as it is prevalent and impacts the individual as well as health care resource use and costs [1-4]. Geographic variation is known to be associated with differences in the environment and socioeconomic status. Environmental factors involved in the etiopathogenesis of childhood asthma, including exposure to aeroallergens, tobacco smoke and lifestyle factors, as well as viral infections vary according to climatic condition and socioeconomic standing of the populations [5-10].

Abnormal fetal lung- and immune development in response to adverse intra-uterine exposures may increase the risk of asthma and atopic disorders in childhood and adulthood [11-12]. Maternal psychological distress during pregnancy is one of these exposures that may specifically lead to developmental adaptations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the autonomic nervous system, the lung structure and function, and immune responses in the offspring [13-15]. However, any association between maternal psychological distress during pregnancy and childhood wheezing might also be explained by other mechanisms such as social, behavioral, or environmental factors. From both an etiological and a prevention perspective, it is important to explore the role of intrauterine mechanisms in this association.

The aim of the study was to assess the associations of maternal psychological stress during pregnancy and identify environmental correlates of the conditions with childhood asthma.

Material and methods. The study was performed as a retrospective case-control design. All children aged 6-8 years. 84 children, among them 44 verified asthma group and 46 control group. Respiratory status of the children was assessed using questions from the ISAAC questionnaire, previously used in Georgia. Initially, we describe the population in terms of socio-demographic, personal, and environmental characteristics. Based on the published evidence regarding potential risk factors and availability of data, the following set of independent variables was selected for the final adjusted model: age, sex, residential area (urban/rural), family financial standing (self-assessed as good or poor), parental education (secondary or university/otherwise), pets at home (yes/no), dampness in house (yes/no), type of fuel for heating (coal or wood/other), exposure to farm animals (yes/no), exposure to tobacco smoke at home (yes/no), history of asthma in mother or father (yes/no), history of chronic bronchitis in mother or father (yes/no) and history of any allergic disease in mother or father (yes/no). Maternal stress (yes/no).

During assessment of quantitative indicators, we were calculating mean and standard deviation (Std). In case of quantitative indicators reliability of differences between groups was determined by using student t criteria, when comparing we assessed dispersion equation by Levene's Test, selection of appropriate

t criteria was done after obtained results. Mean frequency (%) was calculated for qualitative indicators, Differences between groups was assessed by χ^2 criteria and by F (Fisher's) precise criteria. Correlations between factors were determined by Spearman's rank correlation. The difference was thought to be reliable when $p < 0.05$, mathematical provision was performed with use of software package SPSS22.

Results and their discussion. The results of the study are consistent with the evidence that children with prematurity and low birth weight (LBW - less than 2500) g are at an increased risk of asthma.

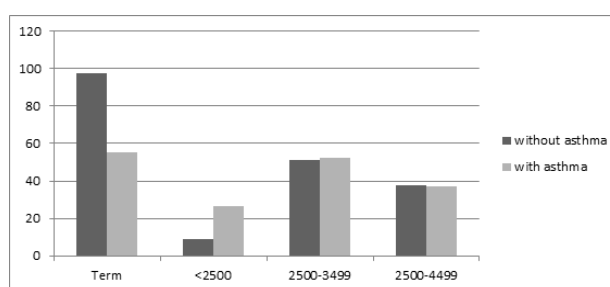


Fig. 1. Distribution of asthma according gestational age and birth weights

Parental age affects some diseases. The distribution of asthma according to the age of parents is given in the Table 1.

In the asthma group is relatively high the frequency of severe stress. Asthma is a multifactorial disease, the development of which depends on both genetic and environmental factors. The Fig. 2 gives the asthma frequency assessment according to genetic factors.

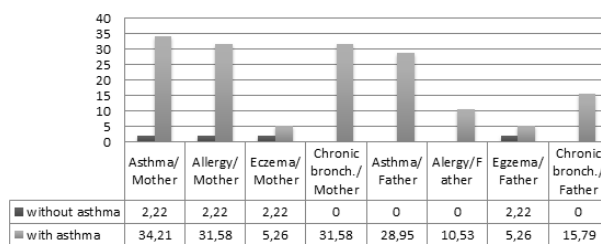


Fig. 2. Evaluate of genetic factors (%) according asthma

In asthma group is relatively high both parental asthma. Breastfeeding significantly determines child's development, and therefore promotes its effect on the development of asthma. The average age of parents is low in the asthma group.

Table 1. Distribution of frequency of asthma according parent's age

	Without Asthma		With Asthma			
	Mean N=44	Std. Dev.	Mean N=40	Std. Dev		
Mother's age	32.20	5.255	33.97	5.911	-1.45	0.1518
Father's age	36.13	5.400	37.29	6.845	-0.84	0.4021

Table 2. Evaluation of Maternity Factors According Asthma

	Without asthma n=44		Asthma n=40		F	p
	abs	%	abs	%		
Passive smoking	25	55.56	27	71.05	2.12	0.1495
Pregnancy morbidity	11	24.44	14	36.84	1.495	0.2249
Medications in pregnancy	20	44.44	8	21.05	3.90	0.0518
Maternal Stress	23	51.11	22	57.89	0.37	0.5423
Medium stress	11	24.44	2	5.26	6.02	0.0163
Severe stress	0	0.00	16	42.11	31.94	0.0000
Drug addiction	0	0.00	1	2.63	1.19	0.2792
Contraceptives	4	8.89	2	5.26	0.40	0.5309
Wanted pregnancy	44	97.78	33	86.84	3.75	0.0563
Active smoking	2	4.44	3	7.89	0.43	0.5163

Table 3. Breastfeeding frequency according the asthma

	Without asthma n=44		Asthma n=40		F	p
	abs	%	abs	%		
Any Breastfeeding	39	86.67	22	57.89	9.55	0.0027

Table 4. Correlates of asthma

	Without asthma n=44		Asthma n=40		F	p
	abs	%	abs	%		
Family financial standing	29	64.44	14	36.84	6.64	0.0118
Primary Education/M	20	44.44	26	68.42	4.97	0.0286
Primary Education/ F	21	46.67	27	71.05	5.22	0.0250
Working/Mother	33	73.33	12	31.58	17.10	0.0001
Working/Father	36	80.00	27	71.05	0.49	0.4839
Exposure to farm animals	13	28.89	9	23.68	0.28	0.5978
Pets at home	14	31.11	8	21.05	1.06	0.3068
Dampness in house	36	80.00	28	73.68	0.46	0.5010
Ethnicity	33	73.33	37	97.37	9.86	0.0024

Table 5. Influence of severe stress on uncontrolled asthma

	N	Severe Stress	F	p
Controlled asthma	30	21.42	9.18	0.0045
Uncontrolled asthma	10	70.00		

Asthma in children were associated ($p < 0.05$) with parental history of asthma, dampness in house, poor financial standing of family. In addition asthma was related to coal/wood-based heating whereas spastic bronchitis was associated with exposure to tobacco smoke at home and lower parental education. Diagnosis of hay fever in children was associated with parental asthma,

exposure to tobacco smoke, higher parental education and marginally with poor financial standing of family. Diagnosis of eczema depended on rural residence and marginally on parental history of asthma. Any allergy diagnosed in a child was associated with parental asthma, lower economic standing, dampness in the house, and exposure to tobacco smoke at home.

Severe maternal stress correlated to controlled asthma ($p=0.0045$). Reliable positive correlation with asthma: Frequency of wheezing <2 y - $r=.685^{**}$; - $p=0.000$; Birth weight <2500 - $r=.232^*$; - $p=0.035$; Severe stress - $r=.532^{**}$; - $p=0.000$; «asthma history/Mother - $r=.426^{**}$; - $p=0.000$; Hey fever/mother - $r=.245^*$; - $p=0.026$; allergy/mother $r=.402^{**}$; - $p=0.000$; Chronic bronchitis /mother - $r=.447^{**}$; - $p=0.000$; asthma/father - $r=.425^{**}$; - $p=0.000$; Hey fever/Father - $r=.245^*$; - $p=0.026$; Allergy/father - $r=.245^*$; - $p=0.026$; aczema/father - $r=0.081$; - $p=0.466$; chronic bronchitis/father - $r=.304^{**}$; - $p=0.005$; primary education/mother - $r=.240^*$; - $p=0.029$; primary education/father - $r=.246^*$; - $p=0.025$; Negative correlation: term newborn- $r=-.514^{**}$; - $p=0.000$; Breastfeeding - $r=-.325^{**}$; - $p=0.003$; moderate stress - $r=-.263^*$; - $p=0.016$; working parents - $r=-.418^{**}$; - $p=0.000$; financial income - $r=-.275^*$; - $p=0.012$; Reliable positive correlation with uncontrolled asthma: severe stress- $r=.538^{**}$; - $p=0.000$;

In conclusion, our results suggest intrauterine effects of maternal factors during pregnancy on the presence of childhood asthma. Further studies are needed to explore underlying biological mechanisms and the long term consequences.

The results of the study are showed, that premature children and children with low birth weight are at an increased risk of asthma, [16,17]. Previous studies have suggested that the development of protective immune responses to microbes early in life may reduce the likelihood of the development of allergies, and as a result the development of asthma[18]. Breast milk contains components protecting the infant against infections, including factors that provide specific immunity, nonspecific protective factors that inhibit the binding of bacterial pathogens and their toxins, and lipids that may disrupt enveloped viruses[16,17].Breast milk contains cytokines and growth factors that may play a role in modulating the development of asthma by preventing sensitization to environmental allergens, enhancing infant lung development and reducing susceptibility to respiratory infections [19]. The role of breastfeeding as a protective factor against asthma and atopic diseases, however, continues to be controversial, with some studies showing a negative effect of breastfeeding [20,21] and others showing a protective association[22-24]. Risk factors that have been identified include: genetic predisposition (family history of asthma); perinatal factors (low birth weight, prematurity); tobacco smoke[25-26]. We found an increased risk of current asthma in children associated with a family history of asthma, environmental factors and the results were statistically significant. Maternal smoking during pregnancy increased the occurrence of physician-diagnosed asthma during childhood suggesting that the exposure to tobacco compromises the development of the fetal lungs and as a result, an increased risk of developing asthma[27,28].

Our main findings support previously reported positive associations between maternal stress and childhood asthma [29,30,31] In a study of the Generation R cohort, Guxens et al. [30] found an association between maternal symptoms of stress during pregnancy and maternal reports of wheezing symptoms in the child's first 6 years of life. This association was seemingly independent of paternal anxiety/depression and maternal anxiety/depression after delivery [30]. Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children further showed that maternal symptoms of stress during pregnancy were positively associated with maternal reports of children's asthma at age 7 years [30].

REFERENCES

1. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Lancet* 1998;351:1225–1232.
2. Abramidze T, Gotua M, Rukhadze M, Gamkrelidze A. Risk factors of asthma in Georgian children. *Georgian Med News* 2012;213:48–51.
3. Brozek G, Lawson J, Shpakou A, Fedortsiv O, Hryshchuk L, Rennie D, et al. Childhood asthma prevalence and risk factors in three Eastern European countries – the Belarus, Ukraine, Poland Asthma Study (BUPAS): an international prevalence study. *BMC Pulm Med* 2016;16:11–22.
4. Lenney W, et al. Improving the global diagnosis and management of asthma in children *Thorax* 2018;0:1–8. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211626
5. Pearce N, A.t-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758766.
6. Genuneit J. Exposure to farming environments in childhood and asthma and wheeze in rural populations: a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:509–518.
7. Alison Lee, Rosalind J. Wright, Prenatal stress and childhood asthma risk: taking a broader view *European Respiratory Journal* 2016 47: 406-409;
8. Jacobs J, Borrás-Santos A, Krop E, Taubel M, Leppänen H, Haverinen-Shaughnessy U, et al. Dampness, bacterial and fungal components in dust in primary schools and respiratory health in schoolchildren across Europe. *Occup Environ Med* 2014;71:704–712.
9. Genny Carrillo Maria J, Perez Patron B, Asthma prevalence and school-related hazardous air pollutants in the US-México border area *Environmental Research Volume 162*, April 2018, Pages 41-48
10. K. F. Harrington, B. Zhang, T. Magruder, W. C. Bailey, and L. B. Gerald, “The Impact of Parent’s Health Literacy on Pediatric Asthma Outcomes,” *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*, vol. 28, no. 1, pp. 20–26, 2015
11. Lara J. Akinbami, Alan E. Simon, Lauren M. Rossen Changing Trends in Asthma Prevalence Among children *pediatrics*, *Pediatrics* Jan 2016, 137 (1) e20152354; DOI: 10.1542/peds.2015-2354
12. Zijlmans, MAC, Beijers, R, Riksen-Walraven, MJ, de Weerth, C. Maternal late pregnancy anxiety and stress is associated with children's health: a longitudinal study. *Stress*. 2017; 20, 495–504.
13. Magnus, MC, Wright, RJ, Røysamb, E, et al. Maternal psychosocial stress associates with increased risk of asthma development in offspring. *Am J Epidemiol*. 2017; 187, 1199–1209
14. Liu, X, Olsen, J, Agerbo, E, et al. Prenatal stress and childhood asthma in the offspring: role of age at onset. *Eur J Public Health*. 2015; 25, 1042–1046
15. Phelan, AL, DiBenedetto, MR, Paul, IM, Zhu, J, Kjerulff, KH. Psychosocial stress during first pregnancy predicts infant health outcomes in the first postnatal year. *Matern Child Health J*. 2015; 19, 2587–2597
16. Huan He et al. Preterm Birth with Childhood Asthma: The Role of Degree of Prematurity and Asthma Definitions, *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Aug 15; 192(4): 520–523. Published online 2015 Aug 15. doi: 10.1164/rccm.201503-0522LE
17. Neera K. Goyal et al., Association of Late-Preterm Birth With Asthma in Young Children: Practice-Based Study *Pediatrics*. 2011 Oct; 128(4): e830–e838.

18. Magnus, MC, Wright, RJ, Røysamb, E, et al. Maternal psychosocial stress associates with increased risk of asthma development in offspring. *Am J Epidemiol.* 2017; 187, 1199–1209
19. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-543.
20. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al: Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica* 2015;104:38-53.
21. Oddy W.H. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease, *Ann Nutr Metab* 2017;70(suppl 2):26-36
22. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Poulton R. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360:901-907.
23. Ahmadizar FBreastfeeding is associated with a decreased risk of childhood asthma exacerbations later in life, *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 Nov;28(7):649-654
24. Catherine O. Buck, Annie Gjelsvik, Patrick M. Vivier et al. Prenatal Exposure to Stressful Life Events, and Infant Breastfeeding, *Journal of Breastfeeding Medicine* Volume 13, Number 6, 2018
25. Angela Zacharasiewicz, Maternal smoking in pregnancy and its influence on childhood asthma, *ERJ Open Res.* 2016 Jul; 2(3): 00042-2016. Published online 2016 Jul 29. doi: 10.1183/23120541.00042-2016
26. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 587-593. 17.
27. Van de Loo KFE, van Gelder MMHJ, Roukema J et al. Prenatal maternal psychological stress and childhood asthma and wheezing: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2016; 47: 133–146.
28. Lewis, AJ, Austin, E, Galbally, M. Prenatal maternal mental health and fetal growth restriction: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis.* 2016; 7, 416–428
29. Konstantinos Douros, Maria Moustaki, Prenatal Maternal Stress and the Risk of Asthma in Children, *Front Pediatr.* 2017; 5: 202. Published online 2017 Sep
30. GuxensM, Sonnenschein-van der VoortA, Tiemeier, et al.. Parental psychological distress during pregnancy and wheezing in preschool children: the Generation R Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):59–67. e1–e12.
31. LiuX, OlsenJ, PedersenLH, et al. Antidepressant use during pregnancy and asthma in the offspring. *Pediatrics.* 2015;135(4):e911–e917.

SUMMARY

MATERNAL STRESS AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS OF CHILDHOOD ASTHMA

¹Bakhtadze T., ¹Nemsadze K., ²Beridze V.

¹David Tvildiani Medical University, Tbilisi; ²Batumi Shota Rustaveli State University, Georgia

Asthma is a common disease with increasing prevalence both in children and adults. WHO estimates that annually 15 million disability-adjusted life-years are lost and 250,000 asthma deaths are reported worldwide. Approximately 500,000 annual hospitalizations are due to asthma. To study the Relationship between environmental factors and childhood asthma has been

studied. Maternal stress during pregnancy might affect fetal lung development and subsequently predispose to childhood asthma.

The aim of the study was to assess the associations of maternal psychological stress during pregnancy and identify environmental correlates of the conditions with childhood asthma.

Case-controlled retrospective study among 84 children, 6-8 yy. (among them 40 with verified asthma). We assessed maternal risk – factors and environmental correlates by the questionnaire.

An increased risk of asthma was found in infants of pregnant women with severe stress. Results of statistical analyses showed reliable positive correlation with asthma: birth weight <2500 (r=.232; p=0.035); severe stress (r=.532; p=0.000); asthma history/mother (r=.426; p=0.000); allergy/mother (r=.402; p=0.000); chronic bronchitis /mother (r=.447; p=0.000); asthma/father (r=.425; p=0.000); allergy/father (r=.245; p=0.026); eczema/father - (r=0.081; - p=0.466); chronic bronchitis/father (r=.304; p=0.005); primary education/mother (r=.240; p=0.029); primary education/father (r=.246; p=0.025); Negative correlation: term newborn (r=-.514; p=0.000); breastfeeding (r=-.325; p=0.003); moderate stress (r=-.263; p=0.016); working parents (r=-.418; p=0.000); financial income of the family (r=-.275; p=0.012).

Our results suggest intrauterine effects of maternal factors during pregnancy on the presence of childhood asthma. Maternal severe stress during pregnancy can trigger of wheezing and asthma of their child.

Keywords: childhood asthma, maternal stress, environmental factors.

РЕЗЮМЕ

МАТЕРИНСКИЙ СТРЕСС И ФАКТОРЫ РИСКА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В РАЗВИТИИ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

¹Бахтадзе Т.Ю., ¹Немсадзе К.П., ²Беридзе В.Д.

¹Медицинский университет им. Д. Твильдиани, Тбилиси; ²Батумский государственный университет им. Ш. Руставели, Грузия

Бронхиальная астма является глобальной проблемой, которая встречается во всех возрастных группах. Преvalентность бронхиальной астмы увеличивается во многих странах. По оценке ВОЗ, ежегодно по причине инвалидности теряется 15 миллионов лет жизни, по всему миру фиксируется 250 000 смертей от астмы. Примерно 500 000 госпитализаций в год связаны с астмой. Изучена взаимосвязь между факторами окружающей среды и развитием астмы у детей. Материнский стресс во время беременности часто влияет на развитие дыхательной системы эмбриона и как следствие возникновение астмы у ребенка.

Целью исследования явилась оценка взаимосвязи психологического стресса матери во время беременности и факторов окружающей среды с развитием астмы у детей.

Проведено контролируемое ретроспективное исследование 84 детей в возрасте 6-8 лет, из них 40 детей с подтвержденной астмой. С помощью вопросников оценивались материнские факторы риска и взаимосвязь с окружающей средой.

В результате исследования выявлен риск развития астмы у детей от матерей с высоким уровнем стресса. Установлена положительная корреляционная связь развития детской астмы со следующими факторами: низкий вес при рождении <2500

$r=232, p=0.035$); стресс при беременности ($r=532, p=0.000$); астма ($r=426, p=0.000$) и аллергия у матери ($r=402, p=0.000$); также хронический бронхит ($r=447, p=0.000$); астма у отца ($r=425, p=0.000$) и аллергия у отца ($r=245, p=0.026$); экзема ($r=0.081, p=0.081$) и хронический бронхит у отца ($r=304, p=0.005$); низкий уровень образования у матери ($r=240, p=0.029$) и у отца ($r=246, p=0.025$).

Своевременные роды ($r=514, p=0.000$); кормление грудью ($r=325, p=0.003$); родительская занятость ($r=418, p=0.000$); финансовое обеспечение семьи ($r=275, p=0.012$) выявили отрицательную корреляционную связь с развитием астмы у детей.

Таким образом, перенесенный матерью во время беременности стресс является сильнейшим триггером развития детской астмы.

რეზიუმე

დედის სტრესი და ბავშვთა ასაკის ასთმის განვითარებაზე მოქმედი გარემო რისკ-ფაქტორები

¹თ. ბახტაძე, ¹ქ. ნემსაძე, ²ვ. ბერიძე

¹დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი;
²შოთა რუსთაველის სახ. ბათუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

ასთმა ჯანმრთელობის გლობალური პრობლემაა, რომელიც ყველა ასაკობრივ ჯგუფს მოიცავს. მისი პრევალენტობა მზარდია ბევრ ქვეყანაში. ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, ყოველწლიურად მსოფლიოში აღინიშნება 250 000 სიკვდილიანობის და დაახლოებით 500 000 პოსტიპიტაიზაციის შემთხვევა ასთმის გამო. გარემო ფაქტორების გავლენა ასთმის განვითარებაზე შესწავლილია. დედის სტრესი ორსულობისას სავარაუდოდ წარმოადგენს ასთმის განვითარების ტრიგერს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ორსულობის პერიოდში დედის ფსიქოლოგიური სტრესის და გარემო ფაქტორების გავლენის დადგენა ასთმის განვითარებაზე ბავშვებში.

კვლევა წარიმართა რეტროსპექტულად შემთხვევა-კონტროლის მეთოდით. შესწავლილია 6-8 წლის ასაკის 84 ბავშვი, მათგან 40 ვერიფიცირებული ასთმით. დედისა და გარემო რისკ-ფაქტორების შესწავლა მიმდინარეობდა შესაბამისი კითხვარის მეშვეობით.

კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ ბავშვებს, რომელთა დედებს ორსულობის დროს გადატანილი

ჰქონდათ ძლიერი სტრესი, ასთმის განვითარების მაღალი რისკი აღენიშნებოდა. ასევე, ბავშვთა ასაკის ასთმის განვითარებასთან დადებით კორელაციურ კავშირშია: დაბადებისას დაბალი წონა <2500 გ ($r=232, p=0.035$); დედის მძიმე სტრესი ორსულობის პერიოდში ($r=.532, p=0.000$); დედის ასთმა ($r=426, p=0.000$) და ალერგიული დაავადებები ($r=.402, p=0.000$); ასევე, ქრონიკული ბრონქიტი ($r=.447, p=0.000$); მამის ასთმა ($r=.425, p=0.000$) და მამის ალერგია ($r=.245, p=0.026$); ასევე, ეგზემა ($r=0.081, p=0.466$) და ქრონიკული ბრონქიტი ($r=.304, p=0.005$); დედის ($r=.240, p=0.029$) და მამის განათლების დაბალი დონე ($r=.246, - p=0.025$). უარყოფითი კორელაციური კავშირი გამოვლინდა: დროულ მშობიარობასთან ($r=-.514, p=0.000$); ძუძუთი კვებას ($r=-.325, p=0.003$); მშობლების დასაქმებასთან ($r=-.418, p=0.000$); ოჯახის ფინანსურ უზრუნველყოფასთან ($r=-.275, - p=0.012$).

ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ორსულობის დროს დედის მიერ გადატანილი მძიმე სტრესი ბავშვთა ასაკში ასთმის განვითარების ძლიერ ტრიგერს წარმოადგენს.

CYTOKINES PROFILE AND ITS CONNECTION WITH DISEASE SEVERITY IN COMMUNITY-ACQUIRED PEDIATRIC PNEUMONIA

³Kapanadze N., ¹Pantsulaia I. ²Chkhaidze I.

¹*Vl. Bakhutashvili Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi State Medical University;*
²*M. Iashvili Central Children Hospital, Tbilisi;* ³*G. Zhvania Pediatric Clinic. Tbilisi, Georgia*

Community-acquired pneumonia (CAP) is an acute infection, which cause of high mortality among children below 5 years of age and is responsible for nearly one million deaths annually in this population [1,2]. The World Health Organization (WHO) estimates that the vast majority (over 95%) of the estimated 156 million pneumonia episodes occurring each year among young children takes place in developing countries and combined with diarrhea claimed the lives of more than 1.7 million [3,4]. The discovery causal agent of pneumonia is essential to guarantee the most effective therapy and is pivotal to the development of therapeutic and preventive strategies. However, determining the etiology of pneumonia is still a challenge due to the relative inaccessibility of infected tissue and the difficulty in obtaining non-contaminated samples of the upper airway.

The potential pathogenic causes of CAP are varied, but often include *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma*, according to research from many domestic and foreign scholars. Because it lacked a suitable means of detection, the position of the CAP virus had always been overlooked [5,6]. The Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Project refers that H. influenzae and S. pneumoniae are the main causes of fatal pneumonia in children [7]. Viruses are a more common cause in small children. RSV is the most common viral pathogen responsible for pneumonia in children younger than five years, but adenovirus and hMPV was detected more commonly in children 5 years of age, than in younger children [8]. Clinical data suggest mixed infections are related to a higher severity of inflammatory disease - especially in secondary pneumococcal infection following influenza virus (IAV) infection - and mixed infection represents a relevant risk factor for pediatric intensive care hospitalization [9].

In spite of the causing agent (viral or bacterial infection) CAP severity is depend on an impairment of host defenses. In the typical scenario pneumonia follows an upper respiratory tract illness that permits invasion of the lower respiratory tract by pathogens that trigger the immune response and induce acute inflammation. The lower respiratory tract air spaces fill with white blood cells, fluid and cellular debris, which therefore reduces lung compliance, increases resistance, obstructs smaller airways and may result in collapse of distal air spaces and altered ventilation-perfusion relationships [10].

While the initial inflammatory response has a protective role, excessive or uncontrolled inflammation may result in deleterious consequences for the host [11]. An association between exaggerated systemic inflammatory responses (*i.e.*, “cytokine storm”) with poor clinical outcomes has been established by several investigators [12,13] and it is generally agreed that failure to control excessive inflammation may lead to organ damage and a higher mortality risk [14]. For example, circulating levels of TNF, Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-12 and interferon-gamma (IFN- γ) are found in patients with CAP. The cytokines IL-1, TNF and IL-6 are important for the acute phase response, while modulation of inflammatory responses of the airways is related to the expression of the anti-inflammatory cytokines, IL-10 and IL-4 [15]. However, the results are inconsistent and their real efficacy so far remains controversial [16,17]. While the reasons for the discrepancies

are not clear, it has been suggested that although only a subset of CAP patients may actually benefit from corticosteroid use (those with the most severe inflammation), most studies have enrolled patients without consideration of their inflammatory status [18].

Based on above mentioned in the present study relationship between the CAP patients with various stages of severity and cytokines levels were investigated as well as their potential role as biomarker of severity was assessed.

Material and methods. This study was carried out at Iashvili Pediatric clinic a pediatric department of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia in 2013- 2014. All procedures were conducted in accordance with the ethical principles of Helsinki Declaration and were approved by the Ethics Committee of Tbilisi State Medical University. Patients were enrolled in study after written informed consent had been obtained from their parents or guardians. CAP was defined as the presence of fever, acute respiratory symptoms (cough, tachypnoea and difficult breathing) or both, plus at least one of the following signs: lower chest wall in drawing, nasal flaring, grunting (in young infants) according to World Health Organization and the British Thoracic Society [19].

Detailed information regarding children’s demographics, clinical history and the characteristics of the disease were collected together with a blood sample for the evaluation of laboratory variables, including whole blood cell counts. The identification of etiology microorganisms and susceptibility testing were performed according to standard methods [20]. Cases in which no specific etiologic agent was isolated or identified were classified as CAP of unknown etiology. The control group of healthy children aged from 1–14 years with no clinical signs was considered.

Serum specimen. 10ml blood samples were collected on the first and fifth day of the treatment. Venous blood was collected using sterile tubes. The serum was separated by centrifugation at 300 x g for 15 min and stored frozen at -80°C until assayed.

Cytokine measurements. The concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-8, IL-10, interferon (IFN)- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α) were determined using ELISA kits (ebiosciences, USA) according to the manufacturer’s instructions. All assays were run in duplicate, and the mean value was used for statistical analysis.

Statistical analysis and graphs were performed using GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA). Data distribution was analyzed using the Pearson omnibus normality test. Due to a non-normal distribution of cytokine data, statistical comparisons between the groups were performed using the Wilcoxon-Mann-Whitney test. Unpaired t-tests were used to compare normally-distributed data.

Results and their discussion. The 62 patients with CAP pneumonia were enrolled (38 - boys, 24 – girls). The descriptive statistics analysis were shown that exclusive breastfeeding cases were more in boys (52.53%), than in girls (29.16%) (Table 1). However, more recurrent morbidity with upper respiratory tract infections were revealed in the girls than in boys. As regards, CAP severity clinical characteristics: high temperature (>38.5); low saturation (<92%), unable to feed and necessity of hospitaliza-

Table 1. Descriptive statistics of studied patients according to the gender

Gender	Male (n=38)	Female (n=24)
Birth weight (gram)	3203±680	3174±683
Age 0-5 years	29(76.31%)±0.993	19(79.16%)±0.999
Exclusive breastfeeding	20(52.63%)±0.993	7(29.16%)± 0.990
Frequent morbidity with respiratory tract infections	18 (47.36%)± 0.501	15 (62.5%)±0.501
Parental smoking	31(81.57%)±0.521	22(91.66%)±10.87
Unilateral pneumonia on the chest x-ray	23(95.83%)±0.24	35(92.10%)±0.249
Temperature >38.5	26 (68.42%) ± 0.449	19 (79.16%)±0.445
Pleural effusion or pleural reaction	10 (28.57%) ±0.433	5(20.83%)±0.427
SpO2 <92	13 (34.21%)±0.495	10 (41.66%)±0.487
Unable to feed	19(50%)±0.526	15(62.5%)±0.525
Hospitalization in NICU	5 (13.5%)±0.371	4(16.66%)±0.386
Duration of hospitalization > 10 day	8(21.05%)±0.744	3(12.5%) ±0.739
Bacterial pneumonia	22 (57.89%)±0.99	20 (83.33%±1.029)
tachypnea	37(97.36%)±0.246	21 (87.5%) ±0.248
cyanosis	17(44.73%)±0.498	10 (41.66%)±0.497
grunting respiration	9(23.68%)±0.477	6(25.00%)±0.444
Participating breathing muscles during breathing	27(71.05%)±0.453	17(70.83%)±0.489

Table 2. Cytokine levels (mean±SD) in all studied patients on 1 and 5 days after hospitalization

Parameters	Healthy	Patients (1 day)	Patients (5 day)	P
IL-8 (pg/ml)	6.800±1.492	87.79± 109.17	43.50±79.65	<0.001
IL-10 (pg/ml)	2.854±1.470	11.05±6.35	7.17±0.84	<0.001
TNF-alfa (pg/ml)	3.128±1.257	11.79±28.89	5.42±2.43	<0.001
IFN gamma (pg/ml)	1.486±0.657	24.81±24.81	12.95±5.33	<0.001

Table 3. Cytokines levels in patients on 1 and 5 days after hospitalization according to genders

Cytokines (pg/ml)	mean±SD	
	Male	Female
IL-8 I day	85.23 ± 108.72	91.83 ± 108.19
V day	58.11± 79.248	18.09 ± 82.88
IL-10 I day	11.02 ± 16.167	11.08 ± 6.38
V day	6.78 ± 26.46	7.65 ± 18.38
TNF α I day	8.77 ± 31.52	16.56 ± 28.99
V day	5.98± 26.16	4.72 ± 27.74
INF γ I day	31.32 ± 51.18	22.64 ± 55.65
V day	12.59 ± 23.91	13.40 ± 25.59

tion more commonly in girls, than in boys (Table 1). However, in boys tachypnea, as well as complicated pneumonia (pleural effusion or pleural reaction), longer duration of hospitalization (>10 days) were frequently. Cases with cyanosis, grunting respiration, participating breathing muscles during breath was equal in both genders. Also, in girls were incidence of bacterial pneumonia more than in boys.

At the next step the cytokine concentration were analyzed. The cytokine levels were significantly increased in patient compared to healthy peers and do not returned to normal value fifth days after the hospitalization (p<0.01, Table 2).

Additionally, cytokines values have been examined according to genders (Table 3). On the first day of hospitalization levels of pro inflammatory cytokines (IL-8 and TNF-alfa) were higher in girls, than in the boys, but no difference was seen for IL-10. Vice

versa, IFN-gamma concentrations were elevated in boys than in girls. Cytokines level decreased significantly at 5th day after hospitalization, but not return to normal levels (Table 3, p<0.001). It is notable that IL-8 value stayed significantly higher only in boys whereas in girls their concentration was diminished.

For identification, the relationship between cytokines values and severity signs of pneumonia all patients were divided into two groups: existence or absence clinical severity signs. As seen from Table 4, Cyanotic patients had low IL-8, IL-10 and TNF-α levels, but statistically significant difference not achieved (p>0.05). Grunting patients had high TNF-α level and low IL-8 level. Patients with tachypnea have significantly high IL-8 than patients without this sign (p>0.01). Unexpectedly, patients on artificial ventilation had significantly low levels of IL-8, whereas TNF-α, IL-10, INF-gamma were increased (Table 4, p> 0.05).

Table.4 Pneumonia severity clinical symptoms and cytokine levels in studied group

	Median (p25-p75), NS – not significant			
	IL-8 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)	TNF-a (pg/ml)	IFN (pg/ml)
Cyanosis				
no	7.765±107.34	9.85±3.57	1.276±36.53	1.983±11.72
yes	1.009±112.13	1.25±8.56	1.05±14.48	3.12±34.46
	NS	NS	NS	NS
grunting respiration				
no	8.304±104.49	1.135±6.975	1.344± 33.039	2.227±14.366
yes	1.026±125.43	1.007±3.777	6.640±3.522	3.272±43.756
	NS	NS	NS	NS
Tachypnea				
no	2.131±159.91	1.194±4.978	1.366±9.566	1.824±4.617
yes	7.914±101.14	1.098±6.460	1.166±29.801	2.525±25.578
	p>0.01	p>0.01	p>0.01	p>0.01
Participating breathing muscles during breathing				
no	7.083±111.88	1.307±9.011	8.716 ±7.479	2.703±14.295
yes	9.472±108.56	1.021±4.754	1.305±34.004	2.389±28.095
	NS	NS	NS	NS
Artificial ventilation of lungs				
no	8.432±108.06	1.118±6.513	1.220±29.839	2.228±14.335
yes	1.380±129.858	9.114±2.745	5.792±1.551	6.129±81.922
	NS	NS	NS	NS
Spo2<92%no				
yes	9.071±106.18	1.251±7.388	1.524±36.072	2.232±13.138
	8.283±116.31	8.560±2.550	5.945±3.136	2.900±37.133
	p>0.05	P<0.01	P<0.05	NS
Pleural effusion no				
yes	7.270±105.03	1.112±6.919	1.337±33.066	2.526±27.528
	1.350±111.89	1.079±4.250	6.850±3.100	2.336±13.733
	P<0.01	NS	NS	NS

We also found that IL-10 (P<0.01) and TNF-a (P<0.05) levels were statistical differ between groups with Sao2> 92% and < SaO2-92% (Table 4). As regards, patients with pleural effusion IL-8 was significantly lower, than without effusion (Table 4, P<0.05).

Recently, the number of patients with severe and complicated community-acquired pneumonia increase drastically [21, 22]. Many studies demonstrated association among cytokines systemic and local levels with early mortality in case of CAP [23 - 25] and relation to severity of pulmonary inflammatory process [26 - 28], however the results are incompatible [25, 29]. Therefore, the main aim of the present study was determine the possible link between cytokines' levels and various severity rates of pneumonia as well as clinical parameters.

As seen from results the patients with community-acquired pneumonia on the first and fifth day of the treatment had significantly higher cytokine concentrations (IFN-g, TNF-a, IL-8, IL-10), than in the healthy age matched individuals (p<0.01). Our outcome is agree with previous works which shown, that during clinical signs of severity (cyanosis, grunting respiration, tachypnea, participating breathing muscles during breathing, Spo2<92%, need artificial ventilation of lungs) statistically significant associated high cytokines concentrations [29, 30]. For example, grunting patients had significantly high primary and secondary level of TNF-a (p>0.05) compared to non grunting patients; patients with low saturation (Spo2<92%) had significantly elevated TNF-a and IL -10 level (p<0.05), as well as high secondary il-8 concentrations [31]. Bacci & Leme (2015) showed that in adult patients higher admission levels of il-6 and TNF-a were related to greater likelihood of early death and mortality, necessity of invasive mechanical ventilation, and AKI [25]. Our

outcomes partially agree with Haugen and coauthors (2015), which shown that children with low saturation had significantly higher concentrations of TNF-a (p = 0.018) than children with high saturation, but only IL-5 and G-CSF remained significant when adjusting for age in linear regressions [32].

The chemokine IL-8 was also significantly elevated in the group with severe pneumonia. Its level was significantly high at the admission in patients with clinical signs of severity cyanosis, tachypnea, participating breathing muscles during breathing) and fifth day in patients with Spo2 < 90% and was associated with longer hospitalization (more>10 days, p<0.01). At the same time other cytokines (IL-10, IFN-gamma) were statistically significantly reduced on the 5th day of treatment (p<0.01).

Pleural effusions are one of severity sign patients with pneumonia. We found that patients with pleural effusion had significantly low level IL-8 (P<0.01). Simultaneously after 5 days of treatment il-8 concentration remains significantly elevated in group with pleural effusion (p>0.05). Saadet et al (2005) showed contradictory results, IL-8 levels in the exudates group were reported to be 28 times higher, than those found in the transuded group [33]. Moreover, Utineetal (2005) suggest that IL-8 might be used as an alternative marker for discriminating between CPEs and UPEs in pediatric parapneumonic effusions [34].

We found that patients with mechanical ventilation groups had significantly high IL-10, TNF-an IFN-g, than persons which no need ventilation. Dieu at all (2017) evaluated cytokines levels in children with severe pneumonia who required ventilatory support. Patients with severe pneumonia had significantly increased serum interleukin (IL)-6, IL-8, and granulocyte/macrophage colony stimulating factor concentrations compared with controls. [35]

We don't found difference in IL-10 level among severe and very

severe groups. IL-10 -effects can significantly vary depending on the infecting bacterium: while the production of IL-10 might favor host survival in some cases. It may also result harmful for the host in other circumstances [36]. IL-6:IL-10 serum levels ratio discriminated severe pneumonia cases at admission, and persistence of infection in the third day of antibiotic therapy, with positive predictive values of 93% and 89%, respectively. The balance between IL-6 and IL-10 serum levels showed to be a more discriminative marker for severity definition and evaluation of recovery in patients with pneumonia [15]. In our study IL-10 level was significantly high in patients with low saturation. But its level at the 5th day treatment decreased significantly and don't correlated pneumonia severity signs.

In conclusion our results have shown that systemic cytokines levels are increased in CAP patient and IL-10, TNF, IL-8 can be used as markers of pneumonia severity signs. However more studies are needed for prior to routine apply this cytokines as markers of severity and prognosis.

REFERENCES

1. Cardinale F, Cappiello AR, Mastrototaro MF, Pignatelli M, Esposito S. Community-acquired pneumonia in children. *Early Hum Dev.* 2013, 89, Supp 3, S49-S5
2. Liu L, Johnson H, Cousens S. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–2010: an updated systematic analysis. *Lancet.* 2015; 385 (9966):430–40.
3. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization.* 2008. p. 408–16.
4. IVAC. Pneumonia and Diarrhoea Progress Report 2013, International Vaccine Access Centre–IVAC. 2013
5. Cao B, Ren LL, Zhao F, et al. Viral and Mycoplasma pneumoniae community-acquired pneumonia and novel clinical outcome evaluation in ambulatory adult patients in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 11:1443-8.
6. Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, et al. Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax.* 2013, 11:1000-6
7. Levine OS, O'Brien KL, Deloria-Knoll M, et al. The Pneumonia Etiology Research for Child Health Project: a 21st century childhood pneumonia etiology study. *Clin Infect Dis.* 2012, 2:S93-101.
8. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med.* 2015, 372(9):835-45
9. Hoffmann J, Machado D, Terrier O, et al. Viral and bacterial co-infection in severe pneumonia triggers innate immune responses and specifically enhances IP-10: a translational study. *Scientific Reports* 6, 2016:38532
10. Barson W, Kaplan S, Torca M, Epidemiology, pathogenesis, and etiology of pneumonia in children Oct 20, 2018, <https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-epidemiology-pathogenesis-and-etiology>
11. Bordon J., Aliberti S., Fernandez-Botran R. et al. Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective versus deleterious inflammatory response in pneumonia,” *International Journal of Infectious Diseases,* 2013, 17:2, e76–e83.
12. Tisoncik J, Korth M, Simmons C, et al Into the eye of the cytokine storm,” *Microbiology and Molecular Biology Reviews,* 2012, 76, 1, 16–32
13. Rittirsch D, Flierl M, Ward P, Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nature Reviews Immunology,* 2008, 10, 776–787.
14. Grammes J & Soehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury, *Molecular medicine,* 2011, 17, 3, 293-307
15. de Brito RC, Lucena-Silva N, Torres LC, Luna CF, Correia JB, da Silva GA. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2016; 16(1):170, 1-10
16. Endeman H, Meijvis SC, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, van Moorsel CH, Grutters JC, Biesma DH. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011 37(6):1431-8.
17. Lorenzo MJ, Moret I, Sarzia B, Cases E, et al Lung inflammatory pattern and antibiotic treatment in pneumonia. *Respir Res.* 2015; 16:15, 1-8
18. Bi J, Yang J, Wan Y, Cijiang Yao C et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Corticosteroids Therapy for Severe. Community-Acquired Pneumonia in Adults. *PLoS ONE* 2016, 11(11) journal. pone.0165942
19. Scott J, Wonodi C, Moisi JC, The Definition of Pneumonia, the Assessment of Severity, and Clinical Standardization in the Pneumonia Etiology Research for Child Health Study. *Clin Infect Dis.* 2012, 54 Suppl 2:S109-16.
20. Gajdács M, Spengler G, Urbán E. Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria: Rubik's Cube of Clinical Microbiology? *Antibiotics (Basel).* 2017, 7; 6(4), 25.
21. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385: 430-440.
22. Dennehy P. Community-acquired pneumonia in children. *Med Health* 2010; 7: 211-215.
23. Qin Q, Shen KL. Community-acquired pneumonia and its complications. *Ind J Pediatr* 2015; 82: 745-751
24. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervais A, Siegrist C. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009; 12: 1429-1436.
25. Bacci M, Leme Z et al. IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Braz J Med Biol Res.* 2015 May; 48(5): 427–432.
26. Akhayeva A, Azizov I, Kenzhetayeva T, et al. Diagnostic value of IL-6 for community-acquired pneumonia in children. *Archives of the Balkan Medical Union* 2017, 52, 2, 152-155
27. Moraes de Brito R, Lucena-Silva N, Torres L, et al. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2016; 16: 170.
28. Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J.* 2002; 20:990–5.
29. Chisti MJ, Tebruegge M, La Vincente S, et al. Pneumonia in severely malnourished children in developing countries - mortality risk, aetiology and validity of WHO clinical signs: a systematic review. *Trop Med Int Health.* 2009; 14(10):1173–89.
30. Bauer TT, Montón C, Torres A, et al. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls. *Thorax.* 2000; 55:46–52.
31. Menendez R, Lorenzo MJ, Moret I, Sarria B, Cases E, Molina JM, Gimeno A. Cytokine Profile And Antibiotic Therapy In Community-Acquired Pneumonia A25. The Changings face of pneumonia and its management. 2013. p. A1146.
32. Haugen J., Chandyo R et al. Strand Cytokine Concentrations in Plasma from Children with Severe and Non-Severe Community Acquired Pneumonia, *PLOS ONE,* 2015, 10(9): e0138978

33. Akarsu S, Kurt AN, Dogan Y, Yilmaz E, Godekmerdan A, Aygun AD. The differential diagnostic values of cytokine levels in pleural effusions. *Mediators Inflamm.* 2005, 1:2-8.
34. Utine E, Ozcelik U, Yalcin E, et al. Childhood Parapneumonic Effusions Biochemical and Inflammatory Markers, *CHEST* 2005; 128:1436 –1441.
35. Thuy Nguyen Thi Dieu¹, An Pham Nhat¹, Timothy J Craig², Sy Duong-Quy. Clinical characteristics and cytokine changes in children with pneumonia requiring mechanical ventilation, *Journal of International Medical Research*, 2017, 45, 6:1805-1817.
36. Peñaloza H, Schultz B, Nieto P, et al. Opposing roles of IL-10 in acute bacterial infection. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016; 32:17-30

SUMMARY

CYTOKINES PROFILE AND ITS CONNECTION WITH DISEASE SEVERITY IN COMMUNITY-ACQUIRED PEDIATRIC PNEUMONIA

³Kapanadze N., ¹Pantsulaia I. ²Chkhaidze I.

¹*Vl. Bakhtashvili Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi State Medical University;* ²*M. Iashvili Central Children Hospital, Tbilisi;* ³*G. Zhvania Pediatric Clinic. Tbilisi, Georgia*

Community-acquired pneumonia is (CAP) associated with serious complications and is the leading cause of death in children. Severity of CAP is depend on an impairment of host defenses. Persistent and toxic inflammation directs to an excessively pro-inflammatory cytokine production, neutrophil hyper-responsiveness, and dysregulation of lung neutrophil apoptosis, which results in lung injury and poor patient outcomes. However, the correlation between increased cytokine levels and clinical outcome in children remains unclear. The main aim of present work was evaluation the potential association serum cytokine levels with complications and severity of pneumonia and identification marker for earlier diagnosis of pneumonia complications.

For this purposes, 62 children admitted to Iashvili Central Children Hospital during 2013-2014, Tbilisi, Georgia, were investigated. The study was approved by the Ethics Committee of the Tbilisi State Medical University and written informed consent was obtained from the parents/legal guardians of all study participants. Control group consisted of 10 healthy age matched individuals. All samples (serum, urine, sputum, nasopharyngeal swabs) were analyzed for the presence of respiratory viruses and/or bacterial pathogens. The serum cytokines (IFN-gamma, TNF-alfa, IL-8, IL-10) levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on the first and fifth day of hospitalization.

The patients with community-acquired pneumonia on the first and fifth day of the treatment had significantly higher cytokine concentrations (IFN-g, TNF-a, IL-8, IL-10) than age matched individuals ($p < 0.01$). Moreover, IL-10 and TNF-a ($p < 0.05$) levels were statistical differ between groups with high and low saturation. However, patients with pleural effusion have significantly lower circulating IL- 8, than without effusion.

Based on our results, circulatory cytokines (IL-10, TNF, IL-8) were elevated in CAP patient and can be used as markers of pneumonia severity signs (saturation, pleural effusion etc). However more studies are needed for before using cytokines as indicator of disease prognosis.

Keywords: circulatory cytokines, pneumonia, identification marker.

РЕЗЮМЕ

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И УГО СВЯЗЬ С ТЯЖЕСТИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Капанадзе Н.Г., Панцулая И.Дж., Чхаидзе И.Г.

¹*Тбилисский государственный медицинский университет, Институт медицинской биотехнологии им. В. Бахуташивили;* ²*Центральный детский госпиталь им. М. Иашвили, Тбилиси;* ³*Педиатрическая клиника им. Г. Жвания, Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилась оценка взаимосвязи концентрации цитокинов с тяжестью внебольничной пневмонии и выявление маркеров для ранней диагностики осложнений пневмонии.

В 2013-2014 гг. в Центральном детском госпитале им. М. Иашвили обследовано 62 пациента с диагнозом пневмония. Исследование утверждено Комитетом по этике Тбилисского государственного медицинского университета. От родителей всех участников исследования получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Контрольная группа включала 10 здоровых детей. Определение уровня цитокинов (IFN-гамма, TNF-альфа, IL-8, IL-10) в сыворотке проводилось с применением иммуноферментного анализа (ИФА) на первый и пятый дни лечения. Образцы мокроты и кровь исследовались с использованием критериев Института клинических и лабораторных стандартов посредством мультиплексной полимеразной цепной реакции в реальном времени для выявления вирусных инфекций. Пациенты с внебольничной пневмонией на первый и пятый дни лечения имели значительно более высокие концентрации цитокинов (ИФН-г, TNF-а, IL-8, IL-10), чем здоровые дети ($p < 0,01$). Показатели IL-10 и TNF-а ($p < 0,05$) статистически значимо различались у пациентов с высоким и низким уровнем сатурации. Пациенты с плевральным выпотом имели более низкий циркулирующий уровень IL-8 в сравнении с пациентами без выпота.

На основании результатов проведенного исследования выявлено, что у пациентов с внебольничной пневмонией циркулирующие цитокины (IL-10, TNF, IL-8) увеличены и могут использоваться в качестве маркеров для определения тяжести пневмонии.

რეზიუმე

ციტოკინური პროფილი საზოგადოებაში შექმნილი პნევმონიის დროს ბავშვებში და კავშირი დაავადების სიმძიმესთან

ნ. კაპანადე, ი. ფანცულაია, ი. ჩხაიძე

¹ ბახუტაშვილის სახ. სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ² მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო, თბილისი; ³ გ. ჯვანიას სახ. პედიატრიული კლინიკა, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ბავშვებში საზოგადოებაში შექმნილი პნევმონია ხშირად ასოცირდება ისეთ სერიოზულ გართულებებთან, როგორცაა სუნთქვის უკმარისობა, სევსისი და სიკვდილობის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზს წარმოად-

გენს. პნევმონიის სიმძიმე დამოკიდებულია იმუნური დაცვის დარღვევის დონეზე. გახანგრძლივებული და ტოქსიკური ანთება პრო-ანთებითი ციტოკინებისა და ნეიტროფილების ჰიპერმგრძობელობის ზრდას, ასევე ფილტვის ქსოვილში არსებული ნეიტროფილების აპოპტოზის დისრეგულაციას იწვევს, რაც, თავის მხრივ, ფილტვის დაზიანებასა და ლეტალურ გამოსავალს განაპირობებს. მიუხედავად ამისა, ბავშვებში მოცირკულირე ციტოკინების სიჭარბესა და კლინიკურ გამოსავალს შორის კორელაცია დადგენილი არ არის. ამდენად, ჩვენი კვლევის მიზანს სისხლში ციტოკინების დონესა და პნევმონიის სიმძიმის ხარისხს შორის შესაძლო კავშირის დადგენა და პნევმონიის გართულების ადრეული სადიაგნოსტიკო მარკერის გამოვლენა წარმოადგენდა. კვლევის ჩართული იყო მიაშიგლის ბავშვთა ცენტრალურ კლინიკაში 2013-2014 წლებში პნევმონიის დიაგნოზით ჰოსპიტალიზირებული 62 პაციენტი. კვლევა დამტკიცებული იქნა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკის კომიტეტის მიერ და თითოეული პაციენტის მშობლისგან აღებულ იქნა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა კვლევაში ჩართვის შესახებ. საკონტროლო ჯგუფი მოიცავდა 10 ჯანმრთელ პედიატრიული ასაკის პაციენტს. მოცირკუ-

ლირე ციტოკინების (IFN-gamma, TNF-alfa, IL-8, IL-10) დონე ისაზღვრებოდა იმუნოფერმენტული ანალიზით ჰოსპიტალიზაციის პირველ და მეხუთე დღეს. დაავადების ეტიოლოგიური ფაქტორის შესაფასებლად (ვირუსული/ბაქტერიული) გამოკვლეული იქნა ნახველის, ცხვირ -ხახის, სისხლი და შრატის ნიმუშები. შედეგები და დასკვნა: კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე, ციტოკინების (IFN-g, TNF-a, IL-8, IL-10) დონე პაციენტებში მკურნალობის დაწყებიდან პირველ და მეხუთე დღეს მაღალია ჯანმრთელ დონორებთან შედარებით ($p < 0.01$). დადგენილი იქნა, რომ IL-10 და TNF-a კონცენტრაციები სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავებოდა ($p < 0.05$) დაბალი ($< 92\%$) და მაღალი სატურაციის მქონე პაციენტებში. თუმცა, პლევრალური ეფუზიის მქონე პაციენტებში პრო-ანთებით ფაქტორის IL-8-ის დონე მნიშვნელოვანდ დაბალია, ვიდრე ეფუზიის გარეშე. ამდენად, საზოგადოებაში შექმნილი პნევმონიის კლინიკური სიმძიმის (დაბალი სატურაცია, პლევრალური ეფუზია და სხვა) განვითარების მაჩვენებლად შეიძლება გამოყენებული იქნას ციტოკინების კონცენტრაციის მატება. თუმცა, დაავადების პროგნოზირების ინდიკატორად ციტოკინების დონის რუტინულ გამოყენებამდე საჭიროა მეტი კვლევების ჩატარება.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИЧЕСКОЙ БИОМЕХАНИЧЕСКОЙ СОВМЕСТИМОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ *IN VITRO*, *EX VIVO* И *IN VIVO*

¹Жоржоллиани Ш.Т., ²Крашенинников С.В., ³Шепелев А.Д., ²Тенчурин Т.Х., ¹Городков А.Ю., ¹Бокерия Л.А.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва;
²НИИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

На основании предыдущих экспериментальных исследований [5,19] показано, что упругость стенки аорты вдоль ее длины переменна, и изменяется таким образом, что позволяет в течение всего сердечного цикла поддерживать динамическую конфигурацию проточного канала, удовлетворяющую условиям самоорганизации и поддержания смерчеобразной структуры потока крови.

Обнаруженная закономерность ставит новые задачи в области замещения артериальных сосудов синтетическими протезами, поскольку существующие модели отличаются по своим механическим свойствам от естественного артериального сосуда. Механическое несоответствие протеза и отрезка биологического сосуда нарушает динамический континуум проточного канала сосуда, приводя к нарушению структуры пограничного слоя, изменению поля скоростей и давлений в просвете сосуда, что, в свою очередь, неизбежно сопровождается повышением гидродинамического сопротивления и увеличивает риски активации биологически активных компонентов крови и сосудистой стенки, тромбообразования или гиперплазии [7,10,12,17].

Идеальный синтетический протез, кроме свойств тромборезистентности, непроницаемости для крови и способности к прорастанию [13,16,18], должен обладать свойствами биомеханической совместимости для поддержания адекватных условий течения и минимизации пертурбаций в потоке крови.

На сегодняшний день известно и применяются несколько технологий изготовления протезов кровеносных сосудов (ПКС) (плетение) [11,15]. Метод электроспиннинга по сей день является одной из наиболее продвинутых технологий, позволяющей решить эту проблему [9,14]. Суть технологии состоит в том, что полимерное волокно, формируемое в соплe из раствора или расплава в электростатическом магнитном или гравитационном поле, наматывается на вращающийся мандрен, затем последовательно наматываемые слои склеиваются друг с другом, образуя анизотропную пористую структуру. Механические свойства трубчатого образца изготовленного по этой технологии можно широко варьировать как за счет использования материала разной эластичности, так и за счет формирования специфичной волокнистой структуры протеза, зависящей от скорости вращения принимающего мандрена и угла намотки синтетического волокна.

В литературе недостаточно данных о механических свойствах синтетических ПКС и методах их исследования [6,8], т.к. по сей день остается малоизученным вопрос о гидродинамике потока в просвете артериального сосуда, а, тем более, мало информации о негативных гидродинамических последствиях механического несоответствия биологических сосудов и синтетических протезов, что связано с ограниченным количеством адекватных методов оценки биомеханических свойств синтетических ПКС. Действительно, в испытаниях

in vitro условия реального функционирования протеза практически не воспроизводимы, испытания in vivo не позволяют произвести необходимые измерения и следить за динамикой протеза, особенно, в первые дни после имплантации. Механические испытания предлагаемые в действующих стандартах [1-4] обладают всеми вышеперечисленными недостатками.

В связи с этим возникает необходимость разработки системы методов оценки биомеханических свойств сосудистых имплантатов, позволяющих дополнить известные методы исследований на тромборезистентность и имплантационную устойчивость, т.к. по сей день в литературе этому вопросу уделяется недостаточно внимания.

Целью данного исследования явилось проведение механических испытаний ряда протезов, заведомо различающихся по своим механическим свойствам, изготовленных по одной и той же технологии.

Материал и методы. Исследования проведены несколькими методами: *in vitro*, *in vivo* и предлагаемым нами методом *ex vivo*. Сравнивались между собой результаты, полученные разными методами, и эти свойства со свойствами нативной аорты.

В качестве исходных полимеров, для изготовления трубчатых матриц выбраны три полимерные композиции, отличающиеся по эластичности: поликапролактон (ПКЛ), сополимеры винилиденфторида с гексафторпропиленом (Ф-26 и СКФ-26) и Полиуретан (ПУ).

В рамках исследования изготовлены образцы ПКС по технологии электроспиннинга [20] с таким составом полимерной композиции и условиями формования протеза, чтобы упругие свойства их стенок в физиологическом диапазоне давлений были максимально приближены к свойствам нативных кровеносных сосудов, исследованных в ранее опубликованных работах [5,19]. Из выбранных материалов методом электроспиннинга изготовлен ряд прототипов ПКС, существенно различающихся по эластичности.

Так как стандартные методы механических испытаний протезов не позволяют прогнозировать поведение протеза после имплантации, проведено комплексное сравнительное исследование несколькими методами. Такой подход позволит продемонстрировать адекватность предлагаемого нового метода механических испытаний ПКС *ex vivo* и наглядно продемонстрировать недостатки существующих методов исследования.

В работе использованы следующие методы:

1. Эластометрия прототипов синтетических ПКС, проведенная на универсальной испытательной машине INSTRON 5965 в двух режимах: однократное растяжение с постоянной скоростью (режим 1) и циклический режим нагрузки (режим 2, *in vitro*).

2. Испытания на гемодинамическом стенде с пульс-дубликатором, подключенным к кровотоку экспериментального животного (*ex vivo*).

3. Испытания *in vivo* имплантированных ПКС в хроническом эксперименте на животных (свинья).

1. In Vitro

Механические характеристики образцов ПКС, исследовали на образцах типа «кольцо» шириной 10 мм, т.е. изучали механические свойства в радиальном направлении. Образцы-кольца свободно закрепляли на цилиндрических опорах диаметром 2 мм. Исследования проводили в среде фосфатного буфера. В силу приборных ограничений скорость была существенно ниже физиологической (200 %/мин). До момента испытаний все биоимпланты сутки выдерживали

в фосфатном буфере при 23 °С. Удельные механические характеристики рассчитывали, используя измеренные линейные размеры. Толщину образца определяли как удвоенную толщину стенки ПКС. Начальную длину образца определяли как расстояние между центрами опор.

В результате испытаний в режиме 1 получены кривые растяжения в координатах нагрузка-перемещение. Для определения на деформационных кривых участка, соответствующего физиологической области (40-320 мм рт.ст.), их преобразовывали к зависимости в координатах нагрузка – давление. Пересчет текущей нагрузки в давление производили с использованием уравнения Лапласа для трубок бесконечной длины [8]. В результате этого преобразования определялись верхний и нижний пределы нагрузок, соответствующих интервалу давлений 80-120 мм рт.ст., которые в дальнейшем использовали в циклических испытаниях (режим 2).

Исследования по режиму 2 проводили «по нагрузке» с постоянной скоростью перемещения зажима. Общее количество циклов нагрузка-разгрузка для каждого образца ПКС составило 10000. За это время все исследованные прототипы ПКС приходили к равновесному состоянию, при котором прирост деформации при пиковых нагрузках за 1000 циклов не превышал 0,1%. В ходе тестирования в физиологическом диапазоне нагрузок, соответствующих 80-160 мм рт.ст., отслеживали изменение пиковых деформаций. Таким образом, конечным результатом циклических испытаний являлись «квазиравновесные» деформации ПКС в области физиологических давлений.

2. Ex Vivo

Для учета вклада импрегнации стромы протеза белковыми и клеточными элементами крови в изменении упруго-эластических свойств ПКС в условиях пульсирующего потока, нами предложен экспериментальный метод исследования ПКС *ex vivo* на гемодинамическом стенде с использованием пульс-дубликатора.

Стенд состоял из последовательно соединенных систем формирования пульсирующего кровотока, блока регистрации изменения внешнего диаметра протезов, блока регистрации изменения внутрисосудистого давления и системы формирования гемодинамического сопротивления (Рис. 1).

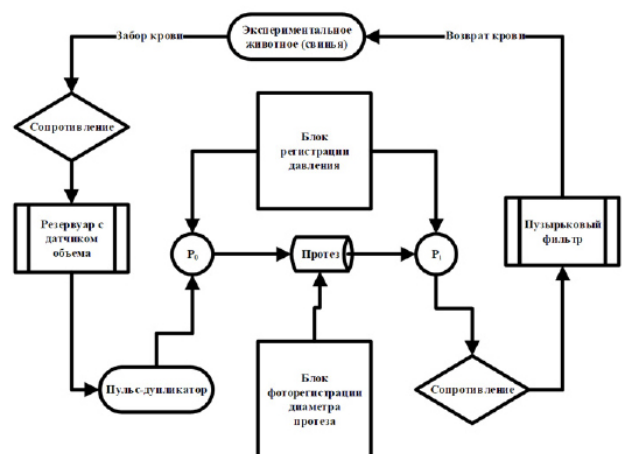


Рис. 1 Схема гемодинамического стенда

Забор и возврат крови от экспериментального животного (свинья) осуществляли через двухпросветный центральный венозный катетер (14 Fr), установленный в верхней полой вене. Средняя скорость кровотока составляла 100 мл/мин. С

помощью пульс-дубликатора, технические характеристики которого определены по методикам, аттестованным в соответствии ГОСТ 8.010-2013, получали кривую внутрипротезного давления, максимально приближенную к физиологическим показателям (скорость нарастания и снижения давления). Пульс пневмопривода пульсдубликатора обеспечивал циклическое создание пульсирующего давления в пневмогидроаккумуляторе частотой 1 Гц. Амплитуда давления составляла 80-150 мм рт. ст., длительность импульса давления - 0,5 с. Измерения внутриматричного давления проводились через боковые порты до и после участка закрепления ПКС.

Для измерения внешнего диаметра протезов использовали метод фоторегистрации с сохранением образа объекта съемки в 30 моментах времени одного цикла. Физический размер поля съемки - 160x90 мм, точность измерения - $\pm 0,038$ мм. Фоторегистрацию проводили с интервалом 600 циклов (каждые 10 минут исследования). Общее количество циклов для каждого образца ПКС составило 10000.

3. In Vivo

В восьми хронических экспериментах на свиньях (половозрелые самки породы «Ландрас» весом 45 ± 5 кг) с имплантированными в инфраренальный отдел аорты ПКС проводили измерения радиальных размеров ПКС методом контрастной ангиографии. Использовали мобильную ангиографическую установку Ziehm Vision R (Германия), контраст Omnipaque 300 мг/мл. Контрольная ангиография выполнялась сразу после имплантации ПКС, а также на 5-е и 30-е сутки. Измерены значения диаметра ПКС в моменты максимального и минимального артериального давления (в диапазоне от 65 до 140 мм рт. ст.).

Все эксперименты проводили в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (OECD Guide 1:1998, IDT).

Результаты и их обсуждение. Результаты in vitro

В результате испытаний ПКС в режиме 1 получен ряд кривых в координатах нагрузка-перемещение, которые были преобразованы в кривые давление – деформация. Несмотря на то, что мы в своих исследованиях постарались создать прототипы ПКС существенно различающиеся по эластичности, в том числе максимально приближенные к эластическим свойствам аорты, по результатам испытаний в режиме 1 очевидно, что воспроизвести эластическое поведение аорты в физиологическом диапазоне не удалось. Типичные деформационные кривые в координатах давление – деформация для всех исследованных прототипов ПКС представлены на рис. 2.

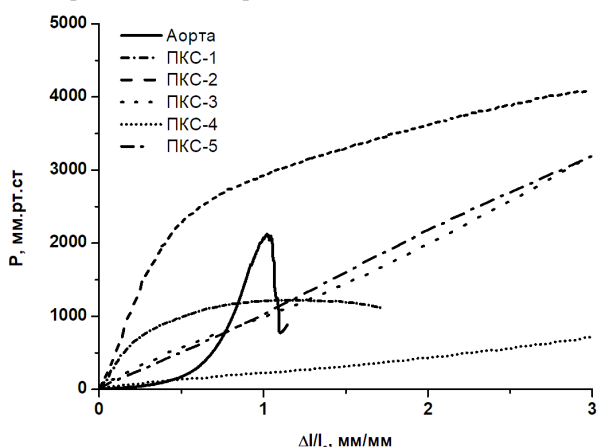


Рис. 2. Типичные деформационные кривые образцов ПКС

Из рис. 2 видно, что прототипы ПКС-1 и ПКС-2 можно исключить как полностью несоответствующие механическому поведению нативной аорты.

По результатам исследования в режиме 1 наиболее перспективными можно было бы считать образцы ПКС-4 и ПКС-5, продемонстрировавшие удовлетворительную эластичность и наибольшее совпадение с поведением нативной аорты в физиологическом диапазоне давлений. Однако, окончательное заключение возможно только после комплексных исследований как в режиме 2, так и после стендовых испытаний по пункту 2 (*ex vivo*).

Несмотря на результаты испытаний образцов ПКС в режиме 1, все прототипы испытаны в режиме 2. Ниже, на рис. 3 приведена типичная кривая изменения пиковых нагрузок в циклических испытаниях «по нагрузке» для одного из исследованных материалов.

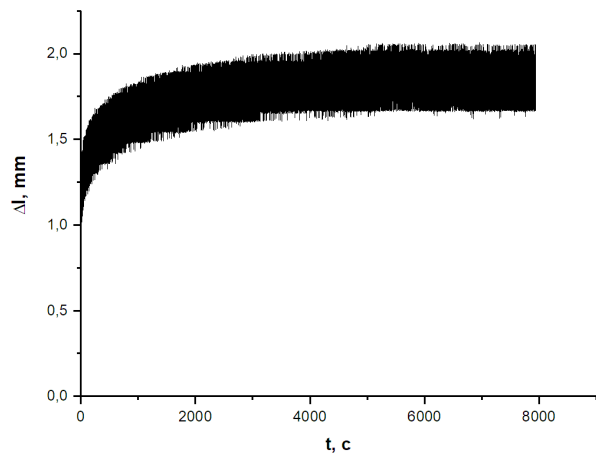


Рис. 3. Типичный результат циклических испытаний в режиме «по нагрузке» образца ПКС-6

Из рис. 3 явствует, что на начальной стадии испытаний внутренний диаметр образца существенно увеличивается. Однако, уже после 2000 с испытания (что соответствует 2500 циклам) размер имплантата стабилизируется и в дальнейшем меняется незначительно. Такое поведение можно интерпретировать следующим образом: поскольку матрикс является волокнистым материалом со слабым взаимодействием волокон между собой, на начальном этапе происходит уменьшение угла разориентации и распрямление отдельных участков волокон между узлами зацепления. Все это без разрыва отдельных волокон. Видно, что после 6000 с испытаний (7500 циклов) деформация при пиковых нагрузках практически не изменяется (менее 0,1% на 1000 циклов). Это состояние можно рассматривать как близкое к равновесному в условиях этого типа испытания. Подобные кривые получены для всех изготовленных ПКС.

После обработки полученных кривых определены изменения диаметров прототипов ПКС при максимальном (160 мм рт.ст.) и минимальном (80 мм рт.ст.) испытательных давлениях. Полученные результаты обработаны в соответствии с рекомендациями ГОСТ 31618.1-2012 и ГОСТ Р ИСО 7198-2013 (рассчитана податливость исследуемых прототипов ПКС). Результаты представлены на рис. 4.

Видно, что по параметру изменения диаметра в физиологическом диапазоне давлений наиболее близки нативной аорте прототипы ПКС-3 и ПКС-6. В тоже время по параметру податливости наиболее перспективными следует считать исследованные образцы ПКС-5 и ПКС-6.

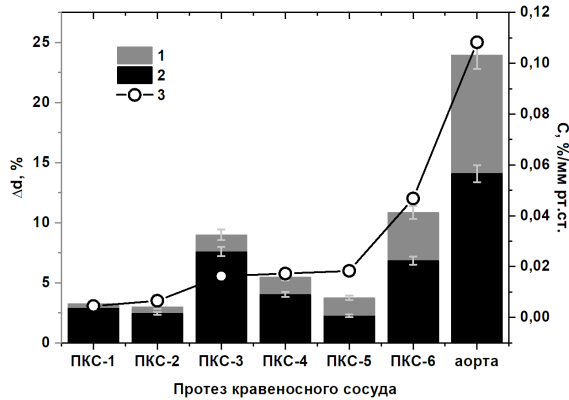


Рис. 4. Результаты испытаний прототипов ПКС *in vitro* по режиму 2. 1 – изменение диаметра при максимальном (160 мм рт.ст.) давлении, 2 – изменение диаметра при минимальном (80 мм рт.ст.) давлении, 3 – податливость

Результаты *ex vivo*. На гемодинамическом стенде исследованы упруго-деформационные свойства ПКС с исходно известным диаметром волокон, а также толщиной стенки и внутренний диаметр самого ПКС. Для каждого образца получены циклические деформационные кривые от внутрисосудистого давления и количества циклов нагрузки (8000 циклов). Диапазон давлений, использованных при исследовании, составил 50-160 мм рт.ст., что позволило их напрямую сравнить как с предыдущими исследованиями на универсальной разрывной машине, так и с данными после имплантации экспериментальному животному. Ключевое различие состоит в том, что испытания *in vitro* по режиму 2 проводили в среде фосфатного буфера без гемодинамического воздействия на стенки протеза. Как описано выше, измерения проводили не непрерывно, а дискретно через определенные временные промежутки. Для каждой точки измерения была получена кривая изменения диаметра в зависимости от внутрисосудистого давления, создаваемого пульс-дубликатором. На этих кривых определены деформации, соответствующие минимальному и максимальному давлению. По полученным данным построены зависимости изменения диаметров от длительности циклирования. Типичные кривые приведены на рис. 5.

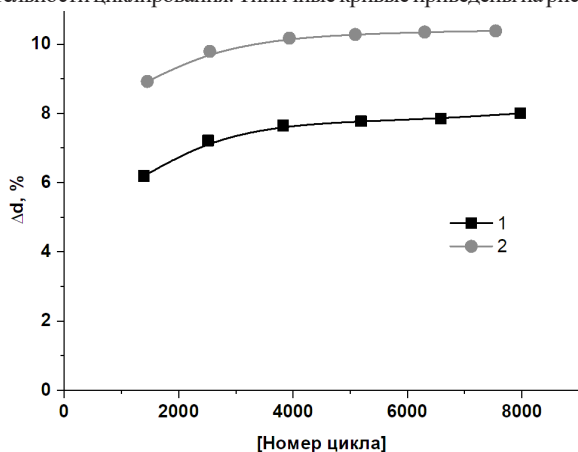


Рис. 5. Типичный результат циклических испытаний *ex vivo* образца ПКС-6.

1 – изменение диаметра при максимальном (120 мм рт.ст.) давлении, 2 – изменение диаметра при минимальном (80 мм рт.ст.) давлении

Выявлено, что зависимости, полученные по результатам испытаний *ex vivo*, качественно и количественно сходны с результатами *in vitro*. Однако, в отличие от данных измерений разрывной машины, увеличение диаметра ПКС происходит на всем протяжении циклических испытаний.

По полученным кривым, как и в случае испытаний на универсальной машине определены «равновесные» изменения диаметров прототипов ПКС при максимальном (120 мм рт.ст.) и минимальном (80 мм рт.ст.) испытательных давлениях, рассчитана податливость исследованных прототипов ПКС. Результаты представлены на рис. 6.

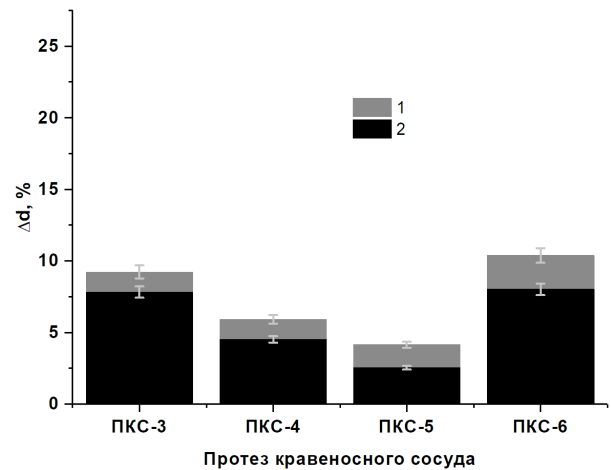


Рис. 6. Результаты испытаний прототипов ПКС *ex vivo* по режиму 2. 1 – изменение диаметра при максимальном (120 мм рт.ст.) давлении, 2 – изменение диаметра при минимальном (80 мм рт.ст.) давлении

Сравнивая результаты испытаний с использованием универсальной машины с результатами испытаний на гемодинамическом стенде следует обратить внимание на то, что они практически совпадают. Однако, на лицо тенденция – во всех случаях изменения диаметра при гемодинамических испытаниях превышают таковые при испытаниях на разрывной машине, что, по все вероятности, связано со специфическим взаимодействием материалов ПКС с компонентами крови. Данный эффект в наименьшей степени проявляется у ПКС-5.

Необходимо отметить практическую значимость полученных результатов. Поскольку обнаружено, что у ряда исследованных прототипов ПКС диаметр существенно изменяется в начальный период эксплуатации, необходима корректировка диаметра изготавливаемого протеза на эту величину. В зависимости от параметров ПКС, которые необходимо получить после имплантации (соответствие геометрической конфигурации ПКС и нативного кровеносного сосуда на протяжении всего сердечного цикла), а также полученных данных на гемодинамическом стенде, сформулированы требования к исходным параметрам ПКС при их изготовлении (толщина стенки, диаметр электрода, диаметр волокон).

Результаты *in vivo*. Полученные результаты послужили основой для оптимизации требований к исходным геометрическим размерам и параметрам матриц, изготавливаемых ПКС (исходный внутренний диаметр ПКС, толщина стенки, диаметр и соотношение волокон).

На следующем этапе исследования отобранные образцы ПКС (по внутреннему диаметру и физико-механическим свойствам стенки) имплантированы 8 экспериментальным животным (свиньи) в инфраренальный отдел аорты – по 2 протеза ПКС- 2, 4, 5 и 6. ПКС-2, как было показано на пред-

варительных испытаниях, в физиологическом диапазоне давления обладает гораздо большей упругостью (жесткостью) в сравнении с нативным кровеносным сосудом и при ангиографии его способность к изменению внутреннего диаметра не визуализируется. При аортографии после имплантации ПКС-4, наблюдалось постепенное расширение протеза до диаметра, в 3 раза превышающего его исходный диаметр (Рис. 7).

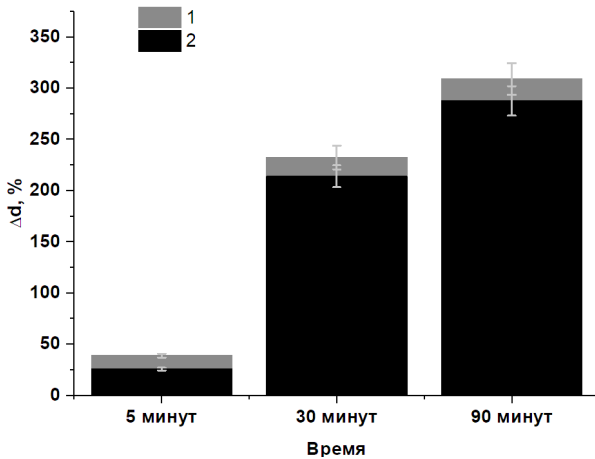
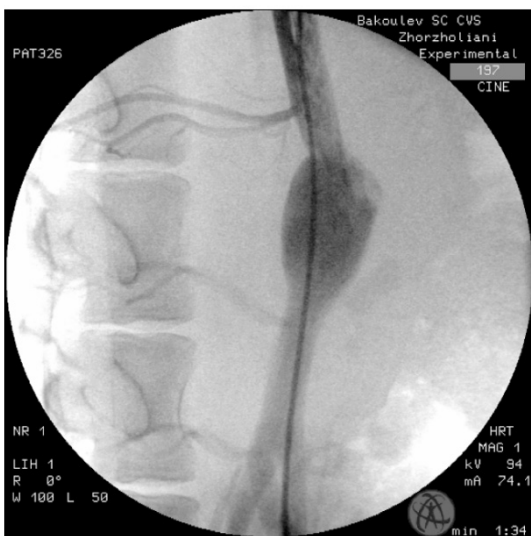


Рис. 7. Временная динамика изменения диаметров ПКС-4 в эксперименте *in vivo*, 1 – изменение диаметра при максимальном (110 мм рт.ст.) давлении, 2 – изменение диаметра при минимальном (80 мм рт.ст.) давлении

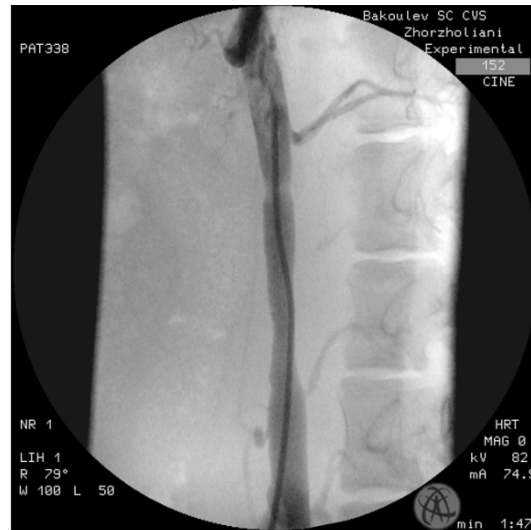
На рис. 7 представлен график с кривыми зависимости изменения диаметра ПКС от внутрисосудистого давления после его имплантации экспериментальному животному (спустя 30 и 90 минут).

Исходя из полученных данных, ожидаемое увеличение диаметра протеза, согласно данным измерений на разрывной машине, составило 40-50% от исходного диаметра, а фактическое увеличение диаметра протеза после имплантации экспериментальному животному составило около 300% (спустя 90 минут после имплантации при АД 110/80 мм рт.ст.).

На рис. 8 представлена ангиография с ПКС, упруго-эластические свойства которой изначально рассчитаны на гемодинамическом стенде.



а. ПКС-4



б. ПКС-6

Рис. 8 Аортография инфраренального отдела аорты спустя 90 минут после имплантации ПКС.

Как было показано ранее, геометрическая конфигурация проточного канала артериального сосуда связана со структурой потока крови и пограничного слоя, что не может не оказывать влияния на проходимость протеза при имплантации. Поэтому разработка эластичного протеза, обеспечивающего континуум геометрии проточного канала в условиях пульсирующего потока крови является актуальной задачей.

По результатам проведенных исследований можно судить о том, что применение технологии электроспиннинга позволяет изготовить эластичные протезы кровеносных сосудов, удовлетворяющие этим требованиям. Получаемые протезы характеризуются гладкостью и однородностью по всей поверхности имплантата.

Величина радиальной податливости протеза должна составлять не менее 20%. Уровень податливости, достигнутый у исследованных прототипов, не выше 15%. При этом достигается удовлетворительное сопоставление протеза и протезируемого сосуда по данным ангиографии. Однако при выборе материалов необходимо учитывать риск пластической текучести полимеров, предназначенных для формирования по технологии электроспиннинга при циклических нагрузках. Только комплексное исследование, включающее механические испытания при статическом и циклическом нагружении позволяет прогнозировать поведение протеза при имплантации.

Проблему долговременной стабильности геометрии просвета протеза можно было бы решить изменяя параметры электроформования и толщину стенки протеза. Однако достигнутое таким образом повышение механической стабильности может привести к ухудшению эластических свойств ПКС, влияющих на его способность к поддержанию динамической конфигурации проточного канала.

Большие возможности по улучшению механических свойств протезов кровеносных сосудов скрыты в усовершенствовании его конструкции, в частности структуры матрикса протеза, которую можно варьировать, изменяя соотношение скоростей волокнообразования и приемки осадительного электрода. Данная технология также позволяет изготавливать конструкции, состоящие из нескольких слоев, часть из которых может выполнять армирующие функции.

Выводы. Технология электроспиннинга позволяет изготовить протез кровеносного сосуда с заданными упруго-эластическими свойствами с учетом биомеханических характеристик протезируемого сосуда конкретного пациента.

Проведенные исследования показали недостаточность испытаний эластичных сосудистых протезов стандартными методами для получения полного представления о динамическом поведении перспективных образцов ПКС.

Испытания сосудистых протезов в условиях пульсаций потока и циклические нагрузочные испытания позволяют верифицировать механические характеристики эластичных сосудистых протезов в условиях, близких к физиологическим.

Предложенный метод испытаний *ex vivo* представляется полезным дополнением к стандартным механическим испытаниям, а полученные данные могут быть использованы для оптимизации требований к параметрам матриц при их изготовлении.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ №16-15-00109.

ЛИТЕРАТУРА

- ГОСТ 31514-2012 Протезы кровеносных сосудов. Общие технические требования. Методы испытаний. –М.:Стандартинформ, 2012. – 17с.
- ГОСТ Р ИСО 10993-1-2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования.–М.:Стандартинформ, 2009. – 19с.
- ГОСТ Р ИСО 10993-4-2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью. –М.:Стандартинформ, 2009. – 32с.
- ГОСТ Р ИСО 7198-2013 Имплантаты для сердечно-сосудистой системы. Трубочатые сосудистые протезы. –М.:Стандартинформ, 2013. – 42с.
- Жоржوليани Ш.Т., Миронов А.А., Талыгин Е.А. и др. Анализ динамической геометрической конфигурации прочного канала аорты с позиций смерчевой самоорганизации потока крови // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т.164. №10. С. 519.
- Лебедев Л.В., Плоткин Л.Л., Смирнов А.Д. и др. Протезы кровеносных сосудов. СПб: издательский дом Адмиралтейство. 2001. С. 296..
- Новикова С.П., Салохединова Р.Р., Лосева С.В. и др. Анализ физико-механических и структурных характеристик протезов кровеносных сосудов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. №4. С. 27
- Соколов А.В. Моделирование механического поведения крупных кровеносных сосудов // Вестник южного научного центра РАН. 2010. Т. 6. № 1. С. 15.
- Agarwal S, Wendorff JH, Greiner A. Use of electrospinning technique for biomedical applications. *Polymer*. 2008. 49:5603–21
- Singh, C. Wong, and X. Wang. Medical textiles as vascular implants and their success to mimic natural arteries. *Journal of Functional Biomaterials*. 2015. 6(4) 500-25.
- Chlupac J., Filova E., Bacakova L. Blood vessel replacement: 50 years of development and tissue engineering paradigms in vascular surgery. *Physiol. Res*. 2009, 58 (2): S119-S139
- de Valence S, Tille J-C, Mugnai D, Mrowczynski W, Gurny R, Möller M, et al. Long term performance of polycaprolactone vascular grafts in a rat abdominal aorta replacement model. *Biomaterials*. 2012. 33:38–47
- Greenwald SE, Berry CL. Improving vascular grafts: the

importance of mechanical and haemodynamic properties. *Journal of Pathology*. 2000. 190:292–9

14. Heydarkhan-Hagvall S, Schenke-Layland K, Dhanasopon AP et al. Three-dimensional electrospun ECM-based hybrid scaffolds for cardiovascular tissue engineering. *Biomaterials*. 2008. 29:2907–14.

15. L'Heureux N, Dusserre N, Marini A. et al. Technology Insight: the evolution of tissue-engineered vascular grafts - from research to clinical practice. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2007. 4:389–95.

16. Simpson DG, Bowlin GL. Tissue-engineering scaffolds: can we re-engineer mother nature? *Expert Review of Medical Devices*. 2006. 3:9–15.

17. Sottiurai V.S. Distal anastomotic intimal hyperplasia: histocytomorphology, pathophysiology, etiology and prevention. *Int.J.Angiol*. 1999.8(1): 1-10

18. Weston, M.W.; Rhee, K.; Tarbell, J.M. Compliance and diameter mismatch affect the wall shear rate distribution near an end-to-end anastomosis. *J. Biomech*. 1996. 29. 187–198.

19. Zhorzholiani S.T., Talygin E.A., Krashennnikov S.V. et al. Elasticity change along the aorta is a mechanism for supporting the physiological self-organization of Tornado-like blood flow. *Hum Physiol*. 2018. 44: 532

20. Zhuravleva M., Gilazieva Z., Grigoriev T. et al. In vitro assessment of electrospun polyamide-6 scaffolds for esophageal tissue engineering: Polyamide-6 scaffolds for esophageal tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res. B*. 2018. 12: 48.

SUMMARY

COMPARATIVE EVALUATION OF THE DYNAMIC BIOMECHANICAL COMPATIBILITY OF SYNTHETIC VASCULAR PROSTHESES *IN VITRO*, *EX VIVO* AND *IN VIVO*

¹Zhorzholiani S., ²Krashennnikov S., ²Shepelev A., ²Tenchurin T., ¹Gorodkov A., ¹Bokeria L.

¹A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; ²National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow, Russia

Previously, the pattern of changes in the radial elasticity of the aortic wall in the longitudinal direction has been shown, which poses new challenges in the selection of the biomechanical properties of synthetic prostheses for replacing arterial vessels. The aim of the work was to develop a system of methods for assessing the biomechanical properties of vascular implants, allowing supplementing the known methods of testing on thromboresistance and healing.

Samples of blood vessels prostheses were prepared using electrospinning technology with the polymer composition and the conditions of prosthesis formation so that their elastic properties in the physiological pressure range were as close as possible to the properties of native blood vessels. The following test methods were used: *in vitro* - elastometry on a universal testing machine under static and cyclic loading; *ex vivo* - tests on a hemodynamic test bench connected to the circulation of a pig; *in vivo* - implantation of vascular prostheses in a chronic experiment on pigs.

The testing has shown a close correspondence of the elastic characteristics of the prostheses under static loading and tests on the hemodynamic bench was revealed. Under cyclic loading, a significant excess of the compliance of the pros-

theses on the hemodynamic bench was detected. In vivo tests in chronic experiments confirmed the results of testing on a hemodynamic bench.

The results of the tests have shown that the synthetic prostheses manufactured by electrospinning technology, have a radial compliance of up to 15%. The proposed ex vivo test method makes it possible to obtain data that are necessary to optimize the requirements for the parameters of the manufactured prostheses matrices.

Keywords: synthetic prostheses, biomechanical properties, vascular implants, arterial vessels.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИЧЕСКОЙ БИОМЕХАНИЧЕСКОЙ СОВМЕСТИМОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ *IN VITRO*, *EX VIVO* И *IN VIVO*

¹Жоржолани Ш.Т., ²Крашенинников С.В., ³Шепелев А.Д., ²Тенчурин Т.Х., ¹Городков А.Ю., ¹Бокерия Л.А.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва; ²НИИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

Целью данного исследования явилось проведение механических испытаний ряда протезов, заведомо различающихся по своим механическим свойствам, изготовленных по одной и той же технологии.

Изготовлены образцы протезов кровеносных сосудов (ПКС) по технологии электроспиннинга с таким составом полимерной композиции и условиями формования протеза, что упругие свойства их стенок в физиологическом диапазоне давлений максимально приближены к свойствам нативных кровеносных сосудов. Используются следующие методы испытаний: *in vitro* - эластометрия на универсальной испытательной машине при статическом и циклическом нагружении; *ex vivo* - испытания на гемодинамическом стенде, подключенном к кровотоку свиньи; *in vivo* - имплантация ПКС в хроническом эксперименте на свиньях.

Проведенные испытания выявили близкое соответствие упруго-эластических характеристик ПКС, измеренных при статическом нагружении и при испытаниях на гемодинамическом стенде. При циклическом нагружении обнаружено значительное превышение податливости ПКС на гемодинамическом стенде. Испытания *in vivo* в хронических экспериментах подтвердили результаты испытаний на гемодинамическом стенде.

Результаты проведенных испытаний показали, что ПКС, изготовленные по технологии электроспиннинга, обладают радиальной податливостью до 15%. Предложенный метод испытаний *ex vivo* позволяет получить данные, которые

необходимы для оптимизации требований к параметрам матриц, изготавливаемых ПКС.

რეზიუმე

სინთეზური სისხლძარღვოვანი პროთეზების დინამიკური ბიომექანიკური თავსებადობის შედარებითი შეფასება *IN VITRO*, *EX VIVO* და *IN VIVO* პირობებში

¹შ. ჯორჯოლიანი, ²ს. კრაშენინიკოვ, ³ა. შეპელევი, ²ტ. ტენჩურიანი, ¹ა. გორდოკოვი, ¹ლ. ბოკერია

¹ა. ბაკულევის სახ. გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის ეროვნული სამედიცინო კვლევითი ცენტრი; ²სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი “კურჩატოვის ინსტიტუტი”, მოსკოვი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლძარღვოვანი იმპლანტანტების ბიომექანიკური თვისებების შეფასების მეთოდების სისტემის შემუშავება, რაც შეაფასებს თრომბორეზისტენტობის და იმპლანტაციური მდგრადობის შესწავლის დღევანდელ ცნობილ მეთოდებს.

ელექტროსპინინგის ტექნოლოგიის მიხედვით დამზადდა სისხლძარღვების პროთეზების ნიმუშები პოლიმერული კომპოზიციის ისეთი შემადგენლობით და პროთეზის ფორმირების ისეთი პირობებით, რომ მათი კედლების დრეკადი თვისებები წნევის ზემოქმედების ფიზიოლოგიურ დიაპაზონში მაქსიმალურად მიახლოებულია ნატიური სისხლძარღვების თვისებებთან. გამოყენებულია გამოცდის შემდეგი მეთოდები: *in vitro* – ელასტომეტრია უნივერსალურ საცდელ მანქანაზე სტატიკური და ციკლური დატვირთვით; *ex vivo* – გამოცდა ღორის სისხლის ნაკადთან მიერთებულ ჰემოდინამიკურ სტენდზე; *in vivo* – სისხლძარღვების პროთეზების იმპლანტაცია ქრონიკულ ექსპერიმენტში ღორებზე.

ჩატარებული კვლევებით გამოვლინდა სისხლძარღვების პროთეზების დრეკად-ელასტიკური თვისებების მჭიდრო შესაბამისობა სტატიკური დატვირთვისას და ჰემოდინამიკურ სტენდზე გაზომვისას. ციკლური დატვირთვის დროს ჰემოდინამიკურ სტენდზე გამოიხატა სისხლძარღვების პროთეზების დამყოლობის მნიშვნელოვანი სიჭარბე. *In vivo* კვლევებით ქრონიკულ ექსპერიმენტში დადასტურდა ჰემოდინამიკურ სტენდზე გამოცდისას მიღებული შედეგები.

კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ ელექტროსპინინგის ტექნოლოგიით დამზადებული სისხლძარღვების პროთეზების რადიალური დამყოლობა 15%-მდეა. *Ex vivo* გამოცდის შემოთავაზებული მეთოდი იძლევა მონაცემების მიღების საშუალებას მოთხოვნების ოპტიმიზებისათვის სისხლძარღვების პროთეზების დამზადებაში გამოყენებული მატრიქსების პარამეტრებისადმი.

SILICON WIRES FOR NERVE GAP MANAGEMENT: ROLE OF SURFACE PROPERTIES IN NERVE REGENERATION

¹Likhodiievsky V., ¹Korsak A., ²Klimovskaya A., ¹Chaikovskiy Yu.

¹Bogomolets National Medical University; ²V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Population of individuals with partial or complete disability resulting from severe peripheral nerves injuries, create significant social and economic burden on society. According to large body of statistical studies samples peripheral nerves injuries accompany 2 to 5% of all limb injuries. Among those injured in a combat 8.1 to 15.6% had peripheral nerves injuries. The mean age of these patients was 34.6 years, with the majority of them (59%) being young adults of 18-35 years of age [3,5,27,28,32,33].

According to epidemiological studies amputations represented 11% of orthopaedic trauma in combat casualties during 2003-2011 Iraq and Afghanistan campaign. Mean injured patients age was 25,9 years [37]. High-level amputations, occurring at the level of the shoulder or pelvic girdle, were prominent, comprising nearly 10% of all amputation injuries [4].

In human with severe nerve injuries, such as neurotmesis, when a peripheral nerve damage is of considerable length [40], with the distance between the stumps of the nerve trunk being more than 10 mm, primary nerve suturing without tension is not feasible, which necessitates the use of alternative surgical techniques [33,38]. These techniques include grafting with conduit and nerve transfer [7,23,30,39].

Over the past 25 years, the concept of nerve conduits in the form of tubes has evolutionized from a means to study regeneration to devices that can be used in clinical practice in patients as an alternative to neurografting [12].

Constructing highly technological devices for appropriate replacement of the lost limbs with many degrees of freedom and for recovery of both motor and sensory functions is another challenge in amputees rehabilitation and patients with severe nerve and spinal cord injuries [5,14].

All this ideas are realized in Peripheral Regenerative Nerve Interfaces that have high invasiveness and high selectivity, and composed from hollow tube, and inserted inside electrodes, by which nerve impulses can be recorded or sent by external devices for artificial limb control. The key element of successful connection between the external devices and nervous system organs is creation of a functional interface that consists from nerve fibers and both safe and effective electrodes. Major point of such electrodes characteristics is its material to provide stable in-time connection and with low noise ratio [9].

Recently the interest to using silicon in regenerative medicine and nanomedicine has risen considerably [15,22]. This is explained by the fact that silicon is a semiconductor with unique properties. It has various degrees of oxidation. Doping silicon crystal volume with other chemical elements or modification of its surface leads to changes in its physical and chemical properties. Silicon is one of ideal materials for making microelectronic circuits in constructing micro- and nanocomputers, implantable devices and electrodes [29].

At the present stage of development of medicine the use of such micro- and nanocomputers for replacing the damaged areas of the nervous system and ensuring their interaction with the healthy parts is considered promising [20,41]. Thus, the study of morphological changes occurring in the nervous tissue during interaction with silicon crystals with different physical and chemical properties is quite relevant.

This study aimed at evaluating and assessment of interaction between nerve fibers and silicon wires with different surface properties on severe injured peripheral nerve model.

Material and methods. Experiment was carried-out on 50 male Wistar rats, weighing 180-250 g that were housed in standard conditions with free access to food and water, and natural light-dark cycle. The rats were randomly divided into three groups.

The right sciatic nerves of rats from each experimental group were exposed and transected in the mid-thigh by sharp blade under general anesthesia (40 mg/kg thiopentone, intraperitoneally). After transection 10 mm of nerve trunk were removed to form a gap.

In group I (experimental) the nerve gap was managed by conduit made of decellularized allogenic aorta filled with 4% carboxymethylcellulose gel ("Mesogel", Linteks Ltd, Russian Federation) and the longitudinally oriented p-type silicon wires 2-20 μm in diameter.

Both nerve stumps were inserted 2 mm into 10 mm conduit and sutured to nerve stumps with 2-3 u-shaped polyamide sutures with (10/0 Daflon, B.Braun, Germany) [13]. Allogenic aortas were decellularized by single freeze-thaw cycle and incubated in sodium dodecyl sulfate as described in [34]. Headlight Magnifier Konus vuemax-pro (Konus, PRC) (magnification x3.5) was used during surgery.

Rats from group I were subdivided into four subgroups in accordance to silicon wire type used for conduit preparation:

Ia received p-type whiskers with 0,3 nm of native oxide on the surface;

Ib - p-type whiskers with hydrogen-cleaned surface and 0,2 nm of oxide on the surface

Ic - p-type whiskers with 15,5 nm of the structured thermally grown oxide on the surface.

Silicon microwires were obtained by Vapor-Liquid-Solid (VLS) method in a cold wall Catalytic Chemical Vapor Deposition (Cat-CVD) chamber.

Nerve stumps in groups Ia-Ic were inserted 2 mm into 10 mm conduit and sutured with 2-3 u-shaped polyamide sutures (10/0 Daflon, B.Braun, Germany) [13].

In group II (control 1) the nerve gap was managed by decellularized allogenic aorta filled with 4% carboxymethylcellulose gel. The ends of aorta were sutured to nerve stumps in same way as in I group.

In group III (control 2) the removed 10 mm nerve fragment was rotated at 180° and sutured to proximal and distal nerve stumps with 3-4 simple epineural polyamide sutures (Daflon, B.Braun, Germany). The surgical wound was closed with silk sutures (4/0 Silkam, B.Braun, Germany).

6 weeks after the surgery the animals were sacrificed by decapitation after thiopentone overdosage (200 mg/kg). The nerve graft site with fragments of proximal and distal nerve stumps was harvested and fixed in 4% neutral formalin solution. Frozen longitudinal sections 30 μm thick were prepared and impregnated with modified Bielshowsky nitric silver impregnation [19] and stained with hematoxylin-eosin, and studied using Olympus BX51 (Olympus, Japan) light microscope with attached digital camera Olympus zoom 4040 (Olympus, Japan).

The obtained images were analyzed with ImageJ v.1.51 (National Institutes of Health, USA).

Quantitative analysis was performed at nerve site 2 mm distally to conduit beginning.

Average nerve fibers deviation angle from longitudinal nerve axis was determined. Longitudinal nerve axis considered as line parallel to both conduit walls. Average nerve fibers density was estimated with formula $(10^6 \times N)/(L_n \times T)$, where N – number of fibers intersecting the line perpendicular to the nerve axis, L_n – perpendicular line length, T – slice thickness.

The obtained results were statistically processed with open-source GNU PSPP (Open-source) and compared with Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests.

Animal care, housing and all experiments were performed in accordance with the National Institutes of Health guide for the care and use of laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978). The research was approved by Bioethical committee for human subjects or animal research at Bogomolets National Medical University, Minutes N 12, 30 December, 2015.

Results and their discussion. All the experimental animals survived after the surgery and their postoperative wounds healed by primary intention. 6 weeks after the surgery animals from all groups developed two regenerative neuromas: the proximal, located between the central stump of the injured sciatic nerve and the graft; and the distal, located between the graft and the peripheral stump of the injured sciatic nerve.

In group Ia we revealed a significant number of the newly formed nerve fibers in the conduit. Axons in the conduit formed bundles and went in the direction of distal neuroma, having predominantly longitudinal orientation and relatively orderly arrangement. At this term most of the newly formed nerve fibers in this group of animals reached the distal part of the conduit and distal neuroma.

Close adherence of young axons to the surface of the longitudinally located silicon wires with native oxide on the surface was found in this group of animals (Fig. 1).

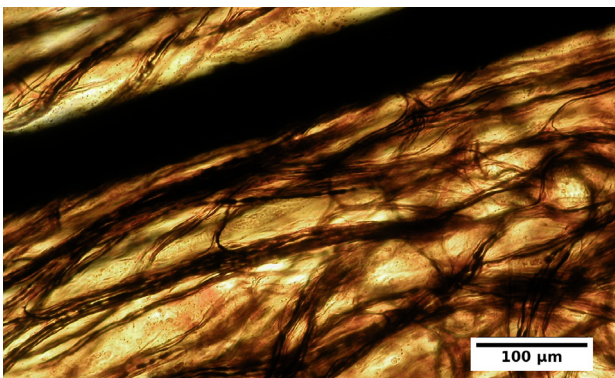


Fig. 1. Proximal regenerative neuroma in rats from Ia group (native oxide). Nerve fibers close to silicon wire. Nitric silver impregnation

Morphometric assessment of the proximal neuroma in group Ia rats showed the density of nerve fibers at the site to be $5885.43 \pm 550.27/\text{mm}^2$, with the average angle of axon deviation from the longitudinal axis of the nerve being $8.48 \pm 4.5^\circ$.

Small number of the newly formed nerve fibers, with the prevalence of cellular elements of connective tissue was found in the conduit of group Ib rats (Fig. 2). Axons in the conduit formed bundles and went from proximal to distal neuroma, having partly longitudinal orientation and partly irregular arrangement. Only about a half of the newly formed nerve fibers have reached the middle part of the conduit. Bundles of the newly formed nerve fibers did not adhere to the longitudinally located wires.

Morphometric assessment of proximal neuroma in group Ib showed the density of nerve fibers at the site to be $2539.03 \pm 246.55/\text{mm}^2$, with the average angle of axon deviation from the longitudinal axis of the nerve being $17.92 \pm 5.4^\circ$.

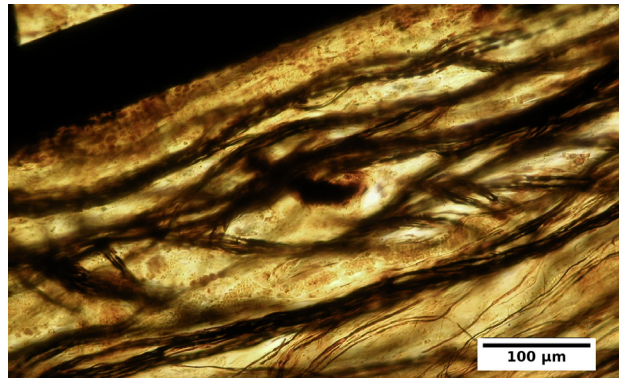


Fig. 2. Proximal regenerative neuroma in rats from Ib group (thermally grown oxide). The wire is surrounded by connective tissue layer. Nitric silver impregnation

In rats of the experimental group Ic non-significant number of the newly formed nerve fibers with the prevalence of cellular elements of connective tissue was found in the conduit within 6 weeks, which is similar to the previous group. Axons in the conduit went from the proximal to the distal neuroma and had both longitudinal direction and disordered arrangement. Only a few of the newly formed nerve fibers have reached the middle of the conduit. Bundles of the newly formed nerve fibers did not adhere to the longitudinally located wires.

Morphometric assessment of proximal neuroma of group Ic rats showed the density of nerve fibers at the site to be $2341.24 \pm 321.44/\text{mm}^2$, with the average angle of axon deviation from the longitudinal axis of the nerve being $18.41 \pm 4.20^\circ$.

The thin newly formed nerve fibers, blood vessels and connective tissue were observed in the area of proximal neuroma and in the graft in group II rats. The number of the newly formed axons in the graft was non-significant. Only a few of them have reached distal neuroma and distal stump.

Morphometric assessment of the proximal neuroma in group II animals showed the density of nerve fibers at the site to be $1755.61 \pm 391.91/\text{mm}^2$, with the average angle of axon deviation from the longitudinal axis of the nerve being $38.66 \pm 7.2^\circ$.

In group III rats the thin newly formed nerve fibers, blood vessels and connective tissue were present at the site of proximal neuroma and in the graft, similar to group II. Along the graft we have observed small ovoids of degeneration.

Only small number (however higher than in group II) of the newly formed axons were observed in the distal neuroma and distal stump. Such regenerating nerve fibers had a disordered arrangement and tortuous course, with growth cones occurring at their ends. Maturation of connective tissue in the proximal and distal neuromas was relatively heterogeneous, as evidenced by the presence of hypovascular zones with reduced number of cells.

Morphometric assessment of proximal neuroma showed that the density of nerve fibers of the site in group III animals was $4561.43 \pm 256.46/\text{mm}^2$, with the average angle of deviation from the longitudinal axis of the nerve being $11.24 \pm 6.1^\circ$.

The data of the morphological study are confirmed by the data of morphometric methods. The indicator of the nerve fibers density in the proximal regenerative neuroma 6 weeks after the operation was significantly higher in animals of all subgroups of

experimental group I than that of the animals of the second group. This indicator was higher by 220.52% ($p < 0.01$) in group Ia in comparison to group II, in group Ib by 43, 99% ($p < 0.01$) and in the Ic group by 35.52% ($p < 0.01$).

Comparison of the nerve fibers density in the proximal regenerative neuroma in the subgroups of experimental group I and group III revealed the following: in group Ia it was higher by 22.44% ($p < 0.01$), in group Ib being lower by 44.99% ($p < 0.01$), and in group Ic lower by 48, 23% ($p < 0.01$).

The assessment of the nerve fibers density in the proximal regenerative neuroma between the subgroups of experimental group I has shown this value to be the highest in subgroup Ia, being higher than this value in the subgroup Ib by 122,60% ($p < 0,01$), and higher than the corresponding value in the subgroup Ic by 136,50% ($p < 0,01$).

The angle of nerve fibers deviation from the longitudinal nerve axis in the region of the proximal regenerative neuroma at 6 weeks after surgery this indicator in all subgroups of experimental group I was significantly lower than that in group II animals. Compared with group II, the angle of deviation of nerve fibers from the longitudinal axis of the nerve in group Ia by 312.26% ($p < 0.01$), in group Ib by 105.58% ($p < 0.01$) and in the Ic group by 112.76% ($p < 0.01$).

Assessment of the angle of nerve fibers deviation from the longitudinal nerve axis of the subgroups of experimental group I and group III revealed the following: in subgroup Ia it was lower by 19.83% ($p < 0.01$), being higher in the subgroup Ib by 37.80% ($p < 0.01$), and higher by 35.63% ($p < 0.01$) in the subgroup Ic.

Comparison of the angle of nerve fibers deviation from the longitudinal nerve axis in the area of the proximal regenerative neuroma in the experimental group I subgroups 6 weeks after the operation has demonstrated this value to be the lowest in subgroup Ia, being also lower than the corresponding value in subgroup Ib by 50.13% ($p < 0.01$), and lower than the corresponding value in the subgroup Ic by 48.39% ($p < 0, 01$).

The modern concept of conduit development presupposes the availability of means for mechanical support of directed nerve fibers growth using filamentary structures of micro- and nanochitosan, collagen, fibrin and other materials [1] and creating conditions for sufficient filling of conduit with Schwann cells, and neurotrophic factors. However, inadequate neurotization of the peripheral segment to restore the function of the affected limb is the drawback of this method.

At the present stage of regenerative medicine development controlled high-tech prostheses that ensure recovery of functions, not only the motor, but also the sensory ones, have already been developed [14, 20, 35]. The main disadvantages of interfaces between the nervous tissue and external devices in such prostheses are the low selectivity and instability over time due to the development of connective tissue around the electrodes implanted into the nerve and different other causes as were shown in R. Collins Watson work.

Various electrodes have been created, which are implanted into the limb stump to enable control of the prosthesis, and form interface with the peripheral nerve [36]. These interfaces are characterized by stability over time, electrical characteristics, selectivity and invasiveness. The developed cuff electrodes are non-invasive, but non-selective. Conversely regenerative sieve-like implants in the form of hollow tubes with longitudinally oriented electrodes are highly selective but the most invasive [16]. Prototypes of these electrodes were made of stainless steel, gold, titanium, tungsten and other materials, however optimal interface between the electrode and the nerve fiber, being sustainable over time, selective, non-invasive and having the appropriate physicochemical properties are yet to be found [9].

In spite of the fact that majority of researchers used rat's sciatic nerve injury model with gap 6-10 mm, substantial part of researchers devoted to 5-10 mm nerve gap managing [1]. Both with this some works that dealing with microelectrode testing are performed on 5 to 10 mm nerve gap managing [2,21,24], that's why we consider 10 mm gap modeling in rat's sciatic nerve as adequate fitting to research aim.

Considering requirements for mechanical stability of conduit's wall such as non-collapsing, minimal foreign body reaction, easy of obtaining we believe that allogenic decellularized aorta fits to our experiment aims and conditions as was shown in similar research [8]. Due to obtained results, we didn't observe any signs of collapsing in animals from all groups, also we didn't observe any signs of immune rejection.

Many researches that devoted to electrode choose consider silicon as perspective material [11], other reviews also consider that silicon matches requirements of safe and effectiveness [26]. Physical and mathematical analysis of the interaction between silicon whiskers and regenerating axon membrane resulted in the establishment of Coulomb interaction model between the crystal surface and the outer side of the regenerating axons membrane. The concept of this model was developed based on the known data that after etching the surface of filamentous silicon crystal in hydrofluoric acid, under the effect of atmospheric conditions its surface is covered with a thin film of silicon oxide, where the atoms are in the underoxidized state, and have oxidation grades such as Si^{1+} (Si_2O), Si^{2+} (SiO) and Si^{3+} (Si_2O_3). [10].

This restructuring of the crystal results in redistribution of charge in its volume with the charge density increasing in close proximity to the surface, which becomes positively charged. When the surface of the silicon crystal comes in contact with body fluids OH^- -groups fix on it, which changes the sign of the surface charge to negative. This mechanism underlies the attraction between the surface of the crystal that becomes negatively charged and the outer side of the regenerating axons membrane that is positively charged according to the laws of Coulomb interaction [17,18,36].

Obtained results that shows large amount of nerve fibers near silicon wires can be sign of spontaneous axonal sprouting or pro-regenerative influence both with increased sprouting due to meeting with mechanical obstacles as shown in Mackinnon review [25]. We think that large amount of new nerve fibers alongside silicon wires with native oxide (group I a) and absence of such picture in groups with other types of whiskers indicates to pro-adhesive properties and promising high effectiveness, but requires further investigations.

Findings of our morphological studies shows how newly formed axons grow near the silicon wires and the accelerated regeneration process in the group of animals in which conduit containing silicon wires with a native oxide on the surface was used as opposed to groups of animals where the conduits have been used with other types of silicon wires treatment.

Thus, both morphological analysis and morphometry data state that the density of nerve fibers in the proximal neuroma was significantly higher in the group of animals where silicon wires with native oxide on the surface were used, unlike other groups of animals.

This indicates to more full implant neurotization in animal group where wires with native oxide on surface were used.

The angle of deviation of the newly formed nerve fibers from the longitudinal axis of the nerve was the lowest in the group of animals, where the wires with a native oxide on the surface were used. This indicates more uniform neurotization of the conduit as compared to other groups of animals.

According to this we can state, that more complete and uniform implant site neurotization indicate to more successful, qualitative

and accelerated nerve regeneration in I a experimental group (silicon with thin native oxide) [31].

Thus, the results of our experiments demonstrate that the use of silicon wires with native oxide on the surface can solve the problem I) of mechanical support for directed growth of nerve fibers and acceleration of their growth, which ensures neurotization of the peripheral stump of the injured nerve; II) of time-related interface instability due to the identified close adherence of the newly formed axons to whiskers. Based on the above data it can be assumed that the use of silicon crystals with native oxide on the surface is a promising material for manufacturing regenerative implant electrodes in order to restore function of the denervated limb by analogy to the prototypes of the developed controlled prostheses.

Publication is based on the research provided by the grant support of the State Fund For Fundamental Research (project F64/25 2015-2016).

REFERENCES

1. Angius D, Wang H, Spinner R, Gutierrez-Cotto Y, Yaszemski M, Windebank A. A systematic review of animal models used to study nerve regeneration in tissue-engineered scaffolds. *Biomaterials*. 2012;33(32):8034-8039.
2. Ajam A, Hossain R. Handcrafted Microwire Regenerative Peripheral Nerve Interfaces with Wireless Neural Recording and Stimulation Capabilities. *International Journal of Sensor Networks and Data Communications*. 2015;05(01).
3. Bekelis K, Missios S, Spinner R. Falls and peripheral nerve injuries: an age-dependent relationship. *Journal of Neurosurgery*. 2015;123(5):1223-1229.
4. Belmont P, Owens B, Schoenfeld A. Musculoskeletal Injuries in Iraq and Afghanistan. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2016;24(6):341-348.
5. Bensaïma S. Biological and bionic hands: natural neural coding and artificial perception. *Phil. Trans. R. Soc. B* 2018; (370): 20140209.
6. Birch R, Misra P, Stewart M, Eardley W, Ramasamy A, Brown K et al. Nerve injuries sustained during warfare: Part I - Epidemiology. *The Bone & Joint Journal*. 2012;94-B(4):523-528.
7. Deumens R, Bozkurt A, Meek M, Marcus M, Joosten E, Weis J et al. Repairing injured peripheral nerves: Bridging the gap. *Progress in Neurobiology*. 2010;92(3):245-276.
8. Frat C, Geyik Y, Aytakin A, Gül M, Kamışl S, Yiğitcan B et al. Comparison of Nerve, Vessel, and Cartilage Grafts in Promoting Peripheral Nerve Regeneration. *Annals of Plastic Surgery*. 2014;73(1):54-61.
9. Ghafoor U, Kim S, Hong K. Selectivity and Longevity of Peripheral-Nerve and Machine Interfaces: A Review. *Frontiers in Neurobotics*. 2017;11.
10. Ghita R., Logofatu C., Negrila C.-C., Ungureanu F., Cotirlan C., Manea A.-S., Lazarescu M.-F., C. Ghica (2011). Study of SiO₂/Si Interface by Surface Techniques, Crystalline Silicon - Properties and Uses, Prof. Sukumar Basu (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/23174.
11. Grill W, Norman S, Bellamkonda R. Implanted Neural Interfaces: Biochallenges and Engineered Solutions. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2009;11(1):1-24.
12. Houschyar K, Momeni A, Pyles M, Cha J, Maan Z, Duscher D et al. The Role of Current Techniques and Concepts in Peripheral Nerve Repair. *Plastic Surgery International*. 2016;2016:1-8.
13. Hunt T, Wiesel S. Operative techniques in hand, wrist, and forearm surgery. 1st ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
14. James R, Laurencin C. Regenerative engineering and bionic limbs. *Rare Metals*. 2015;34(3):143-155.
15. Kim W, Ng J, Kunitake M, Conklin B, Yang P. Interfacing Silicon Nanowires with Mammalian Cells. *Journal of the American Chemical Society*. 2007;129(23):7228-7229.
16. Kim Y, Romero-Ortega M. Material considerations for peripheral nerve interfacing. *MRS Bulletin*. 2012;37(06):573-580.
17. Klimovskaya A, Vysotskaya N, Chaikovskiy Y, Korsak A, Likhodievskiy V, Ostrovskii I. Morphology of the Interface "Silicon Wire - Nerve Fiber". *Journal of Nano Research*. 2016;39:214-220.
18. Klimovskaya A., Chaikovskiy Yu., Naumova O., Vysotskaya N., Korsak A., Likhodievskiy V., Fomin B. Coulomb interactions at the silicon wire-nervous tissue interface. *World of medicine and biology*. 2016; 55(1): 136-141
19. Kolomiitsev A.K., Chaikovskii Iu.B., Tereshchenko T.L. Rapid method of silver nitrate impregnation of elements of the peripheral nervous system suitable for celloidin and paraffin sections. *Arkh Anat Histol Embryol*. 1981 Aug; 81(8):93-96.
20. Krook-Magnuson E, Gelinis J, Soltesz I, Buzsáki G. Neuroelectronics and Biooptics. *JAMA Neurology*. 2015;72(7):823.
21. Lago N, Udina E, Ramachandran A, Navarro X. Neurobiological Assessment of Regenerative Electrodes for Bidirectional Interfacing Injured Peripheral Nerves. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2007;54(6):1129-1137.
22. Lee K, Shim S, Kim I, Oh H, Kim S, Ahn J et al. Coupling of Semiconductor Nanowires with Neurons and Their Interfacial Structure. *Nanoscale Research Letters*. 2009;5(2):410-415.
23. Li R, Liu Z, Pan Y, Chen L, Zhang Z, Lu L. Peripheral Nerve Injuries Treatment: a Systematic Review. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2013;68(3):449-454.
24. MacEwan M, Zellmer E, Wheeler J, Burton H, Moran D. Regenerated Sciatic Nerve Axons Stimulated through a Chronically Implanted Macro-Sieve Electrode. *Frontiers in Neuroscience*. 2016;10.
25. Mackinnon S. Nerve surgery. New York: Thieme Medical Publishers; 2015.
26. Merrill D, Bikson M, Jefferys J. Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. *Journal of Neuroscience Methods*. 2005;141(2):171-198.
27. Missios S, Bekelis K, Spinner R. Traumatic peripheral nerve injuries in children: epidemiology and socioeconomics. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2014;14(6):688-694.
28. Moore A, Macewan M, Santosa K, Chenard K, Ray W, Hunter D et al. Acellular nerve allografts in peripheral nerve regeneration: A comparative study. *Muscle & Nerve*. 2011;44(2):221-234.
29. Nalwa H. Silicon-based material and devices. San Diego, Calif.: Academic Press; 2001.
30. Pabari A, Yang S, Seifalian A, Mosahebi A. Modern surgical management of peripheral nerve gap. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2010;63(12):1941-1948.
31. Raimondo S, Fornaro M, Di Scipio F, Ronchi G, Giacobini-Robecchi M, Geuna S. Chapter 5 Methods and Protocols in Peripheral Nerve Regeneration Experimental Research. *International Review of Neurobiology*. 2009:81-103.
32. Rivera J, Glebus G, Cho M. Disability following combat-sustained nerve injury of the upper limb. *The Bone & Joint Journal*. 2014;96-B(2):254-258.
33. Rodkey W, Cabaud H, McCarroll H. Neurotization after loss of a nerve segment: Comparison of epineurial suture under tension versus multiple nerve grafts. 2017.
34. Rodriguez M, Juran C, McClendon M, Eyadiel C, McFetridge P. Development of a mechanically tuneable 3D scaffold for vascular reconstruction. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2012;100A(12):3480-3489.

35. Rossini P, Micera S, Carpaneto J, Cavallo G, Citi L et al. Double nerve intraneural interface implant on a human amputee for robotic hand control. *Clinical Neurophysiology*. 2010;121(5):777-783.
36. Rutten W. Selective Electrical Interfaces with the Nervous System. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2002;4(1):407-452.
37. Schoenfeld A, Dunn J, Belmont P. Pelvic, spinal and extremity wounds among combat-specific personnel serving in Iraq and Afghanistan (2003–2011): A new paradigm in military musculoskeletal medicine. *Injury, Int. J. Care Injured*. 2013; 44: 1866–1870.
38. Schonauer F., Marlino S., Avvedimento S., Molea G. (2012). Peripheral Nerve Reconstruction with Autologous Grafts, *Basic Principles of Peripheral Nerve Disorders*, Dr. Seyed Mansoor Rayegani (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/29915.
39. Siemionow M, Brzezicki G. Chapter 8 Current Techniques and Concepts in Peripheral Nerve Repair. *International Review of Neurobiology*. 2009;:141-172
40. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*. 1951;74(4):491-516.
41. Wright J, Macefield V, van Schaik A, Tapson J. A Review of Control Strategies in Closed-Loop Neuroprosthetic Systems. *Frontiers in Neuroscience*. 2016;10: 312.

SUMMARY

SILICON WIRES FOR NERVE GAP MANAGEMENT: ROLE OF SURFACE PROPERTIES IN NERVE REGENERATION

¹Likhodiievsky V., ¹Korsak A., ²Klimovskaya A., ¹Chaikovskiy Yu.

¹Bogomolets National Medical University; ²V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Up to 15% of combat trauma cases are accompanied by neuro-injuries with nerve gap formation that need to be bridged using various techniques and materials. Both with this prevalence of limb loss, especially traumatic amputations, tends to grow. Loosed limbs must be prosthetized by modern functional mind-controlled prosthesis based on nerve- or brain-computer interfaces.

This study aimed at morphological evaluation of interaction between nerve fibers and silicon wires with different surface properties using peripheral nerve injury and grafting model.

Experiment was performed on 50 male Wistar rats, weighing 180-250 g. Rats from experimental groups underwent sciatic nerve injury Sunderland 5 degree with a 10 mm gap formation that was subsequently filled with conduit consisting of decellularized aorta, carboxymethylcellulose gel and a set of longitudinally oriented p-type silicon wires 2-20 μm in diameter. We used silicon wires with native oxide in group Ia, with hydrogen-cleaned surface in group Ib and thermally grown oxide in group Ic. The gap in control groups was filled with decellularized aorta with gel alone (group II) or by autoneurograft (group III). 6 weeks postoperatively the conduit site was harvested and light microscopy performed. Implantation of conduit with native oxide on silicon wires surface resulted in more complete and equal neurotization of the conduit site with close adherence between the newly-formed nerve fibers and silicon wires, in comparison with groups where wires with other surface properties have been used. P-type silicon wires with native oxide are seems to be more suitable than other types of wires for further electrode preparation as a part of regenerative implants.

Keywords: peripheral nerve injury, silicon wires, peripheral nerve interface.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ НИТЕВИДНЫХ КРИСТАЛЛОВ КРЕМНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ТРАВМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ: РОЛЬ ПОВЕРХНОСТНЫХ СВОЙСТВ В НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИИ

¹Лиходиевский В.В., ¹Корсак А.В., ²Климовская А.И., ¹Чайковский Ю.Б.

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца; ²Институт физики полупроводников им. В.Е. Лашкарева, НАН Украины, Киев, Украина

До 15% всех случаев боевых травм сопровождаются травмами периферических нервов с формированием дефектов нервных стволов, которые должны быть заполнены с применением различных техник и материалов.

Цель исследования – морфологическая оценка взаимодействия между нервными волокнами и нитевидными кристаллами кремния с различными свойствами поверхности на модели тяжелой травмы периферического нерва и нейропластики.

Эксперимент проведен на 50 крысах-самцах линии Вистар, весом 180-250 г. Крысам экспериментальных групп моделировали тяжелую травму седалищного нерва (Sunderland 5) с формированием дефекта нервного ствола протяженностью 10 мм, который замещался кондуитом, состоящим из децеллюляризованной аорты, карбоксиметилцеллюлозного геля и продольно ориентированных нитевидных кристаллов кремния р-типа, диаметром 2-20 μm . У крыс группы Ia использованы нитевидные кристаллы с естественным окислом, в группе Ib – кристаллы с поверхностью, очищенной в потоке водорода, в группе Ic – кристаллы с искусственным термически выращенным окислом. Диастаз между концами нервов в контрольных группах был заполнен аортой с гелем (II группа) либо аутонейрографтом (III группа). Спустя 6 недель после операции места кондуита с прилежащими концами нерва были забраны для световой микроскопии. Применение нитевидных кристаллов кремния с естественным окислом приводит к более полной и равномерной невротизации места кондуита. Нитевидные кристаллы кремния р-типа с естественным окислом являются более подходящими для изготовления электродов как часть регенеративного имплантата в сравнении с кристаллами других типов.

რეზიუმე

კრემნიუმის ძაფისებრი კრისტალების გამოყენება პერიფერიული ნერვების მძიმე ტრავმების მკურნალობის დროს: ზედაპირული თვისებების როლი ნეირორეგენერაციაში

¹ვ. ლიხოდევსკი, ¹ა. კორსაკი, ²ა. კლიმოვსკაია, ¹ი. ჩაიკოვსკი

¹ა. ბოგომოლცის სახ. ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ვ. ლაშკარევის სახ. ნახევარგამტარების ფიზიკის ინსტიტუტი, უკრაინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია, კიევი, უკრაინა

15%-მდე ყველა საბრძოლო ტრავმას თან ახლავს პერიფერიული ნერვების ტრავმები, ნერვული დეროს დეფექტების ფორმირებით, რომელიც უნდა შეივსოს სხვადასხვა ტექნიკისა და მასალების გამოყენებით.

კვლევის მიზანია - ნერვული ბოჭკოებისა და სხვადასხვა თვისებების მქონე ზედაპირის კრემნიუმის ძაფისებრი კრისტალების ურთიერთქმედების მორფოლოგიური შეფასება პერიფერიული ნერვის მიმეგრამისა და ნეიროპლასტიკის მოდელზე.

ექსპერიმენტი ჩატარდა ვისტარის ჯიშის 50 მამრ-ვირთაგვებზე, წონით 180-250 გ. ექსპერიმენტული ჯგუფების ვირთაგვებზე მოდელირებული იყო საჯდომის ნერვის მიმეგრამა დაზიანება (Sunderland 5), 10 მმ სიგრძის ნერვის ღეროს დეფექტის ფორმირებით, რომელიც ჩანაცვლებული იყო კონდუიტით, დეცელულარიზებული აორტით, კარბოქსიმეთილცელულოზური გელით და გრძივად ორიენტირებული p-ტიპის კრემნიუმის ძაფისებრი კრისტალებით, დიამეტრით 2-20 μm . Ia ჯგუფის ვირთაგვებში გამოყენებული იყო კრემნიუმის ძაფისებრი კრისტალების ბუნებრივი ოქსიდი, Ib ჯგუფის ვირ-

თაგვებში - კრისტალები, რომელთა ზედაპირი გაიწმინდა წყალბადის ნაკადში, Ic ჯგუფის ვირთაგვებში - კრისტალები ხელოვნურად თერმულად გამოყვანილი ოქსილით. დიასტაზი ნერვულ დაბოლოებათა შორის კონტროლის ჯგუფებში შეესრულებული იყო გელიანი აორტით (II ჯგუფი), ან აუტონეიროგრაფტით (III ჯგუფი). ოპერაციიდან 6 კვირის შემდეგ, კონდუიტის ადგილი, მიმდებარე ნერვული დაბოლოებით ამოღებული იყო სხივური მიკროსკოპისთვის. კრემნიუმის ძაფისებრი კრისტალების გამოყენება ბუნებრივი ოქსილით იწვევს კონდუიტის ადგილის უფრო სრულ და თანაბარზომიერ ნევროტიზაციას. P-ტიპის კრემნიუმის ძაფისებრი კრისტალები ბუნებრივი ოქსილით, როგორც ნაწილი რეგენერაციული იმპლანტისა წარმოადგენს უფრო შესაფერის მასალას ელექტროდების დასამზადებლად, ვიდრე სხვა ტიპის კრისტალები.

FEATURES OF HISTOCHEMICAL CHANGES IN THE ACTIVITY OF SUCCINATE DEHYDROGENASE OF ARTIFICIAL BLADDER IN DYNAMICS (EXPERIMENTAL STUDY)

¹Savchuk R., ¹Kostev F., ²Golovko S., ³Nasibullin B., ⁴Iatsyna O.

¹Odessa National Medical University, Odessa; ²Clinic of urology of National Military Medical Clinical Center, Kiev;

³GU "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of Health of Ukraine";

⁴National Cancer Institute, Kiev, Ukraine

Bladder cancer remains an urgent problem, due to a steady increase in morbidity and mortality. About five thousand new cases and two, three thousand deaths from this pathology are registered in Ukraine every year [1]. The active development and improvement of the quality of anesthetic management, early diagnosis and the emergence of new methods of treating oncological diseases, led to an expansion of indications for reconstructive operations in oncology.

The gold standard for the treatment of invasive bladder cancer recognized throughout the world is radical cystectomy with orthotopic ileocystoplasty using the ileal intestinal tract [2,3,4]. A segment of the ileum is isolated, to form a reservoir from the gastrointestinal tract. The latter is detubulated, and then sewn as S, W, U, M, N - anastomoses, turning into a capacity of the shape of the ball [11]. The radical cystectomy with orthotopic derivation of urine is performed throughout the world by an open, laparoscopic and robot-assisted method, sometimes with the formation of intracorporeal anastomoses, which reduces the wound surface, the number of complications and quickly restores patient activity [5-8].

The study of the effect of urine on the adaptation of the mucosa of the artificial bladder continues for the last twenty years. According to the researchers, the results are quite contradictory, as some scientists note the hypersecretion of sulphomucins, sialomucins, progressive atrophy of microvilli, adenomatous hyperplasia and dysplasia [9,10].

The changes in the activity of enzymes of oxidation-reduction reactions in the tissues of the artificial bladder remain outside the attention of researchers. Although their activity causes the course of the main processes of vital activity in the tissues of the body.

Aim - to study the features of the histochemically revealed activity of succinate dehydrogenase in the wall of the artificial bladder and ileum in experimental animals.

Material and methods. The material of the present study were the results obtained from the study of 18 female mini-pigs aged 4-5 months and weighing 8-10 kg. The modeling of the artificial bladder was performed in experimental animals, by cystectomy and subsequent ileo-cystoplasty. The choice of an experimental facility is due to anatomical considerations. The urethra in female is straight and 5-7 times shorter than males.

The procedure for surgical intervention was as follows. A cut of the abdominal wall in the middle line from the pubic symphysis to the navel is performed under intravenous anesthesia (thiopental) in the position on the back of the pig. The top of the bladder is captured by forceps and tucked up. The front wall of the bladder is separated. The urethra resects, the bladder is separated from the rectum. The bladder is removed. Hemostasis. Retreating 15 cm from the ileocecal valve, sew the end of the isolated intestinal segment with continuous serous-muscle sutures vikryl 4-0. During the antibriated region, the distal part of the idiopathic segment is dissected within about 10 cm. The cut part of the segment is U-shaped, the adjacent edges of both knees are sewn together by a series of continuous serous-muscle sutures, cured 4-0. The lower part of the resulting U-shaped segment is placed transversely upwards. The distal portion of the ileo-intestinal segment is dissected approximately 10 cm long in mesenteric margin. The dissected part of the segment is U-shaped, adjacent edges of both knees sewed together by one row of continuous serous-muscular sutures vikryl 4-0. The lower part of the resulting U-shaped segment is enclosed transversely upwards. The ureteral catheters №3 Fr are inserted, the ends of which are removed through the wall of the reservoir before stitching the free margins of the dissected segment into the ileal lobe. An orifice is made, in the most caudal part of the reservoir, to which the urethra is sutured with 6 seams of vicryl 4-0. The sutures are tied after conducting the urethra of the Foley catheter

Table. SDG activity in the ileum wall (con. un.)

		control	3 months	6 months	12 months
ileum	Epithelium	6,41±0,11	6,16±0,13	6,11±0,13	5,07±0,17*
	Sub/ mucosa	3,02±0,09	3,12±0,17	4,12±0,13*	2,11±0,11*
	The muscular layer	5,03±0,184	6,02±0,09*	5,09±0,20	4,02±0,11*

note * - the differences between the indicators are significant $p < 0.05$

No. 8Fr. The reservoir is drained with a cystostomy tube 12Fr, which is removed together with the ureteral stents through the wall of the reservoir. The reservoir is laid in place, forming isoperistaltic bringing knee. The ileum is dissected at the level of the ureters resected previously, 10 cm above the ileal-intestinal reservoir. The ureters slant obliquely, dissect along and anastomose the end to the side with the proximal non-rosaceous part of the ileum-intestinal segment. The stents, which are located inside the segment, are passed to the ureters. Restore bowel continuity. The stents are withdrawn through the anterior abdominal wall; drainages are installed through the counterparts into the small pelvis. The wound is sewed up by the vikryl.

A fragment of the wall of the ileum and the wall of the bladder was removed during the operative modeling of the bladder. The resulting material was placed on dry carbon dioxide (-70 s) for instant freezing. The cryostat sections obtained from the blocks with a thickness of 11 μm were made, on which, according to Loida's instructions, histoenzymatic reactions were carried out to reveal the activity of succinate dehydrogenase (SDG). The results obtained by studying the activity of enzymes in the wall of the ileum and bladder, isolated before the creation of the model of the bladder, were subsequently used as a control. Experimental animals with a bladder model in groups of 6 animals were withdrawn from the experiment 3, 6 and 12 months after operational modeling. The exclusion from the experiment was carried out by the method of thiopental sodium overdose, and the position of the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental or other scientific purposes» (Strasbourg, 1986) was improved. A fragment of the wall of the ileum and an artificial bladder was removed from the animals. The resulting material was processed in accordance with the above-described algorithm. SDG activity was determined on the obtained cryostat preparations. SDG (1.3.99.1) is an enzyme belonging to the succinate oxidase system and is its first enzyme and participates in the Krebs cycle, so the histochemical detection of SDG gives valuable information about the activity of this cycle. Estimation of the results of histochemical studies was carried out in a semi-quantitative manner (Nasibullin, 1992), and based on the correlation of the scores of enzyme activity, cystospectrophotometry data, and measured in conventional optical density units (con. un.). The results of the studies were subjected to a standard statistical treatment.

Results and their discussion. As follows from the data of Table, in experimental animals, before the start of the experiment, the activity of SDG in the epithelium of the intestinal mucosa is high 6.08 ± 0.11 con. un. in myocytes is close to a high 5.03 ± 0.184 units, and in the submucosa is a moderate 3.02 ± 0.09 con. un.

It allows believing that the repair processes in the epithelium and contractile activity of the muscular shell are provided by energy due to the Krebs cycle.

Three months after the formation of the artificial bladder, histochemical determination of SDG activity in the ileal wall revealed no statistically significant differences from the activity of this enzyme in healthy animals. It allows us to believe that the Krebs cycle in the cellular elements of different layers of the intestinal wall retains its leading role. Histoenzymological studies of the ileum wall six months after the experimental modeling

of the neocyst did not reveal practically significant changes in SDG activity relative to healthy animals. It can be assumed that the completion of the postoperative period returns the functional activity of the intestinal wall structures to the initial state, which determines the normalization of the activity of the Krebs cycle enzymes, as well as the enzymes of the substrate maintenance cycles of the main cycle of energy supply of vital activity.

The activity of SDG in the submucosa after 12 months, is significantly lower by 30% (2.11 ± 0.11 con. un., $p < 0.05$) than in intact mini-pigs, possibly due to atrophic submucosal processes. We did not reveal significant changes in relation to the previous observation period as for the activity of the enzymes under investigation in the structures of the muscular membrane.

The activity of SDG in the epithelium of the intestinal wall tended to weaken according to intact animals and animals of the previous periods of the experiment twelve months after the formation of the formal bladder. The weakening of the activity of the studied dehydrogenase, determined in animals of this period of observation, may be related to the age-related weakening of bowel function.

The activity of SDH is similar, close to high and not statistically different in the structures of the bladder wall of intact animals. Obviously, the functional activity of these structures is very close, which requires a fairly high intensity of power supply. The changes in the activity of the enzymes under investigation occur in the wall of the artificial bladder.

The activity of SDH in three months is sharply reduced by 37.4% (4.01 ± 0.12 con. un., $p < 0.05$), in relation to native ileum according to Fig. 1 in the mucosal epitheliocytes. The activity of SDH corresponds to data (6.21 ± 0.06 con. un., 6.31 ± 0.21 con. un.) on the epithelium of the original ileum and it is slightly higher by 22.3% than in the epitheliocytes of the native bladder after 3 and 12 months.

The adaptation of the intestinal epithelium is completed by the 12th month, after the operation and the energy supply system passes to a genetically determined level of activity.

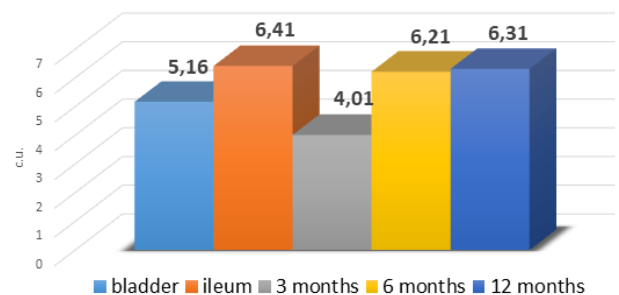


Fig. 1. Activity of SDG in the epithelial layer (con. un.)

The results of SDG activity in the submucosal layer of the artificial bladder are shown in Fig. 2. Thus, the activity of SDG in the intact bladder is 5.06 ± 0.11 con. un., in the ileum is 3.02 ± 0.09 con. un. A sharp decrease in SDG activity was observed in 60% (2.01 ± 0.07 con. un., $p < 0.05$) in relation to the bladder and 33.4% with respect to the ileum in the neobladder at 3, 6 and 12 months

after formation. Since a significant structural rearrangement of the submucosal layer was observed during the previous observation periods, it can be assumed that the vascular bed changes, which disrupts the transport of substrates and oxygen, and as a result, chronic hypoxia of this layer is formed.

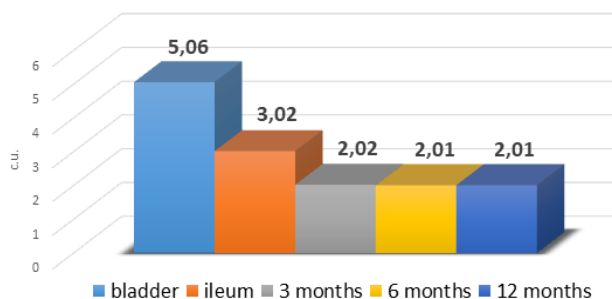


Fig. 2. SDG activity in the submucosal layer (con. un.)

This evidence of the activity of SDG in myocytes of the muscle layer is shown in Fig. 3. There is a decrease in SDG activity by 19%, in relation to the muscular layer of the initial bladder 5.02 ± 0.23 con. un. and the original ileum (5.03 ± 0.18 con. un.) at the stages of experimental studies, 3, 6 and 12 months (4.05 ± 0.21 con. un., 4.01 ± 0.1 con. un., 4.03 ± 0.1 con. un.) It can be assumed that hypertrophy of myocytes changes the transport capabilities of the vascular system of the formal bladder, which on the one hand causes the shift of the substratum of the substrate to the side of the intermediate metabolites, and insufficient general supply, contributes to the preservation of life-support processes at a relatively low level.

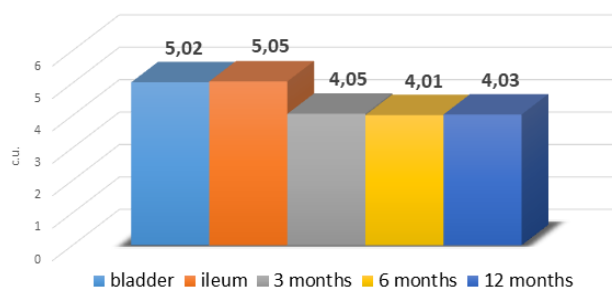


Fig. 3. Activity of SDG in the muscle layer (con. un.)

Conclusion. The results of studies showed that in the wall of the ileum, part of which forms artificial bladder, changes in SDG activity for 3, 6 and 12 months after the operation to form an uncontaminated disease does not occur. The marked unreliable fluctuations in activity recorded by us are most likely associated with seasonal changes in vital activity.

As for the wall of the official bladder, the changes in the activity of the studied enzymes were significant and showed not only possible changes in the activity of the Krebs cycle, but also about periodic displacements of the accents of substrate maintenance.

For example, a sharp decrease in SDG activity by 60% (2.01 ± 0.07 con. un., $p < 0.05$) in epithelial cells at 3 months relative to the bladder and by 33.4% in relation to the ileum, with the subsequent restoration of activity by the 6th and 12th months of the experiment. Depression of SDG activity by 19% was observed in the submucosal and muscle layers without a tendency to recovery in the end of the experiment.

These changes, in our view, are related to the transformation processes in the structural elements of the ileum wall, from which an unproblem has been formed to fulfill new functional

duties. Signs of a violation of energy metabolism indicate the processes of hypoxia in the tissue of the artificial bladder and require further study and observation.

REFERENCES

1. National Cancer Registry of Ukraine: short description of the database as of January, 2017.
2. Leonardo L. Monteiro and Wassim Kassouf Radical Cystectomy is the best choice for most patients with muscle-invasive bladder cancer? Opinion: Yes Int Braz J Urol. 2017 Mar-Apr; 43(2): 184–187.
3. Hautmann R. E. 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications / R. E. Hautmann, R. C. de Petriconi, B. G. Volkmer // J. Urol. – 2011. – Vol. 185. – P. 2207–2212.
4. Yong Seong Lee, Ha Bum Jung, Don Kyoung Choi, Sung Tae Cho, Ki Kyung Kim, and Young Goo Lee Functional Assessment of the Hautmann Ileal Neobladder with Chimney Modification Using Uroflowmetry and a Questionnaire BioMed Research International Volume 2016 (2016).
5. Raza S.J., Tawfeeq M., Al-Daghmin A., Guru K.A. Robot-assisted intracorporeal urinary diversion: where do we stand in 2014? Urol Clin North Am. 2014;41:503–509.
6. Zehnder P., Gill I.S. Cost-effectiveness of open versus laparoscopic versus robotic-assisted laparoscopic cystectomy and urinary diversion. Curr Opin Urol. 2011;21:415–419.
7. Sandberg J.M., Manny T.B., Hemal A.K. Robot-assisted and laparoscopic continent urinary diversion. In: Bishoff J.T., Kavoussi L.R., editors. Atlas of laparoscopic urologic surgery. 3rd ed. Elsevier; New York: 2016.
8. Jason M. Sandberg and Ashok K. Hemal Robot-assisted laparoscopic radical cystectomy with complete intracorporeal urinary diversion Asian J Urol. 2016 Jul; 3(3): 156–166.
9. Parenti A. Aragona F. et al. Abnormal Patterns of Mucin Secretion in Ileal Neobladder Mucosa: Evidence of Preneoplastic Lesion? Eur Urol 1999;35:98–101.
10. Gatti R., Ferretti S., Bucci G., et al. Histological Adaptation of Orthotopic Ileal Neobladder Mucosa: 4-Year Follow-Up of 30 Patient Eur Urol 1999;36:588–594s.

SUMMARY

FEATURES OF HISTOCHEMICAL CHANGES IN THE ACTIVITY OF SUCCINATE DEHYDROGENASE OF ARTIFICIAL BLADDER IN DYNAMICS (EXPERIMENTAL STUDY)

¹Savchuk R., ¹Kostev F., ²Golovko S.,
³Nasibullin B., ⁴Iatsyna O.

¹Odessa National Medical University, Odessa; ²Clinic of urology of National Military Medical Clinical Center, Kiev; ³GU “Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of Health of Ukraine”; ⁴National Cancer Institute, Kiev, Ukraine

The gold standard for the treatment of invasive bladder cancer recognized throughout the world is radical cystectomy with orthotopic ileocystoplasty using the ileal intestinal tract. The study of the effect of urine on the adaptation of the mucosa of the artificial bladder continues for the last twenty years. According to the researchers, the results are quite contradictory, as some scientists note the hypersecretion of sulphomucins, sialomucins, progressive atrophy of microvilli, adenomatous hyperplasia and dysplasia.

The aim of investigation to study the features of the histochemically revealed activity of succinate dehydrogenase in the wall of the artificial bladder and ileum in experimental animals.

The material of the present study were the results obtained from the study of 18 female mini-pigs aged 4-5 months and weighing 8-10 kg. The modeling of the artificial bladder was performed in experimental animals, by cystectomy and subsequent ileo-cystoplasty. Experimental animals with a bladder model in groups of 6 animals were withdrawn from the experiment 3, 6 and 12 months after operational modeling.

As for the wall of the official bladder, the changes in the activity of the studied enzymes were significant and showed not only possible changes in the activity of the Krebs cycle, but also about periodic displacements of the accents of substrate maintenance.

These changes, in our view, are related to the transformation processes in the structural elements of the ileum wall, from which an unproblem has been formed to fulfill new functional duties. Signs of a violation of energy metabolism indicate the processes of hypoxia in the tissue of the artificial bladder and require further study and observation.

Keywords: cystectomy, ileocystoplasty, energy homeostasis, succinate dehydrogenase.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ АКТИВНОСТИ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ АРТИФИЦИАЛЬНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В ДИНАМИКЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹Савчук Р.В., ¹Костев Ф.И., ²Головко С.В.,
³Насибуллин Б.А., ⁴Яцина А.И.

¹Одесский национальный медицинский университет; ²Национальный военный медицинский клинический центр, Клиника урологии, Киев; ³Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения Украины»; ⁴Национальный институт рака, Киев, Украина

Золотым стандартом лечения инвазивного рака мочевого пузыря признанным во всём мире, является радикальная цистэктомия с ортотопической илеоцистопластикой, с использованием участка подвздошной кишки. Изучение влияния мочи на адаптацию слизистой искусственного мочевого пузыря продолжается на протяжении последних двадцати лет. По данным исследователей, результаты достаточно противоречивы: некоторые учёные отмечают гиперсекрецию сульфомуцинов, сиаломуцинов, прогрессирующую атрофию микроворсинок, аденоматозную гиперплазию и дисплазию.

Целью исследования явилось изучение особенностей гистохимически выявляемой активности сукцинатдегидрогеназы в стенке искусственного мочевого пузыря и в илеуме у экспериментальных животных. Материалом настоящего исследования послужили результаты, полученные при наблюдении 18 самок mini-pigs в возрасте 4-5 месяцев и весом 8-10 кг. У экспериментальных животных моделирование искусственного мочевого пузыря выполняли путём цистэктомии, с последующей илеоцистопластикой, контрольные исследования проведены 3, 6 и 12 месяцев спустя.

В стенке искусственного мочевого пузыря изменения активности сукцинатдегидрогеназы были значительны и свидетельствовали не только о возможных изменениях активности цикла Кребса, но и о периодических смещениях акцентов субстратного обеспечения. Эти изменения, на наш взгляд, связаны с процессами трансформации в структурных элементах стенки подвздошной кишки, из которых формировался неobladder для выполнения новых функций. Признаки нарушения энергетического метаболизма свидетельствуют о процессах гипоксии в ткани искусственного мочевого пузыря и требуют дальнейшего изучения и наблюдения.

რეზიუმე

ხელოვნური შარდის ბუშტის სუქცინატდეჰიდროგენაზას აქტივობის ჰისტოქიმიური ცვლილებების თავისებურებანი დინამიკაში (ექსპერიმენტული კვლევა)

¹რ. სავჩუკი, ¹ფ. კოსტევი, ²ს. გოლოვკო,
³ბ. ნასიბულინი, ⁴ა. იაცინა

¹ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ეროვნული სამხედრო სამედიცინო კლინიკური ცენტრი, უროლოგიის კლინიკა, კიევი; ³უკრაინის სამედიცინო რეაბილიტაციის და კურორტოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, ოდესა, უკრაინა; ⁴კიბოს ეროვნული ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

შარდის ბუშტის ინვაზიური კიბოს მკურნალობის ოქროს სტანდარტად მსოფლიოში ითვლება რადიკალური ცისტექტომია ორთოპედიული ილეოციტოპლასტიკით, თეძოს ნაწლავის ნაწილის გამოყენებით. ბოლო ოცი წლის განმავლობაში მიმდინარეობს შარდის გაგვლის კვლევა ხელოვნური შარდის ბუშტის ლორწოვანზე. მკვლევართა მონაცემებით, შედეგები მეტად წინააღმდეგობრივია; ასე მაგალითად, ზოგი მეცნიერი აღნიშნავს სულფომუცილების, სიალომუცილების ჰიპერსეკრეციას, მიკროხაოების პროგრესირებად ატროფიას, ადენომატოზურ ჰიპერპლაზიას და დისპლაზიას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სუქცინატდეჰიდროგენაზას აქტივობის ჰისტოქიმიურად გამოვლინებადი თავისებურებების შეფასება ექსპერიმენტული ცხოველების ხელოვნური შარდის ბუშტის და ილეუმის კედელში. კვლევის მასალად გამოყენებულია 4-5 თვის ასაკის, 8-10 კგ წონის მდედრი Mini-Pigs-ის კვლევის შედეგები. ექსპერიმენტულ ცხოველებში ხელოვნური შარდის ბუშტი მოდელირდებოდა ცისტექტომიით და შემდგომი ილეოციტოპლასტიკით; საკონტროლო კვლევები ჩატარდა 3, 6 და 12 თვის შემდეგ.

ხელოვნური შარდის ბუშტის კედელში აღინიშნა სუქცინატდეჰიდროგენაზას აქტივობის მნიშვნელოვანი ცვლილებები, რაც მოწმობს არა მარტო კრების ციკლის აქტივობის სავარაუდო ცვლილებებს, არამედ მიუთითებს სუბსტრატული უზრუნველყოფის აქცენტების პერიოდულ ძვრებზეც. ეს ცვლილებები, ავტორთა მოსაზრებით, დაკავშირებულია ტრასფორმაციულ პროცესებთან თეძოს ნაწლავის სტრუქტურულ ელემენტებში. ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის დარღვევების ნიშნები ადასტურებს ჰიპოქსიური პროცესების არსებობას ხელოვნური შარდის ბუშტის კედელში და შემდგომ კვლევას და დაკვირვებას საჭიროებს.

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЭКЗОГЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕРМИИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ

Рыкова Ю.А., Вовк О.Ю.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Неблагоприятное воздействие высоких температур сопровождается человека как в жарких климатических условиях, так и в процессе трудоемкости: на металлургических предприятиях, в горячих цехах, в горнорудной, стекольной, пищевой, химической и машиностроительной промышленности; в авиации, флоте и во многих других видах деятельности, где высокая температура превышает 40-60°, являясь неблагоприятным фактором в производственной деятельности человека. Перегревание вызывает длительные структурно-функциональные изменения в организме, которые способствуют развитию деструктивных процессов [5,7]. Именно щитовидная железа, в условиях экзогенной гипертермии является одной из основных желез эндокринной системы организма, которая наиболее тонко и чувствительно реагирует на изменения среды. Щитовидная железа представляет собой фрагмент единой биологической эндокринной системы. И, тем не менее, её инкреторные функции способны оказывать выраженное влияние практически на все виды обмена веществ в организме, приспосабливая его к условиям внешней среды и тем самым, обеспечивая его жизнедеятельность [11-16].

В связи с неблагоприятной экологической ситуацией в Украине наблюдается рост функциональных нарушений щитовидной железы. Для определения морфофункциональных изменений в щитовидной железе орган следует рассматривать как многоступенчатую систему, элементы которой находятся в тесной взаимосвязи между собой. В литературных источниках недостаточно внимания уделяется ультраструктурным исследованиям щитовидной железы под воздействием длительного перегрева [8-10].

Целью исследования явилось определение особенности ультраструктурного строения щитовидной железы крыс при воздействии экзогенной хронической гипертермии.

Материал и методы. Исследование проводилось на 60 линейных лабораторных половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар с исходной массой 180-230 г. (в возрасте 10-12 недель) полученных из вивария Луганского государственного медицинского университета. Во время эксперимента лабораторные животные содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для эксперимента и в научных целях (Страсбург, 1986 г.) [6], в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1964-2000 гг.), «Общими этическими принципами экспериментов над животными», утверждёнными I Национальным конгрессом по биоэтике (Киев 2001) [3]. Комиссией по этическим вопросам ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» (протокол № 5 от 10.05.2011). Содержание животных и проводимые с ними манипуляции соответствуют требованиям Закона Украины № 3447-IV от 21.02.06 г.

Экзогенная гипертермия создавалась при помощи термической камеры, сконструированной сотрудниками кафедры анестезиологии и реаниматологии Луганского государственного медицинского университета (авторское свидетельство №1452526 А1 на изобретение «Тепловая токсикологическая камера»). Камера усовершенствована сотрудниками кафедры анатомии человека Овчаренко В.В. и Бирик Е.Ю. «Климатическая камера с телеконтролем и телеуправлением» [1].

Животные подразделены на 2 группы: I группу составили контрольные (интактные) крысы, которые находились в термокамере в течение 5 часов при температуре 21°C, II группу - животные, подвергшиеся хронической гипертермии средней тяжести (42,0-43,1°C). Гипертермию моделировали с 8 часов утра до 13.00 (по 5 часов ежедневно) на протяжении 60 дней. После сеансов шестидневной гипертермии на 1, 7, 15 сутки реадaptации животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом [2].

Для электронно-микроскопического исследования кусочки щитовидной железы размером 1 мм³ фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на 0,1 М фосфатном буфере pH 7,2, а затем в 1% растворе OsO₄ по Pallade. После дегидратации в растворах этанола нарастающей концентрации и абсолютном ацетоне материал заливали в смесь эпоксидных смол эпон-аралдит. На ультрамикротоме УМТП-4 Сумского ПО «Электрон» (Украина) изготавливали полутонкие срезы толщиной 1-2 мкм и окрашивали метиленовым синим. Сначала изучали срезы на светооптическом уровне, а затем после прицельной заточки блока получали ультратонкие срезы, которые контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу. Препараты просматривали под электронным микроскопом ЭМ-125 того же ПО при ускоряющем напряжении 75кВ. Изученный материал документировали в виде негативных и позитивных фотоотпечатков.

Результаты и их обсуждение. При электронно-микроскопическом исследовании выявлены выраженные ультраструктурные изменения щитовидной железы. У подопытных животных, фолликулы выстланы, в основном, низкопризматическими тироцитами. Встречаются как темные деформированные фолликулярные клетки с разрушенными органеллами, так и функционирующие с темным, но крупным ядром, небольшим количеством органелл в цитоплазме и микроворсинок на апикальной поверхности мембраны. На 1 сутки реадaptации тироциты были преимущественно «ажурной» формы, с темными ядрами, чаще неправильной формы. На их апикальной мембране уменьшено количество микроворсинок. Базальная мембрана лишена складчатости. В коллоиде определяется десквамированный эпителий. Расширены полости гранулярной эндоплазматической сети. Встречается небольшое количество секреторных гранул, а также лизосомоподобные тельца (рис. 1).

В межфолликулярных пространствах находятся отёкшие сосуды с эритроцитами и эндотелиоцитами. Увеличенное количество коллагеновых волокон, встречаются тканевые базофилы (рис. 2).

На 7 сутки реадaptации встречаются неактивные тироциты с темными, пикнотическими ядрами, расширенными цистернами гранулярной эндоплазматической сети, небольшим количеством митохондрий (рис. 3). На апикальной мембране единичные микроворсинки. Встречаются интерфолликулярные островки со светлыми ядрами неправильной формы. В цитоплазме определяется гранулярная эндоплазматическая сеть, слабо выраженный комплекс Гольджи, секреторные гранулы, небольшое количество митохондрий и множество фаголизосом (рис. 4).

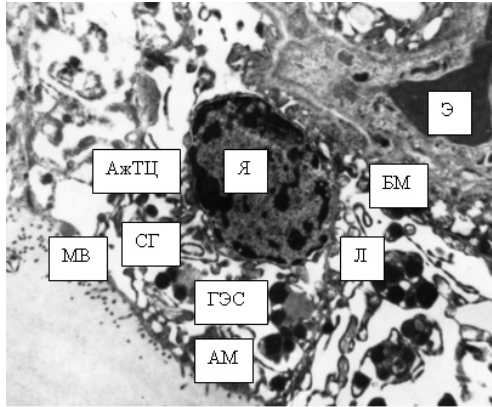


Рис. 1. Ультраструктура щитовидной железы половозрелой крысы под воздействием хронической гипертермии средней степени ($42,0^{\circ}\text{-}43,1^{\circ}\text{C}$) на первые сутки реадaptации. «Ажурный» тироцит. Я-ядро, ГЭС-гранулярная эндоплазматическая сеть, АМ-апикальная мембрана, МВ-микроворсинки, СГ-секреторные гранулы, Л-лизосомоподобные тельца, БМ-базальная мембрана, Э-эритроцит. $\times 8000$

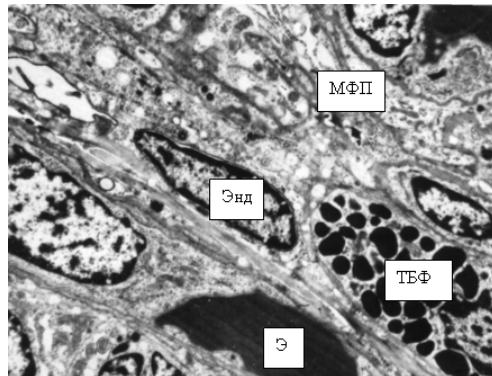


Рис. 2. Ультраструктура щитовидной железы половозрелой крысы под воздействием хронической гипертермии средней степени ($42,0^{\circ}\text{-}43,1^{\circ}\text{C}$) на первые сутки реадaptации. Межфолликулярное пространство с тучной клеткой.

МФП-межфолликулярное пространство, ТБФ-тканевой базофил, Энд-эндотелиоцит, Э-эритроцит. $\times 8000$

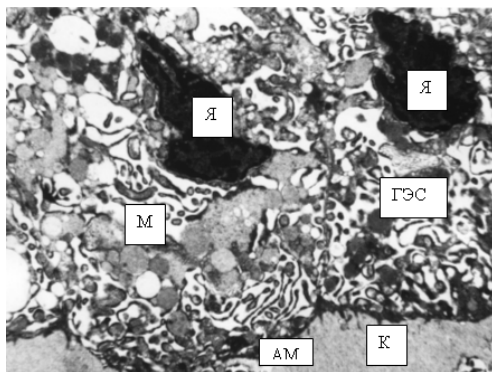


Рис. 3. Ультраструктура щитовидной железы половозрелой крысы под воздействием хронической гипертермии средней степени ($42,0^{\circ}\text{-}43,1^{\circ}\text{C}$) на седьмые сутки реадaptации. Я-ядро, М-митохондрия, ГЭС-гранулярная эндоплазматическая сеть, АМ-апикальная мембрана, К-коллоид. $\times 8000$

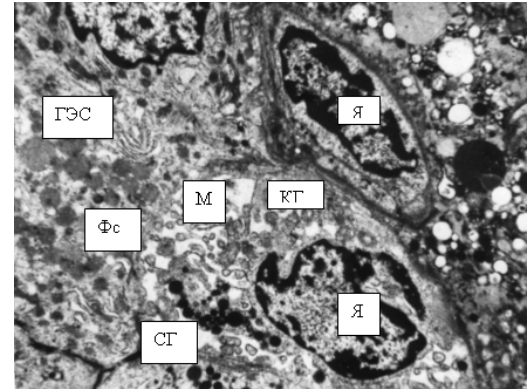


Рис. 4. Ультраструктура щитовидной железы половозрелой крысы под воздействием хронической гипертермии средней степени ($42,0^{\circ}\text{-}43,1^{\circ}\text{C}$) на седьмые сутки реадaptации. Интерфолликулярный островок. Я-ядро, КГ-комплекс Гольджи, М-митохондрия, ГЭС-гранулярная эндоплазматическая сеть, Фс-фаголизосома. $\times 8000$

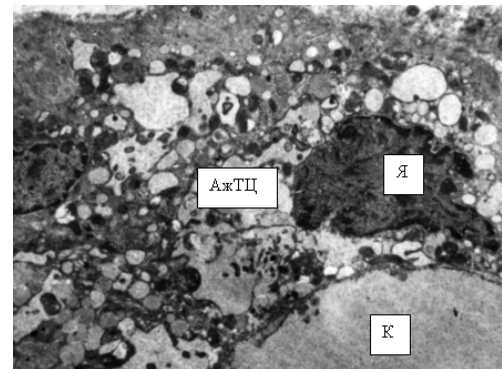


Рис. 5. Ультраструктура щитовидной железы половозрелой крысы под воздействием хронической гипертермии средней степени ($42,0^{\circ}\text{-}43,1^{\circ}\text{C}$) на пятнадцатые сутки реадaptации. «Ажурный» тироцит. Я-ядро, К-коллоид. $\times 8000$

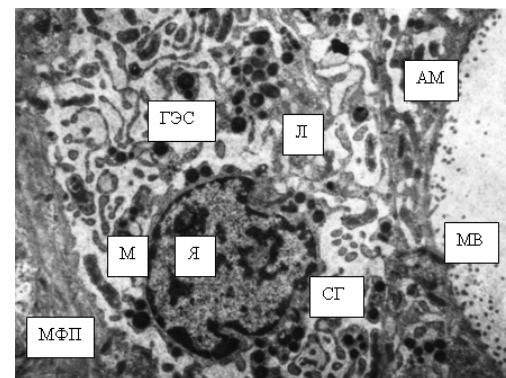


Рис. 6. Ультраструктура щитовидной железы половозрелой крысы под воздействием хронической гипертермии средней степени ($42,0^{\circ}\text{-}43,1^{\circ}\text{C}$) на пятнадцатые сутки реадaptации. МФП-межфолликулярное пространство, Я-ядро, М-митохондрия, АМ-апикальная мембрана, МВ-микроворсинки, Л-лизосомы, ГЭС-гранулярная эндоплазматическая сеть. $\times 8000$

На 15 сутки реадaptации наблюдаются как «ажурные» тироциты с пикнотическими ядрами, в которых невозможно

различить органеллы, так и тироциты круглой формы, но темными ядрами, расширенной гранулярной эндоплазматической сетью, малым количеством микроворсинок на апикальной мембране, слабо выраженным комплексом Гольджи, большим количеством секреторных гранул. Реже встречаются тироциты со светлыми, круглыми ядрами с нормальным количеством микроворсинок на апикальной мембране, с расширенной гранулярной эндоплазматической сетью (рис. 5, 6). В цитоплазме также наблюдаются митохондрии, лизосомы и большое количество секреторных гранул. Встречаются С-клетки со светлым ядром круглой формы, с единичными лизосомами и большим количеством секреторных гранул (рис. 7).

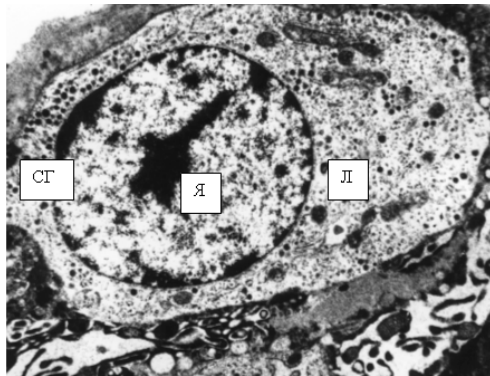


Рис. 7. Ультраструктура щитовидной железы половозрелой крысы под воздействием хронической гипертермии средней степени ($42,0^{\circ}$ - $43,1^{\circ}$ C) на пятнадцатые сутки реадaptации. Я-ядро, СГ-секреторные гранулы, Л-лизосомы. $\times 8000$

Выводы:

Таким образом, выявленные в результате проведенного исследования ультраструктурные изменения, в частности большое количество «ажурных» тироцитов, темные ядра, уменьшенное количество микроворсинок на апикальной мембране, отсутствие складчатости базальной мембраны, расширенные полости гранулярной эндоплазматической сети, деформированные органеллы, наличие в межфолликулярных пространствах отёкших сосудов с эритроцитами и эндотелиоцитами указывают на понижение функции тироцитов.

Результаты проведенного исследования диктуют необходимость определения уровня трийодтиронина и тироксина в плазме крови подопытных и контрольных групп животных методом твердофазного иммуноферментного анализа, являющегося одним из самых надежных и удобных скрининговых тестов для выявления нарушений функционирования щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бибик О.Ю., Овчаренко В.В. Нова модель кліматичної камери з телеспостереженням та телеуправлінням. Реєстр галузевих нововведень 2008; 126-127.
2. Каширина Н.К. Методика идентификации и выделения органов эндокринной секреции у мышей. Бюллетень эксперим. биологии и медицины 1987; 103, №5: 630-631.
3. Общие этические принципы экспериментов на животных: мат. I Национального конгресса по биоэтике. – К.: НАНУ 2001; 16.
4. Bun T, Keiji H, Narihiko K. Characteristics of hyperthermia-induced hyperventilation in humans. Temperature 2016; 3: 146-160.
5. Edward J.W, Carraretto M. The neurological and cognitive

consequences of hyperthermia. Critical Care 2016; № 20: 1-8.

6. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg 1986; 52.
7. Sun G, Qian S, Jiang. Hyperthermia-induced disruption of functional connectivity in the human brain network. PLoS One 2013; 8(4): 1157.
8. Lucas R, Ainslie P, Fan J. Skin cooling aids cerebrovascular function more effectively under severe than moderate heat stress. Eur. J. Appl. Physiol. 2010; 109: 101-185.
9. Poirier M, Gagnon B. Friesen Whole-body heat exchange during heat acclimation and its decay. Med Sci Sports Exerc 2015; 47:390-400.
10. Robert C. Smallridge. Metabolic, Physiologic, and Clinical Indexes of Thyroid Function. Section B. Miscellaneous Tests: Werner and Ingbar's The Thyroid, Seventh Edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996; 397-4.
11. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. Med Clin North Am. 2012;96:269-281.
12. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract. 2011;17:456-520.
13. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. Thyroid. 2011;21:585-591.
14. Lopez M, Varela L, Vazquez MJ, Rodriguez-Cuenca S, Gonzalez CR, Velagapudi VR, Morgan DA, Schoenmakers E, Agasandian K, Lage R, Martinez de Morentin PB, Tovar S, Nogueiras R, Carling D, Lelliott C, Gallego R, Oresic M, Chatterjee K, Saha AK, Rahmouni K, Dieguez C, Vidal-Puig A. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. Nat Med. 2010;16:1001-1008.
15. Chidakel A, Mentuccia D, Celi FS. Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis. Thyroid 15: 899-903, 2005
16. Adams AC, Astapova I, Fisher FM, Badman MK, Kurgansky KE, Flier JS, Hollenberg AN, Maratos-Flier E. Thyroid hormone regulates hepatic expression of fibroblast growth factor 21 in a PPARalpha-dependent manner. J Biol Chem 285: 14078-14082, 2010.

SUMMARY

ULTRA STRUCTURAL CHARACTERISTIC OF THYROID GLAND IN RATS EXPOSED TO EXOGENOUS CHRONIC HYPERTHERMIA OF MEDIUM DEGREE

Rykova Yu., Vovk O.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The unfavorable effect of high temperature accompanies people in both - natural hot climatic conditions and in condition of work. Overheating causes long structural and functional changes in the body, which contribute to the development of destructive processes. In this regard, we have investigated the ultra structural characteristic of the thyroid gland under the influence of prolonged overheating. The study was carried out on 60 Wistar's rats with an average weight of 180-230 g (10-12 weeks). Exogenous hyperthermia was created with the help of a thermal chamber. The I group consists of control rats, which were also

kept in a thermal chamber for 5 hours at a temperature of 21° C, II group - animals exposed to chronic hyperthermia of moderate severity (42.0-43.1°C). Hyperthermia was simulated between 8 am and 1 pm (5 hours a day) during 60 days.

After sessions of sixty-day hypertemia on days 1, 7, 15 the rehabilitation of animals was removed from the experiment by decapitation under ether anesthesia.

Thus, investigating ultra structural changes, specifically: a large number of “openwork” thyrocytes, dark nuclei, a reduced

number of microvilli on the apical membrane, a lack of folding of the basal membrane, dilated cavities of the granular endoplasmic reticulum, deformed organelles, presence of interstitial vesicles with erythrocytes and interfollicular spaces endothelocytes, it can be concluded that the function of thyrocytes has changed in the direction of decrease.

Keywords: thyroid gland, ultra structural characteristic, chronic hyperthermia, rats.

РЕЗЮМЕ

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЭКЗОГЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕРМИИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ

Рыкова Ю.А., Вовк О.Ю.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилось определение ультраструктурной характеристики щитовидной железы под воздействием длительного перегревания.

Исследование проводилось на 60 линейных лабораторных половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар с исходной массой 180-230 г. 10-12 недель. Экзогенная гипертермия создавалась при помощи термической камеры. I группу составили контрольные крысы, которые находились в термокамере в течение 5 часов при температуре 21°С, II группу - животные, подвергшиеся хронической гипертермии средней тяжести (42,0-43,1°С). Гипертермию моделировали с 8 часов утра до 13.00 (по 5 часов ежедневно) на протяжении 60 дней.

После сеансов шестидесятидневной гипертермии на 1, 7, 15 сутки реадaptации животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом.

Таким образом, выявленные в результате проведенного исследования ультраструктурные изменения, в частности большое количество «ажурных» тироцитов, темные ядра, уменьшенное количество микроворсинок на апикальной мембране, отсутствие складчатости базальной мембраны, расширенные полости гранулярной эндоплазматической сети, деформированные органеллы, наличие в межфолликулярных пространствах отёкших сосудов с эритроцитами и эндотелиоцитами указывают на понижение функции тироцитов.

რეზიუმე

საშუალო ხარისხის ეგზოგენური ქრონიკული ჰიპერთერმიის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი ვირთავების ფარისებრი ჯირკვლის ულტრასტრუქტურული მახასიათებლები

ო. რიკოვა, ო. ვოვკი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფარისებრი ჯირკვლის ულტრასტრუქტურული მახასიათებლების განსაზღვრა ხანგრძლივი გადახურების ზემოქმედების ქვეშ.

კვლევა ჩატარდა 60 ხაზოვან ლაბორატორიულ ზრდასრულ (10-12 კვირის ასაკის), 180-230 გრამი მასის Wistar-ის ჯიშის მამრ ვირთავაზე. ეგზოგენური ჰიპერთერმია იქმნებოდა თერმული კამერის საშუალებით. I ჯგუფი შეადგინა საკონტროლო ვირთავებმა, რომელნიც თერმოკამერაში 5 საათის განმავლობაში იმყოფებოდნენ 21°С-ზე, ხოლო II ჯგუფი – ცხოველებმა ქრონიკული საშუალო ხარისხის ჰიპერთერმიის ზემოქმედების ქვეშ (42,0-43,1°С). ჰიპერთერმიის მოდელირება ხდებოდა დღის 8 საათიდან 13 საათამდე (5 საათი ყოველდღიურად) 60 დღის განმავლობაში.

60-დღიანი ჰიპერთერმიის სეანსების შემდეგ რეადაპტაციის პირველ, მე-7 და მე-15 დღე-ღამეს ცხოველები ექსპერიმენტიდან გამოჰყავდათ დეკაპიტაციით ეთერის ნარკოზის ქვეშ.

დადგენილი ულტრასტრუქტურული ცვლილებები, კერძოდ - “ორნამენტული” თიროციტების დიდი რაოდენობა, მუქი ბირთვები, მიკროხალების შემცირებული რაოდენობა აპიკალურ მემბრანაზე, ნაკვეცების არარსებობა ბაზალურ მემბრანაზე, ვრანულური ენდოპლაზმური ბადის ღრუს გაფართოება, დეფორმირებული ორგანოები, შემუშავებული სისხლძარღვების ფოლიკულთაშორისი სივრცეების არსებობა ერთოროციტებთან და ენდოთელიოციტებთან – იძლევა საფუძველს დასკვნისათვის თიროციტების ფუნქციის დაქვეითების შესახებ.

UNEQUAL HORMONAL RESPONSE OF MALE AND FEMALE C3H-A MICE TO THE THYROID AND ANTITHYROID AGENT TREATMENTS

¹Proshin S., ²Bagaturiya G., ³Karpova I., ²Kurbanov R., ³Glushakov R.

¹State Educational Establishment of Higher Professional Training «North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov»; ²State Educational Establishment of Higher Professional Training «St. Petersburg State Pediatric Medical» of the Health Ministri of the Russian Federation; ³State Scientific Establishment «The Institute of Experimental Medicine», St. Petersburg, Russia

The state of physiological functions of the whole organism, its vital activity and adaptation to various changes in the surrounding and internal environment is controlled by neurohormonal mechanisms. The main place in the implementation of those mechanisms belongs to hormones [1]. The main purpose of hormones is to fine-tune the intensity of metabolic processes. This ensures the constancy of homeostasis. Hormones control the higher integrative functions of the brain interacting with neurotransmitter systems [20]. Multifunctional relationships of hormones with the nervous system provide the formation of mental status, emotions, behavior and memory [25,34]. Violation of the endocrine balance contributes not only to metabolic disorders [36], but the appearance and development of disorders in behavior [26]. It can be assumed with a high degree of certainty that both the regulation of metabolic changes and the cognitive function of the brain depend on the functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid system [8,22]. The insufficiency of functional activity of this system can significantly affect the developing organism and lead to a violation of embryogenesis which in its turn further leads to mnemonic and behavioral disorders [2]. A number of diseases lead to a pathology of the thyroid gland [21,32]. For example it is shown that autoimmune thyroiditis is one of the most common diseases in children and adolescents. This is the most common cause of acquired hypothyroidism in childhood and adolescence [33]. It has been established that thyroid hormone deficiency leads to a slowing of metabolic processes, weight gain. Otherwise an excessive level of these hormones of peptide origin contributes to increased metabolism and weight loss [11, 35]. On the condition of the skin it is also quite possible to recognize people suffering from hypo- or hyperfunction of the hypothalamic-pituitary-thyroid system [18,31]. The experimental data obtained that the hypothalamic-pituitary-thyroid system is closely related to the hypothalamic-pituitary-adrenal system. The effect of thyroid hormones on the secretion of melanocyte-stimulating hormone was detected in fish. In experimental hyperthyroidism in carp (*Cyprinus L.*) in the middle part of the pituitary gland an increase in the level of α -melanocyte-stimulating hormone and mRNA of proopiomelanocortin was observed. Whereas the basal level of cortisol in the blood plasma was decreased [14]. At the same time a clinically relevant problem is currently the relationship between activity of thyroid gland and prolactin. Hyperprolactinemia occurs in a third of children with subclinical hypothyroidism and is considered as important indication for treating subclinical hypothyroidism in children [28]. It is also well-known fact that hyperprolactinemia is strongly associated with osteoporosis. Pharmacological intervention by dopamine agonists reverses the bone loss [24]. Wherein the level of thyroid hormones can be normal but the level of thyroid-stimulating hormone is lowered [4]. In pregnant rats which received excessive amounts of iodine the level of prolactin decreased. At the same time the pups dramatically lost weight [10]. Thus despite some progress in studying the rela-

tionship between the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and prolactin much remains unclear. In this regard we carried this study in inbred C3H-A mice of both sexes to elucidate further the regulatory activity of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under experimental impact.

Material and methods. Animals and treatments

The study was performed on 30 mature male and 33 mature virgin female mice of the inbred line C3H-A. The animals were obtained from the nursery «Rappolovo, leningradskaya oblast'». At the beginning of the study the age of laboratory animals was 40±10 days, weight - 18-20 g. The experiment was performed for 22 weeks from January 29 till the 1st of July of 2018 year. After receiving from the nursery before the experiment began the animals underwent an 18-day adaptation period during which the behavior and general condition of each animal was evaluated twice a day. Males and females were kept in separate cages and in each case were randomly divided into three groups. In males the three groups were formed equally and each included 10 animals – hyperthyroid, euthyroid (control) and hypothyroid. In females the three groups were formed as follows: hyperthyroid, euthyroid (control) and hypothyroid – 15, 8 and 10 animals, respectively. The animals were maintained at constant temperature (23±1°C), 12:12-h light-dark cycle schedule and on standard food ration and water ad libitum. On males and females of the first group was reproduced a model of experimental hyperthyroid status [16]. For this purpose the animals were intraperitoneally injected by L- thyroxin in the dose of 200 µg per 100 g of weight. L- thyroxin was diluted with physiological saline to a concentration of 0.01% and administered throughout the experiment every other day with the volume of each injection being about 40 µl. On animals of the second group was reproduced a model of experimental hypothyroid status. The water in the reservoir was replaced with a 0.5% solution of propylthiouracil. According to the calculated data the each animal received approximately 1.9-2.2 mg of propylthiouracil per 100 g of body weight per day. The mice of the third group made up a control group. For the correctness of the experiment the animals of the second and third groups were injected with 40 µl of 0.9% saline once every two days. By the 22nd week of the experiment all animals were decapitated and murine blood were received ex tempore.

Analysis for hormones. Determination of TSH, T4 and prolactin serum levels. All blood samples were centrifuged at 1,000×g for 10 min at 10°C, serum was aliquoted and stored at -70°C until shipment to AlkorBio TiroidIFA-TTG (TSH), DRG Diagnostics-T4 (T4 total) and AlkorBio IFA-Prolaktin assays (enzyme-linked immunosorbent assay). All kits for enzyme-linked immunosorbent assay were purchased from AlkorBio Company, St.Petersburg, Russia.

All data are reported as means ± s.e.m. Statistical analysis was performed using Student's t-test. Differences were considered statistically significant at p<0.05.

Results and their discussion. Male mice. As is shown (Table 1) the mean value for TSH among males of the first hyperthy-

roid group was 0.257 ± 0.135 $\mu\text{IU/ml}$. In the control and the hypothyroid groups the mean values for TSH were 1.979 ± 0.940 and 176 ± 0.120 $\mu\text{IU/ml}$, respectively. The difference in level for TSH was significant between the hypothyroid and the control groups at $p < 0.05$. The difference in level for TSH was also significant between the hyperthyroid and the control groups at $p < 0.05$. No difference was found between the hypothyroid and the hyperthyroid males. Measuring the level of T4 (total) immediately attracts the fact that its level in hyperthyroid female mice is significantly higher than in the other groups. This fact is evident because that group received L-thyroxine. So the difference is significant relative to the control group and the group administered to PTU at $p < 0.001$ for both cases. The difference for T4 (total) was also revealed between the control group and the hypothyroid one at $p < 0.05$. If we compare the results between the hyperthyroid group and the hypothyroid one by the level of prolactin (PRL) then the same trend is observed as for the TSH level. No difference detected between those groups. However the control mice had the mean value for the level of PRL as 443.792 ± 196.226 mIU/l . The difference was significant as compared to the level of PRL for the hyper- and the hypothyroid groups at $p < 0.001$ for both cases (Table 1).

Female mice. It is noteworthy considering the results on the level TSH in female mice that the mean value for this hormone was found to be 1.589 ± 0.369 $\mu\text{IU/ml}$ in the mice administered to PTU (Table 2). This value was significantly higher relatively to the control and the hypothyroid groups at $p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively. There was also detected the significant difference between the control group and the hypothyroid one at $p < 0.05$. No surprises have been identified by the level of the total T4 among the groups studied. The mean value of total T4 was higher in hyperthyroid female mice at 26.35 ± 1.81 $\mu\text{g/dl}$. As is expected the significant difference was registered between the

hyperthyroid group and the control and the hypothyroid groups at $p < 0.001$ for both cases. The mean value of PRL level assayed in the group administered to PTU was 408.439 ± 70.943 mIU/l whereas it was 102.76 ± 0.014 mIU/l in third group of female mice. So the significant difference between the hypothyroid group and the hyperthyroid one was evident at $p < 0.001$. Noteworthy that no difference was found between the second and the third groups of female mice. Meanwhile the difference for PRL was elucidated between the control and the hyperthyroid groups at $p < 0.05$.

Male and female. Comparing the results for TSH, T4 (total) and PRL the attention is drawn to the fact that the level of T4 (total) was higher in control group of female mice as compared to the one of male mice at $p < 0.05$ (Table 3). The significant difference between the male and female mice of the hypothyroid groups was detected at $p < 0.001$. The same level of significant difference was elucidated for the level of prolactin in the hypothyroid groups.

TSH is expressed in the thyrotrophs of the anterior pituitary gland, which in turn induces the synthesis and release of thyroid hormones by the follicular cells of the thyroid gland. Thyroxine is the predominant secretory product of the thyroid gland, whereas only 20% of the circulating T3 are secreted directly by the thyroid. In the periphery T4 is deiodinated supplying roughly 80% of the circulating triiodothyronine. Reciprocally, synthesis and release of T4 and T3 are inhibited when hormone levels in plasma exceed a pre-set level. It is considered that hypothyroidism increases synthesis of TSH and thyroid hormone uptake transporters in plasma membranes of target cells and circulating TSH levels. Otherwise hyperthyroidism decreases TSH synthesis. So there is a precise physiological feedback mechanism for regulation of the level of hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. We found that the levels of TSH and PRL were significantly decreased in the hyperthyroid

Table 1. The level of thyroid-stimulating hormone, thyroxin and prolactin in male C3H-A inbred mice

The experimental condition	TSH, $\mu\text{IU/ml}$	T ₄ (total), $\mu\text{g/dl}$	Prolactin, mIU/l
The hyperthyroid group (first group)	$0.257 \pm 0.135^*$	$27.312 \pm 0.975^{**}$	$65.411 \pm 34.500^{**}$
The control group (second group)	1.979 ± 0.940	7.570 ± 0.550	443.792 ± 196.226
The hypothyroid group (third group)	$0.176 \pm 0.120^*$	$4.517 \pm 0.815^*$	$72.423 \pm 42.500^{**}$

notes: the difference significant at $p < 0.05$ if (*) and $p < 0.001$ if (**). See explanation in results

Table 2. The level of thyroid-stimulating hormone, thyroxin and prolactin in female C3H-A inbred mice

The experimental condition	TSH, $\mu\text{IU/ml}$	T ₄ (total), $\mu\text{g/dl}$	Prolactin, mIU/l
The hyperthyroid group (first group)	$0.323 \pm 0.105^{**}$	$26.35 \pm 1.810^{**}$	$102.760 \pm 0.0140^*$
The control group (second group)	$0.912 \pm 0.191^*$	9.444 ± 0.880	298.655 ± 48.444
The hypothyroid group (third group)	$1.589 \pm 0.369^*$	$5.162 \pm 0.603^{**}$	$408.439 \pm 70.943^{**}$

notes: the difference significant at $p < 0.05$ if (*) and $p < 0.001$ if (**). See explanation in results

Table 3. The comparative data for the level of thyroid-stimulating hormone, thyroxin and prolactin in male and female C3H-A inbred mice

The experimental condition		TSH, $\mu\text{IU/ml}$	T ₄ (total), $\mu\text{g/dl}$	Prolactin, mIU/l
The hyperthyroid group (first group)	male	0.257 ± 0.135	27.312 ± 0.975	65.411 ± 34.500
	female	0.323 ± 0.105	26.35 ± 1.810	102.760 ± 0.0140
The control group (second group)	male	1.979 ± 0.940	7.570 ± 0.550	443.792 ± 196.226
	female	0.912 ± 0.191	$9.444 \pm 0.880^*$	298.655 ± 48.444
The hypothyroid group (third group)	male	0.176 ± 0.120	4.517 ± 0.815	72.423 ± 42.500
	female	$1.589 \pm 0.369^{**}$	5.162 ± 0.603	$408.439 \pm 70.943^{**}$

notes: the difference significant at $p < 0.05$ if (*) and $p < 0.001$ if (**). See explanation in Results

female mice. From the other had the levels of TSH and prolactin were significantly increased in the hypothyroid group. So the hypothalamic-pituitary-thyroid axis of female mice responded in ordinary way upon administration to agents which either replace the functioning of the thyroid gland or inhibit its function. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis may also control PRL secretion because lactotropic cells (lactotrophs, PRL-secreting cells) also possess receptors, for example, to thyrotropin-releasing hormone and further to TSH. Clinical data support such a link. Subclinical hypothyroidism with high TSH levels and even normal thyroid hormone levels is accompanied by increased PRL secretion [19]. Furthermore, hyperprolactinemia has been detected in about 20% of patients with subclinical hypothyroidism and in 39–57% in overt hypothyroidism [3]. Average TSH levels were higher in hyperprolactinemic women [23,29,30]. Much earlier it was made proposal that increased production of PRL in hyperthyroid women may be due to increased clearance of PRL in hyperthyroidism [9]. Hypothyroidism, not hyperthyroidism, may be linked to infertility although hyperthyroidism also causes menstrual irregularities. These irregularities, however, rarely lead to infertility [7]. A bit controversial results we obtained for female mice. In fact natural differences in thyroid hormone levels in male and female have recently been elucidated in long-term clinical study of newborn male and female [17]. So it is quite possible the unequal hormonal response of male and female mice treated with L-tyroxin and PTU. For example the level of TSH was found to be higher in the control male mice as compared to the control group of female. It may be explained in this way that thyrotropin-releasing hormone is reliably proved to be abundantly expressed in the male reproductive tract, with the highest expression being in the epidymis, prostate and testis. These tissues contain mainly so-called TRH-like peptides and a small amount (25%) of authentic TRH [15]. These peptides appear to form a paracrine network possibly regulating prostatic growth and normal growth and function of the gonads [6]. Further, TRH properly and those like-peptides can stimulate higher level of TSH in male. At first glance, the results obtained by the level of hormones in response to the administration of L-tyroxin and PTU seem contradictory. It can reflect more complicated mechanism of feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis under these agents treatment. Lactotropic cells in male are developed very weak. Then the hormonal imbalance provoked by L-tyroxin can just inhibit further the minimal activity of PRL-secreting cells or disrupted in male mice. The unexpectedly low level of TSH in male mice as compared to the female ones is explained more difficult. However the response of male mice to L-tyroxin is in natural way. There is not difference but obvious tendency to decreasing total T4 upon treatment by L-tyroxin. The particular glial cells in the third ventricle of the brain which called tanycytes are enriched by iodothyronine deiodinase type II (DIO2). DIO2 converts T4 into T3 which much more active than T4. There is a body of evidence that this iodothyronine deiodinase type II activity is one of main origin of T3 for CNS [13]. But DIO2 serves to convert a variable rate of intracellular T4 to T3 independent of circulating in blood levels. The cytoplasmic pool of T3 includes therefore both T3 from the plasma and T3 generated by DIO2. The activity of this endoplasmic reticulum enzyme can be regulated by ubiquitination and is influenced by the thyroid state (increased in hypothyroidism and decreased in hyperthyroidism) [5]. It can be one of explanation of decreased TSH level in PTU treated male C3H-A mice. It is very probably that the feedback mechanism is disrupted for this case. But there is a good question, why the female C3H-A

mice responded to PTU administration by elevated level of TSH. For this case there is another explanation. It is well established that the activity of tanycytes is under strict hormonal control. Tanycytes express a variety of estrogen receptors, and for example cultured rodent tanycytes have been shown to rapidly retract their processes when exposed to estradiol. Then activity of tanycyte decreases and conversion of T4 to T3 down-regulates [12,27].

Conclusion. The male and female mice responded in different ways upon the administration to L-tyroxin and propylthiouracil on the level of TSH, T4 (total) and prolactin. Neuroendocrine system is very delicate entity. In spite of apparent evidence and knowledge about gender hormonal differences the nuances of hormonal regulation in male and female are still far from complete understanding and it requires further intensive study.

REFERENCES

1. Aguilera G., Liu Y. The molecular physiology of CRH neurons // *Front. Neuroendocrinol.* 2012; 33:67–84.
2. Alkemade A. Thyroid hormone and the developing hypothalamus // *Front. Neuroanat.* 2015; 9(15):1-9.
3. Bahar A., Akha O., Kashi Z., Vesgari Z. Hyperprolactinemia in association with subclinical hypothyroidism // *Caspian J. Intern. Med.* 2011; 2:229–233.
4. Baliram R., Sun L., Cao J., Li J., Latif R., Huber A.K., Yuen T., Blair H.C., Zaidi M., Davies T.F. Hyperthyroid-associated osteoporosis is exacerbated by the loss of TSH signaling // *J. of Clin. Invest.* 2012; 122:3737–3741. doi.org/10.1172/JCI63948.
5. Bianco A.C., Kim B.W. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action // *J. Clin. Invest.* 2006; 116:2571–2579.
6. Bilek R., Bicikova M., Safarik L. 2011. TRH-like peptides // *Physiol. Res.* 2011; 60:207–215.
7. Binita G., Suprava P., Mainak C., Koner B.C., Alpna S. Correlation of prolactin and thyroid hormone concentration with menstrual patterns in infertile women // *J.Reprod. Infertil.* 2009; 10:207–212.
8. Boelaert K., Franklyn J.A. Thyroid hormone in health and disease // *J. Endocrinol.* 2005; 187:1-15.
9. Cooper D.S., Ridgway E.C., Kliman B., Kjellberg R.N., Maloof F. Metabolic clearance and production rates of prolactin in man // *J. Clin. Invest.* 1979; 64:1669–1680.
10. Crowley W.R. Neuroendocrine regulation of lactation and milk production // *Comprehensive Physiology.* 2015; 5:255–291.
11. Duntas L.H. Thyroid disease and lipids // *Thyroid.* 2002; 12:287–293.
12. Fekete C., Lechan R.M. Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons: role of neuronal afferents and type 2 deiodinase // *Front. Neuroendocrinol.* 2007; 28:97–114.
13. Fuente-Martin E, Garcia-Caceres C, Morselli E, Clegg DJ, Chowen JA, Finan B, Brinton RD, Tschop MH. Estrogen, astrocytes and the neuroendocrine control of metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013; 14:331–338.
14. Geven E.J., Verkaar F., Flik G., Klaren P.H. Experimental hyperthyroidism and central mediators of stress axis and thyroid axis activity in common carp (*Cyprinus carpio* L.) // *J. Mol. Endocrinol.* 2006; 37(3):443-452.]
15. Gkonos P.J., Kwok C.K., Block N.L., Roos B.A. Expression of prostatic TRH-like peptides differs between species and between malignant and nonmalignant tissues // *Prostate.* 1993; 23:135–147.
16. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapil'skaya N.I. The incidence of breast tumor during experimental hyperthyroidism // *Bull Exp Biol Med.* 2013; 156(2):245-7.
17. Goldstein J.M., Hale T., Foster S.L., Tobet S.A., Handa R.J.

- Sex differences in major depression and comorbidity of cardiometabolic disorders: impact of prenatal stress and immune exposures // *Neuropsychopharmacology*. 2018; doi: 10.1038/s41386-018-0146-1.
18. Helmreich D.L., Tylee D. Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats // *Horm. Behav.* 2011; 50(3):284-291.
19. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87:489-499.
20. Johnson C.S., Bains J.S., Watts A.G. Neurotransmitter diversity in pre-synaptic terminals located in the parvocellular neuroendocrine paraventricular nucleus of the rat and mouse hypothalamus // *J. Comp. Neurol.* 2018; 526(8):1287-1306.
21. Karapanou O., Tzanela M., Vlassopoulou T., Kanaka-Gantenbein C. Differentiated thyroid cancer in childhood: a literature update // *Hormones (Athens)*. 2017; 16(4):381-387.
22. Laje R., Agostino P.V., Golombek D.A. The times of our lives: interaction among different biological periodicities // *Front. Integr. Neurosci.* 2018; 12:10.
23. Longcope C. The male and female reproductive systems in hypothyroidism. In: Braverman L., Utiger R., (Eds.), *Werner and Ingbar's the Thyroid, a Fundamental Clinical Text*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996; pp. 849-852.
24. Lotinun S., Limlomwongse L., Sirikulchayanonta V., Krishnamra N. Bone calcium turnover, formation, and resorption in bromocriptine- and prolactin-treated lactating rats // *Endocrine*. 2003; 20:163-170.
25. Mughal B.B., Fini J.B., Demeneix B.A. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update // *Endocr. Connect.* 2018; 7(4):160-186.
26. Román G.C., Ghassabian A., Bongers-Shokking J.J., Jaddoe V.W., Hofman A., de Rijke Y.B. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk // *Ann. Neurol.* 2013; 74:733-42. doi:10.1002/ana.23976.
27. de Seranno S, d'Anglemont de Tassigny X, Estrella C, Loyens A, Kasparov S, Leroy D, Ojeda SR, Beauvillain JC, Prevot V. Role of estradiol in the dynamic control of tanycyte plasticity mediated by vascular endothelial cells in the median eminence. *Endocrinology*. 2010; 151:1760-1772.
28. Sharma N., Baliarsingh S., Kaushik G.G. Biochemical association of hyperprolactinemia with hypothyroidism in infertile women // *Clin Lab*. 2012; 58(7-8):805-10.
29. Sharma N., Dutta D., Shama L.K. Hyperprolactinemia in children with subclinical hypothyroidism // *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017; 9(4):350-354.
30. Shrestha S., Neupane S., Gautam N., Dubey R.K., Jha A.C., Doshi N.R., Jayan A. Association of Thyroid Profile and Prolactin Level in Patient with Secondary Amenorrhea // *Malays. J. Med. Sci.* 2016; 23(5):51-56.
31. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Zbytek B., Slominski R.M., Stekete J.D. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system // *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.* 2012; VII:1-115.
32. Sorisky A. Subclinical Hypothyroidism - What is Responsible for its Association with Cardiovascular Disease? // *Eur. Endocrinol.* 2016; 12(2):96-98.
33. Tararchuk T., Zakharenko N., Bachynska I., Kosey N. On the issue of autoimmune ovary damage during puberty // *Georg Med News*. 2018; 6(279):49-56.
34. Telegdy G., Schally A.V. Involvement of neurotransmitters in the action of growth hormone-releasing hormone antagonist on passive avoidance learning // *Behav. Brain Res.* 2012; 233(2):326-330.
35. Zhu Z., Cheng S. New insights into regulation of lipid metabolism by thyroid hormone // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010; 17(5): 408-413.
36. Ueta C.B., Olivares E.L., Bianco A.C. Responsiveness to thyroid hormone and to ambient temperature underlies differences between brown adipose tissue and skeletal muscle thermogenesis in a mouse model of diet-induced obesity // *Endocrinology*. 2011; 152(9):3571-3581.

SUMMARY

UNEQUAL HORMONAL RESPONSE OF MALE AND FEMALE C3H-A MICE TO THE THYROID AND ANTITHYROID AGENT TREATMENTS

¹Proshin S., ²Bagaturiya G., ³Karpova I., ²Kurbanov R., ²Glushakov R.

¹State Educational Establishment of Higher Professional Training «North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov»; ²State Educational Establishment of Higher Professional Training «St. Petersburg State Pediatric Medical» of the Health Ministry of the Russian Federation; ³State Scientific Establishment «The Institute of Experimental Medicine», St. Petersburg, Russia

The state of physiological functions of the whole organism, its vital activity and adaptation to various changes in the surrounding and internal environment is controlled by neurohumoral mechanisms. The main place in the implementation of those mechanisms belongs to hormones. A clinically relevant problem is currently the relationship between activity of thyroid gland and prolactin.

Aim of study. – To elucidate further the relationship of thyroid-stimulating hormone, thyroxine and prolactin.

The study was performed on virgin 30 mature male mice and 33 mature female mice of the inbred line C3H-A. On male and female mice was reproduced a model of experimental hyperthyroid and hypothyroid status by the administration to L-thyroxin and propylthiouracil, accordingly. The blood samples from

animals were assayed for TSH, T4 (total) and prolactin. In the hyperthyroid male mice the level of T4 (total) was significantly higher as compared to the hypothyroid and control groups. No deference for the level of TSH and prolactin was found between the hyperthyroid and the hypothyroid groups. In the hypothyroid female mice the level of TSH and T4 (total) was significantly lower and the level of prolactin was significantly higher as compared to the hyperthyroid and the control groups.

The male and female mice responded in different ways upon the administration to L-thyroxin and propylthiouracil on the level of TSH, T4 (total) and prolactin.

Keywords: Hyperthyroid and hypothyroid status, hormones, L-thyroxin, propylthiouracil, C3H-A mice.

РЕЗЮМЕ

АССИМЕТРИЧНЫЙ ГОРМОНАЛЬНЫЙ ОТВЕТ САМЦОВ И САМОК ИНБРЕДНОЙ ЛИНИИ СЗН-А МЫШЕЙ В ОТВЕТ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ТИРЕОИДНЫХ И АНТИ-ТЕРИОИДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

¹Прошин С.Н., ²Багатурия Г.О., ³Карпова И.В.,
²Курбанов Р.А., ²Глушаков Р.И.

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург; ³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Федеральное агентство научных организаций, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования - определить нюансы взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-щитовидной системы и пролактина.

Исследование выполнено на зрелых девственных 30 самцах и 33 самках-мышьях инбредной линии СЗН-А. На самцах и самках воспроизведена модель экспериментального гипер- и гипотиреоза с использованием L-тироксина и пропилтиоурацила, соответственно. Сыворотка животных проанализирована на тиреотропный гормон (ТТГ), общий T₄ и пролактин. У гипертиреоидных самцов уровень общего T₄ был достоверно выше в сравнении с гипотиреоидной и контрольной группами. У самцов различий по уровню ТТГ и пролактина между гипертиреоидной и гипотиреоидной группами не выявлено. У самок в гипотиреоидной группе уровень ТТГ и общего T₄ был достоверно ниже, а уровень пролактина достоверно выше в сравнении с гипертиреоидной и контрольной группами. Самцы и самки отреагировали неодинаково на воздействие L-тироксина и пропилтиоурацила по уровню ТТГ, общего T₄ и пролактина.

რეზიუმე

СЗН-А ხაზის მამრი და მდედრი თაგვების ორგანიზმის ასიმეტრიული ჰორმონული პასუხი თირეოიდული და ანტითირეოიდული სამკურნალო საშუალებების მოქმედებაზე

¹ს. პროშინი, ²გ. ბადათურია, ³ი. კარპოვა, ²რ. კურბანოვი,
²რ. გლუშაკოვი

ჩრდილო-დასავლეთის ი. მენიკოვის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სანკტ-პეტერბურგი; ²სანკტ-პეტერბურგის სახელმწიფო პედიატრიული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ექსპერიმენტული მედიცინის ინსტიტუტი, სამეცნიერო ორგანიზაციების ფედერალური სააგენტო, სანკტ-პეტერბურგი, რუსეთის ფედერაცია

შრომის მიზანს წარმოადგენდა ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-ფარისებრი ჯირკვლის სისტემისა და პროლაქტინის ურთიერთკავშირის ნიუანსების კვლევა.

კვლევა ჩატარდა СЗН- ხაზის ინბრედულ ზრდასრულ 30 მამრ თაგვსა და 33 მდედრ თაგვზე. მამრ და მდედრ თაგვებში, შესაბამისად, L-თიროქსინისა და პროპილთიოურაცილის გამოყენებით მოდელირებულ იქნა ექსპერიმენტული ჰიპერ- და ჰიპოთირეოზი. სისხლის შრატში განისაზღვრებოდა TSH, T₄ (ჯამური) და პროლაქტინი.

ჰიპერთირეოიდულ მამრ თაგვებში T₄-ის (ჯამური) დონე სარწმუნოდ აღემატებოდა ჰიპოთირეოიდული და საკონტროლო ჯგუფების მონაცემებს. ასევე, მამრებში არ განსხვავდებოდა TSH-ისა და პროლაქტინის დონე ჰიპერ- და ჰიპოთირეოიდულ ჯგუფებს შორის. ჰიპოთირეოიდულ მდედრ თაგვებში TSH და T₄ (ჯამური) იყო სარწმუნოდ დაბალი, ხოლო პროლაქტინის დონე სარწმუნოდ მაღალია, ჰიპერთირეოიდულ და საკონტროლო ჯგუფებთან შედარებით.

ამრიგად, TSH, T₄ (ჯამური) და პროლაქტინის დონის მიხედვით დადგენილია მამრი და მდედრი თაგვების განსხვავებული პასუხი L-თიროქსინისა და პროპილთიოურაცილის მოქმედებაზე.

НЕКОТОРЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ЗОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ ПЕНУМБРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР)

¹Чликадзе Н.Г., ^{1,3}Соломония Р.О., ²Шукакидзе А.А., ²Арабули М.Б., ³Митагвария Н.П.

¹Государственный университет им. Ильи; ²Тбилисский государственный медицинский университет;
³Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

Ишемическая пенумбра приобрела центральное значение в современных представлениях о фокальных ишемических повреждениях головного мозга [1].

Наиболее характерными физиологическими признаками формирования зоны ишемического фокуса в результате окклюзии церебральных сосудов являются: а) падение кровотока ниже 20% от нормального уровня и б) стабильное повышение уровня внеклеточного калия, свидетельствующее о развитии аноксической деполяризации – признаке надвигающихся необратимых нарушений.

В отличие от описанной картины, в зоне пенумбры, т.е. в кортикальных областях, окружающих зону ишемического фокуса и, соответственно, расположенных несколько к периферии от нее, кровотока выше и составляет примерно 20-40% от нормы. В этих областях хотя и развивается электрическое молчание, но стабильного повышения уровня ионов калия, в отличие от центра ишемии, нет [1].

Таким образом, по такому параметру, как интенсивность местного кровотока, зона пенумбры характеризуется уровнем, находящимся ниже порога, достаточного для развития

электрического молчания, однако выше порога, необходимого для наступления необратимых, тотальных нарушений ионного гомеостаза [4]

Несмотря на принципиальную значимость детального изучения процессов, протекающих в зоне пенумбры с момента наступления ишемического инсульта, на сегодняшний день информация о них носит лишь предварительный характер и совершенно недостаточна для четкого понимания сути развивающихся фокальных ишемических повреждений. В более или менее упорядоченном виде эта информация может быть изложена следующим образом:

- на ранних этапах развития ишемии геометрические размеры пенумбры имеют существенное значение. Точные расчеты, проведенные посредством имидж-анализа показали, что пенумбра охватывает площадь более половины всего ишемического повреждения [17];

- пенумбра может быть идентифицирована по уровню местного кровотока, который должен находиться в относительно узком диапазоне, примерно, как было указано выше, в диапазоне 20-40% от нормального уровня [10]. Это, по сути дела, не очень многим превосходит уровень кровотока в центре ишемического повреждения. Исходя из того, что ауторегуляторные механизмы кровоснабжения в ишемических зонах головного мозга нарушены и не функционируют, состояние нервной функции в пенумбре является весьма чувствительным к малейшим изменениям перфузионного давления [15], результатом чего является, что пенумбра относится к зоне нестабильных состояний и потенциальный риск необратимых повреждений очень высок;

- электрофизиологически пенумбра носит динамический характер. Она является зоной возобновляющихся деполяризации, определяемых как переходными отрицательными сдвигами постоянного потенциала (DC) коры, так и временными повышениями уровня калия. Феномен ишемической деполяризации к настоящему времени документально подтвержден в экспериментальных исследованиях [3].

В отличие от известного феномена распространяющейся депрессии, ишемическая деполяризация возникает не на поверхности, а внутри кортикальных зон, в которых уровень кровотока понижен до критического уровня и в ответ на электрофизиологический стимул система ее регуляции не может реагировать адекватным повышением кровотока. Соответственно, тканевое напряжение кислорода, которое в нормальном мозге повышается во время распространяющейся депрессии, в условиях ишемической деполяризации понижается [3]. Ишемическая деполяризация является разрушительной для зоны пенумбры. Показано, что при гипотермии, которая как известно уменьшает степень ишемической деполяризации, объем инфаркта уменьшается [9].

- Ишемическая пенумбра в метаболическом аспекте является весьма нестабильной зоной. Измерения в ткани пенумбры во время реверсивных волн деполяризации выявили снижение уровней коркового аденозинтрифосфата (АТФ) и фосфокреатина до 50% и полное их отсутствие при терминальной аноксической деполяризации [16].

- Ишемическая пенумбра является зоной тяжелого метаболического стресса, что явствует из экспериментальных исследований по изучению степени сопряженности местного кровотока и потребления глюкозы на ранних этапах (первые часы) после окклюзии церебральных сосудов [8]. Несмотря на пониженный местный кровоток в пенумбре на раннем этапе имеется нормальный или даже повышенный (фокально) уровень потребления глюкозы. Эта неадекватная

метаболическая активность в пенумбре, видимо, обусловлена необходимостью синтеза АТФ для восстановления ионного гомеостаза, нарушенного ишемической деполяризацией.

- *Время существования пенумбры ограничено.* Измерения интенсивности метаболизма глюкозы и локального кровотока, проведенные 1 час спустя после двухчасовой окклюзии средней мозговой артерии, показали резкое подавление метаболизма глюкозы [8]. В секвенциальном позитронно эмиссионном томографическом (ПЭТ) исследовании при окклюзии средней мозговой артерии у кошек выявлена повышенная экстракция кислорода, указывающая на рассогласование между кровотоком и метаболизмом кислорода на локальном уровне, которая присутствовала в течение первых 4-х часов и исчезла через 18-24 часов [5].

Таким образом, терапевтическое окно для проведения реперфузии при ишемическом инсульте весьма ограничено. В бодрствующих приматах (с мониторингом локального мозгового кровотока) временная окклюзия средней мозговой артерии привела к необратимому повреждению в тех локусах, в которых кровоток упал ниже 0.1-0.12 мл/г/мин, а при перманентной окклюзии - ниже 0.17-0.18 мл/г/мин [6]. В исследованиях на кошках и крысах получены более согласованные данные: оказалось, что окклюзия средней мозговой артерии в течение 3-4 часов индуцирует инфаркт, соизмеримый с возникающим при перманентной окклюзии [12].

На основании приведенных данных, следует заключить, что для достижения успешного результата имеется 3-4-часовой диапазон времени, в течение которого должна быть проведена реперфузионная терапия.

В явном конфликте с приведенным выше материалом находятся данные серийных ПЭТ пациентов с ишемическим инсультом. Они свидетельствуют, что даже спустя 17 часов после наступления инсульта в зоне пенумбры в значительной части ткани головного мозга уровни местного кровотока и экстракции кислорода все еще находятся выше порога жизнеобеспечения [17].

Более того, есть исследования, авторы которых утверждают, что в пограничной ишемии зоне, т.е. в пенумбре, метаболически жизнеспособная ткань потенциально может существовать, по крайней мере, в течение 48 часов после наступления инсульта [5]. Несмотря на терапевтический оптимизм, внушаемый указанными исследованиями, данные тех же авторов наглядно демонстрируют, что повышенная экстракция кислорода, наблюдаемая при ПЭТ обследованиях за период 7-18 часов после инсульта, не может предполагать гарантированную жизнеспособность ткани [5] и можно совершить большую ошибку, надеясь на достижение успешного результата (в смысле обеспечения метаболической жизнеспособности ткани) при проведении интенсивного терапевтического воздействия лишь спустя 4-6 часов после наступления инсульта.

Практически, во всех экспериментальных исследованиях ишемического инсульта, проведенных на животных до 1987 года, никто не предполагал, что температура головного мозга во время ишемии может меняться независимо от температуры тела. Опыты, как правило, проводились с измерением ректальной температуры и лишь относительно недавно выявлено, что даже незначительные изменения температуры головного мозга могут оказать существенное воздействие на развитие ишемического инсульта. Например, при глобальном ишемическом инсульте переднего мозга, длящегося 5-20 минут, ожидаемые экстенсивные повреждения наиболее ранимых нейронных популяций в CA1 секторе гиппокампа,

существенно были предотвращены (более чем на 75%) понижением температуры внутри ишемической зоны лишь на 2-3 градуса Цельсия [13]. При временной фокальной церебральной ишемии (90-120 минут окклюзия средней мозговой артерии) даже незначительное снижение температуры (в зависимости от момента индуцирования гипотермии, ее длительности и пространственной протяженности) способно предотвратить развитие объема инфаркта на 50-80%. Оказалось, что интраишемическая гипотермия умеренной степени полностью подавляет массовое выделение глутамата в межклеточное пространство. Интересно, что даже пост-ишемическая умеренная гипотермия, индуцированная сразу же после глобального инсульта оказывает защитное действие на нейроны, имеющие короткий период выживания без нейрорпатологического вмешательства [9]. Задержка процесса гибели клеток в результате постишемической гипотермии, по всей вероятности, предоставляет широкие возможности для увеличения терапевтического окна и проведения таких дополнительных мер, как запоздалое применение антагонистов NMDA рецепторов или сквенджеров свободных радикалов.

Исследования эффекта повышения температуры при глобальной ишемии показали, что увеличение температуры с 37 до 39°C влечет за собой: 1) чрезмерное распространение ишемического повреждения даже на те зоны головного мозга, которые, обычно, в аналогичных условиях не подвержены патологическим изменениям; 2) ускорение процесса развития патологических изменений и 3) многофокальное нарушение гематоэнцефалического барьера [11].

Эти экспериментальные наблюдения стимулировали создание клинических протоколов для пациентов с ишемическими нарушениями, предусматривающих измерение температуры мозга и дали импульс разработке методов по применению умеренной гипотермии для лечения острых травматических поражений головного мозга. На сегодняшний день можно утверждать, что клиницистам уже хорошо известна необходимость предупреждения малейшего повышения температуры головного мозга при инсультах или травмах головного мозга. Возможность неинвазивного контроля температуры головного мозга предоставляет метод магнитно-резонансного имиджинга.

Первые значимые данные в исследованиях церебральной ишемии получены благодаря использованию методов молекулярной биологии. В частности, существенные сдвиги в понимании механизмов развития ишемических повреждений достигнуты в экспериментах на трансгенных и нокаутированных мутантах-мышях. В этом аспекте можно привести несколько ярких примеров: исследования ишемических механизмов на трансгенных мышях показали важнейшую роль свободных кислородных радикалов в развитии ишемических повреждений [14]. В другом исследовании на мутантах (нокаутированные мыши) с нарушением экспрессии нейронной изоформы фермента синтазы оксида азота размеры ишемических повреждений были намного меньше в сравнении с нормальными животными и мыши мутанты проявляли гораздо меньший неврологический дефицит [2]. В отличие от этого нокаутированная мышь с нарушением экспрессии не нейрональной, а эндотелиальной формы синтазы оксида азота имела инфаркт гораздо больших размеров [2].

Исследования, аналогичные указанным, дают однозначный ответ на некоторые аспекты функционирования механизмов развития ишемии.

Существует традиционный взгляд, что во время ишемии (глобальной или локальной) стимулируется процесс некроза и нейроны гибнут из-за дефицита кислорода и глюкозы. Однако

имеются и данные, которые показывают, что в некоторых ситуациях, ишемические нейроны могут подвергаться также и апоптозу – активному, генетически регулируемому процессу «программируемой гибели клеток» аналогично тому, что происходит при нормальном эмбриональном развитии и инволюционных атрофических процессах [7], однако эти данные требуют дальнейших исследований и уточнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baron JC. Protecting the ischaemic penumbra as an adjunct to thrombectomy for acute stroke. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14(6):325-337.
2. Chen Zhou-qing, Ru-tao Mou, Dong-xia Feng, Zhong Wang, M.D., Gang Chen, The role of nitric oxide in stroke *Med Gas Res.* 2017; 7(3): 194–203.
3. Ehling Petra, Eva Göb, Stefan Bittner, Thomas Budde, Andreas Ludwig, Christoph Kleinschnitz, Sven G Meuth. Ischemia-induced cell depolarization: does the hyperpolarization-activated cation channel HCN2 affect the outcome after stroke in mice? *Exp Transl Stroke Med.* 2013; 5: 16.
4. Fisher M, Bastan B. Identifying and utilizing the ischemic penumbra. *Neurology.* 2012; 25, 79 (13 Suppl 1): 79-85.
5. Heiss W., Graf R., Wienhard K. Dynamic penumbra demonstrated by sequential multitracer PET after middle cerebral artery occlusion in cats. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.*, 1994, 14, 892-902.
6. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981; 54: 773–82.
7. Kaczanowski S. Apoptosis: its origin, history, maintenance and the medical implications for cancer and aging. *Physical Biology.* OPEN ACCESS, 2016; 13: 031001
8. Kate M, Wannamaker R., Kamble H., et al., Penumbra Imaging-Based Thrombolysis with Tenecteplase Is Feasible up to 24 Hours after Symptom Onset. *J Stroke.* 2018; 20 (1): 122-130
9. Lee JH, Yoon EJ, et al. Hypothermia inhibits the propagation of acute ischemic injury by inhibiting HMGB1. *Mol Brain.* 2016; 9: 81.
10. Lin L, Bivard A, Krishnamurthy V, et al. Perfusion to Quantify Acute Ischemic Penumbra and Core. *Radiology.* 2016; 279 (3): 876-87.
11. Masuda Hiroshi, Shogo Hirota, Akira Ushiyama, Akimasa Hirata, Takuji Arima, Hiroki Kawai, Kanako Wake, Soichi Watanabe, Masao Taki, Akiko Nagai, Chiyoji Ohkubo. No Dynamic Changes in Blood-brain Barrier Permeability Occur in Developing Rats During Local Cortex Exposure to Microwaves. *In Vivo* 2015; 29 (3): 351-357.
12. Memezawa H., Smith M., Siesjo B. Penumbra tissues salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1992; 23: 552-559.
13. Minamisawa H., Smith M., Siesjo B. The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10, and 15 minutes of forebrain ischemia. *Ann. Neurol.*, 1990; 28: 26-33.
14. Ming-Shuo Sun, Hang Jin, Xin Sun, Shuo Huang, Fu-Liang Zhang, Zhen-Ni Guo, Yi Yang. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018; Article ID 3804979, 17 pages.
15. Robert W. Regenhardt, Alvin S. Das, Christopher J. Stapleton, Ronil V. Chandra, James D. Rabinov, Aman B. Patel, Joshua A. Hirsch, Thabele M. Leslie-Mazwi. Blood Pressure and Penumbra Sustenance in Stroke from Large Vessel Occlusion. *Front Neurol.* 2017; 8: 317.

16. Ullah G, Wei Y, Dahlem MA, Wechselberger M, Schiff SJ. The Role of Cell Volume in the Dynamics of Seizure, Spreading Depression, and Anoxic Depolarization. *PLoS Comput Biol.* 2015; 14, 11(8): e1004414.
17. Yu Yannan, Quan Han, Xinfu Ding, Qingmeng Chen, Keqi Ye, Sheng Zhang, Shenqiang Yan, Bruce C. V. Campbell, Mark W. Parsons, Shaoshi Wang, Min Lou. Defining Core and Penumbra in Ischemic Stroke: A Voxel- and Volume-Based Analysis of Whole Brain CT Perfusion. *Sci Rep.* 2016; 6: 20932.

SUMMARY

SOME PHYSIOLOGICAL PROCESSES IN ISCHEMIC PENUMBRA OF THE BRAIN (REVIEW)

¹Chlikadze N., ^{1,3}Solomonias R., ²Shukakidze A., ²Arabuli M., ³Mitagvaria N.

¹Ilya State University; ²Tbilisi State Medical University; ³I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

The zone of penumbra in ischemic brain tissue lies below the local cerebral blood flow threshold for electrocortical silence but above that for anoxic depolarization and massive ionic dyshomeostasis. Conflicting data concerning the width of therapeutic window in which successful reperfusion of blood still is possible, are cited in this paper.

The role of temperature in development of ischemic stroke is also considered. There are data that even small degrees of brain temperature alterations crucially affect the outcome of ischemic insults. The lowering of intracerebral brain temperature by just 2 to 3°C is capable of diminishing the volume of infarction up to 70 to 80%. Hypothermia modifies a variety of intracellular processes and markedly delaying the process of cell death, hypothermia appears to widen the therapeutic window.

Keywords: ischemic penumbra, blood flow, hypothermia, hyperthermia, brain.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ЗОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ ПЕНУМБРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР)

¹Чликадзе Н.Г., ^{1,3}Соломония Р.О., ²Шукакидзе А.А., ²Арабули М.Б., ³Митагвария Н.П.

¹Государственный университет им. Ильи; ²Тбилисский государственный медицинский университет; ³Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

Ишемическая пенумбра головного мозга по такому показателю, как интенсивность местного кровотока характеризуется уровнем, находящимся ниже порога развития электрического молчания, однако выше порога развития необратимых, то-

тальных нарушений ионного гомеостаза. В работе приводятся противоречивые данные касательно «терапевтического окна», в течение которого возможно провести успешную реперфузионную терапию.

Обсуждается также роль температурного фактора в развитии ишемического инсульта. При временной фокальной церебральной ишемии снижение температуры способно предотвратить рост объема инфаркта в 70-80%. Выявлено, что интраишемическая гипотермия умеренной степени полностью подавляет массовое выделение глутамата в межклеточное пространство. Повышение температуры на 2-3°C влечет за собой ускорение процесса развития патологических изменений и многофокальное нарушение гематоэнцефалического барьера с распространением ишемического повреждения даже на те зоны головного мозга, которые в аналогичных условиях не подвержены патологическим изменениям.

რეზიუმე

თავის ტვინის ისქემიურ პენამბრას ზონაში მიმდინარე ზოგიერთი ფიზიოლოგიური პროცესები (ექსპერიმენტული მონაცემების მოკლე მიმოხილვა)

¹ნ. ჭლიკაძე, ¹რ. სოლომონია, ²ა. შუკაკიძე, ²მ. არაბული, ³ნ. მითაგვარია

¹ილიაუნის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

თავის ტვინის ისქემიური დაზიანების პენამბრის ზონას ახასიათებს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ინტენსივობის ისეთი დონე, რომელიც იწვევს ელექტრული “სიჩუმის” განვითარებას, მაგრამ აღემატება იმ ზღვარს, რომლის დაბლა ვითარდება იონური ჰომეოსტაზის შეუქცევადი, ტოტალური დარღვევები. სტატიაში მოყვანილია მრავალი ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემი იმ “თერაპიული სარკმლის” შესახებ, რომელშიც იშემიური ინსულტის შემდეგ ჯერ კიდევ შესაძლებელია წარმატებული რეპერფუზიული თერაპიის ჩატარება.

განხილულია აგრეთვე ტემპერატურული ფაქტორის როლი იშემიური ინსულტის განვითარებაში. მოყვანილია მონაცემები, რომლებიც მოწმობენ, რომ დროში განსაზღვრული ფოკალური იშემიისას ტემპერატურის დაქვეითებას შეუძლია მნიშვნელოვნად (70-80%-ით) შეამციროს განვითარებული ინფარქტის მოცულობა. გაიკვია, რომ ზომიერი ინტრაიშემიური ჰიპოთერმია სრულად თრგუნავს გლუტამატის მასიურ გამოსვლას უჯრედშორის სივრცეში.

ტემპერატურის ორგანულად დაზიანების მატებაც კი გლობალური ისქემიის პირობებში იწვევს ჰემატოენცეფალური ბარიერის მრავალფოკალურ დარღვევას და იშემიური დაზიანების ინტენსიურ გაგრძელებას თავის ტვინის იმ ზონებში, რომლებიც ანალოგიურ პირობებში არ განიცდიან პათოლოგიურ ცვლილებებს.

ИТЕРАТИВНЫЙ ПОДХОД К ЦЕНООБРАЗОВАНИЮ НА ЛАБОРАТОРНЫЕ УСЛУГИ ПРИ ПРЕДОСТАВЛЕНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (КОПРОПРОТОЗОСКОПИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НА ЛЯМБЛИОЗ)

¹Бодня Е.И., ²Марченко О.С., ³Шевченко Л.С., ¹Бодня И.П., ¹Кадельник Л.А.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины;

²Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

В современный период, по данным Минздрава Украины, около 70% всех клинических решений в медицине основаны на результатах лабораторных исследований, а для инфекционных заболеваний этот показатель приближается к 100% [12]. Таким образом, эффективное осуществление медицинской реформы в Украине, направленной на всестороннее совершенствование здравоохранения, зависит от широкого доступа населения к качественным лабораторным исследованиям, одним из факторов обеспечения которого является экономически обоснованное ценообразование на основе оптимизации соотношения «цена-качество».

Профилактика, диагностика и лечение лямблиоза основаны на лабораторных исследованиях, в цене которых должны найти свое концентрированное отражение их качество, социальная значимость и экономическая обоснованность. Актуальность и практическое значение решения этой проблемы обусловлены, во-первых, необходимостью разработки экономически обоснованных тарифов на медицинские услуги по программе государственных гарантий медицинского обслуживания населения, в которой указан «перечень и объем медицинских услуг (включая медицинские изделия) и лекарственных средств, полную оплату предоставления которых пациентам государство гарантирует за счет средств Государственного бюджета Украины согласно тарифу для профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в связи с болезнями, травмами, отравлениями и патологическими состояниями, а также в связи с беременностью и родами» [10]. Необходимо отметить, что с 1 января 2018 года осуществляется программа государственных гарантий медицинского обслуживания населения для первичной медицинской помощи, а с 1 января 2020 эта программа будет реализована для всех уровней медицинской помощи. Таким образом, разработка и внедрение тарифов на медицинские услуги является действенным экономическим инструментом обеспечения эффективности программы медицинских гарантий по всем уровням и видам медицинского обслуживания.

Во-вторых, обязанностями семейного врача являются координация и организация выполнения лабораторных исследований и их проведения [4], что требует разработки экономических основ определения уровня оплаты этих видов медицинского обслуживания.

В-третьих, в Законе Украины «О государственных финансовых гарантиях медицинского обслуживания населения» установлено, что тариф на медицинские услуги, связанные с предоставлением первичной медицинской помощи, состоит из двух частей: ставки оплаты медицинской услуги и ставки оплаты диагностических услуг, в том числе лабораторных исследований [10]. Таким образом, установление экономически обоснованных тарифов на медицинские услуги прямо зависит от ценообразования на лабораторные исследования.

В-четвертых, медицинская реформа предусматривает предоставление широкого спектра платных медицинских услуг, что также актуализирует проблему ценообразования на лабораторные исследования в сфере паразитологии.

В современный период в научных и методических источниках, в которых анализируются расходы, результаты и цены лабораторной диагностики лямблиоза, как правило, не учитывается объективная необходимость осуществления нескольких повторных исследований, поскольку первый анализ, который может иметь отрицательный результат, не является абсолютно достоверным для верификации заболевания лямблиозом. Необходимость повторности анализов актуализирует разработку и применение итеративного подхода к ценообразованию на лабораторные исследования лямблиоза.

Целью исследования явилось обоснование теоретико-методических основ ценообразования на лабораторные услуги по диагностике лямблиоза с учетом их итеративности и особенностей применяемых в настоящее время методов паразитарных исследований.

В последние годы существенно пересматривается социальная значимость диагностики паразитарных болезней [1,2,9,13-15]. Кишечные протозоозы, прежде всего лямблиоз, даже в форме носительства могут создавать вторичные иммунодефицитные состояния, усиливать эпидемиологически неблагоприятную ситуацию относительно кишечных бактериозов, снижать эффективность вакцинопрофилактики. Лямблиоз распространен повсеместно. По данным ВОЗ, в мире лямблиозом ежегодно поражается около 500 млн населения, у 500 тыс. из них заболевание имеет проявления в манифестной форме. В Украине показатели заболеваемости населения лямблиозом по сей день остаются на высоком уровне, превышая показатели ведущих стран Европы в десятки раз [10].

Лямблиоз, как и многие другие паразитарные болезни, может иметь субклиническое течение, что затрудняет диагностику и лечение. Многочисленные научные публикации, появившиеся за последние 5-10 лет, посвящены, в основном, детскому лямблиозу. По данным ВОЗ, поражение лямблиями детского населения планеты выше взрослого в 5-6 раз, зарегистрированы случаи заболевания даже у новорожденных.

В последнее время большое значение придается водному пути передачи лямблиоза. Особое значение для распространения лямблиоза имеет высокая устойчивость цист лямблий к хлору. Поэтому даже вода из водопровода, которая отвечает санитарным показателям и требованиям нормативных документов относительно микробного загрязнения, может служить фактором передачи лямблий.

Лямблии имеют особую значимость в формировании у детей аллергических дерматитов. При длительной персистенции лямблий в организме ребенка формируются устойчивые изменения кожи с инфильтрацией, пигментацией, фолликулярным гиперкератозом. Лямблии выявляются у 69% детей с аллергическими дерматитами [2,7]. Многими авторами признается возможность развития на фоне инфицирования лямблиями бронхиальной астмы. Некоторые исследователи регистрируют при лямблиозе эозинофильные инфильтраты в легких, некоторые пациенты отмечают боль в суставах, у большинства больных указанные признаки исчезают после проведения противопаразитарной терапии.

Клиническая картина лямблиоза может характеризоваться клиническими признаками поражения кожи, пищеварительной, сердечно-сосудистой и нервной систем, что требует от клиницистов критического подхода к оценке симптомов у больных лямблиозом.

Поскольку лямблиоз не сопровождается развитием патномоничных признаков, врач на основании клинических данных может поставить только предварительный диагноз. Верификация заболевания возможна при использовании дополнительных методов исследования. Так, паразитологическая диагностика основывается на прямом обнаружении и идентификации лямблий в кале или дуоденальном аспирате.

Распространенное в литературе прошлых лет мнение о возможности сосуществования лямблий и человека по типу симбиоза (лямблионосительство), что предполагает адаптацию организма человека к паразиту, в современных условиях, неактуально. Сегодня общепринятой считается точка зрения о необходимости эрадикации лямблиозной инфекции независимо от наличия клинических проявлений заболевания.

Хотя лямблиоз известен уже в течение длительного времени, существуют серьезные проблемы в его диагностике. В последние годы активно проводятся исследования по разработке более эффективных методов диагностики лямблиоза. С этой целью используют выявление специфических антигенов в фекалиях и специфических антител в сыворотках крови. Чувствительность и специфичность таких методов варьирует в зависимости от состава и качества использованных для их конструирования антигенов лямблий или антител к ним. Существует проблема перекрестных реакций антигенов лямблий с другими паразитарными и соматическими антигенами, которые дают ложноположительные результаты.

По данным отечественных и зарубежных исследователей, в клинике лямблиоза можно выделить 4 основных синдрома: болевой, диспепсический, астено-невротический и аллергодерматический [3,8,14]. Лямблиоз может иметь субклиническое или бессимптомное течение. В клиническом течении выделяют острую и затяжную рецидивирующую (хроническую) формы.

Ценообразование на лабораторные исследования лямблиоза зависит от нескольких факторов. Среди них:

1) метод диагностики. В современных лабораториях распознавание простейших, в том числе лямблий, проводят, используя нативный мазок, обработанный раствором Люголя (НС), и метод эфир-формалинового обогащения (ЭФО).

Достоинствами первого метода является простота исполнения и возможность обнаружения в цистах значимых морфологических деталей. Однако, при исследовании фекалий методом нативного мазка, окрашенного раствором Люголя, вегетативные стадии лямблий практически не проявляются, что затрудняет дифференциацию их от других простейших (бластоцисты, грибы рода *Candida*, *Ent. Coli*).

Метод обогащения основан на концентрации цист простейших в пробах кала и устранении фекальных частиц. Процедуре обогащения могут подвергаться как свежие фекалии, так и материал из консервантов. Преимуществом метода является его доступность и достаточно высокая информативность. Он позволяет выявлять инвазии с высокой, средней и низкой интенсивностью, а также является эффективным при исследовании фекалий из консервантов. В консервирующей жидкости Турдиева цисты простейших сохраняют свою морфологическую структуру в течение 6 месяцев. Это позволяет исследовать материал через длительное время после полу-

Таблица. Цены на лабораторные исследования лямблиоза и гельминтоза в Украине (2018)

Наименование лабораторий	Сеть лабораторий	Цены на лабораторные исследования (грн)		Применяемые методы диагностики		Количество и периодичность анализов
		Гельминтоз	Лямблиоз	НМ	ЭФО с использованием консерванта	
«Synevo»	Всеукраинская	120	120	+	-	1 раз в неделю в течение месяца
«Astra Dia»	Закарпатская область (лабораторный центр - Ужгород)	80	220	+	-	1 раз
«ДЕЛА»	Киев, Киевская область, Днепро, Кривой Рог, Кропивницкий, Николаев, Житомир, Белая Церковь	140	140	+	-	1 раз
«ЛАКМУС»	Западная Украина (Волынская и Ровенская область, Житомир)	Анализ кала на яйца гельминтов и цисты простейших (система Parasep **) – 120		-	+	1 раз
«Invivo»	Одесская, Харьковская, Житомирская области	Гельминты и простейшие – 100	200	+	-	1 раз
«Аналитика»	Харьков	100	100	+	-	1 раз

* - Фекалии после дефекации отбирают из разных участков в количестве не менее 10г (объем примерно от чайной до столовой ложки) и помещают в специальный контейнер для забора кала, в котором содержится консервант желтого цвета.

** - Parasep - одноразовые концентраты для кишечных паразитов, предназначенные для их концентрирования методом центрифугирования и фильтрации через специализированный фильтр Джерела [11]

чения его от больного и также дает возможность накапливать фекалии в течение нескольких дней. Недостатком является то, что при попадании в консервант трофозоиты погибают. Кроме того, исследование является более трудоемким и дорогим, чем метод нативного мазка, окрашенного раствором Люголя. Достаточно высокая эффективность позволяет использовать его в практическом здравоохранении, хотя по ряду обстоятельств метод пока не получил широкого распространения;

2) затратность и результативность выбранного метода диагностики. На практике лабораториями Украины этот критерий почти не учитывается, о чем свидетельствуют данные таблицы. Цены на анализы лаборатории «Лакмус», применяющей метод ЭФО, и лаборатории «Synexo» (метод НС) одинаковые – 120 грн. Более того, хотя метод ЭФО является более затратным, цены на диагностику методом НС в лабораториях «Astra Dia», «ДЕЛА» выше - 220 грн. и 140 грн., соответственно.

3) итеративность (повторность, кратность циклов). Следует отметить, что лабораторное исследование лямблиоза, как любая медицинская услуга, имеет определенный жизненный цикл, модель которого может быть линейной или итеративной.

Линейный жизненный цикл лабораторных исследований охватывает следующие стадии: получение материала - исследование - положительный/отрицательный результат. При положительном результате необходима повторных исследований отсутствует, однако возможна ситуация, когда получен отрицательный результат, достоверность которого вызывает определенные сомнения, но пациент не соглашается на повторный анализ. Линейность жизненного цикла лабораторных исследований находит свое отражение в практике установления единой цены на лабораторную диагностику лямблиоза, независимо от кратности исследований (таблица). Именно, линейный подход на сегодняшний день является приоритетным в ценообразовании на лабораторные услуги по диагностике лямблиоза в Украине.

Итеративный жизненный цикл лабораторных исследований лямблиоза включает несколько линейных циклов и завершается получением достоверного (положительного / отрицательного) результата – верификацией диагноза. В современный период остается дискуссионным вопрос о кратности проведения копропротозооскопического исследования для верификации лямблиоза. Одни авторы считают вполне достаточным трехкратное исследование кала [3,6], другие - до семи раз [13,15]. Согласно данным таблицы, лаборатория «Synexo» применяет четырехкратное проведение исследования.

Согласно результатам исследования Л.А. Кадельник [6], для верификации лямблиоза наиболее оптимальным с клинической точки зрения является именно трехразовое копропротозооскопическое исследование. «... в первом анализе кала цисты лямблий оказывались в 54,3±3,9% случаев. Проведение двукратного исследования для верификации диагноза увеличивало долю выявления на 25,6±3,4% (p<0,001). Трехразовое обследование увеличивало удельный вес положительных результатов до 98,2±1,0%, т.е. дополнительно обнаружено еще 18,3±3,0% больных (p>0,05). При четырехкратном исследовании относительное число положительных результатов увеличилось до 99,4±0,6%, а при пятикратном достигло 100%. Прирост числа пациентов с выявленными цистами лямблий составил при переходе от одно- до двукратного исследования 25,6% (p<0,001), а при переходе от двух до трехкратного - 18,3% (p<0,001). Увеличение числа

лиц с выделенными цистами лямблий в четвертом и в пятом анализах составило соответственно 1,2% и 0,6% (p>0,05 и p<0,05, соответственно)».

Итеративность диагностики лямблиоза является объективной необходимостью для верификации этого заболевания. Следовательно, ценообразование на лабораторные исследования должно стимулировать пациента к осуществлению и оплате повторных анализов. Но для пациента это дополнительные расходы, которые не гарантируют результат.

Опираясь на исследования Л. А. Кадельник [6], целесообразным является определение траектории цены на лабораторные исследования лямблиоза в соответствии с их итеративностью и на основе минимаксного подхода (рис.). При этом следует совмещать несколько методов ценообразования: ценностный, затратный и рыночный

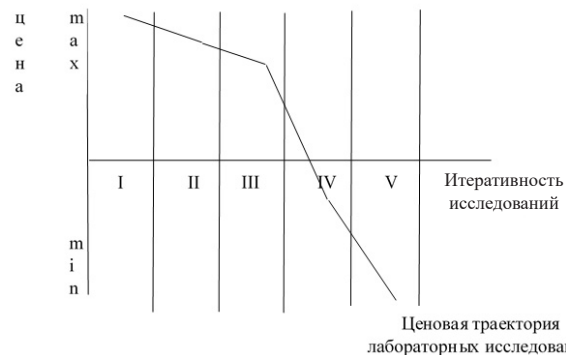


Рис. Траектория цены на лабораторные исследования лямблиоза в соответствии с итеративным и минимаксным подходами к ценообразованию

Ценность лабораторного исследования для пациента определяется его результативностью относительно верификации диагноза. Однако, отсутствие в первом и втором циклах положительного результата и получение сомнительного отрицательного результата существенно снижают оценку пациентом качества лабораторных исследований. Ситуацию исправляют именно итеративный и минимаксный подходы к ценообразованию, учитывающие циклическую потерю ценности услуги, которая ощущается пациентом: ценовая траектория демонстрирует постепенное снижение цены в зависимости от итеративности исследования (рис.).

Затратный метод (себестоимость+прибыль) при этом ориентируется на обеспечение экономической эффективности и прибыльности лаборатории. Значимым является определение базовой цены, которая обеспечивает безубыточность и определенный уровень рентабельности лабораторных исследований, и на ее основе – процент отклонения от ее значения максимальной и минимальной цены циклов. Проведенный анализ показывает, что минимаксный подход обеспечивает высокий уровень экономической эффективности лабораторных исследований в отличие от применения постоянной базовой цены. Во-первых, минимаксный подход стимулирует пациентов к совершению нескольких циклов исследования, то есть услуг предоставляется больше. Во-вторых, максимальные цены применяются на первом и втором циклах, которые выбирает большинство пациентов, а минимальные цены - на третьем и последующих циклах. В результате, подавляющее большинство услуг оценивается не по базовой (средней), а по максимальной цене.

Рыночный метод обеспечивает соответствие цены спросу на лабораторную диагностику лямблиоза в определенном

регионе или рыночном сегменте, а также ориентацию на цены конкурентов.

Выводы. Ценообразование на лабораторные исследования лямблиоза должно учитывать следующие основные факторы:

1) жизненный цикл лабораторной диагностики лямблиоза, интеративная модель которого отражает кратность проведения копропротозооскопического исследования для верификации заболевания. Итеративный жизненный цикл лабораторных исследований лямблиоза включает несколько линейных циклов и завершается получением достоверного (положительного / отрицательного) результата;

2) особенности применения, затратность и результативность методов диагностики лямблиоза - нативного мазка, обработанного раствором Люголя, и эфир-формалинового обогащения.

Определение траектории цены на лабораторные исследования лямблиоза в соответствии с их итеративностью и минимаксным подходом позволяет реализовать следующие цели лабораторных исследований лямблиоза и лабораторий, которые их осуществляют:

- достижение высокого качества и результативности диагностики лямблиоза;
- стимулирование пациентов к повторным анализам, что необходимо для достижения достоверного результата исследования лямблиоза;
- компенсация затрат на оказание лабораторных услуг, обеспечение получения определенной прибыли;
- обеспечение конкурентоспособности на национальном и региональных рынках услуг лабораторной диагностики лямблиоза;
- формирование у пациентов представления относительно высокого качества и ценности для них услуг лаборатории, ее высокой профессиональной репутации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдюхина Т. И., Константинова Т. Н. Энтеробиоз. Клиника, диагностика, лечение, эпидемиология, профилактика. – М., 2003. – 56с.
2. Бодня К. І. Діагностика та лікування паразитарних інвазій у дітей // Сучас. гастроентерол. – 2006. – № 6. – С. 64–67.
3. Бодня К. І., Мочалова Г.О., Кадельник Л.О. Лямбліоз: обстеження і терапія хворих у сучасних умовах // Актуальна інфектологія. – 2015. – № 1. – С. 27-33.
4. Від профілактики до лабораторних досліджень: які обов'язки покладаються на лікаря первинної ланки. URL: <https://www.5.ua/suspilstvo/vid-profilaktyky-do-laboratorykh-doslidzen-iaki-oboviazky-pokladaiutsia-na-likaria>
5. Дем'яненко В. В., Шкільна М. І. Лямбліоз: оцінка методів діагностики лямбліозної інвазії // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 3 (48). – С. 21–23.
6. Кадельник Л.О. Клініко-статистичне та клініко-економічне обґрунтування оптимальної кратності копропротозооскопічного дослідження при лямбліозі // Ювілейні читання, присвячені 70-річчю Українського наукового товариства паразитологів та 110-річчю з дня народження академіка НАН України О. П. Маркевича (Київ, 5 листопада 2015 р.): тези доповідей. К., 2015. – 81 С.
7. Коваль Г. М., Поляк М. А., Мальчицкий М. С. Клініко-епідеміологічні аспекти лямбліозу у дітей м. Ужгород, шляхи корекції // Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики – сімейної медицини. – 2013. – № 2. – С. 15-18.

8. Крамарев С. А. Лямблиоз (клиническая лекция) // Современ. педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 161–164.

9. Посохов П.С., Паршина Е.А. Гельминтозы человека. Схемы жизненных циклов возбудителей. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2006. – 40 с.

10. Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення: Закон України від 19.10.2017 р. № 2168-VIII. URL: <https://www.apteka.ua/article/440624>.

11. Сайти лабораторій, що здійснюють дослідження лямбліозу та гельмінтозу в Україні: <https://www.synevo.ua/uk/>; <https://astra-dia.ua>; <https://dila.ua>; <http://www.lacmus.com.ua/ua>; <http://ontislab.od.ua/>; <http://analitika-lab.com.ua/>.

12. Українські лабораторії працюватимуть за міжнародними стандартами. URL: <http://moz.gov.ua/article/news/ukrainski-laboratorii-pracjuvatimut-za-mizhnarodnimi-standartami>.

13. Шкільна М. І. Лабораторна діагностика лямбліозу // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 4. – С. 43–46.

14. Di Prisco M. Association between giardiasis and allergy / M. Di Prisco, J. Hagel, R. Lynch et al. // Arm. Allergy Asthma Immunoe. – 1998. – Vol. 81, – № 3. – P.261-265.

15. Soltys B.J. Giardia lamblia: cell biology and microscopy of one of the most primitive eukaryotes / B.J. Soltys, R.S. Gupta // Journal of Eukaryotic Microbiology. – 2001. – Vol. 41. – P. 625-632.

SUMMARY

THE ITERATIVE APPROACH TO PRICING LABORATORY SERVICES FOR THE PROVISION OF MEDICAL AID (COPROCYCOSPICAL EXAMINATION ON LYAMBLIOSIS)

¹Bodnya K., ²Marchenko O., ²Shevchenko L., ¹Bodnya I., ¹Codeline L.

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine; ²Yaroslav Mudryi National Law University, Kharkiv, Ukraine

The purpose of the study was to substantiate the theoretical and methodical principles of pricing for laboratory services in the diagnosis of giardiasis, taking into account their iterability and peculiarities of parasitic research methods.

The methods of laboratory study of gum disease of native smear, treated with Lyulol solution, and ether-formalin enrichment on the criteria of their quality and effectiveness are analyzed. On the basis of the study of the effectiveness of the first and repeated analyzes, the conclusion on the iterative nature of laboratory studies of giardiasis and the effectiveness of the use of an iterative approach to the determination of prices for laboratory services is substantiated.

The approaches to pricing laboratories providing diagnostic services for giardiasis in Ukraine are analyzed. The necessity of applying the price trajectory for laboratory diagnosis of giardiasis on the basis of multiplicity of researches (interactive approach) and the determination of the minimum and maximum price levels (the minimax approach) is proved.

The main factors of pricing for laboratory diagnostics of giardiasis are identified and characterized: iterative research, economic efficiency, social value, value for the patient, competitiveness and reputation.

Keywords: iterativity, life cycle of laboratory studies on giardiasis, pricing, price trajectory, iterative and minimax approaches.

РЕЗЮМЕ

ИТЕРАТИВНЫЙ ПОДХОД К ЦЕНООБРАЗОВАНИЮ НА ЛАБОРАТОРНЫЕ УСЛУГИ ПРИ ПРЕДОСТАВЛЕНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (КОПРОПРОТОЗОСКОПИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НА ЛЯМБЛИОЗ)

¹Бодня Е.И., ²Марченко О.С., ³Шевченко Л.С.,
¹Бодня И.П., ¹Кадельник Л.А.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины; ²Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Целью исследования явилось обоснование теоретико-методических основ ценообразования на лабораторные услуги по диагностике лямблиоза с учетом их итеративности и особенностей методов паразитарных исследований.

Проанализированы методы лабораторного исследования нативного мазка лямблиоза, обработанного раствором Люголя, и эфир-формалинового обогащения согласно критериям их качества и результативности. На основе исследования результативности первого и повторных анализов, обоснован вывод об итеративности лабораторных исследований лямблиоза и эффективности применения итеративного подхода к определению цен на лабораторные услуги.

Проанализированы подходы к ценообразованию лабораторий, предоставляющих услуги по диагностике лямблиоза в Украине. Доказана необходимость применения траектории цен на услуги лабораторной диагностики лямблиоза на основе учета кратности исследований (итеративный подход) и определения минимального и максимального уровня цен (минимаксный подход).

Определены и охарактеризованы основные факторы ценообразования на услуги лабораторной диагностики лямблиоза: итеративность исследований, особенности методов диагностики, экономическая эффективность, социальное значение, ценность для пациента, конкурентоспособность и репутация.

რეზიუმე

სამედიცინო დახმარების აღმოჩენისას ლაბორატორიული მომსახურების ფასწარმოებისადმი იტერატიული მიდგომა (ლამბლიოზის კოპროპროტოზოზოლოგიური გამოკვლევა)

¹ე. ბოდნია, ²ო. მარჩენკო, ³ლ. შევჩენკო,
¹ი. ბოდნია, ¹ლ. კადელინიკი

¹უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; ²იაროსლავ მუდრის სახ. ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლამბლიოზის დიაგნოსტიკის ლაბორატორიული მომსახურების ფასწარმოების თეორიულ-მეთოდური საფუძვლების დასაბუთება, მათი იტერატიულობისა და პარაზიტარული კვლევების მეთოდების თავისებურებების გათვალისწინებით.

ხარისხისა და შედეგიანობის კრიტერიუმებზე დაყრდნობით, გაანალიზებულია ლუგოლის ხსნარით დაშუშავებული და ეთერ-ფორმალინით გამდიდრებული ლამბლიოზის ნატივი ნაცხის ლაბორატორიული გამოკვლევის მეთოდები. პირველი და განმეორებითი ანალიზების შედეგიანობის კვლევის საფუძველზე გამოტანილია დასკვნა ლამბლიოზის ლაბორატორიული კვლევის იტერატიულობის და ლაბორატორიულ მომსახურებაზე ფასის დადგენის იტერატიული მიდგომის ეფექტურობაზე.

გაანალიზებულია მიდგომები იმ ლაბორატორიების ფასწარმოების მიმართ, რომლებიც უკრაინაში აწარმოებენ ლამბლიოზის დიაგნოსტიკის უზრუნველყოფას. დასაბუთებულია ლამბლიოზის ლაბორატორიულ დიაგნოსტიკაზე ტრაექტორული ფასების გამოყენების აუცილებლობა, კვლევების მრავლობითობის გათვალისწინებით და ფასების მინიმალური და მაქსიმალური დონის განსაზღვრით. განსაზღვრულია და დახასიათებულია ფასწარმოების ძირითადი ფაქტორები ლამბლიოზის დიაგნოზის დადგენაზე ჩატარებული მომსახურების მიხედვით, კერძოდ, კვლევის იტერატიულობა, დიაგნოსტიკის მეთოდების თავისებურება, ეკონომიკური ეფექტურობა, სოციალური მნიშვნელობა, პაციენტისათვის ღირებულება, კონკურენტუნარიანობა და რეპუტაცია.

NEOCORTICAL IMPACT ON THE AUDIOGENIC SEIZURE ACTIVITY DEVELOPMENT

^{1,2}Barbakadze M., ¹Bilanishvili I., ^{1,3}Khizanishvili N., ²Dumbadze M., ¹Nanobashvili Z.

¹I.Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi; ²University Geomedi, Tbilisi;
³David Agmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia

The model of genetically epilepsy-prone animals is widely used in the studies of the epilepsy mechanisms. Out of genetically determined epilepsy models a special interest draws the model of audiogenic seizures, which does not require whatever additional intervention (e.g. pharmacological or/and electric stimulation), because epileptic responses are elicited by specific sensory stimulation only [1,3]. Besides, these models are useful for testing the antiepileptic drugs as well as for determining the share of those structures, which may take part in development or suppression of the seizure responses.

This strain of rats is divided into two groups – a) those, which at a single sonic stimulation develop fear responses and facial clonus; b) animals, in which single stimulation, along with the above reactions, elicits a wild running, jumping, the fore- and hind-paws myoclonus and rigidity of skeletal muscles. Wild running is a reliable component of an audiogenic seizure, regardless of the final severity level achieved. In the wild running phase, subjects run at full speed uncontrollably in the testing chamber some time after acoustic stimulation begins. The wild running

phase itself may consist of one or two distinct running bouts, and is typically considered to be part of the seizure progression. The brief period of inactivity separating wild running phases is proposed to represent a form of inhibition [3,9].

The wild running phase may give way to clonic or tonic-clonic convulsions.

Notwithstanding the fact that different formations of the central nervous system are recruited in audiogenic seizure reactions, critical importance for the manifestation of this type epilepsy is attributed to the inferior colliculus and brainstem reticular nuclei [6,9]. Significance of the diencephalic structures and the thalamic reticular nucleus, in particular for development and/or modulation of audiogenic seizures is ambiguous. The problem is important because the thalamic reticular nucleus is a key structure which regulates thalamo-cortical activity [5] and is involved in nonconvulsive (spike-wave) generalized epilepsy [10].

It has been established that activation of the thalamic reticular nucleus occurs by collaterals of thalamo-cortical relay, as well as by the cortico-thalamic neuronal axons [5]. At the same time, it is also remarkable that activation of thalamic reticular nucleus neurons by the axons of cortico-thalamic glutamatergic neurons is more effectively accomplished than that of the thalamic relay neurons. Corticothalamic fibers that arise from layer VI cells in the cerebral cortex branch to innervate neurons in the thalamic reticular nucleus and thalamocortical relay neurons in the underlying thalamus are a powerful influence in the generation of neuronal synchrony in thalamus and cortex. Corticothalamic fibers strongly excite inhibitory neurons of the Thalamic reticular nucleus and these in turn inhibit relay neurons. To generate oscillations, input to thalamic reticular nucleus predictably should be stronger so disinaptic inhibition of relay cells overcomes direct corticothalamic excitation. Amplitudes of excitatory postsynaptic conductances (EPSCs) evoked in RTN neurons by minimal stimulation of corticothalamic fibers were 2.4 times larger than in relay neurons, and quantal size of thalamic reticular nucleus EPSCs was 2.6 times greater [4]. Therefore, threshold stimulation of the neocortex results in the inhibition of the thalamic relay neurons. Proceeding from the studies [5] demonstrating the morpho-physiological connections of thalamic reticular nucleus neurons with the brainstem structures which participate in the audiogenic epilepsy development, we set purpose to study the effect of neocortical activation on audiogenic seizure development.

Material and methods. Total of eight Krushinsky- Molodkina (KM) strain rats, weighting 250-300 g, served as the subjects of chronic experiments. In all experiments the rats were treated in accordance with the Declaration of Helsinki and the *Revised Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (NIH GUIDE, 25(28), 1996). As experimental subjects served rats of KM strain which in response to a sound stimulus (a standard wall bell, 95-100 dB, 1 min duration) developed two-wild-phase constituted runs followed with tonic-clonic seizure development. The neocortex was bilaterally activated by way of administration of 1 µl strychnine (0.1% solution) through a microsyringe through a metal capillary prefixed on the cortical surface. Metal electrodes for recording electrical activity were implanted into the neocortex and brainstem reticular formation [8].

During strychnine discharges in the neocortex we observed changes in wild-run response to a sound stimulus. It is remarkable that the developed strychnine discharges were localized in the neocortex and did not spread over the subcortical formations (Fig. 1).

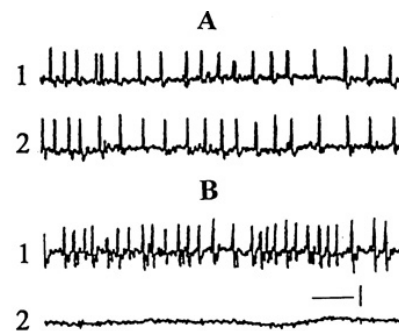


Fig. 1. An example of strychnine discharges developed in the neocortex. A - strychnine discharges recorded in the symmetric areas of the neocortex (1,2). B - strychnine discharges developed in the neocortex (1) and electrol activity of the brainstem reticular formation (2). Calibration – 1 sec., 500 µV

Animals were presented with sound stimuli once a day at different intervals (during 2-4 days) in order to avoid the so-called audiogenic kindling.

Results and their discussion. Experiments have shown that against strychnine discharges in the neocortex there occurred an increase in the latency of wild runs arising at sound stimulus. Fig. 2 shows in different 6 animals average index of latent periods of wild runs at four-fold use of sound stimulus. The same figure shows also changes in duration of the given reaction during strychnine discharges developed bilaterally in the neocortex.

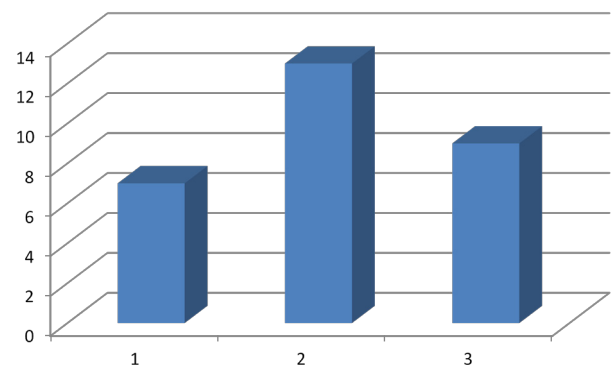


Fig. 2. Change of a latent period of sound stimulus induced first wild run before activation of the neocortex (1), upon its activation (2) and 48 h after activation (3). Ordinate – duration of a latent period in sec

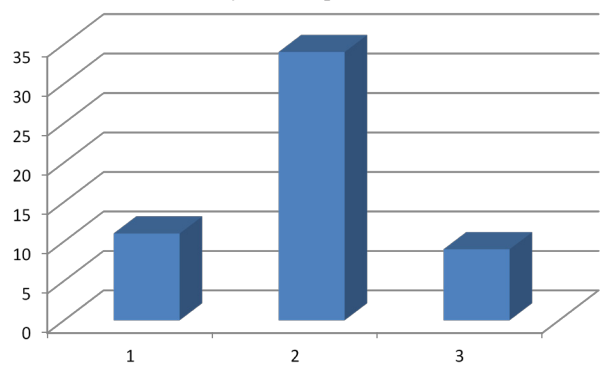


Fig. 3. Variation of pauses between the sound stimulus induced wild runs before activation of the neocortex (1), upon its activation (2) and 48 h after activation (3). Ordinate – duration of pauses in sec

Fig. 3 shows during strychnine discharges in the neocortex variation of the pause between the first and second wild runs in response to a sound stimulus. Activation of the neocortex caused a distinct increase of the pause between the wild runs.

In our previous experiments it was showed that during the gestation there was a substantial increase in the latency of the first wild run developed as a response to sound stimulation. This already suggests that the reduction of excitability in neurons of the structures involved in audiogenically induced seizures occurs during gestation. Moreover, in pregnant rats the duration of the pause between the first and the second wild runs substantially changed. Thus, it can be assumed that the pause between wild runs, in general, and during gestation, in particular, seems to be a manifestation of the endogenous mechanisms, which suppress seizure development [7].

The thalamic reticular nucleus neurons are known to regulate activity of the thalamo-cortical relay neurons. Proceeding from our evidence, it can be supposed that the thalamic reticular nucleus acts on those brainstem structures activation of which accounts for audiogenic seizure development. For the audiogenic seizures to occur alongside with the inferior colliculus have been shown [1,3,6,9]. At the same time, the seizure reactions in question are finally realized via operation of the reticulo-spinal ways of the brainstem reticular formation. The thalamic reticular nucleus neurons establish synaptic connections with the given areas of the brainstem reticular formation. We have shown an inhibitory action of the thalamic reticular nucleus on the brainstem reticular formation activity and the spinal cord reflex reactions [2].

Proceeding from the above-said, it can be assumed that activation of the neocortex must stipulate intensification of the thalamic reticular nucleus neuronal activity that, in turn, should have a modulating effect on the audiogenically induced seizure reactions.

We intend to study in future the effect of the thalamic reticular nucleus electrical stimulation on the development/course of audiogenic seizure activity.

Acknowledgements. The authors thank Ms. Ninelli Skhirtladze for her help in the preparation of the manuscript.

REFERENCES

1. Кулагина Т.П., Ариповский А.В., Савина Т.А., Щипакина Т.Г., Годухин О.В. Динамика изменения жирнокислотного состава в слуховой коре головного мозга крыс после однократной аудиогенной судороги // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2015; 101(9): 999-1006.
2. Нанобашвили З.И., Хизанишвили Н.А. Влияние стимуляции ретикулярного ядра таламуса на спино-бульбо-спиральную рефлекторную активность // Нейрофизиология 1992; 24(3): 344-347.
3. Семиохина А.Ф., Федотова И.Б., Полетаева И.И. Крысы линии Крушинского-Молодкиной: исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова 2006; 56(3): 298-316.
4. Golshani P, Xiao-Bo Liu XB, Jones EG. Differences in quantal amplitude reflect GluR4- subunit number at corticothalamic synapses on two populations of thalamic neuron // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2001; 98(7): 4172-4177.
5. Lam YW and Sherman SM. Functional Organization of the Thalamic Input to the Thalamic Reticular Nucleus // The Journal of Neuroscience 2011; 31(18): 6791- 6799.
6. Merrill MA., Clough RW., Jobe PC., Browning RA. Brainstem seizure severity regulates forebrain seizure expression in the audiogenic kindling model // Epilepsia 2005; 9: 1380-1388.
7. Nanobashvili Z, Bilanishvili I, Surmava A, Bukia N, Butskrikidze M, Machavariani L, Samsieshvili N, Barbaqadze M, Khachidze I, Khizanishvili N.. Pregnancy: Protection of the Hyperactive Brain, or a Risk Factor? Journal of Behavioral and Brain Science 2014; 4(2): 334-341.
8. Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 2nd Edn. Academic Press, San Diego: 1986.
9. Ross KC, Coleman JR. Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates // Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2000; 24(4): 639-653.
10. Swadlow HA, Gusev A.G. The influence of one, powerful thalamocortical neuron on an inhibitory cortical circuit // Thalamus & Related Systems 2005; 3(4): 285-291.

SUMMARY

NEOCORTICAL IMPACT ON THE AUDIOGENIC SEIZURE ACTIVITY DEVELOPMENT

^{1,2}Barbakadze M., ¹Bilanishvili I.,
^{1,3}Khizanishvili N., ²Dumbadze M., ¹Nanobashvili Z.

¹I.Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi;
²University Geometri, Tbilisi; ³David Agmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia

Out of genetically determined epilepsy models a special interest draws the model of audiogenic seizures, which does not require whatever additional intervention (e.g. pharmacological or/and electric stimulation), because epileptic responses are elicited by specific sensory stimulation only. Notwithstanding the fact that different formations of the central nervous system are recruited in audiogenic seizure reactions, critical importance for the manifestation of this type epilepsy is attributed to the inferior colliculus and brainstem reticular nuclei. Significance of the diencephalic structures and the thalamic reticular nucleus, in particular for development and/or modulation of audiogenic seizures is ambiguous.

Total of eight Krushinsky- Molodkina (KM) strain rats, weighting 250-300 g, served as the subjects of chronic experiments. The neocortex was bilaterally activated by way of administration of 1 µl strychnine (0.1% solution) with a microsyringe through a metal capillary prefixed on the cortical surface. Metal electrodes for recording electrical activity were implanted into the neocortex and brainstem reticular formation.

Experiments have shown that against strychnine discharges in the neocortex there occurred an increase in the latency of wild runs and the pause between the first and second wild runs in response to a sound stimulus. Proceeding from the above-said, it can be assumed that activation of the neocortex must stipulate intensification of the thalamic reticular nucleus neuronal activity that, in turn, should have a modulating effect on the audiogenically induced seizure reactions.

Keyword: audiogenic seizures, neocortex, strychnine, thalamic reticular nucleus.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ НЕОКОРТЕКСА НА РАЗВЬТИЕ АУДИО-ГЕННЫХ СУДОРОЖНЫХ РЕАКЦИЙ

^{1,2}Барбакадзе М.Д., ¹Биланишвили И.Г.,
^{1,3}Хизанишвили Н.А., ²Думбадзе М.Г., ¹Нанобашвили З.И.

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Берташвили, Тбилиси; ²Университет Геомеди, Тбилиси; ³Университет Грузии им. Давида Строителя, Тбилиси, Грузия

Среди генетически детерминированных к конвульсивным судорожным реакциям животных особое место занимают животные, у которых эпилептические реакции развиваются специфическими периферическими (звуковое раздражение) стимулами. Доказано, что в аудиогенных судорожных реакциях участвуют разные области центральной нервной системы. Несмотря на это, в развитии аудиогенных судорог критическими структурами являются задние бугры четверохолмия и ретикулярная формация ствола мозга. Недостаточно исследована роль диэнцефальных структур, в частности ретикулярного ядра таламуса в развитии и/или модуляции аудиогенных судорожных реакций.

Опыты проводились на 8 половозрелых крысах линии Крушински-Молодкиной. Активирование неокортекса осуществляли введением 0.1% раствора стрихнина. Производили регистрацию электрической активности новой коры и ретикулярной формации ствола мозга.

Выявлено, что во время активирования новой коры головного мозга происходит удлинение продолжительности скрытого периода дикого бега и пауз между дикими бегами, возникающими в ответ на звуковые раздражения. Предполагается участие ретикулярного ядра таламуса в вышеуказанных реакциях животных.

რეზიუმე

ნეოკორტექსის გავლენა აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარებაზე

^{1,2}მ. ბარბაქაძე, ¹ი. ბილანიშვილი, ^{1,3}ნ. ხიზანიშვილი,
²მ. დუმბაძე, ¹ზ. ნანობაშვილი

¹ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი; ²უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი; ³საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახ. უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ეპილეფსიისადმი გენეტიკურად დეტერმინირებული ცხოველებიდან განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს აუდიოგენური კრუნჩხვების მოდელი, რომლის დროსაც არაა აუცილებელი დამატებითი ინტერვენცია (ფარმაკოლოგიური და/ან ელექტრული სტიმულაცია), რადგან ეპილეფსიური რეაქციები მიიღება სპეციფიკური პერიფერიული გაღიზიანების საპასუხოდ. მიუხედავად იმისა, რომ აუდიოგენურ კრუნჩხვებში მონაწილეობენ ცენტრალური ნერვული სისტემის სხვადასხვა წარმონაქმნები, კრიტიკული მნიშვნელობა ენიჭება ოთხგორაკის უკანა ბორცვებს და ტვინის ღეროს ბადებრივ ფორმაციას. ენცეფალური სტრუქტურების და განსაკუთრებით თალამუსის რეტოკულური ბირთვის მნიშვნელობა აუდიოგენური კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარება და/ან მოდულაციაში გაურკვეველია. ცდები ტარდებოდა კრუმინსკი-მოლოდკინას ხაზის 8 ზრდასრულ ვირთავაზე ქრონიკული ცდის პირობებში. ახალი ქერქის გააქტივება ხდებოდა ნეოკორტექსში ბილატერალურად სტრიქინის 0.1% ხსნარის (1 მკლ) დაწვევებით. ხორციელდებოდა ნეოკორტექსის და ბადებრივი ფორმაციის ელექტრული აქტივობის რეგისტრაცია. გამოვიჩინა, რომ ახალი ქერქის გააქტივება იწვევდა ველური სირბილის განვითარების ფარული პერიოდის და ასევე ველურ სირბილებს შრის განვითარებული პაუზის ხანგრძლიობის ზრდას. ავტორები ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული ეფექტები განპირობებულია ნეოკორტექსიდან თალამუსის რეტოკულური ბირთვის ჩართვით.

**LEGAL REGULATION OF PROCUREMENT OF NARCOTIC DRUGS
IN UKRAINE WITH INVOLVEMENT OF INTERNATIONAL SPECIALIZED ORGANIZATIONS**

¹Shevchuk O., ¹Shevchuk V., ¹Zuy V., ²Chub O., ³Rzhevskaya O.

¹Yaroslav Mudryi National Law University, Ukraine; ²National Pharmaceutical University;
³V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Procurement of narcotic drugs with the involvement of specialized organizations is a component of the successful functioning of the country's health system. The right to free medical care in state and municipal health institutions is enshrined in the Constitution of Ukraine (Part 3, Article 49) [7] and includes, in particular, the provision of patient needs for narcotic drugs through procurement by for budgetary funds. The total allocation of the state budget allocated to the Ministry of Health for the centralized purchase of medicines for the implementation of national health programs increased from 40,989 UAH in 2015 to 5,949.0 million UAH in 2017 [5, p.4]. So, in 2016 about 13 million UAH (about 500 thousand US dollars) were allocated from the State Budget of Ukraine for the purchase of drugs for substitution maintenance therapy (hereinafter - SMT) [18]. © GMN

It should be noted that the problems of the legal regulation of public procurement exist in all countries, regardless of the level of their development, and participants in such purchases face difficulties at virtually all stages of the contract process, at all levels of its implementation [32, p. 35]. Also topical problems are corruption [33], conflict of interests (in practice: civil servants are still chosen as winners of tenders for themselves with the help of third parties) [31, p. 21-26]. According to the calculations of the European Commission, member countries annually lose about 163 billion US dollars due to corruption in the procurement sphere [33]. With the aim of eliminating corruption schemes in the conduct of tender purchases in this area, the purchase of medical products in Ukraine has been transferred to

international organizations of the UN system and other organizations and funds (paragraph 8) [29].

We also note the small number of scientific works devoted to the problems of legal regulation of the procurement of narcotic drugs with the involvement of international specialized organizations, which is the reason for the relevance of this study. The system of public procurement requires further legal certainty and improvement, increasing requirements for narcotic drugs as a subject of procurement, accelerating the procurement procedure, developing and enforcing economic competition in this area, proper fulfillment of contract obligations, establishing a mechanism for the permanent provision of these drugs to patients and a number of other critical activities.

This study is based on an interdisciplinary approach to the analysis of the problem of the legal regulation of the procurement of narcotic drugs for the SMT program with the involvement of international specialized organizations using comparative legal, dialectical and systemic methods.

Before considering aspects of the legal regulation of the procurement of narcotic drugs with the involvement of international specialized organizations, definitions should be given for understanding of the terms “state procurement” and “public procurement”. In the scientific literature the term “state procurement” [9, p. 23] can be used as well as “public procurement” [4, p. 30]. There is an opinion that the term “state procurement” should be replaced with “public procurement” [9, p. 72], and another point of view is they are opposed: state procurement is considered as a partial, public procurement - as a whole [4, p. 35]. It should be noted that after the reform of the sphere of public procurement (we are talking about the Law of Ukraine “On the Implementation of Public Procurement”, which has lost its force from 01.08.2016), the term “state procurement” has dropped out of circulation at the legislative level. Since August 2016, the term “public procurement” is intended as the acquisition by a customer of goods, works and services in accordance with the procedure established by the Law of Ukraine “On Public Procurement” (clause 20, Article 1); the preamble of this Law provides that it establishes legal and economic principles of the procurement of goods, works and services to ensure the needs of the state and territorial community [28].

In international legal acts it is said: (1) the term “procurement” is defined as the acquisition by any means of goods (works) and services (Article 2) [30]; (2) “State purchases of goods” are purchases by state agencies of goods purchased for the state needs which are not intended for commercial resale or for using in the production of goods for commercial sale [1], (3) state procurement is one of the forms of using only those public funds which are directed (intended) for the acquisition of works, goods or services by means of the award of a public contract (clause 4) [3]. In some national regulations, the term “public procurement” (clause 6-1, clause 1) [12] and “state procurement” (clause 3.4) are used [14,15].

State purchases of medicines in legal literature are defined as the aggregate of legal relations between participants in state procurement with respect to the purchase of medicinal products in accordance with the procedure established by law to meet the needs of the state and the territorial community for the necessary medicines to continue saving lives [11, p. 90].

In the legal regulation of procurement of narcotic drugs for budgetary funds, the Constitution of Ukraine has the highest legal force. The Constitution of Ukraine stipulates the following: (1) freedom of entrepreneurial activity not prohibited by law; (2) ensuring the state’s protection of competition in business;

(3) preventing unjustified restriction of competition and unfair competition (Article 42); (4) determining any state expenses for public needs, size and target direction of these expenditures exclusively by the Law on the State Budget of Ukraine (Article 95), etc. These norms are of a general nature and apply to all purchases of goods through the budgetary funds, regardless of the type of procurement subject.

In the Law there are norms which establish the legal basis for procurement of narcotic drugs. The right to protect health is enshrined in the Constitution of Ukraine, the state creates conditions for the effective and affordable medical care for all citizens. In the state and municipal health institutions, medical care is provided free of charge (part 3 of article 49). Health care in Ukraine is provided by the state funding of conforming socio-economic, health and health-prevention programs (Article 49) [7], such financing includes, inter alia, the purchase of narcotic drugs for the SMT program with the involvement of international specialized organizations, and consequently, they are one of the ways to ensure the constitutional right of every person to health.

In the hierarchy of legislation, in particular in the area of procurement of medicines, the following international legal acts are approved by the Verkhovna Rada of Ukraine, which are binding on the mandatory requirements, such as the UNCITRAL Model Law on Public Security [30]; General Agreement on Tariffs and Trade [1], Directive 2014/24/EC of the European Parliament and the Council on Public Procurement [3]. It should be noted that Ukraine has ratified the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961, the UN Convention on Psychotropic Substances of 1971 and the UN Convention Against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances of 1988 is obliged to fulfill their provisions, primarily providing drugs for the treatment of drug dependent patients for medical reasons at the expense of public funds.

In March 2015, the Verkhovna Rada of Ukraine introduced the need for the implementation during 2015 - 2019 of public procurement of medicines with the involvement of international specialized organizations [16] at the legislative level. It should be noted that during 9 years of operation the SMT program in Ukraine is implemented through grants from the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, and only since 2016 it is planned to purchase narcotic drugs for the SMT program with the involvement of international specialized organizations [8].

Important is the fact that the Law of Ukraine «On Public Procurements» does not regulate legal relations relating to international specialized organizations as subjects for the purchase of narcotic drugs. International specialized organizations provide governments and / or central government authorities with services for the organization and conduct of procurement procedures for medicines and related services, on the basis of relevant agreements and in accordance with the internal rules and procedures of such organizations [28]. In fact, the activities of international specialized organizations for the procurement of narcotic drugs are derived from legal relations that provide for the needs of the state and the territorial community. The Law of Ukraine «On Public Procurements», enumerates a list of international specialized organizations: specialized funds, organizations and mechanisms of the United Nations, International Dispensary Association, Crown Agents, Global Drug Facility, Partnership for Supply Chain Management, NATO Support and Procurement Agency 1) [28]. Thus, the British company Crown Agents was designated by the Ministry of Health of Ukraine to carry out procurement of drugs for the SMT program [8].

Requirements for narcotic drugs as a subject of procurement are determined in accordance with the provisions of the Laws of Ukraine "Fundamentals of Ukrainian legislation on health" [10], "On medicines" [26], "On narcotic drugs, psychotropic substances and precursors" [27], their regulations affect the planning of procurement of narcotic drugs and are calculated when determining the amount of expenditure in the state budget of Ukraine for the relevant year.

With regard to narcotic drugs as a subject of procurement, it should be noted that the concept of "medicine", the procedure for its use, production, sale are determined by the Law of Ukraine "On Medicines" [26]. Article 2 of this Law determines that narcotic drugs are medicines classified as narcotic according to the law. The Law of Ukraine "On Narcotic Drugs, Psychotropic Substances and Precursors" defines the term "narcotic drugs", "psychotropic substances" and precursors (Article 1). In the medical practice, narcotic drugs, psychotropic substances included in tables II and III of the List of narcotic drugs, psychotropic substances and precursors, and precursors included in table IV of this list can be used. The legal relations connected with the circulation of narcotic drugs, psychotropic substances included in Tables II and III of the List and precursors included in Tables IV of the List, which are permitted for use in medical practice are covered by the legislation on medicines in the part not contradicting this Law (art. 21) [27].

In the provisions of the Law of Ukraine "On Medicines" legal features of medicinal products affecting their specificity as the subject of procurement are fixed, and, in our opinion, they should be taken into account when forming requirements for them as the subject of procurement. This refers to Article 9 of the Law, which stipulates that medicinal products are allowed for use in Ukraine after their state registration; In accordance with Articles 10 and 19 of the Law, the production of medicines, their wholesale trade, retail trade in the territory of Ukraine is carried out by enterprises, institutions, organizations and individuals-entrepreneurs on the basis of a license [27], licensing conditions - availability of qualified personnel, a certain material and technical base, the appropriate technological requirements in accordance with the terms of the license. The sale (release) of narcotic drugs, psychotropic substances and precursors registered as medicinal products is carried out in accordance with the Law of Ukraine "On Medicines" and taking into account the requirements specified by the Ministry of Health of Ukraine. From our point of view, the term "narcotic drugs" and "psychotropic substances" and "drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors" need to be distinguished at the legislative level, by drafting the Law of Ukraine on Amendments to the Laws of Ukraine "On Medicinal means", "On narcotic drugs, psychotropic substances and precursors" that certain subordinate regulations and legal acts.

Also, state targeted programs in the field of health play a significant role for the procurement of narcotic drugs with the involvement of international specialized organizations, they are approved by the laws of Ukraine, in particular, on the approval of the National Program for HIV Prevention, Treatment, Care and Support for People with HIV and AIDS 2009 - 2013 [19], which provides for increased access of injecting drug users, especially those infected with HIV, to SMT programs.

Some subordinate regulatory legal acts occupy a separate place in the hierarchy of legislation regulating relations in the procurement of narcotic drugs with the involvement of international specialized organizations. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine № 622 of July 22, 2015 establishes the criteria for the selection of international specialized organizations for the pur-

chase of medicinal products, including those containing narcotic drugs or psychotropic substances and precursors: (1) technical and professional ability to realize tasks for the procurement and supply of medicines; (2) the possibility of purchasing and supplying the necessary quantity of goods of appropriate quality with an appropriate shelf life and taking into account the requirements for packaging and / or the form or size of the packaging of goods; (3) the price of services related to the procurement of goods provided by specialized organizations engaged in procurement; (4) conditions and terms of delivery of the goods; (5) terms of payment; (6) conditions of conclusion and form of purchase transactions; (7) additional delivery conditions (clause 1) [2]. It should be noted that among these data there is no such criterion as the price of the goods. In addition, the procedure and order of selecting international specialized organizations for the purchase of such funds remains unregulated.

Decree of the Cabinet of Ministers of Ukraine from 8.10.2015, № 787 approved a list of medicines purchased on the basis of agreements (contracts) on procurement with international specialized organizations. The Ministry of Health of Ukraine can increase the volume of orders for such purchases within their absolute necessity (item 2) [23]. There are: (1) a simplified mechanism for registration of medicinal products registered by the competent authority of the United States, Switzerland, Japan, Australia, Canada, and medicines registered in a centralized procedure by the competent authority of the EU; (2) the procedure for their examination and the procedure for examining materials for the manufacture of these medicines; (3) the entry of data on such medicines into the State Register of Medicines [13], (4) the prepayment for the purchase of medicines purchased in 2018 - 2019 and related services are allowed for a period not exceeding one year, and medicines purchased before of December 31, 2017 - for a period not exceeding 18 months [18]. Thus, the nomenclature of procurement of medicines purchased for public funds is formed in accordance with the above regulatory and legal acts. In addition, Ukraine has created a separate legal mechanism for the procurement of medicines, including narcotic drugs and psychotropic drugs with the involvement of international specialized organizations.

Besides this, it is worth paying attention to the regulatory legal acts of the central executive authorities in the field of procurement of narcotic drugs. In September 2016, the order of the Ministry of Health of Ukraine approved the nomenclature of drugs for the treatment of opioid dependence, which includes tableted methadone, sublingual buprenorphine tablets, oral methadone solution [22]. In the same month, the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 1010 was developed on the methodology for calculating the requirements for SMT products at the expense of the State Budget of Ukraine [23]. Similarly, in 2016, among 9214 patients receiving SMT services, 7987 patients received tableted methadone (86.6 %), 967 tablets sublingual buprenorphine (10.4 %), 260 - oral methadone solution (2.8 %) [8, p. 40)]. So, in 2016 there was a transition for the purchase of drugs for SMT programs, 40 patients were provided with medications from the state budget and 106 patients received drugs purchased for local budgets [8, p. 41]. Thus, the majority of drug addicts received drugs for treatment for personal funds, the smaller part - at the expense of local budgets. Also in 2016, there was a practice of issuing SMT medications for self-administration by patients outside of SMT sites. As of December 31, 2016, every fifth patient received a SMT according to one of the forms of independent reception: in 17 regions of Ukraine 926 patients received SMT according to prescriptions, 328 (35.42 %) of them bought drugs at their own expense [8, p. 101].

The protocols for the provision of medical assistance are of great importance in determining the nomenclature of narcotic drugs planned for procurement and in the formation of medical and technical requirements for them. For example, the clinical protocols for the provision of medical assistance in the specialty «Narcology», approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine from September 21, 2009, № 681 [20], which provide diagnostic criteria for protocols for the provision of medical care to patients with psychosomatic disorders due to the use of opioids F11.5.

Therefore, taking into account the above, we propose to divide normative and legal acts in the field of procurement of narcotic drugs into general and special ones. General legal acts are applied to all subjects of legal relations in the field of such purchases, special ones - (1) regulate the choice of drugs as a subject of procurement; (2) affect the definition of the nomenclature of narcotic drugs; (3) determine the costs in the state budget of Ukraine for these purposes and their mechanism; (4) regulate the circulation of narcotic drugs and influence the formation of medical and technical requirements for them; (5) approve state programs and activities to implement programs in the planning of procurement of narcotic drugs.

Let's consider the powers of individual entities in the procurement of narcotic drugs with the involvement of international specialized organizations. Information on the conduct of public procurement of narcotic drugs with the involvement of international specialized organizations is necessarily published on the official website of the Ministry of Health of Ukraine and the web portal of the Ministry of Economic Development and Trade of Ukraine (item 3). Maintenance of narcotic drugs throughout the territory of Ukraine is carried out by state enterprises of the Ministry of Health of Ukraine on the basis of the relevant agreement (item 4) [2]. Such an enterprise for the purchase of narcotic drugs for SMT programs belongs to Ukrmedpostach. This organization must have a license, equipment, each delivery of narcotic drugs requires special storage with the provision of electronic means of protection [27]. Crown Agents buy narcotic drugs from manufacturers or distributors of narcotic drugs.

Attention should be paid to monitoring of the use of budgetary funds in the procurement of narcotic drugs with the involvement of international specialized organizations. Thus, the Ministry of Health of Ukraine ensures effective and targeted use of budgetary funds. The Ministry of Health of Ukraine, as the chief administrator of budgetary funds, is responsible for drawing up a budget request (item 8) [24], including medicines for the program of SMT. Obtaining of narcotic drugs by patients is possible free of charge at the expense of the state budget (but only those patients who are on official records and match the criteria for inclusion in SMT programs) [34, p. 163]. The decision on the onset of SMT, the drug for its implementation and its dose is taken by a drug specialist on the basis of: (1) a diagnosis of dependence on opioids according to ICD-10, (2) compliance with criteria for the prescription of SMT and (3) the availability of an identity document. The patient must sign consent to receive SMT medications in the form of an «Information letter on substitution maintenance therapy with buprenorphine or methadone» (p. 7) [25].

Narcotic drugs for SMT, which are centrally purchased for state budget funds, are distributed by the Ministry of Health of Ukraine between administrative areas on the basis of the annual applications of heads of structural units for health issues, except for drugs purchased from other sources (patient funds, local budget, funds charitable organizations, philanthropists, etc.) (item 2). Heads of the relevant structural units of the health authorities ensure control over the targeted use of drugs, approve their

distribution and, if necessary, redistribute between subordinate health care institutions (clause 3) [25]. Consequently, monitoring of the implementation and use of methadone and buprenorphine for SMT programs in Ukraine is primarily carried out by the Ministry of Health of Ukraine and its relevant structures as the main agents in organizing and implementing treatment and assisting drug addict patients. In the offices of SMT, the organization of monitoring of methadone or buprenorphine is assigned to the attending physician (clause 12) [25].

Thus, control over the implementation of methadone and buprenorphine for SMT programs in Ukraine is provided at the level of the order of the Ministry of Health of Ukraine. The fact that all states that have signed the United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances of 1988 realize to some extent control over the production, distribution and use of methadone to reduce the risk associated with its use [6]. According to our point of view, control over these drugs in Ukraine should be envisaged at the level of the Law «On Narcotic Drugs, Psychotropic Substances and Precursors».

Control over the use of state budget funds transferred by the Ministry of Health of Ukraine to international specialized organizations is exercised through internal and external audit provided for in the financial regulations, rules and procedures of these organizations. All disputes and disagreements that will not be settled by the sides will be considered in the arbitration court in Geneva (Switzerland) [5, p. 21]. Internal audit is executed by the Accounting Chamber of Ukraine. Thus, it is necessary to distinguish two groups of subjects in the procurement of narcotic drugs with the involvement of international specialized organizations: (1) institutions that carry out state regulation and control in the procurement of narcotic drugs; (2) subjects of procurement of narcotic drugs (customers of procurement procedures and participants in such purchases) - Ministry of Health of Ukraine, international specialized organizations, manufacturers or distributors of narcotic drugs who sell to international specialized organizations.

Conclusions. The analysis of the national legislation regulating the purchase of narcotic drugs from international specialized organizations makes it possible to state that the procedures for their implementation face a number of problems that require immediate resolution. Among them, the most relevant are: (1) underfunding at the expense of the State Budget of Ukraine for the provision of SMT programs; (2) creation of «special» legal conditions for the procurement of SMT drugs with the involvement of international specialized organizations (absence of the price of the drug in the selection criteria of international organizations - prepayment for preparations of 1 or 1.5 years, non-observance of economic competition in this sphere); (3) there is no national legislative control of the use of methadone and buprenorphine for SMT programs; (4) the terms «narcotic drugs» and «psychotropic substances» and «medicines containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors» are not regulated at the level of the Law.

REFERENCES

1. Генеральна угода з тарифів і торгівлі, прийнята 15 квітня 1994 року (ГАТТ 1994) [Електрон. ресурс]: – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/>
2. Деякі питання здійснення державних закупівель лікарських засобів та медичних виробів із залученням спеціалізованих організацій, які здійснюють закупівлі: пост. КМ України від 22 липня 2015 р., № 622 // Офіц. вісн. України. – 2015. – № 69. – Ст. 2260.

3. Директива 2014/24/ЄС Європейського Парламенту і Ради ЄС про державні закупівлі та скасування Директиви 2004/18/ЄС 27 від 26 лютого 2014 року // Офіц. вісн. ЄС L 94 від 28 березня 2014 року.
4. Довбенко А. М. Адміністративно-правові засади розгляду Антимонопольним комітетом України скарг про порушення законодавства у сфері публічних закупівель: дис. ... канд. юрид. наук: 12.00.07. – Наук. досл. ін-т публ. права, К., 2017. – 256 с.
5. Звіт про результати аудиту ефективності використання коштів державного бюджету, виділених у 2015–2016 роках та I півріччі 2017 року МОЗ України для здійснення державних закупівель із залученням спеціалізованих організацій за бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру»: рішення Рахункової палати від 22.08.2017 № 17-1 // <http://www.ac-rada.gov.ua/doccatalog/document>
6. Конвенція Організації Об'єднаних Націй про боротьбу проти незаконного обігу наркотичних засобів і психотропних речовин: міжнар. док. від 20.12.1988 р. <http://zakon0.rada.gov.ua/laws>
7. Конституція України від 28.06.1996 р., № 254к/96–ВР // Відом. Верх. Ради України – 1996; 30: 141.
8. Національний звіт за 2017 рік щодо наркотичної ситуації в Україні (за даними 2016 року). <http://www.ummcda.org.ua>
9. Новаковець В.М. Фінансово-правовий механізм регулювання державних закупівель: дис. ... канд. юрид. наук: 12.00.07 / Валентина Миколаївна Новаковець. – К., 2012. – 252 с.
10. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 р., № 2801-ХІІ // Відом. Верх. Ради України. – 1993. – № 4. – Ст. 19.
11. Остап'юк М. В. Господарсько-правове регулювання державних закупівель лікарських засобів та медичних виробів: дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.04. – Нац. ун-т «Одеська юридична академія», О., 2015. – 264 с.
12. Питання Міністерства економічного розвитку і торгівлі: пост. КМ України від 20.08.2014 р., № 459 // Офіц. вісн. України. – 2014. – № 77. – Ст. 2183.
13. Положення про Державний реєстр лікарських засобів: пост. КМ України від 31.03.2004 р., № 411 // Офіц. вісн. України. – 2004. – № 13. – Ст. 897.
14. Положення про Державну аудиторську службу України // Офіц. вісн. України. – 2016. – № 12. – Ст. 506.
15. Про Антимонопольний комітет України: Закон України від 26.11.1993 р., № 3659-ХІІ // Відом. Верх. Ради України. – 1993. – № 50. – Ст. 472.
16. Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення своєчасного доступу пацієнтів до необхідних лікарських засобів та медичних виробів шляхом здійснення державних закупівель із залученням спеціалізованих організацій, які здійснюють закупівлі: Закон України від 19.03.2015 р., № 269 // Відом. Верх. Ради України. – 2015. – № 24. – 164.
17. Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 23 квітня 2014 р. № 117: пост. КМ України від 14 грудня 2016 р., № 996 / Офіц. вісн. України. – 2016. – № 101. – Ст. 3323.
18. Про внесення зміни до паспорта бюджетної програми на 2016 рік: наказ МОЗ України та Мінфінансів України від 21.10.2016 р., № 1128/888 <http://search.ligazakon.ua>
19. Про затвердження Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009-2013 роки: Закон України від 19.02.2009 р., №1026-VI // Офіц. вісн. України. – 2009. – № 20. – Ст. 621.
20. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Наркологія»: наказ МОЗ України від 21.09.2009 р., № 681 // <http://old.moz.gov.ua>
21. Про затвердження Методики розрахунку потреби в препаратах замісної підтримуючої терапії для лікування осіб, хворих на психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання опіоїдів: наказ МОЗ України від 29.09.2016 р., № 1011 // Офіц. вісн. України. – 2016. – № 83. – Ст. 2748.
22. Про затвердження номенклатури лікарських засобів і медичних виробів, які будуть закуповуватися на виконання державних цільових програм та комплексних заходів програмного характеру за рахунок коштів Державного бюджету України в 2016 році: наказ МОЗ України від 29.09.2016 р., № 1010 // http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ26571.html
23. Про затвердження переліку лікарських засобів та медичних виробів, які закуповуються на підставі угод (договорів) щодо закупівлі із спеціалізованими організаціями, які здійснюють закупівлі: пост. КМ України від 8.10.2015 р., № 787 // Офіц. вісн. України. – 2015. – № 81. – Ст. 2703.
24. Про затвердження Порядку використання коштів, передбачених у державному бюджеті для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я: пост. КМ України від 17.03.2011 р., № 298 // Офіц. вісн. України. – 2011. – № 22. – Ст. 917.
25. Про затвердження Порядку проведення замісної підтримувальної терапії хворих з опіоїдною залежністю: наказ МОЗ України від 27.03.2012 р., № 200 // Офіц. вісн. України. – 2012. – № 48. – Ст. 1901.
26. Про лікарські засоби: Закон України від 04.04.1996 р., № 123/96-ВР // Відом. Верх. Ради України. – 1996. – № 22. – 86.
27. Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори: Закон України від 15.02.1995 р., № 60/95 – ВР // Відом. Верх. Ради України. – 1995. – № 10. – Ст. 60.
28. Про публічні закупівлі: Закон України від 25.12.2015 р., № 922-VIII // Відом. Верх. Ради України. – 2016. – № 9. – Ст. 89.
29. Про Програму діяльності Кабінету Міністрів України: пост. Верховної Ради України від 11.12.2014 р., № 26-VIII // Офіц. вісн. України. – 2014. – № 102. – Ст. 3005.
30. Типовий Закон ЮНСИТРАЛ О публичных закупках [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: http://www.ppi-ebird-uncitral.com/images/stories/Files/repository/ML_Public_Procurement_A_66_17_R.pdf
31. Chigudu D. Public procurement in Zimbabwe: issues and challenges / D. Chigudu // Journal of Governance and Regulation. – 2014. – Vol. 3, issue 4. – P. 21–26.
32. Khi V. Thai. Challenges in Public Procurement: An International Perspective / Khi V. Thai; Florida Atlantic University, Public Procurement Research Center. – Florida: PrAcademics Press, 2005. – 407 p.
33. Kuhn S. Curbing Corruption in Public Procurement: A Practical Guide / S. Kuhn, L.B. Sherman // Transparency International. – 2014. – [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: http://www.aec.ca/source/2014/november/pdf/2014_AntiCorruption_PublicProcurement_Guide_EN.pdf
34. Shevchuk O. Implementation of the right to health protection drug addicts (separate aspects). Shevchuk O., Rzhavska O., Korop O., Pyliuha L. / Georgian Medical News. – № 3 (276). – 2018. – P. 161 – 167.

SUMMARY

LEGAL REGULATION OF PROCUREMENT OF NARCOTIC DRUGS IN UKRAINE WITH INVOLVEMENT OF INTERNATIONAL SPECIALIZED ORGANIZATIONS

¹Shevchuk O., ¹Shevchuk V., ¹Zuy V., ²Chub O., ³Rzhevskaya O.

¹Yaroslav Mudryi National Law University, Ukraine; ²National Pharmaceutical University; ³V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The purpose of the study is to analyze specific problems of legal regulation of the procurement of narcotic drugs in Ukraine with the involvement of international specialized organizations. To achieve this goal, statistics have been analyzed concerning the number of people who receive narcotic drugs for the SMT program, the number of their treatment applications, the quantity of drugs purchased for them from the state budget. It is proposed to divide the regulatory legal acts regulating the purchase of narcotic drugs, general and special, and analyze them.

The understanding of legal constructions “state procurement” and “public procurement” in scientific literature, national legislation and international legal documents is analyzed. Two groups of subjects of legal relations in the field of procurement of narcotic drugs with the involvement of international specialized organizations have been distinguished out.

In the course of the study, a number of problems have been identified that require urgent solutions: insufficient budget financing of drug provision for SMT programs; absence of control over the use of methadone and buprenorphine for SMT programs at the legislative level, as well as the differentiation of the terms “narcotic drugs”, “psychotropic substances” and “drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors”; absence of the price of the drug in the selection criteria of international organizations, the lack of economic competition in this field, existence of prepayment for SMT drugs for more than one year, which affects the efficiency of using budgetary funds. It is proposed to make a number of changes to the relevant legal acts.

Keywords: procurement of narcotic drugs, international specialized organizations, a program of substitution maintenance therapy, the right to health care, medical care.

РЕЗЮМЕ

ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ЗАКУПОК НАРКОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ С ПРИВЛЕЧЕНИЕМ МЕЖДУНАРОДНЫХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

¹Шевчук А.М., ¹Шевчук В.М., ¹Зуй В.В., ²Чуб Е.В.,
³Ржевская О.А.

¹Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого; ²Национальный фармацевтический университет, Харьков; ³Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

Целью исследования послужил анализ отдельных проблем правового регулирования закупок наркотических лекарственных средств в Украине с привлечением международных

специализированных организаций. Для достижения указанной цели были тщательно изучены статистические данные, отображающие количество лиц, получающих наркотические лекарственные средства для программ ЗПТ, число их обращений за лечением, количество препаратов, закупленных для них за средства государственного бюджета. Нами предложено разделить нормативно-правовые акты, регулирующие закупки наркотических лекарственных средств, на общие и специальные, проведен их детальный анализ.

Изучено понимание правовых конструкций «государственная закупка» и «публичная закупка» в научной литературе, национальном законодательстве и международно-правовых документах. Выделены две группы субъектов правоотношений в сфере закупок наркотических лекарственных средств с привлечением международных специализированных организаций. В процессе исследования установлен ряд проблем, требующих неотложного решения: недостаточное бюджетное финансирование обеспечения препаратами для программ ЗПТ, отсутствие на законодательном уровне контроля использования метадона и бупренорфина для программ ЗПТ, необходимость разграничения терминов «наркотические средства», «психотропные вещества» и «лекарственные средства, содержащие наркотические средства, психотропные вещества и прекурсоры», отсутствие в критериях выбора международных организаций цены препарата, не соблюдение экономической конкуренции в этой сфере, наличие предоплаты за препараты ЗПТ в течение одного года и более, что влияет на эффективность использования бюджетных средств. Предложено внести ряд изменений в соответствующие нормативно-правовые акты.

რეზიუმე

უკრაინაში ნარკოტიკული საშუალებების საერთაშორისო სპეციალიზებული ორგანიზაციების ჩართულობით შესყიდვის სამართლებრივი რეგულაცია

¹ა. შევჩუკი, ¹ვ. შევჩუკი, ¹ვ.ზუი, ²ე. ჩუბი, ³ო. რევევსკაია

¹ი.ა. მუდრის სახ. ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი; ²ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი; ³ხარკოვის ვ. კარაზინის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა უკრაინაში ნარკოტიკული საშუალებების საერთაშორისო სპეციალიზებული ორგანიზაციების ჩართულობით შესყიდვის სამართლებრივი რეგულაციის პრობლემების ანალიზი. ამ მიზნით დეტალურადაა შესწავლილი სტატისტიკური მონაცემები, რომელიც ასახავს ადამიანების რაოდენობას, ვინც იღებდა ნარკოტიკულ სამკურნალო საშუალებებს, ასევე, მათი მიერ მკურნალობისათვის მიმართვიანობის ოდენობას, სახელმწიფო ბიუჯეტის ხარჯზე მათთვის შექმნილი პრეპარატების რაოდენობას. ავტორების მიერ მოწოდებულია ნარკოტიკული სამკურნალო საშუალებების შესყიდვის მარეგულირებელი ნორმატიულ-სამართლებრივი აქტების დაყოფა ზოგად და სპეციალურ აქტებად, ჩატარებული მათი დეტალური ანალიზი.

შესწავლილია “სახელმწიფო შესყიდვის” და “საჯარო შესყიდვის” ცნებების სამართლებრივი კონსტრუქციები სამეცნიერო ლიტერატურაში, ეროვნულ კანონმდებლობასა და საერთაშორისო სამართლებრივ

დოკუმენტებში. ნარკოტიკული სამკურნალო საშუალებების შესყიდვების სფეროში გამოყოფილია სამართლებრივ ურთიერთობათა სუბიექტების ორი ჯგუფი. კვლევის პროცესში დადგენილია გადაუდებელი გადაწყვეტის საჭიროების პრობლემები: საბიუჯეტო დაფინანსების არასაკმარისობა პროფილური პროცედურების შესყიდვების შესყიდვებისათვის, ამ პროგრამების ფარგლებში მეტადონის და ბუპრენორფინის გამოყენების საკანონმდებლო დონეზე კონტროლის არარსებობა, აუცილებლობა ტერმინების

“ნარკოტიკული საშუალებები”, “ფსიქოტროპული ნივთიერებები” და “ნარკოტიკული საშუალებების, ფსიქოტროპული ნივთიერებების და პრეპარატების შემცველი სამკურნალო საშუალებები” გამოჯენის აუცილებლობა, პრეპარატის ფასის არარსებობა საერთაშორისო ორგანიზაციების შერჩევის კრიტერიუმთა შორის, ეკონომიკური კონკურენციის არარსებობა ამ სფეროში და სხვ. ავტორების მიერ მოწოდებულია შესაბამისი ნორმატიულ-სამართლებრივი აქტების რიგი ცვლილებები.

ФИНАНСОВО-ПРАВОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ В УКРАИНЕ

¹Гетманец О.П., ²Матвийчук А.В., ¹Коробцова Д.В., ¹Котляр А.А., ³Телестакова А.А.

¹Харьковский национальный университет внутренних дел; ²Международный экономико-гуманитарный университет им. акад. С. Демьянчука; ³Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина

С начала 2018 г. в Украине началась медицинская реформа, направленная на внедрение новой системы медицинской помощи, нацеленная на усовершенствование организации медицинской отрасли и создание современных условий для здорового жизнеобеспечения населения. Медицинская реформа предусматривает изменение путей финансирования врачебной помощи, что вызвало дискуссию в обществе о целесообразности ее введения и потребность в установлении новых правовых принципов организации медицинской деятельности и финансирования. Право граждан на здравоохранение гарантируется Конституцией Украины, которая обеспечивает финансирование медицинской отрасли за счет бюджетных средств и Фонда социального страхования. Однако недостаточность финансирования привела к ухудшению качества медицинских услуг, что и явилось основной причиной проведения медицинской реформы, в основе которой лежит предоставление как бюджетных (бесплатных), так и платных медицинских услуг. Государство и в дальнейшем поддерживает бесплатную медицину для населения, о чем свидетельствует принятый Закон Украины «О государственных финансовых гарантиях медицинского обслуживания населения» от 19.10.2017 г. № 2168-VIII [1], который определяет порядок финансирования необходимых пациентам услуг по медицинскому обслуживанию за счет средств Государственного бюджета Украины. Однако внедрение и использование новых видов медицинских услуг, лекарственных средств, а также необходимость создания качественных условий лечения диктует необходимость поиска альтернативных форм финансирования.

Одним из современных, альтернативных путей финансирования медицинских услуг является медицинское страхование. Украинское законодательство определяет медицинское страхование, как вид социального страхования, осуществляемого на добровольной или обязательной основе. Добровольное страхование осуществляется на основании договора между страхователем и страховщиком [2]. Обязательное социальное страхование, предусматривающее финансирование мер здравоохранения, осуществляется за счет единого взноса на общеобязательное государственное социальное страхование за счет средств физических и юридических лиц [3], которое кроме медицинского страхования используется еще и на пенсионное страхование, страхование по безработице и другие

виды общеобязательного государственного социального страхования. Учитывая потребность в организации современных, качественных, доступных медицинских услуг для всех граждан, а также недостаточность бюджетных средств и средств Фонда социального страхования и неразвитого добровольного медицинского страхования, возникает необходимость в организации медицинского страхования на современных новых принципах финансирования.

Целью исследования является изучение основных финансово-правовых проблем медицинского страхования в Украине и поиск путей его совершенствования.

В соответствии с целью сформулированы следующие задачи: 1) проанализировать теоретические принципы исследования проблемы финансово-правового обеспечения медицинского страхования; 2) исследовать состояние финансирования медицинского страхования в соответствии с действующим законодательством; 3) определить тенденции развития правовых принципов финансирования медицинского страхования.

Материал и методы. Для решения поставленных задач и достижения цели исследования применялся комплекс общенаучных и специальных методов познания социально-правовых явлений: гносеологический метод использован для исследования общих предпосылок, средств и закономерностей развития механизмов финансирования медицинского страхования, изложенных в научных работах юристов, экономистов, ученых, медиков; диалектический метод – для поиска правильных подходов к решению теоретических и правовых проблем, возникающих в правовом регулировании финансирования медицинских услуг и возмещении ущерба при наступлении страхового события; системный метод – для исследования медицинского страхования как вида социального страхования; структурный – для исследования видов медицинских услуг, предусмотренных медицинским страхованием; функциональный – для установления субъекта возмещения ущерба по результатам страховых случаев и раскрытия его полномочий; сравнительно-правовой – для анализа зарубежных и национальных теорий, определяющих основы организации медицинского страхования и источники финансирования медицинских услуг. Синергический метод – для раскрытия многоуровневости, открытости медицинского страхования, осмысления альтернативных источников

его финансирования в условиях правовой стабилизации. Аксиологичный подход – при определении содержания и направленности развития медицинского страхования.

Результаты и их обсуждение. В настоящее время медицинское страхование не имеет достаточной законодательной базы финансово-правового обеспечения в Украине. Согласно действующему законодательству, финансирование здравоохранения осуществляется преимущественно за счет бюджетных средств, которые, как свидетельствуют показатели таблицы 1, в общей сумме расходов Государственного бюджета составляют незначительный процент.

Показатели таблицы 1¹ свидетельствуют о недостаточности финансирования медицинской отрасли, поскольку доля расходов на Министерство здравоохранения Украины (далее – МОЗ Украины) хотя и увеличилась в течение 2014-2018 гг. с 1,69 до 2,45%, но оставалась в структуре государственных расходов незначительной. Структуру расходов МОЗ Украины в основном составляют административные расходы, расходы, связанные с организацией работы медицинских учреждений, медицинских учебных заведений. Указанные расходы хотя и имеют большое значение для развития медицинской отрасли, непосредственно на лечение и охрану здоровья, как свидетельствуют показатели таблицы 1, не используются. В 2018 году размер финансирования медицинских услуг МОЗ Украины сократился и составил 20,66% от общей суммы расходов МОЗ Украины, что связано с увеличением финансирования врачебных услуг из местных бюджетов за счет медицинских субвенций (в соответствии с показателями таблицы 1 медицинские субвенции увеличились в 2018 году в 200 раз в сравнении с 2014 годом), а также с сокращением государственного финансирования в связи с проведением реформы медицинской отрасли, в частности за счет внедрения медицинского страхования. Следовательно, дальнейшее финансирование здравоохранения за счет государственных средств признано неэффективным, что и привело к проведению медицинской реформы. Об этом свидетельствует и деление трансфертов местным бюджетам на предоставление

медицинских услуг. Медицинская субвенция местным бюджетам с 2014 года постепенно увеличивалась и составила 57 366 717 тыс. грн., однако от общей суммы расходов Государственного бюджета на 2018 год эта сумма составляет 0,015%, что свидетельствует о зависимости финансирования медицинской отрасли на местах от государственного финансирования и о недостаточности средств в местных бюджетах для здравоохранения населения.

По поводу формирования фондов государственного общеобязательного социального страхования, которое включает и обязательное медицинское страхование, общность взглядов в научной литературе отсутствует.

Отдельные ученые [4] высказывают мнение, что создание фонда общеобязательного государственного социального медицинского страхования позволит обеспечить постоянное финансирование медицинской помощи; создаст равенство прав граждан в пользовании медицинским обслуживанием, бесплатность медицинской помощи на момент ее получения. По мнению О.В. Тищенко, создание фонда общеобязательного государственного социального медицинского страхования не является обязательным шагом в процессе внедрения страховой медицины, соответствующие функции по аккумуляции страховых взносов, целевым назначением которых является оплата медицинской помощи, могут быть возложены на существующий в Украине Фонд общеобязательного государственного социального страхования по временной потере работоспособности. Это будет способствовать эффективному формированию структуры социально-обеспечительных органов, призванных внедрять в жизнь действенную социальную политику государства [5]. Таким образом, при реализации реформирования государственного социального страхования был избран путь на внедрение медицинского страхования без создания нового фонда. Созданный Фонд социального страхования как правопреемник, в частности и Фонда общеобязательного государственного социального страхования по временной потере работоспособности, осуществляет руководство, в том числе, и медицинским страхованием. С

Таблица 1. Расходы на здравоохранение и социальную защиту населения по ведомственной классификации расходов Государственного бюджета Украины

Виды расходов	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Министерство здравоохранения (МОЗ)	6 528 267,4 тыс. грн.	9 202 919,6 тыс. грн.	9423942,0 тыс. грн.	13003017,9 тыс. грн.	22 314 886,1 тыс. грн.
Доля расходов МОЗ в системе расходов Государственного бюджета	1,69%	1,65%	1,45%	1,69%	2,45%
Расходы МОЗ на медицинские услуги	1697240,5 тыс. грн.	2021007,2 тыс. грн.	2996375,2 тыс. грн.	4269938,6 тыс. грн.	4608829,0 тыс. грн.
Доля расходов на медицинские услуги в системе расходов МОЗ	25,99%	21,9 %	31,8%	32,8%	20,6%
Расходы Министерства социальной политики (МСП) на медицинские услуги	165934,0 тыс. грн.	218 648,9 тыс. грн.	197 074,2 тыс. грн.	299257,8 тыс. грн.	382954,8 тыс. грн.
Медицинская субвенция	294995,6 тыс. грн.	46177 023,6 тыс. грн.	44433709,8 тыс. грн.	56220 108,4 тыс. грн.	57 366 717,0 тыс. грн.

¹Показатели таблицы 1 рассчитаны О.П. Гетманец на основании Приложения №3 к Законам Украины о Государственном бюджете Украины на 2014-2018 гг.

Таблица 2. Показатели рыночной модели обязательного медицинского страхования при условии внедрения медицинской реформы в Украине²

Виды медицинского страхования	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Обязательное медицинское страхование (страховые выплаты)	--	--	--	77000 млн. грн.	77900 млн. грн.	88800 млн. грн.	99700 млн. грн.	110600 млн. грн.	111560 млн. грн.
Добровольное медицинское страхование (страховые выплаты)	800 млн. грн.	960 млн. грн.	1150 млн. грн.	1380 млн. грн.	1670 млн. грн.	1990 млн. грн.	2390 млн. грн.	2870 млн. грн.	3440 млн. грн.
Страхование жизни	2725 млн. грн.	3634 млн. грн.	4544 млн. грн.	5453 млн. грн.	6362 млн. грн.	7272 млн. грн.	8181 млн. грн.	9090 млн. грн.	10000 млн. грн.
Доля выплат страховых платежей за страхование жизни в обязательном страховании	--	--	--	19,7%	21,1%	22,6%	24,6%	27,0%	29,7%
Доля страховых взносов по добровольному страхованию при обязательном медицинском страховании	--	--	--	77,9%	80,5%	82,6%	84,3%	85,7%	86,5%

одной стороны, позиция государства относительно сокращения специальных фондов является достаточно рациональной, учитывая сокращение расходов на административный ресурс и соответствующее финансовое обслуживание деятельности ряда самостоятельных фондов. С другой стороны, отсутствие отдельного фонда медицинского страхования ставит вопрос о непосредственном субъекте, который должен нести ответственность за предоставление услуг общеобязательного государственного медицинского страхования, о чем свидетельствует пример из судебной практики.

Так, в деле № 537/4429/15-ц, лицо обратилось в суд с иском о возмещении морального и материального вреда, нанесенного в результате незаконной стимуляции родовой деятельности, которая привела к интранатальной гибели ребенка. Истец просила суд признать действия по ее искусственной стимуляции родовой деятельности незаконными, поскольку медицинские работники не согласовывали свои действия с беременной, и взыскать с коммунального учреждения здравоохранения нанесенный материальный и моральный вред. Суд первой инстанции удовлетворил исковые требования частично, признав меры по искусственной стимуляции родовой деятельности незаконными, но отказав в удовлетворении требований о возмещении вреда. Апелляционный суд отменил решение суда первой инстанции, придя к выводу об обоснованности требований относительно возмещения морального вреда,

но признал городской роддом ненадлежащим ответчиком по делу в части возмещения этого вреда. Суд кассационной инстанции отменил решение апелляционного суда в части исковых требований к городскому роддому о возмещении морального вреда и взыскал с ответчика моральный вред, признав его надлежащим ответчиком по этому делу [6].

Рассматриваемое дело демонстрирует, в первую очередь, отсутствие четкого понимания кто должен нести имущественную ответственность, возмещать материальный и моральный вред за неправомерные действия врачей. Существование отдельного Фонда общеобязательного медицинского страхования позволит однозначно ответить на вопрос о субъекте возмещения расходов, связанных с врачебными ошибками. Статья 30 Закона Украины «О страховании» [2] обязывает страхователей придерживаться условий платежеспособности, при которых для выполнения обязательств по отдельным видам обязательного страхования страхователи могут образовывать централизованные резервные фонды и органы, осуществляющие управление этими фондами. Такой Фонд общеобязательного медицинского страхования мог бы стать гарантией платежеспособности при наступлении страховых случаев в части медицинского страхования.

Как отмечает И.М. Кречотень, основными источниками средств общеобязательного государственного социального страхования являются взносы работодателей и застрахован-

²Показатели таблицы 2 рассчитаны О.П. Гетманец на основании материалов Стратегии развития страхового рынка на 2011-2020 годы, подготовленной Украинской федерацией страхования

ных лиц. На сегодняшний день лицо платит единый взнос на общеобязательное государственное социальное страхование в размере 3,6%. Страховые взносы в Украине оплачиваются в следующих пропорциях: работодатели – 91,3%, застрахованные лица – 8,7%, что является одним из самых низких показателей в сравнении со странами Европы. Анализ опыта стран с рыночной экономикой свидетельствует, что обязательная уплата застрахованным лицом страховых взносов является неотъемлемым элементом существующих систем обязательного социального страхования. Однако размеры страховых взносов, которые платят наемные работники, в разных странах обусловлены реальными социально-экономическими условиями, уровнем доходов населения, степенью развития систем социального страхования и имеют разную долю к оплате труда. [7]. Увеличение размера единого взноса на общеобязательное государственное социальное страхование с целью обеспечения роста финансирования и качества социальных услуг и выплат, учитывая общее социально-экономическое благосостояние населения страны, нельзя считать наилучшим способом достижения таких результатов. Одним из способов увеличения объемов финансирования сферы здравоохранения за счет общеобязательного государственного медицинского страхования может быть стимулирование и ускорение роста объемов добровольного медицинского страхования. Если обратить внимание на опыт развитых стран, то следует отметить, что в США существует около 500 врачей, практикующих страховую медицину в сфере жизни и инвалидности, врачей (MD, DO), практикующих страховую медицину в сфере жизни, здоровья, инвалидности и страхования долгосрочных видов опеки [8]. Однако в современной Украине развитие добровольного медицинского страхования является слабым.

Показатели таблицы 2 свидетельствуют о том, что доля страховых выплат по обязательному медицинскому страхованию увеличивается в 16 раз. Однако в сравнении с уровнем роста страховых выплат по добровольному медицинскому страхованию – недостаточно высокими темпами, поскольку составляет только треть взносов в медицинском страховании. Это свидетельствует об ограниченности финансовых ресурсов у страховщиков в будущем, а также о том, что страхование жизни как вид добровольного страхования составляет меньше трети финансовых ресурсов в добровольном медицинском страховании. Поэтому очевидна нецелесообразность выделения страхования жизни. Более рациональным является ее объединения с добровольным медицинским страхованием.

Сегодня в соответствии с исследованиями Украинской федерации обеспечения, изложенными в Стратегии развития страхового рынка на 2011-2020 гг. [9], основными проблемами страхового рынка являются: несовершенство законодательства в сфере страхования; отсутствие стратегии развития рынка после 2010 года; низкая конкуренция услуг; низкий уровень платежеспособности и капитализации значительного количества страховщиков; низкий уровень защиты интересов страхователей со стороны регулятора; непрозрачность значительного числа страховщиков; неразвитость большинства рынков и, прежде всего, рынка страхования жизни; низкий уровень качества предоставления страховых услуг значительным количеством страховщиков; низкий уровень страховой культуры. Указанные черты соответствуют и сфере государственного социального страхования, в том числе и медицинского.

В соответствии со ст. 25 Основ законодательства Украины об общеобязательном государственном социальном

страховании [3] к видам социальных услуг, которые покрываются медицинским страхованием, отнесено достаточно небольшое количество услуг, большинство из которых охарактеризовано в общих чертах и не раскрывает конкретного содержания предоставляемых услуг. К тому же часть услуг медицинского характера отнесена к категории страхования от несчастного случая на производстве и профессионального заболевания.

Следует отметить, что не всегда интеграционные процессы, в частности в сфере финансового обеспечения государственного медицинского страхования, имеют позитивные последствия. В настоящее время в Фонд социального страхования Украины вносится единый взнос [10]. Покрытие расходов на медицинское страхование осуществляется за счет средств Фонда социального страхования. Источник поступления этих средств – единственный взнос на социальное страхование, имеет общий безадресный характер и направляется на покрытие деятельности Фонда, что, определенным образом, негативно отражается на финансировании медицинского страхования. Очевидно, что выделение средств, предназначенных сугубо на обеспечение общеобязательного медицинского страхования, возможно лишь при условии создания отдельного Фонда медицинского страхования как базовой финансовой основы деятельности такого Фонда.

Выводы. Начатая медицинская реформа в Украине является неотложным и необходимым условием развития украинского общества. Она направлена на обеспечение потребностей населения государства в здравоохранении и медицинской помощи на европейском уровне. В то же время на этом пути существуют определенные организационно-финансовые препятствия. Существующий Фонд общеобязательного государственного социального страхования включает в себя множество разноплановых функций, которые соединены одной целью – обеспечить материальную поддержку застрахованным лицам при наступлении страхового случая, что ограничивает их возможности финансового самообеспечения. Сегодня социально-экономическое положение государства не позволяет обеспечить эффективный механизм здравоохранения и медицинской помощи за счет средств существующего Фонда. Целесообразно создание отдельного Государственного фонда общеобязательного медицинского страхования, который аккумулирует в себе именно те средства, которые обеспечат функции государства из общеобязательного медицинского страхования, и представляют интересы, реализуют права, обязанности и ответственность государства в отношениях с другими субъектами в сфере общеобязательного медицинского страхования.

Финансовой основой деятельности такого Фонда должна стать та часть единого социального взноса, которая направляется на общеобязательное государственное медицинское страхование. Однако, как показывают приведенные выше результаты исследования, та часть единого социального взноса, которая направляется на общеобязательное государственное медицинское страхование, не может сегодня обеспечить полное покрытие государственных расходов на обеспечение полного и качественного обязательного медицинского обслуживания населения Украины. Выходом из такой сложной ситуации может стать выделение из единого социального взноса той его части, которая направлена на общеобязательное медицинское страхование и нормативно-правовое и

организационно-финансовое обеспечение его выделения как отдельного платежа с признаками целесообразности, удобства внесения, окупаемости и самое главное – по принципу строго целевой направленности.

Вместе с развитием всеобщего государственного страхования целесообразно стимулировать развитие добровольного медицинского страхования. Такое развитие может происходить, в первую очередь, за счет заинтересованных лиц – субъектов предоставления медицинских услуг. При этом государство обязано обеспечить указанным процессам нормативно-правовую основу, приняв Закон Украины «О добровольном медицинском страховании», регламентирующий субъектный состав отношений по добровольному медицинскому страхованию, права и обязанности сторон, объем и сроки медицинских услуг, предоставляемых за счет добровольного медицинского страхования, ответственность сторон.

Таким образом, следует предложить основные направления совершенствования финансово-правового обеспечения медицинского страхования в Украине: совершенствование законодательства в сфере медицинского страхования, в том числе путем законодательной детализации и расширения круга медицинских услуг, предоставляемых за счет обязательного государственного медицинского страхования, а также принятие Закона Украины «О добровольном медицинском страховании»; разработка комплексной стратегии развития медицинского страхования в Украине на ближайшие годы; создание отдельного Фонда медицинского страхования путем выделения доли единственного социального взноса, который направляется на всеобщее государственное медицинское страхование с постепенным превращением этой доли в отдельный платеж строго целевой направленности; повышение уровня качества медицинских услуг, предоставляемых учреждениями здравоохранения всех форм собственности, для повышения уровня доверия к ним, в первую очередь, со стороны потенциальных добровольных страхователей; повышение уровня защиты прав и интересов страхователей, в том числе и путем четкого законодательного перечисления субъектов ответственности за некачественное предоставление медицинских услуг, а также объемов и границ такой ответственности; повышение общего уровня страховой культуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення: Закон України від 19.10.2017; 2168-VIII. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19> (дата звернення: 15.10.2018).
2. Про страхування: Закон України від 07.03.1996 № 85/96-ВР. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show> (дата звернення: 12.10.2018).
3. Основи законодавства України про загальнообов'язкове державне соціальне страхування: Закон України від 14.01.1998 № 16/98-ВР в редакції від 01.01.2015 р. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show> (дата звернення: 15.10.2018).
4. Бондарук М.В. Загальнообов'язкове державне соціальне медичне страхування в Україні: правові аспекти становлення та розвитку. Науковий вісник Чернівецького університету. Вип. 154. Правознавство. 2002. С. 70–74.
5. Тищенко О.В. Загальнообов'язкове державне соціальне страхування в Україні: теоретично-правові проблеми. На-

уковий вісник Ужгородського національного університету. Серія: Право. Вип. 2014; 24(2): 198–200.

6. Единый государственный реестр судебных решений. Дело № 537/4429/15-ц от 23.03.2018 г.

7. Кречетень І.М. Проблеми розвитку системи загальнообов'язкового державного соціального страхування в Україні. Вісник Хмельницького національного університету. Економічні науки. 2015. № 4. С. 80–84. URL: <http://nbuv.gov.ua>

8. American Academy of Insurance Medicine. URL: <http://aai-medicine.org/about-aaim/about-insurance-medicine.asp>.

9. Стратегія розвитку страхового ринку України на 2012–2021 роки, затверджена Загальними зборами Членів УФУ п. 6.1 Протоколу Загальних зборів Членів УФУ від 25 травня 2011 р. № 9. URL: http://ufu.org.ua/ua/about/activities/strategic_initiatives/5257.

10. Про збір та облік єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування: Закон України від 08.07.2010 № 2464-VI в редакції від 15.08.2018 р. URL: <https://translate.google.com>

SUMMARY

FINANCIAL AND LEGAL GUARANTEEING OF MEDICAL INSURANCE IN UKRAINE

¹Getmatets O., ²Matviichuk A., ¹Korobtsova D., ¹Kotlyar A., ³Telestakova A.

¹Kharkiv National University of Internal Affairs; ²International University of Economics and Humanities Academician Stepan Demianchuk, Rivne; ³ Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine

The objective of the research is to study the main financial and legal problems of medical insurance in Ukraine and the search for the ways of its improvement.

The authors have used general scientific, special and legal methods in the process of writing the scientific article. Thus, the system method was used to study medical insurance as a type of social insurance; the structural – for studying the types of medical services provided by medical insurance; functional – to establish the subject of compensation for damage according to the results of insurance claims and to reveal its powers; comparative and legal – for the analysis of international and national theories that define the basis for organizing medical insurance and the sources of funding medical services.

The authors of the article have focused on the fact that nowadays the socio-economic state of the state does not allow for providing an effective mechanism for the protection of health and medical care to the population at the expense of the funds of the existing Fund of Compulsory State Social Insurance. It has been indicated that the increase in funding for medical services and their quality within the health care is possible through the development of both voluntary and compulsory medical insurance by creating a special fund. The authors have offered to create a separate Health Insurance Fund by allocating a share of the total social contribution, which is directed to the obligatory state health insurance with the gradual transformation of this part into a separate payment of exceptionally the goal.

Keywords: social insurance, medical insurance, financial and legal provision, social contribution, funding of health care.

РЕЗЮМЕ

ФИНАНСОВО-ПРАВОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ В УКРАИНЕ

¹Гетманець О.П., ²Матвийчук А.В., ¹Коробцова Д.В., ¹Котляр А.А., ³Телестакова А.А.

¹Харьковский национальный университет внутренних дел; ²Международный экономико-гуманитарный университет им. акад. С. Демьянчука; ³Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина

Целью исследования является изучение основных финансово-правовых проблем медицинского страхования в Украине и поиск путей его совершенствования.

В процессе написания научной статьи использовались общенаучные и специально-правовые методы: системный метод - для исследования медицинского страхования как вида социального страхования; структурный – для исследования видов медицинских услуг, предусмотренных медицинским страхованием; функциональный – для установления субъекта возмещения ущерба по результатам страховых случаев и раскрытия его полномочий; сравнительно-правовой – для анализа зарубежных и национальных теорий, определяющих основы организации медицинского страхования и источники финансирования медицинских услуг.

В статье указывается, что на сегодняшний день социально-экономическое состояние государства не позволяет обеспечить эффективный механизм охраны здоровья и медицинской помощи населению за счет средств существующего Фонда общеобязательного государственного социального страхования. Указано, что увеличение финансирования медицинских услуг и повышение их качества возможно за счет развития как добровольного, так и обязательного медицинского страхования путем создания специального фонда. Предложено создание отдельного Фонда медицинского страхования путем выделения доли из общего социального взноса, который направляется на общеобязательное государственное медицинское страхование с постепенным превращением этой части в отдельный платеж исключительно целевой направленности.

რეზიუმე

უკრაინის სამედიცინო დაზღვევის ფინანსური და სამართლებრივი უზრუნველყოფა

¹ო. გეტმანეცი, ²ა. მატვიჩუკი, ¹დ. კობოცოვა, ¹ა. კოტლიარი, ³ა. ტელესტაკოვა

¹ხარკოვის შინაგან საქმეთა ეროვნული უნივერსიტეტი; ²აკადემიკოს ს. დემიანჩუკის სახ. საერთაშორისო ეკონომიკურ-ჰუმანიტარული უნივერსიტეტი; ³კიევის ტექნოლოგიების და დიზაინის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა უკრაინაში სამედიცინო დაზღვევის ძირითადი საფინანსო-სამართლებრივი პრობლემების შეფასება და მისი გაუმჯობესების გზების ძიება.

გამოყენებულია ზოგადსამეცნიერო და სპეციალურ-სამართლებრივი მეთოდები: სისტემური მეთოდი გამოყენებულია სამედიცინო დაზღვევის, როგორც სოციალური დაზღვევის სახეობის კვლევისთვის, სტრუქტურული მეთოდი - სამედიცინო დაზღვევით გათვალისწინებული სამედიცინო მომსახურებების სახეობებთან კვლევისთვის, ფუნქციური - ზიანის ანაზღაურების სუბიექტის დასადგენად სადაზღვევო შემთხვევებისა და მისი უფლებამოსილების შედეგების მიხედვით, შედარებით-სამართლებრივი - სამედიცინო დაზღვევის ორგანიზების საფუძვლების და სამედიცინო მომსახურების დაფინანსების წყაროების განმსაზღვრელი უცხოური და ეროვნული თეორიების ანალიზისთვის.

სტატიაში ყურადღება გამახვილებულია იმაზე, რომ

დღეს სახელმწიფოს სოციალურ-ეკონომიკური მდგომარეობა არ იძლევა ჯანმრთელობის დაცვისა და მოსახლეობისთვის სამედიცინო დახმარების ეფექტური მექანიზმის უზრუნველყოფის საშუალებას არსებული ზოგადსაგადაღებულო სახელმწიფო სოციალური დაზღვევის ფონდის სახსრების ხარჯზე. ნაჩვენებია, რომ სამედიცინო მომსახურებაზე დაფინანსების და მომსახურების ხარისხის გაზრდა შესაძლებელია სპეციალური ფონდის შექმნის გზით როგორც ნებაყოფლობითი, ასევე სავალდებულო სამედიცინო დაზღვევის განვითარების ხარჯზე.

შემოთავაზებულია სამედიცინო დაზღვევის განსაზღვრული ფონდის შექმნა საყოველთაო სავალდებულო სახელმწიფო სამედიცინო დაზღვევაზე მიმართული საერთო სოციალური შენატანიდან წილის გამოყოფის საშუალებით და ამ წილის ეტაპობრივი გარდაქმნით მხოლოდ მიზნობრივი მიმართულების ცალკეულ გადასახადად.

УКРЕПЛЕНИЕ ДОГОВОРНЫХ НАЧАЛ В ПРАВООТНОШЕНИЯХ МЕЖДУ ПАЦИЕНТОМ И ЛЕЧЕБНЫМ ЗАВЕДЕНИЕМ ПРИ РЕФОРМИРОВАНИИ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УКРАИНЕ

¹Терецкий В.И., ²Музычук А.Н., ²Салманова Е.Ю., ²Казначеева Д.В., ³Кныш С.В.

¹Тернопольский национальный экономический университет; ²Харьковский национальный университет внутренних дел; ³Ровенский институт Киевского университета права Национальной академии наук Украины

С 1 января 2018 года в Украине стартовала новая медицинская реформа. Разработаны новые законопроекты и внесены изменения в действующее законодательство. Ключевым моментом реформы сферы здравоохранения стало заключение декларации с врачом на оказание первичной медицинской помощи, чего ранее в Украине не практиковалось и что указывает на актуальность темы исследования. Таким образом, законодатель попытался внедрить организационно-правовые способы улучшения функционирования медицинских работников, повышения эффективности и развития рынка медицинских услуг, а также гарантирования защиты прав пациентов.

Целью исследования является изучение основных теоретико-практических проблем, возникших при введении договорного регулирования правоотношений между пациентом и лечебным заведением, что связано с проведением в Украине реформы системы здравоохранения.

Материал и методы. В июле-сентябре 2017 г. методом формализованного интервью опрошено 1200 человек от 18 лет и старше. Кроме того, на основе анализа национального законодательства, медицинской публицистики, аналитических материалов, справочных изданий и медицинской практики изучены причины, препятствующие дальнейшему развитию договорных начал между пациентом, лечебным заведением и врачом, оказывающим первичную медицинскую помощь, в частности, а также выявлены организационно-правовые проблемы, которые необходимо решить. Используемый сравнительно-правовой метод позволил выявить несовершенство действующего законодательства Украины при заключении декларации о выборе врача, оказывающего первичную медицинскую помощь, а также проанализировать процессы реформирования сферы здравоохранения в зарубежных странах и сделать вывод о необходимости использования позитивного опыта Великобритании.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что 82% опрошенных украинцев высказали мнение, что отечественная медицина в Украине не функционирует должным образом и нуждается в реформировании. В условиях проводимой реформы, наибольшее количество опрошенных – 88% поддержали положение о том, что каждый должен самостоятельно выбирать семейного врача, 87% поддержали идею оплаты государством первой помощи и услуг семейного врача, 76% указали на необходимость четкого расчета за каждую медицинскую услугу, 71% выразили мнение о необходимости создания Национальной службы здоровья, 68% - отрицательно отнеслись к тому решению, что зарплата врачей должна зависеть от количества пациентов [2]. Результаты опроса представлены на рис.

Кроме того, методом формализованного интервью опрошено 1200 человек. По его результатам 36% опрошенных украинцев указали, что уже заключили договора с семейными врачами, а 63% не занимались этим вопросом [5]. Такие показатели обосновываются тем, что не все украинцы до конца проинформированы о сути проведения самой реформы, а из-за технических проблем с электронными реестрами процесс усложнился. Кроме того, в новом законодательстве существуют пробелы и коллизии, которые не позволяют максимально эффективно урегулировать возникающие отношения.

© GMN

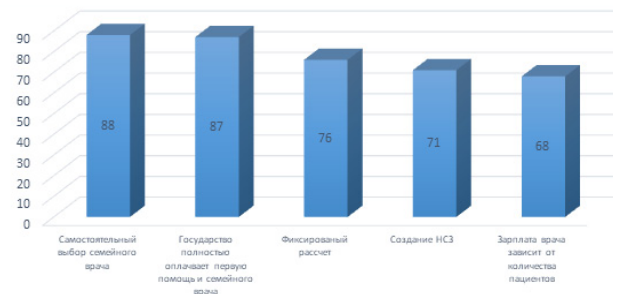


Рис. Результаты опроса населения

Как известно, старт медицинской реформе дал подписанный Президентом Украины 28.12.2017 Закон Украины «О государственных финансовых гарантиях предоставления медицинских услуг и лекарственных средств», в котором обсуждается вопрос о праве и возможности каждого пациента самостоятельно, согласно своему желанию, независимо от места проживания и регистрации выбрать врача первичного звена медицинской помощи (семейного врача, терапевта, педиатра) в любом учреждении здравоохранения на территории Украины, заключив с ним соответствующую Декларацию [7].

В Приказе Министерства Здравоохранения от 19.03.2018 № 503 «Об утверждении Порядка выбора врача, который предоставляет первичную медицинскую помощь, и формы декларации о выборе врача» указано, что каждый гражданин Украины подписывает с врачом декларацию, приказом определена ее форма и процедура подачи [8]. Следовательно, в Украине появился новый правовой инструмент – Декларация, посредством которой фактически оформляются договорные отношения между пациентом и врачом по оказанию последним медицинских услуг.

Необходимо отметить, что в данной статье термин «декларация» рассматривается не как документ, а как договор и юридический факт. Хотя в словарях декларация обычно толкуется как документ, официальное заявление, провозглашающее основные принципы внешней и внутренней политики государства или программные положения партий и организаций [1, с. 679].

Авторы считают, не совсем уместным и юридически грамотным использование понятия «декларация» в контексте данных правоотношений. Правильным было бы заключать Договор между субъектами возникающих правоотношений в указанной сфере, суть которого предлагаем изучить детально.

Законодатель предлагает типовую форму Декларации (ее образец опубликован на официальном сайте МОЗ Украины), которая должна быть подписана между врачом и пациентом, что ограничивает пациента в согласовании определенных дополнительных условий, что указывает на то, что на первом же этапе медицинской реформы не учтены проблемы реализации на практике отдельных положений Декларации и не предложен возможный договорный путь их разрешения.

Составление договоров пациентов с врачом, оказывающим первичную медицинскую помощь, имеет как позитивные, так

и негативные стороны. Плюсами такой практики прежде всего является возможность каждого гражданина самостоятельно определиться с выбором врача. Указанный договор выступает гарантией защиты прав пациента и врача в случае совершения правонарушения кем-либо из них.

Однако с другой стороны есть риск наличия недостаточной квалификации у практикующего врача. Хотя новый принцип, закрепленный Министерством Здравоохранения, «куда пациент – туда и деньги» будет стимулировать медицинских работников к улучшению качества предоставляемых ими услуг, а практика заключения договоров между врачом и пациентом станет средством контроля за ними, для предупреждения случаев ненадлежащего их оказания необходимо, чтобы срок действия договора был непродолжительным (небольше года), что позволит перезаключить договор с другим более квалифицированным врачом.

Наряду с введением договорного регулирования правоотношений между врачом и пациентом считаем целесообразным также составлять договор с каждым медицинским работником, который предоставляет медицинскую услугу, например с медсестрой, которая организует уход за больным на дому.

Правоотношения с врачом, оказывающим первичную медицинскую помощь, оформляются в сфере гражданского права, что, соответственно, должно определяться специальными нормами Гражданского кодекса (ГК) Украины [10].

Согласно ст. 626 ГК Украины, договор – это соглашение двух или более сторон, направленное на установление, изменение или прекращение гражданских прав и обязанностей. Договор с медицинским учреждением о предоставлении медицинских услуг имеет более широкий спектр, нежели договор с врачом, оказывающим первичную медицинскую помощь, особенности которого следует рассмотреть.

В договоре с врачом, оказывающим первичную медицинскую помощь, акцент делается на защите прав пациента. Об этом же указано и в Directive 2011/24/EU on patients' rights in cross-border healthcare sets out the conditions, принятой 9 марта 2011 года. Положения Директивы направлены на обеспечение каждому пациенту возможность доступа к безопасному и качественному трансграничному здравоохранению [12, с. 4].

1 статьей 638 ГК Украины предусматривается, что существенными являются условия о предмете договора, определенные законом как существенные или необходимые для договоров данного вида, а также все те условия, относительно которых по заявлению хотя бы одной из сторон должно быть достигнуто соглашение.

Предметом договора с врачом, оказывающим первичную медицинскую помощь, должны быть качество предоставляемой услуги, срок действия договора, специальные условия, которые оговариваются между врачом и пациентом. Предметом договора должны являться действия врача, направленные на предоставление медицинских услуг. Специальными условиями, например, может быть согласие пациента на медицинское вмешательство либо условия о врачебной тайне. Объектом договора выступает немущественное благо человека – жизнь и здоровье. Субъектами являются врач и пациент или его представитель, их права и обязанности составляют содержание этого договора.

Договор является двусторонним, так как подписывается двумя сторонами, и консенсуальный, поскольку считается действующим с момента согласования всех существенных условий. Необходимо указать на бесплатность такого вида договора, что является особенностью этого договора, так

как государство гарантирует, что за каждого пациента будет возмещена оплата из госбюджета.

В самом договоре необходимо зафиксировать возможность участия третьей стороны - страховщика, либо представителя, который согласно новому законодательству в праве давать согласие на посмертное донорство.

В Приказе Министерства Здравоохранения от 19 марта 2018 № 503 перечисляются права пациента на выбор, замену или отказ от врача. Но такая политика не способствует укреплению взаимоотношений с юридической и этической точек зрения, поскольку отсутствуют гарантии того, что врач сможет осуществить полное и необходимое лечение пациента, а отказ последнего не повлияет на репутацию врача. Поэтому следует закрепить запрет на расторжение пациентом договора в одностороннем порядке и составление его с другим врачом до истечения срока его действия и без уважительной причины. Такое положение позволит врачу совершить необходимое лечение, а пациенту открыто общаться со своим врачом и совместно принимать решения. При обоюдном согласии договор может быть автоматически пролонгирован.

В рамках рассматриваемого договора необходимо указать согласие (или несогласие) пациента на медицинское вмешательство, так как это обеспечивает право на личную физическую неприкосновенность человека.

В результате наличия указанных двух требований, возникшие правоотношения будут соответствовать нормам закона, поэтому в этом случае можно судить о реальных обязанностях и фидуциарной ответственности.

В п. 3 ч. 1 ст. 3 ГК Украины закреплен один из принципов гражданского договора – свобода договора. К тому же согласно ч. 2 ст. 284 ГК Украины и ч. 1 ст. 38 Основ законодательства об охране здоровья физическое лицо (пациент), достигшее 14 лет и обратившееся за предоставлением ему медицинской помощи, имеет право на свободный выбор врача и методов лечения в соответствии с его рекомендациями. О возможности реализовать пациенту его право на выбор врача также обсуждается в ч. 3 ст. 9 Закона Украины «О государственных финансовых гарантиях медицинского обслуживания населения». При этом право на выбор врача является личным немущественным правом физического лица, от которого лицо не может отказаться и которого оно не может быть лишено (ч. 3 ст. 269 ГК Украины). Поэтому в договоре необходимо предусмотреть положения, дающие право пациенту на его расторжение, в случаях, когда дальнейшее действие договора наносит вред здоровью и интересам пациента, сказываясь на качестве получаемых им услуг.

Правоотношения между врачом и пациентом имеют свои особенности. Прежде всего они возникают после подписания между ними договора, условия которого являются обязательными для обеих сторон, как и согласие пациента на дальнейшие действия врача. В свою очередь, врачи обязаны осуществлять лечение, соответствующее специальным стандартам, и в случае необходимости направлять больного к нужному специалисту.

Если у пациента нет представителя, в таких случаях в договоре необходимо предоставить возможность врачу представлять интересы своего пациента при последующем медицинском обслуживании. Считаем необходимым внести изменения в Закон Украины «Основы законодательства Украины об охране здоровья», о том что «если пациент находится без сознания, а медицинское вмешательство ему явно необходимо, то при наличии в договоре соответствующих полномочий согласие может дать врач, оказывающий первичную медицинскую помощь» [6].

Учитывая особенности договора, процесс его подписания должен основываться на определенных принципах. Прежде всего это принцип свободы договора. Пациент самостоятельно добровольно дает согласие на медицинское вмешательство, если того требует лечение и самостоятельно осуществляет выбор врача. Также обязательными являются принципы добросовестности и информативности. Врач обязан объяснить и донести до пациента всю информацию, касающуюся его диагноза и возможного риска медицинского вмешательства.

Действия договора могут прекращаться: (1) по взаимному согласию пациента и врача; (2) в результате окончания сроков его действия; (3) смерти одной из сторон; (4) в связи с невыполнением или ненадлежащим выполнением сторонами или одной из сторон своих обязанностей; (5) по иной уважительной причине.

В Законе Украины «О международном частном праве» не указывается на правоотношения пациента и врача, хотя, во времена эмиграции, наличия такой нормы гарантировало бы иностранцам, которые временно проживают на территории Украины, право на семейного врача и на условиях взаимности осуществлять такую же практику зарубежом украинцам [9].

С целью улучшения правового регулирования и осуществления единой медицинской практики следует рассмотреть реформирование сферы здравоохранения в других странах. Предлагаем рассмотреть некоторые из них.

Вид и способ проводимых реформ зависит от внутренней политики государства. В одних – законодатели предусматривают централизованное регулирование, в других – руководствуются диспозитивными методами.

В европейских странах за последние двадцать лет в сфере здравоохранения проведено множество реформ, суть которых заключалась в создании условий максимальной доступности каждого человека к медицинским услугам и в финансовых и экономических изменениях в сфере здравоохранения [3, с. 37].

Например, система здравоохранения Германии стала самоуправляемой благодаря системе обязательного страхования и грамотному организационному подходу со стороны государства. Следует отметить, что в 2002 году в положениях гражданского права Германии произошли изменения, в результате чего была повышена ответственность за неисполнение договорных обязательств и неисполнение врачом своих обязательств не оставалось безнаказанным [13].

Весьма интересно мнение австралийских ученых относительно медицинских договоров, которые утверждают, что типичные договора лишают врача возможности подходить к лечению больного индивидуально, так как процесс осуществляется по определенному протоколу. Сравнивая австралийскую систему оплаты за медицинские услуги и систему «регулируемого лечения» в США, согласно которой для участников медицинской деятельности устанавливаются общие правила и стандарты медицинского обслуживания и контроль качества и стоимости медицинских услуг, исследователи подтвердили, что качество услуг не отличается [15].

Считаем, что лечение по протоколам, которое в последнее время все чаще используется в разных государствах, в том числе и в Украине, лишает как врача, так и пациента принципа свободы лечения и не соответствует клиническим потребностям пациента. Больному необходим индивидуальный подход не только в обращении, но и в лечении, что должно предусматриваться договором. При этом важно сохранить профессиональную независимость врача, не нарушая прав и интересов пациента.

Сравнивая систему здравоохранения Украины и США, нельзя судить о заимствованном опыте, так как основная роль в американской системе отведена частным страховым компаниям, что в Украине пока развито на недостаточном уровне.

Согласно мнению российских ученых, России следует переходить от системы планирования к стратегическому управлению, что означает управление с учетом изменений, новых тенденций и адаптацию к нововведениям [4, с. 56].

В эпоху договорного регулирования правоотношений не является исключением и Китай. В 2017 году в Китае принята Директива, согласно которой до 2020 г. государство обязуется предоставить возможность населению заключить договора с семейными врачами. Реформа прошла уже в более чем двухстах городах и 30% населения заключили договора [11].

Рассмотрев и проанализировав материалы реформ в системе здравоохранения в различных странах, наиболее приемлемой для Украины следует считать реформу системы здравоохранения Великобритании, где создана Национальная служба здравоохранения, внедрено централизованное финансирование и вертикальное управление, а также договорное регулирование правоотношений [14, с. 856].

Выводы. Полученные в результате проведенного исследования данные свидетельствуют о пробелах в законодательстве и необходимости внесения изменений в процессе проведения реформирования системы здравоохранения, так как в ином случае реформы не дадут желаемых результатов.

Реформирование любой сферы – это, прежде всего, обновление и улучшение определенных основ. Однако изменения в правовом регулировании отношений между врачами и пациентами в Украине сегодня вызывает много споров. Считаем, что Декларация является ошибочным и неуместным понятием, которое не соответствует сути правоотношений, возникающих между врачом первичной медицинской помощи и пациентом.

Необходимо дополнить гражданское законодательство Украины новым положением, в соответствии с которым между пациентом или его представителем и врачом составляется в письменной форме договор, подлежащий обязательной регистрации, согласно которому одна сторона (врач) обязуется предоставить соответствующую медицинскую услугу, а другая (пациент или его представитель) обязана придерживаться указанного лечения, сообщать врачу о любых своих решениях, не заключать договора с другим врачом ранее предусмотренного в договоре срока без уважительной на то причины.

Следует учитывать практику зарубежных стран, как позитивные и негативные ее стороны, а также соблюдение договорного регулирования с целью защиты прав каждого пациента независимо от внутренней политики. Таким образом, требуется комплексный разумный подход к решению указанных проблем со стороны правительства, позиция которого должна быть четкой и направленной на защиту прав своих граждан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Большой толковый словарь современного украинского языка / глав. ред. В.Т. Бусел, редакторы-лексикографы В.Т. Бусел, М.Д. Василега-Дерибас, А.В. Дмитриев, Г.В. Латинки, Г.В. Степенко. М.: Ирпень: ПТФ «Перун», 2005. 1728 с.
2. Зачем и как менять медицину в Украине? Выбор украинцев. Экономическая правда. 2017. URL: <https://www.epravda.com.ua/columns/2017/10/17/630136/>.
3. Солодкий В.А. Перхов В.И., Стебунова Р.В. Обзор реформ

- в системе здравоохранения Франции за последние двадцать лет. Менеджер здравоохранения. 2012. № 1. С. 36 – 48.
4. Тихонов Ю.О., Пудовкина О.Е., Кокорина О.К. Опыт зарубежных стран по переходу к стратегическому управлению в здравоохранении. Вестник гос. ун-та управл. 2015. №13. С. 52–59.
5. Оцінка медичної сфери в Україні: червень 2018. Соціологічна група «РЕЙТИНГ». 2018. URL: http://ratinggroup.ua/files/ratinggroup/reg_files/rg_report_healthcare_062018_press.pdf.
6. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 № 2801-ХІІ. Відом. Верх. Ради Укр. від 26.01.1993. № 4, стаття 19 (Редакція від 10.06.2018)
7. Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення: Закон України від 19.10.2017 № 2168-VIII. Відом. Верх. Ради Укр. від 02.02.2018. № 5, стор. 5, стаття 31.
8. Про затвердження Порядку вибору лікаря, який надає первинну медичну допомогу, та форми декларації про вибір лікаря, який надає первинну медичну допомогу. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.03.2018 № 503. URL: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0347-18>.
9. Про міжнародне приватне право: Закон України від 23.06.2005 № 2709-IV. Відом. Верх. Ради Укр. 2005. № 32, ст.422. стор. 1278 (Редакція від 03.01.2017)
10. Цивільний кодекс України від 16.01.2003 № 435-IV. Відом. Верх. Ради Укр. 03.10.2003. № 40, стаття 356 (Редакція від 02.08.2018)
11. China targets family doctor services for all. The State Council of the People's Republic of China. 2016. URL: <http://english.gov.cn/news>
12. Directive On Patients' Rights In CrossBorder Healthcare. European Patient's Forum. 2016. URL: <http://www.eu-patient.eu>
13. Health care in Germany: The German health care system. Institute for Quality and Efficiency in Health Car. 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
14. Integrated health and social care in England – Progress and prospects. Health Policy. 2015. № 119. P. 856–859.
15. The review of the health legislation (private health insurance reform) Amendment Act 1995. Commonwealth of Australia 1996. URL: <https://www.aph.gov.au>

SUMMARY

STRENGTHENING OF CONTRACTUAL PRINCIPLES WITHIN LEGAL RELATIONS BETWEEN A PATIENT AND A MEDICAL INSTITUTION WHILE REFORMING THE HEALTH CARE SYSTEM IN UKRAINE

¹Teremetskyi V., ²Muzychuk O., ²Salmanova O., ²Kaznacheeva D., ³Knysh S.

¹Ternopil National Economic University; ²Kharkiv National University of Internal Affairs; ³Rivne Institute of the Kiev University of Law of the National Academy of Sciences of Ukraine

The objective of the article is to study the main theoretical and practical problems arising within the introduction of contractual regulation of legal relations between a patient and a medical institution, which is connected with the reform of the health care system in Ukraine.

In the process of writing a scientific article, the authors have used general scientific, special and legal methods. For example, in July-September 2017, there was a study in Ukraine, when 1,200 people aged 18 and over were interviewed using a formalized interview method. The studies of 82% of surveyed Ukraini-

ans confirmed that Ukrainian medicine does not properly function and needs to be reformed.

The beginning of the medical reform in Ukraine was marked by the development of new bills and introduction of innovations into the current legislation, one of which is the conclusion of a declaration with a doctor for the primary medical care. Thus, the legislator tried to introduce organizational and legal ways to improve the functioning of medical workers, to raise the efficiency and development of the medical services market, and also to guarantee the protection of patients' rights. Taking into account the analysis of contractual regulation of legal relations between a doctor and a patient in other countries, the authors of the article have suggested to apply positive experience of reforming the health care system in England, which is the most optimal and effective for introduction in Ukraine. The analysis of the data, obtained results during the study of the initial stage of the medical reform shows that there are gaps in the legislation and about the need to reform the health care system in Ukraine.

Keywords: health care, reform of the health care system, contractual regulation, a doctor, a patient.

РЕЗЮМЕ

УКРЕПЛЕНИЕ ДОГОВОРНЫХ НАЧАЛ В ПРАВООТНОШЕНИЯХ МЕЖДУ ПАЦИЕНТОМ И ЛЕЧЕБНЫМ ЗАВЕДЕНИЕМ ПРИ РЕФОРМИРОВАНИИ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УКРАИНЕ

¹Терецький В.І., ²Муzychук А.Н., ²Салманова Е.О., ²Казначеева Д.В., ³Кныш С.В.

¹Тернопольский национальный экономический университет; ²Харьковский национальный университет внутренних дел; ³Ровенский институт Киевского университета права Национальной академии наук Украины

Целью исследования явилось изучение основных теоретико-практических проблем, возникающих при введении договорного регулирования правоотношений между пациентом и лечебным заведением, что связано с проведением реформы системы здравоохранения.

В процессе написания научной статьи использовались общенаучные и специально-правовые методы. В июле-сентябре 2017 г. в Украине методом формализованного интервью опрошено 1200 лиц 18 лет и старше. Данные 82% опрошенных украинцев подтвердили, что украинская медицина не функционирует должным образом и нуждается в реформировании.

Начало медицинской реформы в Украине ознаменовалось разработкой новых законопроектов и внедрением новшеств в действующее законодательство, одной из которых является заключение декларации с врачом на оказание первичной медицинской помощи. Законодатель попытался внедрить организационно-правовые способы улучшения функционирования медицинских работников, повышения эффективности и развития рынка медицинских услуг и обеспечить гарантию защиты прав пациентов. Учитывая анализ договорного регулирования правоотношений между врачом и пациентом в других странах, в статье предложено использовать положительных опыт реформирования системы здравоохранения в Англии, который является наиболее оптимальным и эффективным для внедрения в Украине.

Анализ данных, полученных при проведении исследования результатов начального этапа медицинской реформы, свидетельствует о наличии пробелов в законодательстве и необходимости реформирования системы здравоохранения в Украине.

რეზიუმე

სახელშეკრულებო საწყისების გაძლიერება სამართლებრივ ურთიერთობებში პაციენტსა და სამკურნალო დაწესებულებებს შორის უკრაინის ჯანდაცვის სისტემის რეფორმირების დროს

¹ვ. ტერემეცკი, ²ა. მუზიჩუკი, ²ე. სალმანოვა,
²დ. კახნაჩევა, ³ს. კნიში

¹ტერნოპილის ეროვნული ეკონომიკური უნივერსიტეტი;
²ხარკოვის შინაგან საქმეთა ეროვნული უნივერსიტეტი;
³უკრაინის მეცნიერებათა აკადემიის კიევის სამართლის უნივერსიტეტის როვნოს ინსტიტუტი

სტატიის მიზანს წარმოადგენდა პაციენტსა და სამკურნალო დაწესებულებებს შორის სამართლებრივი ურთიერთობების რეგულაციის სფეროში წარმოქმნილი ძირითადი თეორიულ-პრაქტიკული პრობლემების შესწავლა, რაც უკრაინაში ჯანდაცვის სისტემის რეფორმის გატარებასთანაა დაკავშირებული.

სამეცნიერო სტატიაზე მუშაობისას გამოყენებულ

იქნა ზოგადი სამეცნიერო და სპეციალური სამართლებრივი მეთოდები. მაგალითად, 2017 წლის ივლის-სექტემბერში უკრაინაში ჩატარდა კვლევა, რომლის დროსაც ფორმალისებრი ინტერვიუს მეთოდით გამოკითხულ იქნა 18 წლის და მეტი ასაკის 1200 ადამიანი. გამოკითხულ უკრაინელთა 82%-მა დაადასტურა, რომ უკრაინის ჯანდაცვის სისტემა სათანადოდ არ ფუნქციონირებს და რეფორმირებას საჭიროებს.

უკრაინაში სამედიცინო რეფორმის დაწყება აღინიშნა ახალი კანონპროექტების შემუშავებით და სიახლეების დანერგვით მოქმედ კანონმდებლობაში, რომელთაგან ერთ-ერთია ხელშეკრულების გაფორმება ექიმთან პირველადი სამედიცინო დახმარების გაწევის საკითხზე. ამგვარად, კანონმდებელმა სცადა დაენერგა მედიცინის მუშაკთა საქმიანობის გაუმჯობესების, სამედიცინო მომსახურების ეფექტურობის ამაღლების და ბაზრის განვითარების, ასევე, პაციენტთა უფლებების დაცვის გარანტირების ორგანიზაციულ-სამართლებრივი საშუალებები. ექიმსა და პაციენტს შორის სამართლებრივი ურთიერთობის სხვა ქვეყნების გამოცდილების ანალიზის გათვალისწინებით, სტატიაში შემოთავაზებულია ინგლისის ჯანდაცვის სისტემის რეფორმის გამოცდილების გამოყენება, რომელიც ყველაზე ოპტიმალური და ეფექტურია უკრაინაში დანერგვისათვის. სამედიცინო რეფორმის საწყისი ეტაპის შედეგების კვლევის მონაცემების ანალიზი მიუთითებს საკანონმდებლო ხარვეზების არსებობასა და უკრაინის ჯანდაცვის სისტემის რეფორმირების აუცილებლობაზე.

IMPACT OF MEDICAL TERMINOLOGY ON PATIENTS' COMPREHENSION OF HEALTHCARE

Derevianchenko N., Lytovska O., Diurba D., Leshchyna I.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

In modern communicable world, standardization of operation processes is important. Variability of medical terminology, both general and psychiatric, in different countries and languages provides difficulties in understanding [13]. Thus, standardization becomes an important issue in clinical practice [4]. Geographic and cultural changes especially influence medical society by including local slang and language peculiarities into medical terminology [4]. Usage of computers and computer systems in healthcare depends on "controlled terminology" which enables clear working and understanding [7]. Besides that, in many countries, patients have access to their medical record. Several studies [22] suggest on patients having depression and anxiety due to nonunderstanding of records about their health. Communication is most valuable part of patient-doctor relationships especially in condition of chronic pathology, when both physician and patient want to know the course of disease. Nowadays, burden of chronic conditions increases, partly due to aging and development of medicine, which leads to it. Collaboration in this field deeply depends on understanding of prescription, clear anamnesis and present state of health.

Aim of study - to specify problems and cornerstones of modern medical language and its impact on medical practice – either general or psychiatric.

Methods included analysis of literature in described area available via PubMed database.

Development of modern "medical language" and its impact on treatment process

Since early medicine had its development in Ancient Greece and Rome, roots of medical terminology originate from Latin and Greek language [4]. Most known creators of modern anatomical terminology are Galen, Hippocrates and Aristotle. Fabricius, Harvey and Vasalius performed modern improvement and standardization during medieval [4,11,21]. According to Turmezei [21], basis of Aristotle theological works suggested naming of body parts according to their function, thus to name them after those functions.

Significant part of medical terms have eponyms, which usually include surname of first person described it [4]. Again, due to extreme growth of findings in medieval times, many of terms has eponym after scientists of those times; besides that increased interest in medicine led scientists to find and study several structures. That led many terms to have eponyms after the same person.

Significant part of termini and eponyms were described in *Corpus Hippocraticum* [11], which include *cholera*, *herpes*, *kyphosis*, *Corpus Hippocraticum*, etc. Those are still in use today, despite being Latinized.

Moreover, as it is discussed above, scientific findings in different countries led to appearance of various terms describing the same structure or mechanism. That causes misunderstanding even in modern times due to differences in naming, especially if term has eponym [4]. Kucharz [9] suggests such classification of medical terminology, basically made on the area of its use: medical lexicon of average native speaker (~0.02-0.03% of all terms), specialized terminology, known by average physician (~45%), highly-specialized terminology (mainly, of subspecialties, ~ 15), medical terminology taken from other specialties (chemistry, biology, etc. ~20%), medical slang (0.04-0.05%) and pharmaceutical terminology (~20%).

Turmezei et al. [21] describes impact of ancient languages on modern medical terminology. Thus, most part of medical terms originate from Latin and Greek, respectively 62 % and 24 %. Other languages, which formed modern terminology, include mostly eastern languages: Arabic (0.3 %); and European languages: Old Norse and French (0.6% and 1% respectively).

Greek terminology roots, i.e. aorta, carotid etc. are found in Classical Greek texts. Greek word parts, e.g. pre- and postfixes, such as *para-* (alongside), *hypo-* (below) and *meso-* (middle), made important influence on words, which describe localization. Classical Latin terms, on the other hand, were mostly associated with common things, which are related to anatomical structures, i.e. "*tibia*" (tube), "*acetabulum*" (cup-shaped surface) etc. Post-classical Latin influence includes "*-alis*" suffix, which is strong indicator of Postclassical Latin origin, and means related to some area. Nevertheless, modern terminology includes terms, which are basically the translation from ancient languages, e.g. "*balanos*" (Greek) and "*glans*" (Latin). Lysanets et al. [11] show wide spread of special termini in medical practice. Those include special words and phrases, such as "*in vitro*", which means performed outside biological environment, "*mane*" - in the morning (widely used in pharmacy or prescriptions). Phrases usually formed of prepositions (in, ex, per, etc.) and nouns or adjectives in accusative or ablative cases ("*per os*" - by mouth, "*de facto*" - in fact, etc.)

Such multiplicity of terminology influences clinical terms. Burdan et al. [4] make an example of "*highmoritis*" and "*sinusitis*", which describe the same inflammatory process in maxillary sinus, where first one was named after *Highmore's antrum*, but were studied and described earlier. Eponyms provide historical value and cultural traditions into medicine, but they may lack accuracy and lead to misunderstanding in modern practice [4]. Lysanets et al. [11] insist on the fact, that using of medical terminology is impossible without knowing and understanding of basic Latin, because word roots or parts are of Latin or Greek or Latinized Greek origin. Moreover, authors [11] explain such prevalence, worldwide acceptance and usage of Latin termini or word-forms due to their easy learning, shortness and accuracy, which allows users to express their message quickly and clear. Nuetzman et al. [14] describe learning of medical terminology, as one of the most important part of medical education and challenging, and which requires development of methods of better understanding and memorization, such as using of gaming models, word-matching cards, etc. Allibai et al. [1] supports the idea of improving learning comprehension by using of audio material, medical history vignettes, and development of assessment platforms and learning strategies.

Furthermore, Wijnen-Meijer et al. [23] describe medical profession as having terminology globally leading to confusion. The reasons of terminology clarification are globalization and mobility both medical trainees and doctors. Lee et al. [10] note that most develop area of organizing of medical terminology is medical informatics.

As it is stated above, modern computerization allowed making several classifications for medical terminology, in order to

structure and uniform them. Those classifications are MeSH (Medical Subject Headings), SNOMED CT [7,8] (Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms) and UMLS (Unified Medical Language System) Metathesaurus [6,10]. Despite existing classifications, medical terminology becomes complicated and widens, which leads to customization of semantics and formation of newer smaller forms of terms. Topac et al. [20] in their article describe development of computer or Internet-based system of terminology, where patient can access term described in acceptable and easy way in order to adopt medical text and reduce errors due to misunderstanding.

Authors [6,8,17] describe problems of implementation and use of e-systems of medical terminologies, which mainly consist of coding issues. Many terms belong to various categories that in fact may bring confusion in coding; however, e-systems are still effective tool in organization of health care.

Patient-doctor relationships. McCarthy et al. [12] point on importance of health literacy on health outcomes. According to authors, due to development of medicine, concept of health literacy widens and now includes numerous definitions, concept models and descriptions. It mainly consists of two areas, related to oral and print health literacy. Mass computerization and shift to e-health system, significant part of researches mainly focus on written data, on the other hand lacking information about verbal communication.

It is also found, that complexity and duration of speaking of doctor is much bigger than patients' one during routine discussion. Studies suggest that the possible best they to achieve better understanding is to equal speaking pattern to literacy level of patient [12].

It is important to describe importance of clear understanding in practical medicine. Communication of patients with their doctors or other medical specialist remains significant part of treatment and prophylactics. Assis-Hassid et al. [2] discuss that great value from the side of electronic communication. It is noteworthy, that in modern world, great part of communication is held via computers or smartphones.

Nischk D, Merz P [13] are highlighting the fact that in the hospitals of psychiatric profile such patients undergo labeling with a variety of technical terms. It has been figured out that due to "nonreflective usage" of terms common for professionals finally may become "fuzzy in content". In turn, such "shifted" meaning may lead to undesirable formalization and misunderstanding of the mentally deviated persons clinical cases, affect the correctness of psychiatric diagnoses formulation and finally dramatically change the efficacy of treatment [13].

Focusing on patient's needs are basis of patient-centered medicine (PCM). From the beginning of studies, PCM was defined in several ways, such as priority of patient's individuality, or centering on patient's illness [2]. Thus, Assis-Hassid et al. suggest on patient-doctor communication to be the basis of patient centeredness. The same opinion is discussed in Bertakis et al. [3] article where patient-centered approach is defined as preferred way of improving healthcare.

Numerous modern guidelines provide information about proper communication skills to be used in communication with patients. Moreover, achieving of qualification of medical students require passing of communicational assessment [2]. The main reason of formation of such direction in medicine was to improve quality and relationships between physicians and patients, in order to involve actively patients into their treatment.

Difficulties in understanding of medical terms can be observed in patients-doctor relationships, where patients cannot fully understand terminology and thus this influences their quality of life [22]. Wernick et al. [22] show that patients are not able to

fully understand what condition do they have and how to deal with it even speaking with doctor due to terminology. This fact is extremely important in chronic health conditions. In their research, it has been shown that “translation” of secondary health care correspondence for chronic patients improves understanding and patients-doctor relationships. Moreover, written data perceived better than oral ones.

Fage-Butler et al. [5] in their research explain the same position in patients-doctor communications. Improper use of terminology brings misunderstanding in speaking with doctor, and patient-patient communication, leading to decreased satisfaction and emotional stress. Fage-Butler et al. notes that according to guidelines and deontology rules doctors are required to avoid medical terminology as more as it is possible, in order not to bring confusion to patients.

Abundance of medical terms and synonyms to words formed “medical sublanguage”, which sometimes complicates communication. Time management in communication led to appearance of derived forms of terminology thus complicating language, bringing confusion and difficulties in recall and retrieval of information.

Topac et al. [19] discuss that normalization of terms is important to improve connection. The existing tool is lemmatization, which provides bringing the derived words into canonical form. In the case of “medical sublanguage” being highly inflected, this tool helps accurate understanding and diminishes confusion.

The point of *informed consent* is to make patient be able to judge and to be involved in the process of his treatment, to make decisions and understand course and prognosis of his state [15,16,18]. This part of treatment process is unavoidable, and is usually taken before starting the treatment. It was established in order to preserve patients’ rights to make decisions in the situations with his body. Exception can be emergencies [15]. McCarthy et al. [12] state that exceptional importance in clear understanding of medical data in emergencies, where oral communication is preferred over written, and usually there is no time on printed materials, despite researches show greater effectiveness of last one.

The cornerstone of this progressive step is low health literacy of adult population, which also may be caused by complexity of medical sublanguage. Perrenoud et al. [15] reports, that in European countries almost half of adult population lacks health literacy, which can influence adequacy of taking decisions. Inadequate health literacy in different areas, i.e. specific issues, specific populations etc. has adverse effects on health care, e.g. population health status, improper use of medications, increased morbidity and mortality risks [15].

Novel studies [16,18] suggest on low percentage of understanding medical information while signing informed consent. Authors show that only 21–86% of patients could have recalled risks and complications of procedure. At the same time only one third was reported to have read the document and three third had opportunity to ask questions. Study also found that degree of understanding decreased with age of patients [18]. It was stated that communication with doctor as much as overall language literacy, education level etc. significantly affect understanding the information.

Besides that, Schenker et al. [16] report that additional information as written paper, printed materials, audio-visual support greatly improve patients understanding of medical information, hence providing ability to take more weighted decision. Authors insist that accurate and attentive attitude should be applied to patients with lower literacy, poorly or non-English-speaking.

Conclusions. Providing medical care requires complete understanding of medical information by patient to become familiar with his health status and possible manipulations and treatment. In psychiatry this has an exceptional significance. Using of

documents in medical practice, on the one hand is approval of performed medical procedures, on the other is printed information to the patient. Clear understanding of terminology, written in medical documents or provided by doctor, makes patient able to take correct decision and to participate in treatment process. Such scheme of communication leads to improvement both treatment process, communication and confidence.

REFERENCES

1. Allibai M, Khan LM. Weaving together peer assessment, audios and medical vignettes in teaching medical terms. *Int J Med Educ.* 2015;6:172-8.
2. Assis-Hassid S, Reyhav I, Heart T, Pliskin JS, Reis S. Enhancing patient-doctor-computer communication in primary care: towards measurement construction. *Isr J Health Policy Res.* 2015;4:4: doi: 10.1186/2045-4015-4-4.
3. Bertakis KD, Azari R. Determinants and outcomes of patient-centered care. *Patient Educ Couns.* 2011;85(1):46-52.
4. Burdan F, Dworzański W, Cendrowska-Pinkosz M, Burdan M, Dworzańska A. Anatomical eponyms - unloved names in medical terminology. *Folia Morphol (Warsz).* 2016;75(4):413-438.
5. Fage-Butler AM, Nisbeth Jensen M. Medical terminology in online patient-patient communication: evidence of high health literacy?. *Health Expect.* 2016;19(3):643-53.
6. Homo J, Dupuch L, Benbrahim A, Grabar N, Dupuch M. Customization of biomedical terminologies. *Stud Health Technol Inform.* 2012;180:153-8.
7. Hussain S, Sun H, Sinaci A, Erturkmen GB, Mead C, Gray AJ, et al. A framework for evaluating and utilizing medical terminology mappings. *Stud Health Technol Inform.* 2014;205:594-8.
8. Kreuzthaler M, Schulz S. Metonymies in medical terminologies. A SNOMED CT case study. *AMIA Annu Symp Proc.* 2012;2012:463-7.
9. Kucharz EJ. Medical terminology: Its size and typology. *Wiad Lek.* 2015;68(3 pt 2):413-416.
10. Lee Y, Supekar K, Geller J. Ontology integration: experience with medical terminologies. *Comput Biol Med.* 2006;36(7-8):893-919.
11. Lysanets YV, Bieliaieva OM. The use of Latin terminology in medical case reports: quantitative, structural, and thematic analysis. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):45.
12. McCarthy DM, Leone KA, Salzman DH, Vozenilek JA, Cameron KA. Language use in the informed consent discussion for emergency procedures. *Teach Learn Med.* 2012;24(4):315-20.
13. Nischk D, Merz P. From technical terminology to prejudicial platitudes - a cognitive analysis of jargon in psychiatric institutions. *Psychiatr Prax.* 2017;44(6):356-60.
14. Nuetzman AL, Abdullaev Y. Teaching medical terminology using word-matching games. *J Contin Educ Nurs.* 2012;43(7):297-8.
15. Perrenoud B, Velonaki VS, Bodenmann P, Ramelet AS. The effectiveness of health literacy interventions on the informed consent process of health care users: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2015;13(10):82-94.
16. Schenker Y, Fernandez A, Sudore R, Schillinger D. Interventions to improve patient comprehension in informed consent for medical and surgical procedures: a systematic review. *Med Decis Making.* 2011;31(1):151-73.
17. Seerainer C, Sabutsch SW. eHealth Terminology Management in Austria. *Stud Health Technol Inform.* 2016;228:426-30.
18. Sherlock A, Brownie S. Patients’ recollection and understanding of informed consent: a literature review. *ANZ J Surg.* 2014;84(4):207-10.

19. Topac V, Jurcau DA, Stoicu-Tivadar V. Incidence Rate of Canonical vs. Derived Medical Terminology in Natural Language. *Stud Health Technol Inform.* 2015;210:5-9.
20. Topac V, Stoicu-Tivadar V. Patient empowerment by increasing the understanding of medical language for lay users. *Methods Inf Med.* 2013;52(5):454-62.
21. Turmezei TD. The linguistic roots of Modern English anatomical terminology. *Clin Anat.* 2012;25(8):1015-22.
22. Wernick M, Hale P, Anticich N, Busch S, Merriman L, King B. A randomised crossover trial of minimising medical terminology in secondary care correspondence in patients with chronic health conditions: impact on understanding and patient reported outcomes. . 2016;46(5):596-601.
23. Wijnen-Meijer M, Burdick W, Alofs L, Burgers C, ten Cate O. Stages and transitions in medical education around the world: clarifying structures and terminology. *Med Teach.* 2013;35(4):301-7.

SUMMARY

IMPACT OF MEDICAL TERMINOLOGY ON PATIENTS' COMPREHENSION OF HEALTHCARE

Derevianchenko N., Lytovska O., Diurba D., Leshchyna I.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Modern medical practice require close communication both doctors and patients. Development of medicine, especially seen in past decades, promoted changes in medical procedures and documentation, i.e. development of more accurate and valuable informed consent, which is an important part of treatment or diagnostic process. On the other hand, novel researches and achievements in medicine brought new terminology, descriptions and widened medical language, which complicated understanding of information both by practitioners (in any field, including psychiatry), and by patients. Clear understanding of information during diagnostic and treatment process by patients is considered an important factor of success, because researches show increasing of anxiety, depression and indifference, and decrease of involvement of patients in case of incomprehension or misunderstanding of medical information. At the same time, correct insight of information leads to improvement of patient-doctor relationships and is considered as a stimulus to reduction of morbidity and mortality and misuse of health care. Literature analysis have shown both various causes of this and ways to solve this existing problem. Most common ideas include lack of comprehension, low medical literacy and complexity of medical language. Some authors insist on existence of "medical sublanguage", due to plenty of terminology, synonymic words and constructions, which can completely replace "normal" language in some situations. Despite this development, cultural, geographical and historical influence still brings confusion in terminology. Variety of terms, which describe the same structure or process, variety of eponyms, which differ from country to county, frequently bring confusion, especially in patients, who are usually not conceived on what can the information be about. Moreover, in situation of high mobility, those geographical and cultural medical peculiarities are able to confuse even practitioners. This led to development of several classification systems and tools in attempt to equate and classify terminology.

Keywords: medical terminology, healthcare, informed consent.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ В ВОСПРИЯТИИ ПАЦИЕНТАМИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Деревянченко Н.В., Литовская А.В., Дюрба Д.В., Лещина И.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Современная медицинская практика требует тесного общения врачей и пациентов. Развитие медицины, наблюдаемое в последние десятилетия, способствует изменениям медицинских процедур и документации, в частности разработке более точного и значимого информированного согласия, которое является значимой частью лечебного и диагностического процесса. С другой стороны, современные исследования и достижения в медицине внедрили новую терминологию, описания и расширили медицинскую терминологию и мышление, что значительно усложнило понимание информации как пациентами, так и врачами любой специальности, включая психиатрию. Понимание информации в период диагностики и лечения пациентом считается значимым фактором успеха, так как исследования показывают повышение тревожности, депрессии и безразличия, а также снижения коэффициента вовлеченности пациентов в случае непонимания либо неверного понимания медицинской информации. Изучение и анализ релевантной литературы определили возможность решения проблемы. Недостаток понимания, низкая медицинская грамотность со стороны больных и сложность «медицинского субязыка» приводят к непониманию между врачом и пациентом, что отрицательно влияет на процесс лечения. Некоторые авторы настаивают на существовании «медицинского субязыка», образованного разнообразием терминологии, синонимических конструкций и слов, которыми можно заменить разговорные фразы. Несмотря на подобное развитие, культурное, географическое и историческое влияние даже в наши дни может принести путаницу в терминологии. Разнообразие терминов, которые описывают один и тот же процесс или структуру, эпонимов, которые различаются по географическому признаку, часто приносит недопонимание среди пациентов и практикующих врачей. Вышеизложенное диктует необходимость создания нескольких классификационных систем и инструментов с целью уравнивания и классифицирования терминологии.

რეზიუმე

სამედიცინო ტერმინოლოგიის მნიშვნელობა პაციენტების მიერ სამედიცინო დახმარების აღქმაში

ნ. დერევიანჩენკო, ა. ლიტოვსკაია, დ. დიურბა, ი. ლეშჩინა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

თანამედროვე სამედიცინო პრაქტიკა მოითხოვს მჭიდრო კავშირის არსებობას ექიმსა და პაციენტს შორის. მედიცინის განვითარება, რომელიც სწრაფი ტემპით მიმდინარეობს ბოლო 10 წლის განმავლობაში, იწვევს სამედიცინო პროცედურების და დოკუმენტაციის სწრაფ ცვლას. ხდება ახალი ტერმინოლოგიის, ახალი სამედიცინო აზროვნების შემოტანა და დანერგვა.

აღნიშნული უდაოდ ართულებს ექიმის და პაციენტის ურთიერთობას და ხელს უშლის შედეგიანი და ადეკვატური მკურნალობის ჩატარებას.

აქედან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თანამედროვე სამედიცინო ენის პრობლემების შესწავლა და ახალი ტერმინოლოგიის სამედიცინო პრაქტიკაზე გავლენის განსაზღვრა მედიცინაში, კერძოდ, პსიქიატრიაში.

ავტორების მიერ შესწავლილია რეტროსპექტული და მიმდინარე სამეცნიერო წყაროები, გაანალიზებულია სამედიცინო წიგნიერების საკითხი, როგორც მკურნალ ექიმებში, ასევე ავადმყოფებში. სამედიცინო უახლესი ლიტერატურის გაანალიზების და სინთეზის საფუძველზე ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ტერმინების, ეპონიმების მრავალფეროვნება მოითხოვს ახალი კლასიფიკაციური სისტემების შექმნას.

* * *